

Крылова Анна Андреевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ И ЕЕ ВЕТВЕЙ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.03.03 – патологическая физиология
14.01.07 – глазные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

Кривошеина Ольга Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Петрищев Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской офтальмологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»)

Балашова Лариса Маратовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Защита диссертации состоится: «___» _____ 2018 г. на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://ssmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей известна более 150 лет назад, однако и в настоящее время некоторые аспекты патогенеза заболевания остаются спорными, в частности, существуют две теории, объясняющие локализацию тромба в определенном месте сосудистого русла вен сетчатки. Согласно механической теории тромбообразования, патологический процесс запускается на месте компрессии вены склерозированной артериолой в области артериовенозного перекреста при обтурации ветви ЦВС и за решетчатой пластинкой при поражении ствола ЦВС [Williamson T.H., 2007; Hayreh S.S. et al., 2012]. Однако данная теория возникновения окклюзии ретинальных вен не объясняет, каким образом обтурация сосудов сетчатки развивается вне области пересечения вены с артериолой и почему большинство артериовенозных перекрестов при тромбозе ЦВС и ее ветвей остается интактным. Кроме того, при проведении ультразвуковых исследований пре- и ретроламинарного отделов зрительного нерва не выявлено разницы в их диаметрах, которое могло бы наблюдаться при наличии гипотетически узкого места в диске зрительного нерва (ДЗН), способствующего тромбообразованию при поражении ствола ЦВС [Hayreh S.S., 2004]. В ходе гистологических исследований зон патологических артериовенозных перекрестов не выявлено описываемой ранее компрессии вены склеротически измененной артериолой, обнаружено лишь незначительное вдавливание вены на данном участке в слой ретинальных нервных волокон.

Другая теория – теория коагулопатий, согласно которой окклюзию ЦВС и ее ветвей вызывает дисбаланс между тромбогенными и антитромбогенными факторами, вызывает гораздо меньше противоречий [Петрищев Н.Н. и соавт., 2007; Петрищев Н.Н., Васина Л.В., 2014; Dixon S.G. et al., 2016; Ip M., Hendrick A., 2018].

Известно, что поражение вен сетчатки чаще всего возникает на фоне имеющихся у пациента сердечно-сосудистых заболеваний [The world health report, 2013; Тульцева С.Н. и соавт., 2017; Grzybowski A. et al., 2018] и нарушений системы гемостаза, в том числе бессимптомных [Астахов Ю.С. и соавт., 2008; Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group, 2011; Bucan K. et al., 2018; Ip M., Hendrick A., 2018]. Длительное латентное существование тромбофилии увеличивает риск развития ретромбозов и способствует прогрессированию кардиоваскулярной патологии в ближайшие 5 лет после первого эпизода окклюзии [Суслина З.А. и соавт., 2009]. Кроме того, в течение 4-х лет после возникновения заболевания у 2,5% пациентов возможно развитие ретромбоза ретинальных вен, а у 44,9% – возникновение окклюзии вен сетчатки в парном глазу [Hayreh S.S., Zimmerman M.B., 2015].

Необходимо отметить медико-социальную значимость тромбоза ЦВС и ее ветвей как маркера более серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой

системы в будущем. Наличие в анамнезе окклюзии вен сетчатки сочетается с высоким риском развития ишемической болезни сердца [Khan Z. et al., 2013; Lara C., 2015] и летального исхода от церебро- и кардиоваскулярных заболеваний [Aghamirsalim M. et al., 2016]. Согласно данным S. Cugati (2007) и M. Aghamirsalim et al. (2016), в первые 5 лет после перенесенного тромбоза ЦВС и ее ветвей 5,3% пациентов умирают от инсульта, а 26% больных – от острого инфаркта миокарда; у пациентов моложе 69 лет более чем в два раза увеличивается риск развития тромбоэмболий с последующим неблагоприятным исходом.

С другой стороны, окклюзия вен сетчатки приводит к значительному снижению зрительных функций вплоть до слепоты. Для прогноза исхода заболевания большое значение имеет тип тромбоза. В зависимости от степени обтурации просвета сосуда тромбом выделяют ишемический («полный») и неишемический («неполный») типы тромбоза вен сетчатки. При полном тромбозе происходит резкий подъем давления в пораженной ретинальной вене, возникает отек сетчатки, капилляры заполняются агрегатами эритроцитов, наступает их облитерация, что приводит к изменениям в бассейне центральной артерии сетчатки, ишемии и мелкоочаговому некрозу ретинальной ткани [Wykoff C.C. et al., 2015; Casselhol de Salles M. et al., 2016; McAllister I.L. et al., 2018].

В настоящее время существуют терапевтические, лазерные и хирургические способы лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей, имеющие свои преимущества и недостатки. Традиционная консервативная терапия окклюзии вен сетчатки, использующая дезагреганты, фибринолитики, антикоагулянты, кортикостероиды, антиоксиданты и витамины, доступна и широко распространена в клинической практике [Будзинская М.В. и соавт., 2015; Graber M. et al., 2015; Bremond-Gignac D., 2016]. Особенного внимания из перечисленных средств заслуживают тромболитики, позволяющие бороться с непосредственной причиной поражения ретинальных вен. Однако системный тромболитизис часто осложняется аллергическими реакциями и кровотечениями, а местное применение лекарственных средств с тромболитической активностью характеризуется низкой биодоступностью [Даниличев В.Ф., Кнорринг Г. Ю., 2005].

Лазеркоагуляция сетчатки при обтурации ЦВС и ее ветвей эффективна [Серебряков В.А. и соавт., 2010; Петрищев Н.Н., 2016], однако ее проведение затруднено при наличии массивных интравитреальных геморрагий и гемофтальма [Козина Е.В., Бронская А.Н., 2012; MacDonald D., 2014].

Оперативные способы лечения тромбоза ретинальных вен, такие как интраокулярное введение препаратов, радиальная оптическая нейротомия, рассечение общей адвентиции в области артериовенозного перекреста, канюлирование ретинальных вен с последующим введением тромболитиков, создание хориоретинальных анастомозов и т.д., являются наиболее прогрессивными и быстродействующими [Артемьева О.В. и соавт., 2013; Бурый В.В. и соавт., 2013; Кулагина А.В. и соавт., 2014; Борискина Л.Н. и соавт., 2015;

Алпатов С.А., 2015; Vora R.A., 2017; Blanc J. al., 2018; Busch C. et al., 2018; Feltgen N. et al., 2018]. Вместе с тем, при их использовании возможно развитие таких осложнений, как гемофтальм, эндофтальмит, отслойка сетчатки [D'Amico D.J. et al., 2006].

Медико-социальная значимость окклюзии ретинальных вен, недостаточная эффективность существующих на сегодняшний день методов лечения данного заболевания обуславливают необходимость разработки нового, патогенетически ориентированного подхода к лечению тромбоза ЦВС и ее ветвей, обеспечивающего быстрый тромболизис за счет одновременного прямого и опосредованного действия на тромб.

Степень разработанности темы исследования. Одним из перспективных, патогенетически обусловленных методов лечения обтурации ЦВС и ее ветвей является применение тромболитиков, в частности препаратов последнего поколения – рекомбинантных активаторов плазминогена тканевого или урокиназного типов (рекомбинантная проурокиназа). Предпочтение отдается введению лекарственных средств максимально близко к месту окклюзии, что позволяет повысить локальную концентрацию препарата и усилить тем самым оказываемый им тромболитический эффект, а также значительно снизить риск развития аллергических проявлений, геморрагического диатеза, нередко наблюдаемых при их системном применении [Даниличев В.Ф., Кнорринг Г.Ю., 2005]. Кроме того, локальное введение тромболитиков позволяет отказаться от назначения антикоагулянтов и дополнительных исследований свертывающей системы крови для коррекции их дозировки.

Вариантами таких локальных способов введения фармакологических средств является интравитреальное [Bertelmann T. et al., 2015; Охоцимская Т.Д., Зайцева О.Д., 2017; Winegarner A. et al., 2018] и эпиретинальное [Петрачков Д.В. и соавт., 2008] введение ферментов-тромболитиков. В работах Т.С. Варгановой (2009), С.А. Pielen et al. (2010), С.Н. Тульцевой (2014), О. Kotake et al. (2018) отмечается выраженный клинический эффект после применения вышеописанных способов хирургического лечения тромбоза ретинальных вен. N. Feltgen (2018) объясняет положительную динамику заболевания значительным повышением содержания плазминогена в стекловидном теле в непосредственной близости к месту поражения, что существенно ускоряет лизис тромба. Другим преимуществом подобного применения энзимных препаратов является хорошее проникновение через сосудистую стенку даже в условиях нарушения гемодинамики [Pielen С.А. et al., 2010; Feltgen N., 2018] и отсутствие токсического влияния на сетчатку и зрительный нерв [Петрачков Д.В. и соавт., 2008; Будзинская М.В. и соавт., 2015]. Однако применение ферментных тромболитиков в лечении тромбоза ЦВС и ее ветвей ограничено временными рамками – данные препараты целесообразно использовать в первые 7 дней после обтурации вен сетчатки, до того, как фибрин в тромбе начинает замещаться коллагеном, на который активаторы плазминогена не оказывают влияния [Тульцева С.Н., 2014].

Другим патогенетически ориентированным хирургическим методом лечения тромбоза ретинальных вен является механическое воздействие на тромб, позволяющее уменьшить степень прикрепления тромба к сосудистой стенке, и, как следствие, восстановить проходимость пораженного сосуда. В настоящее время существует методика массажа ЦВС при помощи градиента давления, создаваемого наконечником витреотома во время витрэктомии при тромбозах ретинальных вен [Сосновский В.В. и соавт., 2009]. Однако удаление стекловидного тела при окклюзии вен сетчатки показано только при наличии макулярного отека, гемофтальма и витреомакулярных тракций [Сорокин Е.Л. и соавт., 2009; Будзинская М.В. и соавт., 2015], что значительно ограничивает применение данного способа лечения. Разработан также экспериментальный метод бесконтактного прямого разрушения тромба с помощью энергии фемтосекундного лазера, но в настоящее время отсутствуют данные о его клинической эффективности [Hild M. et al., 2008; Торопыгин С.Г., 2009].

Перспективным направлением в лечении тромбоза ретинальных вен, на наш взгляд, является сочетание эпиретинального введения ферментных тромболитиков с последующим механическим воздействием на тромб. Наряду с этим, в научной литературе до настоящего времени отсутствуют данные о применении подобного метода в лечении окклюзии ЦВС и ее ветвей, что обуславливает актуальность проведения экспериментальных и клинических исследований для оценки эффективности предлагаемого метода лечения.

Цель исследования: установить закономерности течения фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей в эксперименте *in vivo* и обосновать эффективность применения механического массажа пораженного сосуда и ферментного тромболизиса для лечения окклюзии вен сетчатки.

Задачи исследования:

1. Выявить основные патогенетические факторы ретинальных расстройств при фотоиндуцированном тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей в эксперименте *in vivo*.

2. Оценить влияние механического массажа ретинальных вен на состояние сосудов микроциркуляторного русла сетчатки и архитектонику хориоретинальных структур в эксперименте *in vivo*.

3. Сравнить влияние механического массажа пораженного сосуда и эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы на скорость ретиновенозной перфузии, время резорбции плазморрагий и кровоизлияний в сетчатке в эксперименте *in vivo*.

4. Проанализировать клиническую эффективность и риск осложнений механического массажа пораженной вены на фоне ферментного тромболизиса при эпиретинальном введении рекомбинантной проурокиназы у больных с тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей.

Научная новизна. Впервые в эксперименте выявлены основные закономерности течения тромбоза вен сетчатки при моделировании фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей *in vivo*. Установлено, что уже на 3-й день после введения фотосенсибилизатора и лазерного облучения ретинальных сосудов в 100% случаев в просвете пораженной вены формируется смешанный тромб с развитием выраженных нарушений гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла сетчатки. При этом в 52,5% случаев развивается ишемия сетчатки, о чем свидетельствует (по данным флуоресцентной ангиографии) сужение просвета артериол с формированием неперфузируемых участков и микроинфарктов сетчатки.

Экспериментально подтверждено, что выполнение механического массажа вен сетчатки не оказывает повреждающего действия на сосудистую стенку и сохраняет нормальную архитектуру прилежащих хориоретинальных структур.

Впервые в эксперименте на фотоиндуцированной модели рассмотрены особенности гемодинамики в микроциркуляторном русле сетчатки при проведении механического массажа ретинальных вен. Установлено, что быстрое восстановление и последующее улучшение ретинального кровотока после его применения способствует эффективной резорбции кровоизлияний и уменьшению отека в заднем отрезке глаза, сокращая продолжительность и выраженность патологических изменений.

Впервые разработан и апробирован в клинике патогенетически обоснованный метод лечения тромбоза ретинальных вен, обеспечивающий быстрое восстановление кровотока в пораженном сосуде за счет создания локально высокой – в непосредственной близости к месту окклюзии – концентрации тромболитика в сочетании с механическим воздействием на венозную стенку. Доказана его клинико-функциональная эффективность и минимальный риск развития осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты экспериментальных исследований *in vivo* расширяют имеющиеся представления о патогенезе тромбоза ретинальных вен. Выявлено, что при обтурации тромбом более половины просвета ретинальной вены возникает сужение артериол сетчатки и прекращение капиллярной перфузии.

Офтальмоскопическая картина, степень деформации ретинального профиля и увеличение его толщины, замедление ретиновенозной перфузии при тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей у офтальмологических пациентов и при *in vivo* моделировании фотоиндуцированной окклюзии ретинальных вен у экспериментальных животных являются сходными.

Экспериментальные исследования *in vivo* позволили определить реакцию сосудов микроциркуляторного русла сетчатки и окружающих хориоретинальных структур на проведение массажа ретинальной вены. Доказано, что применение массажа пораженной вены сетчатки при фотоиндуцированном тромбозе ретинальных вен восстанавливает гемодинамику в пораженном сосуде

микроциркуляторного русла, сокращает сроки рассасывания отека центральных отделов сетчатки в 1,5-2,0 раза и время ретиновенозной перфузии в 1,3-1,4 раза.

Исследования проведены по плану НИР ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в рамках комплексной темы «Синдром фиброваскулярной пролиферации при патологии органа зрения» (регистрационный номер № 01201152364 от 17.02.2011 г.) и при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации в рамках грантов для молодых ученых № МК-2650.2012.7, № МД-6207.2016.7 и научных школ № НШ-2690.2018.7.

Получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей» №2559939 от 20.08.2015 г.

Результаты, основные положения и выводы диссертации внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России на кафедрах патофизиологии (в тематических разделах «Патофизиология периферического кровообращения и микроциркуляции», «Воспаление», «Патофизиология системы гемостаза») и офтальмологии (в тематическом разделе «Патология сетчатки») для обучения студентов и клинических ординаторов. Разработан и внедрен в практику офтальмологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России новый, патогенетически обоснованный метод хирургического лечения тромбоза ретинальных вен, обеспечивающий высокие и стабильные клинико-функциональные результаты в послеоперационном периоде.

Методология и методы исследования. Для реализации поставленных задач использованы современные высокоинформативные методы исследования, включающие:

1. Моделирование фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен *in vivo* (на кроликах породы Шиншилла).

2. Микроскопические методы исследования – световая микроскопия окрашенных гематоксилином и эозином препаратов заднего отрезка глазного яблока экспериментальных животных.

3. Клинические методы исследования – сбор жалоб и анамнеза заболевания.

4. Инструментальные и лабораторные методы исследования – визометрия, периметрия, биомикроскопия, бинокулярная офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна с проведением калибromетрии ретинальных сосудов, тонометрия по Маклакову, электроретинография (ЭРГ), определение порога фосфена, лабильности зрительного нерва, оптическая когерентная томография (ОКТ), флуоресцентная ангиография (ФАГ), измерение артериального давления, анализ коагулограммы.

5. Статистический анализ результатов с использованием программного обеспечения SPSS и IBM SPSS Statistics 20.

Положения, выносимые на защиту:

1. Моделирование в эксперименте *in vivo* фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей сопровождается формированием

смешанного тромба в просвете пораженной вены с развитием окклюзии ретинальной вены, приводящей к сужению просвета артериол сетчатки, прекращению капиллярной перфузии и отеку ретинальной ткани.

2. Механический массаж ретинальных вен не оказывает повреждающего действия на сосуды микроциркуляторного русла сетчатки. Его применение при экспериментальном фотоиндуцированном тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей *in vivo* улучшает ретиновенозную перфузию (в 1,3-1,4 раза), сокращает время рассасывания кровоизлияний и отека центральных отделов сетчатки (в 1,5-2,0 раза) по сравнению с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы.

3. Индукция тромболизиса путем сочетания эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и механического массажа пораженной вены у больных тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей оптимизирует сроки восстановления кровотока в зоне окклюзии, способствует улучшению биоэлектрической активности сетчатки и зрительных функций, не осложняется развитием тромбоземболии, эндофтальмита, отслойки сетчатки и гемофтальма.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов основывается на соблюдении правил доказательной медицины: использованы апробированные способы сбора экспериментального (с моделированием *in vivo*) и клинического материала с применением современных методов исследования и высокотехнологичного оборудования. Объем данных, полученных в ходе проведения научно-исследовательской работы, являлся достаточным для проведения адекватного статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на заседаниях Томского общества офтальмологов (Томск, 2013-2017 гг.), на XII и XIII Международных научно-практических конференциях «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2014, 2015 гг.), на X Юбилейном съезде офтальмологов России (Москва, 2015 г.), V Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад-2014» (Уфа, 2014 г.), VII Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад-2014» (Уфа, 2017 г.), на I Российском конгрессе с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2014 г.), на Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 20-летию курса офтальмологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ (Томск, 2014 г.), на X Юбилейном съезде офтальмологов России (Москва, 2015 г.), X, XI, XII Всероссийских научных конференциях молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2015, 2016, 2017 гг.), на заседаниях проблемной комиссии «Актуальные проблемы патофизиологии и общей патологии» ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск, 2017, 2018 гг.)

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка литературы. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 43 рисунками. Список литературы содержит 297 источников, в том числе 96 отечественных и 201 зарубежных авторов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 22 научные статьи, в том числе 6 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Соискатель принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и планировании научного исследования. Им лично выполнена серия экспериментов *in vivo* с забором и подготовкой энуклеированных глаз экспериментальных животных для световой микроскопии, проведены гистологические исследования. Самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов с тромбозом ретинальных вен. Статистическая обработка и обсуждение результатов, оформление диссертации и автореферата выполнены непосредственно автором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В ГЛАВЕ 1 представлен анализ эпидемиологии, классификации, этиологии и патогенеза тромбоза ЦВС и ее ветвей, а также современных подходов к лечению окклюзии ретинальных вен, описаны преимущества и недостатки существующих методов лечения исследуемой патологии.

В ГЛАВЕ 2 описаны объект, материал и методы исследования. Протоколы проведения экспериментальных и клинических исследований утверждены локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, регистрационный номер № 3506 от 11.11.2013 г.

Экспериментальную часть работы проводили на базе лаборатории биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, руководитель – канд. биол. наук В.В. Иванов. Всего в экспериментах использовали 60 кроликов породы Шиншилла массой 1,5-2,0 кг, содержание, питание, уход, вывод из эксперимента которых соответствовали требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1968 г.), «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказами МЗ СССР №742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных».

Для достижения поставленных задач экспериментальную часть работы разделили на 3 этапа. На первом этапе работы для изучения течения фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен *in vivo* 40 кроликам под общим наркозом в условиях операционной внутривенно вводили «Фотодитазин» (бис-N-

метилглюкаминная соль хлорина) из расчета 2,5 мг/кг веса животного [Велибекова Д.С., 2012], затем проводили лазерное облучение ретинальных сосудов правого глаза животных на аппарате «АЛОД-Алком» («Алком-Медика», г. Санкт-Петербург) в течение 0,3-0,4 с при плотности воздействия 200 Дж/см², длине волны 662 нм и диаметре пятна 3,0 мм.

На втором этапе эксперимента 20 кроликам под общим наркозом выполняли массаж интактных ретинальных вен в виде 5-7 касательных движений вдоль исследуемого сосуда силиконовым наконечником витреоретинального скраппера Тапо 25 G, введенного через порт в верхне-наружном меридиане. Интактные левые глаза животных служили контролем. По окончании вмешательства 10 животных выводили из эксперимента с последующей энуклеацией глазных яблок. С целью выявления изменений хориоретинальных структур в раннем послеоперационном периоде оставшихся 10 кроликов выводили из эксперимента на 4-й день после операции. Проводили энуклеацию, полученный материал фиксировали, окрашивали гематоксилином-эозином для световой микроскопии на аппарате LEICA DM750 («Leica Biosystems», Германия).

На третьем этапе изучали патогенетические особенности тромбоза ретинальных вен после проведения массажа пораженного сосуда в сравнении с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы. Для этого 40 кроликов с фотоиндуцированной на первом этапе эксперимента окклюзией вен сетчатки разделили на 2 группы: основную и сравнения. Животным основной группы (20 кроликов) проводили массаж пораженного сосуда по вышеописанной методике. Животным группы сравнения (20 кроликов) эпиретинально вводили 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы. В послеоперационном периоде животным обеих групп проводили инстилляцию тобрадекса по стандартной схеме.

До лечения, через 1, 7, 14, 21 день после вмешательства всем животным выполняли офтальмоскопию; до лечения, через 7 и 21 день проводили ФАГ и ОКТ; до лечения, через 7, 14, 21 день после операции из эксперимента выводили по 5 животных с последующей энуклеацией глазных яблок, фиксацией и окраской гематоксилин-эозином полученного материала для проведения световой микроскопии на аппарате LEICA DM750 («Leica Biosystems», Германия).

Клиническую часть работы выполняли на базе офтальмологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Объект исследования – 96 пациентов с тромбозом ЦВС и ее ветвей. В зависимости от тактики лечения пациенты были разделены на:

- основную группу, 47 человек (47 глаз), которым проводили эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы с массажем пораженного сосуда;

- группу сравнения, 49 человек (49 глаз) с эпиретинальным введением 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии.

Критериями включения пациентов в проводимую научно-исследовательскую работу являлись: подтвержденный диагноз тромбоз ЦВС или ее ветвей давностью 6-7 дней, возраст старше 18 лет.

Критериями исключения из клинического исследования служили: давность заболевания более 8 дней, наличие посттромботической ретинопатии, рецидив тромбоза ретинальных вен, наличие тяжелой сопутствующей патологии органа зрения (первичная и вторичная глаукомы, отслойка сетчатки, выраженное помутнение оптических сред, пролиферативная диабетическая ретинопатия и т.д.), беременность, возраст младше 18 лет.

Пациенты обеих групп были сопоставимыми по полу, возрасту и давности заболевания.

Оперативное лечение проводили на 2-й день после госпитализации при давности заболевания не более 6 дней. Пациентам основной группы после достижения поверхностной анестезии производили установку двух склеральных портов 25G в верхних сегментах глазного яблока в 3,5-4,0 мм от лимба. В верхне-наружный порт вводили иглу 25G со шприцом, содержащим 0,1 мл 0,9% хлорида натрия с 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы. Под визуальным контролем эпиретинально вводили 500 МЕ фибринолитика, после чего игла замещалась витреоретинальным скраппером Тапо 25G, силиконовым наконечником которого выполняли 5-7 аккуратных касательных движений вдоль пораженного сосуда в течение 20-30 с. Затем инструменты извлекали из витреальной полости, склеральные порты удаляли. Субконъюнктивально вводили 0,5 мл раствора гентамицина и накладывали монокулярную повязку на 1 сутки. В послеоперационном периоде назначали инстилляции тобрадекса по стандартной схеме.

Эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы пациентам группы сравнения выполнялось через прокол склеры иглой 5 мм от лимба в верхне-наружном меридиане.

Консервативная терапия в группе сравнения заключалась в парабульбарных инъекциях 0,5 мл 0,4% раствора дексаметазона, 750 МЕ гепарина и 0,5 мл трентала №10-14, субконъюнктивальных инъекциях 0,5 мл 1% раствора эмоксипина № 10, внутривенных капельных инфузиях 200 мл раствора реополиглюкина № 5-7 и приема per os пирасетама 0,6 г/сутки, циннаризина 0,075 г/сутки и винпоцетина 0,3 г/сутки.

Осмотр всех пациентов (визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия с калиброметрией ретинальных сосудов) проводился при госпитализации и на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 30-й день, через 3, 6 и 12 мес. после операции. Периметрия и тонометрия выполнялись при поступлении и на 7-й, 14-й, 30-й день, через 3, 6 и 12 мес. после лечения. ЭРГ, определение фосфена и лабильности зрительного нерва проводились перед лечением и на 14-й, 30-й день, через 6 и 12 мес. после вмешательства, ФАГ – до лечения, через 7 дней, 1, 6 и 12 мес. после операции, ОКТ сетчатки – при госпитализации, через 7, 14 дней, 1, 3, 6 и 12 мес. после

лечения, исследование коагулограммы – при поступлении и на 12-14-й день после операции.

Общий срок наблюдения составил 12 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования. Для статистического анализа полученных результатов применяли пакет IBM SPSS Statistics 20.

Для описания количественных переменных рассчитывали среднюю арифметическую величину выборки и ее стандартную ошибку. Для проверки нормальности распределения полученных данных применяли тест Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения выборочных данных различия между группами рассчитывали по t-критерию Стьюдента. При несоответствии распределения выборок нормальному закону для их сравнения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (для независимых выборок) и критерий Вилкоксона (для зависимых выборок). Для сравнения групп по качественным данным анализировали таблицы сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 диссертационной работы посвящена описанию, анализу и обсуждению результатов экспериментальных и клинических исследований.

Результаты экспериментальных исследований

На первом этапе эксперимента при офтальмоскопии на 3-й день после моделирования тромбоза ретинальных вен у всех животных (40 кроликов) обнаруживались признаки окклюзии ЦВС и ее ветвей: выраженный отек ДЗН и центральных отделов сетчатки, плазмо- и геморрагии различной формы и величины вдоль полнокровной пораженной вены. У 11 из 40 кроликов (27,5%) выявлялись микроинфаркты сетчатки в виде ватообразных очагов площадью от 0,5 до 2,0 диаметров ДЗН около обтурированного сосуда. При этом время ретиновенозной перфузии, по данным ФАГ (табл. 1), и толщина центральных отделов сетчатки, по данным ОКТ (табл. 2), увеличивались в 2,0 раза по сравнению с нормой. У 21 из 40 кроликов (52,5%) отсутствовала перфузия в капиллярах на границах ишемических зон сетчатки, что свидетельствовало об ишемической форме тромбоза. По данным световой микроскопии, во всех образцах обнаруживался смешанный тромб, занимающий до $\frac{3}{4}$ сосудистого просвета с выраженными нарушениями микроциркуляции и развитием венозного стаза.

На втором этапе эксперимента в ходе гистологических исследований интактного сосудистого русла сетчатки и окружающих его хориоретинальных структур после механического массажа сосудов и на 4-й день после операции не было выявлено нарушений архитектоники тканей и повреждения стенок сосудов, что доказывает безопасность манипуляции.

На третьем этапе эксперимента установлено, что проведение массажа тромбированной ретинальной вены способствует быстрому восстановлению кровотока в зоне окклюзии, что проявляется ускорением лизиса геморрагий в 2,0 раза ($p=0,047$) по данным офтальмоскопии, улучшением времени ретиновенозной перфузии в 2,6 раза от начального уровня ($p=0,045$) по данным ФАГ и уменьшением отека центральных отделов сетчатки и ДЗН в 1,5 раза ($p=0,039$) по данным ОКТ. Эпиретинальное введение рекомбинантной проурокиназы у животных группы сравнения ускоряло рассасывание пре- и интратретинальных кровоизлияний в 1,5 раза ($p=0,037$), улучшало время ретиновенозной перфузии в 1,9 раза ($p=0,038$) и способствовало нормализации толщины центральных отделов сетчатки и ДЗН в 1,2 раза ($p=0,030$) в сравнении с исходными их значениями. При этом, согласно результатам световой микроскопии, на 21-й день после лечения у животных основной группы просвет пораженной ветви ЦВС полностью освобождался от тромботических масс, тогда как у животных группы сравнения в 20,0% случаев отмечалась облитерация пораженной ретинальной вены.

Таблица 1 – Динамика показателей флуоресцентной ангиографии при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения, $M \pm m$

Показатель ФАГ	Группа животных	До лечения	Сроки наблюдения	
			7-й день	21-й день
Ранняя ретиновенозная фаза, секунды	Основная группа	20,83±3,01	15,14±2,47 $p_1=0,042$	10,21±0,49 $p_1=0,046$
	Группа сравнения	21,02±3,52	19,01±3,52 $p_1=0,039, p_2=0,044$	11,54±0,50 $p_1=0,045, p_2=0,037$
Время ретиновенозной перфузии, секунды	Основная группа	13,04±3,04	9,04±2,02 $p_1=0,030$	5,03±0,52 $p_1=0,045$
	Группа сравнения	13,51±2,48	10,46±2,51 $p_1=0,041, p_2=0,048$	7,01±0,48 $p_1=0,038, p_2=0,047$

Примечание: здесь и далее в табл. 2: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными, p_2 – по сравнению с показателями у животных основной группы; M – выборочное среднее значение, m – ошибка среднего.

Основная группа – животные с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен после массажа пораженной вены, группа сравнения – животные с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен после введения проурокиназы.

Таблица 2 – Динамика толщины центральных отделов сетчатки (мкм) при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения, $M \pm m$

Группы животных	Сроки наблюдения		
	До лечения	7-й день	21-й день
Животные основной группы	210,1±50,3	192,6±31,4 $p_1=0,044$	140,2±15,2 $p_1=0,039$
Животные группы сравнения	224,5±55,1	208,9±38,8 $p_1=0,035$	189,3±19,0 $p_1=0,030, p_2=0,049$

Результаты клинических исследований

На момент госпитализации при офтальмоскопии у 100% пациентов с тромбозом ретинальных вен устанавливались отек ДЗН и центральных отделов сетчатки, большое количество геморрагий сетчатки вдоль расширенных и извитых вен (рис. 1). На фоне лечения обнаруживались увеличение диаметра артерий по данным калибromетрии, а также уменьшение полнокровия и извитости вен на $3,0 \pm 1,0$ -й день после операции у 69,3% пациентов основной группы и на $5,0 \pm 1,5$ -й день у 68,0% больных группы сравнения. На $14,0 \pm 1,5$ -й день в основной группе и на $17,5 \pm 1,0$ -й день в группе сравнения отмечались признаки рассасывания отека центральных отделов сетчатки, что подтверждалось данными ОКТ: у пациентов с тромбозом ЦВС уже через 1 неделю после лечения отек центральных отделов сетчатки уменьшался в 1,13 раза от исходного значения ($p=0,021$), а у больных группы сравнения – в 1,08 раза ($p=0,033$). Через 2 недели отмечалось увеличение данного показателя в 1,4 раза от начальной его величины в основной группе ($p=0,027$) и в 1,3 раза в группе сравнения ($p=0,024$), через 1 мес. – в 2,0 ($p=0,038$) и 1,7 раза ($p=0,045$) соответственно. Кроме того, рассасывание отека у пациентов основной группы происходило в 1,5 раза быстрее ($p=0,048$), чем в группе сравнения.

По результатам ФАГ (рис. 1), через 7 дней после лечения у всех пациентов с тромбозом вен сетчатки отмечалась положительная динамика данного показателя на фоне лечения (рис. 1). Время венозной перфузии у 69,3% пациентов основной группы уменьшалось в 1,3 раза от исходного ($p=0,039$), у 68,0% больных в группе сравнения – в 1,1 раза ($p=0,048$). Через 1 мес. после операции у больных основной группы восстанавливалась проходимость пораженного сосуда, при этом нормализовалось время ретиновенозной перфузии при его сокращении в 2,0 раза ($p=0,030$) относительно значений до операции. У 76,0% пациентов группы сравнения время ретиновенозной перфузии сокращалось только в 1,2 раза ($p=0,024$), достигая нормы лишь к 6 мес. после лечения.

При анализе зрительных функций выявлено, что до начала лечения острота зрения при тромбозе ствола ЦВС у 83,0% больных основной группы и 85,7% больных группы сравнения составляла $0,1 \pm 0,01$. Уже на 7-й день после операции зрительные функции улучшались в сравнении с исходными у 70% больных основной группы в 10,0 раза ($p=0,031$) и у 72% пациентов группы сравнения в 3,0 раза ($p=0,033$), через 2 недели – в 16,7 ($p=0,029$) и 6,7 раза ($p=0,035$) соответственно. Через 30 дней в основной группе данный показатель увеличивался в 21,7 раза ($p=0,033$), тогда как в группе сравнения – в 13,4 раза от его исходных значений ($p=0,026$). Кроме того, в основной группе в отдаленном периоде (через 12 мес.) отмечался дальнейший прирост остроты зрения – в 23,3 раза от первоначального значения ($p=0,043$), чего не происходило в группе сравнения.

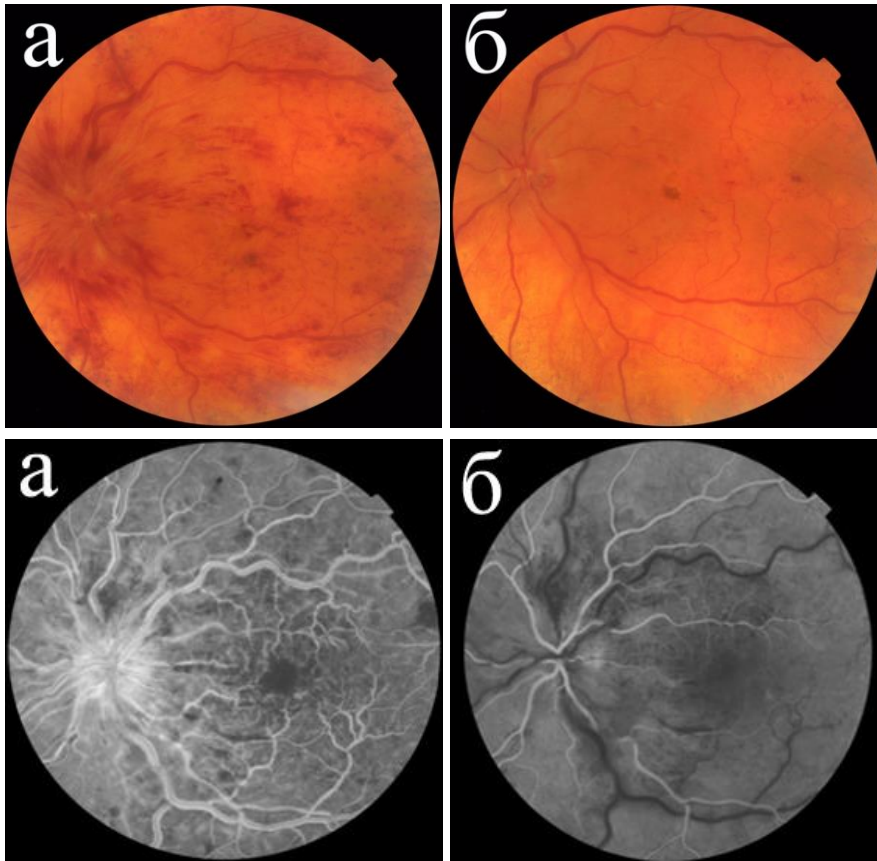


Рисунок 1 – Тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Верхний ряд: состояние глазного дна пациента на момент госпитализации через 2 дня от начала заболевания (а) и через 14 дней после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и «массажа» пораженной вены сетчатки (б). Нижний ряд: результаты флуоресцентной ангиографии этого же пациента через 20 сек после введения флуоресцеина до лечения (а) и через 30 дней после лечения (б).

На фоне лечения отмечалась положительная динамика изменений границ поля зрения у больных обеих групп. У пациентов с тромбозом ретинальных вен уже на 7-й день после лечения показатель периметрии в основной группе увеличивался в 2,0 раза ($p=0,031$) от исходного значения, в группе сравнения – в 1,4 раза ($p=0,029$). Площадь скотом в основной группе уменьшалась в 1,53 раза ($p=0,047$), в группе сравнения – в 1,14 раза ($p=0,021$). К 30-му дню после лечения показатель периметрии достигал максимального значения в обеих группах, при этом в основной группе он увеличивался в 2,5 раза от исходного уровня ($p=0,036$), а в группе сравнения – в 2,0 раза ($p=0,039$). Дефекты поля зрения сокращались в 2,17 раза в основной группе ($p=0,025$) и в 1,8 раза – в группе сравнения ($p=0,035$).

При анализе результатов ЭРГ, определения фосфена и лабильности зрительного нерва выявлена положительная динамика биоэлектрической активности сетчатки: на 14-й день после операции у 73,1% пациентов с тромбозом вен сетчатки отмечался рост амплитуды волны *a* в 3,1 раза ($p=0,037$) и волны *b* в 4,1 раза ($p=0,039$) от исходного уровня в основной группе, и в 2,3 раза ($p=0,042$) и в 3,5 раза ($p=0,041$) соответственно у пациентов группы сравнения. Также имелся

прирост показателя фосфена: в 2,1 раза ($p=0,038$) в основной группе у 80,7% пациентов и в 1,7 раза ($p=0,045$) у 76% больных в группе сравнения.

Учитывая, что предлагаемый метод лечения окклюзии вен сетчатки оказывает воздействие на обтурированный сосуд, существует потенциальный риск появления тромбоэмболических осложнений, в частности, тромбоэмболии легочной артерии. Однако вероятность развития данного осложнения минимизируют значительная разница диаметра ретинальных вен и сосудов малого круга кровообращения и предварительное максимально близкое к месту окклюзии введение фибринолитика, что подтверждается результатами клинического исследования: ни у одного пациента основной группы не выявлено развития данного осложнения.

Необходимо отметить, что в течение всего времени наблюдения не было отмечено осложнений, характерных для хирургических вмешательств: гемофтальма, эндофтальмита, отслойки сетчатки.

Другим осложнением тромбоза ретинальных вен явился персистирующий макулярный отек, развившийся в течение 1 мес. после операции у 7 пациентов (14,9%) с тромбозом ЦВС основной группы и у 8 больных (16,3%) с поражением ствола ЦВС группы сравнения. Проведение панлазеркоагуляции сетчатки и интравитреальное введение анти-vascular endothelial growth factor (VEGF)-препарата купировало данное состояние. Также у 1 (2,1%) пациента основной группы и у 2 (4,0%) больных группы сравнения была обнаружена неоваскулярная глаукома. После назначения гипотензивных лекарственных средств уровень внутриглазного давления нормализовался. Кроме того, в первые 3 мес. после операции у 1 (2,1%) пациента основной группы и 1 (2,0%) больного группы сравнения с поражением ЦВС развился ретромбоз со значительным снижением зрения. Развитие данного осложнения было связано с несоблюдением рекомендаций лечащего врача по поводу приема лекарственных средств при выявленной (по данным анализа коагулограммы) гиперкоагуляции крови.

Таким образом, у пациентов с тромбозом вен сетчатки частота развития неоваскулярной глаукомы, кистозного макулярного отека и ретромбоза ретинальных вен на фоне применения массажа пораженной вены и ферментного тромболизиса сопоставима с таковой при использовании традиционной фармакотерапии, а послеоперационные осложнения по типу тромбоэмболии, эндофтальмита, отслойки сетчатки и гемофтальма отсутствуют.

По нашему мнению, выраженный положительный эффект сочетания эпиретинального тромболизиса и механического массажа пораженной ретинальной вены связан с разрывом цепи патологических реакций с воздействием на основное звено патогенеза – формирование тромба (рис. 2).



Рисунок 2 – Механизм лечебного действия эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы в сочетании с массажем пораженной вены сетчатки для лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.

Примечание: VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов.

~~→~~ – устранение ведущих факторов патогенеза окклюзии ретинальных вен при применении массажа пораженной вены на фоне ферментного тромболизиса.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном *in vivo* моделировании фотоиндуцированного тромбоза вен сетчатки у животных формируется смешанный тромб, занимающий до $\frac{3}{4}$ просвета пораженного сосуда, с двукратным замедлением скорости венозного оттока в микроциркуляторном русле сетчатки. Обтурация пораженного сосуда сопровождается развитием выраженного отека центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва, появлением плазмо- и геморагий. В 52,5% случаев развиваются ишемия и микроинфаркты сетчатки.

2. Механический массаж ретинальных вен сетчатки в эксперименте *in vivo* не оказывает повреждающего действия на стенку сосуда в ходе оперативного вмешательства и раннем послеоперационном периоде. По данным световой микроскопии, расположенные вблизи венозного отдела микроциркуляторного русла сетчатки хориоретинальные структуры после манипуляции сохраняют нормальное строение.

3. Применение механического массажа пораженной вены при лечении экспериментального тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей

обеспечивает быстрое восстановление проходимости тромбированного сосуда с улучшением в 1,3-1,4 раза ретиновенозной перфузии и ускорением в 1,5-2,0 раза рассасывания кровоизлияний и отека на глазном дне по сравнению с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы.

4. Механический массаж ретинальных вен на фоне эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы у пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей приводит к более быстрому (в 2 раза) восстановлению кровотока в пораженном сосуде и в 1,5 раза сокращает время рассасывания отека сетчатки в центральных отделах глазного дна по сравнению с ферментным тромболизисом на фоне стандартной фармакотерапии. При этом обеспечивается более быстрое (более чем в 4 раза от первоначальных значений) восстановление биоэлектрической активности сетчатки и значительное (в 16,7 раза) и стабильное улучшение зрительных функций.

5. У пациентов с тромбозом вен сетчатки после механического массажа пораженной вены на фоне эпиретинального введения фибринолитика частота развития неоваскулярной глаукомы и кистозного макулярного отека сопоставима с их частотой при применении традиционной фармакотерапии, а послеоперационные осложнения в виде тромбоэмболии, эндофтальмита, отслойки сетчатки и гемофтальма отсутствуют.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение механического массажа пораженной вены в сочетании с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы в качестве патогенетически ориентированного метода лечения тромбоза ретинальных вен рекомендуется в течение первых 7 дней от начала заболевания.

2. Для создания локально (непосредственно вблизи места окклюзии вены) высокой концентрации фибринолитика с целью индукции ферментного тромболизиса при использовании массажа пораженного сосуда для лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей рекомендуется однократное эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кривошеина, О.И. Гистологическая характеристика хориоретинальных структур после массажа ретинальных вен в эксперименте / О.И. Кривошеина, И.В. Запускалов, **А.А. Крылова** // Сб. научных трудов всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и прикладные исследования в области естественных и гуманитарных наук» под ред. И.З. Китиашвили. – Прокопьевск, 2013. – С. 34-36.

2. **Крылова, А.А.** Современные тенденции хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей / А.А. Крылова, Ю.И. Хороших,

И.В. Запускалов [и др.] // **Сибирский медицинский журнал**. – Томск, 2013. – Т. 28, №4. – С. 8-14.

3. Запускалов, И.В. Перспективы применения массажа ретинальных вен при тромбозе центральной вены сетчатки (экспериментальное исследование) / И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина, **А.А. Крылова** // **Современные технологии лечения витреоретинальной патологии**. – 2014. – Вып. 1. – С. 46-47.

4. Запускалов, И.В. Массаж ретинальных вен как метод лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей (экспериментальное исследование) / И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина, **А.А. Крылова** // **Восток – Запад. Точка зрения**. – Уфа, 2014. – Вып. 1. – С. 152-153.

5. **Крылова, А.А.** Клиническое исследование эффективности комбинированного способа хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // **Восток – Запад. Точка зрения**. – Киров, 2014. – Вып. 2. – С. 62-65.

6. Кривошеина, О.И. Экспериментальное обоснование возможности применения массажа сосудов сетчатки при лечении тромбоза ретинальных вен / О.И. Кривошеина, **А.А. Крылова**, И.В. Запускалов // **Сб. материалов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию офтальмологической службы Алтайского края «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в офтальмологии»**. – Барнаул, 2014. – С. 46-48.

7. **Крылова, А.А.** Клинический опыт применения нового комбинированного способа хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // **Сб. материалов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию офтальмологической службы Алтайского края «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в офтальмологии»**. – Барнаул, 2014. – С. 49-52.

8. Запускалов, И.В. Экспериментальное исследование массажа ретинальных сосудов как возможного способа лечения тромбоза вен сетчатки / И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина, **А.А. Крылова** // **Сб. материалов Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 20-летию курса офтальмологии ФПК и ППС СибГМУ «Современные технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения»**. – Томск : Изд-во «Печатная мануфактура», 2014. – С. 20-23.

9. **Крылова, А.А.** Клиническая апробация нового комбинированного метода хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // **Сб. материалов Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 20-летию курса офтальмологии ФПК и ППС СибГМУ «Современные технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения»**. – Томск : Изд-во «Печатная мануфактура», 2014. – С. 36-38.

10. **Крылова, А.А.** Клиническое исследование эффективности лечения тромбоза ретинальных вен с помощью нового метода хирургического

вмешательства / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // Сб. материалов I Российского конгресса с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине». – Екатеринбург, 2014. – С. 201-207.

11. **Крылова, А.А.** Морфологическая характеристика сосудов микроциркуляторного русла сетчатки и прилежащих структур после массажа ретинальных вен в эксперименте / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2015. – Т. 10, №2. – С. 131-133.

12. Запускалов, И.В. Эффективность патогенетически ориентированного метода хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки / И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина, **А.А. Крылова** // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2015. – №1 (5). – С. 63-66.

13. **Крылова, А.А.** Клиническая оценка нового метода лечения тромбоза ретинальных вен / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // Сб. материалов X Съезда офтальмологов России. – М., 2015. – С. 154.

14. **Крылова, А.А.** Этиология и патогенез тромбоза ретинальных вен: современное состояние проблемы / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2015. – Т. 14, №2. – С. 82-91.

15. **Крылова, А.А.** Опыт лечения тромбоза ретинальных вен при помощи эпиретинального введения гемазы в сочетании с массажем пораженного сосуда / А.А. Крылова, И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2015. – №3. – С. 94-96.

16. Запускалов, И.В. Результаты применения нового метода хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки в клинической практике / И.В. Запускалов, **А.А. Крылова**, О.И. Кривошеина // **Офтальмохирургия**. – 2015. – №3. – С. 28-31.

17. Запускалов, И.В. Массаж ретинальных вен на фоне ферментного тромболизиса – перспективный способ лечения окклюзии ветвей центральной вены сетчатки / И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина, **А.А. Крылова** // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2016. – №3. – С.72-74.

18. **Крылова, А.А.** Влияние трансмурального давления на состояние сосудов микроциркуляторного русла глазного яблока / А.А. Крылова, Ю.И. Хороших, О.И. Кривошеина // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2016. – №4. – С. 118-120.

19. **Крылова, А.А.** Эффективность применения массажа вен сетчатки при фотоиндуцированном тромбозе в эксперименте / А.А. Крылова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2017. –Т. 12, №2 (68). – С.70-73.

20. **Крылова, А.А.** Возможности использования массажа ретинальных вен при фотоиндуцированном тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей (экспериментальное исследование) / А.А. Крылова // **Восток – Запад. Точка зрения**. – Уфа, 2017. – Вып. 2. – С. 102–105.

21. **Крылова, А.А.** Результаты применения массажа ретинальных вен в лечении фотоиндуцированной окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей в эксперименте / А.А. Крылова // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – №4. – С. 122-125.

22. **Крылова, А.А.** Экспериментальное обоснование эффективности «массажа» ретинальных вен для лечения окклюзии вен сетчатки / А.А. Крылова, О.И. Кривошеина, О.И. Уразова // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2018. – Т. 17, №1. – С. 94-101. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-94–101.

ПАТЕНТЫ

Пат. 2559939 Российская Федерация, МПК А61F9/008 (2006.01), А61N5/067 (2006.01), А61K38/43 (2006.01), А61P27/02 (2006.01). Способ хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей / Запускалов И.В., Кривошеина О.И., **Крылова А.А.**; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. – № 2014131438/14; заявл. 29.07.2014; опубл. 20.08.15, Бюл. № 23. – С. 1-17.

Список сокращений

ДЗН – диск зрительного нерва
 МЕ – международные единицы
 ОКТ – оптическая когерентная томография
 ФАГ – флуоресцентная ангиография
 ЦВС – центральная вена сетчатки
 ЭРГ – электроретинография