

Дашина Вера Викторовна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ КАТАРАКТЫ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ВИТРЕКТОМИИ
ПО ПОВОДУ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ**

14.01.07 – Глазные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (в настоящее время - Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»), г. Москва.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Малышев Алексей Владиславович

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением Негосударственного учреждения здравоохранения «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», г. Москва.

Юсеф Саид Наим, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней», г. Москва.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Махачкала.

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.144.01 при ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты выявления эпиретинальной мембраны (ЭРМ). Причиной этого является как увеличение средней продолжительности жизни населения, так и улучшение качества диагностики в офтальмологии. Этиология процесса связана с нарушением кровоснабжения центральных отделов сетчатки, что приводит к возникновению сухой формы возрастной макулодистрофии и одного из вариантов ее течения эпиретинального фиброза - замещения соединительной тканью задней гиалоидной мембраны стекловидного тела. Анализ литературных данных указывает, что частота распространения ЭРМ у пациентов старше 70 лет составляет 6,0-11,8%, достигая 15%. Ведущей формой ЭРМ является идиопатическая. Так же диагностируется ЭРМ травматической, сосудистой и воспалительной этиологии. Необходимо подчеркнуть, что ЭРМ является причиной инвалидности по зрению у 1-2% пациентов (Горшков И.М. с соавт., 2016, Бикбов М.М. с соавт., 2014).

Хирургический способ лечения пациентов с ЭРМ является основным, так как пока ещё не существует более результативных методов, вызывающих на этапах формирования идиопатической ЭРМ антипролиферативный и антиконстриктивный эффекты (Rahman R., 2014).

Одним из ведущих послеоперационных осложнений является развитие катаракты, прогрессирование которой определяется не столько тяжестью основного витреоретинального заболевания, сколько выраженностью местных нарушений в системе свободнорадикального окисления до операции и в послеоперационном периоде (Мальшев А.В. с соавт., 2015).

На начальных этапах развития витреоретинальной хирургии основное внимание уделялось совершенствованию методов техники оперативного вмешательства с внедрением микроинвазивных инструментов, позволяющих минимизировать риск операционной травмы (Алпатов С.А., 2011). Следующим этапом признается применение интраоперационной антиоксидантной терапии. Установлено, что интраоперационное введение ирригационного раствора «BSS-Плюс», обогащенного антиоксидантом глутатионом, обеспечивает существенное снижение выраженности окислительного стресса и является действенным методом профилактики катарактогенеза (Анисимова С.А., 2010). Анализ литературных данных указывает на следующие методики восстановительного лечения после выполненного хирургического вмешательства, направленные на снижение риска развития катаракты в послеоперационном периоде: микроимпульсная лазерная терапия, физиотерапевтическое воздействие, применение антиоксидантной терапии и витаминотерапии (Столяренко Г.Е., 2010; Тахчиди Х.П., 2011; Шишкин М.М., 2011).

Кроме того с целью достижения наилучшего результата повышения зрительных функций предпринимались интравитреальное введение ранибизумаба, триамцинолона ацетонида, системное использование преднизолона, лазеркоагуляция по типу «решетки», практическое применение которых далеко не всегда приводит к улучшению анатомического и функционального результата операции (Балашевич Л.И. 2005, Bringmann A. 2009).

В настоящее время одним из ведущих направлений снижения вероятности развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ, признается применение в послеоперационном периоде антиоксидантной терапии. Проведенный анализ литературы указывает на использование с этой целью нейропротекторной терапии (препараты метилэтилпиридинол (Эмоксипин), комплекса водорастворимых полипептидных фракций (Ретиналамин)), нейрососудистой терапии (препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат «Мексидол»), концентратов биологически активных веществ (препараты Гинкго двулопастного листьев экстракт (Танакан) и др.. В то же время, по мнению ряда авторов, указанные выше препараты обладают лишь ограниченной эффективностью в антиоксидантной терапии, наравне с традиционно используемой терапией катаракты (Шишкин М.М. 2011, Kumagai K. 2012), что определяет необходимость разработки новых направлений коррекции окислительного стресса, одним из которых признаётся использование митохондриально-направленных антиоксидантов (МНА) (Скулачев В.П., 2013).

Степень разработанности проблемы

В настоящее время единственным зарегистрированным (регистрационный номер ЛП 001355-13121, Код АТХ - S01XA), в Российской Федерации лекарственным средством МНА, применяемым в офтальмологической практике, прерывающий «порочный круг» перекисного окисления в митохондриях (Skulachev V.P. 2012), является препарат пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид («Визомитин»). Проведенный анализ литературы указывает лишь на единичные исследования оценки эффективности данного препарата для замедления прогрессирования возрастной катаракты (Еричев Е.П. с соавт., 2016), свидетельствующие об изменении после 6 месяцев лечения АОА слезной жидкости в группе пациентов, применявших «Визомитин», в отличие от группы плацебо.

Применительно к целевым установкам настоящей работы, изложенные результаты обосновывают актуальность проведения исследований, направленных на оценку эффективности применения препаратов МНА в целях снижения вероятности развития катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ. В доступной отечественной и зарубежной литературе мы не нашли работ, сравнивающих эффективность применения нескольких различных официальных антиоксидантных препаратов, в том числе митохондриально-направленных (МНА), на степень развития помутнений хрусталика после витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны с целью отсрочки хирургического вмешательства.

Этим обуславливается целесообразность проведения настоящего исследования.

Цель работы:

Оценить эффективность применения митохондриально-направленных антиоксидантов с целью снижения вероятности развития катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны на основе комплексного многомерного анализа офтальмологических, биохимических и анкетно-субъективных показателей зрительной системы.

Основные задачи работы:

1. Исследовать в течение 12 месяцев частоту возникновения катаракты у пациентов, которым после проведения операции витрэктомии по поводу ЭРМ не назначались антиоксидантные готовые лекарственные средства (ГЛС), и определить взаимосвязь объективных офтальмологических клинико-функциональных, биохимических и субъективных показателей зрительной системы с выраженностью процесса катарактогенеза.

2. Оценить вероятность возникновения катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ в зависимости от назначения с профилактической целью медикаментозной терапии митохондриально-ориентированным препаратом (Визомитин) и лекарственными препаратами иной антиоксидантной направленности (Офтан Катахром, Эмоксипин).

3. Провести анализ изменений биохимических показателей окислительного стресса в слезной жидкости у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ при длительном применении лекарственных препаратов Визомитин, Офтан Катахром, Эмоксипин.

4. Выявить корреляционные связи изученных показателей с клиническими проявлениями, оценить их многомерность, статистическую значимость и обоснованность различий при применении митохондриально-ориентированного препарата (Визомитин) и лекарственных препаратов иной антиоксидантной направленности (Офтан Катахром, Эмоксипин).

Научная новизна

Данные, полученные в рамках работы, основываются на применении современных клинико-лабораторных методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, являются новыми и актуальными. Результаты комплексной оценки исследования эффективности применения официальных антиоксидантных ГЛС в целях снижения вероятности развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ доказываются статистическим комплексным многомерным корреляционным анализом (множественный коэффициент корреляции 0,850470) и могут быть отнесены к методам доказательной медицины. Установлено, что наиболее информативными параметрами зрительной системы, определяющими показатель развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ, являются МКОЗ, КАЗ, АОА, СОД и КЖ. Впервые доказано, что с целью отсрочки хирургического вмешательства назначение таких лекарственных препаратов антиоксидантного действия, как Офтан-Катахром, Эмоксипин, Визомитин пациентам после витрэктомии, может рассматриваться в клинической практике как важнейший профилактический фактор терапевтического влияния на развитие катаракты с преимуществом митохондриально-ориентированных антиоксидантов.

Теоретическая значимость

Теоретически обоснованы и подтверждены ($p < 0,001$) наиболее информативные параметры, определяющие показатель развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ, которые следует в первую очередь учитывать при оценке дальнейшего возможного прогрессирования катаракты (КЖ, СОД, МКОЗ, АОА, КАЗ), а совокупность маркеров (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ,

АОА, СОД, ГП, ТБК-АП, КАЗ, КЖ) позволяет обозначить их как комплекс диагностических критериев развития катаракты и оценки эффективности применения изучаемых лекарственных средств.

Достоверные комплексные статистические доказательства преимущества митохондриально-ориентированного препарата Визомитин по снижению ПРК перед препаратами другой антиокислительной направленности (Офтан Катахром, Эмоксипин) могут являться основанием для дальнейшего изучения решения проблемы окислительного стресса в тканях глаза на субклеточном уровне.

Практическая значимость

Разработаны предложения о рекомендациях практикующим врачам офтальмологам по практическому использованию официальных антиоксидантных средств с целью профилактики катаракты и отсрочки хирургического вмешательства у пациентов в течение полугода после витрэктомии по поводу ЭРМ.

Изменение уровня всех показателей (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, АОА, СОД, ГП, ТБК-АП, КАЗ, КЖ) как синдрома комплекса проявляется на раннем этапе после витрэктомии по поводу ЭРМ и, следовательно, может служить достоверным прогностическим инструментом клинического понимания последующего развития катаракты и в связи с этим принятия своевременного решения о тактике её хирургического лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой работы явился многомерный комплексный статистический подход к оценке риска развития катаракты в послеоперационном периоде при хирургическом лечении ЭРМ, основанный на анализе клинических, биохимических и субъективных показателей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Операция витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны (ЭРМ) является пусковым звеном оксидативного стресса и провоцирующим фактором риска развития катаракты в первые 12 месяцев после проведения вмешательства, что доказывается данными дискриминантного анализа ($p < 0,001$) и связано с биохимическими показателями окислительного стресса в слезной жидкости.

2. Профилактикой формирования катаракты после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны (ЭРМ) являются раннее назначение и длительное (не менее полугода) местное применение антиоксидантных препаратов.

По критериям снижения вероятности возникновения и выраженности помутнения хрусталика, повышения клинико-функциональных показателей зрительной системы в сравнении с применением метилэтилпиридинола (Эмоксипин) и комплекса аденозин-никотинимид-цитохром С (Офтан-Катахром), наибольшей эффективностью обладает митохондриально-направленный антиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромида (Визомитин), что статистически ($p < 0,001$) подтверждается многомерным корреляционным анализом.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, постановкой корректной цели и задачи исследования, использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования и современного статистического программного обеспечения для обработки результатов исследования.

Апробация и публикация материалов исследования

Апробация диссертации состоялась 01.10.2018 г. на заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России. Протокол № 10А-1.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международной конференции «Инновационная офтальмология» (Сочи, 2014), конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2015), научно-практической конференции «Повреждения органа зрения» (Краснодар, 2016,2017), Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2017).

Опубликовано 10 научных работ, из них 5 - в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Внедрение работы

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», внедряются в клиническую практику офтальмологического отделения ГБУЗ «НИИ Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В.Очаповского» МЗ Краснодарского края, муниципальных учреждений здравоохранения Краснодарского края.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части (глав «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 16 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками. Список литературы включает в себя 159 источников, из них 104 отечественных и 55 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период с 2014 по 2018 гг., обследование и лечение пациентов проведено на базах кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ныне - Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства») города Москвы и в офтальмологическом отделении

ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар, главный врач - доктор медицинских наук, академик РАН, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии РФ Порханов В.А.).

Предметом исследования явилась проблема возникновения и прогрессирования катаракты после операции витрэктомии в связи с удалением эпиретинальной мембраны и эффективность применения официальных антиоксидантных лекарственных средств митохондриальной и иной направленности с профилактической целью.

Объектом исследования явились 284 пациента с эпиретинальной мембраной (ЭРМ) - 284 глаза, 62,7%- женщины, 37,3% - мужчин в возрасте 37-75 лет. Средний возраст всех пациентов составил $64,5 \pm 9,4$ года.

Критерии включения: наличие идиопатической эпиретинальной мембраны (пациенты с симптоматикой искажения или прогрессивной потерей зрения), факосклероз.

Критерии исключения: наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации (некомпенсированный сахарный диабет, выраженная сердечно-легочная патология, нефропатии различного генеза), ангиоретинопатии, клинически значимая катаракта, первичная и вторичная глаукома возраст пациентов выше 75 лет и т.д.

Диагностику проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)).

Традиционные клинические исследования включали: стандартное измерение остроты зрения вдаль с использованием экранного офтальмологического проектора знаков Smart CP-11 («MEDIZS INC.», Корея, РУ РЗН 2015/3172 от 19.10.2015), исследование рефракции на авторефрактометре RM-8900 («Topcon Corporation», Япония, РУ ФСЗ 2009/04965 от 18.08.2009), проведение биомикроскопии на щелевой офтальмологической лампе SL 1000 («Alcon Laboratories», США, РУ ФСЗ 2010/07155 от 01.11.2016), прямую и обратную офтальмоскопию с использованием офтальмоскопа All Pupil II («Rudolf Riester GmbH», Германия, РУ ФСЗ 2012/12790 от 15.07.2015), контактных трехзеркальных линз Гольдмана и асферических бесконтактных линз (L40D, L60D, L78D, L90D) в условиях максимального медикаментозного мидриаза, тонометрию на автоматическом бесконтактном тонометре КТ-800 («Kowa Company», Япония, РУ РЗН 2015/7004 от 20.10.2015) или по Маклакову с помощью стандартного набора грузов в 10г., статическую периметрию на автоматическом полусферическом периметре HFA 745i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США, РУ ФСЗ 2008/02964 от 26.11.2008), определение действительного значения критической частоты слияния мельканий на хроматические стимулы (КЧСМ) на приборе «Свето-тест» (НПО «Спецмедприбор», Россия), оптическую когерентную томографию (ОКТ) на офтальмологическом когерентном томографе «RTVue XR 100-2» («Optovue Inc.», США, РУ РЗН 2015/7091 от 12.11.2015).

Биохимический материал и методы исследования.

Материалом служила СЖ, забор которой проводили из нижнего конъюнктивального свода без стимуляции и прикосновения к глазу (в среднем отбиралось 0,05 мл слезной жидкости у одного пациента). В слезе определяли: антиокислительную активность слезы (АОА, мкмоль аскорбата/л) методом хемилюминесценции системы гемоглобин-пероксид водорода-люминол (Теселкин Ю. О. и соавт., 1998) на Биохемилуцинометре «БХЛ-07» (Россия), супероксиддисмутазу (СОД, U/мл) по ингибированию реакции восстановления нитросинего тетразолия супероксидными радикалами, генерируемыми ксантиоксидазой при окислении ксантина по методу Sun Y. с соавт. (1988) на Спектрофотометре СФ-46 со встроенной микропроцессорной системой, гидропероксида (ГП, нмоль/мл) по методике Organisciас D.T. (1983), Noell W.K., основанной на специфической реакции взаимодействия ГП с восстановленным глутатионом, катализируемой глутатионпероксидазой, концентрацию продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП, мкмоль/мл) измеряли спектрофотометрическим методом А. Кона и В. Ливерсейджа в модификации Ю.В. Владимирова и А.В. Арчакова (1972). Отдельно, определялся специальный интегральный показатель – коэффициент антиоксидантной защиты (КАЗ), который рассчитывался в относительных единицах как отношение между уровнем АОА (μмоль аскорбата/л) и ТБК-АП (мкмоль/мл) (А.В.Мальшев, 2014).

Исследование качества жизни (КЖ) выполнялось с помощью адаптированного в российской офтальмологической практике методики анкетирования пациентов по международному, валидированному ВОЗ, опросному листу Visual Functioning Questionnaire VFQ-25 Национального Глазного Института США (National Eye Institute).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью прикладных компьютерных программ Microsoft Excell и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). В каждой группе исследования вычислялись общепринятые базовые статистики, критерии асимметрии, эксцесса. Статистически достоверным принимался интервал $p > 0,0001 \div p \leq 0,05$. Применялись однофакторный дисперсионный анализ, ранговый дисперсионный анализ Фридмана и конкордация Кендалла, дисперсионный анализ Хи-квадрат, апостериорный анализ Вилкоксона. Проводился сравнительный многомерный многофакторный корреляционно-регрессионный анализ.

Результаты работы и обсуждение

Работа выполнялась в период 2014-2018 гг. Всего было обследовано 284 пациента с эпиретинальной мембраной (ЭРМ) - 284 глаза, 62,7%- женщины, 37,3%- мужчин в возрасте 37-75 лет. Средний возраст всех пациентов составил $64,5 \pm 9,4$ года. Пациенты были распределены на четыре группы, равные по основным характеристикам исходного уровня здоровья, среднему возрасту, возрастному интервалу, числу наблюдений, полу: группа I (70 глаз) - 44 женщины, 26 мужчин ($62,55 \pm 10,5$ года), группа II (69 глаз) - 41 женщина, 28 мужчин ($65,29 \pm 8,8$ года), группа III (71 глаз) - 44 женщины, 27 мужчин ($64,71 \pm 10,2$ года), контрольная группа (74 глаза) - 49 женщин, 25 мужчин ($65,52 \pm 8,0$ года).

В группах I-III исследование было направлено на проведение комплексной сравнительной оценки эффективности применения (3 раза в день по 2 капли) в течение 6 (шести) месяцев глазных капель в качестве профилактической терапии следующими готовыми лекарственными средствами (ГЛС): Метилэтилпиридинол («Эмоксипин»), комплексного препарата Аденазин, Никотинамид, Цитохром С («Офтан Катахром») и Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид («Визомитин»).

Динамическое наблюдение состояния зрения (офтальмологическое, клиничко-лабораторное, оценка качества жизни) включало в себя оценку МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, АОА, СОД, ГП, ТБК-АП, КАЗ, КЖ и осуществлялось в группах I-III перед оперативным вмешательством, через 1(один), 6 (шесть) месяцев. В контрольной группе (не назначалась антиоксидантная терапия) - перед оперативным вмешательством, через 1(один), 3 (три), 6 (шесть), 9 (девять) и 12 (двенадцать) месяцев.

В контрольной группе пациентов динамика развития катаракты оценивалась в течение года (рисунок 1). Частота возникновения всех форм катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ в первые три месяца была без резких изменений (рост с 14,9% до 20,3%: начальной (10,8%), незрелой (6,8%) и зрелой (2,7%) форм катаракты). В последующие три месяца, т.е. через полгода от начала наблюдения, этот показатель резко возрос (более, чем в три раза) и достигал 51,4% с увеличением доли зрелой формы катаракты до 8,1%. Дальнейшее наблюдение за пациентами в динамике выявило сохранение выраженной тенденции к увеличению частоты возникновения катаракты, которая через 12 месяцев достигла 75,7% с появлением зрелой (18,9%) и перезрелой (5,4 %) форм. Таким образом, через год после операции витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны только у ¼ (четверти) - 24,3% пациентов не наблюдалось признаков катаракты в оперированном глазу.

Полгода рассматриваются, как критический временной период в плане развития и прогрессирования катаракты до зрелых форм, что является решающим в определении сроков и тактики дальнейшего хирургического пособия по катаракте и прогноза по зрению для этих пациентов.

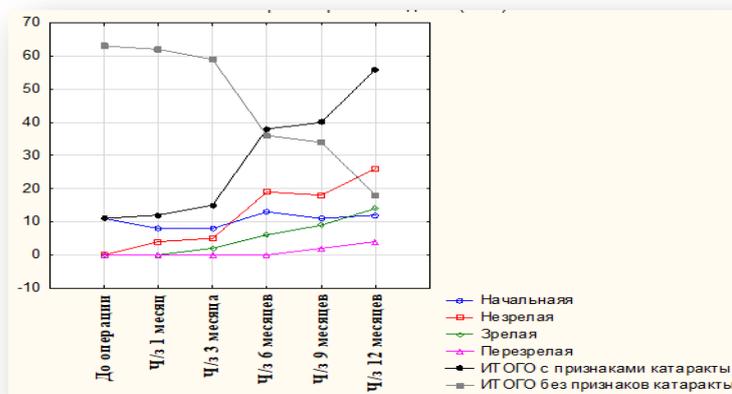


Рисунок 1 - Динамика развития катаракты после витрэктомии по поводу ЭРМ (n=74)

Длительный период наблюдения (12 месяцев) позволил выявить закономерности развития катаракты и определить сроки хирургического вмешательства, поскольку в 75,7% случаев происходило развитие катаракты, что в 24,3% (абсолютные показания) требовало ещё одного хирургического вмешательства, а в 35,1% у пациентов с незрелой катарактой - обсуждения и решения вопроса о перспективах факоэмульсификации.

Определение таких критериев, как максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ), коэффициент антиоксидантной защиты (КАЗ), антиокислительная активность слезы (АОА), уровень супероксиддисмутазы (СОД), показатель качества жизни пациента (КЖ), является чувствительным, специфичным, достоверно значимым индикатором прогрессирования катаракты. В контрольной группе не была выявлена статистически доказанная прогностическая значимость параметров толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) $p=0,12$ и критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) $p=0,10$. Приоритетно в модель исследования были включены наиболее информативные (таблица 1) параметры зрительной системы (МКОЗ, КАЗ, АОА, СОД, КЖ), позволяющие более чем достоверно оценить эффективность назначения различных антиоксидантных препаратов пациентам после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ.

Наиболее выраженными и значимыми ($p<0,001$) факторами по F (критерию Фишера), которые необходимо учитывать при оценке прогрессирования катарактогенеза являются МКОЗ ($F=9,53$), АОА ($F=9,97$), СОД ($F=7,21$), КАЗ ($F=13,59$) и КЖ ($F=6,94$).

Таблица 1 - Результаты оценки взаимосвязи исследуемых параметров зрительной системы с показателем ПРК ($n=74$)

Показатель	Уилкса Лямбда	Частная Уилкса	F-критерий Фишера	p-уровень значимости
ТЦЗС	0,092828	0,892996	2,08	0,114569
КЧСМ	0,093711	0,888085	2,18	0,100940
ТБК-АП	0,095116	0,871516	2,56	0,042485
ГП	0,099161	0,835967	3,40	0,024373
КЖ	0,116068	0,714195	6,94	0,000516
СОД	0,117380	0,706210	7,21	0,000390
МКОЗ	0,128480	0,645196	9,53	0,000040
АОА	0,174571	0,671864	9,97	0,000027
КАЗ	0,692979	0,628576	13,59	0,000000

Сравнительная оценка клинической эффективности применения различных медикаментозных методов профилактики катаракты после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны выполнена у 210 пациентов (210 глаз). На старте исследования с учётом контрольной группы (всего - 284 пациента) катаракта не была диагностирована у 244 (86%), а признаки начальной

катаракты были обнаружены у 40 пациентов, что составляет 14% от общего числа. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлены следующие данные: не выявлена катаракта в 177 случаев (62%), начальная катаракта у 50 больных (18%), незрелая у 41 (14%), зрелая у 16 пациентов (6%), перезрелой катаракты обнаружено не было.

В Группе I (n=70) признаки начальной катаракты были обнаружены у 11 пациентов, что составляет 16% от общего числа, у остальных 59 (84%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения в 46 случаев (66%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 15 больных (21%), незрелая у 4 (6%), зрелой катаракты 5 (7%).

В Группе II (n=69) признаки начальной катаракты были обнаружены у 10 пациентов, что составляет 14% от общего числа, у остальных 59 (86%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения в 53 случаях (77%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 10 больных (14%), незрелая у 4 (6%), зрелая катаракта у 2 пациентов (3%).

В группе III (n=71) признаки начальной катаракты были обнаружены у 8 пациентов, что составляет 11% от общего числа, а у остальных 63 (89%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения в 56 случаях (79%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 8 больных (11%), незрелая у 7 (10%), катаракты зрелой и перезрелой степени обнаружено не было.

Обращает на себя внимание отсутствие зрелых форм катаракты в III группе пациентов, применявших в инстилляциях с профилактической целью препарат Визомитин. В то же время в I, II и Контрольной группах этот показатель составил 7%, 3% и 8,1% соответственно.

Результаты динамики показателя развития катаракты до и через 6 месяцев после проведения витрэктомии у пациентов различных групп на основе оценки признаков помутнения хрусталика по международной классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System) представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таблица 2 - Показатель развития катаракты (ПРК) в баллах до и через 6 месяцев после проведения витрэктомии ($M \pm m$)

Группы пациентов	До витрэктомии	Через 6 месяцев после витрэктомии
I	0,16±0,37	1,39±2,77
II	0,14±0,35	1,28±2,95
III	0,11±0,32	0,46±0,98*
Контрольная	0,35±0,97	3,00±3,7

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении показателей в группе III

Во всех группах наблюдения через 6 месяцев после операции отмечается повышение уровня ПРК (по классификации LOCS III). Наиболее выраженная отрицательная динамика выявляется в контрольной группе пациентов, в которой не назначались ГЛС. В то же наиболее низкий уровень ПРК ($p < 0,01$) с

наименьшим размахом показателей, по сравнению с группой II и группой I, отмечается в группе III и составляет $0,46 \pm 0,98$ (в 3 раза ниже, чем в группах I и II).

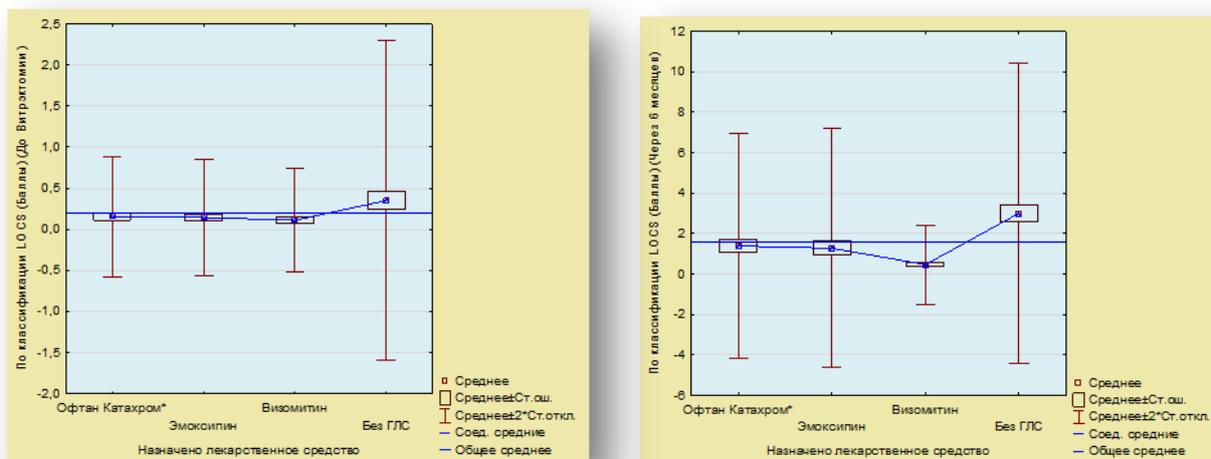


Рисунок 2 - Сравнительная динамика показателя развития катаракты в группах наблюдения до витрэктомии и через 6 месяцев после витрэктомии

Таким образом, операция витрэктомии, выполненная по поводу ЭРМ, должна расцениваться как важнейший провоцирующий фактор развития катаракты, а назначение после витрэктомии лекарственных препаратов антиоксидантного действия необходимо оценивать как фактор, снижающий выраженность помутнения хрусталика. Доказательством статистически достоверных изменений показателей развития катаракты во всех группах исследования в течение полугода после операции ЭРМ является ранговый («до-после») W критерий Вилкоксона. Наиболее высокая динамика изменений ПРК определена в контрольной группе ($p=0,000003^*$), а наиболее низкая - в группе назначения препарата Визомитин.

Результаты оптической когерентной томографии показывают, что толщина центральной зоны сетчатки во всех исследуемых группах наблюдения до и через сутки после операции была более чем в два раза выше нормы и незначительно нарастала после операции, что объясняется возникновением послеоперационного макулярного отека. Через полгода после витрэктомии толщина сетчатки достоверно уменьшилась и приблизилась к норме во всех, включая контрольную, группах наблюдения.

Какого-либо существенного преимущества в группах в зависимости от назначения или неназначения антиоксидантных ГЛС в виде капель на ТЦЗС выявлено не было. Также мы не отметили значительного преимущества митохондриально-направленных антиоксидантов перед другими антиоксидантными препаратами по влиянию на КЧСМ.

Результаты исследования динамики максимально корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗ) до витрэктомии, через 1, 3 и 6 месяцев после проведения витрэктомии в различных группах пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Динамика МКОЗ до и после проведения витрэктомии в различных группах пациентов ($M \pm m$, отн.ед.)

Группы пациентов	МКОЗ до витрэктомии	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
I	0,33±0,12	0,40±0,18	0,44±0,17	0,45±0,17
II	0,33±0,14	0,39±0,21	0,52±0,19	0,52±0,20
III	0,31±0,15	0,37±0,19	0,51±0,15	0,60±0,15*
Контрольная	0,34±0,15	0,38±0,20	0,38±0,21	0,35±0,24

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении показателей с группой III

Табличные данные результатов исследования динамики максимально корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗ) до витрэктомии, через 1, 3 и 6 месяцев после проведения витрэктомии в различных группах пациентов отражены на диаграмме изменчивости (рисунок 3).

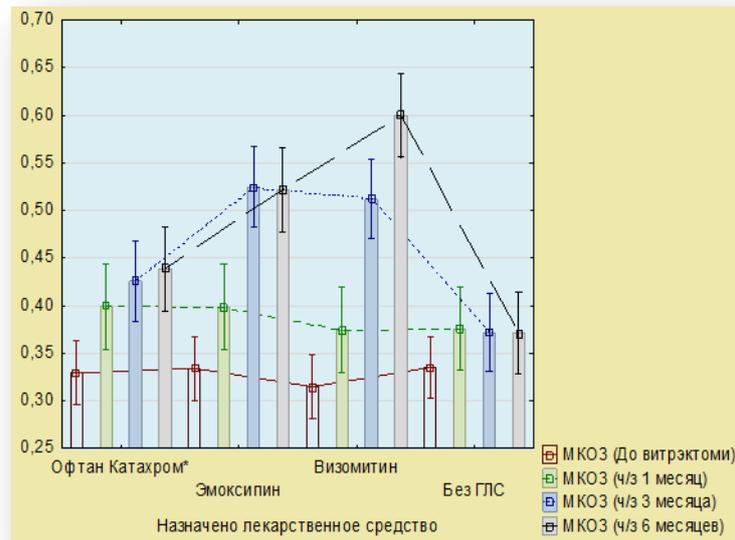


Рисунок 3 - Сравнительная динамика показателя МКОЗ

Полученные данные свидетельствуют о повышении МКОЗ через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ во всех группах пациентов. В то же время выявлены четкие различия между достижением МКОЗ в группе пациентов III ($0,60 \pm 0,15$; $p < 0,01$) по сравнению с группами I ($0,45 \pm 0,17$; $p < 0,05$), II ($0,52 \pm 0,20$; $p < 0,05$) и контрольной ($0,35 \pm 0,24$; $p < 0,05$).

Полученные результаты (таблица 4) показателей биохимических параметров в слезной жидкости до витрэктомии, через 1 (один) и 6 (шесть) месяцев после проведения оперативного вмешательства по поводу ЭРМ свидетельствуют о положительной динамике при назначении антиоксидантных препаратов.

Таблица 4 - Биохимические показатели ($M \pm m$) до витрэктомии, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев после проведения витрэктомии во всех группах исследования

Группы пациентов	I	II	III	Контрольная
ТБК-АП до витрэктомии	1,98±0,04	1,87±0,06	1,99±0,06	1,98±0,08
ТБК-АП через 1 месяц	1,85±0,05	1,74±0,05	1,75±0,05	1,89±0,08
ТБК-АП через 6 месяцев	1,31±0,04	1,19±0,4	1,07±0,03*	1,43±0,09
ГП до витрэктомии	39,66±2,12	40,31±1,89	39,65±2,10	38,87±1,80
ГП через 1 месяц	40,63±1,90	41,19±2,12	41,76±2,06	40,37±1,69
ГП через 6 месяцев	38,09±1,65	37,89±1,97	37,09±1,48*	38,57±2,43
АОА до витрэктомии	171,4±2,3	169,5±3,1	175,1±2,4	175,3±2,9
АОА через 1 месяц	176,1±2,1	178,3±2,9	188,8±2,2	180,6±2,6
АОА через 6 месяцев	155,6±2,1	152,1±2,3	146,8±2,1*	162,6±2,3
СОД до витрэктомии	144,4±4,1	144,1±4,3	152,1±4,7	152,6±4,3
СОД через 1 месяц	149,6±3,1	152,9±3,8	166,3±3,7	160,4±3,4
СОД через 6 месяцев	130,7±3,3	128,3±3,1	122,4±2,5**	143,3±3,3

Примечание:** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ при сравнении показателей с группой III

Выявлены существенные различия выраженности изменений в группе пациентов, применяющих Визомитин, по сравнению с остальными группами. При этом в частности, было определено, что через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ отмечается более выраженная, статистически значимая ($p < 0,05$) динамика показателей антиоксидантной защиты в слезной жидкости (АОА, СОД) в III группе (16,2%; 19,5%) по сравнению с группами I (9,2%; 9,5%), II (10,2%; 10,9%) и контрольной (7,5%; 6,1%) соответственно.

Применительно к показателю КАЗ (рисунок 4) положительная динамика в группе III через 6 месяцев после витрэктомии составила 56,4% по сравнению с группой I (37,2%), группой II (41,6%) и контрольной группой (27,8%) при $p < 0,05$. Вариабельность диапазона изменений зависит от выбора лекарственного препарата.

Важно подчеркнуть, что в соответствии с данными литературы (Малышев А.В. 2014), показатели АОА, СОД и КАЗ в группе III через 6 месяцев после оперативного вмешательства практически достигали нормативных. Полученные в рамках настоящей работы результаты подтверждают непосредственное влияние МНА на уровень окислительного стресса.

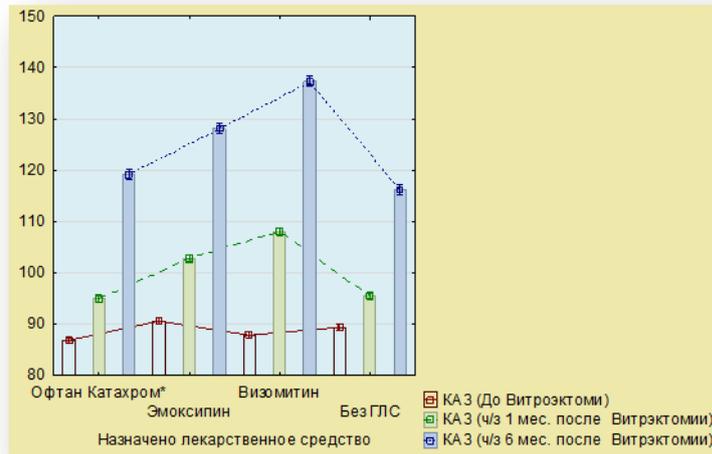


Рисунок 4 - Сравнительная динамика показателя КАЗ до витрэктомии, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев после проведения операции

Интерпретация данных по опросному листу Visual Functioning Questionnaire «VFQ-25» (рисунок 5) свидетельствует о повышении КЖ через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ во всех группах наблюдения пациентов.

В то же время, не выявлено четких различий между динамикой КЖ в группе пациентов III (повышение на 15,21%) по сравнению с группами I (повышение на 15,23%, $p < 0,05$), II (повышение на 15,24 %, $p < 0,05$) и контрольной (повышение на 6,51%, $p < 0,05$). Особенно важно подчеркнуть, что в соответствии с данными литературы (Малышев А.В., Трубилин В.Н. 2014, Овечкин И.Г. с соавт. 2016) показатель КЖ до операции во всех группах соответствовал второй степени тяжести нарушения зрения, улучшился, но не достиг через 6 месяцев после оперативного вмешательства первой степени тяжести нарушения зрения.

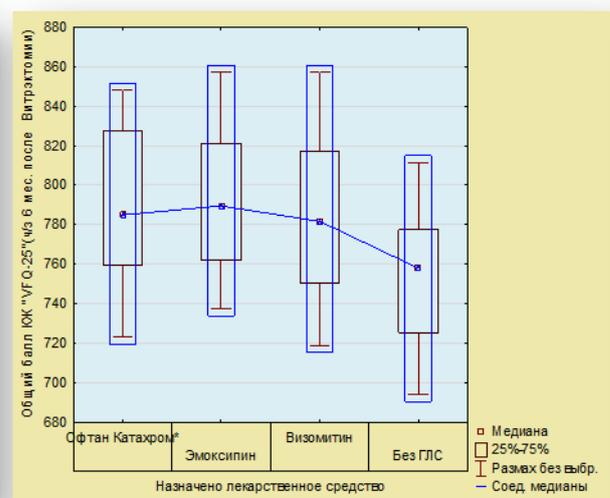
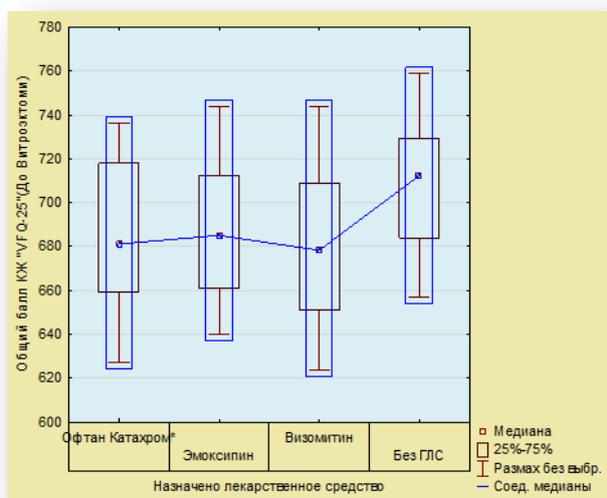


Рисунок 5 - Сравнительная динамика показателя КЖ по опросному листу Visual Functioning Questionnaire «VFQ-25»

Корреляционный анализ

Ниже представлены данные парных корреляций в группах исследования, которые анализировались для доказательства эффективности изучаемых лекарственных средств.

В исследуемой группе пациентов, где не назначались антиоксидантные ГЛС, в отношении корреляционных связей выявлено: тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через 6 месяцев $r = 0,870959$; тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через 6 месяцев $r = 0,907067$. В контрольной группе ($n=74$), наблюдается 20 (двадцать) достоверных при $p<0,05$ парных корреляций.

При оценке корреляций биохимических показателей в зависимости от назначения исследуемых антиоксидантных ГЛС в каждой группе по отдельности выявлено:

1. В группе I ($n=70$) при общем числе 29 (двадцать девять) значимых ($p<0,05$) корреляций очень тесная отрицательная корреляция между ТБК-АП и АОА до витрэктомии $r = -0,902794$; заметная отрицательная корреляция между ТБК-АП до витрэктомии и АОА через месяц $r = -0,586398$; заметная отрицательная корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через месяц $r = -0,666601$; тесная прямая корреляция между СОД до витрэктомии и СОД через месяц $r = 0,731107$; умеренная прямая корреляция между ГП до витрэктомии и АОА через 6 месяцев $r = 0,359329$; умеренная отрицательная корреляция между АОА через месяц после витрэктомии и ГП через 6 месяцев $r = -0,431599$.

2. В группе II ($n=69$) при общем числе 35 (тридцать пять) значимых ($p<0,05$) корреляций тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через месяц после витрэктомии $r = 0,798814$ и АОА через 6 месяцев $r = 0,805483$; заметная прямая корреляция между АОА через месяц после витрэктомии и АОА через 6 месяцев $r = 0,643342$; заметная прямая корреляция между ТБК-АП до витрэктомии и АОА до витрэктомии $r = 0,565792$; умеренная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через месяц $r = 0,330503$; умеренная прямая корреляция между АОА через месяц и ТБК-АП через месяц $r = 0,401637$; заметная прямая корреляция между ТБК-АП до витрэктомии и АОА через месяц после витрэктомии $r = 0,609751$; умеренная прямая корреляция между ТБК-АП через месяц и АОА через 6 месяцев после витрэктомии $r = 0,427920$.

3. В группе III ($n=71$) при общем числе 17 (семнадцать) значимых ($p<0,05$) корреляций выявлены умеренная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через 6 месяцев $r = 0,409178$; заметная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через месяц после витрэктомии $r = 0,559191$; тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через 6 месяцев $r = 0,871901$; заметная прямая корреляция между АОА через месяц после витрэктомии и АОА через 6 месяцев $r = 0,551797$.

Кроме того, в группе III (Визомитин) выявлены умеренная отрицательная корреляционная связь между СОД через 6 месяцев и ПРК через 6 месяцев ($r = -0,355960$, $p<0,05$), а также умеренная прямая между МКОЗ через 6 месяцев и КАЗ через 6 месяцев ($r = 0,400221$, $p<0,05$), что также свидетельствует о непосредственной роли биохимических маркеров (АОА и СОД) антиоксидантной

защиты в слезной жидкости и о прямом влиянии при применении митохондриально-направленных препаратов на изменение процессов катарактогенеза при провокации операционной травмой. В других группах (I, II и контрольной) такой зависимости обнаружено не было.

Наличие парной корреляционной зависимости не всегда позволяет ответить на вопрос о причинах связей. Корреляция устанавливает лишь меру этой связи, т.е. меру согласованного варьирования. Это подтверждает, что выбранные нами в процессе динамического наблюдения показатели оценки статуса пациента при назначении ГЛС изменяются в группах отличающимся друг от друга образом по причине разного воздействия основной субстанции лекарственного препарата на биологический объект. Следует обратить внимание, что по сравнению с контрольной группой количество значимых парных корреляций в группе, где назначался Визомитин, меньше, а в группах, где назначались Офтан Катахром и Эмоксипин, больше, чем в контрольной группе.

Следуя программе рабочего плана диссертационного исследования для статистического подтверждения различий в эффективности применения исследуемых лекарственных средств в группах у пациентов после оценки офтальмологического статуса, биохимических клинико-лабораторных показателей и субъективных данных качества зрения произведён сравнительный многомерный многофакторный (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) корреляционно-регрессионный анализ множественных коэффициентов корреляции (таблица 5), который характеризует все показатели тесноты корреляционной связи между изучаемыми признаками, проявляющимися только в их совместном варьировании.

Таблица 5 - Результаты сравнительного многомерного многофакторного (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) корреляционно-регрессионного анализа на фоне длительного (полгода) лечения ГЛС

ГЛС	$r(X,Y)$	r^2	T	p	Наклон X	Наклон Y
Визомитин	0,850470	0,727035	74,24253	0,001	0,392263	1,843752
Эмоксипин	0,696272	0,484795	18,14774	0,001	0,706782	1,483539
Офтан катахром	0,568139	0,702782	12,9159	0,001	0,289350	1,115541

По результатам сравнительного многомерного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа наиболее высокие уровни множественного коэффициента корреляции $r(X,Y) = 0,850470$ и множественного коэффициента детерминации $r^2 = 0,727035$ по исследованным показателям доказаны в группе назначения лекарственного средства Визомитин ($p < 0,001$). Это означает, что эффективность назначения препарата Визомитин на 73% объясняется суммарной вариацией исследованных признаков, остальные 27% обусловлены воздействием иных, не отражённых в данной работе, факторов.

Наглядно изменение всех (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) исследуемых признаков представлено на рисунке 6. В зависимости от назначения различных видов ГЛС (Офтан Катахрома, Эмоксипина и Визомитина)

изменения происходят различным образом: стартовые позиции всех анализируемых показателей в группах практически одинаковые, но через полгода в группе, где назначался Визомитин, разброс всех исследуемых в представленной работе показателей более равномерно «рассеян» по площади графика и попадает в границы достоверного $p < 0,05$ доверительного интервала.

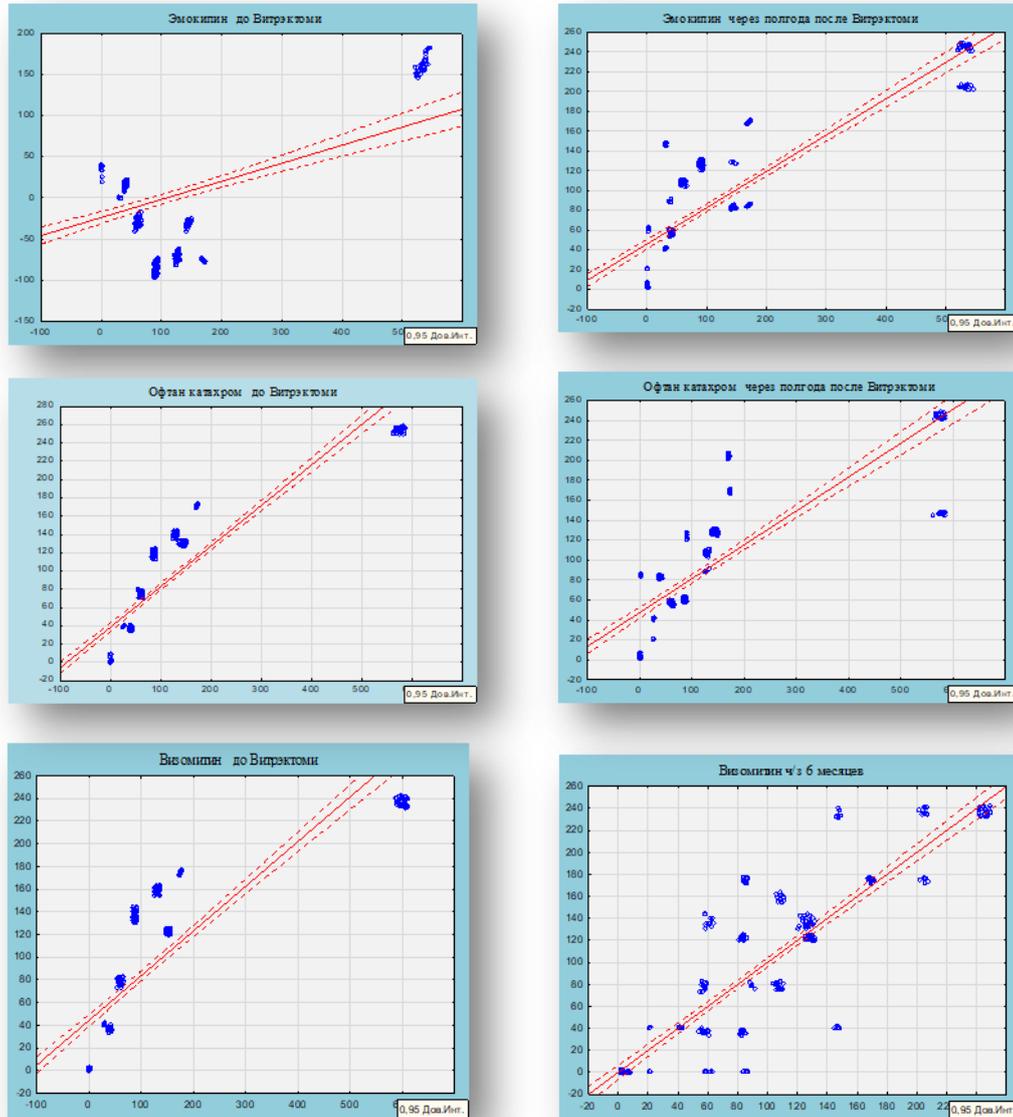


Рисунок 6 - Динамика всех (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) исследуемых признаков в группах в зависимости от назначения ГЛС (Офтан Катахром, Эмоксипин, Визомитин)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены убедительные статистические доказательства преимущества митохондриально-ориентированного препарата Визомитин перед препаратами другой антиокислительной направленности. Офтан Катахром и Эмоксипин также снижают развитие катаракты после витрэктомии, но влияют на исследуемые признаки несколько иначе в связи с другой антиоксидантной точкой приложения.

Разнонаправленная динамика и диапазон изменений уровней биохимических показателей ставят перед практикующим врачом задачи более детального изучения и дальнейшего осмысления процессов, происходящих в организме на клеточном и субклеточном уровне.

АФК инициируют развитие процесса СРО, что приводит к образованию разных продуктов СРО. Механизм действия исследуемых антирадикальных средств заключается в непосредственном взаимодействии данных препаратов со свободными радикалами и их нейтрализацией, а также выполнением скэвинджерской функции (от англ. "scavengers" - мусорщики). Проведенный комплекс сравнения уровней изменений показателей в плоскости разделения эффектов воздействия митохондриально-ориентированного антиоксиданта (Визомитин), проникающего в митохондрии, с одной стороны, и лекарственных препаратов (Офтан Катахром и Эмоксипин), которые можно условно объединить в единую группу сравнения классической антиоксидантной направленности также имеющих влияние на процессы перекисного окисления, с другой стороны, позволяет сформулировать общий вывод о преимуществе Визомитина по выбранным критериям в рамках проведённого клинического исследования перед лекарственными препаратами Офтан Катахром и Эмоксипин при длительном применении не менее 6 (шести) месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что к 12 месяцу после проведения операции витрэктомии по поводу ЭРМ частота возникновения катаракты у пациентов, которым не назначались антиоксидантные ГЛС, достигает 75,7%. Критически значимым временным периодом после операции ($p < 0,001$) в динамике развития и прогрессирования катаракты до зрелых форм определены полгода (6 месяцев). Наиболее выраженными и подтверждёнными ($p < 0,001$) предикторами катарактогенеза являются АОА ($F=9,97$), МКОЗ ($F=9,53$), СОД ($F=7,21$), КАЗ ($F=13,59$), КЖ ($F=6,94$).

2. Выявлено отсутствие зрелых форм катаракты в III группе пациентов (Визомитин) через 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства по поводу ЭРМ. В то же время в I (Офтан Катахром), II (Эмоксипин) и Контрольной группах доля зрелых катаракт составила 7%, 3% и 8,1% соответственно. В группе III (Визомитин) установлен наиболее низкий ($p=0,03$) уровень ПРК ($0,46 \pm 0,98$), что в 3 раза меньше, чем в группах I (Офтан Катахром) и II (Эмоксипин).

3. Установлено, что при длительном (6 месяцев) применении антиоксидантных ГЛС наибольший диапазон изменений биохимических (ТБК-АП, ГП, СОД, АОА, КАЗ) показателей окислительного стресса в слезе отмечается ($p < 0,05$) при назначении митохондриально-направленного ГЛС Визомитин. Определено, что через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ

отмечается более выраженная, статистически значимая ($p < 0,05$) динамика показателей антиоксидантной защиты в слезной жидкости (АОА, СОД, КАЗ) в III (Визомитин) группе (16,2%; 19,5%; 56,4%) по сравнению с группами I (Офтан Катахром) (9,2%; 9,5%; 37,2%), II (Эмоксипин) (10,2%; 10,9%; 41,6%) и контрольной (7,5%; 6,1%; 27,8%) соответственно. Вариабельность диапазона зависит от выбора лекарственного препарата.

4. Выявлены достоверные ($p < 0,05$) парные корреляции (Визомитин - 17, Офтан Катахром - 29, Эмоксипин - 35, контрольная группа - 20), подтверждающие влияние биохимических маркеров в слезной жидкости на клинические проявления заболевания после провокации операционной травмой. Преимущество назначения Визомитина ($p < 0,001$) по сравнению с другими ГЛС доказывается результатами многомерного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа, наиболее высокими уровнями (тесная корреляционная связь) множественного коэффициента корреляции, равного 0,850470, и множественного коэффициента детерминации 0,727035. Эффективность назначения МНА Визомитин на 73 % объясняется суммарным влиянием исследованных в настоящей работе параметров зрительной системы.

Практические рекомендации

Пациенты, перенёвшие витрэктомию по поводу ЭРМ, представляют собой группу повышенного риска развития катаракты.

Методика профилактики в послеоперационном периоде основывается на раннем назначении и длительном использовании митохондриально-направленного антиоксиданта «Визомитин». Целесообразно его назначение в инстилляциях в конъюнктивальный мешок по 2 капли три раза в день в течение шести месяцев.

Динамическое наблюдение офтальмологом пациентов, оперированных по поводу эпиретинальной мембраны, с целью оценки функционального состояния зрительного анализатора необходимо осуществлять каждые три месяца (наиболее универсальными критериями в плане прогноза являются МКОЗ, СОД, КАЗ).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Дашина В.В.**, Малышев А. В., Янченко С. В., Лысенко О.И., Сергиенко А. Н. Изменения микроциркуляции глазного яблока после проведения витреоретинального вмешательства по поводу гемофтальма // **Кубанский научный медицинский вестник** – Краснодар, 2017 –Т. 24, № 3 – С. 28 – 32.
2. **Дашина В.В.**, Малышев А.В., Янченко С.В., Сергиенко А.А., Лысенко О.И., Профилактика катарактогенеза после витрэктомии // **Современные проблемы науки и образования** – Москва, 2017 - №5 – С. 5 – 8.
3. Малышев А. В., **Дашина В.В.**, Янченко С. В., Сергиенко А. А. Динамика изменений электрофизиологических показателей у пациентов с макулярным отверстием при проведении витрэктомии // **Научный вестник здравоохранения Кубани** – Краснодар, 2017 - № 50 - С. 6 - 8.
4. Малышев А. В., **Дашина В.В.**, Янченко С. В., Сергиенко А. А. Изменения хрусталика при проведении витрэктомии у больных с гемофтальмом //

«Инновация – информатизация – интеграция в офтальмологии» Сборник научных трудов – Краснодар, 2017 - С. 34.

5. Карапетов Г.Ю., **Дашина В.В.**, Балаян А.С., Сергиенко А.Н., Былим И.А. Исследование уровня качества жизни у пациентов с гемофтальмом // «Инновация – информатизация – интеграция в офтальмологии» Сборник научных трудов – Краснодар, 2017 - С. 83.

6. **Дашина В.В.**, Малышев А.В., Янченко С.В., Сергиенко А.А., Лысенко О.И., Какулия Д.М. Взаимосвязь биохимических показателей сыворотки крови и оперативного лечения эпиретинальной мембраны // «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» Сборник научных трудов – Астрахань, 2017 – С. 134 – 136.

7. **Дашина В.В.**, Малышев А.В., Янченко С.В., Сергиенко А.А., Лысенко О.И., Какулия Д.М. Ультразвуковое исследование показателей венозного кровотока при различной витреоретинальной патологии // «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» Сборник научных трудов – Астрахань, 2017 – С. 136 – 138.

8. **Дашина В.В.**, Малышев А.В., Янченко С.В., Сергиенко А.А., Лысенко О.И., Аль-Рашид З.Ж. Снижение риска развития катаракты у пациентов, оперированных по поводу эпиретинальной мембраны // **Современные проблемы науки и образования** – Москва, 2018 - № 6 – С. 4 – 6.

9. Сергиенко А. Н., **Дашина В.В.**, Малышев А. В., Янченко С. В., Лысенко О.И. Изменение качества жизни детей после хирургического лечения отслойки сетчатки // **Кубанский научный медицинский вестник** – Краснодар, 2018 –Т. 25, № 6 – С. 149 – 153.

10. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., **Дашина В.В.**, Цеева А.Р., Петросян Л.М. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у пациентов перед хирургией катаракты // **Офтальмология** – Москва, 2020 - Т.17, №2 – С. 281–289.

Список сокращений

АОА - антиокислительная активность

АФК - активные формы кислорода

ГП - гидропероксиды

КАЗ - коэффициент антиоксидантной защиты

КЖ - качество жизни

КЧСМ - критическая частота слияния и мельканий

МКОЗ - максимально скорректированная острота зрения вдаль

МНА - митохондриально-направленные антиоксиданты

ПРК - показатель развития катаракты

СОД - супероксиддисмутаза

СРО - свободно радикальное окисление

ТЦЗС - толщина центральной зоны сетчатки

ТБК-АП - продукты, активные при реакции с тиобарбитуровой кислотой

ЭРМ - эпиретинальная мембрана

BSS - balanced salt solution (сбалансированный солевой раствор)

SkQ1 - митохондриально-направленные соединения на основе «ионов Скулачёва» (семейство SkQ)