

На правах рукописи

Петров Сергей Юрьевич

**СИСТЕМА ПРОЛОНГАЦИИ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА
АНТИГЛАУКОМНЫХ ОПЕРАЦИЙ**

14.01.07 - глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Еричев Валерий Петрович

Официальные оппоненты:

Алексеев Игорь Борисович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии

Кумар Вигод, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, профессор кафедры глазных болезней.

Страхов Владимир Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой офтальмологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится 12 февраля 2018 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ В ТЕКСТЕ:

5ФУ – 5-фторурацил

ВГА – Всемирная Глаукомная Ассоциация

ВГД – внутриглазное давление

ВГДц – целевое внутриглазное давление

ВГЖ – внутриглазная жидкость

ВПК – влага передней камеры

ВЭ – вискоэластик

ГОН – глаукомная оптическая нейропатия

ДР – дистальный разрез

ИП – инкапсулированная подушка

КП – кистозная подушка

ЛР – лимбальный разрез

мес – месяц

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

НРП – нейроретинальный поясок

ОДО – обратное диффузное отражение

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

СП – стероидный препарат

СТЭ – синустрабекулэктомия

ФП – фильтрационная подушка

СТGF – фактор роста соединительной ткани

Н – степень гиперемии

Нб – гемоглобин

Нб – дезоксигенированный гемоглобин (дезоксигемоглобин)

НбТ – общий гемоглобин в сосудистом русле

ММС – митомицин С

ММР – матриксные металлопротеиназы

O₂ – кислород

O₂Нб - оксигенированный гемоглобин (оксигемоглобин)

P_o – истинное внутриглазное давление

SO₂ – степень оксигенации (гемоглобина)

TGF-β – трансформирующий фактор роста β

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности.

Несмотря на заметные успехи в изучении патогенеза, внедрение новых более совершенных методов диагностики, значительный клинический опыт использования различных методов лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), это заболевание продолжает занимать одно из первых мест в структуре первичной инвалидности по зрению. В сложнейшем патогенетическом механизме глаукомы наиболее изученным фактором, приводящим к снижению зрительных функций, является повышение офтальмотонуса выше безопасного уровня, на нормализацию которого направлено большинство современных методов лечения заболевания. Среди них, по мнению большинства исследователей, только хирургическое лечение позволяет добиться стойкой компенсации ВГД и, тем самым, создать условия для стабилизации зрительных функций.

Основной причиной снижения гипотензивного эффекта фистулизирующих вмешательств в раннем послеоперационном периоде является рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) в различные сроки после вмешательства. При прогнозировании исходов антиглаукомных вмешательств выделяют ряд факторов, в той или иной степени приводящих к избыточному рубцеванию. Многие авторы считают немаловажной роль высокого исходного давления и далеко зашедшей стадии заболевания (Еричев В.П., 1997; Ehrnrooth P., 2002; The Advanced Glaucoma Intervention Study, 2002). Обсуждается фактор молодого возраста в послеоперационном рубцевании путей оттока (Briggs M.C., 1999; Mietz H., 1999; Sturmer J., 1993). Встречаются работы, в которых к факторам риска рубцевания относят псевдоэксфолиативный синдром, сопровождающийся повышенной проницаемостью сосудов переднего отдела увеального тракта (Ратманова Е.В., 2004; Ehrnrooth P., 2002). Другие клинико-гистологические исследования свидетельствуют о снижении отдаленной эффективности синустрабекулэктомии вследствие токсического влияния на конъюнктиву

длительного применения местных гипотензивных препаратов (Broadway D.C., 1994; Emily C., 2002; Khaled H., 2000). Определенное значение имеют иммунологические факторы, исследование которых способствует выявлению маркеров риска избыточного рубцевания (Лебедев О.И., 1990; Ловпаче Д.Н., 2000).

Для профилактики рубцевания в зоне хирургического вмешательства используют различные типы препаратов: кортикостероиды, цитостатики, коллагенолитики. Кортикостероидные препараты уменьшают воспалительную реакцию, оказывают непосредственное действие на активность фибробластов и формирование соединительной ткани; однако, в настоящее время степень их противорубцового эффекта дискутируется. Среди цитостатических препаратов наибольшее распространение в последние десятилетия получили 5-фторурацил и митомицин С (Алексеев Б.Н., 1989; Катаргина Л.А., 2003; Шмырёва В.Ф., 2004; Lattanzio F.A., 2005; Moorthy R., 1997; Prata J., 1994; Wright M., 1997). Наилучший эффект их применения отмечается на этапе клеточной активности и пролиферации, т.е. при интраоперационном и раннем послеоперационном применении. Однако возможны побочные эффекты, характерные для цитостатиков (кератопатии, наружная фильтрация, увеиты). Ряд исследователей предлагает дополнительно или в виде монотерапии применять препараты коллагенолитического типа действия (коллализин), воздействующие наиболее эффективно на этапе формирования и созревания соединительной ткани (Лебедев О.И., 1993).

Указанные методы направлены на сохранение хирургически созданных путей оттока ВГЖ и эффективны при применении, как во время операции, так и в первые дни после ее проведения. Как правило, в отдаленном периоде гипотензивная эффективность вмешательств снижается, и компенсация ВГД сохраняется в 40-78% случаев (приблизительно в 50% в сроки до 6 лет).

Причины и механизмы снижения гипотензивного эффекта в отдаленном периоде полностью не ясны. По данным ряда гистологических исследований (Зиангирова Г.Г., Шмырева В.Ф., 1993), в деструкции послеоперационных

путей оттока в отдаленном периоде характерны два разнонаправленных процесса: фиброз и лизис, однако, их этиология и патогенез подлежат более детальному изучению.

Если для сохранения гипотензивного эффекта в раннем послеоперационном периоде описанные выше методы применяются более или менее успешно, то мер по сохранению эффекта в отдаленном периоде практически не существует. Предлагаются хирургические приемы и их модификации, направленные не столько на снижение рубцевания, сколько на улучшение и пролонгацию оттока ВГЖ по вновь сформированным путям. Данное направление включает в себя изменение формы склерального лоскута и его положения, использование дренажей различной формы, структуры и состава (в т.ч. с импрегнацией цитостатиками), а также попытки повторной активации ранее созданных путей оттока *ab externo* (нидлинг) и *ab interno* (транскорнеально), лазерные методы лечения. Таким образом, в настоящее время отсутствует единая концепция механизмов снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукомных вмешательств и система мер по сохранению гипотензивного эффекта.

Цель: разработка алгоритма медикаментозного и хирургического подходов к пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций.

Задачи исследования:

1. Разработать методику оценки уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) и относительной концентрации общего гемоглобина (HbT), позволяющую определить состояние метаболизма в тканях переднего отрезка глаза.

2. Исследовать уровень оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза у здоровых лиц различных возрастных групп, у пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии оптической нейропатии и уровня офтальмотонуса.

3. Изучить влияние препаратов различных фармакологических групп, используемых в качестве местной гипотензивной терапии, на уровень оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза и на фоне компенсации ВГД после фистулизирующих операций в отдаленном периоде.

4. Изучить возможное влияние различных способов формирования конъюнктивального лоскута, особенностей выполнения синустрабекулэктомии и медикаментозного сопровождения операции на пролонгацию ее гипотензивного эффекта.

5. Изучить в клинике методику медикаментозной профилактики избыточного рубцевания при повторных операциях фистулизирующего типа, основанную на применении препаратов, обладающих ферментативной активностью (Лонгидаза).

6. Исследовать возможности позднего нидлинга как инвазивного способа восстановления гипотензивной эффективности антиглаукомных операций проникающего типа при различных типах фильтрационных подушек.

Научная новизна

Впервые в клинической практике разработана и апробирована методика оценки уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) и относительной концентрации общего гемоглобина (HbT) в тканях переднего отрезка глаза.

Впервые проведено исследование уровня оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза у здоровых лиц различных возрастных групп, у больных ПОУГ в зависимости от стадии нейропатии и уровня офтальмотонуса.

Впервые изучено влияние препаратов местной гипотензивной терапии и фистулизирующих операций на уровень оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза.

Изучено отдаленное влияние различных способов формирования конъюнктивального лоскута, особенностей выполнения синустрабекулэктомии и медикаментозного сопровождения операции на пролонгацию ее гипотензивного эффекта.

Изучена в клинике методика медикаментозной профилактики избыточного рубцевания, основанная на применении ферментных препаратов, разработана схема, предусматривающая терапевтическую дозу, способ и кратность введения.

Впервые исследованы возможности позднего нидлинга как инвазивного способа восстановления гипотензивной эффективности антиглаукомных операций проникающего типа при различных типах фильтрационных подушек.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен принципиально новый метод исследования уровня метаболизма тканей переднего отрезка глаза, основанный на оценке уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) и относительной концентрации общего гемоглобина (HbT), и определены их возрастные нормативы.

Проведено исследование состояния вышеуказанных параметров при различном уровне ВГД и стадиях ПОУГ, а также изучена их зависимость от применяемой местной гипотензивной терапии и фистулизирующей антиглаукомной хирургии.

Разработана и изучена в эксперименте методика медикаментозной профилактики избыточного рубцевания при операциях фистулизирующего типа, основанная на применении препаратов, обладающих ферментативной активностью. Получены гистоморфологические доказательства эффективности Лонгидазы, способной пролонгировать гипотензивную эффективность повторных антиглаукомных операций.

Исследовано отдаленное влияние различных способов формирования конъюнктивального лоскута, особенностей выполнения синустрабекулэктомии и применения вискоэластичных материалов на пролонгацию ее гипотензивного эффекта.

Изучена противорубцовая эффективность клинического применения Лонгидазы при повторной синустрабекулэктомии, определена оптимальная концентрация и срок введения препарата.

Изучены возможности позднего нидлинга, как инвазивного способа восстановления гипотензивной эффективности антиглаукомных операций проникающего типа при различных типах фильтрационных подушек.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного исследования с использованием экспериментальных, клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Исследования оксигенации тканей выполнены в рамках гранта РФФИ 06-04-08116-офи совместно с лабораторией лазерной биоспектроскопии Центра естественно-научных исследований Учреждения РАН Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН и ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАН.

Основные положения, выносимые на защиту

Определение уровня оксигенации гемоглобина (SO_2) и относительной концентрации общего гемоглобина (HbT) позволяет оценивать уровень метаболизма в тканях переднего отрезка глаза. Средний показатель оксигенации гемоглобина для молодой возрастной группы в $25 \pm 2,3$ года составляет 63,3%, что превышает т.н. «пожилую норму» ($66 \pm 9,6$ лет) – 53,7%.

У больных ПОУГ установлено достоверное снижение уровня SO_2 в тканях переднего отрезка глаза в зависимости от стадии заболевания и уровня офтальмотонуса.

Выявлено, что местные гипотензивные препараты оказывают негативное воздействие на SO_2 в тканях переднего отрезка глаза: наибольшее влияние оказывают миотики и β -блокаторы. Нормализация офтальмотонуса в отдаленном периоде после фистулизирующих операций позволяет нормализовать уровень оксигенации гемоглобина.

Предоперационное применение местных стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет достоверно повысить показатель оксигенации в тканях переднего отрезка глаза, коррелирующий с процентом гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии в течение 1 года после вмешательства.

Синустрабекулэктомия, как стартовое вмешательство, выполненное с помощью лимбального конъюнктивального разреза, обладает меньшей травматичностью, низким процентом побочных эффектов и существенным преимуществом в отдаленном гипотензивном эффекте, в то время, как дистальный разрез конъюнктивы является более предпочтительным при выполнении повторной синустрабекулэктомии с учетом возможных побочных явлений и гипотензивной эффективности. Интраоперационное применение вискоэластика гипромеллозы позволяет избежать перепада офтальмотонуса в первую неделю после операции, что сопровождается большим процентом гипотензивного успеха в 3-х летний срок после операции и меньшим числом осложнений.

Ферментный препарат Лонгидаза при субконъюнктивальном введении в смежную с фильтрационной подушкой зону при повторной синустрабекулэктомии позволяет снизить необходимость проведения дополнительных мер, направленных на пролонгацию гипотензивного эффекта вмешательства.

Поздний нидлинг фильтрационных подушек при некомпенсации офтальмотонуса позволяет существенно продлить гипотензивный эффект выполненного ранее вмешательства и избежать повторной операции.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием арсенала современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Значимость различий количественных показателей

оценивалась с помощью непараметрических методов статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических и инструментальных исследований.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы доложены и обсуждены на XIII, XIV и XV научно-практической конференции «Всероссийская школа офтальмолога» (пос. Снегири, 2014, 2015 и 2016), VIII International Congress of glaucoma surgery (Оман, 2016), на конференции «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2016), на XXI, XXII и XXIII международном офтальмологическом конгрессе «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2015, 2016 и 2017), на I, II и III научно-практической конференции «Офтальмологические образовательные университеты» (Москва, 2014, 2015 и 2016), Georgian Ophthalmological Society & European Society of Ophthalmology «GOS/SOE 2016» (Грузия, Тбилиси, 2016), на научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2017), на заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» («НИИГБ») от 23.10.2017 г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении всех клинических исследований и хирургических вмешательств, апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Внедрение результатов работы

Разработанный алгоритм медикаментозно-хирургических подходов к повышению и пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций внедрен в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ», Федерального

государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального казенного учреждения «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Офтальмологическая клиническая больница – офтальмологический Центр». Результаты работы включены в учебную программу преподавания клинической офтальмологии студентам, ординаторам и аспирантам кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и ФГБНУ «НИИГБ».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 17 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, 4 – в зарубежной печати. Получено 3 патента РФ на изобретения, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 57 таблицами, 118 рисунками. Библиографический указатель содержит 431 источник (108 отечественных и 323 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

Разработанная методика оценки оксигенации гемоглобина в сосудах переднего отрезка глаза была апробирована в эксперименте на 28 кроликах (56 глаз) породы шиншилла, массой 2-2,5 кг. Клиническое исследование возрастных нормативов оксигенации проведено на 2 контрольных группах лиц без глаукомы и другой офтальмопатологии со средним возрастом $25 \pm 2,3$ года и $66 \pm 9,6$ лет по 50 пациентов (100 глаз) в каждой. Для установления влияния стадии глаукомы, уровня офтальмотонуса и местной гипотензивной терапии на оксигенацию гемоглобина было обследовано 110 пациентов (190 глаз) с ПОУГ I-IV стадий, а также дополнительно 26 глаз после синустрабекулэктомии, проведенной более чем за 8 мес до исследования.

Для клинической оценки влияния противовоспалительной терапии в предоперационном периоде было обследовано и прооперировано 80 пациентов (80 глаз) с диагнозом ПОУГ II стадии.

Для определения типа конъюнктивального разреза при первой и повторной синустрабекулэктомии на метаболизм кислорода в зоне операции было прооперировано 245 пациентов (300 глаз) с диагнозом ПОУГ II и III стадии.

Для исследования отдаленной эффективности и безопасности интраоперационного применения раствора гипромеллозы было прооперировано 152 пациента (160 глаз) с диагнозом ПОУГ II и III стадии.

Клиническая оценка эффективности и безопасности препарата «Лонгидаза» была проведена на 90 пациентах (90 глаз) с выполненной повторной синустрабекулэктомией.

Исследование эффективности и безопасности позднего нидлинга фильтрационных подушек для пролонгации отдаленного гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии было проведено на 130 пациентов (130 глаз) с декомпенсацией офтальмотонуса в различные сроки после выполнения синустрабекулэктомии.

Таким образом, в данном исследовании было прооперировано всего 487 пациентов с глаукомой (550 глаз), обследовано 100 здоровых лиц (200 глаз) и 240 пациентов с глаукомой (320 глаз).

Методика оценки оксигенации в сосудах переднего отрезка глаза

Для разработки метода оксигенации Hb микроциркуляторного русла переднего отрезка глаза (тарзальной и бульбарной конъюнктивы) была предложена спектроскопия обратного диффузного отражения света в видимом диапазоне спектра. Рассчитывали степень оксигенации гемоглобина (SO₂) и относительную концентрацию общего гемоглобина в сосудистом русле (Hb total, HbT).

В рамках данной методики свет от галогенной лампы (1) (рис. 1.) в спектральном диапазоне 400-700 нм фокусируют на торец передающего оптического волокна (2). В качестве передающих волокон использовали кварцевое моноволокно с диаметром 600 мкм и числовой апертурой NA=0,22. Передающее волокно доставляет свет к конъюнктиве (3). Далее свет проходит через конъюнктиву, испытывая рассеяние и поглощение, и поступает в приемное волокно (4), расположенное на расстоянии d от доставляющего волокна (вставка на рис. 1.). В качестве приемных волокон использовали кварцевые моноволокна с диаметром 200 мкм. Приемное и передающее волокно обычно находятся в непосредственном контакте с поверхностью конъюнктивы или на небольшом расстоянии (до 1 мм) от нее с тем, чтобы избежать влияния надавливания на ее оптические свойства. Далее свет поступает в спектрометр (5), который управляется через USB-интерфейс персональным компьютером (6) с помощью специального программного обеспечения. В качестве спектрометра использовали волоконно-оптический спектрометр ЛЭСА-01-Биоспек (ЗАО «Биоспек»).

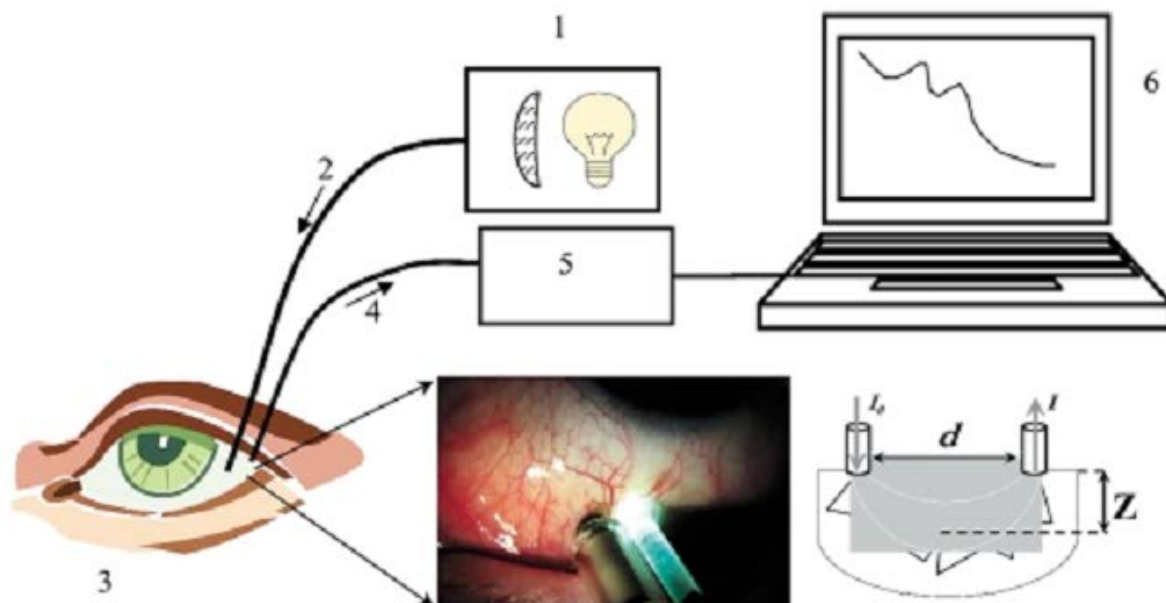


Рис. 1. Схема измерения степени оксигенации крови в микроциркуляторном русле склеры методом обратного диффузного отражения света.

Для измерения SO_2 и HbT в клинике пациента обследовали в положении сидя за щелевой лампой в темной комнате. Клиническое исследование проводили согласно протоколу Локального Этического Комитета ГУ «НИИ ГБ» РАМН № 4 от 06.10.2008 в зоне тарзальной конъюнктивы нижнего века с хорошо выраженной микрососудистой сетью, в зоне лимбального сосудистого сплетения на 18 часах, в зоне глубоких венозных сосудов бульбарной конъюнктивы. Для каждого участка производили 5 измерений с последующей статистической обработкой результатов.

Функциональные методы исследования

Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование: визометрию в стандартизированных условиях, биомикроскопическое исследование (30 SLM, «Opton», Германия), гониоскопию (MaxField 4 Mirror Gonio, «Ocular», США), статическую периметрию (Humphrey Field Analyzer II 750, «Zeiss», Германия), конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию (Heidelberg Retina Tomograph II, «Heidelberg Engineering», Германия), тонометрию (пневмотонометр Reichart 7, США) с определением показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc). Тонometriю, согласно стандартам «Руководства по проведению глаукомных

хирургических исследований» (Всемирная глаукомная ассоциация), проводили в следующие сроки: 1 сутки, 1 неделя, 1, 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. ВГД считалось компенсированным при его соответствии усредненным значениям офтальмотонуса согласно «Национальному руководству по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание»: I стадия – 18-20, II – 15-17, III – 10-14 мм рт.ст. При повышении офтальмотонуса в послеоперационном периоде выше целевого (соответственно стадии нейропатии) предпринимали ряд мер по его нормализации: наличие отграничения фильтрационной подушки было показанием для проведения субконъюнктивального нидлинга, при неэффективности или невозможности проведения которого возобновляли местную гипотензивную терапию.

Для оценки эффективности хирургического вмешательства была разработана модифицированная схема на основе «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» (Всемирная глаукомная ассоциация) с определением успеха и неудачи:

1. Полный успех: достижение ВГДц без гипотензивной терапии.
2. Частичный успех: достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии или после проведения нидлинга.
3. Общий успех: сумма полного и частичного успехов.
4. Неудача: превышение ВГДц, требующее операции с учетом гипотензивной терапии и нидлинга.

Хирургические методы лечения

При определении показаний к хирургическому лечению глаукомы руководствовались принципами, изложенными в «Глаукома. Национальное руководство» (2013): отсутствие компенсации ВГД или невозможность достижения индивидуального «целевого» ВГД гипотензивными препаратами, невозможность выполнения методов лечения (несоблюдение рекомендаций, побочные эффекты, недоступность терапии). При выполнении операций использовали технику синустрабекулэктомии. Все операции были выполнены одним хирургом.

Особенности выполнения синустрабекулэктомии.

Под местной инстилляционной анестезией раствором проксиметакаина 0,5% («Алкаин», Новартис Фарма АГ, Швейцария, регистрационный № П N012071/01 от 06.08.2010)) накладывали тракционный роговичный шов (шелк 8-0). В случае формирования конъюнктивального лоскута основанием к своду, выполняли лимбальный разрез конъюнктивы. При формировании конъюнктивального лоскута основанием к лимбу, конъюнктиву разрезали в области верхнего свода в 7 мм от лимба. Для гемостаза применяли термокоагуляцию. Формировали трапециевидный склеральный лоскут с боковыми разрезами от 4 до 5 мм до половины толщины склеры. Предварительно накладывали один склеральный шов (полипропилен 8-0) на угол лоскута. Формировали темпоральный парацентез роговицы. В основании склерального лоскута выполняли трабекулярный разрез. Формирование трабекулярной фистулы выполняли выкусывателем роговично-склеральным (№ ОР 002, ООО «Титан серджикл», Россия) с последующей иридэктомией. В случае с лимбальным разрезом конъюнктиву фиксировали двумя лимбальными швами (полипропилен 8-0), при дистальном – конъюнктивальный разрез ушивали с захватом субконъюнктивы сплошным обвивным швом (полипропилен 8-0).

Особенности выполнения повторной синустрабекулэктомии.

Для стандартизации групп в исследование включены пациенты с повторной синустрабекулэктомией, выполненной в верхне-наружном сегменте. При формировании лимбального конъюнктивального лоскута выполняли разрез конъюнктивы по лимбу с 12-00 до 14-00, после чего от верхнего края разреза выполняли разрез конъюнктивы перпендикулярно лимбу длиной 3-5 мм для обеспечения необходимого доступа для формирования склерального лоскута. При выполнении дистального разреза конъюнктиву разрезали в области верхнего свода в 7 мм от лимба на протяжении с 11-00 до 14-00. Объем передней камеры восстанавливали в зависимости от задачи исследования либо сбалансированным солевым раствором, либо раствором гипромеллозы.

Применяли офтальмологический раствор вискоэластика гипромеллозы «Вискомет» («Юнимед Технолоджиз Лтд.», Индия, регистрационный № ФСЗ 2009/04219 от 11.06.2009, бессрочно).

В конце всех операций инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и тобрамицина («Тобрадекс», Новартис Фарма АГ, Швейцария, регистрационный № П N016323/02 от 15.03.2010).

Методы оценки состояния фильтрационных подушек

Степень гиперемии фильтрационных подушек оценивали с помощью разработанной в ФГБНУ «НИИ Глазных болезней» компьютерной программы «Гиперемия-3», позволяющей вычислять гиперемию, как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов). Оценку характеристик фильтрационных подушек по Вюрцбургской клинко-морфологической классификации (WBCS) осуществляли с помощью биомикроскопии по степени васкуляризации конъюнктивы, штопорообразно извитым сосудам, инкапсуляции и конъюнктивальным микрокистам.

Метод проведения нидлинга фильтрационных подушек

Нидлинг ФП проводили в рамках «Утвержденного стандарта специализированной медицинской помощи при глаукоме (стационар)» от 30 января 2013 года. Процедура была модифицирована субконъюнктивальным введением препарата «Дексаметазон, раствор для инъекций» (АО «KRKA, д.д., Ново место», регистрационный номер: П N012237/02) согласно протоколу Локального Этического Комитета ГУ «НИИ ГБ» РАМН № 4 от 06.10.2008. Нидлинг проводили при превышении офтальмотонуса выше нормативов, утвержденных «Национальным руководством по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание».

Особенности выполнения субконъюнктивального нидлинга:

В условиях операционной или стерильного процедурного кабинета под местной инстилляционной анестезией раствором проксиметакаина 0,5% («Алкаин») выполняли субконъюнктивальное введение иглы наружным диаметром 0,3 мм (30 G) и длиной 8-12 мм, согнутой для удобства выполнения

манипуляции под углом $\approx 140^\circ$, на расстоянии 5 мм от края фильтрационной подушки во избежание формирования наружной фистулы. По мере введения раствора дексаметазона конец иглы продвигали в субконъюнктивальном пространстве до стенки фильтрационной подушки, после чего возвратно-поступательными движениями шприца осуществляли множественную перфорацию стенки подушки. Процедуру заканчивали введением в конъюнктивальную полость антибактериальной мази.

Для визуализации распределения инъецируемого раствора в полости фильтрационной подушки применяли собственный метод контрастирования раствора, добавляя к 0,6 мл дексаметазона 0,05 мл 0,08% раствор «Красителя трипановый синий BlueRhexis для офтальмохирургии с принадлежностями» (ООО "Ком Спан", Индия, регистрационный № ФСЗ 2012/12076 от 11.05.2012, бессрочно), применяемого для окрашивания передней капсулы хрусталика при факоэмульсификации, добиваясь равномерного светло-синего окрашивания раствора, согласно протоколу Локального Этического Комитета ГУ «НИИ ГБ» РАМН № 5 от 05.03.2007.

Статистические методы, примененные в работе

Все полученные результаты наблюдения и обследования заносились в специально разработанную карту. Статистический анализ полученных результатов был проведен на персональном компьютере при помощи электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ «Statistica» v. 13.0 StatSoft Inc. (США) и SPSS 22 (IBM). Результаты обработки данных были представлены в виде таблицы частот (для качественных и порядковых данных) и в виде таблиц с описательными статистиками (для непрерывных данных). Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее и стандартное отклонение.

Согласованность с нормальным распределением определяли с помощью следующих критериев: Шапиро-Уилка; Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса для проверки нормальности для выборочных данных размером

$N \leq 50$; учет обоих критериев при группе $N=50$; графического исследования (гистограмма с анализом асимметрии и эксцесса).

Для сравнения нормально-распределенных выборок использовались следующие параметрические критерии: для сравнения двух независимых групп – t-критерий Стьюдента с поправкой Бон-Феррони на множественные сравнения; для сравнения двух зависимых переменных – парный t-критерий Стьюдента; для сравнения нескольких групп – ANOVA (Analysis Of Variance, дисперсионный анализ для сравнения средних значений трех и более групп), затем попарно сравнивались группы с помощью t- критерия Стьюдента с поправкой Бон-Феррони на множественные сравнения.

Если выборки не согласовывались с нормальным распределением, использовался метод нормализации (трансформации) выборочных данных. Среди методов трансформации использовали логарифмизацию и Вох-Сох трансформацию, как более универсальный метод, после этого подтверждали нормальность распределения соответствующими тестами. После нормализации для сравнения и описания данных использовались также параметрические методы.

Также в работе использовался метод корреляционного анализа: для вычисления линейной зависимости между непрерывными признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Степень показателя тесноты связи между параметрами качественно оценивалась по шкале Чеддока.

Различия считались значимыми в случае, если уровень значимости для соответствующих критериев составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспериментальное и клиническое исследование оксигенации гемоглобина в венозном русле в норме и при первичной открытоугольной глаукоме

В результате экспериментального исследования метода оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света была оценена информативность определения относительной концентрации и степени оксигенации Hb в капиллярном русле конъюнктивы глаз кроликов: в области века, верхней прямой мышцы и лимбальной зоны. Степень оксигенации в исследуемых участках оказалась приблизительно одинакова ($p > 0,05$), что было объяснено наличием артериальных веточек в исследуемых участках, поскольку SO_2 в артериальных сосудах достигает 99%.

Величина относительной концентрации общего Hb в целом коррелировала с визуальным количеством сосудов в зоне исследования. В сети тарзальной конъюнктивы сосудистая сеть выраженнее, чем в зоне проекции прямой мышцы, что обеспечивает отличие значений HbT в этих зонах в 2 раза ($p < 0,05$). Отсутствие достоверных отличий в паралимбальной зоне может быть объяснено крайне низким числом сосудов (табл. 1).

Таблица 1. Значения степени оксигенации и концентрации Hb в различных участках глаза кролика.

Исследуемые параметры	Зона исследования, $M \pm \sigma$		
	«веко»	«мышца»	«лимб»
Степень оксигенации (SO_2 , %)	$58,1 \pm 2,5$	$60,4 \pm 3,6$	$57,7 \pm 11,7$
Отн. концентрация гемоглобина (HbT)	$10,5 \pm 0,7^*$	$4,8 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,7$

* – различие статистически достоверно ($p < 0,05$).

Инстилляции 0,1% раствора адреналина вызвали снижение SO_2 на фоне вазоспазма, из-за чего приток крови мог снизиться на фоне неизменной потребности ткани в кислороде. Более существенное снижение SO_2 наблюдалось в конъюнктиве, менее – в области мышцы. Изменения SO_2 в лимбальной зоне статистически не значимы ($p < 0,05$). Определенное снижение HbT отмечено в конъюнктиве, что также может быть объяснено общим

снижением кровотока в данной зоне. Достоверность результатов исследований в двух других зонах недостаточна.

Таким образом, предложенная методика демонстрирует достоверность исследований SO_2 и относительной его концентрации при условии либо хорошей васкуляризации исследуемого участка (тарзальная конъюнктив), либо наличия достаточно крупного сосуда (субконъюнктивальная вена). У человека SO_2 может явиться более ценным диагностическим критерием, позволяющим оценить метаболическое состояние ткани, при условии исследования широких отводящих венозных коллекторов (субконъюнктивальные и передние цилиарные вены), в то время как НвТ позволяет оценить относительное количество гемоглобина на исследуемом участке, обладая при этом невысокой степенью значимости.

Клиническое исследование SO_2 осуществляли в сублимбальных, супралимбальных глубоких конъюнктивальных венах, в зоне лимбального сосудистого сплетения и тарзальной конъюнктивы в венозном русле в норме и при ПОУГ. Во всех исследуемых группах результаты измерения SO_2 в сосудах тарзальной конъюнктивы оказались практически одинаковы, что характеризует в большей степени однородность исследуемых групп по состоянию системного кровообращения. В группе со средним возрастом $25 \pm 2,3$ года SO_2 составила $64,9 \pm 2,7\%$, что статистически значимо выше показателя оксигенации в группе с более пожилым составом пациентов – $57,1 \pm 2,4\%$ (табл. 2.).

Таблица 2. Уровень SO_2 в глубоких конъюнктивальных сосудах и сосудах нижнего века у пациентов с глаукомой и у здоровых лиц (%).

Зона исследования		Глубокие конъюнкт. сосуды	Сосуды тарзальной конъюнктивы
Группа исследования			
Норма	25±2,3 года	64,9±2,7	65,3±2,25
	66±9,6 лет	57,1±2,4	65±1,5
Глаукома	начальная	62,3±3,95	65,1±1
	развитая	55,7±2,7	65,6±1,45
	далеко зашедшая	49,3±4,15	64,9±2,15
	терминальная	48,2±3,1	63,5±1,75

При начальной стадии глаукомы изменения оксигенации гемоглобина в глубоких конъюнктивальных венах отсутствовали, средние значения составили

62,3±3,95%. Для развитой стадии глаукомы характерно умеренное снижение до 55,7±2,7%, которое статистически не отличалось от нормы в «пожилом» возрасте, однако выявлена тенденция к уменьшению SO_2 в зависимости от стадии. Значения SO_2 при далеко зашедшей (49,3±4,15%) и терминальной стадиях (48,2±3,1%) были достоверно ниже при сравнении с нормальными значениями и ранними стадиями глаукомы ($p < 0,05$). При глаукоме IV стадии, по-видимому, происходят существенные изменения в кровоснабжении и метаболизме глаза и его придаточного аппарата, поэтому выявлено умеренное снижение SO_2 даже в тарзальных сосудах до 48,2±3,1 %. У пациентов с нормализованным ВГД со средним значением 15,3 мм рт.ст. уровень SO_2 составил 59,2±3,1%. Повышение офтальмотонуса сопровождалось снижением SO_2 до 54,1±3,6%, корреляция оказалась статистически значимой, коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,47$ при $p < 0,05$. Таким образом, выявлено, что повышение ВГД является самостоятельным фактором, влияющим на кровоснабжение переднего отрезка глаза.

Было проанализировано влияние применения гипотензивных препаратов и проведения хирургического вмешательства на уровень оксигенации гемоглобина. У пациентов, применявших фиксированную комбинацию тимолола и пилокарпина («Фотил»), зафиксированы наиболее низкие значения сатурации кислородом – 49,1±3,2%. Сходные данные получены при применении β -блокатора – 52,0±5,3%. Более высокий уровень оксигенации отмечен на фоне инстилляций «Азопта» и «Ксалатана», соответственно, 52,1±1,7% и 52,1±4,9%. В случаях с применением «Траватана» выявлен самый высокий показатель SO_2 на гипотензивном режиме – 56,3±2,6%. Максимальные значения 56,3% (52,6-59,9%) зафиксированы в группе после проникающей антиглаукомной операции. Таким образом, прекращение инстилляций препаратов с консервантами, происходящее после хирургического лечения, позволяет в определенной степени нормализовать состояние метаболизма тканей переднего отрезка глаза в отдаленном периоде после антиглаукомной операции (рис. 3.).

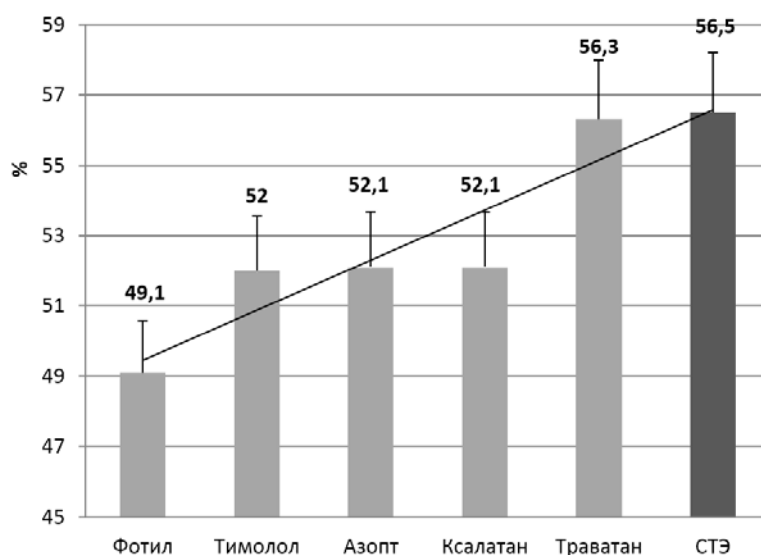


Рисунок 3. Уровень SO_2 в глубоких конъюнктивальных венах на фоне препаратов местного гипотензивного действия и после СТЭ.

Показатель НвТ продемонстрировал высокую вариабельность, как зависящий от ряда факторов: расположения сосудов, их калибра, выбора зоны исследования и т.д. Нами была выявлена корреляция НвТ со степенью гиперемии исследуемой зоны. В лимбальной области, как в зоне с малым калибром сосудов и их случайным расположением, концентрация общего гемоглобина была минимальной, а значения варьировали в пределах нескольких измерений.

Оценка влияния противовоспалительной терапии в предоперационном периоде на состояние переднего отрезка глаза и исход СТЭ по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле

Применение комбинации стероидного и нестероидного препаратов в течение 2 недель до хирургического вмешательства способствовало статистически достоверному повышению уровня SO_2 на 5,2% (с 53,6 до 56,4%). Применение только одного стероида также продемонстрировало тенденцию к нормализации оксигенации венозного русла: достоверное повышение SO_2 на 4,7% (с 52,7 до 55,2%), что свидетельствует о значимом влиянии стероидного препарата на метаболизм исследуемых тканей. Повышение SO_2 в группе с применением нестероидного препарата было отмечено на 2,6%, хотя и не достигло статистической значимости.

Назначение препаратов НПВП и кортикостероида в комбинации обеспечило продолжительный гипотензивный эффект хирургического лечения с минимальным количеством процедур нидлинга и потребностью в гипотензивных препаратах, что подтверждает гипотезу о влиянии противовоспалительной терапии на избыточное рубцевание тканей переднего отрезка глаза. Полный гипотензивный успех в течение первого года составил 50% в группе контроля, 65% в группе НПВС, 75% в группе с использованием стероидных препаратов и 80% в группе с комбинированной терапией. Общий успех в течение первого года составил 100% во всех группах. Настоящее исследование подтвердило клинический эффект местных противовоспалительных препаратов до проведения синустрабекулэктомии для снижения числа процедур послеоперационного нидлинга и более редкого назначения дополнительных гипотензивных препаратов, необходимых для достижения и поддержания целевого ВГД.

Влияние типов конъюнктивальных разрезов при синустрабекулэктомии на метаболизм кислорода в зоне операции и ее гипотензивную эффективность

Конъюнктивальный разреза при синустрабекулэктомии

Проведение любого хирургического вмешательства является травматическим воздействием на ткани, активно воздействующим на метаболизм повреждаемой области и усиливающим поглощение O_2 из артериальной крови. При выполнении СТЭ это подтверждается существенным снижением SO_2 в конъюнктивальных венах – на 17-18% от дооперационных показателей сразу на первые сутки после вмешательства. Уже к первой неделе отмечается тенденция к восстановлению SO_2 , которая полностью нормализуется к 6 месяцу. Однако в сроки от 1 недели по 3 месяц выявлено значимое различие в ее показателях с более высокими значениями в группе с ЛР. Вероятно, данный вид разреза является менее травматичным для тканей в зоне вмешательства, поскольку в отличие от дистального он меньше по протяженности и пересекает меньшее

количество нервно-сосудистых стволов, что снижает вероятность избыточного рубцевания (рис. 4.).

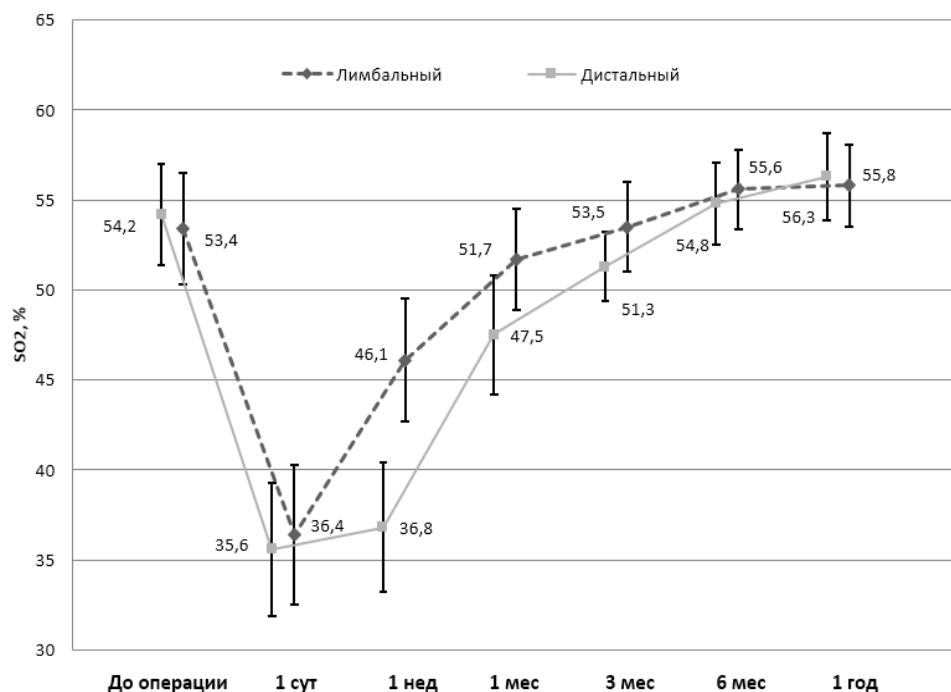


Рисунок 4. Сравнительная динамика уровня SO_2 после СТЭ с лимбальным и дистальным разрезами конъюнктивы.

Степень гиперемии в послеоперационном периоде также коррелирует с типом разреза: нормализация показателя гиперемии заканчивается к 6 месяцу в обеих группах, однако со значительно меньшей выраженностью гиперемии в группе с лимбальным разрезом, что также косвенно подтверждает его более низкую травматичность. Важным аспектом является высокая степень корреляции между показателем гиперемии и уровнем сатурации в обеих группах.

В течение 3 месяцев после операции значимой разницы в гипотензивной эффективности между группами получено не было. К шестому месяцу уровень офтальмотонуса составил для 1 и 2-й групп $16,8 \pm 6,8$ и $18,3 \pm 6,7$ мм рт.ст. соответственно, что потребовало назначения дополнительной местной гипотензивной терапии и проведения субконъюнктивального нидлинга. К 1 году ВГД составило $13,5 \pm 2,6$ и $17,5 \pm 5,9$ мм рт.ст. с достоверным различием.

Полный успех по группам составил 69 и 54%, общий – 95 и 91% соответственно, с назначением терапии в 11 и 19% случаях и успешным проведением нидлинга в 9 и 11%. Незначительная разница в общем успехе в целом позволяет считать операции с лимбальным и дистальным разрезами сопоставимыми по гипотензивной эффективности, однако следует учитывать, что проведение более травматичного ДР требует значимо большего процента назначений гипотензивной терапии и процедур нидлинга.

В целом ЛР является менее травматичным методом формирования конъюнктивального лоскута, сопровождающимся отсутствием перфораций конъюнктивы и меньшей частотой цилиохориоидальных отслоек.

Конъюнктивальный разреза при повторной синустрабекулэктомии

Проведение повторной СТЭ характеризуется более выраженным травмирующим воздействием на ткани, поскольку задействует созданные ранее пути оттока со сформировавшимися субконъюнктивальными рубцами и сетью новообразованных сосудов, что подтверждается существенным снижением SO_2 в конъюнктивальных венах сразу на первые сутки после вмешательства. Спустя неделю в обеих группах отмечена тенденция к восстановлению SO_2 со статистически значимой разницей в пользу группы с лимбальным разрезом. К 1-му и 3 месяцу наблюдения разница сатурации между группами усиливается: 2,1 и 2,4% соответственно. В дальнейшем сохраняется тенденция к постепенному возвращению показателя оксигенации к предоперационным значениям, что происходит к 6 месяцу после операции (рис. 5). Вероятно, модифицированный лимбальный разрез менее травматичен для тканей в зоне вмешательства, поскольку он меньше дистального по протяженности и пересекает меньшее количество нервно-сосудистых стволов.

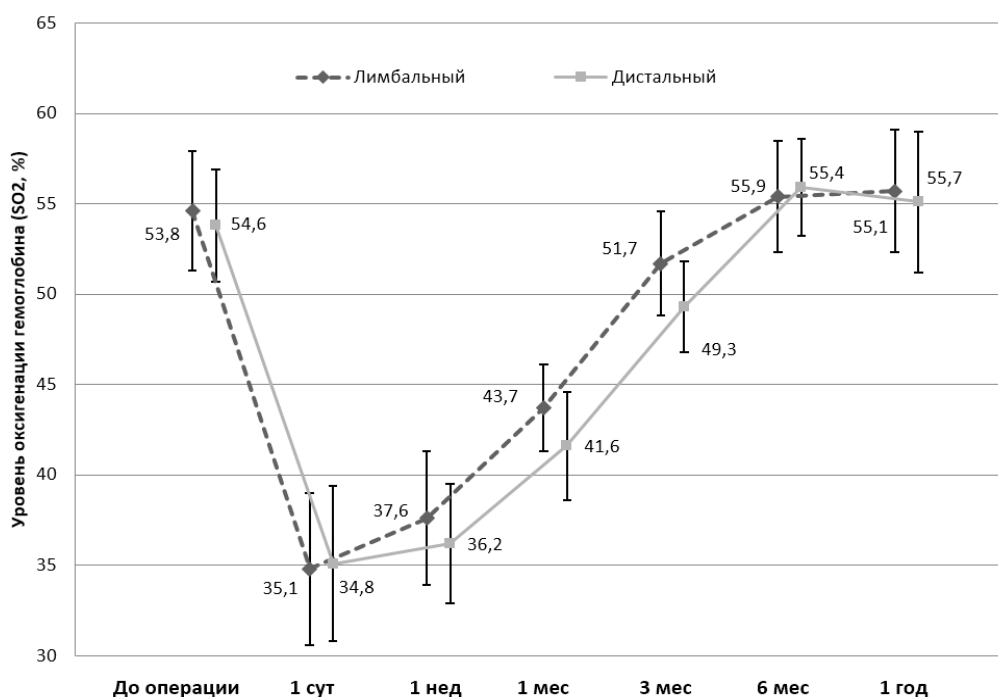


Рисунок 5. Сравнительная динамика уровня SO₂ после повторной СТЭ с лимбальным и дистальным разрезами конъюнктивы.

Степень гиперемии в послеоперационном периоде также коррелирует с типом разреза: в сроки от 1 недели до 1 месяца после операции сохранялась значимая разница между группами, постепенно уменьшаясь с нормализацией показателя к 3-6 месяцу.

В течение всего срока наблюдения сохранялась разница между группами по уровню P_o с различной степенью достоверности в пользу дистального разреза: к месяцу после вмешательства ВГД в 1-й группе было выше на 2,4 мм, на 2,0 мм рт.ст. к 3 месяцу, на 1,2 мм рт.ст. к 6 и на 1,6 мм рт.ст. – к 1 году.

Полный успех по группам составил 51 и 73%, общий – 80 и 88% соответственно, с назначением терапии в 10 и 4% случаев и проведением нидлинга в 18 и 10%. Вероятно, наложение модифицированного лимбального разреза может оказывать определенный компрессионный эффект в основании склерального лоскута, что ограничивает фильтрацию жидкости и приводит к различию в уровне P_o с первых дней операции до окончания срока наблюдения. Применение нидлинга и гипотензивной терапии позволяет несколько

выравнивать различие в общей эффективности вмешательств, однако, группа с лимбальным разрезом уступает по конечному результату.

По количеству дополнительных швов, случаев дезадаптации разреза и наружной фильтрации ДР зарекомендовал себя как более надежный для герметизации конъюнктивальной раны. Таким образом, в целом, дистальный разрез является более предпочтительным при выполнении повторной синустрабекулэктомии.

Исследование отдаленной эффективности и безопасности интраоперационного применения раствора гипромеллозы в пролонгации гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии

Результаты оценки SO_2 продемонстрировали отсутствие влияния на метаболизм в зоне операции при различных способах восполнения объема передней камеры: не было отмечено значимой разницы в уровне SO_2 зоны фильтрационной подушки между группами с BSS и гипромеллозой во все сроки наблюдения от 1 недели после операции и до 3-летнего срока. Схожая тенденция была отмечена и при оценке степени гиперемии зоны фильтрации. В обеих группах был отмечен высокий уровень корреляции между степенью оксигенации и гиперемией фильтрационной зоны.

Применение вискоэластичного материала позволило избежать выраженного перепада P_o в послеоперационном периоде: $8,6 \pm 2,8$ мм рт.ст. на 1-е сутки в группе с BSS и $14,8 \pm 1,6$ мм рт.ст. в группе с гипромеллозой ($p < 0,05$). К концу 1 недели после операции вискоэластик вымывался из передней камеры через трабекулэктомическое отверстие, что сопровождалось выравниванием ВГД между группами: $8,3 \pm 1,8$ и $9,4 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p = 0,0015$). Уровень ВГД оставался сопоставимым в обеих группах вплоть до 6 месяца после операции, после чего отмечалась достоверная разница в 3-5 мм рт.ст. в пользу группы с гипромеллозой до конца 3-летнего периода наблюдения.

К 3 году полный успех синустрабекулэктомии при применении гипромеллозы соответствовал 51% против 36% с BSS. Применение в послеоперационном периоде нидлинга и дополнительной гипотензивной

терапии (больше в группе с BSS) повысило и несколько выровняло общий успех вмешательств: 88% и 76%.

Интраоперационное применение вискоэластика позволило снизить процент осложнений раннего периода, преимущественно за счет вышеуказанного выравнивания кривой P_0 в первые сутки после вмешательства. Так, ЦХО при применении гипромеллозы составило 4% против 9% при применении BSS, число гифем – 5% против 8%. Динамика функциональных показателей не выявила существенных достоверных различий между группами в течение всего срока наблюдения.

Таким образом, снижение частоты осложнений при интраоперационном применении гипромеллозы позволяет достоверно продлить длительность нормализации P_0 в послеоперационном периоде после СТЭ.

Клиническое исследование ферментной профилактики избыточного рубцевания препарата «Лонгидаза»

Учитывая рекомендации Локального Биомедицинского Этического Комитета ФГБУ "НИИ ГБ" РАМН № 24 от 20.10.2014 г., клиническое исследование эффективности Лонгидазы было проведено в концентрации 1500 ЕД в виде одно- и двукратных инъекций в смежную с фильтрационной подушкой зону. Инъекции ферментного препарата Лонгидазы в смежную с фильтрационной подушкой зону не оказали выраженного влияния на обмен кислорода в области самой подушки ни в количестве 1, ни 2 инъекций. Более того, они незначительно сместили сроки обменной реабилитации, оцениваемой по сатурации венозной крови, в сравнении с группой контроля. Высокий коэффициент конъюнктивной гиперемии в зоне операции, равный в среднем 24,3%, и превышающий условную норму в 3,7 раз, подтверждает высокий уровень травматизма повторной СТЭ. В течение первой недели в зоне вмешательства интенсифицируются процессы местного аутоиммунного воспаления, проявляющиеся в т.ч. вазодилатацией, что выражается некоторым незначительным ростом местной гиперемии с отсутствием достоверной разницы между группами. Проведение инъекций Лонгидазы в некоторой

степени задержало снижение гиперемии, наступившее в контрольной группе уже спустя 1 неделю: в группе с 1 инъекцией Лонгидазы – с $27,3 \pm 4,3$ (1 неделя) до $23,5 \pm 4,4\%$ (1 месяц), в группе с 2 инъекциями – с $26,7 \pm 4,7$ до $27,2 \pm 3,9\%$, в группе без инъекций – с $26,9 \pm 4,5$ до $18,1 \pm 3,2\%$ с высокой степенью достоверности межгрупповой разницы. К 3 месяцу после операции разница в степени гиперемии между группами нивелируется, а к 6 месяцам – достигает предоперационных значений.

Расчет суммарного индекса Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек показал в целом схожую динамику для исследуемых групп и некоторое отличие в контрольной группе. Комплексная нормализация оцениваемых параметров наблюдалась к 1 месяцу после вмешательства, с достоверным преимуществом в группах с введением Лонгидазы: $9,52 \pm 1,48$ при 1 инъекции, $9,15 \pm 1,67$ при двух инъекциях и $8,53 \pm 1,83$ баллов в группе контроля. Далее в сроки до 1 года выявленная тенденция сохранялась: опытные группы продолжают лидировать по качественным характеристикам фильтрационных подушек с разной степенью достоверности во все сроки наблюдения.

Уровень предоперационного значения P_0 в группах отличался незначимо, составив соответственно $28,5 \pm 8,5$, $29,3 \pm 7,4$ и $28,6 \pm 4,5$ мм рт.ст., снизившись практически до гипотонии на 1 сутки после операции $8,3 \pm 3,8$, $8,4 \pm 5,8$ и $7,9 \pm 8,3$ мм рт.ст. Данное снижение ВГД оказалось сопоставимо между группами без достоверной межгрупповой разницы. Начиная от 1 недели и до конца срока наблюдения, уровень офтальмотонуса имел тенденцию к увеличению без достоверной межгрупповой разницы, сохраняясь в сроки 1 недели, 1 и 3 месяцев после операции и, что немаловажно, не было отмечено разницы в уровне офтальмотонуса между группами с 1 и 2 инъекциями Лонгидазы. Только спустя 6 месяцев был зафиксирован более высокий уровень ВГД в группе контроля на $1,1-1,3$ мм рт.ст. без достоверной разницы.

К концу наблюдения полный успех вмешательства (достижение ВГДц без гипотензивной терапии и нидлинга) составил 82% в группе с 1 инъекцией, 81%

в группе с 2 инъекциями и 70% в группе контроля. Однако благодаря дополнительным мерам в виде нидлинга и местной гипотензивной терапии общий гипотензивный эффект вмешательств оказался вполне сопоставим: 86, 84 и 87% соответственно. Для этого в группе контроля пришлось выполнить нидлинг в 9% (0% в опытных группах), гипотензивная терапия была назначена в 4% (по 1% в каждой опытной группе), а комбинация из нидлинга и терапии позволила нормализовать офтальмотонус в группе контроля в 3% (по 2% в опытных группах). Неудача зафиксирована соответственно в 14, 16 и 13% (табл. 3).

Таблица 3. Гипотензивная эффективность повторной СТЭ с субконъюнктивальной инъекцией Лонгидазы в послеоперационном периоде, число глаз, %

Группы	Полный успех	Частичный успех			Общий успех	Неудача
		терапия	нидлинг	нидлинг + терапия		
Группа 1 (1 инъекция)	74 (82%)	1 (1%)	-	2 (2%)	77 (86%)	13 (14%)
Группа 2 (2 инъекции)	73 (81%)	1 (1%)	-	2 (2%)	76 (84%)	14 (16%)
Группа 3 (контроль)	63 (70%)	4 (4%)	8 (9%)	3 (3%)	78 (87%)	12 (13%)

Выполнение субконъюнктивальных инъекций Лонгидазы в целом не повлияло на уровень послеоперационных осложнений повторной СТЭ. Наличие гифемы, дезадаптация дистального конъюнктивального шва, нарушение его герметичности с развитием ЦХО было сопоставимо в опытных и контрольной группах. Незначительная отрицательная динамика функциональных показателей не носила достоверного характера. Таким образом, для продления гипотензивного эффекта повторной СТЭ рекомендуется однократное субконъюнктивальное введение ферментного препарата «Лонгидаза» в зону, смежную с фильтрационной подушкой, в количестве 1500 МЕ, разведенного, согласно инструкции по медицинскому применению, в 0,5 мл воды для инъекций, спустя 7 дней после вмешательства.

Исследование эффективности и безопасности позднего нидлинга фильтрационных подушек для пролонгации отдаленного гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии

В последние десятилетия, в связи с широким разнообразием препаратов для гипотензивной терапии, процент выполнения хирургических вмешательств продолжает снижаться, однако, длительная терапия консервантными формами, вызывающая хроническое аутоиммунное воспаление тканей передней поверхности глаза, сокращает отдаленную гипотензивную эффективность глаукомной хирургии. Осуществление дополнительных мер, таких как ревизия фильтрационных подушек и назначение гипотензивной терапии, призвано продлевать компенсацию внутриглазного давления. Однако уровень метаболизма фильтрационной зоны и состояние фильтрационных подушек существенно влияет на результативность процедуры нидлинга.

Выявлено, что тонкостенные кистозные подушки развиваются преимущественно в сроки от 4 месяцев после синустрабекулэктомии, обеспечивают некомпенсацию офтальмотонуса на уровне 25,4 мм рт.ст., демонстрируют повышенное потребление тканями кислорода с уровнем оксигенации в 38,3% и средне-повышенную степень местной гиперемии на уровне 26,7%. Спустя 1 час после нидлинга с учетом дополнительного субконъюнктивального введения раствора дексаметазона офтальмотонус снижается до 16,3 мм рт.ст., а спустя 1 сутки – до 12,7 мм рт.ст. что свидетельствовало о сохранности и функционировании выполненных субконъюнктивальных дефектов в стенке фильтрационных подушек. В течение всего периода наблюдения ВГД колебалось в пределах 13-15 мм рт.ст. вплоть до 6 месяца после нидлинга. Нормализация оксигенации была отмечена начиная с 1 месяца после нидлинга с полным восстановлением к 6 месяцу. Нормализация офтальмотонуса способствовала постепенному восстановлению тонуса сосудистой сети, выражающейся в нормализации степени гиперемии: 23,4% (1 неделя), 18,8% (1 месяц), 12,3% (3 месяца) и полная нормализация к 6 месяцу – 6,4%. При нидлинге кистозных подушек выявлена значимая

отрицательная линейная зависимость между уровнем SO₂ и уровнем H. Для достижения полного гипотензивного успеха в 92% случаев был выполнен нидлинг кистозных подушек: однократно в 68%, двукратная процедура потребовалась в 24%, тройная процедура – в 8%. Еще в 8% была добавлена местная гипотензивная терапия, обеспечив в сумме 100% общий успех процедуры (табл. 4).

Таблица 4. Гипотензивная эффективность нидлинга ФП, %

Группы	Число процедур, n			Полный успех	Частичный успех (нидлинг + терапия)	Общий успех	Неудача
	1	2	3				
Группа 1 (КП), n=50	68	24	8	92	8	100	0
Группа 2 (ИП), n=50	24	30	6	42	32	74	26
Группа 3 (БП), n=30	73	27	-	30	18 (60)	90	10

Формирование толстостенных инкапсулированных подушек отмечалось раньше, чем тонкостенных – спустя 7 недель после синустрабекулэктомии с высоким уровнем офтальмотонуса (28,9 мм рт.ст.) и выражалось снижением метаболизма с оксигенацией до уровня 34,4%. Введение раствора дексаметазона при утолщенной стенке подушки позволило снизить офтальмотонус спустя 1 час после нидлинга только до 27,4 мм рт.ст. Через сутки величина ВГД составляла уже 15,1 мм рт.ст., свидетельствуя о функционировании созданного дефекта. Последующие колебания офтальмотонуса находились в более высоких пределах в сравнении с группой с кистозными подушками: 15,9-18,3 мм рт.ст. Спустя неделю после снижения офтальмотонуса параметр оксигенации вновь повысился до 37,6±3,0%, полностью нормализовавшись только к 6 месяцу. Динамику нормализации степени гиперемии отличал его существенно высокий исходный уровень: 31,8% до нидлинга, 28,3 % (1 неделя), 26,2% (1 месяц), 15,1% (3 месяца) и полная нормализация к 6 месяцу – 6,5%. Очевидно, что массивные гиперемированные подушки с толстой стенкой восстанавливали метаболизм значительно медленнее, чем их тонкостенные аналоги. При нидлинге инкапсулированных подушек также выявлена значимая отрицательная линейная зависимость между

уровнем SO_2 и уровнем Н. Нидлинг толстостенных подушек завершился полным успехом только в 42%. Для этого одна процедура потребовалась 24%, две – 30%, три – 46%. 32% пациентов помимо нидлинга инстиллировали гипотензивные препараты, увеличив успех до 74%.

Состояние фильтрационной зоны, характеризующееся полным визуальным отсутствием подушки, развивалось в среднем к 16 месяцу после операции. При этом уровень офтальмотонуса составлял 24,6 мм рт.ст., а показатели оксигенации и гиперемии соответствовали указанному послеоперационному периоду: 54,5% и 6,5%. Через час после нидлинг-ревизии уровень ВГД в среднем поднялся на 3 мм рт.ст., но снизился на следующие сутки на 5,2 мм рт.ст. от исходного, оценив гипотензивную эффективность вновь созданной гидродиссекционной фильтрационной подушки, как удовлетворительную. В дальнейшем колебания ВГД составили 14,6-15,8 мм рт.ст. Спустя 1 неделю после нидлинга ткани фильтрационной зоны отреагировали на выполненную ревизию, как на небольшое хирургическое вмешательство, снизив параметр оксигенации до 43,6%, к 6 месяцу уровень оксигенации был нормализован. Травмирующая составляющая нидлинг-ревизии способствовала активизации сосудистой реакции: гиперемия выросла через 1 неделю до максимального значения в 17,6%, после чего постепенно нормализовалась к концу срока наблюдения. При субсклеральном нидлинге также выявлена значимая отрицательная зависимость между уровнем SO_2 и степенью гиперемии. Полная эффективность нидлинг-ревизии ограничилась 30%. Однократная процедура была выполнена в 73% случаях, двойная – в 27%. Низкий эффект от нидлинга в этой группе сделал бессмысленным проведение третьей инъекции кому-либо из больных. 60% пациентам потребовалась дополнительная терапия, что существенно увеличило общую эффективность до 90%.

ВЫВОДЫ.

1. Впервые в клинической практике на основании комплексного сравнительного исследования (всего 907 пациентов, n=1150 глаз), включающего оценку уровня оксигенации (n=390), различных вариантов предоперационной противовоспалительной терапии (n=80), способов формирования конъюнктивального разреза (n=300), интра- и послеоперационного применения различных препаратов (n=250), а также позднего нидлинга, как способа восстановления гипотензивного эффекта вмешательства (n=130), разработана эффективная система пролонгации гипотензивной эффективности антиглаукомных операций.

2. Впервые разработана и апробирована в эксперименте на животных оригинальная методика оценки уровня оксигенации гемоглобина (SO₂) и относительной концентрации общего гемоглобина (HbT) в тканях переднего отрезка глаза, позволяющая определять уровень тканевого метаболизма.

3. Исследован уровень оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза у здоровых лиц двух возрастных групп: I группа со средним возрастом 25±2,3 года, II группа со средним возрастом 66±9,6 лет. Средний показатель оксигенации гемоглобина по группам составил соответственно 64,9% и 57,1%.

4. У больных ПОУГ установлено достоверное снижение уровня оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза в зависимости от стадии оптической нейропатии (p<0,005) и уровня офтальмотонуса (p<0,005). Средний показатель уровня оксигенации гемоглобина был равен: I ст. – 62,3%, II ст. – 55,7%, III ст. – 49,3%, IV ст. – 48,25%. У пациентов с нормализованным ВГД (15,3±2,3 мм рт.ст.) уровень SO₂ составил 59,2%. Снижение SO₂ находилось в прямой корреляционной зависимости от повышения ВГД и при его уровне в 28,2±6,7 мм рт.ст. равнялось 54,1%.

5. Впервые изучено влияние препаратов различных фармакологических групп, используемых в качестве местной гипотензивной терапии, на уровень оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза. Установлено, что наибольшее влияние на уровень оксигенации гемоглобина оказывают

холиномиметики и β -блокаторы: тимолол-малеат снижал показатель SO_2 до 52,0%, «Фотил» – до 49,1%. Инстилляцией аналога простагландина с высоким сродством к FP-рецепторам повышали показатель SO_2 до 56,3%.

6. Установлена корреляционная зависимость между высоким уровнем оксигенации гемоглобина в тканях переднего отрезка глаза (56,5%) и стойко нормализованным офтальмотонусом, достигнутым антиглаукомным вмешательством проникающего типа в отдаленном периоде.

7. В группе пациентов с различными стадиями ПОУГ изучено влияние различных способов формирования конъюнктивального лоскута, особенностей выполнения синустрабекулэктомии и медикаментозного сопровождения в до и послеоперационном периоде на пролонгацию ее гипотензивного эффекта.

7.1 Исходя из особенностей раневого процесса, изучено влияние различных вариантов противовоспалительной терапии на уровень оксигенации: при применении нестероидной, стероидной и комбинированной терапии показатель SO_2 увеличился на 2,6%, 4,7% и 5,2% соответственно.

7.2 При сравнительной оценке эффективности и безопасности особенностей формирования конъюнктивального лоскута при выполнении синустрабекулэктомии доказано, что наиболее предпочтительным при повторных операциях является формирование дистального конъюнктивального лоскута.

7.3 Исследована эффективность и безопасность интраоперационного применения раствора гипромеллозы в пролонгации гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии. При сроках наблюдения до 3 лет длительность гипотензивной эффективности по сравнению с группой контроля была на 12% выше.

8. Впервые в клинической практике изучена противорубцовая эффективность ферментного препарата «Лонгидаза» при повторной синустрабекулэктомии, определены оптимальная концентрация и методика введения препарата.

9. Исследована и доказана возможность позднего нидлинга как инвазивного способа восстановления гипотензивной эффективности антиглаукомных операций при формировании различных типов фильтрационных подушек. При кистозных подушках, возникших в результате конъюнктивально-склеральных сращений, нидлинг восстанавливает гипотензивную эффективность в 100% случаев; при инкапсулированных подушках – в 74% и при отсутствии фильтрационных подушек в отдаленном периоде с наличием ВГЖ в субсклеральном пространстве – в 90% в сроки до 6 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При выполнении первой антиглаукомной операции рекомендовано осуществлять хирургический доступ лимбальным конъюнктивальным разрезом, сопровождающимся низкой травматизацией конъюнктивы, незначительным уровнем осложнений и продолжительным гипотензивным эффектом.

2. Рекомендуется интраоперационное восполнение объема передней камеры раствором гипромеллозы, что позволяет избежать перепада офтальмотонуса в послеоперационном периоде, снизить частоту интра- и послеоперационных побочных эффектов и достоверно пролонгировать гипотензивный эффект в послеоперационном периоде.

3. При выполнении повторной синустрабекулэктомии в зоне, смежной с предыдущим вмешательством, предпочтительно выполнение дистального разреза конъюнктивы, позволяющего, несмотря на более высокий травмирующий эффект, добиться низкого уровня осложнений и стойкой нормализации офтальмотонуса.

4. Для продления гипотензивного эффекта повторной синустрабекулэктомии рекомендуется однократное субконъюнктивальное введение ферментного препарата «Лонгидаза» с помощью шприца для инсулиновых инъекций в зону, смежную с фильтрационной подушкой, в

количестве 1500 МЕ, разведенного, согласно инструкции по медицинскому применению, в 0,5 мл воды для инъекций, спустя 7 дней после вмешательства.

5. При некомпенсации офтальмотонуса в послеоперационном периоде с развитием тонкостенных «кистозных» фильтрационных подушек рекомендуется проведение субконъюнктивального нидлинга в количестве от одной до трех процедур, позволяющего нормализовать уровень ВГД в 92%, а с учетом дополнительной гипотензивной терапии – в 100% случаях.

6. При некомпенсации офтальмотонуса в послеоперационном периоде с развитием толстостенных «инкапсулированных» фильтрационных подушек рекомендуется проведение субконъюнктивального нидлинга в количестве 1-3 процедуры, позволяющего добиться нормализации ВГД в 42%, а с учетом дополнительной гипотензивной терапии – в 74% случаях.

7. При некомпенсации офтальмотонуса в послеоперационном периоде на фоне визуального отсутствия фильтрационных подушек рекомендовано выявление скоплений внутриглазной жидкости в зоне склерального лоскута с помощью оптической когерентной томографии с последующей нидлинг-ревизией данной зоны в количестве не более 2 процедур, что позволяет добиться нормализации ВГД в 30%, а с учетом дополнительной гипотензивной терапии – в 90% случаях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии (предварительные результаты) // **Вестник офтальмологии.** - 2007. - Т. 123. - № 1. - С. 12-14. (Соавт.: Шмырева В.Ф., Антонов А.А., Пимениди М.К.).

2. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование) // **Глаукома.** - 2008. – Т. 7. - № 2. - С. 9-14. (Соавт.: Шмырева В.Ф., Антонов А.А., Сипливый В.И., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В.).

3. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме // **Глаукома.** - 2008. - Т. 7. - № 3. - С. 3-10. (Соавт.: Шмырева В.Ф.,

Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В.).

4. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения // **Глаукома**. - 2010. - Т. 9. - № 2. - С. 43-49. (Соавт.: Шмырева В.Ф., Макарова А.С.).

5. Нидлинг как метод активации фильтрационных подушек: показания, особенности техники // **Национальный журнал глаукома**. - 2013. Т. 12. - № 2. - С. 75-84.

6. Трабекулэктомия: практические советы. Методическое пособие для врачей, интернов, клин. ординаторов // Москва, 2013. 37 стр.

7. Классификации фильтрационных подушек // **Национальный журнал глаукома**. - 2014. - Т. 13. - № 2. - С. 85-98.

8. Целевой уровень внутриглазного давления в оценке гипотензивной эффективности антиглаукомных операций // **Офтальмология**. - 2014. - Т. 11. - № 4. - С. 4-9.

9. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции // **Офтальмология**. - 2014. - Т. 11. - № 3. - С. 80-88. (Соавт.: Антонов А.А., Вострухин С.В., Панюшкина Л.А., Сафонова Д.М.).

10. Применение оптической когерентной томографии в выборе тактики позднего нидлинга зоны антиглаукомной операции // РМЖ. Клиническая офтальмология. - 2014. - Т. 15. - № 3. - С. 147-150. (Соавт.: Антонов А.А., Кобзова М.В., Митичкина Т.С., Вострухин С.В.).

11. Нидлинг тонкостенной кистозной фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции с развитием токсической кератопатии // **Офтальмология**. - 2014. - Т. 11. - № 4. - С. 94-100. (Соавт.: Каспарова Е.А., Антонов А.А., Митичкина Т.С., Вострухин С.В., Сафонова Д.М.).

12. Optical coherence tomography: a useful tool for decision-making on bleb needling revision // *Bulgarian forum glaucoma*. - 2015. - Vol. 5. - № 4. - P. 144-147 (Соавт.: Antonov A.A., Mitichkina T.S., Vostrukhin S.V.).

13. Early bleb needling revision after glaucoma filtering surgery // *Bulgarian forum glaucoma*. - 2015. - Vol. 5. - № 4. - P. 140-143 (Соавт.: Antonov A.A., Vostrukhin S.V., Panyushkina L.A., Safonova D.M.).

14. Критерии оценки фильтрационных подушек после трабекулэктомии // *Bulgarian forum glaucoma*. - 2015. - Т. 5. - № 2. - С. 61-72 (Соавт.: Антонов А.А., Вострухин С.В.).

15. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии // **Вестник офтальмологии**. - 2015. - Т. 131. - № 1. - С. 75-81. (Соавт.: Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В., Сафонова Д.М.).

16. Роль предоперационной терапии в пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии // *Bulgarian forum glaucoma*. - 2015. - Т. 5. - № 3. - С. 106-112. (Соавт.: Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В., Сафонова Д.М.).

17. Возможности местной предоперационной терапии в пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии // **Вестник офтальмологии**. - 2015.

– Т. 131. – № 1. – С. 75-81. (Соавт.: Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В., Сафонова Д.М.).

18. Современная концепция избыточного рубцевания в хирургии глаукомы // **Офтальмология**. – 2015. – Т. 12. – № 4. – С. 9-16. (Соавт.: Сафонова Д.М.).

19. Оценка влияния противовоспалительной терапии в предоперационном периоде на состояние переднего отрезка глаза и исход синустрабекулэктомии по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле // **Национальный журнал глаукома**. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 43-50. (Соавт.: Антонов А.А., Макарова А.С., Савельева Т.А., Рябова А.В., Лощенов В.Б.).

20. Исследования оксигенации в офтальмологии // **Национальный журнал глаукома**. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 71-80. (Соавт.: Антонов А.А., Новиков И.А., Волжанин А.В., Савельева Т.А., Рябова А.В., Лощенов В.Б.).

21. Методы оценки насыщения кислородом гемоглобина в клинической офтальмологии // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5. – № 4. – С. 35-43. (Соавт.: Антонов А.А., Новиков И.А., Савельева Т.А.).

22. Применение вискоэластиков в офтальмохирургии // **Национальный журнал глаукома**. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 97-104. (Соавт.: Мазурова Ю.В., Асламазова А.Э., Фокина Н.Д., Вострухин С.В.).

23. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глауком. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. // **Офтальмология**. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 99-105.

24. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глауком. Факторы риска и антиметаболические препараты. // **Офтальмология**. – 2017. – Т. 14. – № 1. – С. 5-11.

СПИСОК ИЗОБРЕТЕНИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Способ проведения цитостатической терапии для профилактики избыточного рубцевания после проникающей антиглаукоматозной хирургии. Патент РФ № 2336061 от 20.10.2008. (Соавт.: Шмырева В.Ф., Антонов А.А.).

2. Способ определения локального тканевого насыщения гемоглобина кислородом бульбарной конъюнктивы. Патент РФ № 2347544 от 27.02.2009. (Соавт.: Шмырева В.Ф., Антонов А.А., Стратонников А.А.).

3. Программа для ЭВМ «Гиперемия-3». Свидетельство о гос. регистрации 010610642 от 18.01.2010.

4. Способ оценки функционального состояния фильтрационной подушки после антиглаукоматозной операции. Патент РФ № 2423069 от 17.01.2011. (Соавт.: Новиков И.А., Дугина А.Е.).