

На правах рукописи

Савченко Алексей Владимирович

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

14.01.07 – Глазные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь
2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Иванова Нанули Викторовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Еричев Валерий Петрович**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Министерства образования и науки Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, профессор.

доктор медицинских наук **Лоскутов Игорь Анатольевич**
Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», заведующий офтальмологическим отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д208.072.17 на базе ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук



Ануров Михаил Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

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 (Броман А.Т., 2006, Зам И.С. с соавт., 2014). В проведенных исследованиях на протяжении многих лет было установлена роль экологических и генетических факторов в ее развитии (Такамото М, 2014, Вильямс С.Е., 2015, Куроедов А.В., 2017).

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 (Арынова А.А., 2012 Егоров Е.А, Куроедов А.В., Бикбов М.М. 2011). По данным Либман Е.С. (2012) удельный вес глаукомы как причины слепоты в РФ возрос с 14 до 29% (в 1997 и 2013 соответственно). По данным Киселевой О.А, Нероева В.В., Робустовой О.В. от 2013 года в большинстве регионов России глаукома является основной причиной первичной инвалидности вследствие заболеваний глаз, составляя от 23 до 57% всех случаев выхода на инвалидность. Доля вторичной глаукомы составляет 24-40% (Мусин У.К., 2007).

Вторичная неоваскулярная глаукома отличается особой тяжестью и, как правило, быстрой и полной потерей зрительных функций. По данным Фролова М.А. (2006), 24-39% всех энуклеаций выполняется в первую очередь у больных неоваскулярной глаукомой. Основной причиной развития НВГ (в 30-40% случаев) является пролиферативная диабетическая ретинопатия и ишемическая форма тромбоза центральной вены сетчатки (Карташева Е.А., 1975, Шиелдс М.В, 1992, Нестеров А.П. 1995, Кардинал Д. В., 1999)

Основным методом лечения НВГ считается хирургический. По мнению большинства авторов это оправданно, так как на максимальном медикаментозном режиме гипотензивных

препаратов нормализовать офтальмотонус этих пациентов если и удастся, то лишь на короткий период для подготовки к хирургическому этапу. Литературные данные свидетельствуют о большом количестве и частоте интра- и послеоперационных осложнений в ходе хирургического лечения НВГ. Известные методы у 50-55 % больных НВГ сопровождаются геморрагическими осложнениями, закрытием фиброзной тканью сформированных дренажных зон, что ведет к декомпенсации офтальмотонуса. Прогрессирующее ухудшение гидродинамики глаза в послеоперационном периоде приводит к нестабильности ВГД, утрате зрительных функций и даже гибели глаза (Захарова И.А., 1991, Алексеев В.Н., 1992, Куроедов А.В., 2007). Комбинированные операции показали себя эффективными лишь в 70% (Робустова О.В., Бессмертный А.М., 2003).

Степень разработанности темы исследования

Существующие методы лечения направлены преимущественно на снятие болевого синдрома, снижение высокого внутриглазного давления и сохранение глаза как органа без зрительных функций. Достаточно хорошо изучена взаимосвязь гипоксии сетчатки и фактора роста эндотелия сосудов патогенезе НВГ. Недостаточное наличие знаний о патогенезе данного заболевания, отсутствие единой концепции решения этой проблемы и определило цель нашего исследования.

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 (РАI-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. Впервые 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. Впервые 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-РА и РАI-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.

Степень достоверности 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.

Методология и методы исследования

В ходе нерандомизированного одноцентрового проспективного контролируемого клинического исследования применялись общеклинические, офтальмологические (визометрия, периметрия, пневмотонометрия, тонография, офтальмоскопия, кератометрия, биомикроскопия, гониоскопия, сонография), иммуноферментные (твердофазный иммуноферментный анализ уровней TGF- β 2, t-PA, Pai-1 в стекловидном теле), клинические наблюдения за пациентами после выполнения комбинированного хирургического лечения, методы статистического анализа.

Практическая значимость

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 ME 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 неоваскулогенеза на переднем и заднем отрезке глаза после хирургического лечения вторичной НВГ на основе определения уровня TGF- β 2 в стекловидном теле, аспирированного в ходе операции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Окклюзии 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 гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения были нарушения в системе фибринолиза (t-РА, 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.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Полученные результаты исследований внедрены в работу ООО «Центр лазерной микрохирургии глаза», ООО «Компания «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.

Апробация работы

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.

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, 2017), Крымского общества офтальмологов (г. 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.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором совместно с научным руководителем рассмотрена и определена идея научного исследования. В процессе работы 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».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения и результаты диссертации соответствуют формуле и области исследований специальности 14.01.07. – «Глазные болезни».

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические исследования проводились в клинике «Центр лазерной микрохирургии глаза», являющейся клинической базой кафедры офтальмологии стоматологического факультета Медицинской академии им. С.И. Георгиевского структурного подразделения 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)

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». Забор стекловидного тела осуществляли во время комбинированной операции синусотрабекулэктомии с предварительным дренированием витреальной полости. Собранные апиногенным путем в свободные от эндотоксинов пробирки стекловидное тело замораживали при температуре -35°C. Далее методом иммуноферментного

твердофазного анализа определяли уровни TGF β 2, t-PA и PAI-I в стекловидном теле используя тест-системы eBioscience (Bender MedSystems, GmbH Campus, Vienna Biocenter 2, A-1030 Vienna, Austria) по инструкции производителя.

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). 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. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Для сравнения средних значений в двух независимых группах, имеющих распределение отличное от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test) для двух зависимых выборок. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Клинические исследования. 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 панретиальная лазеркоагуляция. Давность заболевания составляла 6-14 месяцев. Всем пациентам в связи с ранее перенесенным тромбозом проводилось консервативное лечение. Зрительные функции у всех пациентов исходно были низкими. В среднем исходная острота зрения составила $0,22 \pm 0,07$, суммарная граница полей зрения – $361 \pm 1,9^\circ$.

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.

Критерии исключения. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, хроническими инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями ЛОР-органов и полости рта, а также с возрастной макулярной дегенерацией, катарактой, 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 инстилляцию 0,1% раствора офлоксацина 3 раза в день.

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

Офтальмологическое обследование. Визометрия проводилась всем больным в динамике с помощью таблицы Головина-Сивцева (использовались кольца Ландольта) и аппарата Рота, без коррекции и с коррекцией. 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. По полученным данным анализировались границы полей зрения и вычислялось суммарное поле зрения по 8-ми осям. 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). Биомикроскопия конъюнктивы, роговицы, передней камеры, радужки и хрусталика проводилась с помощью щелевой лампы офтальмологического комбайна фирмы «Zeiss» (Германия). Офтальмоскопию (при неполном помутнении оптических сред) осуществляли с помощью бинокулярного офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия). Проводилась измерение рефракции роговицы автоматическим кератометром СК-1000 фирмы «Торсон» (Япония). Ультразвуковое исследование глаза проводилось на А-В скан Compacttouch Quantel medical. Осмотр угла передней камеры проводили с помощью линзы Гольдмана под местной анестезией. Изучалась морфология и топография угла. Внутриглазное давление измеряли на пневмотонометре Huvitz (Корея) и тонометре-тонографе ТНС-100 (Россия).

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

Ход операции. 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 5% раствором бетадина, вставляли векорасширитель. Производили полулунный разрез слизистой оболочки в 7 мм от лимба. Слизистую оболочку отсепаровывали основанием к лимбу. Кровотокающие сосуды коагулировали биполярным наконечником. Несквозными надрезами (2/3 толщины) очерчивали треугольник основанием у лимба (4x4 мм). Производили ламеллярное расслоение склеры до прозрачной роговичной ткани. В стороне от зоны операции у лимба

производили парацентез роговицы. Затем 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 стекловидное тело до нормализации ВГД. Треугольный лоскут склеры возвращали на место, на его вершину накладывали узловой 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 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 через ранее сделанный парацентез. Под конъюнктиву вводили 0,1 мл цефазолина и 0,5 мл дексаметазона. Производили инстилляцию антибиотика офлоксацина. Накладывали монокулярную асептическую повязку.

Все больные с первых суток после операции получали в инстилляциях антибиотик (офлоксацин) и кортикостероид (дексаметазон), а также нестероидный противовоспалительный препарат (индометацин) по 1 капле 4 раза в день. В случае развития в раннем послеоперационном периоде гипертензии, пациентам назначали инстилляции гипотензивных препаратов, их комбинации или комбинированные гипотензивные препараты (как правило те же, что пациент принимал ранее).

Если в послеоперационном периоде возникал болевой синдром, назначали внутрь нестероидные противовоспалительные препараты – ибупрофен 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 и аспаркам по 1 таблетке 3 до купирования болевого синдрома раза в день.

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.

Комплексный анализ проведенных исследований показал, что выполнение комбинированного хирургического лечения, включающего в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии и субсклеральной цикловитрэктомии 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 (гифема, геморрагическая отслойка сосудистой оболочки, гемофтальм).

У 40 пациентов (40 глаз) из этой группы методом иммуноферментного твердофазного анализа 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, 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.

В результате наших исследований дополнены научные знания о нарушении регуляции TGF- $\beta 2$ у больных ВНВГ после тромбоза ЦВС. Уровень TGF- $\beta 2$ 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 гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения было нарушение регуляции TGF- $\beta 2$ в стекловидном теле. Высокий уровень TGF- $\beta 2$ (более 3750 пг/мл) 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 их частота во все сроки наблюдения ($p < 0,01$). Таким образом, его уровень является объективным критерием прогнозирования этих осложнений

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. Стоит отметить, что в зарубежной литературе есть данные об участии этих факторов фибринолиза в протеолизе экстрацеллюлярного матрикса трабекулярной ткани.

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. 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 гиалоидной 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, то частота послеоперационных геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны возрастает в несколько раз ($p < 0,01$).

Установленный нами факт влияния TGF- β 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 гиалоидной 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. Результаты клинических исследований установлена антиангиогенная активность IFN- α , он является антагонистом ангиогенных цитокинов. Кроме того, в литературе есть данные о способности IFN- α ингибировать транскрипцию гена одного из факторов фибринолиза - ингибитора активации плазминогена I типа (PAI-1).

Метод профилактики геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы мы использовали в лечении пациентов **второй группы**, которую составили 50 пациентов (50 глаз). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, зрительным функциям, величине ВГД и стадии НВГ. Пациентам этой группы в комплексе предоперационной подготовки и послеоперационного лечения для коррекции иммунного статуса и профилактики развития геморрагических осложнений была включена общая и местная интерферонотерапия.

Интерферон альфа-2 β назначали 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. Местно применяли инстилляци раствора интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2b по 2 капли 6 раз в день. Курс лечения продолжали 30 дней. Оценивали частоту и характер послеоперационных осложнений, динамику зрительных функций и ВГД и проводили сравнительный анализ с первой группой.

На фоне интерферонотерапии у пациентов этой группы во все сроки наблюдения было отмечено статистически значимое снижение рисков развития геморрагических осложнений по сравнению с группой контроля: в 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 и 3 месяца – на 60%, через 6 месяцев – на 61%, через 1 год – на 52%, через 1,5 года на 50%. Снизился риск развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной 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 группой.

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% 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 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 РАІ-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-PA 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-PA 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 инстилляций рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней.

6. В результате проведения предложенной профилактики получено снижение частоты послеоперационных осложнений - геморрагических до 6%, прогрессирования неоваскуляризации переднего отдела глаза 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Савченко А. В.** Результаты комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы: 3 месяца наблюдений / Павлюченко К. П., Могилевский С. Ю. // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. наук.праць. – Донецьк. – 2014. – Вип. 18, Т. 1. – С. 209-217.
2. **Савченко А.В.** Роль факторов фибринолиза в развитии послеоперационных осложнений у больных с вторичной неоваскулярной глаукомой / Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Головкин В.В. // Материалы XIII съезда офтальмологов Украины, Одесса 21-23 мая, 2014. – С. 103-104.
3. **Савченко А.В.** Состояние факторов фибринолиза стекловидного тела у больных вторичной неоваскулярной глаукомой / Могилевский С.Ю., Лунева А.Г., Рыков С.А., Давтян Л.Л., // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. наук.праць. – Донецьк. – 2014. – Вип. 18, Т. 4. – С. 94-97.
4. **Савченко А.В.** Трансформирующий фактор роста $\beta 2$ и его влияние на характер и частоту геморрагических осложнений после комбинированного хирургического лечения больных с вторичной неоваскулярной глаукомой после тромбоза центральной вены сетчатки / Иванова Н.В // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20, № 2. – С. 54-58.
5. **Савченко А.В.** Нарушения системы фибринолиза стекловидного тела в патогенезе осложнений хирургии неоваскулярной глаукомы / Иванова Н.В.// Российская детская офтальмология. – 2018.- №4. – С. 9-17. DOI: [10.25276/2307-6658-2018-4-9-17](https://doi.org/10.25276/2307-6658-2018-4-9-17)
6. **Савченко А.В.** Метод профилактики поздних геморрагических осложнений хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы / Иванова Н.В. // Вестник офтальмологии. - 2019;135(2):12-15. DOI: [10.17116/oftalma201913502112](https://doi.org/10.17116/oftalma201913502112)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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