

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И.ГЕОРГИЕВСКОГО

На правах рукописи

Савченко Алексей Владимирович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВЫХ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ
ГЛАУКОМЫ**

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

14.01.07 – Глазные болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Н. В. Иванова

Симферополь – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Этиология и патогенез вторичной неоваскулярной глаукомы.....	13
1.2. Лазерное и хирургическое лечение вторичной неоваскулярной глаукомы.....	20
1.3. Операционные и послеоперационные осложнения и их профилактика...	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Материал клинических исследований.....	41
2.2 Методы клинических исследований.....	45
2.3 Методы хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы..	48
2.4 Послеоперационное лечение.....	98
2.5 Новый метод профилактики геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы с включением интерферонотерапии.....	50
2.6 Материал и методы иммуноферментных исследований	
2.6.1. Материал иммуноферментных исследований.....	52
2.6.2. Методы иммуноферментных исследований.....	53
2.7 Методы статистических исследований.....	54
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ	56
3.1 Ближайшие результаты комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы	56
3.2 Отдаленные результаты комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы.....	64

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА И КОМПОНЕНТОВ ФИБРИНОЛИЗА – ТКАНЕВОГО ПЛАЗМИНОГЕНОВОГО АКТИВАТОРА И ИНГИБИТОРА АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА I ТИПА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ.....	72
4.1 Исследование уровня трансформирующего фактора роста $\beta 2$ в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС	72
4.2. Исследование показателей фибринолиза – тканевого плазминогенового активатора и ингибитора активации плазминогена I типа в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС	75
4.3. Влияние TGF- $\beta 2$ и факторов фибринолиза (t-РА и PAI-1) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС на частоту и особенности развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения.....	80
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОГО МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ ПОСЛЕ ТРОМБОЗА ЦВС.....	96
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Орган зрения – это наиболее важный для человека канал получения информации об окружающем мире. С поражением или утратой какой-либо его части страдает качество жизни ввиду потери ориентации в пространстве, моральное, семейное и материальное благополучие. Сохранение зрительных функций является важной составляющей трудоспособности каждого человека и основой его социальной адаптации в обществе. Проблема влияния инвалидности вследствие глазных заболеваний на социум актуальна во всем современном мире [67, 349].

Литературные данные последних лет свидетельствуют об увеличении количества людей с глаукомой в мире. По мнению многих исследователей ожидается рост этой офтальмопатологии на земном шаре с 64 млн до 76 млн в 2020 году и 111 млн в 2040 году. В странах Африки и Азии частота встречаемости выше, чем в остальном мире [322, 278]. В проведенных исследованиях на протяжении многих лет было установлено, люди африканского происхождения имеют повышенный риск развития глаукомы, а также роль экологических и генетических факторов в ее развитии [324, 216, 347, 123, 320].

По инициативе МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца в 2003г. в рамках программы ВОЗ - «Зрение - 2020. Право на зрение», был создан Российский национальный комитет по предупреждению слепоты, которым разработана целевая программа «Ликвидация слепоты вследствие глаукомы». Однако результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости и инвалидности вследствие глаукомы, что связано с отсутствием четкой организационной региональной системы для раннего выявления и эффективного лечения данного заболевания в конкретном регионе РФ, а также с увеличением доли

старших возрастных групп [7, 8, 38, 20, 39, 48, 59, 79]. Удельный вес глаукомы как причины слепоты в РФ возрос с 14 до 29% (1997 и 2013 гг. соответственно) [72]. На сегодняшний день в большинстве регионов России глаукома является основной причиной первичной инвалидности вследствие заболеваний глаз, составляя от 23 до 57% всех случаев выхода на инвалидность [26, 59, 60, 83, 88]. Доля вторичной глаукомы составляет 24-40% [80]. Вторичная неоваскулярная глаукома (НВГ) отличается особой тяжестью и, как правило, быстрой и полной потерей зрительных функций [15, 19, 42]. По данным разных авторов, 24-39% всех удалений глазного яблока выполняется в первую очередь у больных неоваскулярной глаукомой [109]. Основной причиной развития в 30-40% случаев является пролиферативная диабетическая ретинопатия и ишемическая форма тромбоза центральной вены сетчатки [55, 56, 85, 150, 303].

Основным методом лечения неоваскулярной глаукомы, вследствие ее резистентности к медикаментозной гипотензивной терапии является хирургический [2, 12, 18, 22, 24, 41]. Литературные данные свидетельствуют о том, что существующие хирургические методы у 50-55 % больных НВГ сопровождаются геморрагическими осложнениями и закрытием фиброзной тканью сформированных дренажных зон. Прогрессирующее ухудшение гидродинамики глаза в послеоперационном периоде приводит к нестабильности ВГД, утрате зрительных функций полной потере зрения и даже гибели глаза [3, 11, 45].

Фистулизирующие вмешательства повышают эффективность лечения неоваскулярной глаукомы до 40-50 %. Комбинированные операции показали себя эффективными в 70% [96].

К сожалению, существующие методы лечения направлены преимущественно на снятие болевого синдрома и снижение высокого внутриглазного давления в большинстве случаев малоэффективны из-за

недостаточного знания патогенеза данного заболевания, что определило цель нашего исследования [27, 28, 35, 109]. Достаточно хорошо изучена взаимосвязь гипоксии сетчатки и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС, VEGF) в патогенезе НВГ. Однако, единая концепция решения данной проблемы – отсутствует. [13, 14, 17, 123, 141, 223, 204, 338].

Цель исследования

Повышение эффективности хирургического лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатки.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность, ближайшие и отдалённые результаты комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатки.

2. Изучить наличие и уровень TGF- β 2 в стекловидном теле глаз с вторичной неоваскулярной глаукомой и его связь с характером и частотой послеоперационных осложнений.

3. Изучить наличие и уровень факторов фибринолиза (тканевого плазминогенового активатора (t-PA) и ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1)) в стекловидном теле у больных вторичной неоваскулярной глаукомой и их связь с характером и частотой послеоперационных осложнений.

4. Провести анализ установленных изменений биохимического состава стекловидного тела у пациентов с послеоперационными осложнениями, на основании которого предложить медикаментозную профилактику развития осложнений после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы.

5. Оценить эффективность предложенного метода профилактики осложнений после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы.

Научная новизна исследования

1. Расширены научные данные о регуляции сосудистого эндотелия органа зрения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатки.

2. Дополнены научные знания о системе фибринолиза больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатки, получены референтные интервалы.

3. Установлено, что одним из механизмов развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения было нарушение регуляции TGF- β 2 в стекловидном теле; его уровень является объективным критерием прогнозирования этих осложнений. Высокий уровень TGF- β 2 является фактором риска развития геморрагических осложнений и прогрессирования неоваскуляризации с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны.

4. Установлено, что нарушения в системе фибринолиза стекловидного тела больных неоваскулярной глаукомой являются одним из факторов риска развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны. Определены уровни t-PA и PAI-1 при которых возрастает частота послеоперационных геморрагических осложнений и прогрессирования неоваскуляризации с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны.

5. Разработан метод профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза после комбинированного хирургического лечения неоваскулярной глаукомы, в виде интерферонотерапии.

Практическая значимость работы

Разработан и внедрен в практику метод профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза после комбинированного хирургического лечения неоваскулярной глаукомы, в виде интерферонотерапии – приема внутрь рекомбинантного интерферона альфа-2 β по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней и инстилляций рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней, позволивший статистически значимо снизить риск развития геморрагических осложнений в среднем на 73%, снизить частоту прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза на 57% и 50% соответственно, улучшить остроту зрения и сохранить на дооперационном уровне или расширить поля зрения в среднем на 98%, улучшить гипотензивные результаты на 48% в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения. Так же нами разработан метод прогнозирования геморрагических осложнений и прогрессирования процессов неоангиогенеза на переднем и заднем отрезке глаза после хирургического лечения ВНВГ на основе определения уровня TGF- β 2 в стекловидном теле, аспирированного в ходе операции.

Методология и методы диссертационного исследования:

Диссертация выполнена в рамках НИР кафедры офтальмологии стоматологического факультета Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Проведение исследования одобрено Этическим Комитетом, по результатам итоговой проверки не выявлено нарушений прав пациентов (протокол заседания №6 от 06.06.2018г). В ходе нерандомизированного одноцентрового проспективного контролируемого клинического исследования

применялись общеклинические, офтальмологические (визометрия, периметрия, тонометрия, тонография, офтальмоскопия, кератометрия биомикроскопия, гониоскопия, сонография), иммуноферментные (уровень TGF- β 2, t-PA, PAi-1 в стекловидном теле), клинические наблюдения за пациентами после выполнения комбинированного хирургического лечения, методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оклюзии вен сетчатой оболочки приводят к развитию неоваскулярной глаукомы в 30-40 % случаев. Из всех форм глауком неоваскулярная глаукома наиболее тяжёлая в своём прогнозе; Фистулизирующие, дренирующие и циклодеструктивные операции нормализуют внутриглазное давление лишь в 50 % случаев, комбинированные – в 70 % случаев. Частота послеоперационных осложнений достигает 75 %.
2. Основными причинами неудовлетворительного гипотензивного и визуального результатов комбинированного хирургического лечения были прогрессирование неоваскуляризации переднего (60%) и заднего отделов глаза (41%) и геморрагические осложнения (20%).
3. Одним из механизмов развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного хирургического лечения были нарушения в системе фибринолиза (t-PA, PAI-1), а также регуляции TGF- β 2 в стекловидном теле.
4. На основании проведенных офтальмологических и иммуноферментных исследований разработан метод профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы, позволивший статистически

значимо снизить риск их развития, а также улучшить функциональные и гипотензивные результаты.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором совместно с научным руководителем рассмотрена и определена идея научного исследования. В процессе работы самостоятельно сформулированы цель и задачи диссертационной работы, методология работы, проведены клинические исследования и хирургическое лечение больных вторичной неоваскулярной глаукомой, проведён поиск научной литературы, подготовлены печатные работы, произведено 152 операции и клинические наблюдения за этими пациентами.

Статистическая обработка, анализ клинических результатов, формулирование научных положений и выводов на основе полученных данных проведено автором самостоятельно

Иммуноферментные исследования выполнялись автором в Центре коллективного пользования научным оборудованием Медицинской академии им. С.И.Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» «Молекулярная биология».

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Работа выполнена с достаточным и репрезентативным объемом выборок. Методологическая часть работы выполнена по стандартизированному дизайну на материале, достаточном для выполнения поставленных задач. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое и лабораторное оборудование. Анализ результатов работы выполнен с использованием современных методов сбора и обработки научных данных.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: Научно-практической конференции с

международным участием «Филатовские чтения» (Одесса, 2014); Донецкого областного научного общества офтальмологов (2013, 2014), Научно-практической конференции с международным участием «Азаровские чтения: нейроофтальмология, патология сетчатки» (г. Судак 2015, 2016, 2017гг), Крымского общества офтальмологов (г. Симферополь 2014,2015,2016,2017,2018гг)

Апробация проведена на межкафедральном совещании стоматологического факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», протокол №38 от 14.03.2019 года и работа рекомендована к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – Глазные болезни.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследований внедрены в работу ООО «Центр лазерной микрохирургии глаза», ООО «Этель» и Центра микрохирургии глаза республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко, Симферополь.

Основные положения работы включены в программу лекций и практических занятий кафедры офтальмологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, Симферополь.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 журнальных статей (3 из них в журналах рекомендованных ВАК РФ для публикаций диссертационных исследований), а также 1 тезисы в материалах международной конференции.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах компьютерного текста, содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и

методы исследования, а также главы, отражающие результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 353 источника (103 отечественных и 250 зарубежных). Также работа иллюстрирована 30 таблицами.

ГЛАВА 1

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ

(обзор литературы)

1.1 Этиология и патогенез вторичной неоваскулярной глаукомы

В современную офтальмологию термин «неоваскулярная глаукома» (НВГ) ввел D.I. Weiss с соавт. В 1963 году. Более 40 заболеваний имеют прямую связь с неоваскулярной глаукомой, в том числе сахарный диабет, окклюзия центральной вены сетчатки и глазной ишемический синдром. В 1866 году С.А. Robertson впервые описал НВГ, которая развилась вследствие окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС). Через пять лет в 1871 г. А. Pagenstecher предложил термин «геморрагическая глаукома» для глаукомы, возникшей после «апоплексии сетчатки» – окклюзии ЦВС по современной классификации. Наличие новообразованных сосудов радужки у больных с окклюзией ЦВС первым описал в 1906 г. G. Coats. В тоже время подобную клиническую картину у пациентов с диабетом наблюдал R. Salus и назвал это состояние «диабетический рубеоз радужки». В последующих исследованиях авторы, описывая клинику НВГ, используют термины «тромботическая», «застойная», «геморрагическая», «диабетическая геморрагическая». Со временем закрепился термин «неоваскулярная глаукома», как наиболее точно характеризующий во всех случаях эту определенную форму глаукомы [97, 123, 284, 312]. По данным исследователей разных лет около 97% случаев развития неоваскулярной глаукомы связаны с ишемией сетчатки и только 3% с воспалительными процессами [201, 206, 312]. Ишемия сетчатки, развивающаяся при сосудистых заболеваниях, запускает выработку и распространение факторов роста эндотелия сосудов, интерлейкинов и других факторов, которые потенцируют процесс ангиогенеза и, в конечном счете, приводят к неоваскуляризации радужной оболочки и образованию

фиброваскулярной мембраны в области угла передней камеры. Обструкция трабекулярной сети новообразованными сосудами, формирование периферических передних синехий препятствуют свободному оттоку внутриглазной жидкости, что вызывает повышение внутриглазного давления (ВГД) [14, 34, 86].

Такие заболевания как отслойка сетчатки, терминальные стадии первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы, воспалительные заболевания (увеит, эндофтальмит, симпатическая офтальмия), болезнь Коатса, геморрагические заболевания сетчатой оболочки, болезнь Илза, серповидно-клеточная ретинопатия, ретролентарная фиброплазия, внутриглазные опухоли (меланома, ретинобластома, гемангиома), болезнь Норри, синдром Стиклера, ретиношизис в ряде случаев также могут сопровождаться неоваскуляризацией радужки и развитием НВГ [281, 292, 302]. В литературе встречаются данные о развитии рубеоза радужки и НВГ в 13 % случаев при обструктивных поражениях каротидных артерий, каротидно-кавернозном соустье, гигантоклеточном артериите т.е. при сосудистых заболеваниях, сопровождающихся синдромом глазной ишемии [146, 281, 292, 302].

Диабетическая ретинопатия и окклюзирующие заболевания сосудов сетчатки (тромбоз ЦВС, окклюзия ЦАС) являются основными причинами развития неоваскулярной глаукомы. Частота развития рубеоза радужки среди пациентов с сахарным диабетом 1-17 %, а при наличии диабетической ретинопатии эта цифра достигает 33-64 % [126, 161, 236, 263]. Неоваскулярная глаукома при развивается в 13-22 % случаев [236, 263, 338]. Некоторые авторы отмечают связь рубеоза радужки и неоваскулярной глаукомы с окклюзией центральной артерии сетчатки (ЦАС) и наблюдали рубеоз в 16,6 и 18,2 % случаев [170, 169].

Частота развития НВГ при тромбозе ЦВС по литературным данным

составляет 12-42 %, а при поражении ветвей ЦВС от 1 до 3 % [127, 176, 222, 289, 310]. С появлением флюоресцентной ангиографии сетчатки, окклюзионные поражения ЦВС и ее ветвей стали классифицировать на ишемический и неишемический типы окклюзий [193, 221, 222]. При ишемическом типе окклюзии ЦВС рубеоз радужки наблюдался в 60% случаев, тогда как при неишемическом – лишь у 1% больных [321].

Клиническая картина, патофизиология и патанатомия НВГ практически идентична независимо от первопричины. Данные флюоресцентной ангиографии также мало отличаются при НВГ при всем многообразии заболеваний, повлекших за собой ее развитие.

Выделяют следующие стадии неоваскулярной глаукомы:

- Прерубеотическая стадия. Изменения происходят в заднем сегменте глаза, наблюдается появление новообразованных сосудов, мягких экссудатов, зон ишемии, наличие которых подтверждается данными ангиографии. Внутриглазное давление и гидродинамические показатели в норме.
- Рубеоз радужки (преглаукома). На этой стадии неоваскуляризацию радужной оболочки и угла передней камеры (УПК) уже можно выявить с помощью клинических исследований. Наблюдается дефицит кровоснабжения глаза, снижается коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ).
- Вторичная глаукома с открытым УПК. Основным признаком этой стадии является выраженный рубеоз радужки и УПК, внутриглазное давление повышено. Диагностируются фиброваскулярные мембраны на передней поверхности радужной оболочки и в УПК, чем объясняется задержка жидкости внутри глаза и повышенное давление.

- Вторичная глаукома с закрытым УПК. Основными признаками этой стадии являются характерное уплощение радужной оболочки, сокращение фиброваскулярной мембраны с формированием плоскостных гониосинехий [294, 304, 305].

На сегодняшний день патогенез развития вторичной неоваскулярной глаукомы основывается на теории связанной с ретинальной гипоксией и вазопротиферативным фактором, существование которого еще в 1948 году предположил I.C. Michaelson, назвав его «фактор-Х» [15, 14, 123, 141, 223, 247, 254, 338]. Исследователи предполагали существование ангиогенного фактора, который имел биохимическую природу, вырабатывался сетчатой оболочкой и стимулировал возникновение и развитие новых сосудов в ней, а также проникал в передний сегмент глазного яблока и стимулировал развитие сосудов на радужке [102, 205]. В последующих исследованиях было изучено и выделено несколько ангиогенных факторов.

Ангиогенез – многоступенчатый процесс, который начинается с продукции сосудистых факторов роста в пораженной ткани. В последующем они соединяются с рецепторами, расположенными на эндотелии сосудов, что приводит к активации гена экспрессии эндотелиальных клеток в проангиогенные молекулы. Эндотелиальные клетки осуществляют инвазию в окружающие ткани, мигрируют и, пролиферируя, формируют сосудистую стенку новообразованных сосудов. Затем происходит стабилизация новых кровеносных сосудов пристеночными клетками [120, 172].

К возможным вазопротиферативным веществам относятся: фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor – FGF), трансформирующий фактор роста- α (transforming growth factor- α – TGF- α), трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor- β – TGF-

β), фактор пигментного эпителия (pigment epithelium derived factor – PEDF), фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor- α – TNF- α), интерлейкины и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF).

Фактор роста фибробластов запускает процессы митоза и хемотаксиса в клетках эндотелия. Его присутствие в тканях глаза вызывает пролиферацию клеток пигментного эпителия сетчатки, эндотелия сосудов и фибробластов [158, 181, 291, 313, 328].

Действие трансформирующего фактор роста-α опосредовано фактором роста эндотелия сосудов, экспрессию которого он стимулирует. Также он имеет прямое влияние на увеличение сосудистой проницаемости.

Трансформирующий фактор роста-β взаимодействует со специфическими рецепторами на мембранах эндотелиальных клетках сосудов, пигментного эпителия сетчатки, моноцитов и макрофагов. При этом запускаются процессы продуцирования интерлейкинов и фактора некроза опухолей, происходит фиброваскулярная пролиферацию [66, 285, 343].

Фактор пигментного эпителия обладает ингибирующим действием на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, на ретинальную и хориоидальную неоваскуляризацию [167, 253]. Исследователями определено достоверное снижение концентрации PEDF и повышение концентрации VEGF во внутриглазной жидкости у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией [261, 317].

Фактор некроза опухолей α по данным многих исследователей также принимает участие в процессе неоваскуляризации [105, 229, 291, 345].

Интерлейкины, в частности интерлейкин-6 (IL-6). Усиливают действие VEGF и TGF-β и повышают сосудистую проницаемость, способствуя

миграции эндотелиальных клеток и распространению неоваскуляризации [154, 228, 291].

Фактор роста эндотелия сосудов. Согласно современных представлений о неоангиогенезе, ему принадлежит основная роль в процессе неоваскуляризации и развитии НВГ [119, 232, 238, 272, 273, 325, 329]. Повышение уровня VEGF в стекловидном теле и внутриглазной жидкости было зафиксировано в глазах с активной неоваскуляризацией радужки, сетчатой оболочки и зрительного нерва [116, 119, 142, 238, 329].

VEGF является полипептидом, который образуется в клетках сетчатой оболочки. Экспериментально рядом авторов было доказано, что уровень вырабатываемого ангиогенного фактора значительно повышается, когда клетка находится в состоянии гипоксии и что VEGF является единственным сосудистым эндотелиальным митогеном, чей уровень повышается в культуре ретинальных клеток в условиях гипоксии [304]. Этиологическая роль сосудистого эндотелиального фактора в развитии внутриглазной неоваскуляризации ассоциированной с ретинальной ишемией изучалась на животных [117, 249]. В ряде работ исследователи при интравитреальном введении в нормальные, неишемизированные глаза обезьян человеческого рекомбинантного VEGF (VEGF 165) наблюдали развитие невоспалительной неоваскуляризации радужки. Дальнейшее поддержание его концентрации в глазу приводит к усилению неоваскуляризации в передней камере глаза с формированием эктропиона пигментного эпителия. При закрытии угла передней камеры сетью новообразованных сосудов наступает декомпенсация офтальмотонуса. А при его инактивации специфическими нейтрализующими антителами предотвращается и обретает обратное развитие неоваскулярный ответ [325].

При гистопатологическом исследовании энуклеированных глаз с

НВГ была определена активность VEGF в наружном и внутреннем ядерных слоях сетчатки, а также в слое ганглиозных клеток в зонах ишемизированной сетчатки [272].

В условиях ретинальной гипоксии клетки эндотелия сосудов активно пролиферируют и мигрируют в межклеточное пространство, формируют морфологический субстрат новообразованных сосудов [175, 176, 207]. В экспериментальной модели НВГ после тромбоза ЦВС на глазах обезьян было отмечено, что неоваскуляризации радужки предшествовало расширение ее нормальных сосудов и повышение метаболизма в их эндотелии [207]. Повышенный уровень VEGF в сосудах сетчатки и хориоидеи оказывает влияние на ангиогенез и повышение сосудистой проницаемости, посредством усиления коллагеназной активности, миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [291, 309, 332].

Таким образом, патогенез НВГ состоит из таких звеньев как выработка вазопротеративных факторов, которая возникает в ответ на ишемию и гипоксию сетчатки, а также превалирование стимуляторов ангиогенеза над их ингибиторами. Под воздействием ангиогенных факторов запускаются процессы миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, что приводит к развитию и росту незрелых сосудов в сетчатке, сосудистой оболочке и зонах оттока ВГЖ в углу передней камеры - трабекулярной сети и у корня радужки. Дальнейшее прогрессирование неоангиогенеза сопровождается признаками аутоиммунного воспаления и формированием фиброваскулярных мембран. Сокращение этих мембран приводит к эктропиону пигментного листка радужки, деформации зрачка, механическому блокированию УПК и декомпенсации офтальмотонуса. На фоне выраженного болевого синдрома происходит гибель ганглионарных клеток и атрофия зрительного нерва [96].

Также в литературе встречаются сообщения об изолированной неоваскуляризации переднего отрезка глаза. Эта проблема остается малоизученной на сегодняшний день, и основная роль в патогенезе неоангиогенеза отводится ишемизации передних отделов сосудистой оболочки вследствие повреждения задних длинных цилиарных артерий [31, 61, 146, 292].

Важную роль в патогенезе неоваскулярной глаукомы играют нарушения биохимического статуса органа зрения [15, 17, 32, 40, 64, 88]. По данным литературы биохимические изменения как крови, так и внутриглазной жидкости коррелируют как со стадией, так и с клиническими проявлениями вторичной неоваскулярной глаукомы. Дисметаболическая форма эндогенной гипероксии и метаболический ацидоз при НВГ, как полагает ряд исследователей, могут быть повреждающими факторами и стимулировать неоангиогенез [43, 44].

1.2 Лазерное и хирургическое лечение вторичной неоваскулярной глаукомы

Существует два основных направления в терапии неоваскулярной глаукомы. Во-первых, это адекватное воздействие на основное заболевание, ответственное за появление рубеоза, во-вторых – целенаправленная симптоматическая терапия. В большинстве случаев она направлена на подавление развивающейся ишемии сетчатки.

Профилактика начальных стадий НВГ сводится к проведению панретинальной лазеркоагуляции (ПРЛК). Ее механизм действия связывают с разрушением пигментного эпителия (ПЭС) ишемизированных зон сетчатки, где происходит продукция VEGF, запускающего весь каскад неоангиогенеза. После проведения ПРЛК вероятность неоваскуляризации радужки в глазах с диабетической

ретинопатией или окклюзией ЦВС достоверно снижается, нормализуется толщина и архитектоника центральной зоны сетчатки, что благоприятно сказывается на зрительных функциях. Также наблюдается тенденция к обратному развитию новообразованных сосудов как на глазном дне, так и в переднем отрезке глаза [207, 220, 223, 237, 321, 338]

При окклюзии ЦВС оптимальным считается проведение ПРЛК в прерубеотическую стадию НВГ. Не всегда лазеркоагуляция предотвращает развитие неоваскулярных осложнений. Причинами низкой эффективности считается снижение прозрачности оптических сред глаза вследствие сопутствующих изменений в стекловидном теле и хрусталике, а также недостаточная суммарная площадь наносимых коагулятов [267, 255, 338]. При наличии новообразованных сосудов на глазном дне, у большинства больных в результате проведенной ПРЛК удается инициировать регресс неоваскуляризации и предотвратить развитие НВГ [192, 220, 223, 237]. Однако, по результатам других ретроспективных исследований эффективность данной процедуры после окклюзии ЦВС составила лишь 37% [176].

При компенсированном ВГД на ранних стадиях рубеоза радужки рекомендуется незамедлительная комплексная лазерная хирургия на переднем и заднем отрезках глаза. Проводится фотокоагулирование новообразованных сосудов радужки и УПК в ходе гониопластики и максимально возможной ПРЛК. Процедура не лишена типичных осложнений в ходе операции: гифема, ирит, транзиторное повышение ВГД. Стабилизация процесса в отдаленные сроки наблюдения была отмечена лишь в 51,3 %, но у пациентов с 3 и 4 стадией НВГ и выраженной фиброваскулярной пролиферацией лечение данным методом показало крайне низкую эффективность. [98].

Проведение лазерных вмешательств требует идеальной визуализации

области воздействия и может быть ограничено прозрачностью оптических сред и состоянием зрачка. Если прозрачность роговицы и хрусталика позволяют локализовать ресничные отростки, возможно проведение транспупиллярной аргон-лазерной коагуляции в условиях лазерного кабинета под визуальным контролем на щелевой лампе при помощи контактной трехзеркальной линзы Гольдмана. Дозирование эффекта от операции достигается регулировкой параметров работы лазера: размера светового пятна (50-100 мкм), мощности (700-1500 мВт), времени экспозиции (0,05-0,25 с), количества аппликаций на каждый отросток до получения видимого эффекта коагуляции (3-5). Также вариабельность количества цилиарных отростков, подвергаемых воздействию энергии лазера за одну процедуру, позволяют плавно достигать гипотензивного эффекта и при необходимости усиливать его в ходе повторных вмешательств [169, 182, 183]. В некоторых далекозашедших случаях НВГ, визуализировать цилиарные отростки позволяют колобомы радужки и ретракция зрачкового края [209].

При сохранности оптических сред есть возможность проведения эндолазерной ЦФК в ходе витреленсэктомии или микроинвазивной задней закрытой витрэктомии под визуальным контролем с помощью операционного микроскопа с бесконтактными системами визуализации глазного дна. Технология более сложная, требует оснащения операционной дорогостоящим современным оборудованием, наличия одноразовых лазерных эндозондов малых калибров, наличия у хирурга навыков работы на заднем отрезке глаза и помощи ассистента для осуществления склерокомпрессии. Эндолазерная ЦФК помимо типичных осложнений сопряжена с риском осложнений витреоретинальной хирургии, тем не менее, нормализация ВГД достигается в 75% случаев в отдаленные сроки наблюдения [271, 352]. Для доступа к цилиарному телу

при грубых помутнениях роговицы и хрусталика возможно применение эндолазерной ЦФК с эндоскопической визуализацией как в чистом виде, так и в ходе эндоскопической витрэктомии. Для этого метода применяют эндозонд с камерой, лазером и осветителем – три в одном. В ходе операции производят склеротомию или установку одноразового порта необходимого диаметра (1,0- 0,5 мм) в проекции плоской части цилиарного тела с противоположной стороны от предполагаемой зоны воздействия [300, 301]. Монокулярное изображение с экрана камеры эндоскопа ограничивает применение данного метода не только в хирургии глаукомы, но и в витреоретинальной хирургии, для человека с бинокулярным зрением сложно офтальмоскопически контролировать объем, глубину и расстояния до структур глаза, что может привести к ятрогенным повреждениям.

В ситуациях, когда невозможно добиться достаточной визуализации в лазерной хирургии применяют трансклеральный подход для воздействия на область цилиарного тела. Методика называется трансклеральная циклофотокоагуляция (ТС ЦФК). Современные Nd:YAG и диодный лазер генерируют излучение в ближней инфракрасной части спектра, которое практически не поглощается склерой и цилиарными мышцами, а воздействует на клетки эпителия цилиарного тела [283, 286, 308, 335]. ТС ЦФК относится к циклодеструктивным вмешательствам, однако, на основании данных гистологических исследований выделяют несколько механизмов действия: прямое воздействие на цилиарный эпителий и его деструкция; повреждение цилиарных сосудов с последующей атрофией цилиарных отростков, что приводит к снижению продукции внутриглазной жидкости [175, 189, 290]. Также отмечается усиление оттока ВГЖ после процедуры ТС ЦФК, что объясняется расширением увеосклеральных и трансклеральных

путей фильтрации за счет локального сокращения (коагуляции) соседних участков [125, 230, 288, 289]. Техника процедуры практически идентична при использовании обоих видов лазеров, тем не менее излучение диодного лазера обладает большей способностью абсорбироваться меланином, благодаря этому максимальное воздействие происходит в зоне цилиарного эпителия с минимальным повреждением сосудов и мышц. Диодный лазер более надежен и прост в эксплуатации, более компактен и мобилен, дешевле и более долговечен по сравнению с Nd:YAG-лазером [21, 25, 58, 75, 129, 316].

ЦФК может проводиться контактным методом в условиях малой операционной либо бесконтактно при помощи щелевой лампы с интегрированным лазером в условиях кабинета офтальмолога.

Бесконтактные методы ТС ЦФК менее инвазивны и не столь требовательны к условиям проведения операции по сравнению с контактными. Фокусирование лазерного луча в проекции цилиарного тела производят на конъюнктиве, а затем смещают фокус внутрь на 1 мм. Обычно проводится 30-40 аппликаций, равномерно распределенных по всей окружности, избегая 3х и 9ти часов; мощность 1200 мВт, экспозиция 0,09 – 0,9 с [195].

Контактные методики ТС ЦФК проводят в условиях малой операционной с использованием лазерного зонда, соединенного посредством оптоволоконного провода с источником излучения. Процедура проводится под ретробульбарной анестезией, так как цилиарное тело имеет хорошую чувствительную иннервацию, а применяемые параметры работы лазеров обладают болезненным повреждающим воздействием. Техника операции: наконечник зонда, соединенного оптоволоконном с источником излучения, позиционируется в 1 мм от лимба перпендикулярно к поверхности склеры, затем

продвигается по окружности на 360°, избегая зоны 3х и 9ти часов для исключения повреждения цилиарных артерий. Дозирование гипотензивного воздействия осуществляется регулировкой уровня мощности, как правило, от 4 до 9 Вт, регулировкой продолжительности импульса (0,5-0,7 сек), а также количеством аппликаций (16-40) и их протяженностью по окружности. В целом вся процедура занимает около 5 минут [117, 173, 234].

Результаты лечения при ТС ЦФК переменны у разных авторов. Эффективность диодной лазерной коагуляции при лечении рефрактерных глауком составляет 55-84% [21, 25, 58, 62, 75, 89, 129, 215, 276, 316]. Через 1 год после ТС ЦФК по поводу НВГ с использованием диодного лазера снижение ВГД по сравнению с исходным на 20% регистрировалось в 43,3%, а к третьему году наблюдения – в 31,1% оперированных глаз. Полная нормализация офтальмотонуса была достигнута лишь в 31,0 % случаев через 1 год и в 28,9 % через 3 года после операции [49]. Гипотензивный эффект лечения рефрактерной глаукомы Nd:YAG-лазерной ЦФК сопоставим с диоднолазерной ЦФК. При проведении бесконтактной методики положительный результат получен в 44-68 % случаев [105, 135, 158, 208, 260, 275]. Тогда как полная нормализация ВГД спустя 1,5 года после операции наблюдается в 37,5 % случаев [141]. При хирургическом лечении вторичной НВГ Nd: YAG-лазерной ТС ЦФК контактным методом, нормализацию ВГД в отдаленные сроки наблюдения регистрировали в 41-65 % случаев [25, 58, 99, 129, 142, 215, 276, 316, 351].

На терминальных стадиях НВГ проведение лазерных методов лечения и профилактики ограничены низкой прозрачностью оптической среды и ригидностью зрачка. Такие пациенты уже перенесли безуспешные фистулизирующие операции или имплантации дренажных устройств,

ВГД остается декомпенсированным, выражен болевой синдром, а зрительные функции близки к нулевым. Некоторые авторы в таких ситуациях прибегают к более грубым циклодеструктивным вмешательствам – криоретинопексии в сочетании с циклокриопексией, считая такое воздействие оправданным [14, 27, 53, 152, 236]. Механизм действия основан на формировании очага локального отморожения (ишемический некроз) цилиарного тела, происходит гибель клеток и прекращается продукция водянистой влаги [139, 155, 202].

Литературные данные свидетельствуют о большом количестве методов охлаждения цилиарного тела [1, 134, 145, 164, 165, 210, 256, 275]. Операции проводятся под ретробульбарной анестезией через конъюнктиву или через склеру, предварительно отсепаровав слизистую с теноновой оболочкой от лимба. В ходе операции производится аппликация с вдавлением склеры специальным криозондом диаметром 1,5 – 6 мм в области цилиарного тела (1-1,5 мм от лимба) [246]. Параметры температуры и экспозиции при проведении криодеструкции устанавливаются дифференцировано в ходе операции, исходя из диаметра наконечника, индивидуальной устойчивости тканей к холоду, скорости охлаждения и оттаивания ткани [85, 134, 145, 256]. В ситуациях, когда сохраняется болевой синдром или не стабилизируется ВГД, процедуру можно повторять для достижения желаемого результата [273]. Однако высокие риски тяжелых послеоперационных осложнений, требующих проведения энуклеации, сильно ограничивают широкое использование этого метода. Аппликации при температуре от -60°C до -80°C в течение 60 секунд считаются безопасными, но приводят к минимальным изменениям в цилиарном теле [85, 134, 145, 256]. В случае превышения времени экспозиции и понижения температуры криозонда, гарантированно наступают осложнения, которые ведут к утрате глаза как

органа [218].

Еще одна циклодеструктивная методика была предложена 1985 году и предполагала применение фокусированной энергии ультразвука (ФУЗ). Механизм гипотензивного действия основан не только на индуцированной высокоэнергетическим воздействием ультразвука атрофии эпителиальных клеток цилиарного тела, что приводит к снижению продукции внутриглазной жидкости. Усиление оттока ВГЖ из передней камеры глаза в субконъюнктивальное пространство после процедуры ФУЗ обусловлено порозными изменениями в склере, что подтверждается гистологическими исследованиями. Применение ФУЗ при глаукоме позволяло добиться нормализации офтальмотонуса в 65-72 % случаев уже после первой процедуры. В отдаленном периоде наблюдения в случаях со вторичной НВГ компенсация ВГД сохранялась в 40% - 67% [41, 54, 239]. Данная методика не прижилась в широкой офтальмологической практике в связи с высокими рисками тяжелых осложнений: транзиторная офтальмогипертензия и иридоциклит в раннем послеоперационном периоде, склеромалация и склерэктазии, субатрофия глаза – в отдаленном. Зрительные функции снижались у всех пациентов даже с компенсированным ВГД [54, 307].

Гипотензивная эффективность циклодеструкции при вторичной НВГ, не зависимо от вида воздействия, не обеспечивает желаемого антиангиогенного результата и неоваскуляризация продолжается, что сопровождается геморрагическими и фиброзными осложнениями и требует незамедлительного проведения повторных процедур с органосохранной целью. Высокие риски и широкий спектр тяжелых послеоперационных осложнений, приводящих к снижению или утрате зрительных функций, а порой и глаза в целом, ограничивают показания к применению циклодеструктивных вмешательств [54, 307].

Эффективность местных гипотензивных препаратов при лечении НВГ невысока. Максимальная медикаментозная терапия комбинацией существующих препаратов носит временный или вспомогательный характер. Более эффективного и стойкого снижения ВГД при НВГ можно добиться благодаря формированию искусственных путей оттока ВГЖ хирургическими методами [43, 44, 92, 266]. Для этого применяют различные виды фистулизирующих операций, имплантацию дренажных устройств, а также используют в ходе операции цитостатические препараты для минимизации рисков рубцевания созданных зон фильтрации.

Синусотрабекулэктомия, а также ее вариации, является самым распространенным методом оперативного лечения различных клинических видов глаукомы. Связано это со стабильностью и эффективностью функциональных и гипотензивных результатов, а также определенной технической простотой данного метода.

Ряд авторов считает, что предварительная криокоагуляция или панретинальная лазерная фотокоагуляция делает возможным проведение различных фистулизирующих операций, путем уменьшения процессов неоваскуляризации [23, 122, 306].

Положительные результаты получены после фистулизирующей склерцикловитрэктомии, которая заключается в выполнении витрэктомии и формировании субсклеральной фистулы в зоне плоской части цилиарного тела. Данный метод обеспечивает снижение уровня ВГД и создание оттока внутриглазной жидкости из витреальной полости и стекловидного тела, в которой содержатся факторы вазопротиферации, что приводит к уменьшению новообразованных сосудов [13].

Ряд исследователей в своей практике для повышения гипотензивного эффекта при лечении НВГ применяли различные комбинации

антиглаукомных операций, направленных как на мобилизацию естественных путей оттока ВГЖ, так и на создание новых, в результате чего формировалось соустье между передней камеры и капиллярным руслом цилиарного тела. Это субсклеральная иридоциклоретракция в сочетании с глубокой склерэктомией. Самым распространенным интраоперационным осложнением была гифема. Как результат, в отдаленные сроки наблюдения (от 1 до 3-х лет) достичь нормализации ВГД удалось на 27 глазах [45, 49].

Некоторые офтальмохирурги выполняли у пациентов с терминальной НВГ комбинированную операцию – фильтрующую склерцикловитрэктомию с имплантацией силиконового дренажа. Наиболее частой проблемой этого метода была избыточная фильтрация с последующей цилиохориоидальной отслойкой. С целью профилактики гипотонии и дозирования оттока, применили временный дополнительный шов, которым затягивали дренаж и выводили наружу. При недостаточном снижении ВГД шов послабляли, при гиперфильтрации – затягивали ту же, а через месяц после операции удаляли шов полностью [51]. Другие офтальмологи модифицировали силиконовый дренаж 8-10 боковыми отверстиями и косым срезом по краям для имплантации после фистулизирующих операций при НВГ. В течение двухлетнего периода наблюдения после операции ВГД оставалось компенсированным в 75% случаев, а после 4 лет – у 31% больных. Несмотря на достаточно оптимистичные гипотензивные результаты операции после доработки конструкции силиконового дренажа, прогрессирование атрофии зрительного нерва и неоваскуляризации глазного дна наблюдалось у большинства пациентов, что сопровождалось ухудшением зрительных функций [32, 33].

Подобной трубчатой конструкции силиконового дренажа применялся

гидрогелевый имплант – на основе полимера полиоксиметилметакрилата. В отличие от силиконовых дренажей материал гидрогеля более эластичен и гигроскопичен за счет высокого содержания воды (до 90 %). Благодаря этим свойствам дренажи из гидрогеля обладают меньшей травматичностью и лучшей биологической совместимостью с тканями глаза. После имплантации происходит обрастание соединительной тканью, которая не препятствует фильтрации внутриглазной жидкости [10, 53, 77, 112, 113]. Проведение глубокой склерэктомии с имплантацией гидрогелевого дренажа при НВГ позволило компенсировать ВГД в отдаленные сроки у 56% больных. Причиной декомпенсации офтальмотонуса послужили геморрагические осложнения и обтурация дренажа компонентами крови в раннем послеоперационном периоде или облитерация новообразованными сосудами. Дренажи из гидрогеля более эффективны у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, где геморрагические осложнения присутствуют гораздо реже. У 76 % этих пациентов в отдаленные сроки наблюдения ВГД оставалось компенсированным [113].

Особого внимания заслуживает использование дренажных устройств для лечения НВГ из искусственного лейкосапфира [50]. Простота этапа имплантации и минимальные риски интраоперационных осложнений при использовании лейкосапфировых дренажей в хирургии неоваскулярных и других резистентных глауком позволяет применять их в широкой офтальмохирургической практике. Следует отметить склонность к гипотониям и измельчению передней камеры и, как следствие, к геморрагическим цилио-хориоидальным отслойкам в раннем послеоперационном периоде. Из поздних осложнений данной методики наиболее опасное – прорезывание дренажа через слизистую оболочку, приводит к резкой гипотонии и внутриглазной контаминации, развитию

эндофтальмита и фтизиса глаза (при несвоевременно проведенной эксплантации и герметизации раны). У трех пациентов развилась эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы как следствие длительного контакта дренажа с эндотелием. Фиброзирование фильтрационной подушечки наблюдалось в 15% случаев и потребовало ревизии. Свойства материала, не склонного к адгезии на себе компонентов плазмы и внутриглазной жидкости, также препятствуют инкапсулированию дренажа, что обеспечивает постоянный поток в зону фильтрации. Наиболее оправдано применение лейкосапфировых дренажей в случае повторных вмешательств на артифакичных глазах с глубокой передней камерой и низкими зрительными функциями, а также у больных с резистентными формами глауком в том числе и НВГ [50, 82].

Для дозирования гипотензивного эффекта после операций с применением бесклапанных дренажей из различных материалов используются импланты с разным калибром внутреннего просвета. Например, лейкосапфировые экплантодренажи представлены калибром 100 мкм, 250 мкм и 300 мкм. По результатам наших наблюдений, дренажи с калибром менее 300 мкм обладают недостаточным гипотензивным эффектом и их применение у больных с НВГ неоправданно. Дренажи из других материалов из-за адгезии на своих внутренних стенках компонентов внутриглазной жидкости и крови, блокируются еще быстрее у пациентов с НВГ после геморрагических осложнений и не останавливают прогрессирование неоангиогенеза.

Для хирургического лечения резистентных глауком представлены клапанные дренажные системы. В ходе операции клапанная система фиксируется к склере в области экватора глаза в верхненаружном квадранте и посредством силиконовой трубки, проходящей под эписклеральным лоскутом, соединяется с передней камерой. Клапан

открывается при повышении ВГД выше 20 мм рт.ст. и выпускает камерную влагу в субтеноново пространство. Остальное время он закрыт что создает условия для постепенной окклюзии просвета трубки и блоку работы самого клапана форменными элементами крови и белком. Но наиболее грозными осложнениями имплантации таких устройств следует считать прорезывание дренажа через конъюнктиву и склеру, сопровождающееся гипотонией и эндофтальмитом, дистрофию роговицы и гипотонию.

При очень высоком ВГД целесообразно проведение поэтапных вмешательств или комбинирования различных методик воздействия на офтальмотонус с целью профилактики интраоперационных геморрагических осложнений и гипотонии в раннем послеоперационном периоде. Имплантация гидрогелевого дренажа производится в ходе стандартной СТЭТ, но вторым этапом после предварительной непроникающей синусотомии. С целью профилактики поздних осложнений фибротического характера, авторы применяли цитостатический препарат цитарабин в виде субконъюнктивальных инъекций неделю после операции. Ингибирующее действие цитабарина на пролиферацию фибробластов сильнее 5-FU и имеет более пролонгированное действие [77].

В далекозашедших стадиях НВГ для лечения используют комбинированные вмешательства с органосохранной целью. При выраженном болевом синдроме и отсутствии зрительных функций первым этапом применяют прямую циклокриопексию (ЦКП) перед фистулизирующими операциями или имплантацией дренажей. Применение ЦКП в сочетании с кератостомией нормализация ВГД в отдаленные сроки была достигнута в 74 % случаев. Купирование болевого синдрома было получено у всех пациентов, но у 15 % из них

наблюдалась стойкая гипотония. Прекращение болей и стойкая стабилизация офтальмотонуса в отдаленном периоде получена у 96% больных с терминальной болящей глаукомой прошедших ЦКП перед синустрабекулэктомией [6]. Высокую эффективность показало сочетание ЦКП с множественной склерэктомией. У всех пациентов удалось избежать энуклеации, стабилизировать офтальмотонус и снять болевой синдром [90]. Комбинирование ТЦК с последующей модифицированной ступенчатой синустрабекулэктомией у всех пациентов с грубой неоваскуляризацией переднего отрезка глаза позволило нормализовать и сохранять стабильным ВГД в сроке наблюдения до 1 года [23].

Имеются сообщения о высокой эффективности у пациентов с НВГ проведения задней закрытой субтотальной витрэктомии. В ходе операции проводили эндолазеркоагуляцию ресничных отростков цилиарного тела и сетчатки, завершали вмешательство силиконовой тампонадой витреальной полости. Нормализация офтальмотонуса в раннем послеоперационном периоде достигнута у половины пациентов, а через один год – у 72 % [132]. Витреоретинальная хирургия требует наличия самого современного дорогостоящего оборудования и технически сложнее дренажной, фистулизирующей и лазерной хирургии глаукомы, что ограничивает ее применение у пациентов с НВГ повсеместно, несмотря на оптимистичные результаты лечения в первый год и патогенетическую направленность метода. Перманентная тампонада силиконом сама по себе может стать причиной вторичной глаукомы в отдаленные сроки. Эмульгация силиконового масла блокирует отток и требует прекращения тампонады или замены силикона, но даже после промывания от эмульгата, блок оттока сохраняется, и такая глаукома также считается резистентной.

1.3 Операционные и послеоперационные осложнения и их профилактика

Риски тяжелых интра- и послеоперационных осложнений в ходе хирургического лечения НВГ достоверно выше, чем в хирургии первичной открытоугольной глаукомы. Гипотензивные результаты редко остаются стабильными длительное время, требуются повторные вмешательства, неуклонно или внезапно теряются зрительные функции на многократно оперированном глазу, которые сопровождаются выраженным болевым синдромом и нередко приводит к энуклеации. Самым серьезным осложнением хирургии НВГ является длительная гипотония, которая сопровождается утратой зрения и фтизису глазного яблока [196, 199, 333, 336]. Наиболее часто хирургическое лечение НВГ сопровождается гифемой. [199, 256]. Гемофтальм, сублюксация хрусталика и отслойка сетчатки встречаются реже, но также характерны для послеоперационного периода хирургии НВГ [140, 186, 204, 336].

Наиболее травматичные и болезненные процедуры при НВГ – циклодеструктивные вмешательства, из них наиболее тяжело протекает ЦКТ. Первые 24 часа после проведения криотерапии пациенты могут испытывать интенсивные боли. Местное и системное применение кортикостероидов способствует уменьшению болевого синдрома в послеоперационном периоде, но не снижает рисков гипотонии [134]. В раннем послеоперационном периоде и во время ЦКТ может наблюдаться подъем ВГД, поэтому пациенты остаются на максимальном медикаментозном гипотензивном режиме, до момента стабилизации ВГД [149, 185]. Во всех случаях наблюдаются интенсивные воспалительные реакции, протекающие в виде фибринозного иридоциклита с эксудативной реакцией в передней камере [136, 153, 185, 333]. Резкая гипотония, отслойка сетчатки, субретинальный фиброз и отслоение

сетчатки – характерный исход хирургии методом ЦКТ.

Лазерное воздействие на цилиарное тело протекает более безопасно. Так в раннем послеоперационном периоде при бесконтактной лазерной ЦФК на фоне конъюнктивальной инъекции в 12-25% случаев отмечалась выраженная болезненность, явления ирита встречались в 30%, офтальмогипертензия в 9-23 %. Тогда как гифема встречалась лишь 1 % случаев, а повреждения роговицы – в 9%. В позднем послеоперационном периоде наблюдалось снижение зрительных функций в 20-40 % случаев, гипотония в 15 % случаев, отслойки сетчатки и фтизис в 9% [121, 167, 184, 188, 350]. В литературе описаны случаи возникновения симпатической офтальмии, как наиболее грозного осложнения ЦФК [133, 147, 224].

Проведение контактной ЦФК сопровождается реактивным иридоциклитом (76 %), фибринозным увеитом (10-19 %), гифемой (3,3-11,4 %), гемофтальмом (1-4 %), эпителиальные дефекты роговицы (2-3 %). Гипотония наблюдалась у 0,8-18 % прооперированных, а фтизис – в 3,5 %. В 15-40 % случаев отмечалась прогрессирующая потеря зрительных функций. Характерным для всех методик ЦФК считается истончение склеры и ее перфорации после процедуры, что помимо косметического дефекта приводит у энуклеации из-за внутриглазного инфицирования [58, 130, 139, 142, 255, 337].

Несмотря на то, что эффективность синусотрабекулэктомии и ее модификаций по данным литературы и в различные сроки наблюдения составляет от 60 до 90% [155, 326, 334], она не исключает возможность возникновения осложнений, а также имеет некоторые недостатки.

По данным разных авторов, после проведения СТЭТ, возможны геморрагические осложнения в виде гифемы, а также синдром мелкой передней камеры, в результате гиперфльтрации или

цилиохориоидальной отслойки. Также могут возникать макулопатия, злокачественная глаукома, развитие и прогрессирование катаракты, послеоперационная офтальмогипертензия, иридоциклит [4,5, 68, 118, 137, 138, 160, 166, 203, 211, 213, 270, 280, 243].

Не исключено развитие некроза конъюнктивального лоскута, тромбоз ЦВС, рубцовой облитерации сформированных путей оттока ВГЖ, послеоперационного кератита, возникновение кровоизлияний на глазном дне [46, 63, 71, 114, 244]. Повышенные процессы пролиферации соединительной ткани в зоне оперативного вмешательства, а также геморрагические осложнения, нивелируют гипотензивные и функциональные результаты фистулизирующих операций при неоваскулярной глаукоме. По данным ряда исследователей уровень возникновения гифем после СТЭТ достигает 40%, и связано это с патологической геморрагической реакцией неоваскулярной ткани в результате снижения ВГД, а также с травматизацией неоваскулярной претрабекулярной мембраны [340].

Для снижения интраоперационных и послеоперационных осложнений при НВГ, таких как кровоизлияния и повышенное фибринообразование, некоторые исследователи в послеоперационном периоде применяют тканевой активатор плазминогена, трансформирующий плазминоген в плазмин, который запускает процессы деградации фибрина и фибронектина, тем самым растворяя сгустки крови и фибрина по ходу вновь сформированных путей оттока внутриглазной жидкости и в передней камере. Для минимизации риска возникновения повторных гифем тканевой активатор плазминогена вводится в переднюю камеру пациентов с НВГ через парацентез в дозе 6-12,5 мг [231, 264]. В литературе есть данные о применении транексамовой кислоты в качестве профилактики кровотечений при оперативном лечении НВГ [29].

В литературе есть данные об эффективности применения аппарата Surgitron, являющегося генератором электромагнитных волн, для выполнения комбинации СТЭТ, с различными профилактическими склерэктомиями. И как результат, отмечали уменьшение тяжести и частоты интра- и послеоперационных геморрагических осложнений в 2,6 раза – 10,7% при предложенной методике, и гораздо выше при «ножевой» хирургии, где показатель вышеуказанных осложнений равен 27,6%. В 3,2 раза было отмечено снижение тяжести, продолжительности и частоты послеоперационного воспаления, и в 87,9% случаев наблюдалась стойкая нормализация ВГД в отдаленные сроки [73, 74]. Другие авторы предложили модифицированную методику трабекулэктомии с биполярной внутриглазной диатермокоагуляцией цилиарных отростков, краев раны и периферии радужной оболочки [197]. Также в литературе представлены исследования, где в ходе операции под конъюнктивальным лоскутом формируют косые сквозные каналы, для производства которых используют микротрепан диаметром 0,6 мм, соединенный с электромотором. В результате применения данной методики компенсация ВГД достигнута у 68% через год после операции. Из осложнений авторы отмечают геморрагические осложнения в 8%, ЦХО – 4% случаев. [101].

Для предотвращения осложнений при вскрытии передней камеры при НВГ, а также достижения адекватного гипотензивного эффекта авторами было предложено проведение множественной задней склерэктомии (от 11 до 22 отверстий диаметром 2 мм), способствующей усилению увеосклерального оттока жидкости. Вышеуказанная операция не исключала вероятности повреждения цилиарного тела, его выпадения в трепанационные отверстия, также могла повлечь за собой тракционную отслойку сетчатки, и длительные цилиарные боли сроком до 2-х недель без повышения ВГД в ранний послеоперационный период [65].

В послеоперационном периоде микрохирургических вмешательств при НВГ характерна повышенная пролиферация соединительной ткани в зоне проводимых операций, которая приводит к фиброзированию фильтрационной подушечки, дренажа или сформированного соустья. С целью профилактики этого позднего осложнения применяются цитостатики и антиметаболиты: 5-фторурацил, митомицин-С, даунорубицин и циклоспорин [180, 279, 342]. Применение 5-FU в раннем послеоперационном периоде в виде субконъюнктивальных инъекций в зону фильтрации повышает эффективность фистулизирующих операций НВГ. Интраоперационные аппликации 5-FU (50 мг/мл) на склере в зоне вмешательства и под склеральный лоскут показали высокую эффективность у больных с НВГ (в 78 % с применением дополнительной гипотензивной терапии и в 56% - без нее). С целью исключения попадания препарата в переднюю камеру и минимизации риска токсического воздействия на эндотелий роговицы аппликации проводились до вскрытия передней камеры [173, 315, 341]. Ранние осложнения, связанные с применением 5-FU, сопровождались повреждением зоны роста эпителия роговицы (от 16 до 70%) и гиперфильтрацию через конъюнктивальный разрез (от 19 до 36 %). Также отмечено образование кистозной фильтрационной подушки (5-45 %) и гипотонии (20-30 %) в позднем послеоперационном периоде [180, 198, 200, 279, 282, 342].

Раствор ММС относится к антинеопластическим антибиотикам, угнетающим синтез ДНК [102, 151, 445, 248]. При одинаковой антифибротической активности и длительности компенсации ВГД после антиглаукомных операций, 5-FU более токсичен для эпителия роговицы и обладает меньшей силой супрессии пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, в сравнении с ММС. Хотя применение ММС

сопровождается аналогичным уровнем послеоперационных осложнений и требует лишь однократного применения, его воздействие носит необратимый характер [205, 314]. При этом происходит гибель ядра эпителиальных клеток в зоне применения. В последствии формируются аваскулярные кистозные фильтрационные подушечки, что сопровождается длительной гипотонией и формированием наружной фистулы [260, 302, 445]. В результате развивается гипотоническая макулопатия и персистирующий отек диска зрительного нерва, что ведет к резкому снижению зрительных функций. [159, 302, 349].

Имплантация в области операционного вмешательства дренажей из различных материалов применяется многими офтальмологами для борьбы с рубцеванием вновь созданных путей оттока ВГЖ. Преимуществами дренажной хирургии по праву считается простота имплантации в ходе модификации стандартных антиглаукомных операций в сочетании с минимизацией характерных интраоперационных осложнений. Применяемые дренажи из сополимера коллагена, силикона, медицинской стали и лейкосапфира обладают иммунологической толерантностью и не провоцируют воспалительную реакцию, позволяют осуществлять отток ВГЖ из передней камеры в сосуды слизистой и сосудистой оболочек [2, 9, 91, 32, 33, 51, 52]. Характерным осложнением дренажной хирургии являются синдромом мелкой передней камеры (3-43 %) и длительная гипотония с ЦХО (2-20 %) в ранние послеоперационные сроки. Все модели дренажей склонны к обтурации внутреннего просвета (4-28 %) радужкой, стекловидным телом, экссудатом или геморрагиями, что приводит к резкому повышению ВГД и прорезыванию наружу через слизистую и попаданию инфекции в глаз. Помимо этого, они не решают проблемы фиброзирования фильтрационной зоны (8,3-10 %) и прогрессирования неоваскуляризации радужки и УПК. С целью снижения

этих осложнений у пациентов с НВГ, модифицировали стандартные дренажи для хирургии глаукомы. Увеличенная длина и внутренний диаметр трубок, косые срезы внутренней части и боковые отверстия, позволяют более длительно держать ВГД стабильным. Тем не менее частота осложнений остается высокой. Интраоперационно гифема развилась в 10-18%, гипотония и фтизис развились в 2-10 %. В случаях прорезывания дренажа проводилась его эксплантация, при этом полученный гипотензивный эффект в отдаленные сроки сохранялся в 84% случаев, но операция и послеоперационный период сопровождались осложнениями в 60% случаев [2, 52, 93, 182, 243, 250]. Характерными поздними осложнениями отмечается развитие катаракты, эпителиально-эндотелиальной кератопатии, формирование фистулы в фильтрационной подушке и субатрофия глазного яблока. Инкапсуляция дренажей из силикона или сополимера коллагена наблюдалась в 43 %, а блокирование фиброваскулярной тканью просвета дренажей - в 18 % случаев [194].

Исходя из вышеизложенного, проведенное нами изучение и анализ литературы установил, что неоваскулярная глаукома наиболее тяжёлая в своём прогнозе офтальмопатология. Патогенетическая цепь развития НВГ диктует необходимость воздействовать на все звенья патологического процесса. Следовательно, поиск новых, патогенетически направленных методов хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы, профилактики и лечения послеоперационных осложнений является актуальной проблемой современной офтальмологии.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Материал клинических исследований

Клинические исследования проводились в клинике «Центр лазерной микрохирургии глаза», Симферополь, являющейся клинической базой кафедры офтальмологии стоматологического факультета Медицинской академии им. С.И. Георгиевского структурного подразделения ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Под наблюдением находилось 150 больных (152 глаза) с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатой оболочки. Из них 80 больным (80 глаз) ранее было выполнено лазерное лечение – фокальная или панретинальная лазеркоагуляция. Давность заболевания составляла 6-14 месяцев. Всем пациентам в связи с ранее перенесенным тромбозом проводилось консервативное лечение.

Первую группу наблюдения составили 100 больных (102 глаза), которым было выполнено комбинированное хирургическое лечение, включающее в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии по А.П. Нестерову с предварительным дренированием витреальной полости. У этих пациентов изучали частоту, характер и особенности развития геморрагических осложнений в ближайшие и отдаленные сроки после операции.

Забор стекловидного тела для изучения проводился в ходе операции у 40 пациентов (40 глаз) с вторичной неоваскулярной глаукомой. Затем в образцах изучались уровни трансформирующего фактора роста, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активации плазминогена I типа. На основе полученных данных были изучены влияние и связь этих показателей с развитием интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Больным 2 группы наблюдения в комплекс предоперационной

подготовки и послеоперационного лечения для коррекции иммунного статуса и профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения была включена интерферонотерапия. У этих 50 пациентов (50 глаз) также были изучены характер, частота и длительность осложнений хирургического лечения, ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения.

Зрительные функции у всех пациентов исходно были низкими. В среднем исходная острота зрения составила $0,22 \pm 0,07$, суммарная граница полей зрения – $361 \pm 1,9^\circ$.

Распределение больных вторичной неоваскулярной глаукомой в обеих группах наблюдения по полу, возрасту и уровню ВГД (абс, %) представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных вторичной неоваскулярной глаукомой в 1, 2 группах наблюдения по полу, возрасту и уровню ВГД (абс, %)

Показатели		Группы наблюдения	
		1 группа (n=102)	2 группа (n=50)
		1	3
Пол	Мужчины	48 (47,05)	26 (52,0)
	женщины	54 (52,94)	24 (48,0)
Возраст	39-49	27 (26,47)	14 (28,0)
	50-59	23 (22,54)	12 (24,0)
	60-69	31 (30,39)	14 (28,0)
	70 и старше	21 (20,58)	10 (20,0)
уровень ВГД (мм рт. Ст.)	до 27	29 (28,43)	14 (28,0)
	28-32	35 (34,31)	17 (34,0)
	33 и выше	38 (37,25)	19 (38,0)

По представленным данным в табл. 2.1 видно, что группы наблюдения

были сравнимы по полу, возрасту и величине ВГД. Как в 1 группе, так и во второй, превалировали пациенты трудоспособного возраста – в возрастной группе от 39 до 69 лет, количество пациентов более старшего возраста было порядка 20%. Уровень ВГД, как правило, у всех был высокий или очень высокий, умеренно повышенное ВГД наблюдалось лишь у 28% пациентов. Можно отметить, что это пациенты трудоспособного возраста с тяжелейшими повреждениями органа зрения.

Все пациенты с неоваскулярной глаукомой в обеих группах имели стадию открытого или закрытого угла. Пациентов в прерубеотической стадии и стадии преглаукомы в исследование мы не включали [96, 302]. В табл. 2.2 представлено распределение больных в 1 и 2 группах наблюдения по стадиям неоваскулярной глаукомы.

Таблица 2.2

Распределение больных в 1 и 2 группах наблюдения по стадиям неоваскулярной глаукомы (% , Р)

Группы больных	Прерубеотическая стадия	Преглаукома	Стадия открытого угла	Стадия закрытого угла
1 группа (n=102)	0	0	46 (45,1%)	56 (54,9%)
2 группа (n=50)	0	0	24 (48,0 %)	26 (52,0 %)
P ₁₋₂	0	0	p>0,05	P>0,05

Как видно из табл. 2.2, группы наблюдения были статистически сравнимы по стадиям вторичной неоваскулярной глаукомы.

Гониоскопические изменения.

При гониоскопии на 24 глазах (15,79 %) угол передней камеры был средней ширины, определялись все опознавательные зоны, изменений не установлено.

На 29 глазах (19,08%) угол передней камеры также был средней

ширины, определялись новообразованные сосуды и гониосинехии до $1/3$ диаметра угла.

На 49 глазах (32,24 %) гониосинехии были обширными и закрывали до $1/2$ диаметра угла передней камеры.

На 50 глазах (32,89 %) гониосинехии закрывали более половины диаметра угла передней камеры. На сохранившихся участках угла была густая сеть новообразованных сосудов. Места сращения корня радужной оболочки с передним пограничным кольцом Швальбе были покрыты фиброваскулярной мембраной.

Изменения радужной оболочки.

На стадии рубеоза радужной оболочки клиническая картина определялась степенью развития новообразованных сосудов и их распространением:

1 степень – локализация новообразованных сосудов только у зрачкового края радужки – 35 глаз (23,03 %);

2 степень – распространение новообразованных сосудов на весь зрачковый край и появление неоваскуляризации в структурах угла (цилиарное тело, склеральная шпора) – 49 глаз (32,24 %);

3 степень – появление новообразованных сосудов в виде небольших «островков» в трабекуле – 68 глаз (44,74 %).

Прогрессирование, стабилизацию либо регресс процесса неоваскуляризации переднего отрезка фиксировали при переходе от исходной степени в другую. Фиброваскулярных изменений на глазном дне до операции не отмечалось, таким образом, появление новообразованных сосудов в макулярной зоне сетчатке и в области диска зрительного нерва расценивалось как прогрессирование процесса.

40 пациентам (40 глаз) из первой группы помимо клинических исследований проводились иммуноферментные исследования

стекловидного тела для определения уровней трансформирующего фактора роста и компонентов фибринолиза. В табл. 2.3 представлено распределение этих больных по полу, возрасту и уровню внутриглазного давления (в %, Р).

Таблица 2.3

Распределение больных, у которых проводились иммуноферментные исследования в стекловидном теле по полу, возрасту и уровню внутриглазного давления (%, Р)

Показатели		Иммунологические исследования
		n = 40
пол	Мужчины	21 (52,5)
	Женщины	19 (47,5)
возраст	39-49	8 (20,0)
	50-59	12 (30,0)
	60-69	11 (27,5)
	70 и старше	9 (22,5)
уровень ВГД (мм рт. Ст.)	до 27	11 (27,5)
	28-32	13 (32,5)
	33 и выше	16 (40,0)

Группа наблюдения, в которой проводились иммунологические исследования (n=40), была однородной и сопоставима с общегрупповыми (n=102) показателями возраста, пола и уровня ВГД ($p>0,05$). Зрительные функции также были низкими, так острота зрения составила $0,19 \pm 0,10$, а суммарная граница полей зрения – $368 \pm 2,1^\circ$.

2.2. Методы клинических исследований.

Общеклинические обследования.

Пациенты накануне операции были обследованы у смежных специалистов (невропатолог, кардиолог, отоларинголог и стоматолог), при необходимости проводилась санация очагов инфекции. Из лабораторных и инструментальных исследований всем больным

выполняли: общий анализ крови, коагулограмму, исследование уровня глюкозы крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, флюорографию, рентгенографию придаточных пазух носа. Заключение об отсутствии противопоказаний к оперативному лечению выдавалось терапевтом.

В исследование не включали пациентов с системными заболеваниями, сахарным диабетом, хроническими инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями ЛОР-органов и полости рта, а также с возрастной макулярной дегенерацией, миопией, увеопатиями, хориоидитами, хориоретинитами, увеитами и ранее перенесенными глазными операциями.

Предоперационная подготовка.

За три дня до операции всем больным в глаз, подлежащий оперативному лечению, назначали в инстилляциях глазные капли «Офтаквикс» 3 раза в день.

Все пациенты получали местно в инстилляциях гипотензивные препараты. Для нормализации ВГД назначали внутрь диакарб вечером и утром перед оперативным вмешательством; при необходимости назначали внутримышечно фуросемид.

Офтальмологическое обследование.

Визометрия. Проводилась всем больным в динамике с помощью таблицы Головина-Сивцева (использовались кольца Ландольта) и аппарата Рота, без коррекции и с коррекцией. При динамическом наблюдении снижение остроты зрения более чем на 0,02 регистрировали как ее ухудшение.

Периметрия. Исследование поля зрения на сферопериметре фирмы «Carl Zeiss»), с яркостью фона сферы 10 кд/м^2 (мезопические условия), объектом белого цвета яркостью $3 \cdot 10^{-2} \text{ кд/м}^2$ и диаметром 3-5 мм² (при

низкой остроте зрения до операции – 10 мм²), скорость движения объекта – 2 см/сек. Исследование проводилось по 8-ми осям. По полученным данным анализировались границы полей зрения и вычислялось суммарное поле зрения по 8-ми осям (0°, 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270°).

Наличие скотом определялось при помощи квантитативной статической периметрии с помощью анализатора поля зрения Humphrey Field Analyzer фирмы «Carl Zeiss». При этом изучались уровни общей светочувствительности макулярной зоны (0-10°, в дБ), а также наличие скотом. При динамическом наблюдении в различные сроки после операции, сужение полей зрения более чем на 10% от исходного, появление или расширение скотом более 10% - фиксировали ухудшение периферического зрения.

Биомикроскопия. Биомикроскопия конъюнктивы, роговицы, передней камеры, радужки и хрусталика проводилась с помощью щелевой лампы офтальмологического комбайна фирмы «Zeiss» (Германия).

Офтальмоскопия. Офтальмоскопию (при неполном помутнении оптических сред) осуществляли с помощью бинокулярного офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия).

Кератометрия. Проводилась измерение рефракции роговицы автоматическим кератометром СК-1000 фирмы «Торсон» (Япония).

Сонография. Исследование проводилось на А-В скан Compacttouch Quantel medical.

Гониоскопия. Осмотр угла передней камеры проводили с помощью линзы Гольдмана под местной анестезией. Изучалась морфология и топография угла.

Пневмотонометрия. Внутриглазное давление измеряли на пневмотонометре Huvitz (Корея).

2.3. Метод хирургического лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой

Комбинированный метод хирургического лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой — одномоментная синусотрабекулэктомия с предварительным дренированием витреальной полости с целью плавного снижения ВГД.

Все операции выполнялись под ретробульбарной анестезией 2% раствором лидокаина с внутривенной седацией. Конъюнктивальную полость промывали раствором бетадина, выполняли инстилляции офтаквикса в конъюнктивальную полость. Операционное поле обрабатывали бетадином, вставляли векорасширитель. Производили полулунный разрез слизистой оболочки в 7 мм от лимба.

Слизистую оболочку отсепаровывали основанием к лимбу. Кровоточащие сосуды коагулировали. Несквозными надрезами (2/3 толщины) очерчивали треугольник (трапецию) основанием у лимба (4x4 мм). Производили ламеллярное расслоение склеры. Склеральный лоскут отсепаровывали до прозрачной роговичной ткани. В стороне от зоны операции у лимба производили парацентез роговицы. На 10 часах на правом глазу или на 2 часах на левом глазу, в 3,5-4 мм от лимба, в области проекции цилиарного тела выкраивали лоскут треугольной формы 3x3 мм основанием к лимбу на 3/4 глубины склеры.

Далее удаляли лоскут треугольной формы из глуболежащих слоев склеры до обнажения цилиарного тела. После вскрытия цилиарного тела аспирировали 0,3-0,5 мл жидкой части стекловидного тела для исследования. В последующем выпускали и иссекали стекловидное тело до нормализации ВГД.

Треугольный лоскут склеры возвращали на место, на его вершину

накладывали узловой шов.

Далее на $\frac{1}{2}$ глубины склеры на 12 часах формировали лоскут треугольной формы 4х4 мм основанием к лимбу. Соответственно позиции синуса иссекали полоску из глубоких слоев склеры 1,5х4,0 мм концентрично лимбу. При возможности производили базальную иридэктомию. Накладывали узловой шов на вершину склерального лоскута.

На разрез конъюнктивы и теноновой капсулы накладывали обвивной шов. В случае опорожнения или уменьшения глубины передней камеры её глубину восстанавливали с помощью введения физиологического раствора инсулиновым шприцем и канюлей через ранее сделанный парацентез. Под конъюнктиву вводили 0,1 мл цефазолина и 0,5 мл дексаметазона. Производили инстилляцию антибиотика «Офтаквикса». Накладывали монокулярную асептическую повязку.

2.4. Послеоперационное лечение

Все больные с первых суток после операции получали в инстилляциях антибиотики – глазные капли «Офтаквикс» и кортикостероид – глазные капли «Офтан-дексаметазон», а также нестероидный противовоспалительный препарат – «Индоколлир» по 1 капле 4 раза в день. В течение 5 дней пациентам выполняли субконъюнктивальные инъекции дексаметазона и цефазолина по 0,1 мл.

В случае развития геморрагических осложнений, больным назначали парабульбарные инъекции гемазы в течение 5-7 дней.

В случае развития в раннем послеоперационном периоде гипертензии, пациентам назначали инстилляции тимолола 2 раза в день, азокта 2 раза в день, их комбинации или комбинированные гипотензивные препараты – азаргу, фотил или фотил-форте; при

необходимости режим инстилляций усиливали глазными каплями «Люксфен» по инструкциям производителя.

Если в послеоперационном периоде возникал болевой синдром, назначали внутрь нестероидные противовоспалительные препараты – олфен по 1 капсуле 1 раз в день в течение 7-10 дней; если боль была связана с высоким офтальмотонусом, то дополнительно назначали внутрь диакарб по 1 таблетке 1-2 раза в день до купирования болевого синдрома и аспаркам по 1 таблетке 3 раза в день для восполнения дефицита калия.

Пациенты осматривались ежедневно с первых суток после операции до момента выписки. Офтальмологическое обследование проводили на 10 сутки после операции, через 3 месяца, 6 месяцев, 1 и 1,5 года. Изучали ближайшие (10 суток, 3 и 6 месяцев) и отдалённые (1 и 1,5 года) функциональные и гипотензивные результаты хирургического лечения.

2.5. Новый метод профилактики геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы с включением интерферонотерапии.

50 пациентам (50 глаз) в комплексе предоперационной подготовки и послеоперационного лечения для коррекции иммунного статуса и профилактики развития геморрагических осложнений была включена общая и местная интерферонотерапия. Поскольку IFN- α является антагонистом ангиогенных цитокинов, он обладает и антиангиогенной активностью, что подтверждено результатами клинических исследований [297]. Кроме того, в литературе есть данные о способности IFN- α ингибировать транскрипцию гена одного из факторов фибринолиза - ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1) [313, 191]. В литературе сообщается о положительном результате применения IFN- α при увеальных

макулярных отеках, некоторых задних панувеитах, при лечении небольшого размера конъюнктивальных папиллом и интраэпителиальной неоплазии, увеальных меланом [183, 267]. Есть данные о высокой эффективности применения интерферонотерапии в сочетании с фотокоагуляцией опухоли сосудистой оболочки [76]. Изучаются возможности применения интерферонотерапии с антипролиферативной целью в хирургии глаукомы и катаракты, для профилактики роговичного хейза после эксимерлазерных вмешательств [344].

Реаферон – рекомбинантный интерферон альфа-2 β для перорального применения, получен на основе генетически измененного штамма культуры клеток *Escherichia coli* и представляет собой белок идентичный человеческому лейкоцитарному интерферону альфа-2b. Оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, обусловленное наличием в препарате интерферона альфа-2.

Пероральное применение интерферона альфа-2 способствует более длительной циркуляции интерферона в крови, чем внутривенное или в/м введение.

Всасывается интерферон альфа-2 в начальном отделе тонкого кишечника. Метаболизируется в печени. Период полувыведения составляет 6 ч.

Интерферон альфа-2 β назначали больным с вторичной НВГ внутрь по 500 000 МЕ 2 раза в сутки за 30 мин. до еды за один день до операции, в день операции и в течение 8 дней после операции. Курс лечения составлял 10 дней.

Для местной интерферонотерапии применяли «Офтальмоферон» – офтальмологический препарат для местного применения. В состав препарата входит интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 β .

«Офтальмоферон» обладает выраженной иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Связываясь с рецепторами, расположенными на поверхности клеток, активный компонент препарата инициирует ряд изменений внутри клетки, что приводит к предотвращению репликации вирусов внутри клетки и замедлению пролиферации клеток. «Офтальмоферон» повышает фагоцитарную активность макрофагов и цитотоксическое действие Т-клеток.

Капли интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2b применяли в виде инстилляций в глаза по 2 капли 6 раз. Инстилляции проводили, не смешивая с другими каплями с интервалом в 30 минут. Курс лечения продолжали 30 дней.

2.6. Материал и методы иммуноферментных исследований

2.6.1. Материал иммуноферментных исследований

Иммуноферментные исследования выполнялись в Центре коллективного пользования научным оборудованием Медицинской академии им. С.И.Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» «Молекулярная биология».

Распределение больных по полу, возрасту, уровню ВГД, у которых проводились иммунологические исследования стекловидного тела, представлены в табл. 2.3. Взятие стекловидного тела осуществляли во время комбинированной операции. Объёма СТ было достаточно для изучения в нем уровня трансформирующего фактора роста $\beta 2$, исследования уровня тканевого активатора плазминогена и ингибитора активации плазминогена I типа.

Собранные апиогенным путем в свободные от эндотоксинов пробирки стекловидное тело для исследования TGF β 2, t-PA и PAI-I замораживали при температуре -35°C.

2.6.2. Методы иммуноферментных исследований

Принцип метода иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA). Используемый твердофазный метод иммуноанализа основан на принципе «сэндвича». На внутренней стенке ячеек планшета в избытке фиксированы специфические моноклональные антитела к определяемому агенту. При проведении первой иммунореакции свободный плазменный антиген определяемого агента взаимодействует с пристеночными моноклональными антителами, что приводит к образованию комплекса в процессе инкубирования образцов. После чего присутствующие в тест-системе компоненты удаляются промыванием. Так как антиген имеет постоянную антигенную детерминанту, то добавление (в избытке) меченых пероксидазой хрена антител к определяемому агенту будет приводить к формированию сэндвич-комплексов (вторая иммунореакция), в которых антиген определяемого агента является обязательно закрытым антителами с обеих сторон. Индикаторная реакция запускается добавлением в субстрат тетраметилбензидина, который подвергается расщеплению пероксидазой фиксированного на внутренней стенке комплекса «антитело – антиген – антитело» с выделением хромогена (красящего вещества), определяемого фотометрически (на иммуноферментном вертикальном спектрофотометре с длиной волны 450 нм и длиной волны сравнения 620-650 нм).

Используемый материал: стекловидное тело.

Приготовление образцов: перед исследованием 1 часть исследуемого материала разводится в 30-50 раз трис-буфером в зависимости от вида тест-системы и инструкции производителя набора.

Определение TGF β 2 в стекловидном теле выполнялось на тест-системах eBioscience (Bender MedSystems, GmbH Campus, Vienna Biocenter 2, A-1030 Vienna, Austria) кат. № BMS254 по инструкции производителя.

Определение t-PA в стекловидном теле выполнялось на тест-системах eBioscience (Bender MedSystems, GmbH Campus, Vienna Biocenter 2, A-1030 Vienna, Austria) кат. № BMS258/2 по инструкции производителя.

Определение PAI-1 в стекловидном теле выполнялось на тест-системах eBioscience (Bender MedSystems, GmbH Campus, Vienna Biocenter 2, A-1030 Vienna, Austria) кат. № BMS2033 по инструкции производителя.

2.7. Методы статистических исследований

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50)[70].

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых

отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения средних значений в двух независимых группах, имеющих распределение отличное от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test), который является наиболее мощной непараметрической альтернативой t-критерию Стьюдента.

При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test) для двух зависимых (сопряженных) выборок.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [70, 81, 95, 100, 103, 110].

ГЛАВА 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ

В данной главе приводятся ближайшие и отдалённые результаты, а также анализ характера, частоты и длительности операционных, ранних и поздних послеоперационных осложнений комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС, включающего в себя выполнение синусотрабекулэктомии с предварительным дренированием витреальной полости. Наблюдения велись за 100 больными (102 глаза). Пациентам в связи с резвившемся тромбозом вены сетчатой оболочки ранее проводили консервативное, хирургическое и лазерное лечение: 70 больным (70 глаз, 68,63%) – хирургическое лечение, включающее в себя катетеризацию поверхностной височной артерии с последующей внутриартериальной терапией, на 80 глазах (78,43%) было выполнено лазерное лечение – фокальная или панретиальная лазеркоагуляция сетчатки. Давность тромбоза ЦВС составила 6-12 месяцев. Распределение больных по полу, возрасту и уровню исходного ВГД представлено в табл. 2.1, главе 2.

3.1. Ближайшие результаты комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы

Все пациенты получали в инстилляциях местные гипотензивные препараты – β -адреноблокаторы (0,5 % раствор тимолола или кузимолола), блокаторы α_1 -адренорецепторов (0,2 % раствор бримонала), комбинированные препараты (фотил или фотил-форте) или их сочетание (чаще с азокпом).

Острота зрения колебалась от светоощущения с правильной проекцией света до 0,3. Уровень внутриглазного давления составил $32,5 \pm 3,5$ мм рт. ст. 70

пациентов (68,63%) беспокоили периодические боли в глазу, купируемые применением внутрь анальгетиков и диуретиков. На 46 глазах (45,1%) определялась неоваскуляризация радужной оболочки, на 56 глазах (54,9%) – неоваскуляризация радужной оболочки и угла передней камеры глаза. На 39 глазах (38,24 %) наблюдались явления отёка роговой оболочки, на 22 глазах (21,57 %) – дистрофия роговой оболочки, в том числе на 10 глазах (9,8%) с врастанием сосудов в роговицу. На 44 глазах (43,14%) были задние синехии, на 24 глазах (23,53%) – гониосинехии.

На 12 глазах (11,76%) до операции ВГД было нормальным, его уровень колебался от 16,0 до 25,0 мм рт. ст., среднее значение составило $18,0 \pm 1,8$ мм рт. ст. ВГД на этих глазах было нормализовано местным применением гипотензивных препаратов в инстилляциях. На 60 глазах (58,82%) ВГД было умеренно повышенным, его уровень колебался от 28,0 до 32,0 мм рт. ст. и среднее значение составило $28,6 \pm 1,4$ мм рт. ст. На 30 глазах (29,41%) ВГД было высоким, его уровень колебался от 33,0 до 38,0 мм рт. ст. и среднее значение составило $34,6 \pm 1,6$ мм рт. ст.

В качестве предоперационной подготовки к инстилляциям гипотензивных препаратов при необходимости добавляли диуретики внутрь.

В ходе оперативного вмешательства на 29 глазах (28,43%) развилась гифема, из них на 5 глазах (4,9%) – тотальная. Этим пациентам в конце операции потребовалось дополнительное вымывание крови через парацентез роговой оболочки. На одном глазу развилась экспульсивная геморрагия с частичным выпадением через операционный разрез оболочек глазного яблока; операционные раны удалось ушить и завершить операцию сохранением глазного яблока. Это осложнение развилось на глазу с исходным высоким внутриглазным давлением (37,0 мм рт. ст.) и артериальным давлением (220/130 мм рт. ст.), которые не удалось снизить общепринятыми методами. В связи с болями в глазу операция выполнялась по ургентным показаниям.

При осмотре пациентов на первые сутки после операции все глаза были раздражены, определялось слезотечение, светобоязнь, отделяемое из конъюнктивальной полости было слизистым. Гифема была зафиксирована на 46 глазах (45,1%), из них на 7 глазах (6,86%) – тотальная. На 5 глазах (4,9%) гифема плохо поддавалась консервативному лечению. Это потребовало на 4-е сутки выполнения дополнительного хирургического вмешательства – вымывания крови через парацентез роговой оболочки. Внутриглазное давление было нормальным на 97 глазах (95,1%); его уровень составил $20,8 \pm 1,4$ мм рт. ст. На 5 глазах (4,9%) была выраженная гипотония; уровень внутриглазного давления составил у них $9,5 \pm 1,1$ мм рт. ст. На 44 глазах (43,14%) были осложнения реактивного характера различной степени выраженности. Из них на 30 глазах (29,41%) эти осложнения проявлялись как небольшая воспалительная реакция со стороны передней камеры глаза в виде эффекта Тиндаля, на 14 глазах (13,73%) в виде иридоциклита. Этим пациентам дополнительно были назначены субконъюнктивальные инъекции дексаметазона и антибиотика широкого спектра действия в течение 3-7 дней. Длительность этих осложнений составила $5,1 \pm 1,8$ суток. Болевой синдром отмечался у 30 пациентов, 30 глаз (29,41%).

На 10-е сутки после выполнения комбинированного хирургического вмешательства было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 83 глазах (81,37%), сузились – на 19 глазах (18,63%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 80 глазах (78,43%), снизилась на 22 глазах (21,57%). Внутриглазное давление было нормальным на 66 глазах (64,71%); его уровень составил $22,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. На 27 глазах (26,47%) ВГД было умеренно повышенным; его уровень составил $28,7 \pm 1,8$ мм. рт. ст. Этим пациентам была дополнительно назначена местная гипотензивная терапия (сочетание 0,2 % раствора бримонала и азокта по 2 раза в день). На 10 глазах (9,8%) была выраженная гипотония; уровень офтальмотонуса

у них составил $10,2 \pm 0,8$ мм. рт. ст. На 46 глазах (45,1%) фильтрационная подушечка была выражена, на 56 глазах (54,9%) – плоская. На 12 глазах (11,76%) определялся частичный или тотальный гемофтальм. Это потребовало назначения дополнительного консервативного лечения.

Через 1 месяц после комбинированного хирургического лечения было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 50 глазах (49,02%), сузились – на 52 глазах (50,98%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 41 глазу (40,2%), снизилась на 61 глазу (59,8%). На 60 глазах (58,82%) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $22,4 \pm 1,8$ мм рт. ст. На 26 глазах (25,49%) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $22,1 \pm 1,4$ мм. рт. ст. На 5 глазах (4,9%) ВГД было умеренно повышенным без применения гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $28,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. Этим пациентам были назначены местные гипотензивные препараты или усилен режим их инстилляций. На 11 глазах (10,78%) была выраженная гипотония; уровень внутриглазного давления составил $10,6 \pm 0,9$ мм рт. ст. Из них на одном глазу, на котором в ходе операции развилась экспульсивная геморрагия, уровень офтальмотонуса составил 6,4 мм рт. ст. и клинически определялись явления субатрофии глазного яблока. Это подтверждалось и данными сонографии. 8 пациентов (8 глаз, 7,84%) беспокоили периодические боли в оперированном глазу, особенно в утренние часы. Этим больным был усилен режим инстилляций местных гипотензивных препаратов.

При биомикроскопии, офтальмоскопии и сонографии на 16 глазах (15,68%) определялся частичный гемофтальм. На 24 глазах (23,53%) определялось прогрессирование катаракты, на 37 глазах (36,27%) неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 46 глазах (45,1%) было отмечено

прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. Филترационная подушечка на 56 глазах (54,9%) была плоской, на 46 глазах (45,1%) – выраженной.

При обследовании 100 пациентов (102 глаза) через 3 месяца после комбинированного хирургического лечения было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 40 глазах (39,22%), сузились – на 62 глазах (60,78%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 36 глазах (35,29%), снизилась на 66 глазах (64,71%). На 58 глазах (56,86%) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $23,4 \pm 1,6$ мм рт. ст. На 24 глазах (23,53%) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $22,1 \pm 1,4$ мм рт. ст. На 10 глазах (9,8%) ВГД было умеренно повышенным, из них на 5 глазах (4,9%) с местным применением гипотензивных препаратов, на 5 глазах (4,9%) без применения гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $27,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. Этим пациентам были назначены местные гипотензивные препараты или усилен режим их инстилляций. На 10 глазах (9,8%) была выраженная гипотония; уровень внутриглазного давления составил $11,1 \pm 0,9$ мм рт. ст. Из них на одном глазу, на котором в ходе операции развилась экспульсивная геморрагия, уровень офтальмотонуса составил 7,5 мм рт. ст. и клинически определялись явления субатрофии глазного яблока. Это подтверждалось и данными сонографии.

При биомикроскопии и офтальмоскопии на 18 глазах (17,65%) был частичный гемофтальм, на 26 глазах (25,49%) определялось прогрессирование катаракты, на 40 глазах (39,22%) неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 51 глазу (50,0%) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. Филтерационная подушечка на 63 глазах (61,76%) была плоской, на 39 глазах (38,24%) –

выраженной. У всех пациентов в период наблюдения 3 месяца был купирован болевой синдром.

В табл. 3.1 представлена частота осложнений в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р).

Таблица 3.1

Частота осложнений в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС, абс(Р,%)

Послеоперационные осложнения	Срок наблюдения			
	1-е сутки после операции n = 102	10-е сутки после операции n = 102	1 месяц n = 102	3 месяца n = 102
	1	2	3	4
болевой синдром	30 (29,41)	0	8 (7,84)	0
*P ₁₋₃ <0,01				
геморрагические осложнения	46 (45,10)	12 (11,76)	16 (15,68)	18 (17,65)
*P ₁₋₂ <0,01; P ₃₋₄ >0,05; P ₁₋₃ <0,01; P ₁₋₄ <0,01; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ >0,05				
воспалительные осложнения	44 (43,14)	0	0	0
Гипотония	5 (4,9)	10 (9,8)	11 (10,78)	10 (9,8)
*P ₁₋₂ >0,05; P ₃₋₄ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₁₋₄ >0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ >0,05				
прогрессирование неоваскуляризации радужки и УПК	0	0	46 (45,10)	51 (50,00)
*P ₃₋₄ >0,05				
неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза ЗГМ	0	0	37 (36,27)	40 (39,22)
*P ₃₋₄ >0,05				
прогрессирование катаракты	0	0	24 (23,53)	26 (25,49)
*P ₃₋₄ >0,05				

Как видно из табл. 3.1 для комбинированного хирургического метода

лечения вторичной неоваскулярной глаукомы характерна высокая частота ранних послеоперационных осложнений. Эти осложнения, особенно геморрагические, а также прогрессирование неоваскуляризации оказывают неблагоприятное влияние на гипотензивный эффект и визуальный результаты вмешательства. Геморрагические осложнения развиваются во все сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения.

В табл. 3.2 представлена динамика зрительных функций в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%).

Таблица 3.2

Динамика зрительных функций в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%)

Сроки наблюдения	Зрительные функции			
	Острота зрения		Поле зрения (границы)	
	Сохранилась на дооперационном уровне или улучшилась	Ухудшилась	сохранились на дооперационном уровне или расширились	Сузились
1. Через 10 дней после операции (n=102)	80 (78,43%)	22 (21,57%)	83 (81,37%)	19 (18,63%)
2. Через 1 месяц после операции (n=102)	41 (40,20%)	61 (59,80%)	50 (49,02%)	52 (50,98%)
3. Через 3 месяца после операции (n=102)	36 (35,29%)	66 (64,71%)	40 (39,22%)	62 (60,78%)
	*P ₁₋₂ <0,01; P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ >0,05		*P ₁₋₂ <0,01; P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ >0,05	

Как видно из табл. 3.2, отмечается статистически значимое снижение остроты зрения и сужение полей зрения у пациентов с неоваскулярной глаукомой после комбинированного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС через 1 и 3 месяца наблюдений.

В табл. 3.3 представлено состояние внутриглазного давления в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%).

Таблица 3.3

Состояние внутриглазного давления в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%)

Состояние внутриглазном о давления	Срок наблюдения			
	1-е сутки после операции n = 102	10-е сутки после операции n = 102	1 месяц n = 102	3 месяца n = 102
	1	2	3	4
Нормальное	97 (95,10)	66 (64,71)	60 (58,82)	58 (56,86)
*P ₁₋₂ <0,01; P ₃₋₄ >0,05; P ₁₋₃ <0,01; P ₁₋₄ <0,01; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ >0,05				
Нормальное с применением гипотензивных препаратов	0	0	26 (25,49)	24 (23,53)
* P ₃₋₄ >0,05				
Умеренно повышенное	0	27 (26,47)	5 (4,90)	5 (4,90)
P ₂₋₃ <0,01; P ₂₋₄ <0,01; P ₃₋₄ >0,05				
Умеренно повышенное с применением гипотензивных препаратов	0	0	0	5 (4,90)
Гипотония	5 (4,90)	10 (9,80)	11 (10,78)	10 (9,80)
*P ₁₋₂ >0,05; P ₃₋₄ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₁₋₄ >0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ >0,05				

Как видно из табл. 3.3, отмечается статистически значимое ухудшение тонометрических результатов у пациентов с неоваскулярной глаукомой после комбинированного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС через 1 и 3 месяца наблюдений. В течение 3 месяцев в структуре группы снижается доля пациентов с нормальным ВГД без применения гипотензивных препаратов, через 1 месяц четверти пациентам для стабилизации ВГД потребовалось назначение гипотензивных препаратов, а через 3 месяца в 5% случаев мы наблюдали декомпенсацию ВГД на фоне добавочной медикаментозной терапии. Тем не менее, доля пациентов с гипотонией – со столь же нежелательным явлением – все время остается на одном уровне.

3.2. Отдаленные результаты комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы

При обследовании 100 пациентов (102 глаза) через 6 месяцев после выполнения комбинированного лечения было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 38 глазах (37,25%), сузились – на 64 глазах (62,75%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 34 глазах (33,33%), снизилась на 68 глазах (66,67%). На 50 глазах (49,02 %) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $24,4 \pm 1,8$ мм рт. ст. На 26 глазах (25,49 %) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $22,8 \pm 1,5$ мм. рт. ст. На 13 глазах (12,75 %) ВГД было умеренно повышенным с местным применением гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $28,2 \pm 1,4$ мм. рт. ст. На 5 глазах (4,9 %) ВГД было высоким с местным применением гипотензивных препаратов. Этим пациентам были назначены местные гипотензивные препараты или усилен режим их

инстилляций. На 8 глазах (7,84 %) была гипотония; уровень внутриглазного давления составил $10,8 \pm 1,6$ мм. рт. ст. Из них на одном глазу, на котором в ходе операции развилась экспульсивная геморрагия, уровень ВГД составил 7,0 мм рт. ст. и клинически определялась субатрофия глазного яблока. 8 пациентов (8 глаз, 7,84 %) беспокоили периодические боли в оперированном глазу, особенно в утренние часы.

При биомикроскопии, офтальмоскопии и сонографии на 22 глазах (21,57 %) был частичный гемофтальм, на 28 глазах (27,45 %) определялось прогрессирование катаракты, на 20 глазах (19,61%) вялотекущий увеит, на 40 глазах (39,22 %) неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 58 глазах (56,86 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. Фильтрационная подушечка на 67 глазах (65,69 %) была плоской, на 35 глазах (34,31 %) – выраженной.

Через 1 год после комбинированного лечения было осмотрено 98 пациентов (100 глаз), два пациента не явились на прием и выбыли из исследования. При обследовании пациентов было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 36 глазах (36,0%), сузились – на 64 глазах (64,0%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 32 глазах (32,0%), снизилась на 68 глазах (68,0%). На 48 глазах (48,0%) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $24,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. На 23 глазах (23,0 %) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $23,4 \pm 1,2$ мм. рт. ст. На 14 глазах (14,0 %) ВГД было умеренно повышенным с местным применением гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $28,6 \pm 1,2$ мм. рт. ст. На 10 глазах (10,0 %) ВГД

было высоким с местным применением гипотензивных препаратов. Этим пациентам были назначены местные гипотензивные препараты или усилен режим их инстилляций. На 5 глазах (5,0 %) была гипотония; уровень внутриглазного давления составил $10,8 \pm 1,6$ мм. рт. ст. Из них на одном глазу, на котором в ходе операции развилась экспульсивная геморрагия, уровень ВГД составил 8,0 мм рт. ст. с явлениями увеита и субатрофии глазного яблока. Явления увеита и субатрофии были подтверждены данными биомикроскопии и сонографии. 24 пациента (24 глаза, 24,0%) с умеренно повышенным и высоким ВГД жаловались на периодические боли в глазу и/или в соответствующей половине головы.

При биомикроскопии, офтальмоскопии сонографии на 18 глазах (18,0 %) был частичный гемофтальм, на 45 глазах (45,0 %) определялось прогрессирование катаракты, на 15 глазах (15,0%) вялотекущий увеит, на 40 глазах (40,0 %) неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 58 глазах (58,0 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. Филтрационная подушечка на 67 глазах (67,0 %) была плоской, на 33 глазах (33,0 %) – выраженной.

В процессе клинических исследований было установлено, что на глазах с умеренно повышенным или высоким внутриглазным давлением, а также где ВГД было нормализовано местным применением гипотензивных препаратов, были более выражены процессы неоваскуляризации.

Через 1,5 года после выполнения комбинированного хирургического лечения было осмотрено 98 пациентов (100 глаз). При обследовании пациентов было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 34 глазах (34,0%), сузились – на 66 глазах (66,0%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 30 глазах (30,0%),

снизилась на 70 глазах (70,0%). На 45 глазах (45,0%) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $23,8 \pm 1,6$ мм рт. ст. На 24 глазах (24,0%) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $23,6 \pm 0,4$ мм. рт. ст. На 14 глазах (14,0%) ВГД было умеренно повышенным с местным применением гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $27,8 \pm 1,8$ мм. рт. ст. На 12 глазах (12,0%) ВГД было высоким с местным применением гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $33,6 \pm 1,8$ мм. рт. ст. На 5 глазах (5,0%) была гипотония; уровень внутриглазного давления составил $10,6 \pm 1,4$ мм. рт. ст. Из них на одном глазу, на котором в ходе операции развилась экспульсивная геморрагия, уровень ВГД составил 6,0 мм рт. ст. с явлениями увеита и субатрофии глазного яблока. Этому пациенту была выполнена энуклеация. 26 пациентов (26 глаз, 26,0%) с умеренно повышенным и высоким ВГД жаловались на периодические боли в глазу и/или в соответствующей половине головы.

При биомикроскопии, офтальмоскопии и сонографии на 20 глазах (20,0 %) был частичный гемофтальм, на 50 глазах (50,0 %) определялось прогрессирование катаракты, на 15 глазах (15,0%) вялотекущий увеит, на 41 глазу (41,0 %) неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 60 глазах (60,0 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. Фильтрационная подушечка на 69 глазах (69,0 %) была плоской, на 31 глазу (31,0 %) – выраженной.

В процессе клинических исследований было установлено, что на глазах с умеренно повышенным внутриглазным давлением или с ВГД, нормализованным местным применением гипотензивных препаратов в инстилляциях, были более выражены процессы неоваскуляризации.

В табл. 3.4 представлена частота осложнений в отдаленные сроки

наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%).

Таблица 3.4

Частота осложнений в отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%)

Послеоперационные осложнения	Срок наблюдения		
	6 месяцев после операции n = 102	1 год после операции n = 100	1,5 года после операции n = 100
	1	2	3
болевой синдром	8 (7,84)	24 (24,0)	26 (26,0)
*P ₁₋₂ <0,01; P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ >0,05			
геморрагические осложнения	22 (21,57)	18 (18,0)	20 (20,0)
*P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₃ >0,05			
вялотекущий увеит	20 (19,61)	15 (15,0)	15 (15,0)
*P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₃ >0,05			
Гипотония	8 (7,84)	5 (5,0)	5 (5,0)
*P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₃ >0,05			
прогрессирование неоваскуляризации радужки и УПК	58 (56,86)	58 (58,0)	60 (60,0)
*P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₃ >0,05			
неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза ЗГМ	40 (39,22)	40 (40,0)	41 (41,0)
*P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₃ >0,05			
прогрессирование катаракты	28 (27,45)	45 (45,0)	50 (50,0)
*P ₁₋₂ <0,01; P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ >0,05			

Как видно из табл. 3.4 для комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы характерна высокая частота поздних послеоперационных осложнений. Эти осложнения, особенно

геморрагические, а также прогрессирование неоваскуляризации оказывают неблагоприятное влияние на гипотензивный эффект и визуальный результаты вмешательства. Болевой синдром, геморрагические осложнения, развитие неоваскуляризации, прогрессирование катаракты развиваются во все сроки в отдаленном периоде наблюдения после комбинированного хирургического лечения.

В табл. 3.5 представлена динамика зрительных функций в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%).

Таблица 3.5

Динамика зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС

Сроки наблюдения	Зрительные функции			
	Острота зрения		Поле зрения (границы)	
	Сохранилась на дооперационном уровне или улучшилась	ухудшилась	сохранились на дооперационном уровне или расширились	сузились
1. Через 6 месяцев после операции (n=102)	34 (33,33)	68 (66,67)	38 (37,25)	64 (62,75)
2. Через 1 год после операции (n=100)	36 (36,0)	64 (64,0)	36 (36,0)	64 (64)
3. Через 1,5 года после операции (n=100)	32 (32,0)	68 (68,0)	34 (34,0)	66 (66,0)
	*P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₃ >0,05		*P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₃ >0,05	

Как видно из табл. 3.5, отмечается снижение остроты зрения и сужение полей зрения у пациентов с неоваскулярной глаукомой после комбинированного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС в отдаленные сроки наблюдений.

В табл. 3.6 представлено состояние внутриглазного давления в отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%).

Таблица 3.6

Состояние внутриглазного давления в отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС (абс, Р%)

Состояние внутриглазного давления	Срок наблюдения		
	6 месяцев после операции (n=102)	1 год после операции (n = 100)	1,5 года после операции (n = 100)
	1	2	3
Нормальное	50 (49,02)	48 (48,0)	45 (45,0)
$*P_{1-2}>0,05; P_{1-3}>0,05; P_{2-3}>0,05$			
Нормальное с применением гипотензивных препаратов	26 (25,49)	23 (23,0)	24 (24,0)
$*P_{1-2}>0,05; P_{1-3}>0,05; P_{2-3}>0,05$			
Умеренно повышенное с применением гипотензивных препаратов	13 (12,75)	14 (14,0)	14 (14)
$*P_{1-2}>0,05; P_{1-3}>0,05; P_{2-3}>0,05$			
Высокое с применением гипотензивных	5 (4,9)	10 (10,0)	12 (12,0)

препаратов			
* $P_{1-2}>0,05$; $P_{1-3}<0,05$; $P_{2-3}>0,05$			
Гипотония	8 (7,84)	5 (5,0)	5 (5,0)
* $P_{1-2}>0,05$; $P_{1-3}>0,05$; $P_{2-3}>0,05$			

Как видно из табл. 3.6, отмечается ухудшение тонометрических результатов у пациентов с неоваскулярной глаукомой после комбинированного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС в отдаленные сроки наблюдений. Спустя 1,5 года после операции лишь в 69% случаев ВГД остается компенсированным, из них 34,7% на максимальном медикаментозном режиме.

Резюме

Проведенные исследования показали, что выполнение комбинированного хирургического лечения, включающего в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии с предварительным дренированием витреальной полости у больных вторичной неоваскулярной глаукомой позволило в ближайшие сроки наблюдения нормализовать ВГД у 57 % больных, расширить границы полей зрения у 39% и повысить или сохранить остроту зрения на дооперационном уровне у 35 % больных; в отдалённые сроки наблюдения – у 45 %, 34% и 32 % больных, соответственно. Основными причинами неудовлетворительного гипотензивного и визуального результатов операции были прогрессирование неоваскуляризации переднего (60%) и заднего (41%) отделов глаза и геморрагические осложнения (20%).

ГЛАВА 4

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА И КОМПОНЕНТОВ ФИБРИНОЛИЗА – ТКАНЕВОГО ПЛАЗМИНОГЕНОВОГО АКТИВАТОРА И ИНГИБИТОРА АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА I ТИПА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ

В данной главе приводятся результаты исследования наличия и уровня в стекловидном теле 40 больных (40 глаз) с неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС трансформирующего фактора роста $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$), компонентов фибринолиза – t-PA и PAI-1. Также изложены результаты влияния TGF- $\beta 2$, t-PA и PAI-1 на развитие осложнений после хирургического лечения. Распределение больных по полу, возрасту и уровню исходного ВГД представлено в табл. 2.3, главе 2.

4.1. Исследование уровня трансформирующего фактора роста $\beta 2$ в стекловидном теле в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС

При исследовании в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой выявлено, что уровень TGF- $\beta 2$ колебался от 3128,4 пг/мл до 5364 пг/мл, в среднем составил 4180,91 пг/мл.

При расчете референтного интервала показателя TGF- $\beta 2$ в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой установлено, что распределение его значений отличается от нормального ($p=0,01$). Медианное значение показателя TGF- $\beta 2$ в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой составило 4180,91 пг/мл (90% РИ 3128,4 пг/мл – 5364 пг/мл).

Нами была исследована зависимость уровня TGF- $\beta 2$ в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола, возраста, уровня исходного ВГД.

Табл. 4.1. отражает зависимость уровня TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола.

Таблица 4.1

Зависимость уровня TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Пол больных	
	Мужской (n=21)	женский (n=19)
уровень TGF- β 2, $\bar{x} \pm m$	3990,92 $\pm$ 334,00	4370,91 $\pm$ 234,30
Me	3328,75	3893,55
критерий W и его уровень значимости	W = 0,23 p = 0,64	

Как видно из табл. 4.1, уровень TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле не зависел от пола больных вторичной неоваскулярной глаукомой.

Табл. 4.2. отражает зависимость уровня TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от возраста пациентов.

Таблица 4.2

Зависимость уровня TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от возраста ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Возраст больных			
	39-49 лет (n=8)	50-59 лет (n=12)	60-69 лет (n=11)	70 и старше (n=9)
уровень TGF- β 2, $\bar{x} \pm m$	3236,6 $\pm$ 286,99	3398,6 $\pm$ 315,08	3246,6 $\pm$ 348,94	2987,3 $\pm$ 297,84
Me	2892,80	3123,60	2908,60	3267,00
критерий H и его уровень значимости	H = 5,84 p = 0,12			

Как видно из табл. 4.2, уровень TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле не зависел от возраста больных вторичной неоваскулярной глаукомой.

Табл. 4.3. отражает зависимость уровня TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от уровня исходного ВГД.

Таблица 4.3

Зависимость уровня TGF- β 2 (в пг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от величины исходного внутриглазного давления ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Величина исходного внутриглазного давления		
	до 27,0 мм рт. ст. (n=11)	28,0-32,0 мм рт. ст. (n=13)	выше 33 мм рт. ст. (n=16)
уровень TGF β 2, $\bar{x} \pm m$	3128,77 $\pm$ 320,5	3130,2 $\pm$ 316,4	5290,8 $\pm$ 280,9
Me	3202,85	2956,40	5198,20
критерий Н и его уровень значимости	H = 12,56 p = 0,036		

Как видно из табл. 4.3. чем выше было исходное внутриглазное давление перед комбинированным хирургическим лечением больных вторичной неоваскулярной глаукомой, тем выше был уровень TGF- β 2 в стекловидном теле.

Таким образом, проведенные нами исследования установили, что уровень TGF- β 2 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС был подвержен значительным колебаниям и не зависел от пола, возраста пациентов, однако установлена зависимость его уровня и величиной внутриглазного давления перед оперативным лечением.

4.2. Исследование показателей фибринолиза – тканевого плазминогенового активатора и ингибитора активации плазминогена I типа в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС

При исследовании в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой выявлено, что уровень t-PA колебался от 0,7 нг/мл до 5,2 нг/мл, в среднем составил $3,7 \pm 0,5$ нг/мл.

При расчете референтного интервала показателя t-PA в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой установлено, что распределение его значений отличается от нормального ($p=0,01$). Медианное значение показателя t-PA в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой составило 3,7 нг/мл (90% РИ 0,7 нг/мл – 5,2 нг/мл).

Нами была исследована зависимость уровня t-PA в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола, возраста, уровня исходного ВГД.

Табл. 4.4. отражает зависимость уровня t-PA (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола.

Таблица 4.4

Зависимость уровня t-PA (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Пол больных	
	мужской (n=21)	женский (n=19)
уровень t-PA, $\bar{x} \pm m$	$3,60 \pm 0,54$	$3,18 \pm 0,54$
Me	3,75	3,55
критерий W и его уровень значимости	W = 0,23 p = 0,64	

Как видно из табл. 4.4, уровень t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле не зависел от пола больных вторичной неоваскулярной глаукомой.

Табл. 4.5. отражает зависимость уровня t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от возраста.

Таблица 4.5

Зависимость уровня t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от возраста ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Возраст больных			
	39-49 лет (n=8)	50-59 лет (n=12)	60-69 лет (n=11)	70 и старше (n=9)
уровень t-РА, $\bar{x} \pm m$	3,91 $\pm$ 0,99	3,40 $\pm$ 0,60	4,00 $\pm$ 0,62	4,60 $\pm$ 0,84
Me	3,8	3,6	4,6	4,8
критерий Н и его уровень значимости	Н = 5,84 р = 0,12			

Как видно из табл. 4.5, уровень t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле не зависел от возраста больных вторичной неоваскулярной глаукомой.

Табл. 4.6. отражает зависимость уровня t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от уровня исходного ВГД.

Таблица 4.6

Зависимость уровня t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от величины исходного внутриглазного давления ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Величина исходного внутриглазного давления
---------------------------	--

	до 27,0 мм рт. ст. (n=11)	28,0-32,0 мм рт. ст. (n=13)	выше 33 мм рт. ст. (n=16)
уровень t-РА, $\bar{x} \pm m$	$2,77 \pm 0,32$	$3,45 \pm 0,46$	$5,2 \pm 0,23$
Me	2,85	3,60	4,80
критерий Н и его уровень значимости	Н = 28,72 р = 0,0000		

При изучении связи уровня t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле больных вторичной неоваскулярной глаукомой и величины исходного внутриглазного давления было установлено следующее. Чем выше было исходное внутриглазное давление перед комбинированным хирургическим лечением больных вторичной неоваскулярной глаукомой, тем выше был уровень t-РА в стекловидном теле.

При исследовании наличия и уровня РАІ-1 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой было установлено, что уровень РАІ-1 колебался от 0,8 нг/мл до 190,5 нг/мл и в среднем составил $59,5 \pm 9,1$ нг/мл.

При расчете референтного интервала показателя РАІ-1 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой установлено, что распределение его значений отличается от нормального ($p < 0,001$). Медианное значение показателя РАІ-1 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой составило 59,5 нг/мл (90% РИ 0,8 нг/мл – 190,5 нг/мл).

Нами была исследована зависимость уровня РАІ-1 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола, возраста, уровня исходного ВГД.

Табл. 4.7. отражает зависимость уровня РАІ-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола.

Таблица 4.7

Зависимость уровня РАІ-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от пола ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Пол больных	
	мужской (n=21)	женский (n=19)
уровень РАІ-1, $\bar{x} \pm m$	58,6 $\pm$ 0,54	59,1 $\pm$ 0,54
Ме	59,75	58,45
критерий W и его уровень значимости	W = 0,23 p = 0,64	

Как видно из табл. 4.7, уровень РАІ-1 (в нг/мл) в стекловидном теле не зависел от пола больных вторичной неоваскулярной глаукомой.

Табл. 4.8 отражает зависимость уровня РАІ-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от возраста.

Таблица 4.8

Зависимость уровня РАІ-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от возраста ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистические показатели	Возраст больных			
	39-49 лет (n=8)	50-59 лет (n=12)	60-69 лет (n=11)	70 и старше (n=9)
уровень t-РА, $\bar{x} \pm m$	57,30 $\pm$ 0,99	55,80 $\pm$ 0,60	56,10 $\pm$ 0,62	58,77 $\pm$ 0,84
Ме	56,80	57,60	54,90	57,00
критерий H и его уровень значимости	H = 5,84 p = 0,12			

Как видно из табл. 4.8, уровень РАІ-1 (в нг/мл) в стекловидном теле

не зависел от возраста больных вторичной неоваскулярной глаукомой.

Табл. 4.9 отражает зависимость уровня PAI-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от уровня исходного ВГД.

Таблица 4.9

Зависимость уровня PAI-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой от величины исходного внутриглазного давления ($\bar{x} \pm m$), n=40

Статистический показатель	Величина исходного внутриглазного давления		
	до 27,0 мм рт. ст. (n=11)	28,0-32,0 мм рт. ст. (n=13)	выше 33 мм рт. ст. (n=16)
уровень t-РА, $\bar{x} \pm m$	30,80 ± 0,32	48,30 ± 0,46	62,10 ± 0,23
Me	32,85	47,40	60,42
критерий Н и его уровень значимости	Н = 28,72 р = 0,0000		

При изучении связи уровня PAI-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных вторичной неоваскулярной глаукомой и величины исходного внутриглазного давления было установлено следующее. Чем выше была до операции величина внутриглазного давления, тем выше был уровень PAI-1 в стекловидном теле.

Таким образом, проведенные нами исследования установили, что уровень компонентов фибринолиза - t-РА и PAI-1 в стекловидном теле больных вторичной неоваскулярной глаукомой был подвержен значительным колебаниям и не зависел от пола и возраста. Была установлена связь уровня t-РА и PAI-1 в стекловидном теле больных с неоваскулярной глаукомой и уровня исходного ВГД.

4.3. Влияние TGF- β 2 и факторов фибринолиза – t-PA и PAI-1 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС на частоту и особенности развития осложнений после комбинированного хирургического лечения.

При исследовании влияния трансформирующего фактора роста β 2 в стекловидном теле больных с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС на частоту развития геморрагических осложнений, прогрессирование неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры, а также неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны во все сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения было установлено следующее – чем выше уровень TGF- β 2 в стекловидном теле, тем выше частота развития этих осложнений.

Нами было установлено пороговое значения уровня TGF- β 2 в стекловидном теле, при котором возрастает частота развития геморрагических осложнений. Если уровень TGF- β 2 в стекловидном теле у пациентов был 3750 пг/мл и выше, то во все сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения частота развития геморрагических осложнений возрастала ($p < 0,01$). Зависимость частоты развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня TGF- β 2 в стекловидном теле (абс, P%) отражает табл. 4.10.

Таблица 4.10

Зависимость частоты развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня TGF- β 2 в стекловидном теле (абс, P%)

Сроки наблюдения	Уровень TGF- β 2 в стекловидном теле (пг/мл)		Уровень значимости, p
	3128,4 -3250,	3750-5364,	

	n = 22	n = 18	
Частота развития геморрагических осложнений 1-е сутки после операции	2 (9,09)	15(83,33)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 10 суток после операции	2 (9,09)	9 (50,00)	p=0,004
Частота развития геморрагических осложнений через 1 месяц после операции	3 (13,64)	10 (55,56)	p=0,014
Частота развития геморрагических осложнений через 3 месяца после операции	1 (4,55)	9 (50,00)	p=0,004
Частота развития геморрагических осложнений через 6 месяцев после операции	4 (18,18)	11 (61,11)	p=0,014
Частота развития геморрагических осложнений через 1 год после операции	2 (9,09)	10 (55,56)	p=0,005
Частота развития геморрагических осложнений через 1,5 года после операции	2 (9,09)	11 (61,11)	p=0,002

Как видно из табл. 4.10, если уровень TGF- β 2 в стекловидном теле был выше 3750 пг/мл, частота развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p<0,01$) во все сроки наблюдения.

Также в процессе исследований было установлено пороговое значения уровня TGF- β 2 в стекловидном теле, при котором возрастает частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры. Если уровень TGF- β 2 в стекловидном теле у пациентов был 3950 пг/мл и выше, то через 1, 3, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года после комбинированного хирургического лечения частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры возрастала

($p < 0,01$). Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня TGF- $\beta 2$ в стекловидном теле (абс, Р%) отражает табл. 4.11.

Таблица 4.11

Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня TGF- $\beta 2$ в стекловидном теле (абс, Р %)

Сроки наблюдения	Уровень TGF- $\beta 2$ в стекловидном теле (пг/мл)		Уровень значимости p
	3128,4 -3560 n = 22	3950-5364 n = 18	
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1 месяц после операции	2 (9,09)	14 (77,78)	$p < 0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 3 месяца после операции	3 (13,64)	17 (94,44)	$p < 0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 6 месяцев после операции	1 (4,55)	15 (83,33)	$p < 0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1 год после операции	4 (18,18)	17 (94,44)	$p < 0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и	2 (9,09)	100	

структур угла передней камеры через 1,5 года после операции			$p < 0,001$
---	--	--	-------------

Как видно из табл. 4.11, если уровень TGF- β 2 в стекловидном теле был 3950 пг/мл и выше, частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p < 0,01$) во все сроки наблюдения.

Исследования установили пороговое значение уровня TGF- β 2 в стекловидном теле, при котором возрастает частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны. Если уровень TGF- β 2 в стекловидном теле у пациентов был 4028 пг/мл и выше, то через 1, 3, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года после комбинированного хирургического лечения частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны возрастала ($p < 0,01$). Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня TGF- β 2 в стекловидном теле (абс, P%) отражает табл. 4.12.

Таблица 4.12

Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня TGF- β 2 в стекловидном теле (абс, P%)

Сроки наблюдения	Уровень TGF- β 2 в стекловидном теле (пг/мл)		Уровень значимости
	3128,4 -3530	4028-5364	p

	n = 22	n = 18	
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1 месяц после операции	2 (9,09)	14 (77,78)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 3 месяца после операции	3 (13,64)	15 (83,33)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 6 месяцев после операции	2 (9,09)	17 (94,44)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1 год после операции	1 (4,55)	16 (88,89)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1,5 года после операции	4 (18,18)	17 (94,44)	p<0,001

Как видно из табл. 4.12, если уровень TGF- β 2 в стекловидном теле был 4028 пг/мл и выше, частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала (p<0,001) во все сроки наблюдения.

На основании этих данных можно сделать вывод, что высокий уровень TGF- β 2 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС является фактором риска развития и критерием прогнозирования развития геморрагических осложнений, прогрессирования

неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения больных с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС.

В процессе клинических наблюдений была установлена зависимость между уровнем t-РА и PAI-1 в стекловидном теле больных с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС и частотой развития геморрагических осложнений, прогрессированием неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры, а также неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны во все сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения. Чем ниже был уровень t-РА и выше PAI-1, тем выше была частота геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны ($p < 0,01$) во все сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения.

Нами были установлены пороговые значения показателей фибринолиза, при которых достоверно возрастала частота геморрагических осложнений во все сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения ($p < 0,01$): t-РА - 1,8 нг/мл и ниже и PAI-1 – 52,8 нг/мл и выше.

Зависимость частоты развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня t-РА в стекловидном теле (абс, Р%) отражает табл. 4.13.

Таблица 4.13

Зависимость частоты развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня t-РА в стекловидном теле (абс, Р%)

Сроки наблюдения	Уровень t-РА в стекловидном теле	Уровень значимости
------------------	----------------------------------	--------------------

	(нг/мл)		p
	0,7-1,8 n = 20	2,0-5,2 n = 20	
Частота развития геморрагических осложнений 1-е сутки после операции	18 (90,00)	3 (15,00)	p=0,015
Частота развития геморрагических осложнений через 10 суток после операции	12 (60,00)	2 (10,00)	p=0,003
Частота развития геморрагических осложнений через 1 месяц после операции	14 (70,00)	2 (10,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 3 месяца после операции	13 (65,00)	1 (5,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 6 месяцев после операции	15 (75,00)	3 (15,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 1 год после операции	16 (80,00)	3 (15,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 1,5 года после операции	17 (85,00)	4 (20,00)	p<0,001

Как видно из табл. 4.13, если уровень t-РА в стекловидном теле был 1,8 нг/мл и ниже, частота развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p<0,01$) во все сроки наблюдения.

Также в процессе исследований было установлено пороговое значения уровня t-РА в стекловидном теле, при котором возрастает частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры. Если уровень t-РА в стекловидном теле у пациентов был 1,5 нг/мл и ниже, то через 1, 3, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года после комбинированного хирургического лечения частота прогрессирования

неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры возрастала ($p<0,01$). Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня t-РА в стекловидном теле (абс, Р%) отражает табл. 4.14.

Таблица 4.14

Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня t-РА в стекловидном теле (абс, Р%)

Сроки наблюдения	Уровень t-РА в стекловидном теле (нг/мл)		Уровень значимости p
	0,7-1,5 n = 20	1,8-5,2 n = 20	
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1 месяц после операции	18 (90,00)	2 (10,00)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 3 месяца после операции	14 (70,00)	3 (15,00)	$p=0,002$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 6 месяцев после операции	14 (70,0)	2 (10,0)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1 год после операции	15 (75,0)	1 (5,0)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1,5 года после операции	18 (90,0)	1 (5,0)	$p<0,001$

Как видно из табл. 4.14, если уровень t-РА в стекловидном теле был 1,5 нг/мл и ниже, частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p < 0,01$) во все сроки наблюдения.

Исследования установили пороговое значение уровня t-РА в стекловидном теле, при котором возрастает частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны. Если уровень t-РА в стекловидном теле у пациентов был 1,4 нг/мл и ниже, то через 1, 3, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года после комбинированного хирургического лечения частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны возрастала ($p < 0,01$). Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня t-РА в стекловидном теле (абс, Р%) отражает табл. 4.15.

Таблица 4.15

Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня t-РА в стекловидном теле (абс, Р%)

Сроки наблюдения	Уровень t-РА в стекловидном теле (нг/мл)		Уровень значимости p
	0,7-1,4 n = 20	1,5-5,2 n = 20	

Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1 месяц после операции	18 (90,00)	1 (5,00)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 3 месяца после операции	14 (70,00)	1 (5,00)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 6 месяцев после операции	14 (70,00)	2 (10,00)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1 год после операции	15 (75,00)	2 (10,00)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1,5 года после операции	18 (90,00)	1 (5,00)	$p<0,001$

Как видно из табл. 4.15, если уровень t-РА в стекловидном теле был 1,4 нг/мл и ниже, частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p<0,01$) во все сроки наблюдения.

Зависимость частоты развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня РА1-1 в стекловидном теле (абс, Р%) отражает табл. 4.16.

Таблица 4.16

Зависимость частоты развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня PAI-1 в стекловидном теле (абс, Р%)

Сроки наблюдения	Уровень PAI-1 в стекловидном теле (нг/мл)		Уровень значимости p
	0,8-40,2 n = 20	52,8-190,5 n = 20	
Частота развития геморрагических осложнений 1-е сутки после операции	1 (5,00)	18 (90,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 10 суток после операции	1 (5,00)	14 (70,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 1 месяц после операции	2 (10,00)	14 (70,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 3 месяца после операции	2 (10,00)	15 (75,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 6 месяцев после операции	1 (5,00)	18 (90,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 1 год после операции	1 (5,00)	18 (90,00)	p<0,001
Частота развития геморрагических осложнений через 1,5 года после операции	1 (5,00)	14 (70,00)	p<0,001

Как видно из табл. 4.16, если уровень PAI-1 в стекловидном теле был 52,8 нг/мл и выше, частота развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p<0,01$) во все сроки наблюдения.

Также в процессе исследований было установлено пороговое значения уровня РАІ-1 в стекловидном теле, при котором возрастает частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры. Если уровень РАІ-1 в стекловидном теле у пациентов был 60,2 нг/мл и выше, то через 1, 3, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года после комбинированного хирургического лечения частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры возрастала ($p < 0,01$). Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня РАІ-1 в стекловидном теле (абс, Р%) отражает табл. 4.17.

Таблица 4.17

Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня РАІ-1 в стекловидном теле (в %, % $\pm$ m)

Сроки наблюдения	Уровень РАІ-1 в стекловидном теле (нг/мл)		Уровень значимости p
	0,8-52,8 n = 20	60,2-190,5 n = 20	
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1 месяц после операции	3 (15,00)	18 (90,00)	$p < 0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 3 месяца после операции	2 (10,00)	14 (70,00)	$p < 0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и	2 (10,00)	14 (70,00)	

структур угла передней камеры через 6 месяцев после операции			$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1 год после операции	1 (5,00)	15 (75,00)	$p<0,001$
Частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1,5 года после операции	3 (15,00)	18 (90,00)	$p<0,001$

Как видно из табл. 4.17, если уровень РАІ-1 в стекловидном теле был 60,2 нг/мл и выше, частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p<0,001$) во все сроки наблюдения.

Исследования установили пороговое значение уровня РАІ-1 в стекловидном теле, при котором возрастает частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны. Если уровень РАІ-1 в стекловидном теле у пациентов был 60,2 нг/мл и выше, то через 1, 3, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года после комбинированного хирургического лечения частота прогрессирования неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны возрастала ($p<0,01$). Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня t-РА в стекловидном теле (абс, Р%) отражает табл. 4.18.

Таблица 4.18

Зависимость частоты прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения от уровня PAI-1 в стекловидном теле (абс, Р%)

Сроки наблюдения	Уровень PAI-1 в стекловидном теле (нг/мл)		Уровень значимости
	0,8-52,8 n = 20	60,2-190,5 n = 20	
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1 месяц после операции	3 (15,00)	18 (90,00)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 3 месяца после операции	2 (10,00)	14 (70,00)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 6 месяцев после операции	2 (10,00)	14 (70,00)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1 год после операции	1 (5,00)	15 (75,00)	p<0,001
Частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1,5 года после операции	3 (15,00)	18 (90,00)	p<0,001

Как видно из табл. 4.18, если уровень PAI-1 в стекловидном теле был 60,2 нг/мл и выше, частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения статистически значимо возрастала ($p < 0,01$) во все сроки наблюдения.

На основании этих данных можно сделать вывод, что низкий уровень t-РА и высокий PAI-1 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС является фактором риска развития и критерием прогнозирования развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения больных с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС.

Резюме

Таким образом, в результате наших исследований дополнены научные знания о нарушении регуляции TGF- β 2 у больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС. Уровень TGF- β 2 колебался от 3128,4 пг/мл до 5364 пг/мл, в среднем составил 4180,91 пг/мл.

Также были выявлены нарушения в системе фибринолиза стекловидного тела больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС, получены референтные интервалы t-РА и PAI-1 в стекловидном теле. У больных неоваскулярной глаукомой выявлено, что уровень t-РА в стекловидном теле колебался от 0,7 нг/мл до 5,2 нг/мл, в среднем составил $3,7 \pm 0,5$ нг/мл, уровень PAI-1 колебался от 0,8 нг/мл до 190,5 нг/мл и в среднем составил $59,5 \pm 9,1$ нг/мл.

Установлено, что одним из механизмов развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения было нарушение

регуляции TGF- β 2 в стекловидном теле. Его уровень является объективным критерием прогнозирования этих осложнений. Высокий уровень TGF- β 2 является фактором риска развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалOIDной мембраны; при уровне 3750 пг/мл и выше возрастает ($p<0,01$) их частота во все сроки наблюдения.

Также установлено, что нарушения в системе фибринолиза стекловидного тела больных неоваскулярной глаукомой являются одним из факторов риска развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалOIDной мембраны после комбинированного хирургического лечения. Если уровень t-PA был 1,8 нг/мл и ниже и PAI-1 – 52,8 нг/мл и выше возрастает ($p<0,01$) частота послеоперационных геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалOIDной мембраны.

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОГО МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ ПОСЛЕ ТРОМБОЗА ЦВС

В данной главе приводятся результаты применения нового, патогенетически ориентированного метода профилактики развития геморрагических осложнений после комбинированного лечения ВНВГ – интерферонотерапии. Интерферонотерапия была проведена у 50 больных (50 глаз) с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС. Распределение больных в группе, в которой применяли новый метод профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры, а также неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны и в группе контроля по полу, возрасту, уровню исходного ВГД представлены в главе 2, в табл. 2.1. Группы были статистически сопоставимы.

В ходе оперативного вмешательства на 8 глазах (16,0 %) развилась гифема. Этим пациентам в конце операции потребовалось дополнительное вымывание крови через парацентез роговой оболочки.

При осмотре пациентов в первые сутки после операции все глаза были умеренно раздражены. Гифема до 2 мм была зафиксирована на 7 глазах (14,0 %). Под влиянием консервативного лечения она рассосалась на 3-и сутки. Внутриглазное давление было нормальным на 47 глазах (94,0%); его уровень составил $20,0 \pm 1,4$ мм рт. ст. На 3 глазах (6,0 %) была выраженная гипотония; уровень внутриглазного давления составил у них $8,4 \pm 1,8$ мм рт. ст. На 11 глазах (22,0 %) была небольшая воспалительная реакция со стороны передней камеры глаза в виде эффекта Тиндаля. Этим пациентам дополнительно

были назначены субконъюнктивальные инъекции дексаметазона и антибиотика широкого спектра действия в течение 3 дней. Длительность этих осложнений составила $2,8 \pm 0,6$ суток. Болевой синдром отмечался у 6 пациентов, 6 глаз (12,0 %).

На 10-е сутки после выполнения комбинированного хирургического вмешательства с применением интерферонотерапии было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 48 глазах (96,0%), сузились – на 2 глазах (4,0%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 46 глазах (92,0%), снизилась на 4 глазах (8,0%). Внутриглазное давление было нормальным на 42 глазах (84,0 %); его уровень составил $18,6 \pm 1,2$ мм. рт. ст. На 6 глазах (12,0 %) ВГД было умеренно повышенным; его уровень составил $27,6 \pm 1,6$ мм рт. ст. Этим пациентам была дополнительно назначена местная гипотензивная терапия (сочетание 0,2 % раствора бримонала и азокта по 2 раза в день). На 2 глазах (4,0 %) была выраженная гипотония; уровень офтальмотонуса у них составил $8,4 \pm 0,6$ мм рт. ст. На 28 глазах (56,0 %) фильтрационная подушечка была выражена, на 22 глазах (44,0 %) – плоская. На 3 глазах (6,0%) определялся частичный гемофтальм. Это потребовало назначения дополнительного консервативного лечения.

Через 1 месяц после комбинированного хирургического лечения с применением интерферонотерапии было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 46 глазах (92,0%), сузились – на 4 глазах (8,0%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 44 глазах (88,0%), снизилась на 6 глазах (12,0%). На 42 глазах (84,0 %) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $22,0 \pm 1,4$ мм. рт. ст. На 4 глазах (8,0 %) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $19,2 \pm 1,4$ мм. рт.

ст. На 2 глазах (4,0%) ВГД было умеренно повышенным без применения гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $28,9 \pm 1,7$ мм. рт. ст. Этим пациентам были назначены местные гипотензивные препараты или усилен режим их инстилляций. На 2 глазах (4,0 %) была выраженная гипотония; уровень внутриглазного давления составил $10,4 \pm 0,8$ мм. рт. ст.

При биомикроскопии и офтальмоскопии на 3 глазах (6,0%) был частичный гемофтальм на, 5 глазах (10,0 %) определялось прогрессирование катаракты, на 7 глазах (14,0 %) развитие и прогрессирование неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 9 глазах (18,0 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. На 28 глазах (56,0 %) фильтрационная подушечка была выражена, на 22 глазах (44,0 %) – плоская.

При обследовании 50 пациентов (50 глаз) через 3 месяца после комбинированного хирургического лечения с применением интерферонотерапии было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 44 глазах (88,0%), сузились – на 6 глазах (12,0%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 42 глазах (84,0%), снизилась на 8 глазах (16,0%). На 40 глазах (80,0 %) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $20,0 \pm 1,4$ мм. рт. ст. На 6 глазах (12,0%) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $18,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. На 4 глазах (8,0%) ВГД было умеренно повышенным без применения гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил $28,4 \pm 1,6$ мм рт. ст. Этим пациентам были назначены местные гипотензивные препараты или усилен режим их инстилляций.

При биомикроскопии и офтальмоскопии на 2 глазах (4,0%) был частичный гемофтальм на, 8 глазах (16,0 %) определялось прогрессирование

катаракты, на 9 глазах (18,0 %) развитие и прогрессирование неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 10 глазах (20,0 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. На 26 глазах (52,0 %) фильтрационная подушечка была выражена, на 24 глазах (48,0 %) – плоская.

При обследовании пациентов через 6 месяцев после выполнения комбинированного лечения с применением интерферонотерапии было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 42 глазах (84,0%), сузились – на 8 глазах (16,0%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 40 глазах (80,0%), снизилась на 10 глазах (20,0%). На 40 глазах (80,0 %) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $22,4 \pm 1,5$ мм рт. ст. На 10 глазах (20,0%) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $18,8 \pm 0,6$ мм рт. ст.

При биомикроскопии и офтальмоскопии на 3 глазах (6,0%) был частичный гемофтальм на, 10 глазах (20,0 %) определялось прогрессирование катаракты, на 10 глазах (20,0 %) развитие и прогрессирование неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 11 глазах (22,0 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. На 25 глазах (50,0 %) фильтрационная подушечка была выражена, на 25 глазах (50,0 %) – плоская.

Через 1 год после комбинированного лечения с применением интерферонотерапии было осмотрено 50 пациентов (50 глаз). При обследовании пациентов было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 38 глазах (76,0%), сузились – на 12 глазах (24,0%). Острота зрения после

оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 36 глазах (72,0%), снизилась на 14 глазах (28,0%). На 36 глазах (72,0 %) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $21,0 \pm 1,2$ мм рт. ст. На 14 глазах (28,0%) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $20,2 \pm 0,8$ мм рт. ст.

При биомикроскопии и офтальмоскопии на 4 глазах (8,0%) был частичный гемофтальм на, 14 глазах (28,0 %) определялось прогрессирование катаракты, на 10 глазах (20,0 %) развитие и прогрессирование неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 14 глазах (28,0 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. На 23 глазах (46,0 %) фильтрационная подушечка была выражена, на 27 глазах (54,0 %) – плоская.

В процессе клинических исследований было установлено, что на глазах с умеренно повышенным внутриглазным давлением, где ВГД было нормализовано местным применением гипотензивных препаратов, были более выражены процессы неоваскуляризации.

Через 1,5 года после выполнения комбинированного хирургического лечения с применением интерферонотерапии было осмотрено 50 пациентов (50 глаз). При обследовании пациентов было установлено, что границы поля зрения сохранились на дооперационном уровне или расширились на 37 глазах (74,0%), сузились – на 13 глазах (26,0%). Острота зрения после оперативного лечения осталась на дооперационном уровне или повысилась на 35 глазах (70,0%), снизилась на 15 глазах (30,0%). На 36 глазах (72,0 %) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил $20,0 \pm 1,4$ мм рт. ст. На 14 глазах (28,0%) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил $21,6 \pm 0,8$ мм рт. ст.

При биомикроскопии и офтальмоскопии на 2 глазах (4,0%) был частичный гемофтальм на, 15 глазах (30,0 %) определялось прогрессирование катаракты, на 13 глазах (26,0 %) развитие и прогрессирование неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела. При гониоскопии на 15 глазах (30,0 %) было отмечено прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. На 23 глазах (46,0 %) фильтрационная подушечка была выражена, на 27 глазах (54,0 %) – плоская.

В табл. 5.1 представлена частота развития геморрагических осложнений в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (абс, Р%).

Таблица 5.1

Частота развития геморрагических осложнений в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия, абс (Р,%).

Группы наблюдения	Частота развития геморрагических осложнений						
	1-е сутки после операции	10-е сутки после операции	1 месяц после операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	1 год после операции	1,5 года после операции
1 группа	46 (45,10)	12 (11,76)	16 (15,68)	18 (17,65)	22 (21,57)	18 (18,0)	20 (20,0)
2 группа	7 (14,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	3 (6,0)
Критерий χ^2 , р	12,951 <0,001	0,659 0,407	2,061 0,152	4,344 0,038	4,839 0,028	4,514 0,034	5,757 0,017

Как видно из табл. 5.1, частота развития геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в 1 группе наблюдения, где интерферонотерапия не применялась, была статистически значимо выше на 1-е сутки, через 3, 6 месяцев, 1 и 1,5 года наблюдений.

В табл. 5.2 представлена частота развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (абс, Р%).

Таблица 5.2

Частота развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия, абс (Р%).

Группы наблюдения	Частота развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры				
	1 месяц после операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	1 год после операции	1,5 года после операции
1 группа	46 (45,10)	51 (50,00)	58 (56,86)	58 (58,00)	60 (60,00)
2 группа	9 (18,00)	10 (20,00)	11 (22,00)	14 (28,00)	15 (30,00)
Критерий χ^2 , р	11,4 <0,001	13,314 <0,001	17,26 <0,001	12,35 <0,001	12,255 <0,001

Как видно из табл. 5.2, частота развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в 1 группе наблюдения, где

интерферонотерапия не применялась, была статистически значимо выше через 1, 3, 6 месяцев, 1 и 1,5 года наблюдений.

В табл. 5.3 представлена частота развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (абс, Р%).

Таблица 5.3

Частота развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия, абс (Р%).

Группы наблюдения	Частота развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны				
	1 месяц после операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	1 год после операции	1,5 года после операции
1 группа	37 (36,27)	40 (39,22)	40 (39,22)	40 (40,00)	41 (41,0)
2 группа	7 (14,00)	9 (18,00)	10 (20,00)	10 (20,00)	13 (26,00)
Критерий χ^2 , p	8,798 0,004	7,348 0,007	5,903 0,016	6,312 0,012	3,348 0,068

Как видно из табл. 5.3, частота развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в 1 группе наблюдения, где интерферонотерапия не применялась, была

статистически значимо выше через 1, 3, 6 месяцев и 1 год наблюдений.

В табл. 5.4 представлена динамика полей зрения после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения у больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС не получавших (1 группа) и получавших (2 группа) интерферонотерапию (абс, Р%).

Таблица 5.4

Динамика полей зрения после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения у больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС не получавших (1 группа) и получавших (2 группа) интерферонотерапию, абс (Р%)

Срок наблюдения	Поле зрения	Группы наблюдения		Р
		1 группа	2 группа	
10 дней	расширилось или осталось на дооперационном уровне	83 (81,37)	48 (96,00)	<0,01
	сузилось	19 (18,63)	2 (4,00)	
1 месяц	расширилось или осталось на дооперационном уровне	50 (49,02)	46 (92,00)	<0,01
	сузилось	52 (50,98)	4 (8,00)	
3 месяца	расширилось или осталось на дооперационном уровне	40 (39,22)	44 (88,00)	<0,01
	сузилось	62 (60,78)	6 (12,00)	
6 месяцев	расширилось или осталось на дооперационном уровне	38 (37,25)	42 (84,00)	<0,01
	сузилось	64 (62,75)	8 (16,00)	
1 год	расширилось или осталось на дооперационном уровне	36 (36,00)	38 (76,00)	<0,01
	сузилось	64 (64,00)	12 (24,00)	
1,5 года	расширилось или осталось на дооперационном уровне	34 (34,00)	37 (74,00)	<0,01
	сузилось	66 (66,00)	13 (26,00)	

Из проведенного анализа следует, что применение интерферонотерапии позволяет уменьшить ($p < 0,01$) риск снижения остроты зрения после

комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС во все сроки наблюдения.

В табл. 5.5 представлена динамика зрительных функций после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения у больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС не получавших (1 группа) и получавших (2 группа) интерферонотерапию (абс, Р%).

Таблица 5.5

Динамика остроты зрения после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения у больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС не получавших (1 группа) и получавших (2 группа) интерферонотерапию, абс (Р%)

Срок наблюдения	Острота зрения	Группы наблюдения		Р
		1 группа	2 группа	
10 дней	повысилась или осталась на дооперационном уровне	80 (78,43)	46 (92,0)	<0,05
	снизилась	22 (21,57)	4 (8,00)	
1 месяц	повысилась или осталась на дооперационном уровне	41 (40,20)	44 (88,00)	<0,01
	снизилась	61 (59,80)	6 (12,00)	
3 месяца	повысилась или осталась на дооперационном уровне	36 (35,29)	42 (84,00)	<0,01
	снизилась	66 (64,71)	8 (16,00)	
6 месяцев	повысилась или осталась на дооперационном уровне	34 (33,33)	40 (80,00)	<0,01
	снизилась	68 (66,67)	10 (20,00)	
1 год	повысилась или осталась на дооперационном уровне	36 (36,00)	36 (72,00)	<0,01
	снизилась	64 (64,00)	14 (28,00)	
1,5 года	повысилась или осталась на дооперационном уровне	32 (32,00)	35 (70,00)	<0,01
	снизилась	68 (68,00)	15 (30,00)	

Из проведенного анализа следует, что применение интерферонотерапии

позволяет уменьшить ($p<0,01$) риск сужения полей зрения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС во все сроки наблюдения.

В табл. 5.6 представлена динамика ВГД после комбинированного хирургического лечения в различные сроки наблюдения у больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС не получавших (1 группа) и получавших (2 группа) интерферонотерапию (абс, Р%).

Таблица 5.6

Состояние внутриглазного давления в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия, абс (Р%).

Группы наблюдения	Нормальное внутриглазное давление без применения гипотензивных препаратов						
	1-е сутки после операции	10-е сутки после операции	1 месяц после операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	1 год после операции	1,5 года после операции
1 группа	97 (95,10)	66 (64,70)	60 (58,82)	58 (56,86)	50 (49,02)	48 (48,00)	45 (45,00)
2 группа	47 (94,00)	42 (84,00)	42 (84,00)	40 (80,00)	40 (80,00)	36 (72,00)	36 (72,00)
Критерий χ^2 , р	0,079 0,778	6,497 0,011	10,387 0,002	8,281 0,005	14,126 <0,001	8,014 0,005	10,06 0,002

Из проведенного анализа следует, что применение интерферонотерапии позволяет статистически значимо ($p<0,01$) улучшить тонометрические результаты комбинированного хирургического лечения больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС без применения дополнительных гипотензивных препаратов.

Резюме

Таким образом, в результате проведенных нами исследований был разработан метод профилактики геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры, а также неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения больных с неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС заключающийся в применении до и после операции интерферонотерапии в виде приема внутрь липосомального интерферона альфа-2 β по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней и инстилляций рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 β по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней, позволивший статистически значимо снизить риск развития геморрагических осложнений на 1-е сутки на 69%, через 1месяц – на 62%, через 3 месяца – на 77%, через 6 месяцев – на 72%, через 1 год – на 78 %, через 1,5 года на 80%. Снизить риск развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1месяц – на 60%, через 3 месяца – на 60%, через 6 месяцев – на 61%, через 1 год – на 52%, через 1,5 года на 50%. Снизить риск развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1месяц – на 61%, через 3 месяца – на 54%, через 6 месяцев – на 49%, через 1 год – на 50 %, через 1,5 года на 37%.

Также применение разработанного метода позволило улучшить зрительные функции или сохранить их на дооперационном уровне через 10 дней – на 18%, через 1месяц – на 88%, через 3 месяца – на 124%, через 6 месяцев – на 126%, через 1 год – на 111 %, через 1,5 года на 118% больше в основной группе по сравнению с контрольной. Улучшить общегрупповые тонометрические результаты основной группы через 10 дней – на 30%, через 1 месяц – на 43%, через 3 месяца – на 41%, через 6 месяцев – на 63%, через 1 год – на 50%, через 1,5 года на 60% по сравнению с контрольной.

ГЛАВА 6

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вторичная неоваскулярная глаукома относится к одной из наиболее тяжелых форм рефрактерной глаукомы, которая, как правило, приводит к быстрой и полной потере зрительных функций, что в конечном итоге в 24-39% случаев заканчивается удалением глазного яблока [42, 109]. Основной причиной развития в 30-40% случаев является пролиферативная диабетическая ретинопатия и ишемическая форма тромбоза центральной вены сетчатки [104, 85, 150, 303]. Одной из самых сложных и нерешенных проблем в современной офтальмологии остается проблема лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатки.

Основным методом ее лечения в настоящее время, вследствие ее резистентности к медикаментозной гипотензивной терапии является хирургический [2, 12, 41]. Существующие хирургические методы в 50-55 % случаев сопряжены с высоким риском возникновения геморрагических осложнений, что влечет за собой отсутствие нормализации ВГД, полную потерю зрения и даже гибель глаза [3, 12, 54].

Одним из наиболее эффективных методов хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС – является комбинированный метод, включающий в себя синусотрабекулэктомию с предварительным дренированием витреальной полости. Для изучения эффективности, а также характера и частоты операционных и послеоперационных осложнений мы проанализировали результаты комбинированного хирургического лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС. [41, 51, 87, 96, 103, 107].

Проведенные исследования показали, что ранними осложнениями

комбинированного хирургического метода лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой, развившейся после тромбоза центральной вены сетчатой оболочки в 1-е сутки после операции были воспалительные и геморрагические, а также болевой синдром и гипотония. Их частота составила соответственно 43,14 %, 45,1 %, 29,41 % и 4,9 %. Через 10 дней отмечались геморрагические осложнения и гипотония, частота которых составила соответственно 11,76% и 9,8%. Через 1 месяц из осложнений развились геморрагические (15,68 %), гипотония (10,78 %), болевой синдром (7,84%), прогрессирование неоваскуляризации радужки и угла передней камеры (45,1%), а также появление неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны (36,27%) и прогрессирование катаракты (23,53%). Через 3 месяца из осложнений развились геморрагические (17,65 %), гипотония (9,8 %), прогрессирование неоваскуляризации радужки и угла передней камеры (50,0%), неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны (39,22%) и прогрессирование катаракты (25,49%). Через 6 месяцев были отмечены следующие осложнения: болевой синдром (7,84 %), геморрагические осложнения (21,57 %), гипотония (7,84 %), прогрессирование неоваскуляризации радужки и угла передней камеры (56,86%), неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны (39,22%) и прогрессирование катаракты (27,45%). Через 1 год отмечалось развитие болевого синдрома (24,0 %), геморрагических осложнений (18,0 %), гипотония (5,0 %), прогрессирование неоваскуляризации радужки и угла передней камеры (58,0%), неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны (40,0%) и прогрессирование катаракты (28,0%). Через 1,5 года развивались: болевой синдром (26,0 %), геморрагические осложнения (20,0 %), гипотония (5,0 %), прогрессирование неоваскуляризации радужки и угла передней камеры (60,0%),

неоваскуляризация сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны (41,0%) и прогрессирование катаракты (29,0%).

Выполнение комбинированного метода позволило в ближайшие сроки наблюдения нормализовать ВГД у 57 % больных, расширить границы полей зрения у 39% и повысить или сохранить остроту зрения на дооперационном уровне у 35 % больных; в отдалённые сроки наблюдения – у 45 %, 34% и 32 % больных, соответственно. Основными причинами неудовлетворительного гипотензивного и визуального результатов операции были прогрессирование неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза и геморрагические осложнения.

Характер и частота ранних и поздних осложнений, ближайшие и отдалённые гипотензивные и визуальные результаты комбинированного хирургического лечения больных установленные нами, были типичными для хирургии вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС [4, 5, 68, 106, 118, 137, 138, 160, 166, 203, 211, 213, 243, 270, 280].

Разработка новых методов профилактики и лечения различных осложнений комбинированного хирургического лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС, возможна лишь при условии изучения всех механизмов их возникновения и развития.

Трансформирующий фактор роста β (TGF β) — обширное семейство структурно схожих многофункциональных цитокинов, с мощным пролиферативным и противовоспалительным потенциалом, участвующие в процессах клеточной пролиферации, ангиогенеза, апоптоза и фиброгенеза [240]. У человека в организме присутствуют 3 изоформы TGF β : TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3, которые имеют 70–80%-ную гомологию аминокислот и кодируются тремя различными генами. TGF β синтезируется различными типами клеток, включая тромбоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, костные клетки, кератоциты и др. [135, 225, 298]. TGF β оказывает

стимулирующее влияние на секрецию моноцитами других факторов роста: фактора роста фибробластов (FGF), фактора некроза опухоли (TNF) и фактора роста тромбоцитов (PDGF) [225].

По литературным данным, TGF β стимулирует синтез VEGF клетками пигментного эпителия, как при гипоксии, так и при нормальной оксигенации ткани. Также исследователями экспериментально было доказано стимулирующее влияние VEGF на экспрессию TGF, в связи с чем его изучение, как предиктора ангиогенного неблагополучия, является актуальным [152, 268, 339, 319].

Среди различных функций TGF β наиболее важной следует считать его участие в регенерации тканей. Установлено, что TGF β активирует хемотаксис воспалительных клеток и синтез экстрацеллюлярного матрикса [135]. TGF β стимулирует продукцию фибронектина и коллагена фибробластами и повышает внедрение этих белков в экстрацеллюлярный матрикс [298]. Обнаружено влияние TGF β на патогенез различных фиброзных заболеваний и процессы ранозаживления. Он оказывает стимулирующее действие на пролиферацию и дифференцировку всех основных типов клеток, вовлеченных в этот процесс [330]. Помимо митогенного, хемотаксического и анаболического эффектов на внеклеточный матрикс, TGF β ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и вызывает супрессию цитотоксических Т-клеток, проявляя свой иммуномодулирующий эффект на клеточном и гуморальном уровнях [163, 208].

Более 25 лет ведутся исследования направленные на определение содержания и изучение физиологической роли TGF β в глазу, на основе чего проводили исследования патогенеза различных заболеваний. В одной из первых работ по изучению содержания в глазу TGF β иммуногистохимически показано, что TGF β 2 встречается чаще, чем TGF β 1, тогда как TGF β 3 не обнаруживается совсем [269]. При детальном рассмотрении изучаемых отделов было установлено, что TGF β 2 больше встречается в зоне лимба,

глубоких слоях конъюнктивы и цилиарного тела (радиальная и циркулярная мышцы), в поверхностных слоях *pars plana*. При изучении цилиарного тела рядом исследователей в его пигментном и непигментном эпителии было определено содержание как TGF β 2, так и TGF β 3. Другие авторы установили, что TGF β 2 присутствует в эпителиальном и стромальном слоях роговицы, поверхностном слое лимбальной зоны, трабекулярной сети [257].

В литературе имеются данные, об уровне содержания TGF β 2 в диапазоне 2,3–8,1 нг/мл во внутриглазной жидкости у пациентов с катарактой. В последующих работах при использовании более чувствительных методов диапазон средней концентрации TGF β 2 варьировал от 182 пг/мл (количественный иммунологический сэндвич-метод, ELISA) до 1670 пг/мл (твердофазный иммуноферментный анализ) [202, 212, 265]. Определено, что в передней камере основным источником синтеза TGF β , в частности TGF β 2, в физиологических условиях является цилиарный эпителий и эпителий хрусталика. При этом TGF β 2 в основном обнаруживается в виде латентной формы. Концентрация ее во внутриглазной жидкости по различным данным колеблется от 737 пг/мл до 1392 пг/мл [212, 251, 286].

В стекловидном теле единственными клетками, в которых найдены все три изоформы TGF β , являются витреальные гиалоциты. Изучение сосудистой оболочки установило наличие TGF β 1 в хориокапиллярах, TGF β 2 — в соединительной ткани крупных цилиарных артерий, а TGF β 3 — в гистиоцитоподобных клетках. Определение наличия TGF β в сетчатке показало присутствие TGF β 1 в палочках и в колбочках, TGF β 2 — во внеклеточном пространстве между фоторецепторами, а TGF β 3 — в единичных клетках макрофагального происхождения (гиалоциты, микроглия и др.) [233, 234]. В поверхностных клетках диска зрительного нерва (ДЗН) было установлено очень низкое содержание TGF β 2 и TGF β 1 и отсутствие TGF β 3 [274]. Таким образом, в физиологических условиях различные

изоформы TGF β присутствуют во всех отделах глазного яблока, синтезируются различными клетками, обеспечивая адекватное развитие и иммунологическую привилегированность органа зрения.

При исследовании уровня TGF β в аспирированном стекловидном теле у больных с ПВР исследователи отмечали трехкратное превышение концентрации TGF β (активной и латентной форм) по сравнению с пациентами с ретиноаблацией: $1,200 \pm 300$ пМ и 360 ± 90 пМ, соответственно. При этом 84–100 % активности TGF β угнеталось антителами к TGF β 2 и лишь 10–21 % — антителами к TGF β 1 [157].

При изучении диабетической ретинопатии (ДР) во влаге передней камеры установлены существенно превышающие контроль концентрации общего TGF β 2, тогда как значения активных форм отличались незначительно [261]. Аналогичные данные получены при изучении TGF β 2 в стекловидном теле. При этом в работе отмечена прямая корреляционная зависимость между TGF β 2 и моноцитарным хемотаксическим протеином MCP-1, позволяющая сделать вывод о том, что повышенные уровни общего TGF β 2 и MCP-1 могут играть значительную роль в развитии ДР [242].

Нами были установлены колебания уровня TGF- β 2 во внутриглазной жидкости больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС – от 3128,4 пг/мл до 5364 пг/мл, в среднем составил 4180,91 пг/мл, что согласовывается с данными литературы при изучении у пациентов с другой офтальмологической патологией. Уровень TGF- β 2 в стекловидном теле не зависел от пола и возраста пациентов. Также была установлена связь его уровня в стекловидном теле с величиной исходного внутриглазного давления до операции. Чем выше был уровень TGF- β 2, тем выше был уровень ВГД. Эта зависимость была достоверной. По нашему мнению это было связано с тем, что уровень TGF- β 2 отражает степень эндотелиальной дисфункции, фиброгенеза и неоангиогенеза тканей глаза при неоваскулярной глаукоме; чем больше выражены изменения

функционального состояния сосудистого эндотелия, тем более выражены процессы неоваскуляризации в переднем и заднем отрезках глаза, в том числе в дренажной системе, что непосредственно влияет на уровень ВГД. Нами впервые был установлен факт связи уровня TGF- β 2, характера и частоты ранних и поздних осложнений комбинированного хирургического лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатой оболочки. Установлено, что одним из механизмов развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения было нарушение регуляции TGF- β 2 в стекловидном теле. Его уровень является объективным критерием прогнозирования этих осложнений. Высокий уровень TGF- β 2 является фактором риска развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны; при уровне 3750 пг/мл и выше возрастает ($p < 0,01$) их частота во все сроки наблюдения.

Необходимо отметить, что действия определенного цитокина часто являются контекстными, и зависят от присутствия других факторов роста и ингибиторов, внеклеточного матричного состава, и наличия определенных рецепторов на клетках цели [94].

Учитывая наличие геморрагических осложнений, прогрессирование процессов неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза после комбинированного хирургического лечения нами были изучены тканевой плазминогеновый активатор (t-PA) и ингибитор активации плазминогена I типа (PAI-1), которые также относят к потенциальным маркерам дисфункции эндотелия [68]. Хотелось бы отметить, что в зарубежной литературе есть данные об участии факторов фибринолиза в протеолизе экстрацеллюлярного матрикса трабекулярной ткани [162]. Нами были выявлены нарушения в

системе фибринолиза стекловидного тела больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС, получены референтные интервалы t-РА и PAI-1 в стекловидном теле. У больных неоваскулярной глаукомой выявлено, что уровень t-РА в стекловидном теле колебался от 0,7 нг/мл до 5,2 нг/мл, в среднем составил $3,7 \pm 0,5$ нг/мл, уровень PAI-1 колебался от 0,8 нг/мл до 190,5 нг/мл и в среднем составил $59,5 \pm 9,1$ нг/мл. Полученные данные не противоречат сообщениям в литературе [162, 318, 348].

В процессе клинических наблюдений была установлена зависимость между уровнем t-РА и PAI-1 в стекловидном теле и развитием геморрагических осложнений, прогрессированием неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного хирургического лечения. Если уровень t-РА был 1,8 нг/мл и ниже и PAI-1 – 52,8 нг/мл и выше возрастает ($p < 0,01$) частота послеоперационных геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны.

Установленный нами впервые факт влияния TGF- $\beta 2$ и факторов фибринолиза (t-РА и PAI-1) у больных неоваскулярной глаукомой на развитие геморрагических осложнений, прогрессирование неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного хирургического лечения послужил мотивацией для разработки нового, безопасного и патогенетически ориентированного метода их профилактики. Мы предположили о целесообразности применения с этой целью общей и местной интерферонотерапии.

В последние годы интерферонотерапия стала довольно широко применяться при целом ряде глазных болезней. Изучение применения интерферона в офтальмологии как антиангиогенного препарата начал Wayne

Fung в 1991 году, применяя off-label. С 1988 года началось успешное использование IFN- α для лечения глазных проявлений болезни Бехчета [178]. Подтверждена эффективность IFN- α при лечении увеитов, ассоциированных с диссеминированным энцефаломиелитом (рассеянным склерозом), при болезни Фогт-Коянаги-Харада [327].

В литературе сообщается о положительном результате применения IFN- α при увеальных макулярных отеках, некоторых задних панuveитах, при лечении небольшого размера конъюнктивальных папиллом и интраэпителиальной неоплазии, увеальных меланомах [183, 267]. Есть данные о высокой эффективности применения интерферонотерапии в сочетании с фотокоагуляцией опухоли сосудистой оболочки [76]. Изучаются возможности применения интерферонотерапии с антипролиферативной целью в хирургии глаукомы и катаракты, для профилактики роговичного хейза после эксимерлазерных вмешательств [344].

Поскольку IFN- α является антагонистом ангиогенных цитокинов, он обладает и антиангиогенной активностью, что подтверждено результатами клинических исследований [297]. Кроме того, в литературе есть данные о способности IFN- α ингибировать транскрипцию гена одного из факторов фибринолиза - ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1) [313, 191]. С этой целью разработан метод профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза центральной вены сетчатки, заключающийся в применении до и после операции интерферонотерапии в виде приема внутрь рекомбинантного интерферона альфа-2 β по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней и инстилляций рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней, позволивший статистически значимо снизить риск развития геморрагических осложнений

на 1-е сутки на 69%, через 1месяц – на 62%, через 3 месяца – на 77%, через 6 месяцев – на 2%, через 1 год – на 78 %, через 1,5 года на 80%. Снизить риск развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1месяц – на 60%, через 3 месяца – на 60%, через 6 месяцев – на 61%, через 1 год – на 52%, через 1,5 года на 50%. Снизить риск развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны через 1месяц – на 61%, через 3 месяца – на 54%, через 6 месяцев – на 49%, через 1 год – на 50 %, через 1,5 года на 37%. Таким образом, наши исследования показали, что разработанный профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза центральной вены сетчатки, является высокоэффективным. Высокая эффективность разработанного метода была связана с комплексным воздействием на орган зрения интерферона альфа (IFN-α), который является плейотропным цитокином, обладающим антипролиферативным, иммуномодулирующим и антиангиогенным действием [217].

Снижение частоты развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения у больных вторичной неоваскулярной глаукомой положительно повлияло на функциональные и тонометрические результаты, что позволило улучшить остроту зрения и сохранить на дооперационном уровне или расширить поля зрения через 10 дней – на 18%, через 1месяц – на 88%, через 3 месяца – на 124%, через 6 месяцев – на 126%, через 1 год – на 111 %, через 1,5 года на 118%. Улучшить тонометрические результаты через 10 дней – на 30%, через 1месяц – на 43%,

через 3 месяца – на 41%, через 6 месяцев – на 63%, через 1 год – на 50%, через 1,5 года на 60%.

Таким образом, проведенные нами исследования, а также предлагаемый в работе метод профилактики послеоперационных осложнений позволили оптимизировать комбинированное хирургическое лечение больных с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатой оболочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из сложнейших проблем офтальмологии по сей день остается лечение вторичной неоваскулярной глаукомы. Медикаментозное лечение местными гипотензивными препаратами малоэффективно, что требует проведения незамедлительного хирургического вмешательства. Одним из наиболее эффективных методов хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС – является комбинированный метод, включающий в себя синусотрабекулэктомию с предварительным дренированием витреальной полости для плавного снижения ВГД в ходе операции. Для изучения эффективности, а также характера и частоты операционных и послеоперационных осложнений мы проанализировали результаты комбинированного хирургического лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза ЦВС. [41, 51, 87, 96, 103, 107]. Разработано множество методов комбинированного хирургического лечения, тем не менее частота осложнений как интраоперационных, так и послеоперационных остается высокой. Даже в случае успешной хирургии и приемлемых гипотензивных и функциональных результатов в ранние сроки, этот эффект нестабилен. В отдаленные послеоперационные сроки наблюдается быстрое фиброзирование сформированной зоны фильтрации, рецидивирование геморрагических осложнений и прогрессирование пролиферативных процессов на переднем и заднем отрезках глаза. Все эти осложнения ведут к стремительной потере зрительных функций, сопровождаются выраженным болевым синдромом и косметическим дефектом у этих пациентов. Требуются повторные срочные вмешательства, которые, как правило, носят паллиативный и органосохранный характер, не улучшают зрительные функции и не гарантируют косметический результат. Нередко в терминальных стадиях процесс лечения заканчивается энуклеацией с протезированием конъюнктивальной полости.

С целью повышения эффективности комбинированного хирургического лечения больных с вторичной неоваскулярной глаукомой, в нашем исследовании мы разработали патогенетически обоснованный метод профилактики геморрагических осложнений.

Для решения поставленных нами задач предстояло изучить уровни трансформирующего фактора роста, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активации плазминогена I типа в стекловидном теле больных ВНВГ, а также изучить их влияние на характер и частоту осложнений комбинированного хирургического лечения. Затем на основе полученных данных разработать метод профилактики указанных осложнений и сравнить его эффективность с группой контроля.

Под нашим наблюдением находилось 150 больных (152 глаза) с ВНВГ после тромбоза ЦВС. Клинические исследования проводились на базе кафедры офтальмологии стоматологического факультета Медицинской академии им. С.И. Георгиевского структурного подразделения ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Больные были разделены на две группы, сопоставимые показателями возраста, пола и уровня ВГД.

Первую (контрольную) группу наблюдения составили 100 больных (102 глаза), которым было выполнено комбинированное хирургическое лечение, включающее в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии по А.П. Нестерову с предварительным дренированием витреальной полости. У этих пациентов изучали частоту, характер и особенности развития геморрагических осложнений в ближайшие и отдаленные сроки после операции.

Ход операции: после ретробульбарной анестезии 2% раствором лидокаина с внутривенной седацией, производили полулунный разрез слизистой оболочки основанием к лимбу в 7 мм от него. Слизистую оболочку отсепаровывали, гемостаз. Несквозными надрезами очерчивали

равнобедренный треугольник основанием у лимба (4х4 мм). Производили ламеллярное расслоение склеры на 2/3 ее толщины до прозрачной роговичной ткани. В стороне от зоны операции у лимба производили парацентез роговицы. На 10 часах на правом глазу или на 2 часах на левом глазу, в 3,5-4 мм от лимба, в области проекции цилиарного тела выкраивали лоскут треугольной формы 3х3 мм основанием к лимбу на 3/4 глубины склеры. Далее удаляли лоскут треугольной формы из глублежащих слоев склеры до обнажения цилиарного тела. После вскрытия цилиарного тела аспирировали 0,3-0,5 мл жидкой части стекловидного тела для исследования. В последующем выпускали и иссекали ст тело до нормализации ВГД. Треугольный лоскут склеры возвращали на место, на его вершину накладывали узловый шов. Далее на 1/2 глубины склеры на 12 часах формировали лоскут треугольной формы 4х4 мм основанием к лимбу. Соответственно позиции синуса иссекали полоску из глубоких слоев склеры 1,5х4,0 мм концентрично лимбу. При возможности производили базальную иридэктомию. Накладывали узловый шов на вершину склерального лоскута. На разрез конъюнктивы и теноновой капсулы накладывали обвивной шов. В случае опорожнения или уменьшения глубины передней камеры её глубину восстанавливали с помощью введения физиологического раствора инсулиновым шприцем и канюлей через ранее сделанный парацентез. Под конъюнктиву вводили 0,1 мл цефазолина и 0,5 мл дексаметазона. Производили инстилляцию антибиотика «Офтаквикса». Накладывали монокулярную асептическую повязку.

До операции, на следующий день, через 10 дней, 1, 3, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое

обследование: визометрия, периметрия, биомикроскопия, пневмотонометрия, сонография, офтальмоскопия, гониоскопия, кератометрия.

Комплексный анализ проведенных исследований показал, что выполнение комбинированного хирургического лечения, включающего в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии с предварительным дренированием витреальной полости у больных вНВГ позволило в ближайшие сроки наблюдения нормализовать ВГД у 57 % больных, расширить границы полей зрения у 39%; повысить или сохранить остроту зрения на дооперационном уровне у 35 % больных; а в отдалённые сроки наблюдения – у 45 %, 34% и 32 % больных, соответственно. Частота послеоперационных осложнений составила 93 %. Основными причинами неудовлетворительного гипотензивного и функционального результатов операции были прогрессирование неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза и геморрагические осложнения.

У 40 пациентов (40 глаз) из этой группы изучали уровни трансформирующего фактора роста $\beta 2$, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активации плазминогена I типа в стекловидном теле, забор которого осуществлялся в ходе операции. Собранное апиогенным путем в свободные от эндотоксинов пробирки стекловидное тело для исследования TGF $\beta 2$, t-PA и PAI-I замораживали при температуре -35°C . Иммуноферментные исследования выполнялись в Центре коллективного пользования научным оборудованием Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» «Молекулярная биология» методом твердофазного анализа (ELISA) с использованием для каждого изучаемого фактора тест-систем eBioscience (Bender MedSystems, GmbH Campus, Vienna Biocenter 2, A-1030 Vienna, Austria) по инструкции производителя. На основе полученных данных были изучены влияние и связь

этих показателей с развитием интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Более 25 лет ведутся исследования направленные на определение содержания и изучение физиологической роли TGF β в глазу, на основе чего проводили исследования патогенеза различных заболеваний. В одной из первых работ по изучению содержания в глазу TGF β иммуногистохимически показано, что TGF β 2 встречается чаще, чем TGF β 1, тогда как TGF β 3 не обнаруживается совсем [269]. При детальном рассмотрении изучаемых отделов было установлено, что TGF β 2 больше встречается в зоне лимба, глубоких слоях конъюнктивы и цилиарного тела (радиальная и циркулярная мышцы), в поверхностных слоях *pars plana*. При изучении цилиарного тела рядом исследователей в его пигментном и непигментном эпителии было определено содержание как TGF β 2, так и TGF β 3. Другие авторы установили, что TGF β 2 присутствует в эпителиальном и стромальном слоях роговицы, поверхностном слое лимбальной зоны, трабекулярной сети [257]. В физиологических условиях различные изоформы TGF β присутствуют во всех отделах глазного яблока, синтезируются различными клетками, обеспечивая адекватное развитие и иммунологическую привилегированность органа зрения. При исследовании уровня TGF β в аспирированном стекловидном теле у больных с пролиферативной витреоретиопатией исследователи отмечали трехкратное превышение концентрации TGF β (активной и латентной форм) по сравнению с пациентами с ретиноаблацией: $1,200 \pm 300$ пМ и 360 ± 90 пМ, соответственно. При этом 84–100 % активности TGF β угнеталось антителами к TGF β 2 и лишь 10–21 % — антителами к TGF β 1 [157]

В результате наших исследований дополнены научные знания о нарушении регуляции TGF- β 2 у больных ВНБГ после тромбоза ЦВС. Уровень TGF- β 2 колебался от 3128,4 пг/мл до 5364 пг/мл, в среднем составил 4180,91 пг/мл.

Установлено, что одним из механизмов развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного хирургического лечения было нарушение регуляции TGF- β 2 в стекловидном теле. Его уровень является объективным критерием прогнозирования этих осложнений. Высокий уровень TGF- β 2 является фактором риска развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны; при уровне 3750 пг/мл и выше возрастает ($p < 0,01$) их частота во все сроки наблюдения.

Учитывая наличие геморрагических осложнений, прогрессирование процессов неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза после комбинированного хирургического лечения нами были изучены тканевой плазминогеновый активатор (t-PA) и ингибитор активации плазминогена I типа (PAI-1), которые также относят к потенциальным маркерам дисфункции эндотелия [68]. Стоит отметить, что в зарубежной литературе есть данные об участии этих факторов фибринолиза в протеолизе экстрацеллюлярного матрикса трабекулярной ткани [162].

Нами были выявлены нарушения в системе фибринолиза стекловидного тела больных ВНВГ после тромбоза ЦВС, получены референтные интервалы t-PA и PAI-1 в стекловидном теле. У больных ВНВГ выявлено, что уровень t-PA в стекловидном теле колебался от 0,7 нг/мл до 5,2 нг/мл, в среднем составил $3,7 \pm 0,5$ нг/мл, уровень PAI-1 колебался от 0,8 нг/мл до 190,5 нг/мл и в среднем составил $59,5 \pm 9,1$ нг/мл. Также установлено, что нарушения в системе фибринолиза стекловидного тела больных ВНВГ являются одним из факторов риска развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного

хирургического лечения. Если уровень t-PA был 1,8 нг/мл и ниже и PAI-1 – 52,8 нг/мл и выше возрастает ($p < 0,01$) частота послеоперационных геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны.

В литературе сообщается о положительном результате применения IFN- α при увеальных макулярных отеках, некоторых задних панувеитах, при лечении небольшого размера конъюнктивальных папиллом и интраэпителиальной неоплазии, увеальных меланомах [183, 267]. Есть данные о высокой эффективности применения интерферонотерапии в сочетании с фотокоагуляцией опухоли сосудистой оболочки [76]. Изучаются возможности применения интерферонотерапии с антипролиферативной целью в хирургии глаукомы и катаракты, для профилактики роговичного хейза после эксимерлазерных вмешательств [344].

Результатами клинических исследований установлена антиангиогенная активность IFN- α , он является антагонистом ангиогенных цитокинов [297]. Кроме того, в литературе есть данные о способности IFN- α ингибировать транскрипцию гена одного из факторов фибринолиза - ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1) [313, 191].

Установленный нами факт влияния TGF- $\beta 2$ и факторов фибринолиза (t-PA и PAI-1) у больных неоваскулярной глаукомой на развитие геморрагических осложнений, прогрессирование неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного хирургического лечения послужил мотивацией для разработки нового, доступного, безопасного и патогенетически ориентированного метода их профилактики. Мы предположили о целесообразности применения с этой целью общей и местной интерферонотерапии.

Вторую (основную) группу составили 50 больных (50 глаз) с НВГ после тромбоза ЦВС, у которых помимо комбинированного хирургического лечения в комплекс предоперационной подготовки и послеоперационного лечения для коррекции иммунного статуса была включена интерферонотерапия, которая заключалась в приеме внутрь рекомбинантного интерферона альфа-2 β по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней и инстилляций рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней.

На фоне интерферонотерапии у пациентов этой группы во все сроки наблюдения было отмечено статистически значимое снижение рисков развития геморрагических осложнений: на 1-е сутки на 69%, через 1 месяц – на 62%, через 3 месяца – на 77%, через 6 месяцев – на 72%, через 1 год – на 78 %, через 1,5 года на 80%. Снизился риск развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры через 1 месяц – на 60%, через 3 месяца – на 60%, через 6 месяцев – на 61%, через 1 год – на 52%, через 1,5 года на 50%. Снизить риск развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны через 1 месяц – на 61%, через 3 месяца – на 54%, через 6 месяцев – на 49%, через 1 год – на 50 %, через 1,5 года на 37%.

Также применение разработанного метода позволило улучшить зрительные функции или сохранить их на дооперационном уровне через 10 дней – на 18%, через 1 месяц – на 88%, через 3 месяца – на 124%, через 6 месяцев – на 126%, через 1 год – на 111 %, через 1,5 года на 118% больше в основной группе по сравнению с контрольной. Улучшить общегрупповые тонометрические результаты основной группы через 10 дней – на 30%, через 1 месяц – на 43%, через 3 месяца – на 41%, через 6 месяцев – на 63%, через 1 год – на 50%, через 1,5 года на 60% по сравнению с контрольной.

Метод профилактики послеоперационных осложнений, разработанный на основании наших исследований патогенеза вторичной НВГ, позволил

оптимизировать комбинированное хирургическое лечение больных с НВГ после тромбоза центральной вены сетчатой оболочки.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное хирургическое лечение вторичной неоваскулярной глаукомы после тромбоза центральной вены сетчатки, включающее в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии с предварительным дренированием витреальной полости, позволило в ближайшие сроки наблюдения нормализовать ВГД у 57 % больных, сохранить или расширить границы полей зрения у 39%, повысить или сохранить остроту зрения на дооперационном уровне у 35 % больных; в отдалённые сроки наблюдения – у 45 %, 34% и 32 % больных соответственно. Основными причинами неудовлетворительного гипотензивного и функционального результатов операции были прогрессирование неоваскуляризации переднего (60%) и заднего отделов глаза (41%) и геморрагические осложнения (20%).
2. Выявлены нарушения регуляции TGF- β 2 у больных неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатки. Уровень TGF- β 2 колебался от 3128,4 пг/мл до 5364 пг/мл, в среднем составил 4180,91 пг/мл. Медианное значение показателя TGF- β 2 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой составило 4180,91 пг/мл (90% РИ 3128,4 пг/мл – 5364 пг/мл).
3. Установлены нарушения в системе фибринолиза стекловидного тела больных неоваскулярной глаукомой. Получены референтные интервалы. Медианное значение показателя t-РА в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой составило 3,7 нг/мл (90% РИ 0,7 нг/мл – 5,2 нг/мл), медианное значение показателя PAI-1 в стекловидном теле больных неоваскулярной глаукомой составило 59,5 нг/мл (90% РИ 0,8 нг/мл – 190,5 нг/мл).
4. Выявлена зависимость осложнений в послеоперационном периоде больных с неоваскулярной глаукомой и показателей TGF- β 2, t-РА и PAI-1. При уровне TGF- β 2 в стекловидном теле 3750 пг/мл и выше возрастает их

частота во все сроки наблюдения, его уровень может являться объективным критерием прогнозирования этих осложнений. При уровне t-РА 1,8 нг/мл и ниже и PAI-1 – 52,8 нг/мл и выше также возрастает частота послеоперационных осложнений в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения вторичной НВГ после тромбоза ЦВС.

5. На основе анализа данных иммуноферментных и офтальмологических исследований, а также литературных источников, нами был предложен метод профилактики осложнений в послеоперационном периоде больных с НГВ включающий: прием внутрь рекомбинантного интерферона альфа-2 β по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней и инстилляцией рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней.
6. В результате проведения предложенной профилактики получено снижение послеоперационных осложнений (частоты кровоизлияний до 6%, прогрессирования неоваскуляризации отделов глаза: переднего до 30% и заднего до 26%), при этом ВГД нормализовалось в 72% случаев без применения гипотензивных препаратов, сохранилась или улучшилась острота зрения в 70%, а периферическое зрение - в 74% в отдаленные сроки наблюдения после хирургического лечения вторичной НВГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется для внедрения в практику работы глазных отделений городских и районных больниц, а также отделений микрохирургии глаза новый способ профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза после комбинированного хирургического лечения неоваскулярной глаукомы, в виде интерферонотерапии – приема внутрь липосомального интерферона альфа-2 β по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней и инстилляций рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней, который позволяет достоверно снизить частоту развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза, а также улучшить функциональные и тонометрические результаты комбинированного хирургического лечения неоваскулярной глаукомы после тромбоза ЦВС.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

НВГ	–	неоваскулярная глаукома
ВГД	–	внутриглазное давление
ВГЖ	–	внутриглазная жидкость
ТЭТ	–	Трабекулэктомия
СТЭТ	–	Синусотрабекулэктомия
ЦВС	–	центральная вена сетчатки
УПК	–	угол передней камеры
ТС ЦФК	–	трансклеральная циклофотокоагуляция
5-FU	–	5-фторурацил
ММС	–	Mitomycinum-C (митомицин-С)
TGF	–	Transforming Growth Factor (трансформирующий фактор роста)
PAI-1.	–	Plasminogen Activation Inhibitor - I (ингибитор активации плазминогена I)
t-PA	–	tissue - Plasminogen Activator (тканевой активатор плазминогена)
IFN- α	–	Interferon- α (интерферон альфа)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов В. Г. Применение холода в офтальмологии / В. Г. Абрамов, В. П. Артамонов. – Ярославль, 1973. – 136 с.
2. Алексеев Б. Н. Силиконовый дренаж в лечении глауком с неоваскуляризацией радужки и иридокорнеального угла / Б. Н. Алексеев, И. Б. Кабанов // Вестник офтальмологии. – 1986. – Т. 102, № 4. – С. 12-15.
3. Алексеев В. В. Использование эксплантатов из силикона в хирургическом лечении неоваскулярной глаукомы / В. В. Алексеев, В. В. Страхов // Офтальмологический журнал. – 1992. – №2. – С. 79-81.
4. Алексеев В. Н. Макулопатия, как осложнение антиглаукомных операций / В. Н. Алексеев, В. И. Садков, Насер Аржа // Социальная педиатрия – проблемы, поиски, решения: науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рождения проф. Н.Г. Веселова: тезисы докл. – СПб, 2000. – С. 299-300.
5. Алексеев В. Н. Эпидемиология осложнений антиглаукомных операций и послеоперационного периода / В. Н. Алексеев, В. И. Садков, Насер Аржа // Социальная педиатрия – проблемы, поиски, решения: науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию со дня рождения проф. Н.Г. Веселова: тезисы докл. – СПб, 2000. – С. 294-295.
6. Артеменко Н. И. Профилактика энуклеации при терминальной глаукоме / Н. И. Артеменко, Е. И. Белоусова, Г. М. Козаченко [и др.] // Вопросы офтальмологии: юбилейная науч.-практ. конф. – Вып. 3. – Омск, 1997. – С. 178-179.
7. Арынова А.А., Дмитриева Т.В., Дмитриев В.Н., Дерюшев А.А. Повторная инвалидность взрослого населения вследствие болезней глаза в Белгородской области в динамике за 2006- 2010 годы. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии 2012; 1:15-18. [Arinova A.A., Dmitrieva T.V., Dmitriev V.N., Deryushev A.A. Re disabled adults due to eye

diseases in the Belgorod region in dynamics in 2006-2010. Bulletin of the All-Russian Society of medical and social examination, rehabilitation and rehabilitation industry 2012; 1:15-18. (In Russ.)].

8. Ахророва З.Д. Первичная глаукома в Таджикистане. Клиническая офтальмология 2002; 2:51-5. [Ahrorova Z.D. Primary glaucoma in Tajikistan. Clin Ophthalmol 2002; 2:51-5. (In Russ.)].

9. Багров С. И. Экспериментальное обоснование применения сополимера коллагена в хирургическом лечении глаукомы / С. И. Багров, В. В. Могилевцев, Н. В. Перова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2001. – № 3. – С. 24-29.

10. Балашова Л. М. Применение субсклеральной лимбэктомии с имплантацией гидрогелевого дренажа и аппликацией цитостатика-антиметаболита митомицина-С для лечения больных вторичной неоваскулярной глаукомой // 7 съезд офтальмологов России: тезисы докл. – М., 2000. – С. 102.

11. Барашков В. И. Синустрабекулэктомия с регулируемой фильтрацией при лечении вторичных глауком / В. И. Барашков, Н. В. Душин, В. С. Беляев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1999. – № 4. – С. 7-9.

12. Батманов Ю. Е. Лечение неоваскуляризации глаза / Ю. Е. Батманов, В. Ю. Евграфов // Физиология и патология внутриглазного давления: респ. сб. науч. тр. – М., 1987. – С. 69.

13. Батманов Ю. Е. Фильтрующая склероцикловитрэктомия в лечении неоваскулярной глаукомы / Ю. Е. Батманов, А. И. Мовшович, А. Л. Нестеров [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1985. – № 3. – С. 6-9.

14. Бездетко П. А. К вопросу о профилактике посттромботической неоваскулярной глаукомы / П. А. Бездетко, В. С. Дроздовская, А. И. Рамадан [и др.] // Офтальмологический журнал. – 1992. – № 3. – С. 156-159.

15. Бездітко П. А. Алгоритми патогенетичного лікування різних стадій вторинної неоваскулярної глаукоми / П. А. Бездітко, І. М. Безкоровайна // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. Наук. Праць. – 2010. – Вип. 6 (102). – С. 281-291.
16. Безкоровайна І. М. Біохімічні алгоритми розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми / І. М. Безкоровайна // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. пр. – Вип. 6 (102). – Київ-Луганськ, 2010. – С. 281-291.
17. Безкоровайна І. М. Особливості біохімічних механізмів розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми / І. М. Безкоровайна // Філатовські читання: мат. наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнар. участю, присвяч. 75-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова, 26-27 травня 2011 р.: тези доп. – Одеса, 2011. – С. 100.
18. Безкоровайна І. М. Сучасний підхід до лікування вторинної неоваскулярної глаукоми / І. М. Безкоровайна, І. Г. Дурас, О. П. Мужичук // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 4, ч. 2 (56). – С. 20-25.
19. Безкоровайна І.М. Ефективність патогенетичного обґрунтованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми: автореф. дис. на здобуття вч. ступ.док.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмологія» / І. М. Безкоровайна. – Одеса, 2011. – 27 с.
20. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Саяпов Н.Г., Имангулов Ф.З., Матюхина Е.Н. Анализ первичной инвалидности по глаукоме в Республике Башкортостан. Глаукома 2011; 4:52-56. [Bikbov M.M., Grandmother A.E., Orenburkina O.I., Sayapov N.G., Imangulov F.Z., Matyukhina E.N. Analysis of primary disability in the Republic of Bashkortostan glaucoma. Glaucoma 2011; 4:52-56. (In Russ.)].
21. Бойко Э. В. Диодный лазер в офтальмологической операционной / Э. В. Бойко, М. М. Шишкин, Ю. Д. Березин. – СПб., 2000. – 30 с.

22. Ватченко А. А. Новый подход к лечению неоваскулярной глаукомы / А. А. Ватченко, М. В. Дунаева, Л. Г. Березнюк [и др.] // Международная науч. конф. офтальмол., посвящ. 100-летию со дня рождения акад. Н.А. Пучковской: тезисы докладов. – 19-30 мая 2008, Одесса. – Одесса, 2008. – С. 107.
23. Веселовская З.Ф. Эффективность дифференцированного криомикрохирургического подхода в лечении декомпенсированной неоваскулярной глаукомы / З. Ф. Веселовская, И. Б. Жеребко // Офтальмологический журнал. – 2001. – № 5. – С. 14-19.
24. Веселовская З.Ф., Ващенко И.В. Склеростомическая трабекулэктомия с криоциклоретинопексией как комбинированный криомикрохирургический метод лечения вторичной неоваскулярной глаукомы // Офтальмологический журнал. – 1998. – № 6. – С. 431-433.
25. Волков В. В. Диод-лазерная трансклеральная контактная циклокоагуляция в лечении вторичных глауком и офтальмогипертензий / В. В. Волков, А. Б. Качанов // Офтальмологический журнал. – 1993. – № 3. – С. 274-277.
26. Выдров А.С., Комаровских Е.Н., Кафанова Н.Ю. Анализ первичной инвалидности вследствие офтальмопатологии взрослого населения Амурской области. Здоровье населения и среда обитания 2013; 240(3):89-91. [Vydrov A.S., Komorowski E.N., Kafanova N.Y. Analysis of primary disability due to ocular pathology in the adult population of the Amur region. Public health and environment 2013; 240(3):89-91. (In Russ.)].
27. Гогина И. Ф. Аутоаллергические и аутоиммунные аспекты патогенеза непролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии / И. Ф. Гогина // Офтальмологический журнал. – 1991. – № 5. – С. 286-290.
28. Гогина И. Ф. О патогенетических механизмах развития ангиоретинопатии при сахарном диабете / И. Ф. Гогина, Е. В. Плешанов,

- В. М. Ковалишин // Вестник офтальмологии. – 1987. – № 5. – С. 51-55.
29. Грицай Л. В. Застосування транексамової кислоти в профілактиці крововиливів в хірургії неоваскулярної глаукоми / Л. В. Грицай, К. А. Винниченко // Філатовські читання: мат. наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнар. участю, присвяч. 75-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова, 26-27 травня 2011 р.: тези доп. – Одеса, 2011. – С. 104.
30. Дедов И. И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. М. Миленская. – М., 2001. – 175 с.
31. Денисов И. О. Вопросы теории патогенеза неоваскуляризации радужки и неоваскулярной глаукомы / И. О. Денисов, З. И. Мороз // Актуальные проблемы хирургического лечения глаукомы: сб. науч. ст. – М, 1989. – С. 43-46.
32. Денисов И. О. Неоваскулярная глаукома (особенности патогенеза, диагностики и лечения): автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / И. О. Денисов. – Москва, 1987. – 23 с.
33. Денисов И. О. Эксплантаты в хирургии неоваскулярной глаукомы (отдаленные результаты) / И. О. Денисов, З. И. Мороз // Актуальные проблемы хирургического лечения глаукомы: сб. науч. ст. – М, 1989. – С. 47-49.
34. Денисов О.И., Мороз З.И. Вопросы теории патогенеза неоваскуляризации радужки и неоваскулярной глаукомы // Актуальные проблемы хирургического лечения глаукомы: Мат. конф. — М.: МНТК «Микрохирургия глаза», 1989. — С. 43-46.
35. Джалиашвили О. А. Новый хирургический метод лечения неоваскулярной глаукомы с болевым синдромом / О. А. Джалиашвили, Л. В. Жданова // Офтальмохирургия.— 1993. – № 3. – С. 18-22.
36. Долгов В. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей / В. Долгов, В. Морозова, Р. Марцишевская [и др.].— М.: Лабинформ центр. – 1995. – 215 с.

37. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме. — М.: Медицина, 2008. — 217 с.
38. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). Клиническая офтальмология 2011; 3:97-100. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Certain clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study (part 1). Clin Ophthalmol 2011; 3:97-100. (In Russ.)].
39. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). Клиническая офтальмология 2012; 1:19-22. [E.A. Egorov, A.V. Kuroedov. Certain clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study (part 2). Clin Ophthalmol 2012; 1:19-22. (In Russ.)].
40. Еричев В. П. Использование фокусированного ультразвука для лечения вторичной глаукомы / В. П. Еричев, А. М. Бессмертный, О. М. Калинина // Избранные вопросы офтальмологии: межрегион. науч.-практ. конф., посв. 30-летию офтальмол. больницы им. Т.И. Ерошевского: тезисы докл. — Самара, 1994. — С. 43-44.
41. Еричев В. П. Хирургическое и ультразвуковое лечение основных форм рефрактерной глаукомы: автореф. дис. на соискание научн. степени докт.мед.наук: спец. 14.00.08 «Офтальмология» / В. П. Еричев. — Москва, 1998. — 52 с.
42. Еричев В.П. Полностью фистулизирующая операция, как способ повышения эффективности хирургического лечения рефрактерной глаукомы / В. П. Еричев, А. М. Бессмертный, А. Ю. Червяков // Клинич. офтальмология. — 2002. — № 2. — С. 59—60.

43. Ефимова М. Н. Неоваскулярная глаукома: диагностика и лечение / М. Н. Ефимова // VII съезд офтальмологов России: тезисы докл. – М., 2000. – Ч. 1. – С. 126.
44. Жабоедов Г. Д. Современные концепции этиопатогенеза, ранней диагностики и лечения глаукомы / Г. Д. Жабоедов // Филатовские чтения: науч.-практ. конф. офтальмол. с международным участием: тезисы докл. – Одесса, 2009. – С. 85.
45. Захарова И. А. Микрохирургическое лечение вторичной неоваскулярной глаукомы / И. А. Захарова, В. Ю. Махмутов // Офтальмохирургия. – 1991. – № 1. – С. 36-38.
46. Захарова И. А. Оптимизация лечения больных первичной глаукомой с нормальным и компенсированным офтальмотонусом / И. А. Захарова, Бабай Хайкель, Н. В. Лобеева // IV Всероссийская школа офтальмологов: сб. науч. трудов. – Москва. – 2005. – С. 97-103.
47. Ибрагимов У. К. Справочник по клинической биохимии / У. К. Ибрагимов, Р. Г. Султанов. – Ташкент. – 1993. – 181 с.
48. Ибрагимова К.Ш., Скоробогатова Е.С. Инвалидность вследствие глаукомы в Азербайджанской Республике. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии 2011; 3:26-31. [Ibragimov K.S., Skorobogatov E.S. Disability due to glaucoma in the Azerbaijan Republic. Bulletin of the AllRussian Society of medical and social examination, rehabilitation and rehabilitation industry 2011; 3:26-31. (In Russ.)].
49. Иванов Д. И. Развитие операции трансклиарного дренирования задней камеры при глаукомах с органическим блоком угла передней камеры / Д. И. Иванов, Х. П. Тахчиди, Н. В. Стренев // 7 съезд офтальмологов России: тезисы докл. – М, 2000. – С. 135-136.
50. Иванова Н.В., Савченко А.В., Расин О.Г. Имплантация лейкоапфирового дренажа в комплексном лечении вторичной

неоваскулярной глаукомы//Таврический медико-биологический вестник 2016; 19:121-122.

51. Имантаева М. Б. Комбинированный хирургический метод лечения терминальной неоваскулярной глаукомы / М. Б. Имантаева // Глаукома: сб. науч. тр. – М., 1996. – С. 278-280.

52. Кабанов И. Б. Хирургическое лечение глауком с неоваскуляризацией иридо-корнеального угла: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / И. Б. Кабанов. – Москва, 1986. – 1125 с.

53. Кадымова Ф. Э. Эффективность глубокой склерэктомии с экспланта-дренированием при геморрагической (сосудистой) глаукоме / Ф. Э. Кадымова, С. Н. Ханалиева // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: всерос. науч.-практ. конф.: тезисы докл. – М., 1999. – С. 196-198.

54. Калинина О. М. Экспериментально-клиническая оценка гипотензивного действия высокочастотного фокусированного ультразвука в лечении глаукомы: дисс. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / О. М. Калинина. – Москва, 1995. – 147 с.

55. Карташева Е. А. Особенности клиники и патогенеза посттромботической глаукомы / Е. А. Карташева // Офтальмологический журнал. – 1978. – № 7. – С. 511-516.

56. Карташева И. Ф. Некоторые данные о роли аутоаллергии в патогенезе посттромботической глаукомы / И. Ф. Карташева, Н. С. Зайцева, Л. А. Людоговская // Вестник офтальмологии. – 1975. – № 2. – С. 16-18.

57. Кацнельсон Л.А. Клинический атлас патологии глазного дна / Л. А. Кацнельсон, В. С. Лысенко, Т. Н. Балишанская. – М., 1998. – 146 с.

58. Качанов А. Б. Диод-лазерная трансклеральная циклокоагуляция в

лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / А. Б. Качанов. – Москва, 1995. – 30 с.

59. 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.)].

60. 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.)].

61. Кишкина В. Я. Роль задних длинных цилиарных артерий в патогенезе вторичной неоваскуляризации радужки / В. Я. Кишкина, Т. Е. Ронкина, Т. М. Явишева // Офтальмохирургия. – 1990. – № 4. – С. 76-81.

62. Ключев Г. О. Применение микроимпульсной лазерной транссклеральной контактно-компрессионной циклокоагуляции у больных с рефрактерной глаукомой / Г. О. Ключев // Філатовські читання: мат. наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнар. участю, присвяч. 75-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова, 26-27 травня 2011 р.: тези доп. – Одеса, 2011. – С. 110.

63. Кокряцкая В. И. Осложнения в хирургии глаукомы, их предупреждение и лечение/ В. И. Кокряцкая// Глаукома: ранняя диагностика, клиника, лечение, профилактика: сб. науч. трудов. – Иркутск, 1981. – С. 43-48.

64. Колесникова Л. Н. Трансклеральная панретинальная криотерапия в сочетании с циклокриокоагуляцией при неоваскулярной глаукоме / Л. Н. Колесникова, А. Л. Нестеров, М. К. Нечипоренко // Вестник офтальмологии. – 1985. – № 5. – С. 11-12.
65. Косых Н. В. Применение множественной задней склерэктомии при лечении «бесперспективной» глаукомы / Н. В. Косых // Офтальмохирургия. – 1989. – № 1-2. – С. 40-41.
66. Кривошеина О. П. Проллиферативная витреоретинопатия: факторы патогенеза и закономерности развития/ О. П. Кривошеина// Вестник офтальмологии. – 2003. – № 3. – С. 47-50.
67. Курышева Н. И. Глаукомная оптическая нейропатия/ Н.И.Курышева. – М., 2006. – 55 с.
68. Курышева Н. И. Особенности развития катаракты у больных первичной открытоугольной глаукомой: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / Н. И. Курышева. – Москва, 1997. – 25 с.
69. Курышева Н.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы /Н.И. Курышева, М.А. Царегородцева// Глаукома.-2011.-№1.- С. 58-63.
70. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик [пер. с англ. под редакцией В. П. Леонова].– М.: Практическая медицина. – 2011. – 480 с.
71. Лебедев О. И. Избыточное рубцевание после антиглаукоматозных операций: участие соматотропного гормона и циклических нуклеотидов / О. И. Лебедев // Офтальмологический журнал. – 1993. – № 3. – С. 169-172.
72. Либман Е.С., Калеева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. Российская офтальмология 2012; 5:24-26. [Liebman E.S. Comprehensive description of disability due to ophthalmology in the Russian Federation. Russian

ophthalmology 2012; 5:24-26. (In Russ.)].

73. Лузьянина В. В. Разработка радиохирургического метода лечения неоваскулярной глаукомы (экспериментальные и клинические исследования): автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / В. В. Лузьянина. – Москва, 2002. – 25 с.

74. Лузьянина В. В. Экспериментально-клиническое обоснование к применению электромагнитных волн Сургитрона фирмы Ellman (США) в хирургическом лечении вторичной неоваскулярной глаукомы / В. В. Лузьянина, Г. П. Смолякова, С. С. Тимошин [и др.] // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: всерос. науч.-практ. конф.: тезисы докл. – М., 1999. – С. 219-222.

75. Мазунин И. Ю. Диодный лазер в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / И. Ю. Мазунин. – Москва, 2001. – 24 с.

76. Малецкий А.П. Эффективность сочетанного применения интерферонотерапии и фотокоагуляции опухоли/А.П. Малецкий //Онкология, 2000.-N 3.-С.212-213.

77. Марченко Л. Н. Хирургическое лечение неоваскулярной глаукомы / Л. Н. Марченко, Т. А. Бирж, Д. Алом // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: всерос. науч.-практ. конф.: тезисы докл. – М., 1999. – С. 192-193.

78. Могилевский С. Ю. Особенности биохимического статуса слезы у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом и его влияние на частоту и характер осложнений после эксимерлазерной коррекции / С. Ю. Могилевский, Е. Д. Якубенко, А. К. Павлюченко // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. – Донецьк: ДонНМУ, 2010. – Вип. 14, Т. 2. – С. 208-213.

79. Мрикаева А.М., Бериева Л.М. Формирование первичной инвалидности

вследствие глаукомы в РСО - Алания с учетом административных районов республики за 2007- 2008 гг. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии 2010; 4:40-41. [Mrikaeva A.M., Beriev L.M. Formation of primary disability due to glaucoma in PCO - Alania with the administrative districts of the republic in 2007-2008. Bulletin of the All-Russian Society of medical and social examination, rehabilitation and rehabilitation industry 2010; 4:40-41. (In Russ.)].

80. Мусин У.К. Хирургическое лечение неоваскулярной глаукомы диабетического генеза: автореф. дис. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук / У. К. Мусин. — Челябинск, 2007. — С. 179.

81. Наследов А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. — СПб.: Питер. — 2008. — 416 с.

82. Науменко В.В., Балашевич Л.И. Отечественный лейкосапфировый эксплантодренаж в гипотензивной хирургии рефрактерных форм открытоугольной глаукомы. Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе 2012. Хабаровск 2012. Сб.науч.раб:44.

83. Нероев В.В., Захарова Е.К., Назаров А.Н., Поскачина Т.Р., Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М. Основные показатели инвалидности вследствие глаукомы в Республике Саха. Якутский медицинский журнал 2013; 3:95-97. [Neroyev V.V., Zakharova E.K., Nazarov A.N., Poskachina T.R., Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M. Key indicators of disability due to glaucoma in Sakha (Yakutia). Yakut Medical J 2013; 3:95-97. (In Russ.)].

84. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал 2013; 3:4-7. [Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies of epidemiological

characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. Russian Ophthalmological J 2013; 3:4-7. (In Russ.)].

85. Нестеров А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. – М., 1995. – 255 с.

86. Нестеров А.П. Глаукома. — М.: Медицина, 2008. — 256 с.

87. Новак Л. П. Хирургическое лечение осложненных форм вторичной глаукомы: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / Л. П. новак.— Одесса.— 1993. – 16 с.

88. 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 genderspecific aspects amongst the population of Siberian industrial town. Ophthalmology 2014; 11(4):59-66. (In Russ.)].

89. Панчешенко И. А. Лазерная транссклеральная контактно-компрессионная циклокоагуляция в лечении неоваскулярной глаукомы / И. А. Панчешенко // Філатовські читання: мат. наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнар. участю, присвяч. 75-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова, 26-27 травня 2011 р.: тези доп. – Одеса, 2011. – С. 122.

90. Пастухова А. Н. Комбинированная прямая циклокриопексия при лечении терминальной неоваскулярной глаукомы с болевым синдромом / А. Н. Пастухова, Т. Ф. Ноябрева, К. В. Косых [и др.] // Вопросы офтальмологии: юбилейная науч.-практ. конф.: тезисы докл. – Вып. 3. – Омск, 1997. – С. 228-230.

91. Паштаев Н. П. Эффективность антиглаукоматозной операции с использованием нового вида дренажа из сополимера коллагена в лечении рефрактерных глауком / Н. П. Паштаев, Н. Ю. Горбунова // Современные технологии лечения глаукомы: сб. науч. ст. – М., 2003. – С. 325-329.

92. Петруня А. М. Эффективность применения комплексной

- антиглаукоматозной операции / А. М. Петруня, М. С. Петруня // Офтальмохирургия. – 1994. – № 2. – С. 17-19.
93. Присташ И. В. Импланты в хирургическом лечении глаукомы / И. В. Присташ // Офтальмологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 4-8.
94. Пучковская Н. А. Иммунология глазной патологии / Н. А. Пучковская, Н. С. Шульгина, М. Г. [и др.] // Офтальмохирургия. – 1983. – № 1. – С. 27-32.
95. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера. – 2006. – 312 с.
96. Робустова О. В. Комбинированное хирургическое лечение неоваскулярной глаукомы: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / Робустова О. В. – Москва, 2005. – 25 с.
97. Робустова О.В., Бессмертный А.М. Современные представления об этиологии и патогенезе неоваскулярной глаукомы // Глаукома. — 2003. — № 4. — С. 58 — 63.
98. Ромашенков Ф. А. Лазерное лечение рубеоза с гипертензией и вторичной неоваскулярной глаукомы при сахарном диабете / Ф. А. Ромашенков, О. Ф. Плюхова, Л. А. Крыль [и др.] // Лазерные методы лечения заболеваний глаз: сб. науч. тр. – М., 1990. – С. 64-68.
99. Семенов А. Д. Контактная трансклеральная диодная циклофотокоагуляция в лечении неконтролируемой глаукомы / А. Д. Семенов, Д. А. Магарамов, В. Л. Тимохов [и др.] // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: всерос. науч.-практ. конф.: тезисы докл. – М., 1999. – С. 249-250.
100. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарёва. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2001. – 256 с.
101. Сергиенко Н. М. Метод хирургического лечения неоваскулярной

- глаукомы / Н. М. Сергиенко, Н. В. Торчинская // Офтальмологический журнал. – 1999. – № 3. – С. 160-163.
102. Сергиенко Н. М. Микротрепанация лимба при неоваскулярной глаукоме / Н. М. Сергиенко, Н. В. Торчинская // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 4. – С. 3-5.
103. Сергиенко Н. М. Субсклеральная цикловитреотомия при глаукоме / Н. М. Сергиенко, Н. И. Кореневич, Л. П. Новак // Офтальмологический журнал. – 1989. – № 3. – С. 3-4.
104. Сидоренко Е. В. Методы математической обработки в психологии / Е. В. Сидоренко. – СПб.: ООО «Речь», 2007. – 350 с.
105. Слепова О. С. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли альфа / О. С. Слепова, В. А. Герасименко, П. В. Макаров [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1998. – № 3. – С. 28-32.
106. Стренев Н. В. Результаты операции трансклиарного дренирования задней камеры при вторичных глаукомах / Н. В. Стренев, Д. И. Иванов // 7 съезд офтальмологов России: тезисы докл. – М., 2000. – С. 199.
107. Танковский В. Э. Тромбозы вен сетчатки / В. Э. Танковский. – Москва, 2000. – 263 с.
108. Тарасова Л. Н. Глазной ишемический синдром / Л. Н. Тарасова, Т. Н. Киселева, А. А. Фокин. – М.: Медицина, 2003. – 176 с.
109. Фролов М.А. Супрахориоидальное аллодренирование как метод лечения некоторых форм вторичной глаукомы / М. А. Фролов, В. С. Назарова // Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии»: сб. научн. трудов; под ред. Х. П. Тахчиди. — М., 2006. — С. 248—250.
110. Халафян А. А. STATISTICA 6: [статистический анализ данных. 3-е изд.] / А. А. Халафян. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.
111. Циркина А. С. Избранные методы клинической биохимии / А. С.

Циркина, Л. И. Кальнова. – М.: ЦОЛИУВ. – 1983. – 38 с.

112. Чеглаков Ю. А. Эффективность модификации глубокой склерэктомии с применением нового набора инструментов и имплантацией биодеструктирующего дренажа, оснащенного дексазоном / Ю. А. Чеглаков, Ш. Хермасси // Офтальмохирургия. – 1995. – № 3. – С. 48-53.

113. Чеглоков Ю. А. Медико-биологические аспекты комплексного лечения пациентов со вторичной глаукомой: автореф. дис. на соискание уч. степ. док.мед.н.: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / Ю. А. Чеглоков. – Москва, 1989. – 30 с.

114. Шмырева В. Ф. Неперфорирующая хирургия глауком / В. Ф. Шмырева, С. Ю. Петров // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2005. – Том 5, № 1. – С. 5-13.

115. Щуко А.Г., Бронский Д.И., Зайка В.А., Злобин И.В., Юрьева Т.Н. Оценка эффективности комбинированной криохирургии сетчатки и цилиарного тела у пациентов с неоваскулярной глаукомой // Практическая медицина. 1-3 (70) сентябрь 2013 г. – С. 36-38.

116. Adamis A. P. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy / A. P. Adamis, J. Miller, M. Bernal [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118, № 4 – P. 445-450.

117. Adamis A. P. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a non-human primate / A. P. Adamis, D. T. Shima, M. J. Tolentino [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114, № 1. – P. 66-71.

118. Aggarwal S. P. Risk of sudden visual loss following trabeculectomy in advanced primary open-angle glaucoma / S. P. Aggarwal, S. Hendeles // Br. J. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 70. – P. 97-99.

119. Aiello L. P. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients

with diabetic retinopathy and other retinal disorders / L. P. Aiello, R. L. Avery, P. G. Arrigg [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, № 22. – P. 1480-1487.

120. Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl.* 2000;77:S113-9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x.

121. Al Ghamdi S. Transscleral neodymium YAG cyclophotocoagulation for end stage glaucoma, refractory glaucoma and painful blind eyes / S. Al Ghamdi, S. Al Obeidan, K. F. Tomey [et al.] // *Ophthalmic Surg.* – 1993. – Vol. 24, № 8. – P. 526-529.

122. Allen R. C. Filtration surgery in the treatment of neovascular glaucoma / R. C. Allen, A. R. Bellows, B. T. Hutchinson [et al.] // *Ophthalmology.* – 1982. – Vol. 89, № 10. – P. 1181-1187.

123. Allingham, R.R., Y. Liu, and D.J. Rhee, The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res*, 2009. 88(4): p. 837-44.

124. Anderson D. M. Rubeosis iridis / D. M. Anderson, J. D. Morin, W. S. Hunter // *Can. J. Ophthalmol.* – 1971. – Vol. 6, № 3. – P. 183-188.

125. Ando F. Transscleral contact cyclophotocoagulation for refractory glaucoma: comparison of the results of pars plicata and pars plana irradiation / F. Ando, T. Kawai // *Lasers Light Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 143.

126. Armaly M. F. Diabetes and the eye. I. Changes in the anterior segment / M. F. Armaly, P. J. Baloglou // *Arch. Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 77, № 4. – P. 485-492.

127. Ashton N. Neovascularization in ocular disease / N. Ashton // *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* – 1961. – Vol. 81. – P. 125-144.

128. Ashton N. Retinal vascularization in health and disease / N. Ashton // *Am. J. Ophthalmol.* – 1957. – Vol. 44. – P. 7-17.

129. Ataullah S. Long term results of diode laser cycloablation in complex glaucoma using the Zeiss Visulac II system / S. Ataullah, S. Biswas, P. H.

- Artes [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86, № 1. – P. 39-42.
130. Azuara-Blanco A. Malignant glaucoma after diode laser cyclophotocoagulation / A. Azuara-Blanco, H. S. Dua // Am. J. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 127, № 4. – P. 467-469.
131. Balazci G. Noncontact thermal mode Nd:YAG laser transscleral cyclophotocoagulation in treatment of glaucoma / G. Balazci // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98, № 12. – P. 1858-1863.
132. Bartz-Schmidt K. U. Pars plana vitrectomy, endolaser coagulation of the retina and the ciliary body combined with silicone oil endotamponade in the treatment of uncontrolled neovascular glaucoma / K. U. Bartz-Schmidt, G. Thumann, A. Psychias [et al.] // Grafe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 237, № 12. – P. 969-975.
133. Bechrakis N. E. Sympathetic ophthalmia following laser cyclocoagulation / N. E. Bechrakis, N. W. Muller-Stolzenburg, K. Helbig [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 112, № 1. – P. 80-84.
134. Bellows A. R. Cyclocryotherapy: Its role in the treatment of glaucoma / A. R. Bellows // Perspect. Ophthalmol. – 1980. – Vol. 4. – P. 139.
135. Bennett N.T., Schultz G.S. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 165, № 6. — P. 728–37.
136. Benson M. T. Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10 year period / M. T. Benson, M. E. Nelson // Br. J. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 74, № 2. – P. 103-105.
137. Berke S. J. Chronic recurrent chorioidal detachment after glaucoma filtering surgery / S. J. Berke, A. R. Bellows, B. J. [et al.] // Ophthalmology. – 1987. – Vol. 94, № 2. – P. 154-162.
138. Bernard P. Le decollement de la choroïde / P. Bernard // Bul. Soc. d'ophtalmol. Kr. suppl. – 1963. – May. – P. 225-241.
139. Bhola R. M. Pupillary distortion and staphyloma following trans-scleral

contact diode laser cyclophotocoagulation: a clinicopathological study of three patients / R. M. Bhola, S. Prasad, A. G. McCormic [et al.] // *Eye*. – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 453-457.

140. Biswas J. Sympathetic ophthalmia following cyclocryotherapy with histopathologic correlation / J. Biswas, R. Fogla // *Ophthalmic Surg. Lasers*. – 1996. – Vol. 27, № 12. – P. 1035-1038.

141. Blankenship G. Preoperative iris rubeosis and diabetic vitrectomy results / G. Blankenship // *Ophthalmology*. – 1980. – Vol. 54, № 3. – P. 176-182.

142. Bloom P. A. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma / P. A. Bloom, J. C. Tsai, K. Sharma [et al.] // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104, № 9. – P. 1508-1519.

143. Boyd S. R. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion / S. R. Boyd, I. Zachary, U. Chakravarthy [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120, № 12. – P. 1644-1650.

144. Brancato R. Contact transscleral cyclophotocoagulation with Nd:YAG laser in uncontrolled glaucoma / R. Brancato, L. Giovanni, G. Trabucchi [et al.] // *Ophthalmic Surg.* – 1989. – Vol. 20, № 8. – P. 547-551.

145. Brindley G. Value and limitations of cyclocryotherapy / G. Brindley, M. B. Shields // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 224, № 6. – P. 545-548.

146. Brown G. C. Neovascular glaucoma: etiologic consideration / G. C. Brown, L. E. Magargal, A. Schachat [et al.] // *Ophthalmology*. – 1984. – Vol. 91, № 4. – P. 315-320.

147. Brown S. V. Sympathetic ophthalmia following Nd:YAG cyclotherapy / S. V. Brown, E. Higginbotham, H. Tessler // *Ophthalmic Surg.* – 1990. – Vol. 21, № 10. – P. 736-737.

148. Burgess S. E. Treatment of glaucoma with high-intensity focused ultrasound / S. E. Burgess, R. H. Silverman, D. J. Coleman [et al.] //

Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 6. – P. 830-839.

149. Caprioli J. Regulation of intraocular pressure during cyclocryotherapy for advanced glaucoma / J. Caprioli, M. Sears // Am. J. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 101, № 5. – P. 542-545.

150. Cardinal J.W. Differential metabolite accumulation may be the cause of strain differences in sensitivity to streptozotocin-Induced β cell death in inbred mice / J. W. Cardinal, D. J. Allan, D. P. Cameron // Europ. J. Medical Res. — 1999. — Vol. 7. — № 3. — P. 65.

151. Casson R. Long term results and complications of trabeculectomy augmented with low dose mitomycin C in patients at risk for filtration failure / R. Casson, R. Rahman, J. F. Salmon // Br. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 85, № 6. – P. 686-688.

152. Chae K. S. Opposite functions of HIF- α isoforms in VEGF induction by TGF- β 1 under non-hypoxic conditions / K. S. Chae, M. J. Kang, J. H. Lee et al. // Oncogene. – 2011. – Vol. 30, № 10. – P. 1213–1228.

153. Chee C. R. Cyclocryotherapy for chronic glaucoma after vitreoretinal surgery / C. R. Chee, M. P. Snead, J. D. Scott // Eye. – 1994. – Vol. 8. – P. 414-418.

154. Chen K. H. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma / K. H. Chen, C. C. Wu, S. Roy [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – Vol. 40, № 11. – P. 2627-2632.

155. Chen T. C. Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy / T. C. Chen, J. T. Wilensky, M. A. Viana // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104, № 7. – P. 1120-1125.

156. Coleman D. J. Therapeutic ultrasound in the treatment of glaucoma / D. J. Coleman, F. L. Lizzi, J. Driller [et al.] // Ophthalmology. – 1985. – Vol. 92, № 3. – P. 339-353.

157. Connor T.B., Roberts A.B., Sporn M.B. et al. Correlation of fibrosis and transforming growth factor-beta type 2 levels in the eye // J. Clin. Invest. — 1989.

— Vol. 83, № 5. — P. 1661–1666.

158. Cordon-Cardo C. Expression of basic fibroblast growth factor in normal human tissues / C. Cordon-Cardo, L. Vlodavsky, A. Haimovitz-Friedman [et al.] // *Lab. Invest.* – 1990. – Vol. 63, № 6. – P. 832-840.

159. Costa V. P. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery / V. P. Costa, R. P. Wilson, M. R. Moseley [et al.] // *Ophthalmic Surg.* – 1993. – Vol. 24, № 6. – P. 389-394.

160. Costa V. P. Loss of visual acuity after trabeculectomy / V. P. Costa, M. Smith, G. L. Spaeth [et al.] // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 100. – P. 599-612.

161. Daily M. J. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with panretinal cryotherapy / M. J. Daily, R. G. Gieser // *Ophthalmic. Surg.* – 1984. – Vol. 15, № 9. – P. 741-745.

162. Dan Jacob. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in the Aqueous Humor of Patients with and without Glaucoma. / Jacob Dan, David Belyea, Gregory Gertner, Israel Leshem, Moshe Lusky and Ruth Miskin // *Arch.Ophthalmol/vol123, feb2005, P220-224.*

163. Davidson J.M., Benn S.I. Regulation of angiogenesis and wound repair. Interactive role of the matrix and growth factors. In: AE Sirica, ed. *Cellular and Molecular Pathogenesis.* — New York: Lippicott-Raven, 1996. — P. 79–108.

164. de Roeth A. Cryosurgery for the treatment of advanced simple glaucoma / A. de Roeth // *Am. J. Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 66, № 6. – P. 1034-1041.

165. de Roeth A. Cryosurgery for the treatment of glaucoma / A. de Roeth // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 1965. – Vol. 63. – P. 189-204.

166. Demailly P. Interet de la ponction suprachoroidien dans le traitement du décollement choroidien survenant dans les suites immédiates d'une intervention fistulisante / P. Demailly, P. Blank // *Arch. Ophthal. (Paris).* – 1966. – Vol. 26, № 3. – P. 257-266.

167. Dickens C. J. Long-term results of noncontact transscleral neodymium:YAG cyclophotocoagulation / C. J. Dickens, N. Nguyen, J. S. Mora [et al.] // *Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 102, № 2. – P. 1777-1781.
168. Duh E. J. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth / E. J. Duh, H. S. Yang, I. Suzuma [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 3. – P. 821-829.
169. Duker J. S. A prospective study of acute central retinal artery obstruction. The incidence of secondary ocular neovascularization / J. S. Duker, A. Sivalingam, G. C. Brown, R. Reber // *Arch. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 109, № 3. – P. 339-342.
170. Duker J. S. Iris neovascularization associated with obstruction of the central retinal artery / J. S. Duker, G. C. Brown // *Ophthalmology*. – 1988. – Vol. 95, № 9. – P. 1244-1250.
171. Durr U. Results and methods of transscleral laser cyclodestruction: a new contact lens for use with non-contact systems / U. Durr, P. D. Henchoz, F. Frankhauser [et al.] // *Lasers Light Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 3. – P. 123.
172. Dvorak, H. F., Brown, L. F., Detmar, M. & Dvorak, A. M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 146: 1029-1039.
173. Egberg P. R. A prospective trial of intraoperative fluorouracil during trabeculectomy in a black population / P. R. Egberg, A. S. Williams, K. Singh [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 116, № 5. – P. 612-616.
174. Eid T. E. Tube-shunt surgery versus neodymium:YAG cyclophotocoagulation in the management of neovascular glaucoma / T. E. Eid, L. J. Katz, G. L. Spaeth [et al.] // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104, № 10. – P. 1692-1700.
175. England C. Ultrastructure of the rabbit ciliary body following transscleral cyclophotocoagulation with the free-running Nd:YAG laser: Preliminary findings / C. England, E. van der Zypen, F. Frankhauser [et al.] //

Lasers Ophthalmol. – 1986. – Vol. 1. – P. 61.

176. Evans K. Neovascular complications after central retinal vein occlusion / K. Evans, P. K. Wishart, J. N. McGalliard // Eye. – 1993. – Vol. 7, № 4. – P. 520-524.

177. Ferry A. P. Histopathologic observations on human eyes following cyclocryotherapy for glaucoma / A. P. Ferry // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otol. – 1977. – Vol. 83, № 1. – P. 90-113.

178. Fouad R Zakka. Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Behçet's disease/ Fouad R Zakka, Peter Y Chang, Gian P Giuliari, C Stephen Foster.//Clin Ophthalmol.- 2009.- 3.-P. 567–579.

179. Fourman S. Scleritis after glaucoma filtering surgery with mitomycin C / C. Fourman // Ophthalmology. – 1995. – Vol. 102, № 12. – P. 1569-1571.

180. Franks W. A. Complications of 5-fluorouracil after trabeculectomy / W. A. Franks, R. A. Hitching // Eye. – 1991. – Vol. 5, № 4. – P. 385-389.

181. Fredj-Reygrobelle D. Acidic FGF and other growth factors in preretinal membranes from patients with diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy / D. Fredj-Reygrobelle, C. Baudouin, F. Negre [et al.] // Ophthalmic Res. – 1991. – Vol. 23, № 3. – P. 154-161.

182. Freedman J. Molteno implants as a treatment for refractory glaucoma in black patients / J. Freedman, B. Rubin // Arch. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 109, № 10. – P. 1417-1420.

183. Galor A. Topical interferon alpha 2b eye-drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study/ A Galor, C L Karp, S Chhabra, S Barnes, E C Alfonso. //Br J Ophthalmol.- 2010.-94.-P.551-554.

184. Geyer O. Retinal detachment as a complication of neodymium: yttrium aluminum garnet laser cyclophotocoagulation / O. Geyer, M. Neudorfen, M. Lazar // Ann. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 25, № 5. – P. 170-172.

185. Geyer O. The mechanism of intraocular pressure rise during cyclocryotherapy / O. Geyer, A. Michaeli-Cohen, D. M. Silver [et al.] //

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1997. – Vol. 38, № 5. – P. 1012-1017.

186. Gieser R. G. Treatment of intravitreal ciliary body neovascularization / R. G. Gieser, D. K. Gieser // Ophthalmic Surg. – 1984. – Vol. 15, № 6. – P. 508-510.

187. Govan J. A. Prophylactic circumferential cryopexy. A retrospective study of 106 eyes / J. A. Govan // Br. J. Ophthalmol. – 1981. – Vol. 65, № 5. – P. 364-370.

188. Hampton C. Evaluation of a protocol for transscleral neodymium: YAG cyclophotocoagulation in one hundred patients / C. Hampton, M. B. Shields, K. N. [et al.] // Ophthalmology. – 1990. – Vol. 97, № 7. – P. 910-917.

189. Hampton C. Transscleral neodymium:YAG cyclophotocoagulation. A histologic study of human autopsy eyes / C. Hampton, M. B. Shields // Arch. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 106, № 8. – P. 1121-1123.

190. Hardten D. R. Transscleral neodymium: YAG cyclophotocoagulation: comparison of 180-degree and 360-degree initial treatment / D. R. Hardten, J. D. Brown // Ophthalmic Surg. – 1993. – Vol. 24, № 3. – P. 181-184.

191. Hayashi T. Changes in plasma tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) by the interferon treatment for chronic hepatitis C. / Hayashi T, Ro S, Kamogawa A, Kobayashi Y, Suzuki Y, Imai M, Okuse C, Ozaki M, Iwabuchi S, Murayama M. // Rinsho Byori. -1995 Sep;43(9).- P.948-52.

192. Hayreh S. S. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study / S. S. Hayreh, M. R. Klugman, P. Podhajsky [et al.] // Grafe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 228, № 4. – P. 281-296.

193. Hayreh S. S. Experimental retinal vascular occlusion / S. S. Hayreh, W. A. J. van Heuven, M. S. Hayreh // Arch. Ophthalmol. – 1978. – Vol. 96, № 2. – P. 311-323.

194. Heidenkummer H. P. Klinische Anwendung und Ergebnisse der

transskleralen Nd-YAG-Zyklophotokoagulation bei therapie-refraktarem Glaucom / H. P. Heidenkummer, G. Mangouritsas, A. Kampik // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1991. – Vol. 198, № 3. – P. 174-180.

195. Hennis H.L., Stewart W.C. Semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation in patient with glaucoma // Am. J. Ophthalmol. - 1992. -Vol. 113.-No. 1.-P. 81-85.

196. Herde J. Zur Relevanz der Langzeitkontrolle der Zyklokryokoagulation / J. Herde // Ophthalmologe. – 1999. – Vol. 96, № 11. – P. 772-776.

197. Herschler L. A modified filtering operation for neovascular glaucoma / L. Herschler, D. Agness // Arch. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 97, № 12. – P. 2339-2341.

198. Heuer D. K. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. III. Intermediate follow-up of a pilot study / D. K. Heuer, R. K. Parrish, M. G. Gressel [et al.] // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 12. – P. 1537-1546.

199. Heuring A. H. Zyklokryokoagulation bei Neovaskularisierungsglaucomen and Nicht- Neovaskularisierungsglaucomen / A. H. Heuring, W. W. Hutz, P. C. Hoffmann [et al.] // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1998. – Vol. 213, № 4. – P. 213-219.

200. Ignjatovic Z. The place of trabeculectomy in treatment of neovascular glaucoma / Z. Ignjatovic, Z. Kuljaca, K. Misailovic [et al.] // 14-th Congress of the European Society of Ophthalmology: abstract book. – Madrid, 2003. – P. 190-191.

201. Ingrid U. Scott, George Alexandrakis, Harry W. Flynn et al. Combined Pars Plana Vitrectomy and Glaucoma Drainage Implant Placement for Refractory Glaucoma // Am. J. of Ophthalmology. — 2000. — Vol. 129. — P. 334-341.

202. Jampel H.D., Roche N., Stark W.J., Roberts A.B. Transforming growth factor- β in human aqueous humor // Curr. Eye Res. — 1990. — Vol. 9, № 10. — P. 963–969.

203. Jerndal T 330 trabeculectomies. A long time study / T. Jerndal, M.

- Lundstorm // Arch. Ophthal. – 1980. – Vol. 58, № 6. – P. 947-956.
204. Kao S. F. Subretinal fibrosis following cyclocryotherapy / S. F. Kao, C. M. Morgan, T. J. Bergstrom // Arch. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 105, № 9. – P. 1175-1176.
205. Katz G. J. Mitomycin-C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtration surgery. Extended follow-up / G. J. Katz, E. J. Higginbotham, P. R. Lichter [et al.] // Ophthalmology. – 1995. – Vol. 102, № 9. – P. 1236-1239.
206. Katz L.J., Spaeth G.L. Surgical management of the secondary glaucomas: part 1 // Ophthalmic Surg. — 1987. — Vol. 98. — P. 1401-1405.
207. Kaufman S. C. Intraocular pressure following panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy report no. II. / S. C. Kaufman, F. L. Ferris, M. Swartz [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 105, № 6. – P. 807-809.
208. Kehrl J.H., Wakefield L.M., Roberts A.B. et al. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth // J. Exp. Med. — 1986. — Vol. 163. — P. 1037–1050.
209. Kim D. D. Transpupillary argon laser cyclophotocoagulation in the treatment of traumatic glaucoma / D. D. Kim, M. R. Moster // J. Glaucoma. – 1999. – Vol. 8, № 5. – P. 340-341.
210. Klein J. Cryotherapy of the ciliary body in cases of secondary glaucoma with poor prognosis / J. Klein, H. J. Kuchle // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1981. – Vol. 179, № 6. – P. 470-472.
211. Kohler V. Ein Beitrag zur Behandlung des Hypotoniesyndroms nach Trabeculotomie / V. Kohler, W. Muller // Klin. Mbl. Augenheilk. – 1975. Vol. 167, № 3. – P. 366-371.
212. Kokawa N., Sotozono C., Nishida K., Kinoshita S. High total TGF-beta 2 levels in normal human tears // Curr. Eye Res. — 1996. — Vol. 15, № 3. — P. 341–343.
213. Kolker A. E. Visual prognosis in advanced glaucoma: a comparison of

medical and surgical therapy for retention of vision in 101 eyes with advanced glaucoma / A. E. Kolker // Trans Am Ophthalmol Soc. – 1977. – Vol. 75. P. 529-555.

214. Kopel J. Traitement des glaucomes refractaires par cyclophotocoagulation an laser Nd:YAG / J. Kopel, F. Valton, C. Poirier [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 18, № 1. – P. 13-21.

215. Kosoko O. Long-term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma / O. Kosoko, D. E. Gaasterland, I. P. Pollack [et al.] // Ophthalmology. – 1996. – Vol. 103. № 8. – P. 1294-1302.

216. Kosoko-Lasaki, O., et al., Race, ethnicity and prevalence of primary open-angle glaucoma. J Natl Med Assoc, 2006. 98(10): p. 1626-9.

217. Kovarik P. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons / Kovarik P, Sauer I, Schaljo B.//Immunobiology. -2007.-212(9-10).- P.895-901.

218. Koyama N. Migratory and proliferative effect of platelet-derived growth factor in rabbit retinal endothelial cells: evidence of an autocrine pathway of platelet-derived growth factor / N. Koyama, S. Watanabe, M. Tessura [et al.] // J. Cell. Physiol. – 1994. – Vol. 158, № 1. – P. 1-6.

219. Kubota T. Neovascular tissue in the intertrabecular spaces in eyes with neovascular glaucoma / T. Kubota, A. Tawara, Y. Hata [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80, № 8. – P. 750-754.

220. Laatikainen L. A prospective follow-up study of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischemic central retinal vein occlusion // Grafe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 1983. - Vol. 220. - No. 5. - P. 236-239.

221. Laatikainen L. Behavior of the iris vasculature in central retinal vein occlusion: a fluorescein angiographic study of the vascular response of the retina and the iris / L. Laatikainen, R. K. Blach // Br. J. Ophthalmol. – 1977. –

Vol. 61, № 4. – P. 272-277.

222. Laatikainen L. Fluorescein angiography and its prognostic significance in central retinal vein occlusion / L. Laatikainen, E. M. Kohner // Br. J. Ophthalmol. – 1976. – Vol. 60. – P. 411-418.

223. Laatikainen L. Preliminary report on effect of retinal panphotocoagulation on rubeosis iridis and neovascular glaucoma / L. Laatikainen // Br. J. Ophthalmol. – 1977. – Vol. 61, № 4. – P. 278-284.

224. Lam S. High incidence of sympathetic ophthalmia after contact and noncontact neodymium: YAG cyclotherapy / S. Lam, H. H. Tessler, B. L. Lam [et al.] // Ophthalmology. – 1992. – Vol. 99, № 12. – P. 1818-1822.

225. Lawrence W.T., Diegelman R.F. Growth factors in wound healing // Clin. Dermatol.— 1994. — Vol. 12, № 1. – P. 157–169.

226. Lee P. F. Argon laser photocoagulation of the ciliary processes in cases of aphakic glaucoma / P. F. Lee // Arch. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 97, № 11. – P. 2135-2138.

227. Lee P. F. Partial ciliary process laser photocoagulation in the management of glaucoma / P. F. Lee, L. Shihab, M. Eberle // Laser Surg. Med. – 1980. – Vol. 1, № 1. – P. 85-92.

228. Limb G. A. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy / G. A. Limb, B. C. Little, A. Meager [et al.] // Eye. – 1991. – Vol. 5, № 6. – P. 686-693.

229. Limb G. A. Distribution of TGF α and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy / G. A. Limb, A. H. Chignell, W. Green [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80, № 2. – P. 168-173.

230. Liu G. J. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd:YAG laser cyclophotocoagulation / G. J. Liu, A. Mizukawa, S. Okisaka // Ophthalmic Res. – 1994. – Vol. 26, № 2. – P. 65-79.

231. Lundy D. C. Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma

- surgery / D. C. Lundy, P. Sidoti, T. Winarco [et al.] // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103, № 2. – P. 274-282.
232. Luty G. A. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid / G. A. Luty, D. S. McLeod, C. Merges [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114, № 8. – P. 971-977.
233. Luty G., Ikeda K., Chandler C. et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in human photoreceptors // *Curr. Eye Res.* — 1991. — Vol. 10, № 1. — P. 61-74.
234. Luty G.A., Merges C., Threlkeld A.B. et al. Heterogeneity in localization of isoforms of TGF-beta in human retina, vitreous, and choroid // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1993. — Vol. 34, № 3. — P. 477-487.
235. Madsen P. H. Ocular findings in 123 patients with proliferate diabetic retinopathy. 1. Changes in the anterior segment / P. H. Madsen // *Doc. Ophthalmol.* – 1970. – Vol. 29, № 2. – P. 331-343.
236. Madsen P. H. Rubeosis of the iris and hemorrhagic glaucoma in patients with proliferative diabetic retinopathy / P. H. Madsen // *Br. J. Ophthalmol.* – 1971. – Vol. 55, № 6. – P. 368-371.
237. Magargal L. E. Efficacy of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischemic central retinal vein occlusion / L. E. Magargal, G. C. Brown, J. J. Ausburger [et al.] // *Ophthalmology*. – 1982. – Vol 89, № 7. – P. 780-784.
238. Malecaze K. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor - like activity in proliferate diabetic retinopathy / K. Malecaze, S. Clamens, V. Simorre-Pinatel [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 112, № 11. – P. 1476-1482.
239. Maskin S. L. Therapeutic ultrasound for refractory glaucoma: a three-center study / S. L. Maskin, A. I. Mandell, J. A. Smith [et al.] // *Ophthalmic Surg.* – 1989. – Vol. 20, № 3. – P. 186-192.
240. Massagué J. The transforming growth factor-beta family // *Annu. Rev. Cell*

Biol. — 1990. — Vol. 6. — P. 597–641.

241. Mastropasqua L. Long-term results of Krupin-Denver valve implants in filtering surgery for neovascular glaucoma / L. Mastropasqua, P. Caprineto, M. Ciancaglini [et al.] // *Ophthalmologies*. — 1996. — Vol. 210, № 4. — P. 203-206.

242. Matsumoto Y., Takahashi M., Ogata M. Relationship between glycooxidation and cytokines in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 46, № 4. — P. 406–412.

243. Mermoud A. Molteno tube implantation for neovascular glaucoma. Long-term results and factors influencing the outcome / A. Mermoud, J. F. Salmon, P. Alexander [et al.] // *Ophthalmology*. — 1993. — Vol. 100, № 6. — P. 897-902.

244. Mermoud A. Nonpenetration filtering surgery in glaucoma / A. Mermoud, C. C. Schnyder // *Current Opinion in Ophthalmology*. — 2000. — Vol. II. — P. 151-157.

245. Mermoud A. Trabeculectomy with mitomycin C for refractory glaucoma in blacks / A. Mermoud, J. F. Salmon, A. D. Murray // *Am. J. Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 116, № 1. — P. 72-78.

246. Meyer-Schwickerath G. Treatment of diabetic retinopathy with photocoagulation. Results of photocoagulation therapy of proliferative retinopathy in childhood-onset and maturity-onset diabetes and approach to the dosage in photocoagulation / G. Meyer-Schwickerath, E. Gerke // *Acta Ophthalmol.* — 1983. — Vol. 31, № 5. — P. 756-768.

247. Michaelson, I.C. 1948. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* 68:137–180.

248. Mietz K. Postoperative application of mitomycin for trabeculectomies / K. Mietz, P. C. Jacobi, G. K. Krieglstein // *Arch. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 118, № 10. — P. 1341-1348.

249. Miller J. W. Vascular endothelial growth factor/Vascular permeability

factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model / J. W. Miller, A. P. Adamis, D. T. Shima [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 145, № 3. – P. 574-584.

250. Mills R. P. Long-term survival of Molteno glaucoma drainage devices / R. P. Mills, A. Reynolds, M. J. Emond [et al.] // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103, № 2. – P. 299-305.

251. Min S.H., Lee T.-I., Chung Y.S. Kim H.K. Transforming growth factor- β levels in human aqueous humor of glaucomatous, diabetic and uveitic eyes // *Korean J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 20, № 3. — P. 162–165.

252. Miyazaki M. Effect of transscleral Nd: YAG laser cyclophotocoagulation: research for a new manner of treatment / M. Miyazaki, T. Hoya // *Ophthalmologica.* – 1994. – Vol. 208, № 3. – P. 122-130.

253. Mori K. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization / K. Mori, E. Duh, P. Gehlbach [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2002. – Vol. 188, № 2. – P. 253-263.

254. Morstone R. Ischemia in vein occlusions / R. Morstone // *Br. J. Ophthalmol.* – 1970. – Vol. 54, № 4. – P. 312-315.

255. Murphy C. C. A two center study of the doseresponse relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma / C. C. Murphy, C. A. Burnett, P. G. Spry [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87, № 10. – P. 1252-1257.

256. Nicaeus T. Die Zyklokryokoagulation in der Behandlung therapie refracter Glaucome: eine retrospective Analyse von 185 Zyklokryokoagulationen / T. Nicaeus, M. Derse, T. Schlote [et al.] // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 1999. – Vol. 214, № 4. – P. 224-230.

257. Nishida K., Kinoshita S., Yokoi N. et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta 1, -beta 2, and -beta 3 latency-associated peptide in human cornea // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994. — Vol. 35, № 8. — P. 3289–3294.

258. Nork T. M. Cellular mechanisms of iris neovascularization secondary to retinal vein occlusion / T. M. Nork, M. O. M. Tso, J. Duvall [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 107, № 6. – P. 581-586.
259. Nouredin B. N., Advanced uncontrolled glaucoma: Nd:YAG cyclophotocoagulation or tube surgery / B. N. Nouredin, N. Wilson-Holt, M. Lavin [et al.] // Ophthalmology. – 1992. – Vol. 99, № 3. – P. 430-436.
260. Nuyts R. M. Histopathologic effects of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony / R. M. Nuyts, P. C. Felten, E. Pels [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118, № 2. – P. 225-237.
261. Ochiai Y., Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes // Jpn. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 46, № 3. — P. 249–253.
262. Ogata N. Unbalanced vitreous level of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy / N. Ogata, M. Nishikawa, T. Nishimura [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 134, № 3. – P. 348-353.
263. Ohrt V. The frequency of rubeosis iridis in diabetic patients / V. Ohrt // Acta Ophthalmol. – 1971. – Vol. 49. – P. 301-306.
264. Olivier M. Intracameral tissue plasminogen activator in neovascular glaucoma / M. Olivier, T. H. Kupin, M. L. McDermott [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 111, № 5. – P. 586.
265. Ozcan A.A., Ozdemir N., Canataroglu A. The aqueous levels of TGF-beta2 in patients with glaucoma // Int. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 25, № 1. — P. 19–22.
266. Ozdamar A. Suprachoroidal seton implantation in refractory glaucoma: a novel surgical technique / A. Ozdamar, C. Aras, M. Karacorlu // J. Glaucoma. – 2003. – Vol. 12, № 4. – P. 354-359.
267. Paire V. Effectiveness of interferon alpha in the treatment of uveitis macular

- edema refractory to corticosteroid and/or immunosuppressive treatment./ Paire V, Lebreton O, Weber M.// J Fr Ophtalmol.- 2010 Mar.-33(3).-152-62.
268. Park H. Y. VEGF induces TGF- β 1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery / H. Y. Park, J. H. Kim, C. K. Park // Am. J. Pathol. – 2013. – Vol. 182, № 6. – P. 2147–2154.
269. Pasquale L.R., Dorman-Pease M.E., Luttly G.A. et al. Immunolocalization of TGF β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 in the anterior segment of the human eye // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1993. — Vol. 34, № 1. — P. 23–30.
270. Pasticier-Tetrean M. Etude des opacifications cristalliniennes dans les suites lointaines des operations antiglaucoma tenses / M. Pasticier-Tetrean // Ann. Oculist (Paris). – 1973. – Vol. 206, № 10. – P. 733-738.
271. Patel A. Endolaser treatment of the ciliary body for uncontrolled glaucoma / A. Patel, J. T. Thompson, R. G. Michels [et al.] // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 6. – P. 825-830.
272. Pe'er J. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy / J. Pe'er, R. Folberg, A. Itin [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80, № 3. – P. 241-245.
273. Pe'er J. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion / J. Pe'er, R. Folberg, A. Itin [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 3. – P. 412-416.
274. Pena J.D., Taylor A.W., Ricard C.S., Vidal I., Hernandez M.R. Transforming growth factor β isoforms in human optic nerve heads // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 83, № 2. — P. 209–218.
275. Prost M. Cyclocryotherapy for glaucoma. Evaluation of techniques / M. Prost // Surv. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 28, № 2. – P. 93-100.
276. Pucci V. Long-term follow-up after transscleral diode laser photocoagulation in refractory glaucoma / V. Pucci, F. Tappainer, S. Borin [et al.] // Ophthalmologica. – 2003. – Vol. 217, № 4. – P. 279-283.
277. Quigley H. A. Histological and physiological studies of

- cyclocryotherapy in primate and human eyes / H. A. Quigley // Am. J. Ophthalmol. – 1976. – Vol. 82, № 5. – P. 722-732.
278. Quigley, H.A. and A.T. Broman, The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol, 2006. 90(3): p. 262-7.
279. Reinhard T. 5-Fluorouracil-Injektionsbehandlung nach fistulierenden Glaukomoperationen / T. Reinhard, M. Kluppel, R. Sundmacher // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1993. – Vol. 203, № 5. – P. 329-335.
280. Ridgway A. E. A. Trabeculectomy / A. E. A. Ridgway, K. Rubinstein, V. H. Smith // Brit. J. Ophthalmol. – 1972. – Vol. 56, № 7. – P. 511-516.
281. Ritch R. The secondary glaucoma / R. Ritch, M. B. Shields // St. Louis. – Toronto-London, 1982. – P. 162-193.
282. Rockwood E. J. Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil / E. J. Rockwood, R. K. Parrish, D. K. Heuer [et al.] // Ophthalmology. – 1987. – Vol. 94, № 9. – P. 1071-1078.
283. Rol P. Experimental investigation on the light scattering properties of the human sclera / P. Rol, P. Niederer, U. Durr [et al.] // Laser and Light in Ophthalmol. – 1990. – № 3. – P. 569-575.
284. Ruiz-Casas D., Cabarga-Nozal C., Munoz-Negrete F.J. Neovascular glaucoma. <http://www.oftalmo.com/studium/studium2010/stud10-4/10d-02eng.htm> (дата обращения 08.01.2013).
285. Sabates R. Electroretinography in the prognosis and classification of central retinal vein occlusion / R. Sabates, T. Hirose, J. W. Me Meel // Arch. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 101, № 2. – P. 232-235.
286. Saika S. TGF β pathobiology in the eye // Lab. Invest. — 2006. — Vol. 86, № 2. — P. 106–115.
287. Schlote T. Diodenlaser-Zyclophotokoagulation in der Behandlung therapierefraktärer Glaukome / T. Schlote, B. Kreutzer, M. Kriegerowski [et al.] // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1997. – Vol. 211, № 4. – P. 250-256.
288. Schubert H. D. Changes in aqueous outflow after in vitro neodymium:

- yttrium aluminum garnet laser cyclophotocoagulation / H. D. Schubert, A. Agarwala, V. Arbizio // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1990. – Vol. 31, № 6. – P. 1834.
289. Schubert H. D. Nd: YAG pars plana transscleral photocoagulation in postmortem eyes / H. D. Schubert, A. Agarwala, C. W. Quantitative // *Ophthalmic Surg.* – 1990. – Vol. 21, № 12. – P. 835-839.
290. Schubert H. D. Noncontact and contact pars plana transscleral neodymium: YAG laser cyclophotocoagulation in postmortem eyes / H. D. Schubert // *Ophthalmology.* – 1989. – Vol. 96, № 10. – P. 1471-1475.
291. Schultz G. S. Neovascular growth factors / G. S. Schultz, M. B. Grant // *Eye.* – 1991. – Vol. 5, № 2. – P. 170-180.
292. Schulze R. R. Rubeosis iridis / R. R. Schulze // *Am. J. Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 63, № 3. – P. 487-495.
293. Schuman J. S. Contact transscleral continuous wave neodymium: YAG cyclophotocoagulation / J. S. Schuman, C. A. Puliafito, R. R. Allingham [et al.] // *Ophthalmology.* – 1990. – Vol. 97, № 5. – P. 571-580.
294. Schuman J. S. Contact transscleral Nd: YAG laser cyclophotocoagulation. Midterm results / J. S. Schuman, A. R. Bellows, B. J. Shingleton [et al.] // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol. 99, № 7. – P. 1089-1094.
295. Sebag J. Posterior vitreous detachment following panretinal laser photocoagulation / J. Sebag, S. M. Buzney, D. A. Belyea [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 228, № 1. – P. 5-8.
296. Segato T. Retinal cryotherapy in the management of proliferative diabetic retinopathy / T. Segato, S. Piermarocchi, E. Midena [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 98, № 2. – P. 240-241.
297. Sen G.C. Interferon-induced antiviral actions and their regulation / G.C. Sen, R.M. Ransohoff // *Adv. Virus. Res.* 1993. Vol. 42. P. 57-102.
298. Servold S.A. Growth factors in wound healing // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* — 1991. — Vol. 8, № 4. — P. 937–953.

299. Shields M. B. A comparison of two energy levels for noncontact transscleral neodymium-YAG cyclophotocoagulation / M. B. Shields, M. H. Wilkerson, D. A. Echelman // Arch. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 111, № 4. – P. 484-487.
300. Shields M. B. Intraocular cyclophotocoagulation / M. B. Shields / Trans. Ophthalmol. Soc. UK. – 1986. – Vol. 105, № 2. – P. 237-241.
301. Shields M. B. Intraocular cyclophotocoagulation. Histopathologic evaluation in primates / M. B. Shields, D. B. Chandler, D. Hickingbotham [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103, № 11. – P. 1731-1735.
302. Shields M. B. Textbook of glaucoma / M. B. Shields, 1997. – P. 269-286.
303. Shields M.B. Glaucoma in diabetic patients /M. B. Shields // Ocular problems in diabetes mellitus. Blackwell Scientific Publ. — Boston, 1992. — P. 307—319.
304. Shima D. Hypoxic induction of endothelial cell growth factor in retinal cells: identification and characterization of endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen / D. Shima, A. P. Adamis, N. Ferrara [et al.] // Mol. Med. – 1995. – Vol. 1, № 2. – P. 182-193.
305. Shin D. H. Management of flat anterior chamber with hypotony after glaucoma surgery / D. H. Shin // Glaucoma. – 1982. – Vol. 4, № 5. – P. 193-197.
306. Sihota R. A prospective evaluation of anterior retinal cryoablation in neovascular glaucoma / R. Sihota, S. Sandramouli, N. N. Sood // Ophthalmic Surg. – 1991. – Vol. 22, № 5. – P. 256-259.
307. Silverman R. H. Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma / R. H. Silverman, B. Vogelsang, M. J. Rondeau [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 111, № 3. – P. 327-337.
308. Simmons R. B. Transscleral Nd: YAG laser cyclophotocoagulation with a contact lens / R. B. Simmons, M. B. Shields, M. Blasini [et al.] // Am. J.

Ophthalmol. – 1991. – Vol. 112, № 6. – P. 671-677.

309. Simmorre-Pinatel V. Vasculotropin-VEGF stimulates retinal capillary endothelial cells through an autocrine pathway / V. Simmorre-Pinatel, M. Guerrin, P. Chollet [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1994. – Vol. 35, № 9. – P. 3393-3400.

310. Sinclair S. H. Prognosis for rubeosis iridis following central retinal vein occlusion / S. H. Sinclair, E. S. Gragoudas // Br. J. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 63, № 11. – P. 735-743.

311. Siren V. Alpha- and gamma-interferon inhibit plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in human retinal pigment epithelial cells./ Sirén V, Immonen I, Cantell K, Vaheri A.// Ophthalmic Res.- 1994.-26(1).-P.1-7.

312. Sivak-Callcott J.A., O'Day D.M., Gass D.M. et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma // Ophthalmology. — 2001. — Vol. 108. — P. 1767-1778.

313. Sivalingam A. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy / A. Sivalingam, J. Kenney, G. C. Brown [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 108, № 6. – P. 869-872.

314. Skuta G.L. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery / G. L. Skuta, C. C. Beeson, E. J. Higginbotham [et al.] // Ophthalmology. – 1992. – Vol. 99, № 3. – P. 438-444.

315. Smith M. F. Results of intraoperative 5-fluorouracil supplementation on trabeculectomy for open-angle glaucoma / M. F. Smith, M. B. Sherwood, J. W. Doyle [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 114, № 6. – P. 737-741.

316. Spencer A. F. "Cyclodiode": results of a standard protocol / A. F. Spencer, S. A. Vernon // Br. J. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 83, № 3. – P. 311-316.

317. Spranger J. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease / J. Spranger, M. Osterhoff, M. Reimann [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 50, № 12. – P. 2641-2645.

318. Steinkamp GW. Plasminogen activator and PAI. Detection in aqueous humor of the human eye./Steinkamp GW, Hattenbach LO, Heider HW, Scharrer I.// *Ophthalmologie*. 1993 Feb;90(1).-P.73-5.
319. Sugano Y. Distortion of autocrine transforming growth factor beta signal accelerates malignant potential by enhancing cell growth as well as PAI-1 and VEGF production in human hepatocellular carcinoma cells / Y. Sugano, K. Matsuzaki, Y. Tahashi et al. // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22, № 15. – P. 2309–2321.
320. Takamoto, M. and M. Araie, Genetics of primary open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2014. 58(1): p. 1-15.
321. Tasman W. Effects of argon laser photocoagulation on rubeosis iridis and angle neovascularization / W. Tasman, L. E. Magargal, J. J. Augsburger // *Ophthalmology*. – 1980. –Vol. 87, № 5. – P. 400-402.
322. Tham Y.C., et al., Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014. 121(11): p. 2081-90.
323. The central vein occlusion study group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion // *Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 102, № 10. – P. 1434-1444.
324. Tielsch, J.M., et al., Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*, 1991. 266(3): p. 369-74.
325. Tolentino M. J. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate / M. J. Tolentino, J. W. Miller, E. S. Gragoudas [et al.] // *Arch. Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 114, № 8. – P. 964-970.
326. Tornqvist G. Trabeculectomies: A long-term study / G. Tornqvist, L. K. Drolsum // *Acta Ophthalmol*. – 1991. – Vol. 69, № 4. – P. 450-454.
327. Touitou Valerie. Interferon- α 2a and Vogt–Koyanagi–Harada disease: a double-edged sword?/ Valerie Touitou, Damien Sene, Christine Fardeau, Thi-

Huong-Du Boutin, Pierre Duhaut, Jean-Charles Piette, Phuc LeHoang, Patrice Cacoub, Bahram Bodaghi // *International Ophthalmology*.- June 2007.- Volume 27.- Issue 2.-3.- pp. 211-215.

328. Tripathi R. C. Detection, quantification, and significance of basic fibroblast growth factor in the aqueous humor of man, cat, dog and pig / R. C. Tripathi, N. S. Borisuth, B. J. Tripathi // *Exp. Eye Res.* – 1992. – Vol. 54, № 3. – P. 447-454.

329. Tripathi R. C. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous human of patients with neovascular glaucoma / R. C. Tripathi, J. Li, B. J. Tripathi [et al.] // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105, № 2. – P. 232-237.

330. Trompezinski S., Pernet I., Mayoux C. et al. Transforming growth factor-beta1 and ultraviolet A1 radiation increase production of vascular endothelial growth factor but not endothelin-1 in human dermal fibroblasts // *Brit. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 143, № 3. — P. 539–545.

331. Trope G. E. Mid-term effects of neodymium: YAG transscleral cyclophotocoagulation in glaucoma / G. E. Trope, S. Ma // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 97, № 1. – P. 73-75.

332. Unemori E. N. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells / E. N. Unemori, N. Ferrara, E. A. Bauer [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 1992. – Vol. 153, № 3. – P. 557-562.

333. Vest K. Transillumination guided cyclocryotherapy in the treatment of secondary glaucoma / K. Vest, W. Rong-Guang, C. Raitta // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 2, № 4. – P. 190-195.

334. Vesti K. A review of the outcome of trabeculectomy in open-angle glaucoma / K. Vesti, C. Raitta // *Ophthalmic Surg. Lasers*. – 1997. – Vol. 28, № 2. – P. 128-132.

335. Vogel A. Optical properties of human sclera, and their consequences for transscleral laser applications / A. Vogel, D. Dlugos, R. Nuffer [et al.] // *Laser in Surgery and Med.* – 1991. – Vol. 11. – P. 331-340.

336. Wagle N. X. Long-term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma / N. X. Wagle, S. F. Freedman, E. G. Buckley [et al.] // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105, № 10. – P. 1921-1926.
337. Walland M. J. Diode laser cyclophotocoagulation: longer term follow up of a standardized treatment protocol / M. J. Walland // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 28, № 4. – P. 263-267.
338. Wand M. Effects of panretinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization, and neovascular glaucoma / M. Wand, D. K. Dueker, L. M. Aiello [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 86, № 3. – P. 332-339.
339. Wang L. Transforming Growth Factor- β 1 Stimulates Vascular Endothelial Growth Factor 164 via Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 3-p38 α and p38 β Mitogenactivated Protein Kinase-dependent Pathway in Murine Mesangial Cells / L. Wang, J. H. Kwak, S. Kim et al. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 32 – P. 33213–33219.
340. Watson P. G. The complications of trabeculectomy (a 20-year follow-up) / P. G. Watson, C. Jakeman, M. Ozturk [et al.] // *Eye*. – 1990. – Vol. 4, № 3. – P. 425-438.
341. Watts P. Is the single use of intraoperative 5-fluorouracil in filtering surgery for high risk cases enough? / P. Watts, N. Karia, J. McAllister // *Eye*. – 1998. – Vol. 12. – P. 374-378.
342. Weinreb R. N. Adjusting the dose of 5-fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects / R. N. Weinreb // *Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 94, № 5. – P. 564-570.
343. Weiss D. I. Neovascular glaucoma complicating carotid-cavernous fistula / D. I. Weiss, R. N. Shaffer, T. R. Nehrenberg // *Arch. Ophthalmol.* – 1963. – Vol. 69. – P. 304-310.
344. Wenhua Wang. Clinical Study of Interferon treatment of early scarring in filtering bleb/ Wenhua Wang and others.// *Eye Science*.- 2011.- 26.- p. 197-200.
345. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferate

- vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy and retinal degeneration / P. Wiedemann // *Surv. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 36. – P. 373-384.
346. Wilkes T. D. Principles of cryosurgery / T. D. Wilkes, F. T. Fraunfelder // *Ophthalmic Surg.* – 1979. – Vol. 10, № 8. – P. 21-30.
347. Williams, S.E., et al., The Genetics of POAG in Black South Africans: A Candidate Gene Association Study. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 8378.
348. Wimmer I. Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)–1 in the Aqueous Humor of Glaucoma and the Correlation to Bleb Scarring after Trabeculectomy /I. Wimmer, R. Fuchshofer, F. Grehn and E. Luetjen–Drecoll// *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45: E-Abstract 975.
349. World Health Organization. Global initiative for prevention of avoidable blindness. – WHO/PBL/97.61. – Geneva: WHO, 1997.
350. Wright M. M. Nd: YAG cyclophotocoagulation: outcome of treatment for uncontrolled glaucoma / M. M. Wright, A. L. Grajewski, W. J. Feuer // *Ophthalmic Surg.* – 1991. – Vol. 22, № 5. – P. 279-283.
351. Yap-Veloso M. I. Intraocular pressure control after contact transscleral diode cyclophotocoagulation in eyes with intractable glaucoma / Yap-M. I. Veloso, R. B. Simmons, D. A. Echelman [et al.] // *J. Glaucoma.* – 1998. – Vol. 7, № 5. – P. 319-328.
352. Zarbin M. A. Endolaser treatment of the ciliary body for severe glaucoma / M. A. Zarbin, R. G. Michels, S. de Bustros [et al.] // *Ophthalmology.* – 1988. – Vol. 95. – P. 1639.
353. Zitzlheria P. T. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C / P. T. Zitzlheria, S. R. Ikpperman, J. S. Schuman // *Am. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 116, № 3. – P. 314-326.