

Клинический опыт применения рекомбинантной проурокиназы у пациентов с сочетанной патологией глазного дна при сахарном диабете 2 типа

Л.К. Мошетьова¹, Ю.Б. Слонимский¹, И.В. Воробьева¹, А. Дгебуадзе¹, О.В. Агафонова²,
Е.П. Дельвер², А.А. Белогуров²

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: в связи с актуальностью проблемы авторы провели обзор литературных источников разных лет, в которых затрагиваются вопросы консервативного лечения интравитреальных и ретинальных кровоизлияний. Применение фибринолитических ферментов в лечении кровоизлияний в стекловидное тело и сетчатку является патогенетически обоснованным.

Цель исследования: оптимизировать лечение рекомбинантной проурокиназой сочетанной патологии глазного дна: диабетической ретинопатии (ДР), гипертонической ретинопатии (ГР), «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с геморрагическими проявлениями при сахарном диабете 2 типа (СД2) с учетом динамики состояния сетчатки и уровня патогенетического биомаркера фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в слезной жидкости.

Материал и методы: обследовано 30 пациентов (30 глаз) с сочетанной патологией глазного дна: ДР, ГР, ВМД. Пациенты разделены на 4 исследовательские группы. Анализировали максимально скорректированную остроту зрения, светочувствительность макулы по результатам фундусмикроскопии МАИА, индекс гемофтальма, внутриглазное давление, VEGF-A в слезе методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: выявлен уровень VEGF-A в пределах 1520–1640 пг/мл на фоне лечения препаратом Гемаза. Отмечено положительное влияние при лечении Гемазой на офтальмологические показатели (максимально скорректированную остроту зрения, светочувствительность макулы, индекс гемофтальма), состояние глазного дна. Доказана высокая эффективность лечения гемофтальмов и ретинальных кровоизлияний препаратом Гемаза у пациентов с сочетанной патологией глазного дна.

Заключение: при применении фибринолитической терапии достигалась стабилизация патогенетического процесса у пациентов с сочетанной патологией глазного дна, т. к. уровень биомаркера VEGF-A в слезе менялся статистически незначимо. На фоне традиционной терапии уровень VEGF-A достоверно рос, указывая на активность патогенетического процесса, несмотря на лечение. Пациентам с гемофтальмом, ретинальными кровоизлияниями рекомендуется однократное интравитреальное введение препарата Гемаза по 0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ и далее ежедневное парабулбарное введение Гемазы в дозе 5000 МЕ на 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10 при СД2 у пациентов с сочетанной патологией глазного дна на 3-и сут от начала заболевания.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, гипертоническая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, фактор роста эндотелия сосудов, фибринолитик, фибринолитическая терапия, рекомбинантная проурокиназа, Гемаза.

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Слонимский Ю.Б., Воробьева И.В. и др. Клинический опыт применения рекомбинантной проурокиназы у пациентов с сочетанной патологией глазного дна при сахарном диабете 2 типа. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):73–79.

Clinical experience with recombinant prourokinase for complex retinal diseases in type 2 diabetes

L.K. Moshetova¹, Yu.B. Slonimsky¹, I.V. Vorobyeva¹, A. Dgebuadze¹, O.V. Agafonova²,
E.P. Delver², A.A. Belogurov²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Experimental Cardiology of the National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: medical treatment of vitreous and retinal hemorrhages is a relevant issue. Considering this, the authors review published data of different years. Fibrinolytic enzymes are reasonable for vitreous and retina hemorrhages treatment from the viewpoint of pathogenesis.

Aim: to improve treatment strategies for complex retinal diseases (i.e., diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, “wet” age-related macular degeneration (AMD) with hemorrhages in type 2 diabetes) using recombinant prourokinase by dynamic retinal changes and tear levels of vascular endothelial growth factor (VEGF-A).

Patients and Methods: 30 patients (30 eyes) with diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, and AMD were examined. All patients were subdivided into 4 groups. Best-corrected visual acuity (BCVA), retinal light sensitivity (using MAIA microperimetry), vitreous hemorrhage severity (using vitreous hemorrhage density grading scale), intraocular pressure, and tear levels of VEGF-A (by ELISA) were measured.

Results: after treatment with recombinant prourokinase, VEGF-A level was 1520–1640 pg/mL. Ocular parameters (i.e., BCVA, retinal light sensitivity, and vitreous hemorrhage severity) and eye fundus manifestations are likely to benefit from recombinant prourokinase. It was demonstrated that recombinant prourokinase is highly effective for vitreous and retinal hemorrhages in patients with complex retinal diseases.

Conclusion: fibrinolytic treatment provided stabilization of pathological process in patients with complex retinal diseases since VEGF-A tear levels did not change significantly. The result of standard treatment was significant increase in VEGF-A levels thus demonstrating the activity of pathological process despite the treatment. Single intravitreal injection of recombinant prourokinase (0.2 mL, 500 IU) on day 3 after the disease begins and further daily parabolbar injections of recombinant prourokinase (5000 IU/0.5 mL of sodium chloride 0.9%) of 10 injections are recommended for complex retinal diseases (i.e., vitreous, retinal hemorrhages) in type 2 diabetes.

Keywords: diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, fibrinolytic, fibrinolytic treatment, recombinant prourokinase, Gemase.

For citation: Moshetova L.K., Slonimsky Yu.B., Vorobyeva I.V. et al. Clinical experience with recombinant prourokinase for complex retinal diseases in type 2 diabetes. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(2):73–79.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с диабетической ретинопатией (ДР) разных стадий (непролиферативной, препролиферативной, пролиферативной (ДР1, ДР2, ДР3)) склонны к геморрагическим осложнениям: преретинальным, ретинальным кровоизлияниям, частичным, субтотальным, тотальным гемофтальмам.

Внутриглазные кровоизлияния, часто рецидивирующие, токсически действующие на сетчатку, являются причиной резкой потери зрения при СД2 и трудно поддаются лечению. Своевременное применение фибринолитической терапии, направленной на резорбцию крови и восстановление прозрачности оптических сред, дает возможность правильного выбора дальнейшего лечения (лазерной коагуляции сетчатки, анти-VEGF-терапии), что широко освещено в современной научной литературе [1–9]. При неэффективности консервативной терапии методом выбора является витрэктомия, которая имеет ряд противопоказаний у соматически тяжелых пациентов с нестабильным течением СД2, склонностью к гипо- и гипергликемическим состояниям. Ферментотерапия как более щадящий вид лечения в последние годы широко используется в офтальмологической практике. В связи с актуальностью проблемы проведен обзор литературных источников разных лет, в которых затрагиваются вопросы консервативного лечения интравитреальных и ретинальных кровоизлияний.

Отечественными биотехнологами совместно с офтальмологами более 20 лет назад был создан генно-инженерный высокоэффективный ферментный препарат для офтальмологии — Гемаза. Его действующим веществом является фермент рекомбинантная проурокиназа человека. Препарат выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций в ампулах. Специфическая ферментативная активность препарата Гемаза — 5000 МЕ в ампуле. Препарат стерилен, нетоксичен и апирогенен. Препарат получают биотехнологическим путем. В качестве вспомогательных веществ препарат содержит декстран и натрия хлорид. Гемаза катализирует превращение плазминогена в плазмин — сериновую протеазу, способную лизировать фибриновые сгустки. Препарат обладает высокой специфичностью действия, которая достигается за счет того, что активируется преимущественно фибринсвязанным плазминогеном, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим в кровотоке плазминогеном, и трансформируется в плазмин. В области фибринового сгустка Гемаза

нечувствительна к специфическим ингибиторам, присутствующим в плазме крови. Одноцепочечная молекула рекомбинантной проурокиназы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу, которая, в отличие от одноцепочечной проформы, значительно более активна в отношении фибринсвязанного плазминогена. Образуется цепная реакция взаимодействия рекомбинантной проурокиназы с фибринсвязанным плазминогеном, в результате которой фибриновый сгусток разрушается. Препарат относится к фибринолитикам последнего поколения и обладает уникальными свойствами: гипоаллергенностью, низким риском развития кровотечения и, таким образом, показан при гипеме, гемофтальме, преретинальных, субретинальных и интравитреальных кровоизлияниях. Рекомбинантная проурокиназа эффективна при фибриноидном синдроме различного генеза, что подтверждено исследованиями у пациентов с послеоперационным токсическим синдромом [10–12], при окклюзиях центральной артерии сетчатки и ее ветвей и тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей [13, 14]. Хороший эффект достигается при лечении спаечного процесса в послеоперационном периоде при антиглаукоматозных операциях [15], при травматическом гемофтальме [16, 17]. Сегодня используют форсированные инстилляци, субконъюнктивальные, парабулбарные, субтеноновые инъекции, введение в переднюю камеру. Так, положительный эффект отмечен при инстилляциях раствором препарата в концентрации 330 МЕ в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида непрерывно в течение 10 мин со скоростью 30 капель в минуту. Общий объем инстилляций препарата составил 15 мл (5000 МЕ Гемазы) [18, 19]. Хорошие результаты получают при использовании препарата Гемаза для интравитреального введения. Такая клиническая эффективность объясняется, в том числе, результатами экспериментов на кроликах с использованием метода иммунофлюоресценции, где был изучен процесс транссклерального проникновения фибринолитика. Отмечено, что Гемаза (по современным данным, молекулярная масса фермента составляет 46,0 кДа) способна проникать через все слои сетчатки через 2 ч после интравитреального введения. При лечении субмакулярных кровоизлияний различной этиологии применяют интравитреальное введение 500 МЕ препарата Гемаза (за 1 сут) с последующей пневматической дислокацией субмакулярного кровоизлияния из-под области фовеа пузырьком газообразного перфторциклобутана, что позволяет добиться повышения остроты зрения в 80% случаев [20]. Широко используют комбинированные методы лечения, электрофорез, лечебные

контактные линзы [18]. В доступной литературе освещены новые подходы к хирургическому лечению массивной субмакулярной геморрагии при «влажной» форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [21]. Однако недостаточно широко в научной литературе представлены данные о фибринолитической терапии геморрагических осложнений при сочетанной патологии глазного дна: ДР, гипертонической ангиопатии (ГА), гипертонической ретинопатии (ГР), ВМД. Данное исследование было предпринято для проведения клинко-морфофункционального и патогенетического анализа состояния сетчатки при сочетанной патологии глазного дна на фоне фибринолитической терапии.

Цель: оптимизировать лечение рекомбинантной проурокиназой сочетанной патологии глазного дна: ДР, ГР, «влажной» формы ВМД с геморрагическими проявлениями при СД2 с учетом динамики состояния сетчатки и уровня патогенетического биомаркера фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в слезной жидкости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 30 пациентов (30 глаз), страдающих СД2, гипертонической болезнью (ГБ). Все пациенты были с сочетанной патологией глазного дна и геморрагическими изменениями на глазном дне: 23 — с пролиферативной ДР (ДРIII), ГР; 7 человек — с «влажной» формой ВМД (AREDS IV) с геморрагическими изменениями, ГР, ДРIII. В группу из 30 человек вошли 20 женщин (66,7%) и 10 мужчин (33,3%). Средний возраст пациентов составил $62,8 \pm 1,5$ года. Длительность течения СД от 2 до 5 лет была отмечена у 10 (33,3%) пациентов, 6–10 лет — у 14 (46,7%), 11–15 лет — у 5 (16,7%), более 15 лет — у 1 (3,3%) пациента. Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Средний по группе уровень гликемии натощак составил $7,02 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень гликемии натощак у пациентов с длительностью течения СД до 5 лет составил $7,15 \pm 0,4$ ммоль/л, 6–10 лет — $7,09 \pm 0,4$ ммоль/л, 11–15 лет — $6,82 \pm 0,7$ ммоль/л, более 15 лет — $5,7$ ммоль/л. Средний по группе уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил $7,32 \pm 0,6\%$. Уровень HbA1c составил среди пациентов с длительностью течения СД до 5 лет $6,96 \pm 0,4\%$; 6–10 лет — $7,6 \pm 0,3\%$, 11–15 лет — $7,0 \pm 0,6\%$, более 15 лет — $7,0\%$.

Визометрию вдаль проводили по стандартной методике с использованием проектора знаков OAP 311 (Carl Zeiss, Германия) и стандартного набора стекол; тонометрию осуществляли тонометром Маклакова массой 10,0 г; биомикроскопию переднего отдела проводили на щелевой лампе AIA-12 2S (Appasamy Associates, Индия); биомикроскопию стекловидного тела и офтальмоскопию сетчатки выполняли в условиях медикаментозного мидриаза с помощью бесконтактной линзы +60 D (Ocular Instruments Inc., США) и 3-зеркальной линзы Гольдмана OG3MA (Ocular Instruments Inc., США) на щелевой лампе; ультразвуковое исследование проводили на аппарате Ultrasonic A/B Scanner UD-6000 (Tomey, Япония); фоторегистрацию глазного дна выполняли на цветной фундус-камере NM-1000 (Nidek, Германия); фундус-микрпериметрию выполняли при помощи периметра MAIA (CenterVue Spa, Италия) в режиме Fast Expert Exam, позволяющем определять светочувствительность макулярной зоны сетчатки в 37 точках (0–3–5 мм от центральной ямки сетчатки).

Степень выраженности гемофтальма определяли количественно при помощи индекса гемофтальма, который

позволяет по состоянию рефлекса глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза при биомикроскопии в баллах оценивать выраженность интравитреального кровоизлияния. Оценку проводили по данным непрямой бинокулярной биомикроскопии с линзой +30 дптр по четырем квадрантам: при взгляде вверх направо, вверх налево, вниз направо, вниз налево. В каждом положении видимость деталей сетчатки оценивали в баллах от 0 до 3:

- 0 — кровь и ее остатки не определяются, видны все детали сетчатки;
- 1 — незначительное кровоизлияние или его остатки, детали сетчатки в тумане;
- 2 — слабый розовый рефлекс, детали видны в густом тумане;
- 3 — розовый рефлекс отсутствует, офтальмоскопия невозможна.

Результаты осмотра в баллах по каждому квадранту складывали и получали *индекс гемофтальма*, который оценивали у больных с гемофтальмами до лечения, на 1-й и 10-й день курса лечения. Проводя эхографическое исследование, определяли объем гемофтальма и выделяли больных с частичным, субтотальным и тотальным гемофтальмом.

Критерии включения: СД2; терапия СД2 — ПССП; наличие ГБ; наличие одного или более микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, нейропатия); HbA1c на уровне от 5,5 до 12%, геморрагические изменения: преретинальные, ретинальные кровоизлияния, частичный, субтотальный, тотальный гемофтальм у пациентов с сочетанной патологией глазного дна: ДР, ГР, «влажной» формой ВМД. **Критерии исключения:** тяжелые осложнения СД, хроническая почечная недостаточность, синдром диабетической стопы; HbA1c выше 12%; уровень артериального давления выше 160/100 мм рт. ст.; симптоматическая артериальная гипертензия; инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения менее 12 мес. давности; пороки сердца, нарушения ритма по типу мерцательной аритмии, атриовентрикулярные блокады II–III степени, сердечная недостаточность.

Все пациенты с геморрагическими изменениями получали препарат Гемаза строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата (регистрационный № 001837/01 от 02.03.2009) в офтальмологии для лечения гемофтальмов, преретинальных, субретинальных и интравитреальных кровоизлияний. По типу геморрагических осложнений 30 человек (30 глаз) с СД2 разделялись на исследовательские группы (ИГ): ИГ1, ИГ2, ИГ3, ИГ4 и контрольную группу из 15 пациентов с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРIII с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями и гемофтальмом, получавших в качестве лечения традиционную терапию (ангиопротекторы, ферментные препараты).

В ИГ1 пациентам с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРIII с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями (n=7) был проведен курс из 10 ежедневных парабульбарных инъекций препарата по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

В ИГ2 пациентам с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРIII с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями (n=8) препарат вводили однократно интравитреально (0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ) с последующими ежедневными парабульбарными инъекциями в течение 10 дней по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

В ИГЗ пациентам с СД2, ГБ и сочетанной патологией глазного дна: ГР, ДРП с гемофтальмом, преретинальными, ретинальными кровоизлияниями (n=8) препарат вводили однократно интравитреально (0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ) и парабульбарно по схеме 10 ежедневных парабульбарных инъекций по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

В ИГ4 пациентам с СД2, ГБ, ГР, ДРП, «влажной» формой ВМД (AREDS IV) с преретинальными и ретинальными кровоизлияниями (n=7) препарат вводили парабульбарно по схеме 10 ежедневных парабульбарных инъекций по 0,5 мл раствора (5000 МЕ).

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, для парабульбарного введения содержимое 1 ампулы препарата Гемаза разводили в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор, содержащий дозу 5000 МЕ, вводили 1 р./сут парабульбарно, 10 инъекций на курс.

Для интравитреального введения содержимое 1 ампулы препарата Гемаза (5000 МЕ лиофилизата) разводили в стерильных условиях в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Затем из полученного объема брали 0,1 мл (500 МЕ) и разбавляли 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный объем (0,2 мл) вводили интравитреально. Интравитреальное введение препарата Гемаза проводили в условиях стерильной операционной под капельной анестезией при расширенном зрачке. После двукратной обработки операционного поля спиртом и раствором повидон-йода, инстилляцией антибиотиков широкого спектра действия, через плоскую часть цилиарного тела в 4,0 мм от лимба вводили иглу в намеченный участок склеры по направлению к центру глазного яблока; препарат вводили в стекловидное тело, затем иглу извлекали. После манипуляции проводили инстилляцию антибиотиков широкого спектра действия. В первые минуты после инъекции происходило повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) (пальпаторно), которое купировалось самостоятельно в течение 30 мин. В дальнейшем ВГД не повышалось. В течение 3 дней до манипуляции и 7 дней после нее всем пациентам назначали инстилляцию антибиотиков широкого спектра действия из группы фторхинолонов по 1 капле 4 р./сут. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата фармакокинетика Гемазы такова, что при парабульбарном введении максимальная концентрация препарата в тканях глаза достигается через 1–2 ч после введения. Затем концентрация препарата постепенно снижается, через 12–24 ч препарат обнаруживается в следовых количествах. Максимальная концентрация препарата определяется во внутриглазных структурах при интравитреальном введении. Период полувыведения препарата составляет 4–6 ч.

В связи с этим динамическую оценку максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), светочувствительность макулы (СМ), индекс гемофтальма при гемофтальме, ВГД, эхографическое исследование проводили до и после лечения во всех группах на фоне фибринолитической терапии в сочетании с традиционным лечением (ангиопротекторы, ферментные препараты).

В те же сроки у всех пациентов стерильной пипеткой забирали слезную жидкость (СЖ) из нижнего конъюнктивального свода в объеме 100 мкл, помещали в микропробирки «Eppendorf» и однократно замораживали при температуре -20°C . После размораживания в образцах СЖ определяли уровень VEGF-A (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ИГ1 средняя МКОЗ возрастала от $0,01 \pm 0,003$ до $0,02 \pm 0,004$ через 1 сут ($p > 0,05$), до $0,2 \pm 0,01$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). СМ до лечения не определялась, после лечения составила 18 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД не претерпели значимых изменений: $17,14 \pm 0,21$ мм рт. ст. до лечения, $18,2 \pm 0,1$ мм рт. ст. через 1 сут и $19,2 \pm 0,01$ мм рт. ст. на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе менялся и до лечения составил $1532,2 \pm 123,1$ пг/мл, через 1 сут — $2008,4 \pm 112,1$ пг/мл ($p > 0,05$), на 10-е сут курса лечения — $1645,4 \pm 52,9$ пг/мл ($p > 0,05$). Положительный результат лечения Гемазой показан на рисунке 1. Представлены данные пациента Б., 63 г., диагноз: СД2, ГБ, ДРП, ГА, преретинальное кровоизлияние. Пациенту был проведен курс лечения препаратом Гемаза — инъекции по 5000 МЕ парабульбарно ежедневно в течение 10 дней.

В ИГ2 средняя МКОЗ возрастала от $0,05 \pm 0,03$ до $0,06 \pm 0,01$ через 1 сут, до $0,49 \pm 0,04$ на 10-е сут ($p < 0,05$) курса лечения. СМ до лечения не определялась, после лечения составила 18 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $19,6 \pm 0,1$ до лечения, $18,9 \pm 0,15$ через 1 сут и $18,4 \pm 0,05$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения изменялся от $1521,8 \pm 152,2$ пг/мл до начала лечения до $1599,3 \pm 73,8$ пг/мл через 1 сут после ($p > 0,05$), до $1648,5 \pm 115,6$ пг/мл — на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$).

В ИГ3 средняя МКОЗ возрастала от $0,06 \pm 0,02$ до $0,07 \pm 0,01$ ($p > 0,05$) через 1 сут, до $0,27 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ от исходного) на 10-е сут курса лечения. Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $18,6 \pm 0,1$ до лечения, $18,5 \pm 0,15$ через 1 сут и $18,4 \pm 0,05$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$); СМ до лечения не определялась, после лечения составила 10 дБ ($p < 0,05$). Индекс гемофтальма постепенно уменьшался и составил $7,2 \pm 0,08$ до лечения, $8,1 \pm 0,1$ через 1 сут ($p > 0,05$), $4,1 \pm 0,2$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения изменялся от $1525,5 \pm 91,1$ пг/мл до начала лечения до $1587,1 \pm 99,2$ пг/мл через 1 сут после, до $1631,4 \pm 121,87$ пг/мл на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Положительный результат лечения препаратом Гемаза проиллюстрирован на рисунке 2. Пациент И., 64 г., диагноз: СД2, ГБ, ДРП, ГР, частичный гемофтальм, ретинальное кровоизлияние. Проведено лечение препаратом Гемаза: однократно интравитреально (0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ), затем инъекции по 5000 МЕ парабульбарно ежедневно в те-

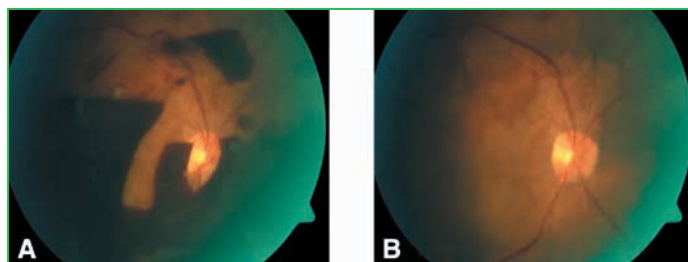


Рис. 1. Глазное дно пациента Б., 63 г. (диагноз: СД2, ГБ, ДРП, ГА, преретинальное кровоизлияние): **А** — до лечения препаратом Гемаза; **В** — на 10-е сут курса лечения

Fig. 1. Eye fundus of patient B., 63 years old with type 2 diabetes, hypertension, and diabetic retinopathy (hypertensive retinopathy, preretinal hemorrhage): **A** — before treatment with recombinant prourokinase, **B** — after 10 days of the treatment

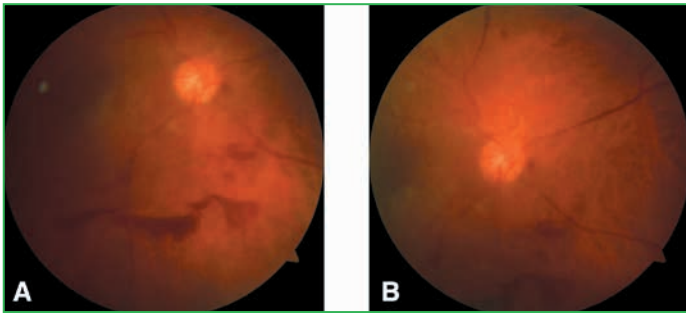


Рис. 2. Глазное дно пациента И., 64 г. (диагноз: СД2, ГБ, ДРIII, ГР, частичный гемофтальм, ретинальное кровоизлияние): **А** – до лечения препаратом Гемаза; **В** – на 10-е сут курса лечения

Fig. 2. Eye fundus of patient I., 64 years old with type 2 diabetes, hypertension, and diabetic retinopathy (hypertensive retinopathy, partial hemophthalmia, retinal hemorrhage): **A** – before treatment with recombinant prourokinase, **B** – after 10 days of the treatment

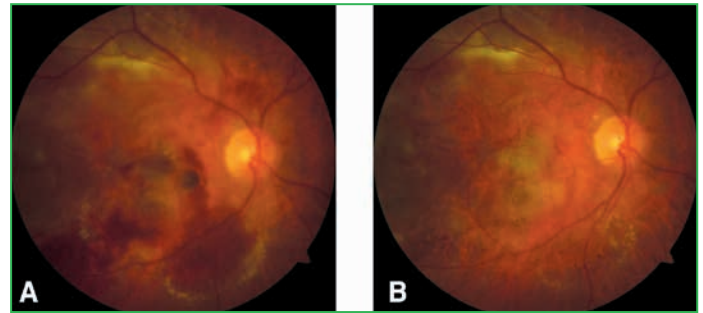


Рис. 3. Глазное дно пациента М., 67 лет (диагноз: СД2, ГБ, ДРI, ГР, «влажная» форма ВМД (AREDS IV), преретинальное кровоизлияние): **А** – до лечения препаратом Гемаза; **В** – на 10-е сут курса лечения

Fig. 3. Eye fundus of patient M., 67 years old with type 2 diabetes, hypertension, and diabetic retinopathy (hypertensive retinopathy, “wet” AMD (AREDS IV), preretinal hemorrhage): **A** – before treatment with recombinant prourokinase, **B** – after 10 days of the treatment

чение 10 дней. Частичный гемофтальм при пролиферативной ДР через 10 дней лечения значительно уменьшился. Положительный эффект в короткие сроки от начала лечения позволил своевременно приступить к следующему этапу лечения — лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) при пролиферативной ДР, а именно панретинальной лазерной коагуляции в несколько этапов.

В ИГ4 с преретинальными и ретинальными кровоизлияниями средняя МКОЗ возрастала от $0,01 \pm 0,02$ до $0,03 \pm 0,05$ через 1 сут ($p > 0,05$), до $0,21 \pm 0,02$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). СМ до лечения не определялась, после лечения составила 8 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $19,13 \pm 0,1$ до лечения, $18,5 \pm 0,1$ через 1 сут и $18,1 \pm 0,03$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения изменялся от $1535,5 \pm 91,1$ пг/мл до начала лечения до $1587,1 \pm 99,2$ пг/мл через 1 сут после, до $1621,4 \pm 111,85$ пг/мл — на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Клинический пример пациента из ИГ4 с сочетанной патологией глазного дна представлен на рисунке 3.

Пациент М., 67 лет, диагноз: СД2, ГБ, ДРI, ГР, «влажная» форма ВМД (AREDS IV), преретинальное кровоизлияние. Проведен курс лечения препаратом Гемаза — инъекции по 5000 МЕ парабульбарно ежедневно в течение 10 дней. Данный клинический пример иллюстрирует выраженный положительный результат лечения препаратом Гемаза у пациента с сочетанной патологией глазного дна: ДР, ГА, «влажной» формой ВМД с выраженным геморрагическим компонентом. На 10-е сут курса лечения препаратом Гемаза острота зрения улучшилась статистически значимо, патогенетический биомаркер в слезе менялся, но недостоверно (до лечения: Vis OD=1/∞ пр. l. certa, ВГД OD=21 мм рт. ст., VEGF-A 1521 пг/мл; после лечения Vis OD=0,2 н/к, ВГД OD=20 мм рт. ст., VEGF-A 1620 пг/мл).

В контрольной группе средняя МКОЗ возрастала от $0,03 \pm 0,02$ до $0,05 \pm 0,05$ через 1 сут ($p > 0,05$), до $0,1 \pm 0,02$ на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$). СМ до лечения не определялась, после лечения составила 6 дБ ($p < 0,05$). Показатели ВГД (мм рт. ст.) не претерпели значимых изменений: $18,11 \pm 0,2$ до лечения, $19,5 \pm 0,2$ через 1 сут и $19,1 \pm 0,02$ на 10-е сут курса лечения ($p > 0,05$). Уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе на фоне лечения возрастал и составлял до начала лечения $1545,5 \pm$

$92,2$ пг/мл, $1587,1 \pm 99,2$ пг/мл через 1 сут после начала лечения, $1800,1 \pm 111,85$ пг/мл на 10-е сут курса лечения ($p < 0,05$).

Анализ патогенетически значимого биомаркера VEGF-A в слезе в разных группах (ИГ1, ИГ2, ИГ3, ИГ4) позволил выявить, что при преретинальных, ретинальных кровоизлияниях, частичном гемофтальме, субтотальном гемофтальме и тотальном гемофтальме уровень VEGF-A на фоне фибринолитической терапии меняется, но недостоверно ($p > 0,05$). В контрольной группе уровень VEGF-A достоверно возрастает ($p < 0,05$). Проведение фибринолитической терапии в ИГ статистически значимо влияет на офтальмологические показатели: МКОЗ, индекс гемофтальма, что особенно важно у тяжелой категории больных СД2 для возможности дальнейшего своевременного применения других методов лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированно ДР при СД2 встречается редко. В 80% случаев СД2 сопутствует ГБ, а ДР сопутствует ГА или ГР. При полипатии, а именно ДР, ВМД, ГР, которые сопровождаются кровоизлияниями преретинальными, ретинальными и в стекловидное тело, необходимо выбрать правильную тактику ведения пациентов. Первым этапом необходимо восстановить прозрачность стекловидного тела, сетчатки. Оптимальным методом для этого является фибринолитическая терапия с помощью препарата Гемаза, особенно у тяжелой категории больных. Вторым этапом, в зависимости от состояния сетчатки, необходимо проводить ЛКС, или анти-VEGF-терапию, или комбинацию ЛКС и анти-VEGF-терапии.

В данной работе были изучены офтальмологические показатели и уровень патогенетически значимого биомаркера (VEGF-A) в слезной жидкости на фоне лечения Гемазой у таких пациентов. Полученные данные по динамике офтальмологических показателей свидетельствуют о высокой эффективности проведенной фибринолитической терапии в ИГ и позволяют рекомендовать оптимальные схемы лечения. Большое внимание в данной работе было уделено анализу динамики VEGF-A. По нашим данным, у здоровых лиц уровень VEGF-A составляет $214,1 \pm 22,2$ пг/мл, у пациентов с ДР и ГБ без геморрагических проявлений — $518 \pm 4,4$ пг/мл. В контрольной группе до лечения уровень

биомаркера был равен $1545,5 \pm 92,2$ пг/мл, а на 10-е сут курса лечения — $1800,1 \pm 111,85$ пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов, которым проводилась фибринолитическая терапия, уровень патогенетического биомаркера VEGF-A в слезе менялся статистически незначимо (в среднем 1520–1640 пг/мл) во всех ИГ, что свидетельствует о стабилизации патогенетического процесса на фоне лечения. В контрольной группе, получавшей традиционное лечение, уровень биомаркера в слезе возрастал статистически значимо до 1800 пг/мл, что свидетельствует об активности патогенетического процесса, несмотря на проводимое лечение.

Исходя из современных представлений о структуре и функциях фермента проурокиназа, можно полагать, что фибринолитик Гемаза (модифицированная рекомбинантная проурокиназа) не влияет непосредственно на синтез VEGF-A в организме. Наблюдаемая стабилизация уровня VEGF-A представляет собой интересный и обнадеживающий эффект терапии данным фибринолитиком. Фибринолитическая терапия направлена, в первую очередь, на резорбцию кровоизлияний в оптических средах глаза, лизис тромбов в сосудах сетчатки любого калибра и, таким образом, улучшение микроциркуляции в сетчатке. Предлагается, что улучшение микроциркуляции у пациентов всех ИГ приводило к снижению уровня ишемии сетчатки, уменьшая потребность в патологическом избыточном ангиогенезе, вызывая, таким образом, стабилизацию выработки VEGF-A.

Выводы

1. Выявлена высокая эффективность лечения гемофтальмов и ретинальных кровоизлияний препаратом Гемаза у пациентов с сочетанной патологией глазного дна (ДР, ГР, «влажной» формой ВМД с выраженными геморрагическими проявлениями) при СД2.
2. Доказана стабилизация патогенетического процесса при применении фибринолитической терапии при сочетанной патологии глазного дна по статистически незначимому изменению уровня биомаркера VEGF-A в слезе, что позволяет отсрочить прогрессирование заболевания, в сравнении с ростом уровня VEGF-A на фоне традиционной терапии.
3. Рекомендуются пациентам с гемофтальмом, ретинальными кровоизлияниями однократное интравитреальное введение препарата Гемаза по 0,2 мл раствора в дозе 500 МЕ и далее ежедневное парабульбарное введение Гемазы в дозе 5000 МЕ на 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10 при СД2 у пациентов с сочетанной патологией глазного дна (ДР, ГР) на 3-и сут от начала заболевания.
4. Рекомендуются пациентам с преретинальными, ретинальными кровоизлияниями ежедневное парабульбарное введение Гемазы в дозе 5000 МЕ на 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10 при СД2 у пациентов с сочетанной патологией глазного дна (ДР, ГР, «влажной» формой ВМД с выраженными геморрагическими проявлениями) на 3-и сут от начала заболевания.
5. Данные рекомендации являются методом выбора для пациентов с тяжелым течением основного заболевания СД2, у которых невозможно проведение хирургических видов лечения из-за тяжести состо-

яния больного при сочетанной патологии глазного дна (ДР, ГР, «влажной» форме ВМД с выраженными геморрагическими проявлениями).

6. Своевременное применение препарата Гемаза у вышеуказанной категории больных с СД2 и сочетанной патологией глазного дна позволит сохранить зрение и отсрочить прогрессирование заболеваний.

Литература

1. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Алиев Ш.Ф. Влияние способов введения Гемазы на эффективность лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии. Офтальмологические ведомости. 2008;1(2):42–47.
2. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. (ред.). Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек; 2012.
3. Нероев В.В., Лысенко В.С. Лечение геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях сетчатки: пособие для врачей. М.; 2013.
4. Тахчиди Х.П., Шкворченко Д.О., Левина Л.В. и др. Использование препарата гемаза в витреоретинальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмохирургия. 2007;3:28–34.
5. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А., Парфенова Е.В., Макаревич П.А. Анализ влияния фибринолитической терапии геморрагических форм диабетической ретинопатии на ангиогенный потенциал глаза. Вестник офтальмологии. 2014;130(1):31–36.
6. Нестеров А.П., Балашова Л.М., Бибилашвили Р.Ш., Белогуров А.А. Лечение гемофтальма при диабетической ретинопатии с применением расширенной периферической транссклеральной криопексии сетчатки в сочетании с инъекционным введением рекомбинантной проурокиназы (Гемазы). Тезисы доклада. I Международная научно-практическая конференция «Пролиферативный синдром в офтальмологии»; 2000.
7. Норматова Н.М. Результаты использования препарата Гемаза при лечении гемофтальма у больных с диабетической ретинопатией. Сахарный диабет. 2010;2:97–99.
8. Волков В.В., Данилов А.В., Рапис Е.Г. Гемофтальм. Л.: Медицина; 1990.
9. Даниличев В.Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция. Руководство для врачей. СПб.: Гуманистика; 2002.
10. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Кольцова С.В. Экспериментальное обоснование применения рекомбинантной проурокиназы и ее иммобилизованных форм для лечения послеоперационного фибриноидного синдрома в офтальмологии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997;123(2):201–204.
11. Алябьева Ж.Ю., Егоров Е.А. Применение препарата гемаза для лечения внутриглазных кровоизлияний и послеоперационного фибриноидного синдрома. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002;3:114–116.
12. Dotan A., Kaiserman I., Kremer I. et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. Br J Ophthalmol. 2014;98(2):252–255. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304294.
13. Бабаханов Т.Г., Сосновский С.В., Шамрей Д.В. Оценка эффективности интравитреального введения рекомбинантной проурокиназы в неотложной терапии окклюзии центральной артерии сетчатки. Современные технологии в офтальмологии. 2017;4:19–23.
14. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;2:118–129. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-118-129.
15. Лапочкин А.В., Нероев В.В., Смирский В.Н., Лапочкин В.И. Экспериментальные доказательства деструктивного воздействия рекомбинантной проурокиназы (гемазы) на фибронектин дренажной зоны больных первичной глаукомой методом иммунофлуоресценции и SDS-электрофореза. Российский офтальмологический журнал. 2013;1:73–77.
16. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Современные фибринолитики в лечении заболеваний и повреждений органа зрения. Методические рекомендации. ГВМУ Министерства обороны РФ, кафедра офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова. М.; 2013.
17. Степанов А.В., Болквадзе Е.Р., Белогуров А.А., Товарова И.И. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика Гемаза. Вестник офтальмологии. 2002;5:25–27.
18. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляцией, электрофорез, лечебные контактные линзы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;4:213–218. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-213-218.
19. Бойко Э.В., Сажин Т.Г., Суворов А.С., Алекперов С.И. Сравнительное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при субконъюнктивальном и инстилляционном методах введения. Российский офтальмологический журнал. 2017;10(2):18–22. DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-18-22.
20. Сосновский В.В., Сдобникова С.В., Ревизиц А.В. и др. Тактика хирургического лечения при субмакулярных кровоизлияниях с использованием рекомбинантной проурокиназы. Вестник офтальмологии. 2009;4:3–8.
21. Руденко В.А., Худяков А.Ю., Егоров В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения массивной субмакулярной геморрагии на фоне влажной формы возрастной макулярной дегенерации. Современные технологии в офтальмологии. 2018;1:291–293.

References

- Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G., Aliev Sh.F. The influence of the methods of administration of Gemase on the effectiveness of the treatment of hemophthalmus in diabetic retinopathy. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2008;1(2):42–47 (in Russ.).
- Balashovich L.L., Izmaylov A.S. (Ed.) *Diabetic ophthalmopathy*. SPb.: Man; 2012 (in Russ.).
- Neroev V.V., Lysenko V.S. Treatment of hemorrhagic syndrome in vascular diseases of the retina: a guide for doctors. M.; 2013 (in Russ.).
- Takhchidi Kh.P., Shkvorchenko D.O., Levina L.V. et al. The use of the drug hema-za in vitreoretinal surgery of proliferative diabetic retinopathy. *Oftal'mokhirurgiya*. 2007;3:28–34 (in Russ.).
- Vorobieva I.V., Merkusheva D.A., Parfenova E.V., Makarevich P.A. Analysis of the effect of fibrinolytic therapy of hemorrhagic forms of diabetic retinopathy on the angiogenic potential of the eye. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(1):31–36 (in Russ.).
- Nesterov A.P., Balashova L.M., Bibilashvili R.Sh., Belogurov A.A. Treatment of hemophthalmus in diabetic retinopathy with the use of extended peripheral transscleral cryopexy in combination with the injection of recombinant prourokinase (Gemase). Abstracts of the report. I International Scientific and Practical Conference "Proliferative Syndrome in Ophthalmology"; 2000 (in Russ.).
- Normatova N.M. Results of Gemase therapy of hemophthalmia in patients with diabetic retinopathy. *Sakharniy diabet*. 2010;2:97–99 (in Russ.).
- Volkov V.V., Danilov A.B., Rapis E.G. *Hemophthalmus*. L.: Medicine; 1990 (in Russ.).
- Danilichev V.F. Ophthalmology. Enzymotherapy and extracorporeal hemocorrection. A guide for doctors. SPb.: Humanistics; 2002 (in Russ.).
- Boiko E.V., Danilichev V.F., Koltsova S.V. Experimental substantiation of the use of recombinant prourokinase and its immobilized forms for the treatment of postoperative fibrinoid syndrome in ophthalmology. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1997;123(2):201–204 (in Russ.).
- Alyabyeva Zh.Yu., Egorov E.A. Using of hema-za in treatment of intraocular hemorrhages and postoperative fibrinoid syndrome. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2002;3:114–116 (in Russ.).
- Dotan A., Kaiserman I., Kremer I. et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):252–255. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304294.
- Babakhanov T.G., Sosnovsky S.V., Shamrey D.V. Evaluation of the effectiveness of the intravitreal administration of recombinant prourokinase in emergency treatment of occlusion of the central retinal artery. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017;4:19–23 (in Russ.).
- Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017;2:118–129 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-118-129.
- Lapochkin A.V., Neroev V.V., Simirsky V.N., Lapochkin V.I. Experimental evidence of the destructive effect of recombinant prourokinase (hemase) on fibronectin in the drainage zone of patients with primary glaucoma by immunofluorescence and SDS electrophoresis. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2013;1:73–77 (in Russ.).
- Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. Modern fibrinolytics in the treatment of diseases and damages of the eye. Guidelines. Ministry of Defense of the Russian Federation. M.; 2013 (in Russ.).
- Stepanov A.V., Bolkvadze E.R., Belogurov A.A., Tovarova I.I. Possibilities of therapy of intraocular traumatic hemorrhages with the help of a new fibrinolytic Gemaze. *Vestnik oftal'mologii*. 2002;5:25–27 (in Russ.).
- Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in non-invasive methods of administration (drops, electrophoresis, therapeutic contact lenses) *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017;4:213–218 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-213-218.
- Boiko E.V., Sazhin T.G., Suvorov A.S., Alekperov S.I. A comparative study of pharmacokinetics of recombinant prourokinase in subconjunctival and drop methods of administration. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2017;10(2):18–22 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-18-22.
- Sosnovsky V.V., Sdobnikova S.V., Revishchin A.V. et al. Surgical treatment policy using recombinant prourokinase for submacular hemorrhages. *Vestnik oftal'mologii*. 2009;4:3–8 (in Russ.).
- Rudenko V.A., Khudyakov A.Yu., Egorov V.V. The remote results of surgical treatment of massive submacular hemorrhage on the background of the wet form of age-related macular degeneration. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018;1:291–293 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Мошетова Лариса Константиновна — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Слонимский Юрий Борисович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5656-4919;

¹Воробьева Ирина Витальевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

¹Дгебуадзе Ана — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-9518-0459;

²Агафонова Ольга Вячеславовна — к.б.н., научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-7483-7167;

²Дельвер Евгений Петрович — к.б.н., старший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-2319-7937;

²Белогуров Анатолий Александрович — к.б.н., ведущий научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-7170-9530.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Контактная информация: Воробьева Ирина Витальевна, e-mail: irina.docent2000@mail.ru **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.04.2019.

About the authors:

¹Larisa K. Moshetova — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Ophthalmology Department, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Yury B. Slonimsky — MD, PhD, Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5656-4919;

¹Irina V. Vorobyeva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

¹Ana Dgebuadze — postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-9518-0459;

²Olga V. Agafonova — PhD in Biology, Research Scientist, ORCID iD 0000-0002-7483-7167;

²Evgeny P. Delver — PhD in Biology, Senior Research Scientist, ORCID iD 0000-0003-2319-7937;

²Anatoly A. Belogurov — PhD in Biology, Leading Research Scientist, ORCID iD 0000-0002-7170-9530.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

²Research Institute of experimental cardiology of the National Medical Research Center of Cardiology. 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation.

Contact information: Irina V. Vorobyeva, e-mail: irina.docent2000@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 15.04.2019.