ФАЙЗРАХМАНОВ РИНАТ РУСТАМОВИЧ

СИСТЕМА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»

Научный консультант: Бикбов Мухаррам Мухтарамович

доктор медицинских наук, профессор директор ГБУ «Уфимский НИИ

глазных болезней АН РБ»

Официальные оппоненты: Бойко Эрнест Витальевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской

академии им. С.М. Кирова»

Коновалов Михаил Егорович

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ

ДПО ИПК ФМБА России

Будзинская Мария Викторовна

доктор медицинских наук,

ФГБНУ Научно-исследовательский

институт глазных болезней

Ведущая организация: ФГАОУ ВПО «Российский

университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится «<u>18</u>» мая <u>2015</u> г. в <u>14.00</u> часов на заседании диссертационного совета Д. 208.014.01 при ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова" Минздрава России по адресу: 127486, Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А. Автореферат разослан «2» февраля 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

И.А. Мушкова

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

ВМД Возрастная макулярная дегенерация

ИВВ Интравитреальное введение

ПЭпС Пигментный эпителий сетчатки

ХНВ Хориоидальная неоваскуляризация

ХНВМ Хориоидальная неоваскулярная мембрана

IL Interleukin/Интерлейкин

PEDF Фактор пигментного эпителия/ Pigment epithelium derived factor

VEGF Фактор роста эндотелия сосудов/ Vascular endothelial growth factor

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ведущей патологией, приводящей к снижению зрительных функций в экономически развитых странах у лиц старше 55 лет, является возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (Бойко Э.В. с соавт., 2013; Eldeeb S.M. et al., 2012). Рост числа пациентов с ВМД придает проблеме серьезную медикосоциальную По данным Beaver Dam Eye Study, значимость. распространенность ВМД у лиц в возрастной группе от 40 до 50 лет составляет 10% случаев, тогда как у людей старше 75 лет - практически 30% (Elshout M. A et al., 2012). В основе заболевания лежит поражение пигментного эпителия сетчатки (ПЭпС) с образованием друз, атрофических процессов В хориокапиллярном слое хориоидеи последующим И формированием неоваскулярной мембраны. (Бойко Э.В. с соавт., 2010; American Academy of Ophthalmology, 2008; Ying G.S. et al., 2013).

Основной инициатор ангиогенеза при влажной форме ВМД - фактор роста эндотелия сосудов/ vascular endothelial growth factor (VEGF) (Ferrara N., 2003), который увеличивает сосудистую проницаемость в 50 тысяч раз больше по сравнению с гистамином (Будзинская М.В., 2007).

Сложные каскадные реакции на основе хемотаксиса и линейного сцепления VEGF с аффинными рецепторами обеспечивают запуск развития неовасуляризации и формирование порочного круга патогенеза, результат которого – переход хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) на новый уровень из хориокапилярного слоя в ретинальный интерфейс (Бойко Э.В. с соавт., 2013; Yamagishi T. et al., 2012). На данном этапе появляются клинические признаки развития ВМД (Бикбов М.М. с соавт., 2013). При этом функциональная активность центрального отдела сетчатки может изменяться по-разному. Направленность развития нарушений зрительных функций определяется ростом неоваскуляризации относительно ПЭпС. Важным морфологических моментом является определение взаимосвязи функциональных параметров ХНВ с локализацией мембраны относительно интерфейса пигментного листка, что определяет дифференциальный подход к системе лечебно – диагностических мероприятий у пациентов с ВМД.

На сегодняшний день в современной медицине отсутствует этиотропное лечение ВМД (Dugel P.U. et al., 2013). Это связано с трудностями выявления конкретного этиологического фактора развития заболевания (Wang S., Cunnusamy K., 2013). Все методы лечения направлены на нивелирование одного из звеньев патогенеза (Dugel P.U. et al., 2012), при этом, до сих пор не определена связь между формированием друз и катализом VEGF (Rung L., Lövestam-Adrian M., 2013). Тем не менее, основным патогенетически обусловленным средством при лечении влажной формы ВМД являются препараты, блокирующие рост новообразованных сосудов, а именно, ингибирующие активность VEGF (Falcão M.S. et al., 2012).

На эффективность проводимой терапии влияет не только дифференцированный подход к антивазопролиферативной терапии, но и некоторые морфологические особенности неоваскуляризации, такие как размеры мембраны, ее локализация относительно фовеолярной зоны и

пигментного эпителия сетчатки (Muether P.S. et al., 2012). Эти аспекты требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время в литературе отсутствует единство взглядов на режим антивазопролиферативной терапии при различных типах неоваскуляризации у пациентов с ВМД (Бойко Э.В. с соавт., 2010).

Актуальным дальнейшее является исследование типов неоваскуляризации при ВМД, интактных к блокаде вазопролиферативного фактора. При некоторых типах неоваскуляризации, включая образование фиброзного компонента В макулярной зоне, требуется разработка принципиально хирургических направленных новых методик, нивелирование мембраны и сохранение зрительных функций.

В последние годы рядом ученых уделяется большое внимание цитокиновому профилю слезной жидкости у пациентов с ВМД (Klein R., 2014), так как выявлена прямая взаимосвязь между дисфункцией иммунной системы и катализом индукции VEGF (Wang V.M. et al., 2013).

Тем не менее, в литературе отсутствуют данные об изменении иммунологических параметров при различных видах неоваскуляризации для определения особенностей клеточных взаимодействий и иммунного ответа в зависимости от локализации неоваскулярной мембраны относительно интерфейса пигментного листка, процессов фиброзирования.

Вышеизложенное определило необходимость и целесообразность данной работы.

Цель работы

Разработать комплексную систему ведения пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации, включающую совершенствование диагностики, методов оперативных вмешательств и создание алгоритма дифференциального подхода к терапии в зависимости от локализации патологического процесса в слоях сетчатки.

Задачи исследования

- 1. Разработать и внедрить в практику морфометрическую программу, позволяющую проводить динамический анализ морфологических параметров различных структур макулярной зоны пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на основе картирования данных оптической когерентной томографии.
- 2. Определить морфофункциональные параметры макулярной области у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации в зависимости от типа неоваскулярной мембраны.
- 3. Разработать устройство для интравитреального введения препаратов, осуществляющего адресную доставку лекарственного вещества к сетчатке, обеспечивающего снижение риска ятрогенных осложнений.
- 4. Определить режим проведения антивазопролиферативной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией в зависимости от типа неоваскулярной мембраны.
- 5. Оценить дифференциально-диагностическое значение концентрации IL-1β, IL-6, IL-18, VEGF, PEDF во влаге передней камеры глаза у пациентов с различными типами хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации и оценить их динамику при проведении антивазопролиферативной терапии.
- 6. Разработать методику лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией при формировании скрытой неоваскулярной мембраны на основе комплексного хирургического подхода.
- 7. Предложить способ оперативного лечения фиброваскулярных мембран с частичным восстановлением пигментного эпителия сетчатки у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией.
- 8. Предложить алгоритм ведения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, а также комплекс мер по оказанию хирургической помощи пациентам с поражением макулы.

Научная новизна

- 1. проведено изучение данных оптической когерентной томографии путем их динамического картирования, на основе чего разработана морфометрическая морфологических программа анализа параметров различных структур макулярной зоны у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией.
- 2. Ha корреляционного функциональных основе анализа И морфологических параметров фовеолярной зоны пациентов с влажной формой макулярной возрастной дегенерации определены морфофункциональные особенности поражения макулярной области в зависимости от типа неоваскулярной мембраны.
- 3. Установлено, что смещение точки фиксации взора от фовеолы происходит при прорастании неоваскулярной мембраны через пигментный эпителий. На основании корреляционного анализа функциональных и анатомических показателей сетчатки у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией выявлена зависимость остроты зрения, локализации точки фиксации, показателей световой чувствительности от типа и локализации хориоидальной неоваскуляризации.
- 4. Разработано новое устройство для интравитреального введения витреальную полость, позволяющее уменьшить время проводимой терапии, риск ятрогеных осложнений (гипосфагма, стекловидного тела в точке вкола), обеспечивающее точно ориентированное место интравитреальной инъекции оптимальное направление И инъекционной иглы для данной процедуры с фиксацией век и глазного яблока без использования других хирургических инструментов. Предложенная перспективна методика ДЛЯ использования специализированных офтальмологических стационарах хирургического профиля.

- 5. дифференциальный Обоснован подход проведения антивазопролиферативной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией В зависимости OT типа неоваскулярной мембраны. Установлено, что при формировании активной фиброваскулярной мембраны антивазопролиферативная терапия является эффективным методом лечения, проявляющим свое действие после первого курса терапии. При скрытой неоваскуляризации И фиброваскулярной мембране низкой степени активности антивазопролиферативная терапия не эффективна.
- 6. Впервые определены особенности содержания IL-1β, IL-6, IL-18, VEGF, PEDF во влаге передней камеры глаза пациентов с возрастной макулярной дегенерацией при различных типах хориоидальной неоваскуляризации, установлена закономерность изменения концентрации изучаемых иммунных маркеров в динамике антивазопролиферативной терапии.

Практическая значимость работы

- 1. Предложен дифференцированный подход к проведению антивазопролиферативной терапии у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной при возрастной макулярной дегенерации, обеспечивающий в 82% случаев стабилизацию морфорункциональных показателей сетчатки в отдаленном послеоперационном периоде.
- 2. Впервые предложено и внедрено в практику устройство для интравитреального введения препаратов, обеспечивающее точную локализацию места интравитреальной инъекции и оптимальное направление инъекционной иглы, фиксацию век и глазного яблока без использования других хирургических инструментов, сокращение времени хирургического лечения, возможность использования любых моделей шприцев, контроль за проводимой процедурой.
- 3. Установлены во влаге передней камеры маркеры развития неоваскулярной мембраны: IL-1β, IL-6, ростовой фактор VEGF, что дает

возможность проведения дифференциальной диагностики неоваскуляризации и дальнейшего прогнозирования исхода патологического процесса у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией.

- 4. Впервые обоснована и внедрена в практику методика хирургического лечения скрытой неоваскулярной мембраны у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на основе нивелирования отслойки ПЭпС и снижения активности хориоидальной неоваскуляризации, обеспечивающая в 78% случаев улучшение и сохранение в отдаленном периоде наблюдения функциональной активности центрального отдела сетчатки.
- 5. Разработанная и внедренная в практику методика хирургического лечения фиброваскулярной мембраны низкой степени активности у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, основанная на удалении фиброваскулярной ткани с частичным восстановление пигментного слоя сетчатки, способствует восстановлению морфологических и улучшению функциональных параметров сетчатки в 86% случаев.
- 6. Впервые предложен алгоритм ведения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на основе дифференциального зависимости от типа неоваскулярной мембраны. Предложенная система лечебных мероприятий больных с хориоидальной неоваскуляризацией при возрастной макулярной применена дегенерации тэжом быть В офтальмологическом лечебном учреждении, имеющим амбулаторное и стационарное (хирургическое) подразделения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Антивазопролиферативная терапия эффективна у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: три интравитреальные инъекции с интервалом в один месяц при развитии классической неоваскуляризации, инъекции по мере необходимости - при развитии смешанной неоваскуляризации, интравитреальное введение с частотой одна инъекция в 3

месяца - при активной фиброваскулярной мембране. Данная терапия не эффективна у пациентов со скрытой неоваскулярной, неактивной фиброваскулярной мембраной.

- 2. Разработанная хирургического скрытой методика лечения неоваскулярной мембраны на основе воздействия на субпигментную зону и хориоидальную неоваскуляризацию обеспечивает стабильность морфофункциональных показателей центрального отдела сетчатки пациентов с возрастной макулярной дегенерацией в послеоперационном периоде, уменьшая риск рецидива. Использование комбинированного хирургического лечения фиброваскулярной мембраны низкой степени активности у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией методом экстракции фиброзной ткани с частичным восстановлением пигментного эпителия сетчатки обеспечивает централизацию точки фиксации взора относительно фовеолярной зоны с повышением функциональных параметров в центральной части макулы.
- Содержание IL-1β, IL-6, VEGF во влаге передней камеры глаза у 3. возрастной макулярной дегенерацией зависит пациентов с хориоидальной неоваскуляризации. В динамике антивазопролиферативной терапии y пациентов c классической, смешанной, активной фиброваскулярной хориоидальной неоваскуляризацией на фоне возрастной макулярной дегенерации наблюдается закономерное изменение концентрации IL-1β, IL-6, VEGF, PEDF во влаге передней камеры глаза.

Внедрение результатов работы в практику

Способ дифференциальной диагностики неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации прогнозирования И исхода патологического процесса внедрен в практическую деятельность отделений КОГБУЗ «Кировская офтальмологическая клиническая больница». Разработанные методы хирургического лечения влажной формы возрастной

макулярной дегенерации сетчатки внедрены работы В практику микрохирургических отделений ГБУ «Уфимский НИИ ГБ АН РБ», Иркутского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. ФГБУ Федорова, отделения витреоретинальной хирургии «MHTK «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Москва. Разработанная морфометрическая программа обработки оптической ДЛЯ данных когерентной томографии при возрастной макулярной дегенерации внедрена в практическую деятельность отделения хирургии патологии сетчатки и стекловидного тела Хабаровского филиала ФГБУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова" Минздрава России. Материалы работы учебную программу лекций И практических включены В сертификационных циклов тематического усовершенствования, И проводимых в ГБУ «Уфимский НИИ ГБ АН РБ». Разработан комплекс практических рекомендаций для врачей-офтальмологов. По результатам работы изданы методические рекомендации. По результатам клинической работы издана монография: Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. «Возрастная макулярная дегенерация». – М.: Апрель, 2013. – 196 с.

Апробация работы

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на научнопрактической конференции с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии-2011» (Москва, 2011); научно- практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2012, 2013, 2014); научнопрактической конференции ПО офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2012, 2013, 2014); XXI Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Новые микрохирургии (Оренбург, 2012); конференции технологии глаза» офтальмологов «Новые методы терапии патологии макулярной области»

(Сургут, 2012); офтальмологическом конгрессе с международным участием, НИИ 80-летию Казахского приуроченном К глазных болезней «Инновационные технологии в повседневной офтальмологической практике» 2013); (Алматы, Казахстан, научно-практической конференции «Возможности высокотехнологичной помощи тяжелой пациентам витреоретинальной патологией в условиях многопрофильного стационара» (Москва, 2013); XXX международном конгрессе «ESCRS» (Милан, Италия, 2012); XXXI международном конгрессе «ESCRS» (Амстердам, Голландия, 2013); международном конгрессе «EURETINA» (Гамбург, Германия, 2013).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 58 работ, в том числе 18 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 - в зарубежной печати. Получено 5 патентов РФ на изобретения, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ. Издана 1 монография, 2 пособия для врачей.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 282 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 48 таблицами, 35 рисунками. Библиографический список включает 372 источника, из них 62 на русском языке и 310 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Клинические исследования основывались на анализе морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки у 422-х

пациентов (422 глаза) с XHB на фоне ВМД и 114-и здоровых добровольцев (114 глаз). Возраст пациентов составил от 52 до 74 лет.

Для исследования морфофункциональных особенностей центрального отдела сетчатки пациентов с ХНВ при ВМД были созданы группы исследования: группа А (422 человека, 422 глаза) — пациенты с субфовеолярной мембраной на фоне ВМД; группа В (114 человек, 114 глаз) - контрольная группа, пациенты без ВМД.

В зависимости от патоморфологических особенностей макулярной области и локализации неоваскуляризации относительно ПЭпС все пациенты группы А дополнительно были разделены на несколько групп: 1-я группа (76 человек, 76 глаз) - классическая неоваскулярная мембрана — локализовалась над интерфейсом ПЭпС; 2-я группа (53 человека, 53 глаза) - смешанная неоваскулярная мембрана — локализовалась в зоне ПЭпС; 3-я группа (33 человек, 33 глаза) - скрытая неоваскулярная мембрана — локализовалась под ПЭпС; 4-я группа (30 человек, 30 глаз) - фиброваскулярная мембрана с низкой степенью активности; 5-я группа (77 человек, 77 глаз) - активная фиброваскулярная мембрана.

Всем пациентам, кроме 4-й группы, после исследования проводилась анти-VEGF терапия.

Для оценки содержания IL-1β, IL-6, IL-18, VEGF, PEDF (фактор пигментного эпителия/ pigment epithelium derived factor) во влаге передней камеры глаза, периферической крови больных с ВМД методом твердофазного иммуноферментного анализа сформированы следующие группы: 1а - 8 человек (8 глаз) — пациенты с ВМД и классической неоваскулярной мембраной; 2а - 7 человек (7 глаз) - пациенты с ВМД и смешанной неоваскулярной мембраной; 3а - 7 человек (7 глаз) - пациенты с ВМД и активной фиброваскулярной мембраной; 4а - группа — 15 человек (15 глаз) — контрольная, пациентам которой не была диагностирована ВМД и проведена антивазопролиферативная терапия.

Оценены и проанализированы результаты оперативного лечения пациентов со скрытой неоваскулярной и фиброваскулярной мембранами. Оценку результатов проводили через 3, 6, 9, 12 месяца после оперативного лечения.

Полное офтальмологическое исследование проводили до- и перед каждым интравитреальным введением (ИВВ) препарата, а также через 1, 6, 12, 24 месяца после инъекций включая: визометрию с коррекцией по таблице Головина-Сивцева с использованием стандартного набора стекол и кроссофтальмоскопию цилиндра; биомикроскопию; c использованием 60, 78 асферических высокодиоптрийных дптр; лин3 оптическую когерентную томографию (RetinaScan – 3000 NIDEK); микропериметрию (MP1 Microperimeter, Nidek Technologies); флуоресцентную ангиографию при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры (Visucam 500); морфометрическую оценку макулярной области c использованием разработанного программного обеспечения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Результаты описательной статистики в большинстве таблиц представлены в виде в виде $M\pm\sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Для оценки достоверности различий связанных попарно данных использовали вариант t-критерия Стьюдента для парных данных, критерий $\chi 2$. Для исследования статистической связи между различными методами оперативного лечения и изменением морфофункциональных показателей использовали критерий $\chi 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ Морфометрическая программа оценки параметров макулярной зоны

Разработанная морфометрическая программа (свидетельство 0 государственной регистрации программы ЭВМ №2012612047 ДЛЯ зарегистрировано 22.02.2012), позволяющая проводить динамический анализ морфологических параметров различных структур макулярной пациентов с ВМД на основе картирования данных оптической когерентной томографии, использовалась для оценки морфологических параметров сетчатки: высоты фоторецепторного слоя, высоты хориоидальной неоваскулярной мембраны (ХНВМ), высоты отслойки ПЭпС, общего клеточного слоя, общей высоты сетчатки в фовеолярной зоне.

Программа содержит меню, обеспечивающее выполнение разнообразных функций, позволяющих проводить индивидуальный расчет совокупности объективных информативных количественных показателей центральной зоны сетчатки, необходимых для достоверной динамической оценки эффективности проводимого лечения пациентов с ВМД.

Морфофункциональные особенности центрального отдела сетчатки при формировании различных типов неоваскулярных и фиброваскулярных мембран при возрастной макулярной дегенерации

При формировании XHB острота зрения пациентов в среднем составила 0.25 ± 0.18 (в контроле - 0.9 ± 0.06 , p<0.05). При проведении дисперсионного анализа было выявлено равномерное снижение показателей световой чувствительности макулы у пациентов исследуемой группы A (табл. 1).

Таблица 1

Световая чувствительность различных зон сетчатки при развитии XHB у пациентов с ВМД, дБ

n=536, $M\pm\sigma$

	,		
	Показатели световой чувствительности центрального отдела		
Зона исследования	Зона исследования сетчатки		
	Группа А	Группа В	
I зона	5,31±4,49*	19,0±1,03	
II зона	4,78±4,01*	17,03±4,21	
III зона	5,74±3,82*	18,91±2,04	
IV зона	6,54±4,57*	18,26±1,82	
Суммарное значение	5,34±3,82*	18,52±2,74	

Примечание: *- р<0,05 к группе контроля (группа В).

При проведении сравнительного анализа данных микропериметрии при различных типах неоваскулярных мембран выявлено четкое разграничение между процессами неоваскуляризации и фиброзирования. Градиентом подобной дифференцировки является суммарная зональная функциональная активность сетчатки (табл. 2).

При преобладании процессов фиброзирования суммарная световая менее 2 При дБ. чувствительность была формировании фибровскулярной мембраны (5-я группа) световая чувствительность была в меньше, чем ЭТОТ же показатель при классической неоваскуляризации и в 10 раз – чем при скрытой ХНВ.

При сравнительной световой проведении зональной оценки чувствительности при различных типах неоваскуляризации установлено центральное расположение процесса как в 1-й, так и во 2-й группах (снижение световой чувствительности сетчатки от 8,63±3,68 дБ до 5,57±3,71 дБ и от $8,79\pm2,64$ дБ до $2,02\pm1,84$ дБ соответственно), что приближало в прогностическом плане данный тип мембран к фиброваскулярным. При субпигментном расположении мембраны наблюдался противоположный эффект: повышение световой чувствительности сетчатки ПО мере приближения к центру - от $11,31\pm2,34$ дБ до $13,14\pm3,21$ дБ, что обусловлено сохранением плотного контакта межу клетками ПЭпС и фоторецепторным слоем.

Таблица 2 Сравнительная оценка суммарной и зональной световой чувствительности при различных типах неоваскуляризации у пациентов с ВМД, дБ

 $n=269, M\pm\sigma$

	Показатели световой чувствительности центрального отдела сетчатки при разных типах XHB							
Зона	Класси-	Смешанная	Скрытая	Фиброваску-	Активная			
исследо-	ческая	неовас-	неоваску-	лярная мембрана	фиброваску-			
вания	неовас-	кулярная	лярная	низкой степени	лярная			
	кулярная	улярная активности мембрана						
	1 группа	уппа 2 группа 3 группа 4 группа 5 группа						
I зона	6,32±2,96#	4,15±2,11#	14,79±2,11	0,75±0,64*#	0,67±0,54*#			
II зона	7,38±3,46	5,33±2,79	9,42±2,79	79 0,83±0,43*×# 0,84±0,3				
III зона	8,29±2,17	29±2,17 6,58±1,57 10,46±3,74 1,67±1,19*×# 1,15±1,04*×#						
IV зона	8,63±3,68	8,79±2,64	11,31±2,34	1,68±0,93*×#	2,29±0,93*×#			
Центр	5,57±3,71#	2,02±1,84#	13,14±3,21	0,35±0,22*#	0,67±0,51*#			
Сумма	7,24±2,73	5,34±2,53	11,83±3,73	1,06±0,29*#	1,22±0,95*#			

Примечание: *- p<0,05 к 1-ой группе, × - p<0,05 ко 2-ой группе, # - p<0,05 к 3-ей группе.

фиксации Наибольшее смещение точки взора выявлено при фибровскулярных мембранах. В 5-й группе пациентов картирование фиксационного теста составляет $13,65^{\circ}\pm2,14^{\circ}$ (p₁₋₅<0,05, p₂₋₅<0,05, p₃₋₅<0,05), в 4-й группе - $12,11^{\circ}\pm4,62^{\circ}$ (p₂₋₄<0,05, p₃₋₄<0,05). Наименьшее смещение выявлено при формировании скрытой неоваскулярной мембраны, где данные фиксационного теста демонстрировали практически вариант нормы и составляли $0.38^{\circ}\pm0.24^{\circ}$. Этот факт подтверждал сохранность макулы и перспективность терапии. При развитии мембраны над уровнем ПЭпС (1-я группа) точка фиксации взора смещалась на 3,29°± 2,71°, при локализации патологического процесса уровне ПЭпС (2-я группа) на данные фиксационного теста составляли $2,14^{\circ}\pm2,05^{\circ}$.

При проведении сравнительного анализа морфологических изменений в макулярной области при различных типах XHB определялось

неоднородное изменение слоев, что индуцировалось разной локализацией неоваскулярной мембраны относительно интерфейса ПЭпС, а также преобладанием рубцовой ткани (табл. 3).

Наиболее значимая положительная корреляция морфологических показателей определялась при сравнительной оценке фоторецепторного слоя и общего профиля сетчатки. Подобная закономерность обусловлена зоной отека, распространяющейся на все слои сетчатки над интерфейсом ПЭпС. Максимальное увеличение общего профиля сетчатки определялось при формировании классической неоваскуляризации (1-я группа), смешанной (2-я группа) (р₂₋₃<0,05, р₂₋₄<0,05) и при активной фиброваскулярной мембране (5-я группа) (р₃₋₅<0,05, р₄₋₅<0,05). При скрытой неоваскуляризации (3-я группа) и неактивной фиброваскулярной мембране (4-я группа) высота общего профиля соответствовала варианту нормы.

Таблица 3 Сравнительная оценка морфологических показателей центрального отдела сетчатки при различных типах неоваскуляризации у пациентов с ВМД, мкм

 $n=269, M\pm\sigma$

	Морфологические показатели центрального отдела сетчатки при разных					
	типах ХНВ					
	Класси-	Смешанная	Скрытая	Фиброваску-	Активная	
Пока-	ческая	неоваску-	неоваску-	лярная мембрана	фибровас-	
затель	неовас-	лярная	лярная	низкой степени	кулярная	
	кулярная			активности	мембрана	
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	
Мембрана	43,21±	38,22±	-	156,73±	141,76±	
	15,73	16,05		84,98#×	42,91#×	
Фоторе-	134,01±	115,65±	63,26±	53,51±	125,46±	
цептор-	51,35	41,39	25,91*	32,57*	36,11# ν	
ный слой						
Слой над	324,32±	320,69±	228,78±	172,44±	317,79±	
мембра-	131,59	173,94	54,17	51,82	72,32	
ной						
Общий	367,22±	433,25±	228,78±	225,95±	443,24±	
профиль	122,84	91,39	54,17×	83,18×	132,91# ν	

Примечание: *- p<0,05 к 1-ой группе, \times - p<0,05 ко 2-ой группе, # - p<0,05 к 3-ей группе, ν - p<0,05 к 4-ой группе.

На основании корреляционного анализа функциональных и анатомических показателей сетчатки выявлена обратная корреляционная зависимость остроты зрения от диаметра неоваскулярной мембраны (r=-0,7; p<0,05), прямая сильная корреляционная зависимость локализации точки фиксации от диаметра неоваскулярной мембраны. Между показателями световой чувствительности сетчатки и диаметром неоваскулярной мембраны выявлена обратная корреляционная зависимость (r=-0,57; p<0,05).

Таким образом, тип неоваскуляризации и локализация ее относительно пигментного эпителия сетчатки определяют сохранность функциональных свойств фовеолярной зоны, что обусловлено несколькими факторами: преобладание процессов фиброзирования центрального отдела сетчатки; поражение пигментного эпителия сетчатки, как основного барьерного компонента, степень сохранности фоторецепторного компонента сетчатки.

Подобное различие определяет разный подход к терапии.

Устройство для интравитреального введения препаратов

Для упрощения проведения ИВВ препаратов предложено устройство для интравитреальных инъекций (патент на изобретение № 2480186 приоритет от 15.11.2011), обеспечивающее точную локализацию инъекции и оптимальное направление иглы для данной процедуры с фиксацией век и глазного яблока без использования других хирургических инструментов, сокращение времени ИВВ препарата, возможность использования любых моделей шприцев для ИВВ, контроль за проводимой процедурой, снижение ятрогенных воздействий на глазное яблоко (табл. 4).

Таблица 4 Сравнительный анализ использования методик различного хирургического доступа при проведении интравитреальных инъекций $n=392,\,M\pm\sigma$

	Исследуемые группы		
Характеристики	І-я группа	II-я группа	
Степень фиксации глазного яблока,	1,63±0,52	1,14±0,81	
баллы			
Распространение гипосфагмы, баллы	2,06±0,59	1,17±0,38	
Выход стекловидного тела, баллы	$0,63\pm0,49$	0,17±0,38	
Время инъекции, мин	$4,03\pm0,75$	1,46±0,51*	

Примечание: * - р<0,05 к І-й группе.

Новое устройство для интравитреального введения препаратов существенно изменяло ход проведения манипуляции. Отмечалось влияние не только на количественные параметры, такие как время проведения процедуры, но и на снижение ятрогенных повреждений, основанных на появлении гипосфагмы, выхода стекловидного тела. При сравнении всех исследуемых параметров, доказано преимущество использования предложенного устройства.

Влияние антивазопролиферативной терапии на морфофункциональные показатели центрального отдела сетчатки при различных типах формирования неоваскулярных мембран у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией

Проведено лечение 239-ти пациентов (239 глаз) путем ИВВ ранибизумаба в дозе 0,5 мг трехкратно с интервалом в 1 месяц. 36-ти пациентам 5-й группы (группа 5а) проводилось однократное введение препарата.

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с классической неоваскулярной мембраной (*1-я группа*) на фоне 3-х кратной антивазопролиферативной терапии определяется повышение световой

чувствительности центрального отдела сетчатки с $7,24\pm2,73$ дБ до $13,88\pm1,94$ дБ (p<0,05), остроты зрения с $0,34\pm0,18$ до $0,47\pm0,14$. Выявлена положительная динамика в виде линейной зависимости кратности введения препарата и функциональной активностью сетчатки.

При проведении фиксационного теста у пациентов с классической неоваскуляризацией выявлено смещение точки фиксации взора в центральный отдел - от $3,29^{\circ}\pm2,71^{\circ}$ до $1,39^{\circ}\pm0,91^{\circ}$ уже после первой инъекции. При последующих инъекциях положение точки фиксации взора практически не менялось.

На фоне трехкратного введения ранибизумаба определяется выраженное изменение морфологических параметров мембраны: снижение высоты до $14,39\pm9,83$ мкм (до лечения - $43,21\pm15,73$ мкм, p<0,05), общего профиля сетчатки от $367,22\pm122,84$ мкм до $253,44\pm118,44$ мкм.

У пациентов со смешанной ХНВ (2-я группа) после 3-х кратного ИВВ ранибизумаба установлено повышение световой чувствительности центрального отдела сетчатки с $5,34\pm2,53$ дБ до $10,87\pm2,51$ дБ (p<0,05), остроты зрения с $0,27\pm0,22$ до $0,41\pm0,17$.

Для пациентов со смешанной мембраной, в отличие от классической XHBM, была характерна линейная положительная динамика изменения точки фиксации взора, определяющаяся ее централизацией. После первой инъекции анти-VEGF препарата показатели фиксационного теста изменились в среднем от $2.14^{\circ}\pm2.05^{\circ}$ до $1.32^{\circ}\pm1.22^{\circ}$, после третьей - от $0.96^{\circ}\pm0.55^{\circ}$ до $0.25^{\circ}\pm0.12^{\circ}$ (p<0.05 в сравнения с показателями до лечения).

На фоне трехкратной терапии ранибизумабом у пациентов со смешанной неоваскуляризацией выявлялась редукция ХНВ: снижение $21,23\pm14,74$ (до лечения $38,22\pm16,05$ высоты ДО MKM мкм). Фоторецепторный слой на фоне антивазопролиферативной терапии приобрел, практически, нормальные показатели, его высота составляла 66,78±19,74 мкм (до лечения - 115,65±41,39 мкм, p<0,05). На фоне всего курса антивазопролиферативной терапии высота отслойки ПЭпС уменьшилась практически в 4 раза с $102,89\pm39,34$ мкм до $25,09\pm12,82$ мкм (p<0,05).

При оценке эффективности антивазопролиферативной терапии у пациентов со скрытой неоваскулярной мембраной (*3-я группа*) выявлено отсутствие статистически достоверных изменений морфологических и функциональных показателей центрального отдела сетчатки.

При формировании активной фиброваскулярной мембраны (*5-я группа*) установлено повышение световой чувствительности центрального отдела сетчатки с $1,22\pm0,95$ дБ до $3,97\pm1,21$ дБ (p<0,05) при 3-х кратном использовании блокаторов ангиогенеза, остроты зрения - с $0,08\pm0,06$ до $0,11\pm0,05$.

После первой инъекции ранибизумаба показатели фиксационного теста изменились в среднем с $12,11^{\circ}\pm4,62^{\circ}$ до $6,24^{\circ}\pm3,66^{\circ}$, при последующих инъекциях положение точки фиксации практически не менялось и оставалось на указанном уровне.

Высота мембраны на фоне трехкратного интравитреального введения ранибизумаба уменьшилась до 113,03±42,17 мкм, в сравнении с данными до проведенной терапии (141,76±42,91 мкм). В некоторых участках сетчатки выявлена редукция мембраны (p<0,05). На фоне проведенного лечения высота фоторецепторного слоя приблизилась к физиологическим значениям и составила $63,44\pm23,85$ мкм, статистически значимо (p<0,05) отличаясь от параметров до лечения (125,46±36,11 мкм). После проведенного лечения общий профиль сетчатки уменьшился до 228,84±94,48 мкм (до лечения – 443,24±132,91 мкм, p<0,05). При формировании активной фиброваскулярной мембраны максимальный эффект от антивазопролиферативной терапии выявлен после одной инъекции анти-VEGF препарата, последующее ранибизумаба световой введение не повышало чувствительности центрального отдела сетчатки. Эффективность антивазопролиферативной терапии сохранялась в течение 3-х месяцев, что демонстрируют результаты в группе 5а — стабилизация морфофункциональных показателей центрального отдела сетчатки после однократного введения препарата, что определяет режим ИВВ ранибизумаба при активной фиброваскулярной мембране у пациентов с ВМД — одна инъекция в 3 месяца.

Оценка влияния антивазопролиферативной терапии на морфофункциональные показатели центрального отдела сетчатки у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией в отдаленный период

Для оценки продолжительности эффекта антивазопролиферативной терапии была произведена оценка морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки у пациентов с ВМД в сроки: 6, 12, 24 месяца после ее проведения (табл. 5).

Выявлено, что при классической хориоидальной неоваскуляризации через 6 месяцев после 3-й инъекции ранибизумаба только у 12% пациентов определялся рецидив активности ХНВ (9 человек), через 12 и 24 месяца наблюдения - по 2 человека (3%) соответственно.

При этом суммарная световая чувствительность макулярной зоны у пациентов с реактивацией ХНВ снизилась в среднем до 8,36±3,42 дБ, острота зрения - до 0,27±0,21. У 63 пациентов (83%) выявлена стабилизация морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки. Острота зрения при этом сохранилась на уровне раннего послеоперационного периода и составила в среднем 0,61±0,27, световая чувствительность соответствовала данным, регистрируемым после всего курса антивазопролиферативной терапии – 14,2±2,47 дБ.

Подобные изменения выявлены и у пациентов при формировании активной фиброваскулярной мембраны. Через 6 месяцев после проведения антивазопролиферативного лечения рецидив активности неоваскуляризации

в обеих подгруппах выявлен у 6-ти человек (9%), через 2 года — у 4-х (7%). Суммарная световая чувствительность при этом значительно снизилась в среднем до $1,14\pm0,65$ дБ (p<0,05), острота зрения до $0,06\pm0,03$. У 55-ти пациентов (82%) выявлена стабилизация процесса: острота зрения соответствовала в среднем $0,21\pm0,13$, световая чувствительность - $4,15\pm2,73$ дБ.

Таблица 5 Динамика остроты зрения и количества рецидивов у пациентов с различными типами хориоидальной неоваскуляризации после антивазопролиферативной терапии

 $M\pm\sigma$

	Срок наблюдения				
Тип неоваскулярной	До лечения	После	Через 6	Через 12	Через 24
мембраны		третьей	месяцев	месяцев	месяца
		инъекции			
Классическая	Рецидив	активности не	оваскулярной	і мембраны, (а	абс./ %)
неоваскулярная			9/12%	2/3%	2/3%
мембрана		Острота зрения			
n=76	$0,34\pm0,18$	$0,47\pm0,14$	$0,52\pm0,21$	0,41±0,19	$0,56\pm0,31$
Смешанная	Рецидив	активности не	оваскулярной	і мембраны, (а	абс./%)
неоваскулярная			15/29%	14/37%	16/67%
мембрана		Oc	строта зрения		
n=53	$0,27\pm0,22$	0,41±0,17	$0,32\pm0,24$	0,21±0,19	0,26±0,15
Активная	Рецидив активности неоваскулярной мембраны, (абс./%)				абс./%)
фиброваскулярная			6/9%	2/3%	4/7%
мембрана	Острота зрения				
n=31	$0,08\pm0,06$	$0,11\pm0,05$	$0,15\pm0,11$	0,19±0,12	$0,17\pm0,09$

Эффективность антивазопролиферативной терапии у пациентов с классической неоваскуляризацией определялась локализацией процесса - над ПЭпС, что обеспечивало максимальное проникновение препарата к пораженной зоне.

При формировании смешанной XHB количество рецидивов было значительно выше: 15 человек (29%) - через 6 месяцев после лечения, 16 человек (67%) - через 2 года после терапии. При этом выявлено снижение остроты зрения до уровня, который определялся на дооперационном этапе - в среднем 0,24±0,18 и световой чувствительности - до 5,84±1,88 дБ. У 8-ми

человек (15%) выявлена стабилизация процесса и функциональных показателей центрального отдела сетчатки: острота зрения сохранялась на уровне в среднем 0,37±0,22, световая чувствительность - 9,18±3,44 дБ. Сложность терапии смешанной ХНВ определяется частичной субпигментной локализацией, приводящей к высокому уровню рецидивов.

Всем пациентам при рецидиве активности XHB проводилась антивазопролиферативная терапия согласно предложенной схеме.

Иммунологический профиль при возрастной макулярной дегенерации

У пациентов с ВМД было определено содержание IL-1β, IL-6, IL-18, VEGF, PEDF во влаге передней камеры глаза и периферической крови. Изменения концентрации IL-18, PEDF во влаге передней камеры глаза пациентов с ВМД выявлено не было.

В качестве иммунологических показателей дифференциальной диагностики различных типов XHB были определены следующие цитокины: IL-1β, IL-6, VEGF, концентрация которых относительно друг друга зависела от локализации неоваскулярной мембраны и процессов фиброзирования (табл. 6). Повышение IL-1β и IL-6 выявлено при распространении патологического процесса под интерфейс ПЭпС – смешанная XHB. При этом значения ростового фактора новообразованных сосудов снижалось при формировании смешанной неоваскуляризации с последующей депрессией показателей при присоединении процессов фиброзирования.

У пациентов с классической XHB уровень VEGF во влаге передней камеры глаза соответствовал $722,1\pm48,4$ пг/мл, концентрация фактора роста эндотелия сосудов всегда была более 650 пг/мл. У пациентов со смешанной XHB концентрация фактора роста эндотелия сосудов была в пределах 300-400 пг/мл, в среднем - $353,3\pm20,8$ пг/мл. У пациентов с активной

фиброваскулярной XHB уровень VEGF был менее 160 пг/мл, в среднем - $120,2\pm24,1$ пг/мл.

При развитии неоваскуляризации в центральном отделе сетчатки патологические изменения в периферической крови отсутствовали.

Таблица 6

Иммунологические показатели влаги передней камеры глаза пациентов с XHB на фоне ВМД при проведении дифференциальной диагностики различных типов неоваскуляризации, пг/мл

 $n=22, M\pm\sigma$

Тип ХНВ	Иммунологические показатели			
	IL-1β	IL-6	VEGF	
Классическая	$1,422 \pm 0,435$	$2,346 \pm 0,756$	$722,141 \pm 48,479$	
(группа 1а)				
Смешанная	2,667± 0,489*	4,674± 1,27*	353,37± 20,819*	
(группа 2а)				
Активная	$1,327 \pm 0,706$	$1,79\pm0,872$	120,216± 24,074*#	
фиброваскулярная				
(группа 3а)				

Примечание: *- p<0,05 к группе 1а, #- p₁₋₃<0,05 к группе 2а.

При проведении терапии блокаторами ангиогенеза у пациентов с классической неоваскулярной мембраной при ВМД происходило достоверное снижение уровня IL-1 β с 1,422 \pm 0,435 пг/мл до 0,638 \pm 0,209 пг/мл (p<0,05), IL-6 с 2,346 \pm 0,756 пг/мл до 0,46 \pm 0,119 пг/мл и VEGF с 722,141 \pm 48,479 пг/мл до 230,918 \pm 27,983 пг/мл (p<0,05) во влаге передней камеры глаза, у пациентов со смешанной неоваскулярной мембраной при ВМД зафиксировано достоверное снижение IL-6 с 4,674 \pm 1,27 пг/мл до 1,957 \pm 0,800 пг/мл (p<0,05) и VEGF с 353,37 \pm 20,819 пг/мл до 223,423 \pm 35,624 пг/мл (p<0,05) во влаге передней камеры глаза.

При формировании активной фиброваскулярной мембраны (группа 3а), линейной зависимости изменения цитокинового профиля от количества инравитреальных инъекций выявлено не было. Так, концентрация IL-1β после первого курса антивазопролиферативной терапии уменьшилась до 0,56±0,05 пг/мл (до лечения - 1,327±0,706 пг/мл, p<0,05), но снова

повысилась после второго курса терапии практически до исходных значений, что подтверждается динамикой функциональных параметров центрального отдела сетчатки: повышение световой чувствительности после первого курса антивазопролиферативной терапии и понижение после второго.

Оперативное лечение скрытой неоваскулярной мембраны с высокой отслойкой пигментного эпителия

С целью оперативного лечения пациентов со скрытой ХНВ предложен способ хирургического лечения (заявка на патент № 2013127058 от 13.06.2013 г.). Технический результат при использовании изобретения — снижение просачивания в макулярную зону с депрессией активности неоваскуляризации. Сформированы следующие группы: 3.1 группа — 18 человек (18 глаз) — пациенты с высокой отслойкой ПЭпС и скрытой ХНВ, которым оперативное лечение проводилось по предложенной методике; 3.2 группа — 15 человек (15 глаз) — пациенты с высокой отслойкой ПЭпС и скрытой ХНВ, которым проводилось однократное дренирование высокой отслойки ПЭпС. 3.3 группа — 33 человека (33 глаза) — пациенты с высокой отслойкой ПЭпС и скрытой ХНВ, которым оперативное лечение не проводилось (данные до операции) — контроль.

Ha Предлагаемый способ осуществляли следующим образом. дооперационном этапе пациенту проводили микропериметрию ДЛЯ определения локализации точки фиксации и функционально активной зоны Витреоретинальное вмешательство объеме сетчатки. выполняли В субтотальной витрэктомии с использованием трехпортовой хирургии 25g. Высокую отслойку пигментного эпителия дренировали хирургическим ретинальным шпателем в функционально низкой зоне, согласно данным микропериметрии. Ретинотомию закрывали лазерными коагулятами парацентрально. Витреальную полость тампонировали воздухом. При полной замене жидкости на воздух в воздушную помпу добавляли 2 мл газа SF6 для пролонгированного эффекта макулопексии. После проведения оперативного лечения проводили инъекцию ранибизумаба в дозе 0,5 мг в витреальную Препарат скапливался витреальной полость. на дне полости, что обеспечивало высокую его концентрацию в макулярной зоне. В первые сутки после операции пациенты принимали вынужденное положение «на спине» для достижения максимальной концентрации антивазопролиферативного препарата в проекции неоваскулярной мембраны, последующие три дня пациенты занимали вынужденное положение «на животе» или «вниз лицом», что обеспечивало достаточную терапевтическую ретинопексию центрального отдела сетчатки.

Результаты хирургического лечения

При проведении микропериметрии пациентам группы 3.1 (18 глаз) выявлена положительная динамика функциональных показателей. На фоне оперативного лечения выявлено повышение суммарной световой чувствительности сетчатки в среднем до 17.9 ± 2.16 дБ через 3 месяца после вмешательства (табл. 7).

Таблица 7 Динамика показателей функциональной активности центрального отдела сетчатки у пациентов с высокой отслойкой ПЭпС и скрытой ХНВ на фоне дренирования отслойки ПЭпС и ИВВ антивазопролиферативного препарата, дБ

 $M + \sigma$

Ο±ΙVI								
	Показатели световой чувствительности центрального отдела							
Зона		сетчатки						
исследования	До операции	Через 1 месяц	Через 2	Через 3 месяца				
			месяца					
	n=33	n=33						
I зона	14,79±2,11	18,14±2,32	$18,12\pm5,42$	18,4±2,15				
II зона	9,42±2,79	15,21±2,54	13,91±2,77	13,92±4,11				
III зона	10,46±3,74	$11,93 \pm 2,78$	$11,6 \pm 3,12$	$12,24 \pm 3,81$				
IV зона	11,31±2,34	$12,27 \pm 4,42$	$12,19 \pm 4,11$	$12,6 \pm 3,88$				
Суммарное	$11,83\pm 3,73$	$15,1 \pm 2,79$	$18,13\pm 3,42$	$17,9 \pm 2,16$				
значение								

Через 1 месяц после оперативного лечения световая активность центрального отдела сетчатки повысилась в среднем до $15,1\pm2,79$ дБ, через 2 месяца — до $18,13\pm3,42$ дБ. Таким образом, на фоне оперативного лечения выявлена стабильная тенденция к повышению функциональной активности центрального отдела сетчатки, наблюдаемая на протяжении 3-x месяцев с максимальным подъемом световой чувствительности через 2 месяца.

В группе 3.2 (табл. 8) суммарная световая чувствительность сетчатки через 3 месяца после оперативного лечения не отличалась от результатов до операции и была ниже показателей опытной группы в 1,7 раз (р_{3.1-3.2}<0,05).

Таблица 8 Динамика показателей функциональной активности центрального отдела сетчатки у пациентов с высокой отслойкой ПЭпС и скрытой ХНВ на фоне дренирования отслойки ПЭпС, дБ

M±σ								
	Значения функциональной активности центрального отдела							
Зона		сет	тчатки					
исследования	До операции	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца				
	n=33	n=33						
I зона	14,79±2,11 13,59±2,42 12,15±4,32 12,38=							
II зона	9,42±2,79	9,42±2,79 12,57±3,72 9,09±2,11* 9						
III зона	10,46±3,74	0,46±3,74 10,93±5,15 10,04±3,64		8,92±4,82				
IV зона	$11,31\pm2,34$ $11,52\pm3,16$ $9,24\pm3,$		$9,24 \pm 3,16$	$8,59 \pm 1,93$				
Суммарное	$11,83\pm 3,73$	11,83 \pm 3,73						
значение								

Примечание: p<0,05 к значениям группы 3.1 (табл. 7.)

Отсутствие положительной динамики у пациентов данной группы выявлено уже через 1 месяц после оперативного лечения: суммарная функциональная активность была в 1,2 раз ниже показателей группы 3.1, через 2 месяца - в 1,75 раз (р_{3.1-3.2}<0,05). Таким образом, при проведении изолированного дренирования высокой отслойки ПЭпС положительная динамика функциональных показателей не выявлена.

Через 1 месяц после оперативного лечения у пациентов группы 3.1 выявлено резкое снижение высоты отслойки ПЭпС: экранированная часть составила в среднем $21,24\pm19,85$ мкм (до лечения - $347,18\pm103,45$ мкм, $p_{3.1}$ -

 $_{3.3}$ <0,05,), через 2 месяца - 11,29±9,36 мкм ($p_{3.1-3.3}$ <0,05), через 3 месяца - 11,14±10,19 мкм ($p_{3.1-3.3}$ <0,05). При динамическом наблюдении выявлено отсутствие отслойки ПЭпС (рис. 1).

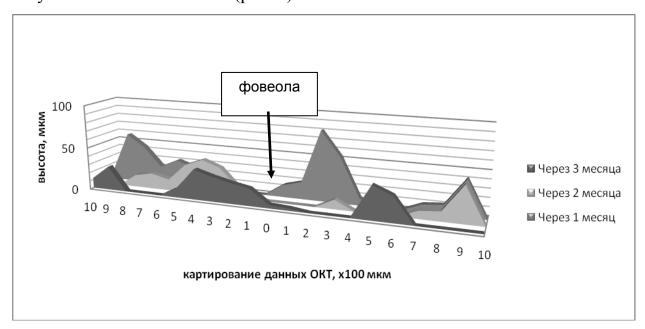


Рис. 1. Динамика морфологических показателей экранированной части центрального отдела сетчатки у пациентов с высокой отслойкой ПЭпС и скрытой ХНВ на фоне дренирования отслойки ПЭпС и ИВВ антивазопролиферативного препарата Примечание: 0 — центральная часть макулярной зоны, 1-10 — периферическая часть с пошаговым делением по 100 мкм. Отсутствие отрицательной динамики отслойки ПЭпС

При использовании оперативного лечения без антивазопролиферативного компонента (группа 3.2) через 1 месяц выявлено резкое снижение высоты отслойки ПЭпС в среднем до $17,95\pm12,48$ мкм ($p_{3.2-3.3}>0,05$). Тем не менее, при дальнейшем наблюдении отмечалось увеличение отслойки пигментного листка. Через 2 месяца высота отслойки ПЭпС составила в среднем $95,65\pm44,39$ мкм ($p_{3.1-3.2}$, $p_{3.2-3.3}<0,05$), через 3 месяца - $349,27\pm117,82$ мкм ($p_{3.1-3.2}<0,05$). В результате динамического наблюдения установлено, что через 3 месяца после оперативного лечения высота отслойки ПЭпС приняла первоначальное значение, как и на дооперационном этапе (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа морфофункциональных показателей выявлена прямая связь между высотой отслойки ПЭпС и

световой чувствительностью центральных секторов (r= 0,64; p<0,05). Так, в группе 3.2 по мере развития рецидива наблюдалось снижение функциональной активности I и II зон сетчатки. В то же время, сохранность световой чувствительности в группе 3.1 была обусловлена снижением активности XHB, которая выглядела на снимках ОКТ, как снижение отслойки ПЭпС.

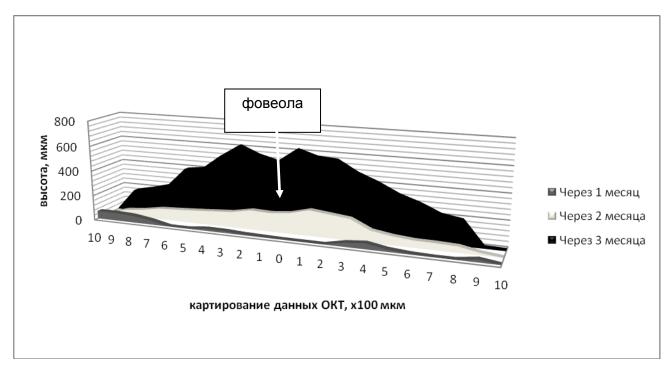


Рис. 2. Динамика морфологических показателей экранированной части центрального отдела сетчатки у пациентов с высокой отслойкой ПЭпС и скрытой XHB на фоне дренирования отслойки ПЭпС

Примечание: 0 — центральная часть макулярной зоны, 1-10 — периферическая часть с пошаговым делением по 100 мкм. Увеличение отслойки ПЭпс

Оперативное лечение фиброваскулярной мембраны низкой степени активности

С целью анализа результатов оперативного лечения пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности по предложенной методике (заявка на патент N_2 2013157967 от 25.12.2013 г., положительное решение о выдаче патента от 20.10.2014 г.) были

сформированы следующие группы: 4.1 группа — 7 человек (7 глаз) с фиброваскулярной ХНВМ, которым оперативное лечение проводилось по предложенной методике; 4.2 группа — 8 человек (8 глаз) с фиброваскулярной ХНВМ, которым удаление мембраны осуществлялось без пересадки пигментного эпителия. Группой контроля были данные до оперативного лечения — 30 человек (30 глаз) — 4.3 группа.

Особенностью оперативного лечения разработанная являлась модификация техники пересадки пигментного слоя радужки. В данное исследование были включены пациенты с артифакией. Имплантируемый пигмент брали из базальной колобомы радужной оболочки. Для этого формировали базальную колобому. Удаленную часть радужки расщепляли механическим путем в чашке Петри в 0,85%-2 мл физиологического раствора. Полученную суспензию собирали длинноконечным шприцем (Hamilton Bonaduz AG) и вводили в сформированный ретинальный карман в зону удаления ХНВ. В витреальную полость вводили перфторорганичекое соединение ПФОС для макулопексии. Зону ретинотомии ограничивали с использованием эндолазеркоагуляции сетчатки (мощность – 110 мВт) нанесением коагулятов в 2 ряда с каждой стороны. Проводили замену ПФОС на воздух.

При проведении микропериметрии установлены низкие показатели световой чувствительности центрального отдела сетчатки во всех группах. При этом суммарная величина функциональной активности в группе 4.1, где использовалась методика пересадки клеток ПЭпС, была в 2,57 раз выше, чем в группе 4.2 (табл. 9), в которой использовалась индифферентная экстракция фироваскулярной мембраны (р_{4.1-4.2}<0,05). При использовании методики частичного восстановления пигментного листка световая чувствительность в центральной (I) зоне была в 2,42 раза выше, чем у пациентов группы 4.2. Низкий функциональный результат при использовании различных методов оперативного лечения был обусловлен выраженным поражением

фоторецепторного компонента сетчатки. Тем не менее, статистически достоверная разница при использовании методики с частичным восстановлением ПЭпС демонстрирует преимущество данной технологии.

Таблица 9 Показатели функциональной активности центрального отдела сетчатки у пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности на фоне различных методов оперативного лечения, дБ

 $M\pm\sigma$ Значения функциональной активности центрального отдела Зона сетчатки исследования группа 4.1 группа 4.2 группа 4.3 n=7n=8n=30 $\overline{1,84}\pm0,72$ $0.76\pm0.31*$ $0,75\pm0,64$ I зона II зона $1,61\pm1,14$ $1,13\pm0,82$ 0.83 ± 0.43 III зона $2,33\pm0,81$ $1,2\pm0,52$ 1,67±1,19 2,38±1,31 1,28±1,02 $1,68\pm0.93$ IV зона Суммарное $2,36\pm0,92$ $0,92\pm0,34*$ $1,06\pm0,29$

Примечание: p<0,05 к значениям группы 4.1

значение

пациентов с частичным восстановлением ПЭпС (группа 4.1) У фоторецепторный слой соответствовал $32,92\pm24,15$ мкм ($p_{4,1-4,3}>0,05$, до лечения -53,51±32,57мкм). Волнообразная оперативного структура фоторецепторного компонента с выраженной дисперсией показателей демонстрировала появление участков атрофии. Этот факт доказывает падение некоторых показателей световой чувствительности до нулевой отметки. Зона ПЭпС соответствовала $13,97\pm11,22$ мкм ($p_{4,1-4,3}<0,05$, до оперативного лечения фиброваскулярная мембрана составила 156,73±84,98 мкм). Частично восстановленный пигментный слой сетчатки представлял относительно ровное образование с отсутствием высокой дисперсии значений. При анализе клеточного слоя, выявлена его деструктуризация, среднее значение составило 95,71 \pm 42,64 мкм (р_{4,1-4,3}<0,05, до оперативного лечения - 172,44±51,82 мкм) (рис. 3).

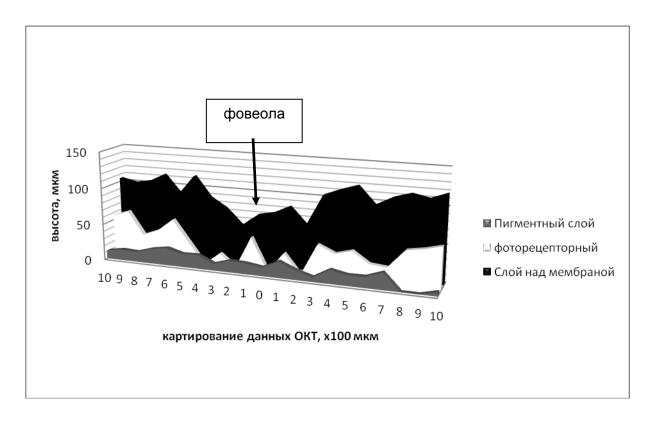


Рис. 3. Динамика морфологических показателей центрального отдела сетчатки у пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности на фоне удаления мембраны и частичного восстановления ПЭПС

Применание: 0 — центральная насть макулярной зоны 1-10 — периферинеская насть с

Примечание: 0 — центральная часть макулярной зоны, 1-10 — периферическая часть с пошаговым делением по 100 мкм. Появление пигментного слоя

При оперативном лечении пациентов без восстановления ПЭпС (группа 4.2) выявлено, что высота фоторецепторного слоя соответствовала после операции $25,33\pm11,86$ мкм ($p_{4.2-4.3}>0,05$, до оперативного лечения - $53,51\pm32,57$ мкм). Участки с полной атрофией встречались чаще, чем в группе 4.1 (рис. 4). Гиперрефлективное образование в области интерфейса ПЭпС после экстракции мембраны соответствовало $3,07\pm2,47$ мкм ($p_{4.2-4.3}<0,05$, до оперативного лечения фиброваскулярная мембрана составила $156,73\pm84,98$ мкм).

В группе 4.1 при частичном восстановлении ПЭпС выявлено изменение точки фиксации взора с тенденцией к ее централизации – $6,35^{\circ}\pm3,42^{\circ}$ (р_{4.1-4.3}<0,05, до оперативного лечения - $12,11^{\circ}\pm4,62^{\circ}$). В группе 4.2 изменений точки фиксации взора не выявлено.

Учитывая то, что восстановление ПЭпС в данной группе пациентов не проводилось, это образование являлось остатками ХНВ или ПЭпС. Суммарный клеточный слой сетчатки в данной группе пациентов был деструктурирован, его высота составила $91,10\pm36,82$ мкм ($p_{4.2-4.3}<0,05$, до оперативного лечения - $172,44\pm51,82$ мкм).

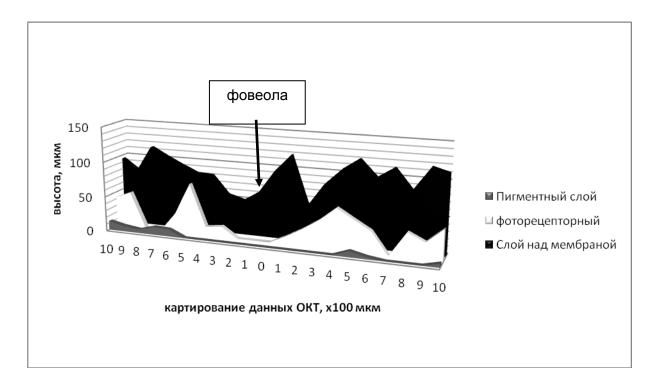


Рис. 4. Динамика морфологических показателей центрального отдела сетчатки у пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности на фоне удаления мембраны

Примечание: 0 — центральная часть макулярной зоны, 1-10 — периферическая часть с пошаговым делением по 100 мкм. Отсутствие пигментного слоя

Таким образом, при удалении фиброваскулярной мембраны без пересадки пигментных клеток у пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности на фоне ВМД определялась более выраженная атрофия фоторецепторного слоя, нивелирование фиброзной ткани с деструктуризацией суммарного клеточного слоя. При использовании методики экстракции XHBM с частичным восстановлением пигментного листка сетчатки выявлены более высокие морфофункциональные показатели.

Оценка влияния различных методов оперативного лечения на морфофункциональные параметры центрального отдела сетчатки у пациентов со скрытой неоваскулярной и фиброваскулярной мембраной низкой степени активности в отдаленный период

Для оценки продолжительности эффективности оперативного лечения скрытой ХНВ был произведен анализ рецидивов активности мембраны после оперативного лечения в период 6, 9, 12 месяцев после оперативного лечения (табл. 10). Выявлено, что при оперативном лечении скрытой неоваскулярной ХНВ с использованием дренирования отслойки ПЭпС и ИВВ ранибизумаба острота зрения у пациентов остается на всем протяжении наблюдения на высоком уровне: 0,71±0,21 — через 9 месяцев после оперативного лечения, 0,67±0,19 — через 12 месяцев. При этом рецидив субпигментной активности ХНВ наблюдался у 2-х человек (11%) - через 6 месяцев после операции, у 1-го (7%) - через 12 месяцев. Световая чувствительность у этих пациентов составила - 14,51±2,83 дБ, острота зрения - 0,47±0,22. У 4-х пациентов (23%) после оперативного лечения через 12 месяцев скрытая ХНВ перешла в смешанную форму, что было обусловлено контактом ХНВ и ПЭпС в послеоперационном периоде. В этом случае потребовалось проведение антивазопролиферативной терапии.

Тем не менее, через 1 год после оперативного лечения у 14-ти пациентов (78%) выявлено ингибирование активности субпигментной ХНВМ с повышением световой чувствительности до 18.3 ± 3.24 дБ, остроты зрения до 0.71 ± 0.22 .

Через 1 год после оперативного лечения пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности с частичным восстановлением ПЭпС острота зрения улучшилась - до 0,1±0,09, рецидив развития ХНВ был выявлен у 1-го пациента (14%), как появление классической неоваскулярной мембраны. Локализация новой точки ХНВ

находилась парацентрально. Пациенту была проведена антивазопролиферативная терапия.

У 6-ти пациентов (86%) была выявлена стабилизация процесса с сохранением световой чувствительности на уровне 3,11±1,43 дБ.

Таблица 10 Динамика остроты зрения и количества рецидивов у пациентов с различными типами хориоидальной неоваскуляризации после оперативного лечения

 $M\pm\sigma$

	Срок наблюдения					
Тип	До лечения	Через 3	Через 6	Через 9	Через 12	
неоваскулярной		месяца	месяцев	месяцев	месяцев	
мембраны						
Скрытая	Рецидив	активности не	оваскулярной	і мембраны (а	5c./%)	
неоваскулярная		2/11% 1/6% 1/7%				
мембрана		Oc	трота зрения			
	0,51±0,19	0,62±0,17	$0,59\pm0,24$	0,71±0,21	$0,67\pm0,19$	
Фиброваскулярная	Рецидив	активности не	оваскулярной	і мембраны (а	5c./%)	
мембрана низкой			0	0	1/14%	
степени	Острота зрения					
активности	0.03 ± 0.02 0.04 ± 0.03 0.06 ± 0.03 0.08 ± 0.06 0.1 ± 0.09					

Таким образом, оперативное лечение центрального отдела сетчатки при формировании скрытой хориоидальной неоваскуляризации и фиброваскулярной мембраны низкой степени активности у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией способствует стабилизации процесса в отдаленный период наблюдения, что проявлялось низким уровнем рецидива и сохранностью показателей функциональной активности сетчатки.

Алгоритм ведения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией

Нами предложен алгоритм лечения пациентов с различными типами XHB на фоне ВМД, отличающийся тем, что стандартный режим дозирования антивазопролиферативного препарата, в количестве 3 инъекций с интервалом через 1 месяц в дозе 0,5 мг в качестве ИВВ, может быть

использован при классической и смешанной неоваскуляризации у пациентов с ВМД. При скрытой неоваскулярной мембране с формированием зоны экранирования эффективным методом лечения является дренирование отслойки ПЭпС с одномоментным интравитреальным введением блокаторов ангиогенеза в воздушную помпу. Активная фиброваскулярная мембрана компонента: фиброзная включает два основных ткань, зона отека. Нивелирование отека возможно при использовании однократного ИВВ **VEGF** 3 блокаторов В течение месяцев. При формировании фиброваскулярной мембраны низкой степени активности у пациентов с ВМД методом выбора является экстракция фиброзной ткани с частичным восстановлением пигментного листка сетчатки (рис. 5).

Таким образом, на основе полученных в настоящем исследовании собственных результатов, основанных на разносторонних технологических разработках, современных методах диагностики и лечения, морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки пациентов с различными типами хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации в динамике создан алгоритм ведения пациентов, позволяющий достичь высоких клинико-функциональных результатов в подавляющем проценте случаев и, тем самым, значительно улучшить медицинскую и социальную реабилитацию, а также качество жизни данного контингента. При внедрение клиническую ЭТОМ В практику усовершенствованных методов диагностики на основе картирования морфологических параметров центрального отдела сетчатки, а так же создание дифференциального подхода использования микроинвазивных витреоретинальных технологий макулярной хирургии, демонстрирующего высокую результативность при длительном динамическом наблюдении, дают основания рекомендовать их для широкого внедрения в клиническую практику.

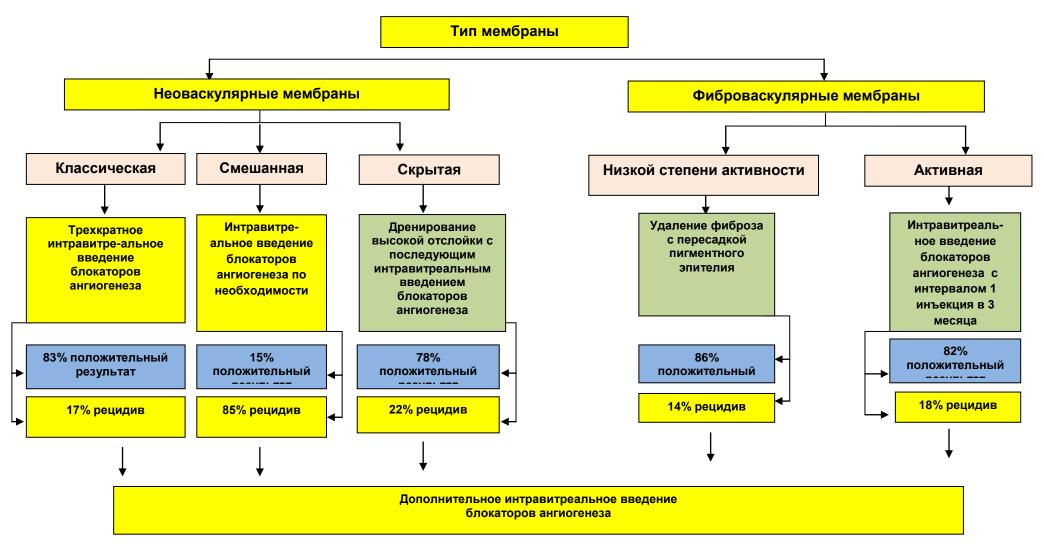


Рис. 5. Алгоритм дифференцированного подхода к хирургическому лечению пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации

ВЫВОДЫ

- 1. Разработанная и внедренная в практику морфометрическая программа, позволяет проводить динамический анализ морфологических параметров различных структур макулярной зоны пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на основе картирования данных оптической когерентной томографии.
- 2. Морфофункциональные параметры макулярной области у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией зависят от типа неоваскулярной мембраны и ее локализации относительно пигментного эпителия сетчатки, определяющиеся снижением функциональных параметров во всех зонах при мембраны, развитии фиброваскулярной классической И смешанной хориоидальной неоваскуляризации, сохранностью функциональных параметров при формировании скрытой неоваскулярной мембраны; при этом выявлена обратная корреляционная зависимость локализации фиксации взора (r=-0,7; p<0,05) с показателями световой чувствительности (r=-0.57; p<0.05) макулярной зоны и типом мембраны.
- 3. Разработанное устройство для интравитреального введения препаратов у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией способствует уменьшению образования гипосфагмы в 5 раз, выхода стекловидного тела из витреальной полости в 3,1 раз, ускорению времени проведения оперативного лечения в 2,7 раз в сравнении с использованием стандартной методики интравитреального доступа.
- 4. Предложенный режим проведения антивазопролиферативной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: три интравитреальные инъекции с интервалом в один месяц при развитии классической неоваскуляризации, инъекции по мере необходимости при развитии смешанной неоваскуляризации, интравитреальное введение с частотой одна инъекция в 3 месяца при активной фиброваскулярной мембране позволяет стабилизировать морфофункциональные параметры макулярной зоны. При

скрытой хориоидальной неоваскуляризации и фиброваскулярной мембране низкой степени активности у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией антивазопролиферативная терапия не эффективна.

- 5. Установлено, что дисбаланс уровней IL-1β, IL-6, VEGF при неизменном содержании IL-18, PEDF во влаге передней камеры глаза у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией сопряжен с типом хориоидальной неоваскуляризации. Концентрация VEGF при классической неоваскулярной мембране составляет более 650 пг/мл, смешанной в пределах 300-400 пг/мл, активной фиброваскулярной менее 160 пг/мл.
- 6. Эффективность антивазопролиферативной терапии у пациентов с макулярной дегенерацией возрастной определяется достоверным **VEGF** IL-1 β , IL-6, уменьшением содержания при классической неоваскулярной мембране; уменьшением IL-6, VEGF при смешанной неоваскулярной мембране; уменьшением IL-1β, повышением PEDF только после одной инъекции при активной фиброваскулярной мембране.
- 7. Разработанная методика лечения скрытой неоваскулярной мембраны у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на основе воздействия на субпигментную зону и хориоидальную неоваскуляризацию обеспечивает доступ препарата к точке-мишени и повышает тем самым эффективность его воздействия, что выражается в уменьшении высоты отслойки пигментного эпителия сетчатки в 78% случаев, сохранении суммарной световой чувствительности центрального отдела сетчатки в среднем до $18,3 \pm 3,24$ дБ, остроты зрения до $0,71\pm0,22$.
- 8. Разработанная методика лечения фиброваскулярной мембраны низкой степени активности у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на фиброзной основе экстракции ткани c частичным восстановлением пигментного эпителия сетчатки обеспечивает централизацию точки $6.35^{\circ} \pm 3.42^{\circ}$ повышение суммарной фиксации взора световой ДО чувствительности макулярной области до 3,11±1,43 дБ в 86% случаев.

9. Предложенный алгоритм дифференциального лечения пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией при возрастной макулярной дегенерации позволяет определить метод терапии в зависимости от типа и локализации неоваскулярной мембраны с целью уменьшения числа рецидивов и повышения функциональной активности центрального отдела сетчатки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. При проведении оценки макулярной зоны пациентов с возрастной макулярной дегенерацией с целью определения типа, динамики развития хориоидальной неоваскуляризации целесообразно проведение морфометрии с использованием специального программного обеспечения, которое дает объективную оценку пораженного участка сетчатки.
- 2. При проведении диагностики различных типов хориоидальной неоваскуляризации основными дифференциальными критериями являются световая чувствительность центрального отдела сетчатки, изменение общего профиля фовеолы, пигментного листка, фоторецепторного компонента, что определяет необходимость проведения корреляционного анализа данных микропериметрии, флуоресцентной ангиографии, оптической когерентной томографии.
- 3. Антивазопролиферативную терапию у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией рекомендуется применять: три интравитреальные инъекции с интервалом в один месяц при развитии классической неоваскуляризации, инъекции по мере необходимости при развитии смешанной неоваскуляризации, интравитреальное введение с частотой одна инъекция в 3 месяца при активной фиброваскулярной мембране. При рецидиве антивазопролиферативную терапию необходимо продолжить до стабилизации морфофункциональных параметров.
- 4. При скрытой хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с

возрастной макулярной дегенерацией эффективна методика дренирования отслойки пигментного эпителия сетчатки cодномоментным интравитреальным введением блокаторов ангиогенеза в газовоздушную витреальной помпу полости ДЛЯ проникновения препарата К патологическому очагу.

- 5. При фиброваскулярной мембраной низкой степени активности у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией целесообразно использовать методику экстракции фиброзной ткани с частичным восстановлением зоны пигментного эпителия сетчатки для повышения функциональных параметров центрального отдела сетчатки.
- 6. В качестве дополнительных диагностических процедур при проведении дифференциации хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией рекомендуется исследование ровня IL-1β, IL-6, VEGF во влаге передней камеры глаза, концентрация которых зависит от локализации неоваскулярной мембраны, присутствия процессов фиброзирования и определяет направленность патогенетического процесса. У пациентов с возрастной макулярной дегенерацией во влаге передней камеры глаза уровень VEGF всегда более 650 пг/мл при формировании классической хориоидальной неоваскуляризации, в пределах 300-400 пг/мл при смешанной хориоидальной неоваскуляризации, менее 160 пг/мл при активной фиброваскулярной мембране в центральном отделе сетчатки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации <u>Монография</u>

Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация // М.: Апрель, 2013. — 196 с.

Патенты РФ на изобретение

- 1. Устройство для интравитреального введения препарата. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., Ахтямов К.Н., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллина С.Р. Патент на изобретение №2480186 (по заявке 2011146283 от 15.11.2011). Опубл. 27.04.2013.
- 2. Способ моделирования возрастной макулярной дегенерации. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Мухамедьянова А.Ш., Гильманшин Т.Р. Патент на изобретение №2480844 (по заявке 2011152708 от 22.12.2011). Опубл. 27.04.2013.
- 3. Способ моделирования диабетической макулярной неоваскуляризации. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллина С.Р. Патент на изобретение №2504844 (по заявке 2012131873 от 24.07.2013). Опубл. 20.01.2014.
- 4. Хирургический способ лечения фиброваскулярной мембраны низкой степени активности с замещением дефекта пигментного эпителия сетчатки. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманшин Т.Р. (заявка на патент № 2013157967/14 от 25.12.2013 г., положительное решение о выдаче патента от 20.10.2014 г.
- 5. Способ дифференциальной диагностики хориоидальной неоваскуляризации при влажной форме возрастной макулярной дегенерации по локальному иммунологическому профилю. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Файзрахманов Р.Р. (заявка на патент № 2014111441/15 от 25.12.2013 г., положительное решение о выдаче патента от 12.11.2014 г.

Свидетельство о регистрации программ для ЭВМ

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л., Ахтямов К.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012612047. Зарегистрировано в Реестре программ ЭВМ 22.02.2012 (по заявке № 2011619943 от 22.12.2011).

2. Бикбов М.М., Марванова З.Р., Кагиров И.М., Файзрахманов Р.Р., Харитонов С.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014610142. Зарегистрировано в Реестре программ ЭВМ 6.03.2014 (по заявке № 2014610142 от 14.01.2014).

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

- 1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Бикбулатов Р.М. Макулярная дегенерация сетчатки в эксперименте // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Т. 7, № 3. С. 53-56.
- 2. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманшин Т.Р., Бакиев Р.Р. Экспериментальное исследование влияния пептидных биорегуляторов на репаративную активность пигментного эпителия сетчатки кроликов // Морфологические ведомости. 2012. № 3. С. 18-22.
- 3. Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Мухамедьянова А.Ш., Гильманшин Т.Р. Нейропротекция сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации сетчатки // Вестник ОГУ. 2011. № 14. С. 379-382.
- 4. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. Программа для диагностики заболеваний глазного дна // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2012. Т. 12, № 2. С. 63-65.
- 5. Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Модель макулярной дегенерации сетчатки // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4. URL: www.science-education.ru/104-6829.
- 6. Ярмухаметова А.Л., Файзрахманов Р.Р. Точка фиксации взора у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации // Практическая медицина. 2012. Т. 2, № 4 (59). С. 158-161.
- 7. Файзрахманов Р.Р., Бикбов М.М., Ярмухаметова А.Л. Изменение центрального отдела сетчатки при губчатом диабетическом макулярном

- отеке по данным оптической когерентной томографии // Вестник ОГУ. 2012. № 12 (148). C. 219-222.
- 8. Ярмухаметова А.Л., Файзрахманов Р.Р., Валямов Р.Л. Лазеркоагуляция неоваскулярной мембраны при влажной форме возрастной макулярной дегенерации с учетом данных микропериметрии // Вестник ОГУ. 2012. № 12 (148). С. 246-247.
- 9. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Харитонов С.В. Результаты интравитреального введения ранибизумаба с использованием проводника инъекций // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2012. Т. 12, № 4. С. 40-43.
- 10.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Эффективность субмакулярной хирургии фиброваскулярных мембран при влажной форме возрастной макулярной дегенерации // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013. Т. 13, № 2. С. 41-44.
- 11. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Новый метод лечения скрытой экранированной неоваскулярной мембраны // Медицинский вестник Башкортостана. -2013. Т. 7, № 4. С. 19-21.
- 12. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманшин Т.Р. Особенности показателей тонометрии после макулярной хирургии у пациентов с газовой тампонадой витреальной полости // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. Т. 48, N 4. С. 37-38.
- 13. Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманшин Т.Р. Функциональные показатели зрения после удаления фиброваскулярных мембран // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2013. Т. 48, № 4. С. 171-173.
- 14.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Морфометрическая оценка макулярной зоны при губчатом диабетическом макулярном отеке на

фоне анти вазопролиферативной терапии // Вестник Офтальмологии. — 2014. - Т. 130, \mathbb{N} 1. – С. 37–41.

15.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Ярмухаметова А.Л. Оценка параметров центрального отдела сетчатки при формировании активной фибровасклярной мембраны на фоне интравитреального введения блокаторов ангиогенеза // Катарактальная и рефракционная хирургия. - 2013. — Т. 13, № 4. — С. 57-59.

16.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л. Функциональное зрение как комплексный показатель зрительной функции у пациентов с офтальмопатологией // Медицинский альманах. - 2014. – № 1 (31). – С. 59-62.

17. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманшин Т.Р. Локальный уровень цитокинов при различных морфологических вариантах неоваскулярной мембраны у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации // Медицинский альманах. - 2014. - N 1 (31). - C. 66-68.

18.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Комбинированная терапия скрытой неоваскулярной мембраны и высокой отслойки пигментного эпителия сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2014. № 1 (45). — С. 25-28.