

**ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ
ІМ. В.П. ФІЛАТОВА АМН УКРАЇНИ**

МАКСИМУК Ольга Юрїївна

УДК 617.735-005.6-071-08-092.9:615.849.19

**ГОСТРІ ПОРУШЕННЯ ВЕНОЗНОГО КРОВООБІГУ В СІТКІВЦІ: ПАТОГЕНЕЗ,
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНЕ І ЛАЗЕРНЕ ЛІКУВАННЯ**

14.01.18 – офтальмологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у вищому державному навчальному закладі України „Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України, м. Полтава.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор
Пасечнікова Наталія Володимирівна, Інститут
очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова
АМН України, директор

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАН і АМН України, доктор
медичних наук, професор
Сергієнко Микола Маркович,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри
офтальмології

доктор медичних наук, старший
науковий співробітник
Савко Валентин Владиславович,
Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.
Філатова АМН України,
керівник відділу увеїтів і лікування їх наслідків

доктор медичних наук, професор
Салдан Йосип Романович,
Вінницький національний медичний університет ім.
М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри
офтальмології

Захист відбудеться “23” листопада 2007 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.556.01 в Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України за адресою: 65061, Україна, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України (65061, Україна, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51).

Автореферат розісланий “12” жовтня 2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор біологічних наук, професор

І. П. Метеліцина

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За останні роки значно збільшилась кількість тромботичних уражень судин сітківки. Це зумовлено зростанням захворюваності на гіпертонічну хворобу і атеросклероз, розвитком патологічних артеріо-венозних перехрещувань і дегенеративних змін венозних судин, що є фактором виникнення тромбозу ретинальних вен. Підвищений тиск у центральній артерії сітківки призводить до компресії одноіменної вени в ділянці решітчастої пластинки, де ці судини мають спільну адвентиційну оболонку. При сповільненні кровотоку у венозних судинах утворюються тромбоцитарні й еритроцитарні агрегати, підвищується в'язкість крові, що супроводжується пошкодженням ендотеліальних клітин, призводить до адгезії тромбоцитів з наступною їх агрегацією і формуванням тромбу (Павлюченко К.П., Ещенко Е.И., 1997; Салдан Й.Р. із співавт., 1999; Жабоедов Г.Д. Комащук А.С., 2004; Бездітко П.А. із співавт., 2005).

Не дивлячись на безперечні успіхи, досягнуті протягом останніх років у діагностиці та лікуванні офтальмологічних захворювань, число інвалідності хворих з ураженнями сітківки судинного генезу продовжує збільшуватися. Це вимагає від офтальмологів постійних пошуків і негайного впровадження нових методів лікування судинних захворювань сітківки (Сергиенко Н.М. Кондратенко Ю.Н., Белоус Л.А., 1989; Линник Л.А., 1998; Савко В.В. із співавт., 1998; Пасечнікова Н.В. із співавт., 2003, Леус Н.Ф., Метелицина И.П., Олейник Т.В., 2004).

У світі є понад 135 млн. слабозорих і близько 45 млн. сліпих. Кожної хвилини сліпнуть 12 дорослих. Протягом останніх 20 років кількість сліпих зросла на 20 млн. осіб. Якщо не запобігти цьому шляхом екстрених заходів, то до 2020 року, за прогнозами ВООЗ, це число подвоїться (Либман Е.С., Шахова Е.В., 2000). Майже у двох третинах випадків сліпоті можна запобігти абовилікувати її (Крижановська Т.В., Риков С.О., Науменко Л.Ю., 2005).

Гострі порушення венозного кровообігу в сітківці досягають 60% усіх судинних захворювань органа зору. Порушення кровообігу в магістральних судинах сітківки у 66,4% випадків призводять до інвалідності; 82,4% інвалідів потребують медичної реабілітації. Тепер в Україні є 25 тис. сліпих та приблизно 50 тис. слабозорих. 13,3% випадків первинної інвалідності зумовлені захворюваннями сітківки ока (Nayfeh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P., 1994; Танковский В.Э., 1997; Либман Е.С., Шахова Е.В., 2000).

Сучасні засоби лікування гострих порушень венозного кровообігу в сітківці не забезпечують повноцінного відновлення функціонального стану зорового аналізатора після перенесеного захворювання. Застосування антикоагулянту прямої дії гепарину супроводжується значною кількістю геморагічних ускладнень. Наявність випадків ретромбозу свідчить про неефективність дезагрегантної терапії цього захворювання.

Традиційна аргонлазерна коагуляція сітківки, вірогідно зменшуючи явища макулярного набряку і неоваскуляризації, водночас провокує можливість розвитку ранніх (ексудативна реакція, вітреальний крововилив) і пізніх (повзуча атрофія пігментного епітелію сітківки, епіретинальний фіброз, неоваскуляризація на сайті лазерної дії) ускладнень лазерної коагуляції (Пасечнікова Н.В., 2003, 2004).

За даними провідної групи вчених, що займаються вивченням оклюзивних захворювань сітківки (Central Retinal Vein Occlusion Study Group, 1995, 1997), після традиційної лазерної коагуляції сітківки відмічається більше ускладнень, ніж передбачалося при широкому впровадженні цього методу, і таке лікування слід використовувати обережно.

Згідно сучасних уявлень, тромбоутворення є кінцевим результатом складної взаємодії між компонентами судинної стінки, тромбоцитами і плазменними білками системи гемостазу (Colman R., 1983; Christoffersen N. I., Larsen M., 1999). Створення сучасної моделі тромбозу вен сітківки, з урахуванням вказаних факторів, надає змоги вирішити проблему вивчення тромботичного процесу в судинах сітківки і розробити патогенетичну корекцію виявлених порушень.

Пошук нових засобів, здатних прискорювати тромболізис і компенсаторно-відновні процеси в ураженій сітківці після перенесеного тромбозу її судин, а також розробка нових підходів до лазерного лікування таких хворих є актуальним і своєчасним завданням сучасної офтальмологічної науки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконане наукове дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи „Створення нових лікарських біопрепаратів – панкреолат, нефролат (тваринного походження) та організація їх промислового виробництва“, що виконувалась у 2002–2004 роках у Центральній науково-дослідній лабораторії Української медичної стоматологічної академії за Держконтрактом Кабінету Міністрів КФК 040203, номер держреєстрації 0103U001220, у якій автор була співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – підвищити ефективність лікування гострих порушень венозного кровообігу в сітківці шляхом корекції патогенетичних розладів за допомогою нових медикаментозних і лазерних (селективна лазерна коагуляція пігментного епітелію сітківки) засобів у комплексній терапії захворювання на основі експериментального обґрунтування і клінічної розробки цих методів.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання**:

1. Дослідити стан мікроциркуляторного, коагуляційного гемостазу, перекисного окислення ліпідів і встановити значення їхніх змін у розвитку гострих порушень венозного кровообігу в сітківці.

2. Вивчити особливості клінічного перебігу ішемічного і неішемічного типів гострих порушень венозного кровообігу в сітківці.

3. Розробити модель тромбозу вен сітківки шляхом поєднання впливу на гемокоагуляційний потенціал за допомогою тромбіну і на судинний ендотелій шляхом лазеркоагуляції.

4. Вивчити вплив поліпептидних препаратів вермілату й ербісолу на гемостаз, перекисне окислення ліпідів, перебіг тромботичного процесу за умов експериментального тромбозу вен сітківки.

5. В експерименті вивчити можливість застосування та ефективність селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки у лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці.

6. У клініці розробити оптимальні шляхи медикаментозної та лазерної корекції патогенетичних розладів за умов гострих порушень венозного кровообігу в сітківці.

7. Підвищити ефективність лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці за допомогою нових медикаментозних і лазерних засобів у комплексній терапії цього захворювання.

Об'єкт дослідження: гостре порушення венозного кровообігу в сітківці ока.

Предмет дослідження: морфологічні зміни кровоносних судин сітківки кролів за умов експериментального тромбозу; мікроциркуляторний, коагуляційний гемостаз та перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) за умов експериментального тромбозу та у хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці; медикаментозна та лазерна корекція гострих порушень венозного кровообігу в сітківці.

Методи дослідження: загальноклінічні та спеціальні офтальмологічні: візометрія, пери- і кампіметрія, офтальмоскопія в прямому, зворотньому вигляді та з тридзеркальною лінзою Гольдмана, біомікроскопія, біомікроофтальмоскопія, огляд та фотореєстрація очного дна за допомогою ретинофоту „Carl Zeiss“, флюоресцентна ангиографія, тонометрія і тонографія, гоніоскопія; вивчення мікроциркуляторного і коагуляційного гемостазу, коагуляційної та фібринолітичної активності сльозної рідини, ПОЛ і активності антиоксидантних ферментів (АОФ) крові; гістологічні й електронномікроскопічні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнені наукові знання про патогенез гіперкоагуляційних змін за умов гострих порушень венозного кровообігу в сітківці, а саме: активацію системи гемостазу, плазменних факторів, які беруть участь у внутрішньому

механізмі згортання крові (зменшення активованого часткового тромбoplastинового часу в середньому на 20%, кефалінового часу – на 29% і 11% у хворих з ішемічним і неішемічним тромбозом, фібринолітичної активності – на 39% і 17% відповідно).

Розширені наукові поняття про патогенез ішемічного та неішемічного типів гострих порушень венозного кровообігу в сітківці: активація перекисного окислення ліпідів за показником накопичення продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) у хворих на ішемічний тромбоз на 61% вища, ніж за неішемічного типу, активність супероксиддисмутази у хворих на неішемічний тромбоз на 19% перевищує відповідний показник за ішемічного тромбозу.

Вперше створено неінвазивну модель тромбозу вен сітківки шляхом попереднього введення тромбіну ретробульбарно з послідуною лазеркоагуляцією судин сітківки. За допомогою електронної мікроскопії виявлені структурно-метаболичні зміни ендотеліоцитів, стан яких відіграє ключову роль у тромбоутворенні: неправильну форму ядер, глибокі втискування і випинання їх нуклеоми, концентрацію хроматину нуклеоплазми в окремі глибини, набряк і деструкцію органодів ендотеліоцитів. Патент України № 69315 А, опубл. 15.11.01.

Вперше встановлено, що застосування пептидних біорегуляторів вермілату й ербісолу за умов експериментального тромбозу вен сітківки зменшує активацію перекисного окислення ліпідів (зменшення накопичення ТБК-активних продуктів за час інкубації у 2 рази), забезпечує нормалізацію показників мікроциркуляторного і коагуляційного гемостазу (зменшення показників підсумовуючого індексу агрегації тромбоцитів, часу еуглобулінового лізису, подовження часу рекальцифікації, активованого часткового тромбoplastинового часу у середньому на 17%), що свідчить про пептидну регуляцію процесу гемостазу.

Доповнені уявлення про механізми впливу імпульсного лазерного випромінювання на сітківку ока за умов гострого порушення в ній венозного кровообігу, що знайшло відображення у виявленій ультраструктурно за умов експериментального тромбозу активації метаболізму ендотеліальних клітин ушкоджених судин сітківки: посилення малюнку гетерохроматину ядер, збільшення складчатості ядерної мембрани, кількості піноцитозних гранул, мітохондрій, цитоплазматичних відростків.

Вперше доведено, що комплексне лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці з використанням поліпептидного препарату ербісолу, нової лазерної методики селективної коагуляції пігментного епітелію сітківки є ефективним, забезпечує покращення порівняно з традиційним лікуванням розсмоктування геморагій сітківки на 40%, макулярного набряку – на 38%, гостроти зору більш як удвічі, що підтвердило концепцію про гостре порушення венозного кровообігу в сітківці як локальний прояв процесу тромбоутворення, пусковими факторами якого є зміни як системи гемостазу, так і судинного ендотелію.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено ефективний спосіб лікування тромбозів вен сітківки, який полягає у використанні в комплексному лікуванні хворих антикоагулянту фраксипарину щоденно парабульбарно протягом десяти днів від початку захворювання дозою 0,1 мл, після чого через 14 днів від початку захворювання як дезагрегант призначають плавикс дозою 75 мг на добу всередину протягом двох-чотирьох тижнів, що забезпечує високий антитромботичний ефект, ефективну реканалізацію тромбу і попереджає розвиток ретромбозу. Патент України № 69315 А, опубл. 16.08.04.

Запропоновано спосіб лікування гострих порушень венозного кровообігу в сітківці, який полягає у застосуванні на фоні традиційної терапії поліпептидного препарату ербісолу 0,5 мл п/б щоденно протягом 10 – 12 днів, що забезпечує краще розсмоктування геморагій (на 17%) і макулярного набряку сітківки (на 36%). Патент України № 69316 А, опубл. 16.08.04.

Розроблено новий спосіб лазерного лікування гострих порушень венозного кровообігу в сітківці, який включає вплив імпульсним лазерним випромінюванням довжиною хвилі 532нм, потужністю 0,05Вт, коагуляцію проводять серією імпульсів тривалістю 0,01с, довжиною серії від 0,8 до 1 с та скважністю 0,1 с. Патент України № 70182 А, опубл. 15.09.04.

Запропоновано новий ефективний спосіб комплексного лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці з використанням поліпептидного препарату ербісолу, селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки, що забезпечує покращення порівняно з традиційним лікуванням розсмоктування геморагій сітківки на 40%, макулярного набряку – на 38%, гостроти зору більш як удвічі.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику очного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. В.Ф. Скліфосовського, Київської міської клінічної лікарні „Центр мікрохірургії ока”, лабораторії вивчення застосування ультразвуку і лазерів в офтальмології Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України, очного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, у навчальний процес кафедри офтальмології Вищого державного навчального закладу України „Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України, кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Ідея наукового дослідження належить дисертанту у співавторстві із науковим консультантом, професором Пасечніковою Н.В. Автор самостійно здійснила аналіз наукової літератури, складання плану, поставила мету і сформулювала задачі дослідження, методичні підходи, організувала і провела клінічне і більшу частину експериментального дослідження. Особисто дисертантом проведено клінічне обстеження 66 статевозрілих кролів-самців породи Шиншила. Особисто здійснила аналіз і узагальнення результатів дослідження, розробила основні положення. Особисто дисертантом виконані клінічні дослідження 232 хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці. Організація клінічного дослідження проведена за підтримкою д.мед.н., професора Воскресенської Л.К. Самостійно сформулювала висновки та практичні рекомендації, оформила дисертаційну роботу. Здійснила впровадження наукових розробок у практику лікувальних закладів. Методика селективної лазерної коагуляції у лікуванні хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці розроблена у співавторстві з д.мед.н., професором Пасечніковою Н.В. Частиною клінічних і експериментальних досліджень було виконано на базі Київської міської клінічної лікарні „Центр мікрохірургії ока”, організацію яких проведено за консультативною допомогою д.мед.н., професора Рикова С.О. Біохімічні дослідження проводилися на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Вищого державного навчального закладу України „Українська медична стоматологічна академія”. Мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів здійснювали у міжкафедральній лабораторії при кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Вищого державного навчального закладу України „Українська медична стоматологічна академія”, а електронномікроскопічне – у лабораторії електронної мікроскопії при кафедрі анатомії людини Івано-Франківської державної медичної академії. Статистичний аналіз отриманих даних проведений автором за консультативною допомогою співробітника медично-інформаційного центру Тимошенка О.М. У роботах, опублікованих із співавторами, дисертанту належить набір матеріалу, його обробка та аналіз отриманих результатів.

Апробація результатів роботи. Основні положення і результати дослідження оприлюднені на X Міжнародному офтальмологічному симпозиумі Одеса – Генуя (Одеса, 1997), IV Міжнародній конференції „Актуальні проблеми офтальмології” (Київ, 1998), II Українсько – Польській конференції з офтальмології (Трускавець, 1999), ювілейній міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження С.П. Петруні (Луганськ, 1999), науковій конференції офтальмологів, присвяченій 125-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова (Одеса, 2000), I Міжнародній конференції „Сучасні судинно-ендокринні захворювання органу зору” (Київ, 2000), I конференції дитячих офтальмологів України (Ялта, 2000), XII Міжнародному Одеса – Генуя офтальмологічному симпозиумі (Одеса, 2001), науково-практичній конференції з офтальмології (Полтава, 2002), міжобласній науково-практичній конференції офтальмологів (Дніпропетровськ, 2002), III симпозиумі з катаральної і рефракційної хірургії, IV Українсько-Польській конференції з офтальмології (Київ, 2003), науково-практичній конференції „Актуальні питання тканинної

терапії та перспективи застосування природних біологічно-активних речовин в сучасній медицині” (Одеса, 2003), II конференції дитячих офтальмологів України „Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей” (Київ, 2003), ювілейній науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю кафедри та клініки очних хвороб „Досягнення та перспективи розвитку сучасної офтальмології” (Одеса, 2003), II Міжнародній науковій конференції офтальмологів Причорномор'я (Одеса, 2004), ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю „Хірургічне лікування та реабілітація хворих з офтальмологічною патологією”, присвяченій 70-річчю з дня народження та 50-річчю творчої діяльності М.М. Сергієнка (Київ, 2004), науковій конференції офтальмологів, присвяченій 130-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова (Одеса, 2005), 15-му європейському конгресі офтальмологів (Берлін, 2005), XI з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2006), V Польсько-Українській конференції з офтальмології (Люблін, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 44 роботи, у тому числі 22 статті у наукових журналах і збірниках, рекомендованих ВАК України, з яких 16 самостійні. У матеріалах з'їздів, конференцій, симпозіумів опубліковано 18 робіт. За результатами дисертації також отримано 4 деклараційні патенти на винаходи.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 330 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу „Матеріал і методи дослідження”, трьох розділів власних досліджень, які складаються з дванадцяти підрозділів, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Останній включає 468 джерел, з них 259 кирилицею і 209 латиницею, займає 51 сторінку. Дисертація ілюстрована 65 рисунками, з них 10 електронограм, а також 23 таблицями, що займають 17 окремих сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дослідження відповідає морально-етичним нормам у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи щодо права людини і біомедицини та відповідних Законів України. Дослідження на тваринах проводили з дотриманням „Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин” та біоетики.

Для вирішення поставлених завдань було проведено експериментальне дослідження на 66 статевозрілих кролях-самцях породи Шиншила, масою 3,5 – 5 кг, які перебували на раціоні віварію протягом досліду.

Кролів було розподілено на наступні групи: 1 група – інтактна (6 кролів); 2 група – дослідна – кролі з експериментальним тромбозом судин сітківки (12 кролів); 3 група – традиційна медикаментозна терапія – кролі з експериментальним тромбозом судин сітківки, яким проводили лікування з використанням традиційних медикаментозних засобів (6 кролів); 4 група – дослідна + вермілат – кролі з експериментальним тромбозом судин сітківки, на яких вивчали оптимальну терапевтичну концентрацію поліпептидного препарату вермілату з метою досягнення лікувального ефекту (15 кролів); 5 група – традиційна терапія + вермілат – кролі з експериментальним тромбозом судин сітківки, яким на фоні традиційної медикаментозної терапії проводили лікування поліпептидним препаратом вермілатом дозою 0,12 мг/кг внутрішньом'язово протягом 10 днів (6 кролів); 6 група – традиційна терапія + ербісол – кролі з експериментальним тромбозом судин сітківки, яким на фоні традиційної медикаментозної терапії проводили лікування поліпептидним препаратом ербісолом дозою 0,5 мл п/б протягом 10 днів (6 кролів); 7 група – лазерна – кролі з експериментальним тромбозом судин сітківки, яким на фоні традиційної медикаментозної терапії проводили лазерне лікування з використанням методики селективної лазерної дії на пігментний епітелій сітківки (15 кролів).

Для відтворення експериментального тромбозу вен сітківки нами розроблено оригінальну методику, що включає поєднання впливу на гемокоагуляційний потенціал за

допомогою тромбіну з безпосередньою дією на судинний ендотелій за допомогою лазеркоагуляції сітківки, забезпечує відсутність травматизації судин і тканини сітківки й достатньо високу та адекватну відтворюваність тромбозу (Патент № 42979 А Україна, МПК А 61 F 9/00).

Тромбоз центральної вени сітківки (ЦВС) відтворювали шляхом повторної, з інтервалом в 1,0 год., аргонлазеркоагуляції обох судин сітківки кролів – артерії та вени – з обох боків від диска зорового нерва; для відтворення тромбозу гілок – лише з одного боку; за 30 хв. до коагуляції ретробульбарно вводили 40 0д стандартного тромбіну фірми „Simko” (Львів) в 0,3 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Аргонлазеркоагуляцію судин сітківки виконували за допомогою твердокомпонентного лазера „Eyelight-532”, „Alcon”, потужністю 0,4 – 0,8 мВт; діаметром коагуляту 50 – 100 мкм; експозицією 0,2 – 0,3 с; довжиною хвилі 532 нм.

Для місцевої анестезії використовували 2% розчин дикаїну. Премедикація: 1 мл 1% розчину дімедролу та 3 мл 5% розчину анальгін у внутрішньом'язово. Для наркозу внутрішньочеревно вводили гексенал – 2 мл 5% розчину. Для медикаментозного мідріазу використовували атропіну сульфат – 0,1% розчин або тропікамід – 1% розчин. Застосовували пряму офтальмоскопію, огляд та фотореєстрацію картини очного дна за допомогою ретинофоту „Carl Zeiss”. Флюоресцентну ангіографію проводили на фундус-камері FF 450 „Carl Zeiss”. Евтаназію проводили під внутрішньовенним тіопентал-натрієвим наркозом, після зникнення рогівкового рефлексу. Після того виконували лапаротомію з розсіченням каудальної порожнистої вени і кровопусканням. Досліджували кров, сльозну рідину, тканини ока.

Для гістологічного дослідження препарати очного яблука тварин розрізали на дві половини і поміщали на 5 діб у 10% розчин нейтрального формаліну. Зневоднення, ущільнення зрізів здійснювали за загальноприйнятими методиками (Киселева А.Ф., Житников А.Я., Кейсевич Л.В., 1983). Зрізи з парафінових блоків фарбували гематоксилін-еозином, пікрофуксином за ван-Гізоном, пікрофуксин-фуксиліном за Хартом, після чого заключали в канадський бальзам. Мікропрепарати фотографували фотоапаратом „Зеніт-Е” з використанням спеціальної насадки до мікроскопа. Кусочки тканини очного яблука для електронної мікроскопії фіксували в 2,5% розчині глютарового альдегіду, а потім дофіксували в 2% тетраокису осмію протягом двох годин на фосфатному буфері (рН = 7,3). Дегідратацію проводили у батареї спиртів зростаючої концентрації з поступовим переходом до ацетону і заливали в епон-аралдитову суміш. Блоки різали на мікротомах „УМТП - 6М”, „Tesla BS - 492” і „LKB - 8800 А”. Прицільну заточку блоків виконували після вивчення напівтонких серійних зрізів, пофарбованих толудіновим синім. Ультратонкі зрізи контрастували у 2% ураніл-ацетаті і цитраті свинцю. Перегляд і фотографування досліджуваного матеріалу виконували на електронному мікроскопі „ЕМ - 100 АК”.

Перша серія експериментального дослідження була присвячена створенню експериментальної моделі тромбозу вен сітківки і вивченню офтальмоскопічних, флюоресцеїнангіографічних, а також гістологічних і електронномікроскопічних змін кровоносних судин сітківки кролів за умов тромбозу.

Друга серія експериментального дослідження була спрямована на визначення оптимальної для застосування за умов тромбозу вен сітківки концентрації вермілату. Досліджено такі концентрації вермілату: 0,01; 0,05; 0,12; 0,5; 1,0 мкг/мл. Препарат вводили один раз на добу п/б у праве око кроля. У ліве око тварин призначали ізотонічний розчин натрію хлориду. Клінічне спостереження включало біомікроскопію і пряму офтальмоскопію.

Вермілат – поліпептидний препарат, розроблений Центральною науково-дослідною лабораторією Української медичної стоматологічної академії – відноситься до групи пептидів, які знаходяться у структурних утвореннях пептид-пов'язуючих білків-молекул головного комплексу гістосумісності та молекулярних шаперонів. Комплекс природних пептидів молекулярною масою 10 КД має виражений антиексудативний і колагенопротекторний ефект.

Поліпептидний препарат вермілат дозволений фармакологічним комітетом МОЗ України від 7.05.99, наказ № 4, для комплексного лікування захворювань пародонта.

Третя серія експериментального дослідження була присвячена вивченню впливу поліпептидного препарату вермілату на структури ока за фізіологічних умов. Препарат вводили кролям інтактної групи п/б щодня протягом 10 днів дозою 0,12 мкг/мл.

Четверта серія експериментального дослідження була присвячена вивченню терапевтичного впливу вермілату дозою 0,12 мг/кг і ербісолу дозою 0,5 мл п/б на перебіг тромботичного процесу, мікроциркуляторний, коагуляційний гемостаз, перекисне окислення ліпідів, морфологічні зміни тканин ока кролів з експериментальним тромбозом судин сітківки.

П'ята серія експериментального дослідження була присвячена вивченню клінічного перебігу тромботичного процесу та морфологічних змін у тканинах ока за умов експериментального тромбозу та лікування за допомогою традиційних медикаментозних засобів і з використанням селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки.

Традиційне медикаментозне лікування включало призначення антикоагулянту прямої дії гепарину 250 Од і фібринолізину 0,3 мл щоденно п/б протягом 10 днів.

Кролів з експериментальним тромбозом вен сітківки, яким було виконано селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки, розподілили на дві підгрупи. Першу підгрупу склали 9 кролів, яким було виконано селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки через 7 діб після появи клінічних ознак тромбозу вен сітківки; другу підгрупу склали 6 кролів, яким вказане лазерне лікування було виконано через 14 діб після появи клінічних ознак захворювання. Кролям першої підгрупи було виконано фокальну коагуляцію центральної ділянки сітківки (3 кролі), коагуляцію ішемічних ділянок сітківки (3 кролі), панретинальну коагуляцію (3 кролі). Кролям другої підгрупи було виконано фокальну коагуляцію центральної ділянки сітківки (3 кролі) і панретинальну коагуляцію (3 кролі). Евтаназію з наступною енуклеацією очей і гістологічним та електронномікроскопічним дослідженнями здійснювали у різні строки: тваринам першої підгрупи – на 10-ту (3 кролі) і на 30-ту добу (3 кролі) від появи клініки тромбозу вен сітківки; тваринам другої підгрупи – на 20-ту (2 кролі) і 30-ту добу (2 кролі) від появи клінічних ознак захворювання. Спостереження за 3 кролями першої і 2 кролями другої підгрупи продовжували до трьох місяців.

Клінічні дослідження були проведені на 232 хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці. Вік хворих – 35 – 78 років. Обстежено також 28 хворих з претромбозами ЦВС чи гілок.

Всі обстежувані були розподілені на наступні групи: 1 група, контрольна, без гострих порушень венозного кровообігу в сітківці – 30 осіб; 2 група – хворі з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці, які отримували традиційну медикаментозну терапію, без використання лазерних методів лікування, в якості антикоагулянту використовували гепарин п/б 250 – 750 Од, в якості дезагреганту – аспірин дозою 160 мг/добу – 52 хворих; 3 група – хворі з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці, яким проводили традиційне медикаментозне і, за наявності відповідних показань, лазерне лікування традиційними методиками – 30 хворих; 4 група – хворі з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці, які лікувалися з використанням традиційних методів лікування (тобто медикаментозного і, за наявності показань, лазерного), в якості антикоагулянту використовували фраксипарин – 30 хворих; 5 група – хворі з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці, які лікувалися з використанням традиційних методів лікування (медикаментозного і лазерного), в якості дезагреганту використовували тиклід (5а група – 30 хворих) чи плавікс (5б група – 20 хворих); 6 група – хворі з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці, які лікувалися з використанням традиційних методів лікування (медикаментозного і лазерного), а також пептидного біорегулятора ербісолу – 30 хворих; 7 група – хворі з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці, яким на фоні традиційної медикаментозної терапії проводили селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки – 20 хворих; 8 група – хворі з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці, яким було призначене комплексне лікування, що включало призначення

антикоагулянту фраксипарину, дезагрегантів тиклідіду або плавиксу, поліпептидного препарату ербісолу, селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки, а також фібринолітиків, гіпотензивних препаратів, кортикостероїдів – 20 хворих.

Фраксипарин вводили п/б щоденно дозою 0,1 мл в 0,3 мл ізотонічного розчину натрія хлориду, від 5 до 10 ін'єкцій на курс лікування. Тиклід дозою 250 мг на добу призначали щоденно протягом місяця, починаючи від двох тижнів після початку захворювання. Плавикс дозою 75 мг на добу щоденно використовували протягом двох – чотирьох тижнів. Ербісол дозою 0,5 мл п/б або 2,0 мл внутрішньом'язово вводили щоденно протягом 10 – 12 днів.

Традиційне медикаментозне лікування проводилося відповідно стадії процесу і включало призначення фібринолітиків (фібринолізин 75 – 300 Од субкон'юнктивально чи п/б), антикоагулянту прямої дії гепарину п/б 250 – 750 Од, дезагреганту аспірину дозою 160 мг/добу, гіпотензивну терапію (діакарб дозою 0,125 – 0,250 г двічі на день курсами по три дні на фоні аспаркаму), кортикостероїдів за наявності набряку (дексаметазон 1–4 мг п/б), вітаміно-тканинну терапію.

У роботі було використано фондус-камеру FF 450 „Carl Zeiss” з цифровою фотокамерою, що дозволяє виконувати відеоангіографічні дослідження з можливістю комп'ютерної обробки цифрових фотографій.

Хворим виконували фокальну лазерну коагуляцію, бараж чи решітку макулярної та парамакулярної зони або їх комбінацію у випадках дифузного чи кістовидного макулярного набряку, коагуляцію ішемічних ділянок сітківки у випадках їх наявності на флюоресцентних ангіограмах, секторальну та панретинальну коагуляцію у хворих на тромбоз гілок та центральної вени сітківки відповідно.

Селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки в експериментальних і клінічних дослідженнях виконували за розробленою нами методикою (Патент № 70182 А Україна, МПК А 61 F 9/007). Методика включає селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки імпульсним лазерним випромінюванням довжиною хвилі 532 нм, діаметром лазерного променя 50 мкм, потужністю 0,03 – 0,08 Вт, експозицією 0,01 с, коагуляцію проводять серією імпульсів тривалістю 0,01 с, довжиною серії від 0,8 до 1 с та скважністю 0,1 с, що дозволяє зменшити негативний вплив лазерного випромінювання на оточуючі тканини.

Кров для дослідження у тварин брали на фоні гексеналового внутрішньовенного наркозу із загальної сонної артерії через силіконову канюлю. У людей кров брали за допомогою сухої силіконованої голки без шприцу з ліктьової вени вільним струменем у центрифужні просиліконовані пробірки. Потім кров змішували із цитратом натрію (3,8% розчин) у співвідношенні 9:1 і центрифугували при 1500 об./хв. протягом 10 хвилин для отримання тромбоцитарної плазми і при 3000 об./хв. для отримання плазми, бідної тромбоцитами.

В експериментальних і клінічних дослідженнях були використані наступні методи вивчення гемостазу і фібринолізу: час рекальцифікації плазми (Bergerhof H.D., Roka L., 1954), протромбіновий час (Quick A.J., 1966), тромбіновий час (Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., 1980), коаліновий час (Biggs R., 1976), кефаліновий час (Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., 1980), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) (Biggs R., 1976), антитромбін III (Hensen A., Loeliger E.A., 1963), фібриноген (Котовщикова М.А., Федорова З.Л., 1966), етаноловий, бета-нафтоловий тести (Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., 1980), визначення продуктів деградації фібриногену і розчинних фібрин-мономерних комплексів (Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., 1980), фібриноліз еуглобулінів (Андреєнко Г.В., Карабасова Н.А., Лютова Л.В., 1981). Вивчення агрегаційної активності тромбоцитів проводили фотометричним методом з графічною реєстрацією процесів (Люсов В.А., Белоусов Ю.В., Королева С.В., 1972). Вивчення перекисного окислення ліпідів в експериментальних і клінічних дослідженнях – по стійкості еритроцитів до перекисного гемолізу (перекисна резистентність еритроцитів) (Арчаков А.И., 1975), накопиченню продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – малоновий діальдегід за час 1,5-годинної інкубації (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972), концентрації дієнових

кон'югатів сироватки (Воскресенский О.Н., Туманов В.А., 1982). Ліпідний обмін вивчали за показниками холестерину сироватки (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982), ліпопротеїдів низької щільності і ліпопротеїдів дуже низької щільності (Архипова О.Г., 1988). Стан фізіологічної антиоксидантної системи – за показниками активності антиоксидантних ферментів (АОФ) каталази (Архипова О.Г., 1988), супероксиддисмутази (Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф., 1976), концентрації церулоплазміну сироватки (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982).

Кількісні результати досліджень були оброблені статистично. Для кожної вибірки обчислювали середнє арифметичне значення (M) та межі довірчого інтервалу (m). Для порівняння двох середніх арифметичних значень (M_1) і (M_2), які характеризують дві вибірки, що зіставляються, використовували t - критерій Стьюдента зі значимістю $p < 0,05$. Для статистичного аналізу використовувалися також непараметричні методи статистичного аналізу (критерії Вілкоксона та Уайта). Результати клінічних досліджень були оброблені з використанням стандартних статистичних функцій та бібліотек програм VBA Microsoft Excel 2002.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення мікроциркуляторного і коагуляційного гемостазу у хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці виявило посилення агрегації тромбоцитів (збільшення підсумовуючого індексу агрегації тромбоцитів (ПАТ) на 21,5% і 13,2% у хворих з ішемічним та неішемічним тромбозом відповідно) і гіперкоагуляційні зміни на фоні активації системи гемостазу і плазменних факторів, які беруть участь у внутрішньому механізмі згортання крові, більш виражені за умов ішемічного тромбозу (скорочення, порівняно з контролем, часу рекальцифікації плазми на 12,3% і 6,4% у хворих з ішемічним і неішемічним тромбозом відповідно, АЧТЧ – на 20,8% і 18,3%, коалінового часу на 23,8% і 10,1%, кефалінового часу – на 28,8% і 10,9%, збільшення продуктів деградації фібриногену і розчинних фібрин-мономерних комплексів у 2,4 і 1,7 рази; $p < 0,05$ в усіх випадках).

За умов гострого порушення венозного кровообігу в сітківці спостерігалися зміни локального гемостазу – посилення коагуляційної активності сльозної рідини у 3 і 2 рази, а також зниження фібринолітичної активності сльозної рідини на 69,8% і 37,1% у хворих з ішемічним і неішемічним тромбозом відповідно ($p < 0,05$ для всіх випадків).

У хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці спостерігалася активація процесів перекисного окислення ліпідів і зміни антиоксидантного статусу, більш виражені за умов ішемічного тромбозу. При цьому накопичення ТБК-активних продуктів за час інкубації збільшувалося у 2,5 рази і 1,6 рази у хворих на ішемічний і неішемічний типи тромбозу відповідно. Рівень дієнових кон'югатів сироватки у хворих на ішемічний тромбоз збільшувався, порівняно з контролем, в 1,6 рази. У хворих на неішемічний тромбоз цей показник вірогідно не відрізнявся від контролю. Зменшувалася стійкість еритроцитарних мембран до спонтанного гемолізу, про що свідчили підвищення перекисного гемолізу еритроцитів у 3,5 рази і 2,4 рази у хворих на ішемічний і неішемічний тромбоз відповідно.

Активність антиоксидантних ферментів у хворих на ішемічний та неішемічний типи тромбозу вен сітківки змінювалася неоднаково. У хворих на ішемічний тромбоз нами виявлено зниження активності всіх досліджуваних нами антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази – на 35,7%, каталази – на 21,1%, концентрації церулоплазміну – на 28,4%, в той час як у хворих на неішемічний тромбоз спостерігалася зниження активності супероксиддисмутази в 1,3 рази, підвищення активності каталази в 1,2 рази і концентрації церулоплазміну в 1,3 рази ($p < 0,05$ в усіх випадках).

На флюоресцентних ангиограмах хворих на ішемічний тромбоз ЦВС нами виявлено значне подовження часу ретинальної циркуляції, асиметрію в контрастуванні гілок ЦВС. Основна ознака ішемічного тромбозу – обширні гіпо- і нефлюоресцентні ділянки сітківки. Спостерігалися гіперфлюоресценція ретинальних судин, дрібні нефлюоресцентні геморагії. На пізніх фазах реєструвалися гіперфлюоресценція диска зорового нерва і макулярної ділянки, екстравазальний вихід контрасту.

На флюоресцентних ангіограмах хворих на неішемічний тромбоз реєструвалося подовження часу венозної перфузії, час контрастування артерій відповідав нормальним показникам. В артеріо-венозну фазу виявлялися гіперфлюоресценція ретинальних венул, екстравазація великих судин, розширення капілярів і венул. Зустрічалися гіперфлюоресценція диска зорового нерва, макулярної ділянки сітківки у результаті набряку. Обширних ділянок капілярної неперфузії і ретинальної неоваскуляризації у хворих на неішемічний тромбоз нами не виявлено.

На флюоресцентних ангіограмах хворих з ішемічним та неішемічним типами гострих порушень венозного кровообігу в сітківці нами виявлено потовщення стінок ретинальних судин, їх гіперфлюоресценцію, екстравазальний вихід контрасту, що свідчить про реактивні зміни судинної стінки, її ендотеліального вистелення.

Отже, гострі порушення венозного кровообігу в сітківці є локальним проявом процесу тромбоутворення, пусковими факторами якого є зміни як системи гемостазу, так і ендотелію судинної стінки. Саме ці патогенетичні чинники ми використали для відтворення тромбозу вен сітківки в експерименті.

Для створення моделі тромбозу вен сітківки і розробки нових медикаментозних та лазерних методів лікування цього захворювання ми розробили оригінальну методіку, що включає вплив на гемокоагуляційний потенціал за допомогою тромбіну і на судинний ендотелій шляхом лазеркоагуляції судин сітківки.

Запропонована модель відтворює гостре порушення венозного кровообігу в сітківці з усіма характерними клінічними ознаками: оклюзією вен, їх розширенням і звивистістю, геморагіями за ходом судин, набряком зорового нерва та сітківки, наявністю ексудату. На флюоресцентних ангіограмах сітківки ока кролів з експериментальним тромбозом спостерігалось нерівномірне заповнення контрастом вен, подовження часу повного контрастування, зернистий кровоток, екстравазальний вихід флюоресцеїну.

За умов експериментального тромбозу у кролів в тканині та кровеносних судинах сітківки виявлено венозне повнокрів'я, розширення мікросудин, явища стазу, складж формених елементів крові, агрегацію тромбоцитів, внутрішньоклітинний і позаклітинний, а також позасудинний набряк, геморагії в центральних відділах сітківки між її шарами (рис. 1).

За допомогою електронної мікроскопії виявлені структурно-метаболичні зміни ендотеліоцитів, стан яких відіграє ключову роль у тромбоутворенні: неправильну форму ядер, глибокі втискування і випинання їх нуклеоми, концентрацію хроматину нуклеоплазми в окремі глибки, набряк і деструкцію органодів ендотеліоцитів (рис. 2).

Після розсмоктування геморагій і набряку сітківки у віддалені строки виявлено ішемічну дегенерацію нервових волокон і гангліозних клітин сітківки.

За умов експериментального тромбозу судин сітківки нами виявлено посилення агрегації тромбоцитів, про що свідчили збільшення, порівняно з інтактною групою, показників кута агрегації на 15,1%, зміни оптичної щільності плазми на 31,6%, ПІАТ на 18,3%, а також скорочення часу агрегації на 18,3% ($p < 0,05$ для всіх випадків).

Рис. 1. Венула сітківки ока кроля за умов експериментального тромбозу. Стаз формених елементів крові у просвіті венули, її стінка стоншена. Периваскулярний набряк. Електронограма. Збільшення 4500. ПрВ – просвіт венули; Ер – еритроцити.

Рис. 2. Венула сітківки ока кроля за умов експериментального тромбозу. Стаз крові. Набряк цитоплазми і деструкція органодів ендотеліоцита. Електронограма. Збільшення 6000. Енд – ендотеліоцит; БМ – базальна мембрана; Ер – еритроцит.

Зміни з боку коагуляційної ланки гемостазу характеризувалися скороченням часу рекальцифікації плазми на 19,7%, АЧТЧ – на 16%, коалінового часу – на 19,4%, кефалінового часу – на 18,4%, підвищенням концентрації фібриногену на 46%, позитивними тестами паракоагуляції ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Спостерігалось зниження фібринолітичної активності крові (подовження часу лізису еуглобуліного згустку на 20,2%, зниження активності антитромбіну III на 21,1%; $p < 0,05$ для всіх випадків).

У крові кролів з експериментальним тромбозом судин сітківки відбувається активація процесів ПОЛ – про це свідчили збільшення накопичення ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації, дієвих кон'югатів сироватки, зниження перекисної резистентності еритроцитів, а також зменшення активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази і каталази ($p < 0,05$ для всіх випадків).

У кролів, що отримували традиційне медикаментозне лікування, кут агрегації і підсумовуючий індекс агрегації тромбоцитів практично не змінювалися. Під впливом лікування із застосуванням поліпептидного препарату вермілату агрегаційні властивості тромбоцитів зменшувалися, про що свідчили зменшення показників кута агрегації, зміни оптичної щільності плазми, ПІАТ на 6,7%, 17,2% і 12,9% відповідно, а також подовження часу агрегації на 15,8% ($p < 0,05$ для всіх випадків). Під впливом ербісолу нами виявлено зменшення показників кута агрегації, зміни оптичної щільності плазми, ПІАТ на 8%, 18,3% і 11,2% відповідно, а також подовження часу агрегації на 16,9%, порівняно з показниками тварин дослідної групи ($p < 0,05$ для всіх випадків).

Під впливом традиційного лікування спостерігалось збільшення, порівняно з дослідною групою, часу рекальцифікації на 9,9%, кефалінового часу – на 11,2%, зменшення концентрації фібриногену – на 12,4%, подовження часу еуглобулінового лізису – на 9,9% ($p < 0,05$ для всіх випадків), а також позитивна динаміка тестів паракоагуляції – етанолового і в-нафтолового. Більш виражені зміни вказаних показників спостерігалися за умов лікування із застосуванням поліпептидних препаратів. Так, при застосуванні вермілату нами виявлено подовження часу рекальцифікації на 17,7%, АЧГЧ – на 15,9%, коалінового часу – на 11,8%, кефалінового часу – на 15,8%, зменшення концентрації фібриногену на 16,7%, збільшення антитромбіну III на 19,6%, скорочення часу еуглобулінового лізису на 13%, порівняно з дослідною групою ($p < 0,05$ для всіх випадків).

У кролів, що отримували традиційне медикаментозне лікування, нами виявлено зменшення, порівняно з дослідною групою, перекисного гемолізу еритроцитів на 21,1%, накопичення ТБК-активних продуктів за час інкубації – на 30,9%, збільшення активності антиоксидантних ферментів каталази і церулоплазміну на 21,6% і 21,4% відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). Під впливом вермілату і ербісолу перекисний гемоліз еритроцитів зменшився відповідно на 28,7% і 27%, накопичення ТБК-активних продуктів – на 48,2% і 53%, активність супероксиддисмутази збільшилася у 2,1 і 1,9 рази, каталази – на 54,5% і 59,4%, церулоплазміну – на 46,2% і 33% ($p < 0,05$ для всіх випадків).

Клінічне спостереження виявило, що у тварин, пролікованих із застосуванням поліпептидних препаратів, спостерігалось краще, порівняно з традиційним медикаментозним лікуванням, розсмоктування геморагій сітківки, а в подальшому – зменшення дистрофічних змін у сітківці.

Проведене дослідження свідчить про регуляторний вплив поліпептидних препаратів вермілату й ербісолу на стан вільнорадикального окислення ліпідів, мікроциркуляторний і коагуляційний гемостаз за умов експериментального тромбозу вен сітківки та дає можливість рекомендувати препарати для лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці.

Аналіз результатів динамічного спостереження за кролями з експериментальним тромбозом вен сітківки, пролікованими із застосуванням селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки, дозволив виявити значний вплив вказаного методу на клінічний перебіг захворювання, стан судин і тканини сітківки. Клінічне спостереження за тваринами виявило більш позитивну динаміку перебігу тромботичного процесу у тварин, пролікованих із застосуванням методики селективної дії імпульсним лазерним випромінюванням на пігментний епітелій сітківки. За умов такого лікування

офтальмоскопічно відмічалася більш виражена позитивна динаміка розсмоктування геморагій і набряку сітківки.

На електронограмах мікропрепаратів сітківки тварин, пролікованих із застосуванням селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки, на 10–20-й день спостерігалася активація метаболізму ендотеліоцитів ушкоджених судин сітківки: посилення малюнку гетерохроматину ядер, збільшення складчатості ядерної мембрани, кількості піноцитозних гранул, мітохондрій, цитоплазматичних відростків. Через 30 діб у пролікованих у цей спосіб тварин внаслідок активації проліферативних процесів в ушкоджених венулах дефекти ендотеліального вистелення судин зникали, цілісність стінки судин відновлювалася.

Все вищевикладене дає можливість рекомендувати селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки в комплексному лікуванні хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці.

Застосування сучасного антикоагулянту фраксипарину в комплексному лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці чинить гіпокоагуляційну і антитромботичну дію: забезпечує подовження часу рекальцифікації плазми на 40,7%, АЧТЧ – на 45,6%, зменшення ПАТ на 28,8%, у той час, як у хворих третьої групи, що отримували традиційну терапію, подовження часу рекальцифікації становило 30,7% ($p < 0,05$ в усіх випадках), а показники АЧТЧ і ПАТ вірогідно не відрізнялися від таких показників до лікування. Виявлено скорочення часу лізису еуглобулінового згустка на 21,9% порівняно з 10,1% у хворих з традиційним лікуванням, підвищення рівня антитромбіну III на 41% ($p < 0,05$ в усіх випадках), порівняно з відсутністю змін цього показника у хворих, що отримували традиційну терапію. Відбувається зменшення накопичення ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації на 42,2% ($p < 0,05$), порівняно з відсутністю змін цього показника у хворих, що отримували традиційне лікування. Розсмоктування геморагій сітківки прискорюється на 16,7%, макулярного набряку – на 10% ($p < 0,05$ для обох випадків).

Застосування сучасних дезагрегантів тикліді і плавиксу в комплексному лікуванні хворих з гострими порушеннями венозного кровообігу в сітківці чинить виражену антитромботичну дію. Під впливом такого лікування нами виявлено зниження посиленої агрегаційної активності тромбоцитів, про що свідчили зменшення, порівняно з показниками до лікування, показників кута агрегації на 32,7%, і 19,5% у хворих 5а і 5б груп відповідно, зміни оптичної щільності плазми – на 23,5%, і 30,8% відповідно, підсумовуючого індексу агрегації тромбоцитів – на 22,5% і 24,5%, а також подовження часу агрегації на 37,8%, і 43,8% відповідно. Нами виявлено нормалізацію, під впливом такого лікування, показників коагуляційного гемостазу. Тиклід і плавикс зменшують накопичення ТБК-активних продуктів на 31,7 % і 36,5 % порівняно з 23,2 % за умов традиційного лікування. Вказане лікування забезпечує ефективну профілактику ретромбозу.

Застосування ербісолу в комплексному лікуванні таких хворих лімітує активацію перекисного окислення ліпідів: спостерігається зменшення накопичення ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації на 20,9%, зниження дієнових кон'югатів сироватки на 13%, збільшення активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази і каталази у 1,6 рази і в 1,2 рази відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках); забезпечує позитивну динаміку показників мікроциркуляторного і коагуляційного гемостазу: зменшення кута агрегації і ПАТ на 23,4% і 28,6% відповідно, збільшення АЧТЧ і антитромбіну III на 43,6% і 43,5% відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). Під впливом такого лікування нами виявлено покращення розсмоктування геморагій і набряку сітківки, позитивну динаміку гостроти і поля зору, збільшення відсотка хворих із стабілізацією дистрофічного процесу в макулярній зоні на кінець першого року на 13,3% ($p < 0,05$ в усіх випадках), що є підтвердженням отриманих нами даних про пептидну регуляцію процесу гемостазу за умов експериментального тромбозу.

Застосування нової лазерної методики селективної коагуляції пігментного епітелію сітківки забезпечило краще на 25%, порівняно з традиційною методикою ($p < 0,05$), розсмоктування геморагій сітківки, відсутність ускладнень лазерної коагуляції: ексудативної реакції, субретинальної неоваскуляризації, епіретинального фіброзу і повзучої атрофії

пігментного епітелію сітківки, а також збільшення відсотка хворих із стабілізацією дистрофічного процесу в макулярній ділянці сітківки на кінець першого року на 16,7% ($p < 0,05$).

На нашу думку, селективна лазерна коагуляція є альтернативою для лікування фокального і дифузного макулярного набряку у хворих з ішемічною і неішемічною формами тромбозу ЦВС або гілок, оскільки традиційна лазерна коагуляція у цьому випадку може призводити до зниження гостроти зору внаслідок ускладнень.

Особливу ефективність виявлено за умов комплексного лікування хворих із застосуванням фраксипарину, тикліду чи плавиксу, ербісолу, а також селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки. Застосування сучасного антикоагулянту фраксипарину, дезагрегантів тикліду чи плавиксу, поліпептидного препарату ербісолу в поєднанні з новою лазерною методикою (селективна коагуляція пігментного епітелію сітківки) у комплексному лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці чинить виражену антитромботичну дію, забезпечує реканалізацію тромбу і дозволяє уникати ретромбозу.

Критеріями результатів лікування ми вважали підвищення гостроти зору, покращення поля зору й офтальмоскопічної картини очного дна у вигляді розсмоктування ретинальних геморагій і макулярного набряку.

Нижче представлено середню гостроту зору хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці за різних способів лікування (рис. 3).

Покращення поля зору у хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці за різних способів лікування представлено далі (рис. 4).

У хворих, пролікованих за допомогою запропонованого нами комплексного методу, спостерігалася більш швидке, порівняно з хворими інших груп ($p < 0,05$) розсмоктування геморагій і набряку сітківки (рис. 5).

Рис. 3. Середня гострота зору хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці за різних способів лікування.

Рис. 4. Покращення поля зору у хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці за різних способів лікування.

Рис. 5. Розсмоктування геморагій сітківки і макулярного набряку у хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці за різних способів лікування.

Порівнюючи показники різних груп, слід відзначити, що у хворих, пролікованих за допомогою комплексного методу лікування, спостерігалася більш виражена позитивна динаміка гостроти і поля зору, причому стосовно гостроти зору на другому місці, після групи з комплексним лікуванням (8 група), була група хворих, які лікувалися із використанням ербісолу (6 група), потім – за допомогою селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки (7 група), а також фраксипарину (4 група), $p < 0,05$ для всіх випадків.

Щодо покращення показників поля зору, на другому місці була група хворих із застосуванням поліпептидного препарату ербісолу (6 група), потім фраксипарину (4 група), а також селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки (7 група), $p < 0,05$ в усіх випадках.

Нижче приведено схематичне зображення патогенетичної корекції основних розладів у таких хворих (рис. 6).

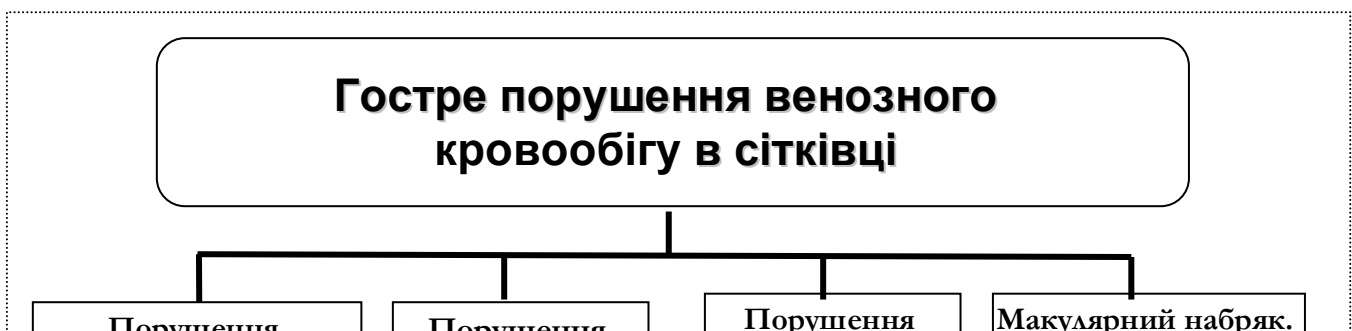


Рис. 6. Патогенетична корекція основних розладів у хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці. Схематичне зображення.

Застосування сучасного антикоагулянту фраксипарину, дезагрегантів тиклідю чи плавиксу, поліпептидного препарату ербісолу в поєднанні з новою лазерною методикою (селективна коагуляція пігментного епітелію сітківки) у комплексному лікуванні хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці чинить виражену антитромботичну дію, забезпечує позитивну динаміку гостроти і поля зору, більш швидке розсмоктування геморагій і макулярного набряку сітківки, блокує ішемічні ділянки сітківки, чинить профілактику неоваскуляризації, а також прискорює компенсаторно-відновні процеси в уражених тканинах ока після перенесеного захворювання.

Отже, комплексне лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці з використанням поліпептидного препарату ербісолу, нової лазерної методики селективної коагуляції пігментного епітелію сітківки забезпечує збільшення ефективності лікування, порівняно з традиційним методом, і зменшення кількості ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Гострі порушення венозного кровообігу в сітківці досягають 60% усіх судинних захворювань органа зору. Порушення кровообігу в магістральних судинах сітківки в 66% випадків призводять до інвалідності. Проблема лікування таких хворих є актуальною і своєчасною, оскільки не знайшла повного розв'язання у зв'язку з відсутністю наукових даних про особливості мікроциркуляторних і коагуляційних розладів, переокисного окислення ліпідів за ішемічного і неішемічного типів гострих порушень венозного кровообігу в сітківці, відсутністю сучасної моделі тромбозу вен сітківки, а також патогенетичної корекції вказаних порушень.

2. У хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці виявлено посилення агрегації тромбоцитів (збільшення ПІАТ на 22% і 13% за ішемічного і неішемічного тромбозу), гіперкоагуляційні зміни на фоні активації системи гемостазу і плазменних

факторів, які беруть участь у внутрішньому механізмі згортання крові, більш виражені за умов ішемічного тромбозу, а також зміни локального гемостазу – посилення коагуляційної активності сльозної рідини у 3 і 2 рази у хворих з ішемічним і неішемічним тромбозом, зниження фібринолітичної активності сльозної рідини на 70% і 37% відповідно.

3. У хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці спостерігається активація процесів перекисного окислення ліпідів (накопичення ТБК-активних продуктів за час інкубації при ішемічному тромбозі на 61% вище, ніж при неішемічному, активність СОД у хворих з неішемічним тромбозом на 19% перевищує відповідний показник за ішемічного тромбозу).

4. Розроблено модель тромбозу вен сітківки шляхом попереднього введення тромбіну ретробульбарно з послідувальною лазеркоагуляцією судин сітківки. Ультраструктурно виявлені структурно-метаболичні зміни в ендотеліоцитах, стан яких відіграє ключову роль у тромбоутворенні, набряк і деструкцію органоїдів ендотеліоцитів. Після розсмоктування геморагій і набряку сітківки виявлено ішемічну дегенерацію нервових волокон і гангліозних клітин сітківки.

5. Поліпептидні препарати вермілат і ербісол, використані в експерименті дозою 0,12 мг/кг внутрішньом'язово, чинять виражений вплив на посилений мікроциркуляторний і коагуляційний гемостаз, перекисне окислення ліпідів (зменшення підсумовуючого індексу агрегації тромбоцитів в середньому на 12%, накопичення ТБК-активних продуктів за час інкубації на 48% і 53% відповідно).

6. Використання нової лазерної методики селективної коагуляції пігментного епітелію сітківки за умов експериментального тромбозу забезпечує позитивну динаміку тромботичного процесу: на електронограмах мікропрепаратів сітківки на 10–20-й день спостерігається активація ендотеліоцитів судин, посилення малюнку гетерохроматину ядер, збільшення складчатості ядерної мембрани, активація процесу піноцитозу.

7. Застосування фраксипарину в комплексній терапії хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці забезпечує нормалізацію показників гемостазу: подовження часу рекальцифікації плазми, АЧТЧ, підвищення антитромбіну III в середньому на 43%, зменшення часу еуглобулінового лізису на 22%; перекисного окислення ліпідів: зменшення накопичення ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації на 42%; сприяє більш швидкому порівняно з гепарином розсмоктуванню геморагій сітківки (на 17%) і макулярного набряку (на 10%).

8. Використання тикліді і плавиксу знижує посилену у таких хворих агрегаційну активність тромбоцитів за показником підсумовуючого індексу агрегації тромбоцитів у середньому на 24%, сприяє нормалізації гемокоагуляційного потенціалу, зменшує накопичення ТБК-активних продуктів у середньому на 34%, забезпечує ефективну профілактику ретромбозу.

9. Застосування ербісолу у хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці забезпечує нормалізацію показників перекисного окислення ліпідів (зменшення накопичення ТБК-активних продуктів за час 1,5 годинної інкубації на 21%, зниження дієнових кон'югатів сироватки на 13%, збільшення активності супероксиддисмутази і каталази в 1,6 рази і в 1,2 рази відповідно), гемостазу (зменшення ПАТ на 29%, збільшення АЧТЧ і антитромбіну III на 44%).

10. Селективна лазерна коагуляція пігментного епітелію сітківки є ефективним методом лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці, блокує ішемічні ділянки сітківки, забезпечує покращення порівняно з традиційною методикою розсмоктування геморагій сітківки на 25%, відсутність ускладнень лазерної коагуляції.

11. Комплексне лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці з використанням поліпептидного препарату ербісолу, а також нової лазерної методики селективної коагуляції пігментного епітелію сітківки є ефективним, забезпечує покращення порівняно з традиційним лікуванням розсмоктування геморагій сітківки на 40%, макулярного набряку на 38%, гостроти зору більш як удвічі.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Максимук О.Ю. Особливості пептидної регуляції в організмі за допомогою цитомединів та застосування біорегуляторів при захворюваннях органа зору // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – Київ – Луганськ – Харків, 1999. – Вип. 5 (25). – С. 73 – 80.
2. Максимук О.Ю. Вплив препарату „Вермілат” на стан вільнорадикального окислення ліпідів та мікроциркуляторний гемостаз при експериментальній оклюзії судин сітківки // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 3. – С. 109 – 111.
3. Матешук-Вацеба Л.Р., Нетлюх М.А., Максимук О.Ю. Порівняльна анатомія ангіоархітекτονіки судинної оболонки очного яблука людини і кроля // Вісник проблем біології і медицини. – 2000. – № 2. – С. 14 – 19.
Здобувач взяла участь у проведенні дослідження, аналізі та інтерпретації одержаних даних.
4. Максимук О.Ю., Сергієнко А.М. Застосування фраксипарину в лікуванні оклюзій судин сітківки // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3 – 4. – С. 228 – 230.
Здобувачем запропонована тактика і проведено лікування хворих та аналіз результатів дослідження.
5. Максимук О.Ю. Фибринолитическая и коагуляционная активность слезной жидкости при острых нарушениях кровообращения в сосудах сетчатки // Актуальні питання акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. – Київ – Луганськ, 2001. – Вип. 6. – С. 265 – 270.
6. Максимук О.Ю. Ефективність медикаментозної терапії в лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2002. – Т. 2, вип. 2 (4). – С. 95 – 98.
7. Максимук О.Ю. Антитромботична терапія в лікуванні тромбозів вен сітківки // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць. – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – Вип. 4 (50). – С. 101 – 105.
8. Максимук О.Ю. Застосування ербісолу в лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці // Таврический медико-биологический вестник. – 2003. – Т. 6, № 4. – С. 104 – 107.
9. Максимук О. Ю. Застосування антитромботичних препаратів у лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці // Офтальмол. журн. – 2004. – № 4. – С. 38 – 42.
10. Максимук О.Ю. Морфологія кровоносного мікроциркуляторного русла сітківки ока // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – № 4. – С. 101 – 105.
11. Максимук О. Ю. Клінічні та флюоресцеїнграфічні ознаки ішемічного та неішемічного типів гострих порушень венозного кровообігу в сітківці // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2004. – С. 303 – 308.
12. Максимук О.Ю. Формування вен сітківки ока і роль венозних змін в процесі тромбоутворення // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 81 – 84.
13. Максимук О.Ю. Особливості будови і утворення кровоносних капілярів і вен сітківки ока // Науковий вісник Ужгородського університету: Серія Медицина. – 2005. – Вип. 24. – С. 18 – 21.
14. Максимук О.Ю. Лазерна коагуляція в лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 1. – С. 118 – 121.
15. Пасечнікова Н.В., Максимук О.Ю. Нова експериментальна модель тромбозу вен сітківки – пошук і виконання // Офтальмол. журн. – 2005. – № 2. – С. 44 – 49.

Здобувачем виконано дослідження і розроблено вказаний спосіб моделювання гострих порушень венозного кровообігу в сітківці.

16. Пасечнікова Н.В., Максимук О.Ю. Селективна лазерна коагуляція в лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці // Офтальмол. журн. – 2005. – № 3. – С. 28 – 32.

Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз і оформлення дослідження.

17. Максимук О.Ю. Ультраструктурні зміни кровоносних мікросудин сітківки при гострих порушеннях в ній венозного кровотоку // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, ч. 3. – С. 61 – 64.

18. Максимук О.Ю. Компенсаторно-відновні процеси в кровоносних судинах сітківки за умов експериментального тромбозу і застосування лазерного опромінення // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – Вип. 2. – С. 74 – 79.

19. Максимук О.Ю. Динаміка деструктивних змін в кровоносних судинах сітківки за умов тромбозу її вен // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5, вип. 2 (10). – С. 18 – 21.

20. Максимук О.Ю. Динаміка флюоресцеїнангіографічних та морфологічних змін кровоносних судин сітківки за умов тромбозу її вен // Український морфологічний журнал. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 88 – 91.

21. Максимук О.Ю. Реакція кровоносних мікросудин сітківки за умов тромбозу її вен в експерименті // Світ медицини та біології. – 2006. – № 1. – С. 21 – 25.

22. Пасечнікова Н. В., Максимук О. Ю. Поліпептидні препарати в лікуванні посттромботичної ретинопатії // Офтальмол. журн. – 2006. – № 3 (II). – С. 78 – 81.

Здобувач здійснила обстеження і лікування хворих.

23. Пат. 42979 А. Україна, МПК А 61 F 9/00. Спосіб моделювання тромбозу вен сітківки / Максимук О.Ю., Риков С.О., Пасечнікова Н.В., Тесленко О.С. – № 2000105887; Заявл. 18.10.00; Опубл. 15.11.01 // Офіційний бюлетень „Промислова власність”: 2001. – № 10, Ч. 1. – С. 4.27.

Здобувачеві належить ідея розробки нового способу і його впровадження.

24. Пат. 69315 А. Україна, МПК А 61 F 9/00. Спосіб лікування тромбозу вен сітківки / Максимук О.Ю., Воскресенська Л.К., Сергієнко А.М. – № 20031212424; Заявл. 25.12.03; Опубл. 16.08.04 // Офіційний бюлетень „Промислова власність”: 2004. – № 8, Ч. 1. – С. 4.50.

Здобувачеві належить ідея розробки нового способу і виконання дослідження.

25. Пат. 69316 А. Україна, МПК А 61 F 9/00. Спосіб лікування гострих порушень кровообігу в судинах сітківки / Максимук О.Ю. – № 20031212425; Заявл. 25.12.03; Опубл. 16.08.04 // Офіційний бюлетень „Промислова власність”: 2004. – № 8, Ч. 1. – С. 4.50.

26. Пат. 70182 А. Україна, МПК А 61 F 9/007. Спосіб лазерного лікування гострих порушень венозного кровообігу в сітківці / Пасечнікова Н.В., Максимук О.Ю., Саксонов С.Г., Король А.Р., Романова Т.О. – № 20031212806; Заявл. 25.12.03; Опубл. 15.09.04 // Офіційний бюлетень „Промислова власність”: 2004. – № 9, Ч. 1. – С. 4.37.

Здобувачем проведено обстеження хворих і аналіз одержаних даних, здійснено впровадження способу.

27. Воскресенская Л.К., Максимук О.Ю., Чирва Ю.В., Собко Е.Г. Комплексное лечение ретинальных тромбозов: Тези доповідей X Міжнародного офтальмологічного симпозиуму “Невідкладна допомога в офтальмології”. – Одеса-Генуя, Україна 15 – 16 травня 1997 р. – Одеса, 1997. – С. 35 – 36.

Здобувачем проведено обстеження і лікування хворих.

28. Максимук О.Ю. Патогистологические изменения оболочек глаза при тромбозе его сосудов // Проблемы экологии та медицини. – 1999. – Т. 3, № 1 – 2. – С. 30.

29. Воскресенська Л.К., Максимук О.Ю., Апарін О.М. Ефективність застосування поліпептидних препаратів у сполученні з лазерним лікуванням у хворих з тромбозами вен

сітківки // II Українсько-Польська конференція з офтальмології: Тези 17 – 18 вересня 1999 р. – Трускавець, Україна. – Київ, 1999. – С. 134.

Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих із використанням поліпептидів, а також аналіз отриманих результатів.

30. Максимук О.Ю. Застосування препарату „Вермілат” в лікуванні оклюзій судин ока // Тези доповідей наукової конференції офтальмологів, присвяч. 125 - річчю з дня народження акад. В.П. Філатова. Одеса, Україна, 18– 19 травня 2000 р. – Одеса: Астро-Принт, 2000. – С. 398 – 399.

31. Максимук О.Ю. Ефективність комбінованого лікування хворих із гострими порушенням кровообігу в сітківці // Матеріали I Міжнародної конференції „Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору: діагностика, профілактика, засоби лікування“. – Київ, Україна, 2 – 4 червня 2000 р. – С. 119 – 120.

32. Максимук О.Ю. Інвалідність хворих із судинними захворюваннями сітківки і зорового нерва // Тези та лекції I конференції дитячих офтальмологів України 5 – 7 жовтня 2000 р. – Ялта, Крим. – Київ. – 2000. – С. 90 – 91.

33. Воскресенская Л.К., Максимук О.Ю., Ряднова В.В., Воскресенская Ю.В., Горлачева П.М. Применение низкомолекулярных гепаринов в лечении окклюзионных процессов в сосудах сетчатки // Тези доповідей XII Міжнародного Одеса-Генуя офтальмологічного симпозиуму „Хірургічне та медикаментозне відновлення зору” 29 червня – 1 липня 2001 р. – Чернівці, Україна. – 2001. – С. 100 – 101.

Здобувачеві належить ідея застосування низькомолекулярних гепаринів у лікуванні хворих, здобувач провела обстеження та лікування більшості хворих.

34. Максимук О.Ю. Эффективность аргонлазерной коагуляции в лечении тромбозов вен сетчатки // Матеріали міжобласної науково-практичної конференції офтальмологів Дніпропетровської, Запорізької, Кіровоградської, Полтавської областей „Актуальні питання офтальмології” 23 – 24 жовтня 2002 р. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2002. – С. 61 – 62.

35. Максимук О.Ю. Современные подходы к лечению больных с острыми нарушениями венозного кровообращения в сетчатке // Тези III симпозиуму з катарактальної та рефракційної хірургії та IV Українсько-Польська конференція з офтальмології 22 – 24 травня 2003 р. – Київ, Україна. – Київ. – 2003. – С. 152 – 153.

36. Максимук О.Ю. Застосування ербісолу в лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці // Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю „Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно-активних речовин у сучасній медицині” 17 – 18 вересня 2003 р. – Одеса: Астро-Принт. – 2003. – С. 63 – 64.

37. Максимук О.Ю. Лікування гострих порушень кровообігу в сітківці у дітей // II конференція дитячих офтальмологів України „Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей” 2 – 4 жовтня 2003 р. – Судак, АР Крим, Україна. – Київ: Квіц, 2003. – С. 113 – 114.

38. Воскресенська Л.К., Максимук О.Ю. Антитромботична терапія у хворих з гострими порушеннями венозного кровообігу в судинах сітківки // Тези доповідей ювілейної науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю, присвяч. 100 - річчю кафедри та клініки очних хвороб „Досягнення та перспективи розвитку сучасної офтальмології” 28 – 29 жовтня 2003 р. – Одеса, 2003. – С. 154 – 155.

Здобувач провела обстеження і лікування хворих.

39. Maksimuk O. Yu. Retinal vein occlusion and its treatment // Journal Circulation and haemostasis. Supplement. – 2004. – P. 119 – 120.

40. Maximuk O.Yu. Medical therapy efficiency in retinal vein occlusion treatment // 4th EURORETINA Congress, May 13 – 15, 2004 / University Hospital San Raffaele, Milano-Italy. – 2004. – P. 83 – 84.

41. Максимук О.Ю. Ультраструктурні зміни судин сітківки за умов їх тромбозу в експерименті // II Міжнародна наукова конференція офтальмологів Причорномор'я. – Україна, Одеса, 8 – 10 вересня 2004. – С. 102 – 103.

42. Пасєчнікова Н.В., Максимук О.Ю. Експериментальне вивчення тромбозу центральної вени сітківки і її гілок // Науково-практична конференція з міжнародною участю „Нове в офтальмології”, присвячена 100-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова. – Україна, Одеса, 13 травня 2005: Тези. – Одеса, 2005. – С. 194 – 195.

Здобувач провела експериментальне дослідження, обстеження піддослідних тварин, вивчення морфологічних змін тканин ока.

43. Pasechnikova N., Maksimuk O., Voskresenskaja L. Retinal vein occlusion and its medical treatment // 15th SOE Congress Societies Ophthalmologic European Society of Ophthalmology 25–29 September 2005. – Berlin, Germany, Joint Meeting.

Здобувачем виконано обстеження і лікування більшості хворих з гострими порушеннями венозного кровообігу в судинах сітківки, а також аналіз отриманих даних.

44. Pasechnikova N., Maksymuk O., Voskresenskaja L. Polypeptide preparation and selective laser coagulation in retinal vein occlusion treatment // V Polsko-Ukrainska konferencja okulistycka. – Lublin, 2006. – P. 88.

Здобувачем проведено обстеження і медикаментозне лікування хворих, а також інтерпретацію отриманих даних.

АНОТАЦІЯ

Максимук О.Ю. Гострі порушення венозного кровообігу в сітківці: патогенез, клініка, діагностика, медикаментозне і лазерне лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – офтальмологія. – Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України, Одеса, 2007.

Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності лікування гострих порушень венозного кровообігу в сітківці ока шляхом вивчення особливостей мікроциркуляторного, коагуляційного гемостазу, перекисного окислення ліпідів, клінічного перебігу захворювання, флюоресцеїнографічних змін і обґрунтування патогенетичного лікування.

В експериментальних дослідженнях рекомендовано використовувати запропоновану модель тромбозу вен сітківки, що є неінвазивною і відтворює клінічний перебіг захворювання з усіма характерними ознаками. Експериментально обґрунтовано застосування поліпептидних препаратів вермілату й ербісолу в лікуванні тромбозу вен сітківки. Запропоновано селективну лазерну коагуляцію в лікуванні гострих порушень венозного кровообігу в сітківці. З метою підвищення ефективності лікування хворих на гострі порушення венозного кровообігу в сітківці рекомендується метод, який включає патогенетичну корекцію основних ланок цього захворювання шляхом використання в комплексному лікуванні антикоагулянту прямої дії фраксипарину, дезагрегантів тиклідіду або плавиксу, поліпептидного препарату ербісолу, а також нової лазерної методики селективної коагуляції пігментного епітелію сітківки.

Ключові слова: сітківка, гостре порушення венозного кровообігу, флюоресцентна ангіографія, гемостаз, експериментальні дослідження, селективна лазерна коагуляція.

АННОТАЦІЯ

Максимук О.Ю. Острые нарушения венозного кровообращения в сетчатке: патогенез, клиника, диагностика, медикаментозное и лазерное лечение. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – офтальмология. – Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины, Одесса, 2007.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения острых нарушений венозного кровообращения в сетчатке путем изучения особенностей микроциркуляторного, коагуляционного гемостаза, перекисного окисления липидов, клинического течения заболевания, флюоресцеинангиографических изменений и обоснования патогенетического лечения.

В экспериментальных исследованиях рекомендовано использовать предложенную неинвазивную модель тромбоза вен сетчатки, которая отражает клиническое течение заболевания со всеми характерными проявлениями: окклюзия вен, их расширение и извитость, геморрагии по ходу сосудов, наличие экссудата; на флюоресцентных ангиограммах наблюдается неравномерное заполнение контрастом вен, удлинение времени полного контрастирования, зернистый кровоток, экстравазальный выход флюоресцеина. Ультраструктурно выявлены структурно-метаболические изменения в эндотелиоцитах, состояние которых играет ключевую роль в процессе тромбообразования, отек и деструкция органоидов эндотелиоцитов, набухание и отслоение эндотелия, деэндотелизация капилляров. После рассасывания геморрагий и отека выявлена ишемическая дегенерация нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки.

В условиях экспериментального тромбоза на кроликах выявлены усиление агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляционные изменения, активация процессов перекисного окисления липидов. Полипептидные препараты вермилат и ербисол, использованные в эксперименте в дозе 0,12 мкг/мл внутримышечно, оказывают выраженное регуляторное воздействие на усиленный микроциркуляторный и коагуляционный потенциал крови, перекисное окисление липидов. Указанные препараты рекомендованы для использования в комплексном лечении больных с острыми нарушениями кровообращения в сетчатке.

Дополнены представления о механизмах импульсного лазерного воздействия на сетчатку глаза в условиях тромбоза ее вен, что нашло отражение в выявленной ультраструктурно на 10–20-й день экспериментального тромбоза активации метаболизма эндотелиальных клеток сосудов сетчатки. Клиническое наблюдение за животными выявило положительную динамику рассасывания геморрагий сетчатки у кроликов, в лечении которых использовалась селективная лазерная коагуляция.

Выявлено, что при острых нарушениях венозного кровообращения в сетчатке у больных наблюдаются усиление агрегации тромбоцитов и активация системы гемостаза и плазменных факторов, которые участвуют во внутреннем механизме свертывания крови, а также активация перекисного окисления липидов, более выраженные при ишемическом тромбозе.

Использование современного антикоагулянта фраксипарина в комплексном лечении острых нарушений венозного кровообращения в сетчатке обеспечивает нормализацию гемокоагуляционных показателей, способствует более быстрому, по сравнению с гепарином, рассасыванию геморрагий сетчатки (на 16,7%) и макулярного отека (на 10%). Современные дезагреганты тиклид и плавикс в комплексном лечении таких больных оказывают антитромботическое действие, понижают усиленную агрегационную активность тромбоцитов по показателю суммирующего индекса агрегации тромбоцитов на агрегатограмме на 22,5% и 24,5% по сравнению с 12,9% при традиционном лечении, уменьшают накопление ТБК-активных продуктов на 31,7% и 36,5% по сравнению с 13,3% при традиционном лечении, предупреждают развитие ретромбоза. Использование эрбисола обеспечивает нормализацию показателей перекисного окисления липидов, гемостаза, положительную динамику остроты и поля зрения, уменьшение дистрофических изменений в сетчатке.

Селективная лазерная коагуляция пигментного эпителия сетчатки предложена как альтернативный метод лечения макулярного отека у больных с ишемическим и неишемическим типами острых нарушений венозного кровообращения в сетчатке, а также для коагуляции ишемических зон у больных с ишемическим тромбозом.

Максимальная эффективность патогенетической коррекции выявленных расстройств была получена при использовании препаратов антикоагулянтного (фраксипарин),

дезагрегантного (тиклид или плавикс) действия в сочетании с полипептидными препаратами (эрбисол) и новой лазерной методикой (селективная лазерная коагуляция пигментного эпителия сетчатки) в комплексном лечении острых нарушений венозного кровообращения в сетчатке.

Разработаны практические рекомендации по использованию в офтальмологической практике нового комплексного метода лечения острых нарушений венозного кровообращения в сетчатке с использованием указанных препаратов и селективной лазерной коагуляции.

Ключевые слова: сетчатка, острое нарушение венозного кровообращения, флюоресцентная ангиография, гемостаз, экспериментальные исследования, селективная лазерная коагуляция.

ANNOTATION

Maksymuk O.Yu. Acute disorders in retinal vein circulation: pathogenesis, clinics, diagnostics, medical and laser treatment. – Manuscript.

Thesis for a doctor's degree by speciality 14.01.18 – ophthalmology. – The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, 2007.

The thesis deals with the problems of increasing effectiveness of treatment of acute disorders in retinal vein circulation by means of studying peculiarities of microcirculatory and coagulative disorders, peroxide oxidation of lipids, peculiarities of clinical course, fluoresceinangiographic changes and grounds for pathogenetic treatment.

In experimental research it is recommended to use the developed by us model of retinal vein occlusion which is noninvasive and reproduced the classical course of the disease with all its typical signs. The usage of polypeptide preparations Vermilat and Erbisol in treatment of retinal vein occlusion is experimentally grounded. Selective laser coagulation is proposed for treatment of acute disorders of venous circulation in retina. In order to increase the effectiveness of treatment patients with acute disorders of venous circulation in retina a new method has been proposed which includes pathogenetic correction of main links of this disease by using a direct action anticoagulant Fraxiparin, Tyklid and Plavix, desagregants, Erbisol, polypeptide preparation in combination with new laser methods of selective coagulation of pigmental epithelium of retina in complex treatment.

Key words: retina, acute disorder of venous circulation, fluorescent angiographia, hemostasis, experimental research, selective laser coagulation.