

**ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им В.И. Вернадского»
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского**



ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ

Иванова Нанули Викторовна, д.м.н., зав.каф. Офтальмологии
Савченко Алексей Владимирович, к.м.н., асс каф Офтальмологии

Неоваскулярная глаукома (НВГ)-



форма вторичной глаукомы, связанная с ростом новообразованных сосудов радужки и УПК в ответ на целый ряд как интра-, так и экстраокулярных заболеваний.

- Является одним из тяжелейших заболеваний органа зрения, которое отличается болезненным течением и, как правило, быстрой и полной потерей зрительных функций.



- По данным исследователей разных лет около 97% случаев развития НВГ связаны с ишемией сетчатки и только 3% с воспалительными процессами
- 24-39% всех удалений глазного яблока выполняется в первую очередь у больных НВГ

Причины неоваскулярной глаукомы

Первичное поражение артерий

- Окклюзия сонной артерии.
- Височный гигантоклеточный артериит.
- Окклюзия ЦАС.
- Серповидноклеточная гемоглобинопатия.
- Ретролентальная фиброплазия.
- Ишемия переднего отдела глаза вследствие окклюзии цилиарных артерий
- Синдром дуги аорты.

Сосудистая недостаточность переднего сегмента глаза в связи с венозными нарушениями

- Каротидо-кавернозная фистула.
- **Тромбозы вен сетчатки.**
- Болезнь Ильса.
- **Диабетическая пролиферативная ретинопатия.**

Пролиферативные сосудистые заболевания глаза

- Хориоидальная гемангиома.
- Болезнь Коатса.
- Милиарные микроаневризмы Лебера.
- Телеангиоэктазии Риза и др.

30-40% всех случаев

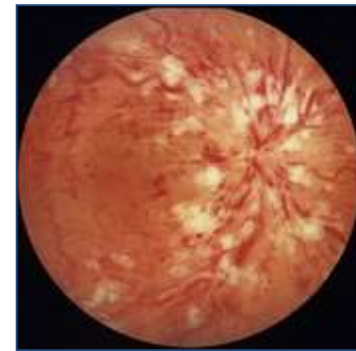
Новообразования, воспаления, травмы глаза:

- Меланома хориоидеи.
- Ретинобластома.
- Синдром Марфана.
- Увеиты, эндофтальмиты.
- Терминальная глаукома.
- Отслойка сетчатки.
- Травмы глаза.

Непосредственная патология радужки:

- Опухоли радужки.
- Воспалительные и дистрофические процессы радужки

Этиопатогенез



IFN- α – антагонист ангиогенных цитокинов, ингибитор фактора фибринолиза

Хроническая ишемия и гипоксия сетчатки

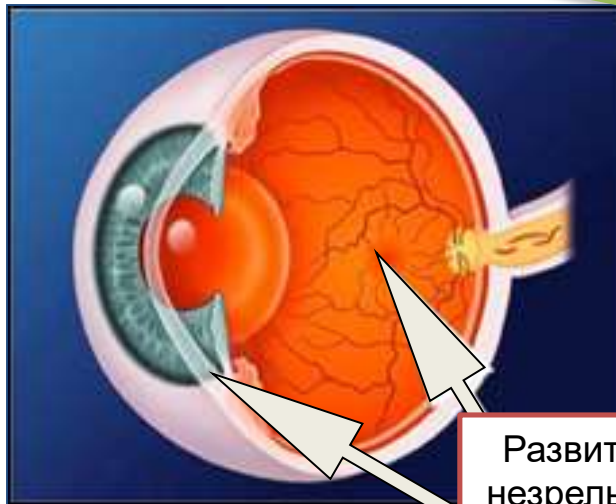
Продукция вазопрولیферативных факторов в поражённой ткани \uparrow , их ингибиторов \downarrow

миграция и пролиферация эндотелиальных клеток

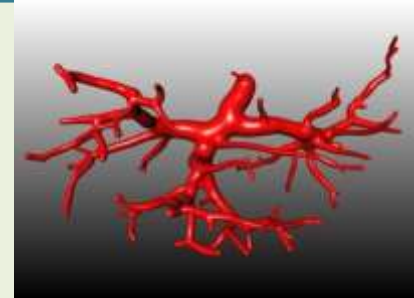
Развитие и рост незрелых сосудов

признаки аутоиммунного воспаления и формирование фиброваскулярных мембран

\uparrow ВГД



К возможным вазопрولیферативным веществам относятся



- фактор роста фибробластов (FGF)
- трансформирующий фактор роста α (TGF- α)
- трансформирующий фактор роста β (TGF- β)
- фактор пигментного эпителия (PEDF)
- фактор некроза опухолей α (TNF- α),
- интерлейкины, в частности интерлейкин-6 (IL-6).

• Основная роль - VEGF

В глазах с активной неоваскуляризацией радужки, сетчатки и ЗН происходит повышение уровня сосудистых факторов роста в стекловидном теле и ВГЖ.

Особенности лечения

- Основным методом лечения неоваскулярной глаукомы, вследствие ее резистентности к медикаментозной гипотензивной терапии является хирургический.
- Фистулизирующие вмешательства повышают эффективность лечения неоваскулярной глаукомы до 40-50%. Комбинированные операции показали себя эффективными в 70% случаев
- Существующие хирургические методы у 50-55 % больных НВГ сопровождаются геморрагическими осложнениями и закрытием фиброзной тканью сформированных дренажных зон.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности хирургического лечения
больных вторичной неоваскулярной глаукомой

Задачи

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

Задачи

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.

Задачи

- 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.

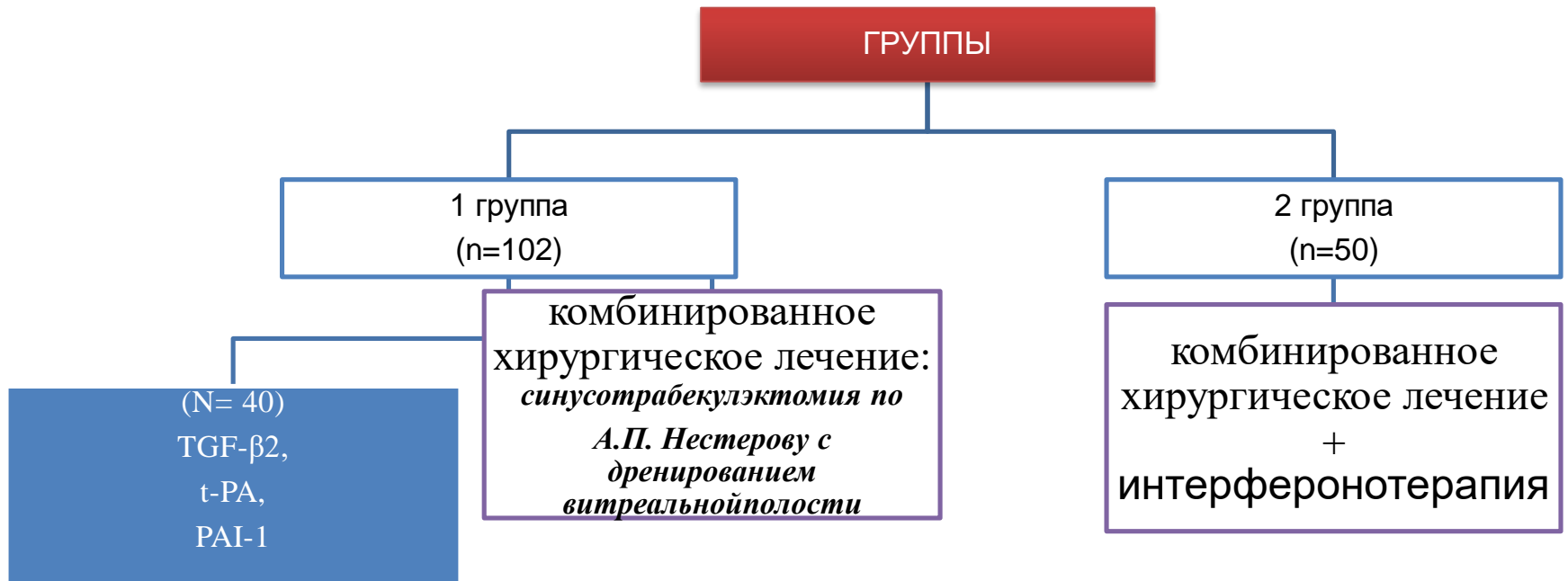
Задачи

- 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.

Материал и методы

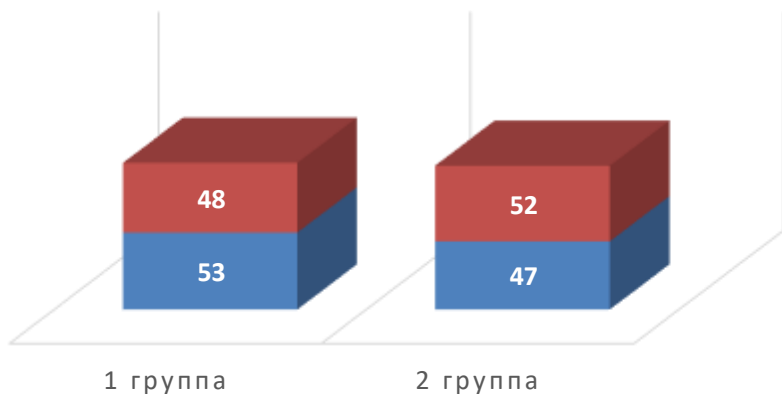
- Под наблюдением находилось 150 больных (152 глаза) с НВГ после тромбоза ЦВС.
- Из них 80 больным (80 глаз) ранее было выполнено лазерное лечение – фокальная или панретинальная лазеркоагуляция.
- Давность заболевания составляла 6-14 месяцев.
- Всем пациентам в связи с ранее перенесенным тромбозом проводилось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

Материал и методы



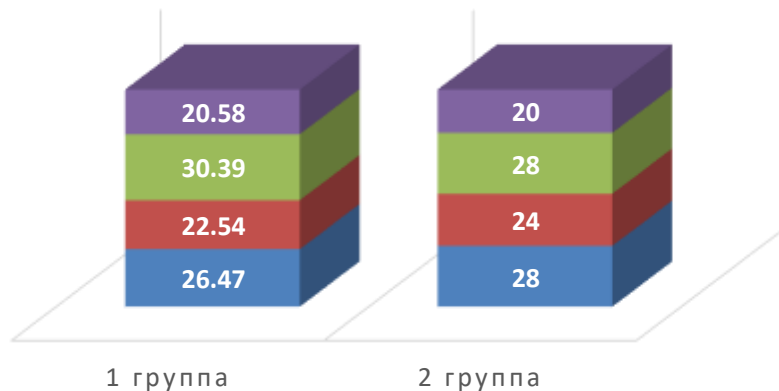
Распределение больных по полу (%)

■ жен ■ муж



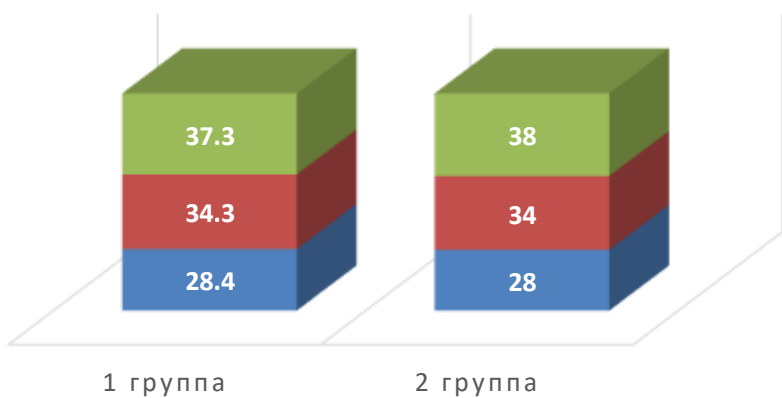
Распределение больных по возрасту (%)

■ 39-49 ■ 50-59 ■ 60-69 ■ 70 и старше



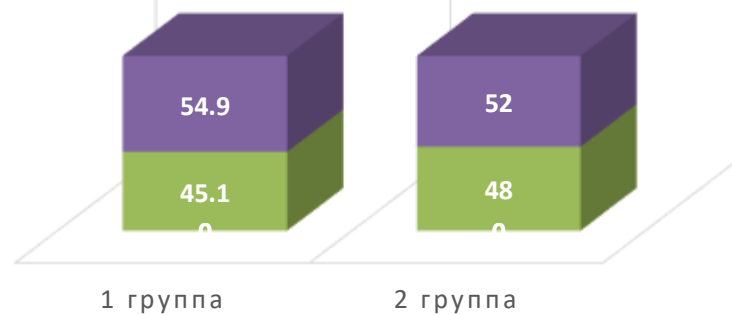
Распределение больных по уровню ВГД (%)

■ до 27 ■ 28-32 ■ Столбец1








Распределение больных по стадиям НВГ (%)

■ прерубеотическая ■ преглаукома
■ стадия открытого угла ■ стадия закрытого угла



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.

Офтальмологическое обследование



Частота осложнений в ближайшие сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения, абс (P,%)

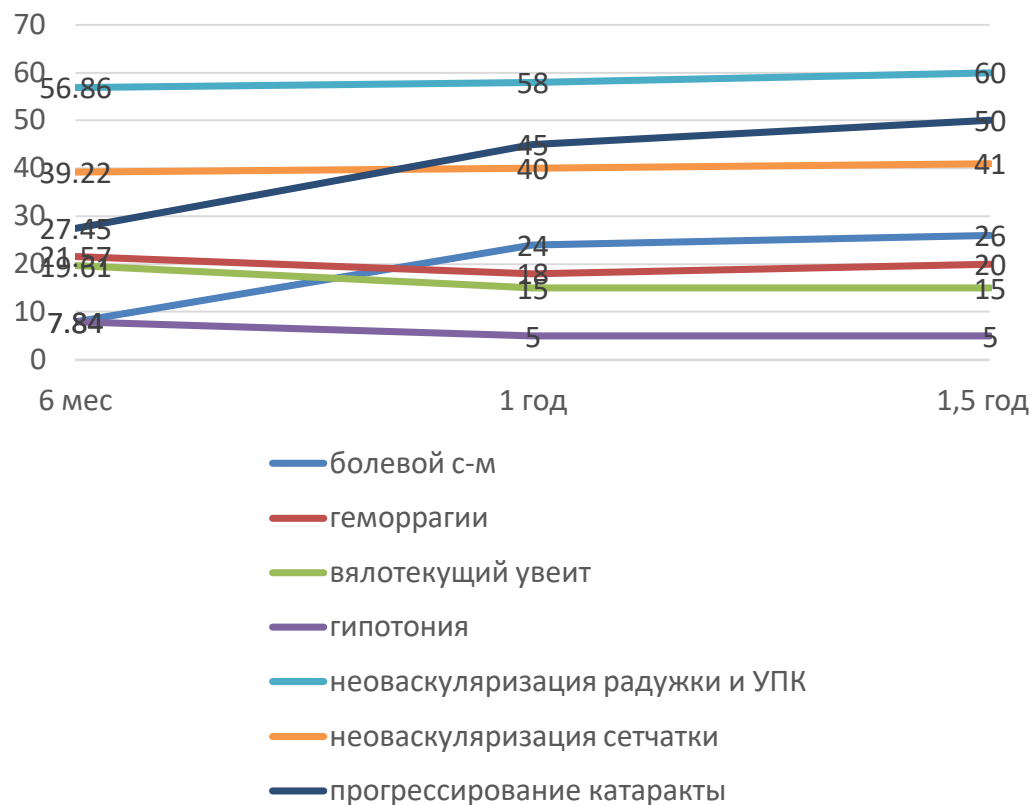
Послеоперационные осложнения	Срок наблюдения			
	1-е сутки n = 102	10-е сутки n = 102	1 месяц n = 102	3 месяца n = 102
	1	2	3	4
болевой синдром	30 (29,41)	0	8 (7,84)	0
*P ₁₋₃ <0,01				
геморрагические осложнения	46 (45,10)	12 (11,76)	16 (15,68)	18 (17,65)
*P ₁₋₂ <0,01; P ₃₋₄ >0,05; P ₁₋₃ <0,01; P ₁₋₄ <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				



Выполнение комбинированного хирургического лечения у больных НВГ 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

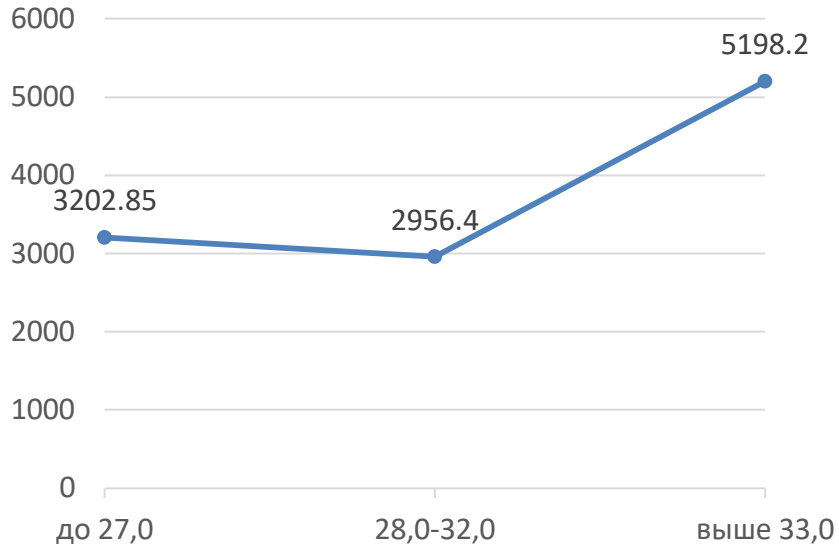
Частота осложнений в отдаленные сроки наблюдения после комбинированного хирургического лечения (абс, Р%)

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			

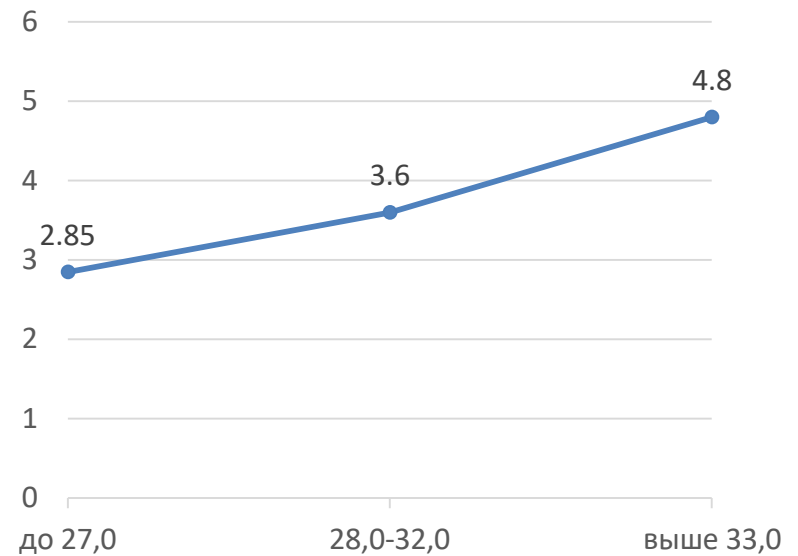


Спустя 1,5 года после операции лишь в 69% случаев ВГД остается компенсированным, из них 34,7% на максимальном медикаментозном режиме. Основные причины неудовлетворительных результатов операции: прогрессирование неоваскуляризации переднего (60%) и заднего (41%) отделов глаза и геморрагические осложнения (20%).

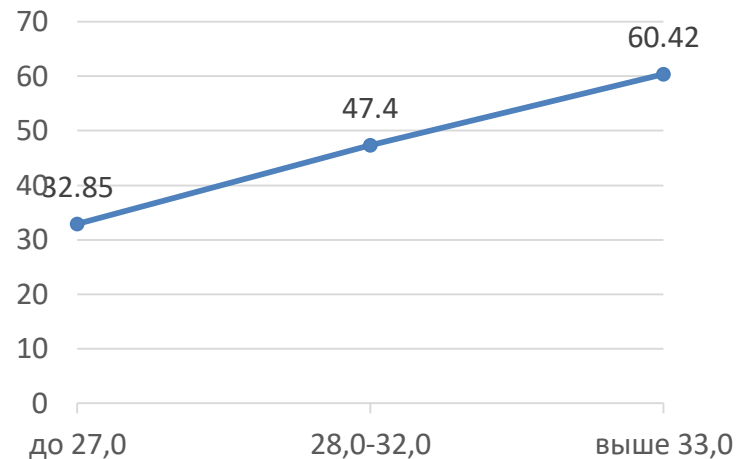
Зависимость уровня TGF- β 2 (в пкг/мл) в стекловидном теле больных НВГ от величины исходного ВГД



Зависимость уровня t-РА (в нг/мл) в стекловидном теле больных НВГ от величины исходного ВГД



Зависимость уровня PAI-1 (в нг/мл) в стекловидном теле больных НВГ от исходного ВГД



Чем выше было исходное ВГД перед комбинированным хирургическим лечением, тем выше уровни TGF- β 2, t-РА, PAI-1 в стекловидном теле.

Критерии прогнозирования развития осложнений у больных НВГ после тромбоза ЦВС во все сроки наблюдения ($p < 0,01$)

	TGF- β 2	t-PA	PAI-1
частота развития геморрагических осложнений	3750 пг/мл и выше	1,8 нг/мл и ниже	52,8 нг/мл и выше
частота прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур УПК	3950 пг/мл и выше	1,5 нг/мл и ниже	60,2 нг/мл и выше
частота прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны	4028 пг/мл и выше	1,4 нг/мл и ниже	60,2 нг/мл и выше

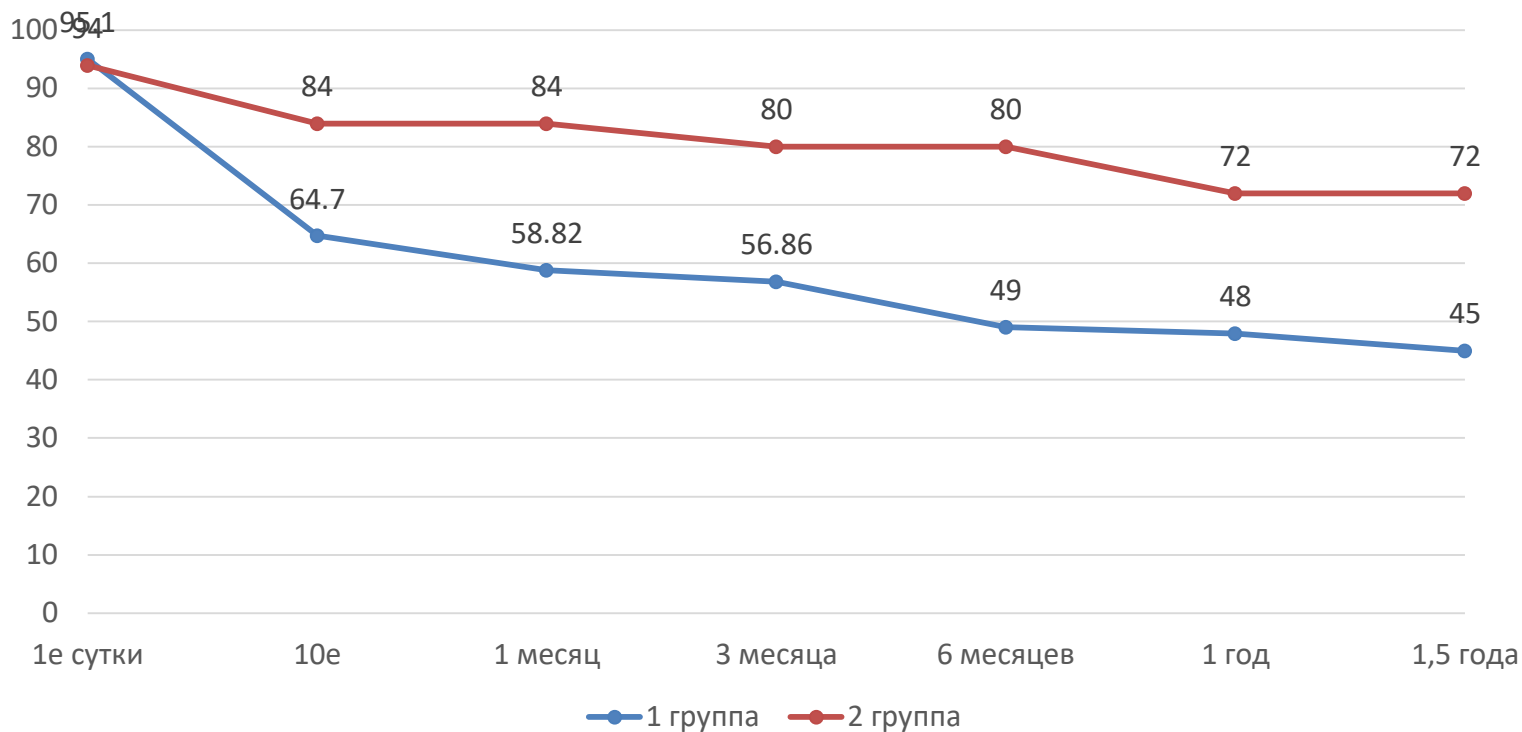
Полученные данные послужили мотивацией для разработки нового, доступного, безопасного и патогенетически ориентированного метода их профилактики.

Изучение применения интерферона в офтальмологии как антиангиогенного препарата начал Wayne Fung в 1991 году, применяя off-label.

Интерферонотерапия - проводилась у пациентов 2й группы (n=50)

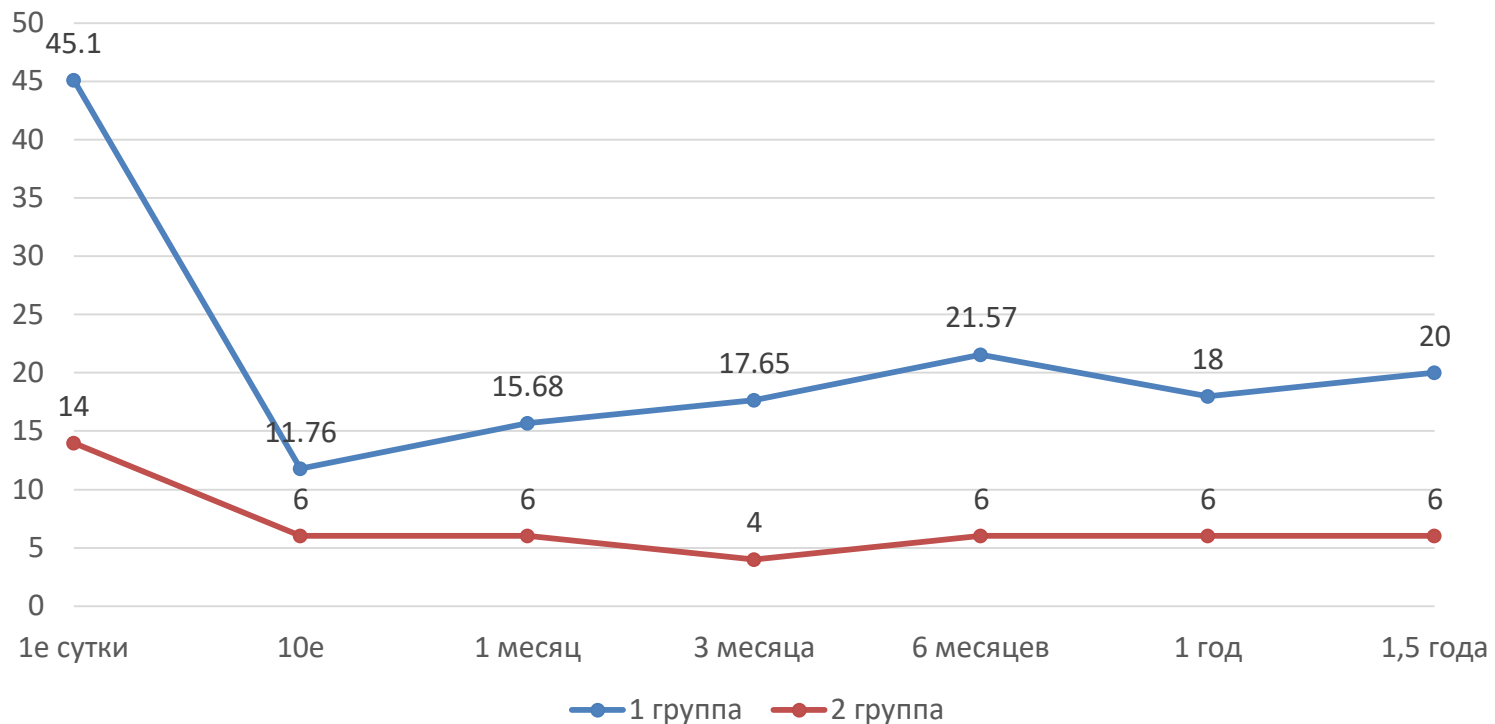
- Интерферон альфа-2 β - внутрь по 500 000 МЕ 2 р/д за 30 мин. до еды за день до операции, в день операции и в течение 8 дней после операции. Курс лечения составлял 10 дней.
- Местно применяли интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 β (Офтальмоферон) по 2 капли 6 раз. Инстилляциии проводили, не смешивая с другими каплями с интервалом в 30 минут. Курс лечения - 30 дней.

Нормальное ВГД без применения гипотензивных препаратов в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (%).



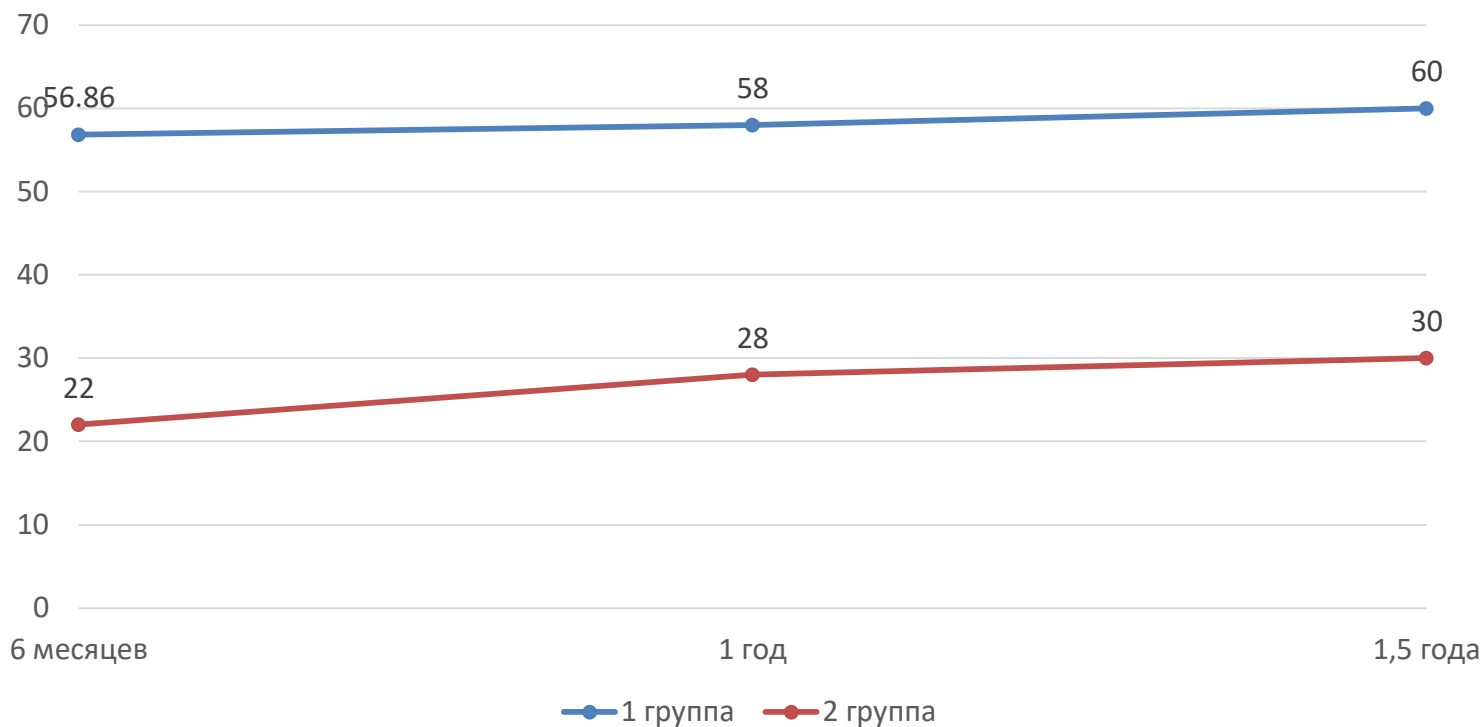
Тонометрические результаты 2й группы улучшились через 10 дней – на 30%, через 1 месяц – на 43%, через 3 месяца – на 41%, через 6 месяцев – на 63%, через 1 год – на 50%, через 1,5 года на 60% по сравнению с контрольной.

Частота развития геморрагических осложнений в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (%).



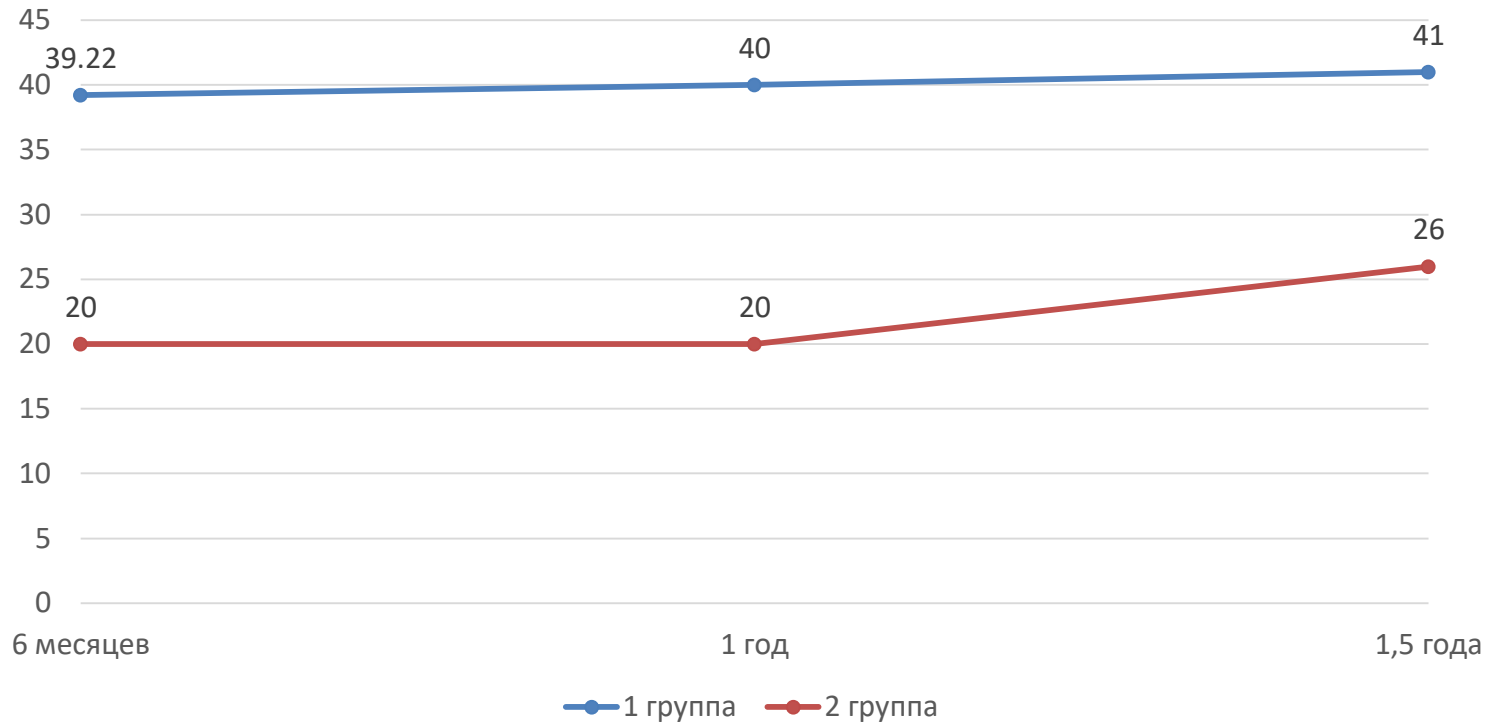
Применение интерферонотерапии позволило статистически значимо снизить риск развития геморрагических осложнений на 1-е сутки на 69%, через 1месяц – на 62%, через 3 месяца – на 77%, через 6 месяцев – на 72%, через 1 год – на 78 %, через 1,5 года на 80%.

Частота развития и прогрессирования неоваскуляризации радужки и структур угла передней камеры в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (%).



Применение интерферонотерапии позволило снизить 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%.

Частота развития и прогрессирования неоваскуляризации сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны в группах, где не применялась (1 группа) и применялась (2 группа) интерферонотерапия (%).



Во 2 группе снижен 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%.

Выводы

Нами установлено, что нарушения регуляции TGF- β 2 и системы фибринолиза стекловидного тела пациентов с 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 после комбинированного хирургического лечения.

Выявлены критерии прогнозирования рисков послеоперационных осложнений

Выводы

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.

Риск развития геморрагических осложнений снизился в среднем на 73%, частота прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза - на 57% и 50% соответственно, улучшились гипотензивные результаты на 48% в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Симферополь



БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!