

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Кабардина Екатерина Владимировна

**Применение фармако-физиотерапевтических методов
в комплексном лечении макулярного отека сетчатки у больных
с посттромботической ретинопатией**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия,
медико-социальная реабилитация

3.1.5. Офтальмология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Смекалкина Лариса Викторовна
доктор медицинских наук
Шурыгина Ирина Петровна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Эпидемиология и патогенез посттромботической ретинопатии	16
1.2 Классификации посттромботической ретинопатии	22
1.3 Клинические аспекты посттромботической ретинопатии	24
1.4 Методы диагностики посттромботической ретинопатии	28
1.5 Лечение посттромботической ретинопатии с макулярным отеком.....	32
1.6 Фармако-физиотерапевтические методы лечения в офтальмологии	38
1.6.1 Лекарственный электрофорез в офтальмологии.....	41
1.6.2 Лекарственный магнитофорез в офтальмологии	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Характеристика клинического материала	46
2.1.1 Распределение больных в группах по полу и возрасту.....	48
2.1.2 Распределение больных в зависимости от сопутствующих заболеваний.....	48
2.1.3 Распределение больных в зависимости от тактики лечения	50
2.2 Методы исследования.....	52
2.2.1 Визометрия.....	52
2.2.2 Биомикроскопия переднего отдела глазного яблока.....	53
2.2.3 Компьютерная периметрия	54
2.2.4 Офтальмоскопия.....	55
2.2.5 Ультразвуковое В-сканирование	56
2.2.6 Оптическая когерентная томография сетчатки.....	57
2.2.7 Метод оценки психоэмоционального статуса больных.....	58
2.3 Методы лечения	59
2.3.1 Антиангигенная терапия.....	59
2.3.2 Методы физиотерапевтического лечения.....	59
2.3.2.1 Лекарственный магнитофорез	60

2.3.2.2 Лекарственный электрофорез	61
2.4 Статистический анализ результатов исследования	61
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ.....	
64	64
3.1 Клинические особенности макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией.....	64
3.2 Морфометрические особенности макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией.....	66
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКО-ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ	
71	71
4.1 Сравнительная оценка эффективности фармако-физиотерапевтических методов на клинико-функциональные показатели глаза и показатели самооценки функционального состояния больных с посттромботическим макулярным отеком	71
4.2 Сравнительная оценка эффективности фармако-физиотерапевтических методов в комплексном лечении посттромботического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии сетчатки.....	79
4.3 Осложнения у больных с посттромботической ретинопатией через 24 месяца после лечения.....	83
4.4 Разработка алгоритма медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Восстановительное лечение после перенесенного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей занимает важное место в профилактике ретинальных и неоваскулярных осложнений, а также в сокращении сроков реабилитации больных старшей возрастной категории с сосудистой патологией органа зрения [14].

Среди сосудистых заболеваний глаз – тромбозы вен сетчатки занимают второе место по распространенности, уступая лишь диабетической ретинопатии, и пятое место среди причин, вызывающих монокулярную слепоту [1, 9, 14].

По данным мировой статистики тромбозами вен сетчатки страдают около 16,4 миллионов человек, из них примерно 13,9 миллионов человек страдают тромбозами ветвей центральной вены сетчатки и 2,5 миллиона человек – тромбозами центральной вены сетчатки [1].

Посттромботическая ретинопатия развивается в сетчатке через 1-3 месяца после острого нарушения кровообращения в венозном русле сетчатки и представляет собой индуцированный длительной ишемией симптомокомплекс, состоящий из артерио-венозных шунтов, сосудистых коллатералей, микроаневризм, неоваскуляризации сетчатки, отека макулы, твердых и мягких экссудатов [84].

Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что макулярный отек является основной причиной стойкого снижения остроты зрения у больных с посттромботической ретинопатией [84].

На сегодняшний день антиангиогенная терапия рассматривается, как метод «первого эшелона» при выборе тактики лечения больных с посттромботическим макулярным отеком [14].

Для определения визуального исхода патологического процесса и профилактики осложнений в позднем периоде (хронический макулярный отек,

неоваскуляризация заднего отрезка глаза, витреоретинальный тракционный синдром и др.) важна не только максимально полная интерпретация морфометрических параметров сетчатки, но и разработка оптимального подхода к выбору стратегии лечения посттромботической ретинопатии.

С современных позиций восстановительной медицины, для достижения максимального эффекта важно придерживаться комплексного подхода, используя в офтальмореконструкции больных высокий лечебный потенциал немедикаментозных методов наряду с традиционным офтальмологическим лечением [16, 18, 65, 119]. Таким образом, для решения вопросов эффективного лечения больных с посттромботическим макулярным отеком необходим комплексный подход, включающий сочетанное применение физиотерапевтического лечения и антиангиогенной монотерапии.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени не создано лекарственных препаратов, исключающих прогрессирование ишемических и дистрофических процессов в сетчатке при посттромботической ретинопатии в отдаленный период наблюдения.

За последние два десятилетия увеличилось количество научных исследований, посвящённых применению методов фармако-физиотерапии (магнитофорез, лекарственный электрофорез, инфразвуковой фонофорез и др.) с целью повышения эффективности лечения и оптимизации реабилитации больных с офтальмопатологией [22, 69, 80, 91, 96, 108, 164].

По данным многочисленных литературных источников эффективность офтальмореконструкции определяется в подборе адекватных методов фармако-физиотерапии, обеспечивающих сосудорасширяющий, ангиопротекторный, репаративный эффекты, а также повышение окислительно-восстановительных, метаболических процессов в тканевых структурах зрительного анализатора [18, 23, 46, 68, 82, 93].

Одним из перспективных лекарственных препаратов с нейро- и ретинопротекторным механизмом действия считается ретиналамин, который на примере больных с глаукомой способствовал стабилизации глаукомной оптиконеуропатии с оценкой положительного результата на протяжении 24 месяцев наблюдения [95].

Анализ современных отечественных и зарубежных источников показывает, что при лечении больных с посттромботическим макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии не представлены методы фармако-физиотерапии, хотя для этого имеются все необходимые вышеприведенные предпосылки.

Вышеизложенное обусловило выбор исследования, направленного на разработку комплексной программы реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком, включающий использование фармако-физиотерапевтических методов при проведении антиангиогенной терапии.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – разработать комплексную программу реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком на основе использования лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина при антиангиогенной терапии для улучшения результатов реабилитации.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические и морфометрические особенности макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией для уточнения показаний к проведению антиангиогенной терапии.
2. Оценить влияние комплексного применения лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина на фоне антиангиогенной терапии макулярного отека сетчатки на зрительные функции и

показатели психоэмоционального состояния больных с посттромботической ретинопатией.

3. Провести сравнительный анализ эффективности комплексных программ реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком с применением фармако-физиотерапевтических методов лечения и антиангиогенной монотерапии с посттромботическим макулярным отеком по данным морфометрических характеристик центрального отдела сетчатки.

4. Оценить характер и частоту развития осложнений в поздний период при различных лечебно-реабилитационных программах больных с посттромботическим макулярным отеком.

5. Разработать алгоритм медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии.

Научная новизна

Впервые разработаны морфометрические предикторы посттромботического макулярного отека, уточняющие показания к проведению антиангиогенной терапии. Предложен оригинальный способ определения показаний к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии и получен патент на изобретение № 2706303 от 15.11.2019 «Способ определения показаний к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии».

Впервые разработана программа скрининг – диагностики морфометрических параметров сетчатки для определения показаний к назначению физиотерапевтического лечения ретинальных осложнений при посттромботической ретинопатии, позволяющая определять целесообразность проведения физиотерапевтического лечения с целью коррекции ретинальных экссудативных и дегенеративных проявлений у больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии и получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022682913 от 29.11.2022

«Программа скрининг – диагностики морфометрических параметров сетчатки для определения показаний к назначению ФТЛ ретинальных осложнений при посттромботической ретинопатии».

Впервые разработана программа персонализированного физиотерапевтического лечения пациентов с посттромботическим макулярным отеком на основании данных оптической когерентной томографии сетчатки и получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024663813 от 11.06.2024 «Программа персонализированного физиотерапевтического лечения пациентов с посттромботическим макулярным отеком».

Установлено, что комплексное применение лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина на фоне проведения антиангиогенной терапии позволяет статистически значимо повысить остроту зрения у больных с посттромботическим макулярным отеком по сравнению с исходными показателями, а также по сравнению с изолированным применением лекарственного магнитофореза лидазы и антиангиогенной монотерапии, существенно превышая их значения в среднем в 1,6 и 2,2 раза соответственно.

Доказано, что разработанный комплекс медицинской реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком, включающий применение двух фармако-физиотерапевтических методов на фоне антиангиогенной терапии, позволяет существенно улучшить морфометрические параметры макулярной области сетчатки, что подтверждается уменьшением толщины центральной зоны сетчатки на 30% ($p < 0,05$) и макулярного объема сетчатки на 33,6% ($p < 0,001$) через 12 месяцев после лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширено научное представление о совместном влиянии лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина на клинические, функциональные, морфометрические показатели глаза и показатели

самооценки функционального состояния больных с посттромботической ретинопатией.

Разработан метод комплексного применения лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина на фоне антиангиогенной терапии макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией с целью улучшения клинико-функциональных и морфометрических показателей глаза.

Разработанный метод комплексного применения двух фармако-физиотерапевтических методов на фоне антиангиогенной терапии, позволяет снизить риск развития осложнений: неоваскуляризации сетчатки ($p < 0,05$) и витреоретинального тракционного синдрома ($p < 0,001$) по сравнению с антиангиогенной монотерапией через 24 месяца после лечения.

Для клинической практики уточнены показания к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии с помощью метода диагностики – оптической когерентной томографии сетчатки.

Разработаны две программы: программа скрининг – диагностики, позволяющая определять целесообразность проведения физиотерапевтического лечения с целью коррекции ретинальных осложнений у больных с посттромботической ретинопатией и программа определения персонализированного физиотерапевтического лечения больных с посттромботическим макулярным отеком на основании данных оптической когерентной томографии сетчатки.

Разработан алгоритм медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии с учетом морфометрических параметров центрального отдела сетчатки.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное сравнительное открытое рандомизированное клиническое исследование на базе ГБУ РО «Ростовской областной клинической больницы». На исследование получено одобрение локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол № 06-24 от 14.03.2024 г.

На первом этапе работы объектом ретроспективного исследования были 326 историй болезней больных с диагнозом посттромботический макулярный отек. Проведен анализ эффективности антиангиогенной терапии для разработки критерия расчета и уточнения показаний к проведению антиангиогенной терапии.

На втором этапе работы объектом исследования являлись 180 больных (180 глаз) с посттромботическим макулярным отеком, которые методом простой рандомизации были разделены на три группы по 60 человек в каждой, в зависимости от получаемых схем лечения посттромботического макулярного отека. В I группе в комплексной программе реабилитации применяли лекарственный магнитофорез лидазы и эндоназальный электрофорез ретиналамина на фоне антиангиогенной терапии, во II группе больные получали лекарственный магнитофорез лидазы и антиангиогенную терапию, и в III группе проводили антиангиогенную монотерапию. Антиангиогенная терапия состояла из интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг.

В ходе исследования проанализировали анамнестические данные, данные опросника САН, данные инструментальных методов диагностики, результаты применения программы комплексной реабилитации больных через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца.

Положения, выносимые на защиту

1. Соотношение морфометрических параметров центрального отдела сетчатки толщина и макулярный объем являются основой выбора стратегии лечения макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией.

2. Комплексная программа медицинской реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком, включающая лекарственный магнитофорез лидазы и эндоназальный электрофорез ретиналамина на фоне антиангиогенной терапии позволяет существенно повысить зрительные функции и сократить сроки перехода больных к динамическому наблюдению.

3. Включение методов фармако-физиотерапии в медицинскую реабилитацию больных с посттромботическим макулярным отеком позволяет улучшить качество жизни и снизить риск развития осложнений через 24 месяца после лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование выполнено на стыке двух специальностей и посвящено изучению, научному обоснованию и разработке фармако-физиотерапевтических методов, включающих в себя комплексное применение лекарственного магнитофореза с протеолитическим ферментом и эндоназального электрофореза с ретинопротектором при проведении антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией, что соответствует пункту 2 паспорта научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки) и пункту 4 паспорта научной специальности 3.1.5. Офтальмология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством обследованных больных, качественным и количественным анализом полученных данных с использованием адекватных статистических методов математического анализа и вариационной статистики. В основе сформулированных выводов научного исследования лежит достаточное количество наблюдений, необходимых для получения достоверно значимых данных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения непрерывных показателей предпринимали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В результате проверки у большинства выборочных показателей наблюдалось отклонение от нормального распределения. В связи с этим, при проверке различий между выборками во всех случаях использовали непараметрические критерии и методы. Количественные показатели в работе представлены медианой (Me) и значения квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1 - Q3). Описание исследуемых категориальных показателей произведено с указанием процентных долей и абсолютных значений. Использовали критерий Краскелла-Уоллиса, Манна-Уитни, критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$.

Основные разделы диссертации доложены и обсуждены на: научно-практической конференции офтальмологов Южного федерального округа «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» (Астрахань, 2012 г.); IV Всероссийской научно-практической междисциплинарной конференции с международным участием «Реабилитация и профилактика» (Москва, 2016 г.); 16th EURETINA Congress, XXXIV Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) (Копенгаген, Дания, 2016 г.); Юбилейной конференции «Общая и военная офтальмология»

(Санкт-Петербург, 2018 г.); EPMA World Congress 2019 19-22 (г. Пльзен, Чехия, 2019 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Современные тенденции развития офтальмологии. 65 лет офтальмологическому отделению ГБУ РО «Ростовской областной клинической больницы» (Ростов-на-Дону, 2019 г.); конференции «Общая и военная офтальмология», посвященной 100-летию со дня рождения В.В. Волкова (Санкт-Петербург, 2021 г.); 18-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2021 г.); научно-практической конференции с международным участием «Пироговский офтальмологический форум» (Москва, 2021 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Ростов-на-Дону, 2022 г.); XII Всероссийской научной конференции «Экология-2023» (Таганрог, 2023 г.); научно-практической конференции с международным участием «Пироговский офтальмологический форум» (Москва, 2023 г.); «XIII Съезд общества офтальмологов России» (Москва, 2024 г.); XXIII Всероссийский форум «Здравница - 2024» (Ярославль, 2024 г.); XXII Международный конгресс «Реабилитация и санаторно – курортное лечение 2024» (Москва, 2024 г.); VIII Всероссийский конгресс «Физиотерапия, ЛФК, реабилитация, спортивная медицина» (Москва, 2025 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 26 февраля 2025 г., протокол № 7).

Практическая реализация полученных результатов

Материалы исследования, полученные в ходе диссертационной работы, используются в практической деятельности ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» при обследовании и лечении больных с макулярным

отеком на фоне посттромботической ретинопатии, а также в деятельности кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и деятельности кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор проанализировал современные отечественные и зарубежные источники литературы по заявленной теме, разработал дизайн исследования и обосновал актуальность цели и задачи исследования. Автор лично проводил диагностику, лечение и динамическое наблюдение за тематическими больными. Согласно полученным статистическим данным исследования, автором лично были определены положения, которые выносятся на защиту, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 18 печатных работ, в том числе 4 научных статей в рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 8 иных публикаций по теме исследования; 3 учебно-методических пособия; 1 патент РФ на изобретение; 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Материал диссертации оформлен на 126 страницах машинописного текста. Основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работе размещено 20 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 197 источников (110 отечественных и 87 иностранных авторов).

Благодарности

Выражаю глубокую благодарность научным руководителям Смекалкиной Ларисе Викторовне, доктору медицинских наук, доценту, профессору кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и Шурыгиной Ирине Петровне, доктору медицинских наук, доценту, профессору кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Благодарю сотрудников кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), а также сотрудников офтальмологического отделения ГБОУ РО «Ростовская областная клиническая больница» за помощь и поддержку в реализации данной работы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и патогенез посттромботической ретинопатии

Мировые статистические данные метаанализа 15 эпидемиологических исследований, проведенных в США, Европе, Азии и Австралии насчитывает примерно 16,4 миллиона взрослого населения с сосудистой патологией, из которых только 2,5 миллиона страдают тромбозом центральной вены сетчатки (ЦВС), а остальные 13,9 миллиона - тромбозом ветвей ЦВС [31, 34, 179, 185].

Частота встречаемости окклюзии ветвей ЦВС (в среднем 3,77 на 1000 человек) в 5,8 раза превышает распространенность тромбоза ЦВС (в среднем 0,65 на 1000 человек) [34, 179].

С увеличением возраста показатель распространенности окклюзии вен сетчатки значительно увеличивается. Для возрастной категории 40-49 лет распространенность окклюзии вен сетчатки находится в пределах 0,2-0,25 на 1000 населения [154, 179], для 60-69 летней категории она составляет 2,1 на 1000 населения, в возрастной группе старше 80 лет - этот показатель возрастает до 4,6 случаев на 1000 населения [179].

По данным отечественных ученых отмечается тенденция к "омоложению" заболевания. Статистические данные на примере Северо-Западного округа страны у пациентов старше 60 лет выявлено 74% случаев, у пациентов моложе 40 лет 1% случаев и у пациентов до 60 лет 25% случаев. Через 10 лет в вышеперечисленных возрастных группах были получены следующие статистические данные: 59%, 2% и 39% соответственно [9].

По половому признаку согласно зарубежным данным распространенность окклюзии вен сетчатки практически одинаковая: на долю мужского населения приходится 3,7 случая на 1000 населения, на долю женского населения – 5,04 соответственно [145]. По данным отечественных специалистов считается, что этим заболеванием чаще болеют женщины - в 60-69% случаев [9].

По данным литературы после перенесенной окклюзии вен сетчатки на одном глазу, в течение последующих 5 лет патологический процесс в 12 % случаев может развиваться на парном глазу [105, 154].

Окклюзия вен сетчатки считается полиэтиологическим заболеванием. По данным литературы от 50% до 70% пациентов, перенесших окклюзии вен сетчатки, страдают артериальной гипертензией, кардиоваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом [45].

На сегодняшний момент принято выделять немодифицируемые и модифицируемые факторы риска развития окклюзии ЦВС и ее ветвей. К системным модифицируемым факторам риска относят в первую очередь: системную артериальную гипертензию; возраст старше 65 лет; нарушение липидного обмена; гипергомоцистеинемию; сахарный диабет; курение и др. [89, 141, 143, 163, 175, 193]. Признание этих факторов риска у пациентов с окклюзией ЦВС и ее ветвей определяет важность реабилитационных мероприятий и постоянное наблюдение у смежных специалистов.

Обращает на себя внимание и тот факт, что тромбоз вен сетчатки может быть предиктором системных тромбоэмболических осложнений в организме, так у пациентов, перенесших тромбоз вен сетчатки, в течение 12 лет в 26% случаев наблюдается летальность от острого инфаркта миокарда и в 5,3% случаев от цереброваскулярной патологии [38, 45].

По данным ARIC Study отмечено, что атеросклероз является основным фактором риска у пациентов с окклюзией вен сетчатки. Пусковым механизмом патологического процесса может являться обструкция или механическая компрессия вены в месте артерио-венозного перекреста [171, 177]. ARIC Study разработало многофакторную модель предикторов развития окклюзионных процессов в сосудах сетчатки, в том числе повышенное диастолическое давление, офтальмоскопический симптом артерио-венозного перекреста и ультразвуковые признаки атеросклеротических включений в каротидных артериях [183].

Ряд авторов приводят статистические данные сохранения макулярного отека более 15 месяцев в 30% случаев у пациентов с неишемическим типом

тромбоза ЦВС и до 70% случаев у пациентов с ишемическим типом тромбоза ЦВС [150]. По данным зарубежных источников полный регресс экссудативных проявлений в макулярной области в сроки от 3-х месяцев и более могут отмечаться от 18% до 41% случаев [163]. Тяжесть данной сосудистой патологии зависит от длительности заболевания, эволюции тромба, его места нахождения и степени закупорки сосуда [37, 38, 46, 84].

Многие вопросы патофизиологических механизмов нарушения гематоретинального барьера остаются открытыми, не исключается роль повреждения внутреннего слоя сетчатки, эндотелиального слоя сосудов, а также наличие гипоксических и воспалительных патологических эффектов [84].

Понятие «посттромботическая ретинопатия» было предложено Л. А. Кацнельсон и В. В. Никольской (1990) для обозначения клинических изменений, развивающихся в сетчатке в поздней фазе тромбоза, и используется только в отечественных источниках литературы и классификациях [37].

Современные аспекты патогенеза, клиники и методов лечения патологических изменений, объединенных отечественными специалистами термином «постокклюзионная (посттромботическая) ретинопатия» включают индуцированный длительной ишемией симптомокомплекс, состоящий из сосудистых коллатералей, шунтов, дилатированных интравитреальных капилляров, микро - и макроаневризм, неоваскуляризации, отека макулы и мягких экссудатов, который развивается в сетчатке через 1-3 месяца после острого нарушения кровообращения в венозном русле сетчатки [77]. Отмечено, что группа этих изменений может быть полной или частичной, зависящая от тяжести процесса и успешности его лечения [14, 37].

К более поздним проявлениям окклюзии вен сетчатки авторы также относят: хронический кистозный макулярный отек, эпиретинальный фиброз, витреоретинальный тракционный синдром, рецидивирующий гемофтальм, неоваскуляризацию сетчатки и неоваскулярную глаукому [37, 45, 84].

В начале XX века J. Warburg (1927) отметил, что внутренняя оболочка глаза имеет высокий уровень кислородобеспечения среди других тканей организма.

Автор установил, что в сетчатке имеется высокий показатель анаэробного гликолиза при любых условиях функционирования. Мозговая ткань и сетчатка содержат ограниченное количество гликогена (92 мг на 100 г), что определяет их полную зависимость от содержания глюкозы в крови. Этим самым фактором автор объясняет влияние хронической циркуляторной гипоксии на нарушение функциональной активности сетчатки [84].

По данным многочисленных исследований, посвященных проблеме ишемии органа зрения, обозначается целый ряд сосудистых заболеваний глаз – глаукома, диабетическая ретинопатия, окклюзии вен сетчатки, миопия, ретинопатия недоношенных и другие [82, 84, 89, 112, 130, 162].

В исследованиях отечественных и зарубежных ученых доказана роль гипоксии в запуске процессов свободнорадикального окисления [44, 46, 184]. Ряд зарубежных авторов определяют повышение синтеза NO в развитии ишемии тканевых структур, включая сетчатку [177, 178]. Отечественный ученый А.М. Чернух (1972) дал определение понятию гипоксия: “Гипоксия – патологическое состояние, наступающее в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом или при нарушении утилизации в них кислорода”. Автором выделено четыре вида экзогенной гипоксии: гипоксическая, гемическая, тканевая и циркуляторная гипоксия (ишемия) [82].

Ю.С. Астахов и С.Н. Тульцева (2017) обосновывают комплексное применение ингибиторов ангиогенеза с препаратами антиоксидантного действия в коррекции ишемических состояний [9]. Также хорошо зарекомендовали себя в профилактике гипоксии лекарственные средства: витамин Е, эмоксипин, мексидол, экстракт гинго-билоба [50]. Перспективным направлением в коррекции процессов свободнорадикального окисления является использование селективных антиоксидантов: супероксиддисмутаза и каталаза [9].

Отмечена роль эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) в запуске каскада патологических процессов в сетчатке подверженной ишемии [41]. Количество VEGF резко возрастает на фоне ишемии и запускает рост новообразованных сосудов. Отмечены патологические свойства новых сосудов:

повышенная проницаемость, морфологические отклонения в структуре и патологическая хрупкость [48]. Все различные нозологические формы, имеющие общее принципиальное патогенетическое звено в виде VEGF объединены термином «VEGF-опосредованная патология» [14].

Современная трактовка типовых патологических процессов, однотипно развивающихся клинически и патоморфологически при разных заболеваниях с местом дисциркуляции VEGF в сосудистом коллекторе сетчатки, определяет классификационную группу «заболеваний, опосредованных ретинальной VEGF - дисрегуляцией» [14].

Важными особенностями этой группы заболеваний являются следующие: обширные зоны ишемии сетчатки в бассейнах пораженных сосудов; сложный многофакторный патогенез, реализуемый множеством патогенетических механизмов, лишь часть из которых опосредуется дисрегуляцией VEGF; существование двух патогенетически различающихся клинических вариантов VEGF-опосредованной патологии: ретинальный отек в макулярной области, развивающийся в результате просачивания жидкости в сетчатку из-за нарушения проницаемости собственных (нормальных) ретинальных сосудов; формирование новообразованных сосудов (неоваскуляризация), происходящее, как правило, в более поздние сроки; распространение неоваскуляризации за пределы сетчатки [3]. Новообразованные сосуды появляются не только в сетчатке, но и в стекловидном теле с формированием фиброваскулярных тяжей и мембран, нередким осложнением витреоретинальной пролиферации являются гемофтальм и тракционная отслойка сетчатки; и в переднем сегменте глазного яблока, типичной манифестацией при этом является рубеоз и/или спонтанная гифема, а в позднем периоде – терминальная болящая неоваскулярная глаукома [14].

К заболеваниям, опосредованным ретинальной VEGF – дисрегуляцией относятся: диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек; ретинопатия и макулярный отек сетчатки после тромбоза вен сетчатки; ретинопатия и макулярный отек при ретиноваскулитах различной этиологии; ретинопатия при ретинальных ангиоматозах [14].

Э.В. Бойко с соавторами (2013) считают целесообразным объединить эти состояния под общим условным термином «диабетоподобные заболевания». Так как для всей группы заболеваний имеются во многом совпадающие с диабетической офтальмопатологией патогенетические механизмы, проявляющиеся такими характерными для диабета признаками как ишемия, отек, геморрагический синдром и неоваскуляризация, и, соответственно, сходные подходы в лечении. Авторы считают, что в патогенезе этих заболеваний важную роль играет дисрегуляция VEGF, а антиангиогенная терапия может применяться в качестве патогенетически обоснованного лечения [14].

По данным авторов VEGF-опосредованный путь является не единственным звеном патогенеза макулярного отека при окклюзиях вен сетчатки. Значимая роль может отводиться процессам воспаления, развивающимся в сетчатке как ответ на альтерацию сосудистой стенки при окклюзии. Авторами отмечено, что в пораженную сетчатку активно мигрируют клетки крови, в том числе моноциты, лимфоциты и нейтрофилы, которые обеспечивают повышенную продукцию провоспалительных цитокинов в очаге постокклюзионной ишемии. Авторы считают, что наиболее важными цитокинами, экспрессия которых резко увеличивается в посттромботической сетчатке, являются: интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли $\text{TNF-}\alpha$ [14, 84, 89]. Повышение проницаемости сосудов сетчатки является непосредственным результатом воздействия провоспалительных цитокинов на сосудистую стенку [14].

При нарушении проницаемости гематоретинального барьера формируется кистозный макулярный отек [147, 157, 158]. Экссудативные процессы располагаются в наружном плексиформном и внутреннем ядерных слоях [147, 192]. Отек макулы наиболее часто формируется при окклюзии височной аркады, так как она осуществляет дренирование из макулярной области [31, 37].

По данным М. Malvasi (2024) от 60 до 100% больных с тромбозами височных ветвей имеют макулярный отек, причем у 2/3 лиц он сохраняется в течение года и становится хроническим, являясь основной причиной снижения остроты зрения [31, 133].

Существование хронического макулярного отека способствует уменьшению количества фоторецепторов и реактивному изменению ретинального пигментного эпителия [31, 147]. Отмечены различные прогнозы исхода посттромботического макулярного отека: полная резорбция или развитие преретинального фиброза, формирование очаговой атрофии пигментного эпителия, диспигментация сетчатки [37, 84].

1.2 Классификации посттромботической ретинопатии

На сегодняшний момент существуют различные клинические классификации окклюзий вен сетчатки. Одной из самых ранних рабочих классификаций, удобной для практического использования специалистами считается классификация, предложенная Л.А. Кацнельсон и В.В. Никольской (1990) [37]. В ней выделяются случаи с отеком и без в макулярной области, что имеет существенное значение для авторов в определении показаний к лазерной коагуляции сетчатки (таблица 1).

Таблица 1 – Классификационная схема тромбозов ретинальных вен, предложенная Л.А. Кацнельсоном и В.В. Никольской (1990) [88]

Претромбоз		Тромбоз или ретромбоз	
Центральной вены сетчатки	Артерио-венозной аркады:	Центральной вены сетчатки:	Артерио-венозной аркады:
	- верхне-височной - нижне-височной - верхне-носовой - нижне-носовой	- полный - неполный	- верхне-височной а) с отеком макулы б) без отека макулы - нижне-височной а) с отеком макулы б) без отека макулы - верхне-носовой - нижне-носовой
Посттромботическая ретинопатия			

S. S. Hayreh с соавторами (1994) предложили классификацию окклюзий вен сетчатки по данным флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД) [88, 147].

Окклюзию вен сетчатки подразделяют на 6 подтипов: неишемический, ишемический, неишемический гемицентральный, ишемический гемицентральный, основной венозный ствол, макулярных ветвей.

В международной офтальмологической практике чаще используют классификацию окклюзий вен сетчатки, предложенную S. Bloom и A. Brucker (1991) [9, 88] (таблица 2).

Таблица 2 – Классификация окклюзий вен сетчатки, предложенная S. Bloom, A. Brucker (1991) [11]

Окклюзия ветвей центральной вены сетчатки	- Главной (большой) ветви: пораженная область составляет 5 диаметров диска и более - Второго порядка: пораженная область составляет от 2 до 5 диаметров диска - Третьего порядка: пораженная область составляет меньше 2 диаметров диска
Гемицентральный ретинальный окклюзия	- Неишемическая - Ишемическая
Окклюзия центральной вены сетчатки	- Неишемическая (неполная окклюзия) - Ишемическая (полная окклюзия): пораженная (неперфузируемая) область составляет не менее 10 диаметров диска

Широкое внедрение современных визуальных высокоинформативных прижизненных методов диагностики (флюоресцентная ангиография глазного дна и оптическая когерентная томография) и применение антиангиогенной терапии является основой решения актуальных задач практического здравоохранения, связанных с лечением группы заболеваний, опосредованных ретинальной VEGF-дисрегуляцией [11, 14].

В классификационной схеме В.Э. Танковского (2000) определены три типа поражения макулярной области при окклюзии вен сетчатки: с преобладанием

экссудативных процессов, с преобладанием ишемических процессов и смешанный тип [84].

1.3 Клинические аспекты посттромботической ретинопатии

Приблизительно 2/3 случаев окклюзии ЦВС являются неишемическими и 1/3 ишемическими [123, 145].

Важным в плане дифференциальной диагностики типа окклюзии ЦВС является определение участков капиллярной неперфузии. При капиллярной неперфузии размером 10 дисков зрительного нерва и более ставят ишемический тип, при капиллярной неперфузии размером 4 диска зрительного нерва ставят неишемический тип [115, 176]. В более ранних научных трудах авторы трактуют неишемический тип при сохраненной капиллярной перфузии и ишемических зон менее половины площади поражения, а ишемический тип при наличии зон неперфузии более половины площади поражения [37, 84].

Также часто для характеристики типа непроходимости ЦВС применяется другая терминология – полный и неполный, ретинопатия венозного стаза и геморрагическая ретинопатия, перфузионная и неперфузионная [84, 128].

Показана важность характеристик ретинальной перфузии, основанная прежде всего на данных флюоресцентной ангиографии, что лишнее раз доказывает оправданное применение термина перфузионный или неперфузионный тип [56].

Благоприятной формой непроходимости ЦВС считается неишемическая, при которой лучше прогноз зрительных функций [56]. В исследованиях, посвященных проблеме прогноза, отмечается в 40% случаев полная ремиссия заболевания. Однако в 22% случаев наблюдается прогрессирующий характер патологии с наличием интравитреальных кровоизлияний, формированием аневризм и отека макулярной области [89]. Отмечается вариант перехода диффузного отека макулярной области в кистозный с сохранением относительной центральной скотомы и стойким снижением остроты зрения [158]. Однако при

прогрессировании сосудистых изменений у 7% больных неишемический тип может переходить в ишемический тип [89].

Напротив, ишемический тип является неблагоприятной формой непроходимости ЦВС. Распространенные зоны капиллярной неперфузии и неблагоприятный визуальный исход заболевания. Для ишемической формы более характерны поздние неоваскулярные осложнения в сетчатке [158].

Макулярный отек является одной из главных причин снижения остроты зрения. По данным авторов от 60 до 100% больных с тромбозами височных ветвей имеют макулярный отек, который сохраняется до 12 месяцев в 70% случаев [31, 158].

И.А. Крылова и О.Л. Фабрикантов (2023) отмечают склонность диффузного макулярного отека к спонтанному разрешению, хорошую резорбцию на фоне консервативной терапии и лазерной коагуляции [157]. Длительное повышение проницаемости сосудов может приводить к образованию твердых экссудатов и формированию хронического диффузного макулярного отека [138].

Для кистозного макулярного отека патогномоничным фактором является формирование микрокист, переход в хроническую форму и неблагоприятный визуальный прогноз [48]. Формирование прогноза заболевания при кистозном макулярном отеке зависит от целостности внутренней и наружной стенок кист. При благоприятном исходе отмечается резорбция кистозного макулярного отека с частичным или полным восстановлением ретинальных структур [48, 134].

Причиной появления кистозного макулярного отека может являться повышенное капиллярное давление. Офтальмоскопическая картина показывает исчезновение нормального фовеального рефлекса, формирование макулярного отека. Отек приобретает сотовидный вид вследствие анатомических особенностей строения сетчатки. Кистозный макулярный отек может осложняться наличием внутриполостного геморрагического содержимого [5, 14, 89].

Наибольшее количество коллатералей при окклюзии височных ветвей ЦВС отмечается в парафовеальной зоне с темпоральной стороны. Коллатерали могут также соединять верхнюю и нижнюю сосудистые аркады. Авторы считают, что

коллатерали обеспечивают компенсаторный механизм по восстановлению кровотока в зоне посттромботической ретинальной неперфузии и имеют важное позитивное значение [37, 89].

Ряд авторов считают, что формирование шунтов на диске зрительного нерва или перипапиллярно имеет двойственное значение. С одной стороны, они осуществляют быстрый транспорт крови из ретинальной системы сосудов в хориоидею, что может способствовать относительно благоприятному прогнозу сосудистого заболевания. Однако имеются данные о том, что шунты, несмотря на то, что они считаются признаком репаративного процесса, с другой стороны нарушают локальную ретинальную циркуляцию (феномен «обкрадывания») и вследствие этого способствуют ишемическому поражению сетчатки – интратретинальной ишемической нейрональной атрофии [14, 37, 89].

Одним из офтальмоскопических признаков посттромботической ретинопатии являются микроаневризмы, которые выглядят как маленькие «мешотчатые выросты» на стенке сосуда. Возникновение микроаневризм обусловлено потерей интрамуральных перицитов. Выпячивание сосудистой стенки происходит именно в зоне отсутствия перицита, поэтому гистологически стенка микроаневризмы состоит только из основной мембраны и эндотелия сосуда [14]. По мере снижения перфузионного давления в венах сетчатки, спустя 2-3 месяца калибр и количество микроаневризм значительно снижается. Однако, Ю.С. Астахов и С.Н. Тульцева (2017) отмечают более стойкий и длительный (иногда годы) характер сохранения расширенной капиллярной сети сетчатки [9].

Появление на глазном дне большого количества мягких экссудатов, трактуемых как зон «инфаркта» сетчатки является, по мнению авторов, неблагоприятным признаком в плане прогноза развития ретинальной неоваскуляризации [9].

При посттромботической ретинопатии интратретинальные кровоизлияния редко определяются через год, так как с течением времени они постепенно рассасываются. Появление преретинальных геморрагий на глазном дне, является неблагоприятным прогностическим признаком. Они возникают из

новообразованных сосудов и являются маркером ретинальной неоваскуляризации [14].

Отмечено, что в тех случаях, когда в окклюзированных сосудах кровотока не восстановлен или восстановлен частично, и развитие коллатералей недостаточно для обеспечения адекватного кровотока, в пораженной зоне чаще образуются зоны ишемии, в окружении капилляров с аневризмами. Авторами подчеркивается, что ишемические зоны также могут являться инициаторами ретинальной неоваскуляризации [5, 37, 89].

В ряде рандомизированных исследований: Branch Retinal Vein Occlusion Study (2014), Central Retinal Venous Occlusion Study (2018) и в двух обширных обзорах, посвящены вопросам развития поздних неоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших окклюзию ретинальных вен, с позиции доказательной медицины отмечено, что осложнения напрямую связаны с расстройством перфузии сетчатой оболочки [123, 142, 156, 166, 167, 191].

В отечественных исследованиях выделяют высокий риск неоваскуляризации сетчатки (33%) и неоваскуляризации переднего отрезка глаза (45%), если площадь неперфузии составляет половину площади сетчатки [1, 166, 191]. П.Р. Абдулаева и А.А. Ахмедов (2023) считают, что частота развития неоваскуляризации сетчатки имеет прямую корреляцию с нарушением кровотока ретинальных сосудов [1].

По данным Y.S. Mody с соавторами (2020) при ишемическом типе окклюзии ЦВС ранним проявлением является неоваскуляризация радужки в 49-52% случаев, которая может привести к развитию неоваскулярной глаукомы в 29-34% случаев. У пациентов с неишемическим типом окклюзии ЦВС неоваскулярные процессы в переднем отрезке глаза развиваются реже – в 2% случаев [130].

При ишемическом типе окклюзии гемицентральной ветви ЦВС риск развития неоваскуляризации радужки достигает 12% случаев, а неоваскулярная глаукома развивается в 5% случаев. Напротив, при неишемическом подтипе риск появления новообразованных сосудов на радужной оболочке не более 1% случаев [1, 9, 89, 130].

Выявлена прямая связь между частотой развития неоваскулярной глаукомы и степени выраженности капиллярной неперфузии. Сроки появления вторичной неоваскулярной глаукомы находятся во временном интервале от двух недель до полугода от манифестации заболевания [46].

Неоваскуляризация радужки отмечается в 1,6% случаев у пациентов с окклюзией ветвей ЦВС. У пациентов, перенесших окклюзию макулярных ветвей ЦВС, практически не отмечаются неоваскулярные осложнения [126]. Процессы неоваскуляризации заднего отрезка глаза развиваются значительно позже, чем неоваскуляризация переднего отрезка глаза. Сроки возникновения неоваскуляризации заднего отрезка глаза начинаются от двух месяцев после перенесенной окклюзии ветвей ЦВС [126].

При гемицентральной окклюзии ЦВС и ее ветвей частота возникновения неоваскуляризации сетчатки составляет 29% и 24% случаев соответственно. Частой локализацией новообразованных сосудов является граница перфузируемых и неперфузируемых областей, однако, новообразованные сосуды могут встречаться на расстоянии нескольких диаметров ДЗН от зон капиллярной неперфузии [5, 145].

Таким образом, по мнению авторов достаточно быстрое развитие неоваскуляризации при постокклюзионной (посттромботической) ретинопатии свидетельствует о длительно сохраняющейся в зонах неперфузии сетчатки ишемии. Локальная тканевая гиперпродукция VEGF создает высокий риск развития отдалённых вторичных осложнений: рецидивирующий гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, формирование эпиретинальной мембраны, витреомакулярного тракционного синдрома [14].

1.4 Методы диагностики посттромботической ретинопатии

Учитывая приведенные выше данные о клиническом течении посттромботической ретинопатии, важное значение приобретают

диагностические методы исследования морфометрических параметров сетчатки и ангиографических симптомов сосудистого заболевания.

Флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГД) считается одним из основных методов обследования больных с сосудистой патологией сетчатки. Вместе с офтальмоскопической картиной глазного дна ангиографические симптомы позволяют получить важную объективную дополнительную информацию о посттромботической ретинопатии и форме макулярного отека. Данные ФАГД позволяют с большей долей вероятности определить тип тромбоза вен сетчатки по наличию зон ретинальной неперфузии, провести дифференциальную диагностику с другими поражениями сетчатки, выявить зоны новообразованных сосудов, патологию макулярной области, а также отследить эффективность проводимых лечебных мероприятий по восстановлению кровотока в сосудах сетчатки [37, 89, 100].

Диагностические возможности ФАГД позволяют определить циркуляцию крови во всех точках сосудистой сети сетчатки и диагностировать последствия перенесенной окклюзии ЦВС и ее ветвей [100].

Ангиографическим проявлением ишемии сетчатки является наличие зон ретинальной неперфузии, которые представляют собой обширные участки гипофлюоресценции с относительно четким контуром. На этом фоне в поздних фазах ФАГД могут наблюдаться: окрашивание красителем поврежденных ишемией стенок сосудов с последующим пропотеванием красителя через поврежденную стенку; замедление кровотока в фазе транзита; позднее заполнение центральной вены сетчатки [14, 89, 100].

Ангиографическая картина посттромботической ретинопатии имеет свои отличительные особенности. На ангиограммах артерио-венозные шунты появляются в артерио-венозной фазе ФАГД в виде извилистых петлеобразных мелких сосудов в области диска зрительного нерва. Авторы отмечают, что слабое прокрашивание флюоресцеином артерио-венозных шунтов и сосудистых коллатералей, в стадию декомпенсации наблюдают незначительный выход красителя через поврежденную сосудистую стенку. На ангиограмме

микроаневризмы выглядят как точечные очаги гиперфлюоресценции около капилляров. Авторы считают, что ангиография является более точным методом диагностики вышеперечисленных изменений, чем офтальмоскопическая картина [9, 14, 89, 100].

По данным исследований С.Н. Тульцевой (2014) ангиография выявляет новообразованные сосуды раньше, чем они станут видны офтальмоскопически. Прокрашиваются новообразованные сосуды в ранней фазе ФАГД, часто быстрее нормального сосудистого русла, и имеют вид «клубков» или «метелок». Часто новообразованные сосуды формируются на ДЗН и в местах расположения крупных ретинальных сосудов. Также новообразованные сосуды можно увидеть на границе перфузируемых и неперфузируемых участков сетчатки, через патологические васкулярные новообразования прокрашивание красителя. Экстравазальная гиперфлюоресценция хорошо отображается в артерио-венозную фазу и полностью покрывает участком гиперфлюоресценции зоны неоваскуляризации в позднюю венозную фазу [89].

При благоприятном исходе посттромботической ретинопатии, как правило, значительно уменьшается количество интравитреальных геморрагий, ДЗН имеет четкие границы, не отмечаются патологические признаки гиперфлюоресценции. Иногда только сохраняются остаточные явления посттромботической ретинопатии в виде расширенных конечных сосудистых ветвей и мелких аневризм [89].

Для диагностики типа тромбоза ЦВС и ее ветвей необходимо комплексное обследование, сочетающее метод ФАГД со стандартными офтальмологическими методами обследования [100].

Электрофизиологические исследования при тромбозе ЦВС и ее ветвей являются важным дополнительным методом обследования, которые позволяют оценить динамику патологического процесса, из них чаще всего применяются электроретинографические исследования [102, 117, 118, 138].

У пациентов с посттромботической ретинопатией отличительные признаки ишемического повреждения сетчатки в виде снижения амплитуды «волны b» с

помощью метода электроретинограммы [102]. Ряд авторов указывают на возможность мультифокальной электроретинограммы оценить плотность распределения биоэлектрической активности сетчатки в каждой стимулированной области и у пациентов с тромбозами ЦВС и ее ветвей дифференцировать тип ишемии макулярного отека [89, 102, 126, 138].

В клинической практике широко используются неинвазивные методы ультразвукового доплерографического исследования сосудов глаза и орбиты при посттромботической ретинопатии [51]. Метод цветового доплерографического картирования (ЦДК) по данным авторов помогает в диагностике сосудистой патологии глаза, а также в оценке результативности консервативной терапии данного заболевания [51, 118, 144].

Ультразвуковые методы дают качественную и количественную сравнительную характеристику состояния регионального кровотока при ишемическом и неишемическом типах тромбозов ЦВС и ее ветвей [27, 51].

Z. Ozbek с соавторами (2002) установили выраженное снижение кровотока в ЦВС при ишемическом типе тромбоза ЦВС и ее ветвей с помощью цветового доплерографического картирования [124]. По данным ряда авторов при ишемическом типе тромбоза ЦВС и ее ветвей отмечается снижение кровотока в фазу систолы и диастолы в одноименных сосудах [115, 124, 125, 131, 160, 187].

При тромбозе ЦВС в первые недели от начала заболевания может значительно снижаться кровоток в центральной артерии сетчатки (ЦАС) [179, 189].

По данным E.Cornish с соавторами (2023) у пациентов с тромбозом ЦВС и ее ветвей определяется атеросклеротическое повреждение каротидных сосудов в 14-30% случаев [33, 165].

Что касается диагностики посттромботического макулярного отека, то здесь одним из важных методов исследования также является оптическая когерентная томография (ОКТ) [14, 33, 43, 103].

При диффузном макулярном отеке на ОКТ наблюдается скопление жидкости в толще нейроэпителия в виде полостей с четкими границами. Зона

макулярного отека характеризуется относительно равномерной интенсивностью окрашивания без наличия крупных прозрачных полостей. Для количественной характеристики диффузного макулярного отека важно использовать не только максимальную толщину сетчатки, но и объем макулярного отека [5, 14, 33, 43, 103].

При кистозном макулярном отеке в утолщенной ткани сетчатки образуются многочисленные полости различных размеров от минимальных до очень крупных. Будучи совершенно прозрачными за счет заполнения оптически неплотной экссудативной жидкостью, полости на ОКТ представляют собой округлые или неправильной формы арелфлексивные (черного цвета) участки с четким контуром (кисты). Как количество, так и размер кист могут значительно варьировать [14].

ОКТ помогает выявить морфометрические параметры изменения оптической плотности сетчатки при различных заболеваниях органа зрения, включая сосудистую патологию сетчатки. Большая роль отводится исследованию патологических образований при посттромботической ретинопатии, к которым относятся: эпиретинальные мембраны, интравитреальные геморрагии, мягкие экссудаты, микроаневризмы [33, 43, 103].

Таким образом, учитывая следующие факты: хроническое течение сосудистого заболевания, склонность к рецидивированию, развитие неоваскуляризации сетчатки обосновано дальнейшее изыскание прогностических диагностических критериев эффективности лечения посттромботической ретинопатии с макулярным отеком.

1.5 Лечение посттромботической ретинопатии с макулярным отеком

Выполнение лазерной коагуляции (ЛК) сетчатки при посттромботической ретинопатии является, по мнению авторов, «золотым стандартом» терапии. ЛК в зонах ишемии при посттромботической ретинопатии ставит своей первостепенной задачей разрушение ишемических очагов в сетчатке, которые

являются основными источниками неоваскуляризации вследствие запуска патогенетических механизмов гиперсекреции VEGF [14, 37, 89]. Применяются различные техники ЛК для купирования осложнений тромбозов ЦВС и ее ветвей: по типу "решетки" и по типу панретиальной лазерной коагуляции [48, 49, 89].

Отмечена эффективность ЛК в первые шесть месяцев от начала посттромботической ретинопатии. Однако, имеется много условных ограничений для проведения ЛК: множество интравитреальных геморрагий на глазном дне, значительное утолщение сетчатки. Противопоказаниями к проведению ЛК считают: макулярная неперфузия и эпиретиальный фиброз [48, 49, 89].

При хронической форме посттромботического макулярного отека с давностью более 12 месяцев считается, что проведение ЛК нецелесообразно, так как в фовеоле уже произошли необратимые дегенеративные изменения [89].

Рекомендовано проведение дополнительного этапа ЛК в зонах неперфузии при неполном регрессе неоваскуляризации сетчатки после перенесенного тромбоза ЦВС и ее ветвей [89].

При проведении ЛК у пациентов с тромбозом верхне-височной ветви ЦВС отмечаются секторальные скотомы чаще в нижней половине поля зрения [31, 89].

Показанием к проведению ЛК в комплексной терапии тромбоза ЦВС и ее ветвей, перенесенного в сроки от 4 недель и более, являются: ишемический тип тромбоза, некупированный кистозный макулярный отек, неоваскуляризация ДЗН и сетчатки [31, 48, 49].

И.А. Малов (2004) отмечает, что проведение панретиальной ЛК является основным методом профилактики развития неоваскулярной глаукомы у пациентов с ишемическим типом тромбоза ЦВС и ее ветвей [48, 49].

По данным рандомизированного исследования CVOS (Central Vein Occlusion Study) (2018) выявлена неэффективность аргоновой ЛК макулярной зоны при лечении посттромботического макулярного отека. По материалам CVOS только у 6% пациентов отмечалось повышение остроты зрения на 3 строки и более при спонтанном разрешении посттромботического макулярного отека в сроки до одного года. Напротив, применение эндоваскулярного хирургического

вмешательства на сетчатке у 48% пациентов приводило к повышению остроты зрения на 3 строки и более, а у 17% пациентов на 8 строк в течение первого года [156].

По мнению С.Н. Тульцевой с соавторами (2014) ЛК по типу «решетки» целесообразна в случае тромбоза височных ветвей ЦВС [89].

D. Yin с соавторами предложили разделить осложнения ЛК на 2 категории: несвязанные с хирургическим вмешательством – рецидив макулярного отека в 17% случаев, неоваскуляризация радужки в 9% случаев, повторная окклюзия в 3,5% случаев, и связанные с хирургическим вмешательством – отслойка сетчатой оболочки в 5% случаев, поздний гемофтальм в 11% случаев, эпиретинальный фиброз в 2% случаев [197].

Принимая во внимание различные исходы применения ЛК сетчатки при посттромботическом макулярном отеке необходим индивидуальный подход, учитывающий особенности клинического течения сосудистого заболевания и данные дополнительных методов исследования.

В настоящее время основными методами лечения макулярного отека при посттромботической ретинопатии являются: ЛК сетчатки, глюкокортикоидная терапия и анти-VEGF-терапия [19, 30, 35, 89, 165].

В многоцентровом исследовании SCORE (Standard care versus COrticosteroid for REtinal vein occlusion) (2017) по изучению эффективности интравитреального введения триамцинолона при посттромботическом макулярном отеке выявлено статистически значимое снижение высоты макулярного отека и повышение остроты зрения у пациентов, получавших интравитреальное введение триамцинолона, что позволило сделать заключение об эффективности этого метода лечения данной патологии [151].

R.S. Kailar с соавторами (2023) отмечают непродолжительный клинический эффект после интравитреального введения триамцинолона. При повторных интравитреальных введениях триамцинолона увеличивается количество побочных эффектов: повышение внутриглазного давления, развитие вторичной стероидной глаукомы и катаракты [122].

В многоцентровом исследовании III фазы GENEVA (2010) провели определение эффективности и безопасности использования биодеградируемого интравитреального имплантата дексаметазона (0,35 мг и 0,7 мг) по сравнению с плацебо у пациентов с постокклюзионным макулярным отеком [5, 6, 50]. Данный препарат получил одобрение как FDA в США, так и Росздрова в России в качестве средства лечения отечной макулопатии при посттромботической ретинопатии. Итоговые результаты показали статистически значимое повышение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки в группах пациентов, получавших данный препарат, по сравнению с контролем, где проводили имитацию инъекций. Эффект сохранялся в течение 90 дней, однако к 180 дню достигнутое улучшение в значительной степени утрачивалось. Повторная имплантация препарата восстанавливала прежде достигнутый эффект. Из побочных эффектов отмечено незначительное нестойкое повышение внутриглазного давления, легко поддававшееся купированию капельными гипотензивными средствами. Очевидным достоинством по сравнению с интравитреальным введением триамцинолона являются, во-первых, больший (не менее 6 месяцев) срок до повторной имплантации, во-вторых, отсутствие значимого увеличения частоты развития стероидной катаракты у пациентов [5, 50].

Для медикаментозного лечения посттромботического макулярного отека нашла широкое применение антиангиогенная терапия [14, 60].

В России для лечения постокклюзионного макулярного отека рекомендовано использовать следующие лекарственные средства: Луцентис (Ranibizumab, Novartis Pharma AG), Эйлеа (Aflibercept, Bayer Pharma AG), Озурдекс (Dexamethasone Allergan Inc., США), Визкью (Brolucizumab, Novartis Pharma AG), Вабисмо (Faricimab, Roche) [29, 174, 179].

Целью многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого III фазы клинического исследования BRAVO (Ranibizumab for macular Edema following bRAnch retinal Vein Occlusion: evaluation of efficacy and safety) (2010) была оценка эффективности и безопасности интравитреального введения

ранибизумаба в дозах 0,3 мг и 0,5 мг в лечении посттромботического макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС при ежемесячном применении в течение первых 6 месяцев, в последующие 6 месяцев по потребности по сравнению с имитацией инъекции. В группе применения анти-VEGF-терапии (ранибизумаб 0,5 мг) отмечалось статистически значимое равномерное повышение максимально скорректированной остроты зрения в среднем – 18,3 знаков ETDRS. Режим проведения анти-VEGF-терапии «по показаниям» обеспечил пациентам сохранение достигнутого функционального улучшения зрения на протяжении всего исследования. Эти результаты подтверждались интенсивным уменьшением толщины центральной зоны сетчатки, которая уже к концу первого месяца снизилась в среднем на 300 мкм. К концу первого года наблюдений за пациентами, получавшими ежемесячные инъекции ранибизумаба, выяснилось, что результаты их лечения существенно превосходят эффект применения как плацебо, так и ЛК сетчатки [127, 174].

На основании результатов исследования BRAVO Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США в 2010 г. одобрило применение ранибизумаба для купирования посттромботического макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС. В феврале 2012 года аналогичное показание к применению ранибизумаба было зарегистрировано Фармкомитетом Минздрава Российской Федерации.

Иногда при посттромботической ретинопатии не удается полностью купировать макулярный отек, даже несмотря на неоднократное и своевременное комбинированное лечение. В таких ситуациях авторы предлагают следующие варианты лечебной тактики: замена антиангиогенного препарата; изменения приоритета лечения на противовоспалительный компонент (биodeградируемый интравитреальный имплантат дексаметазона 0,7 мг); при хороших функциональных показателях – динамическое наблюдение [14].

Э.В. Бойко с соавторами (2013) отмечают следующий режим диспансерного наблюдения посттромботического макулярного отека: первые 3 месяца после

проведения последней инъекции – 1 раз в месяц; в последующем при сохранении стойкой ремиссии – 1 раз в 6 месяцев [14].

При каждом диспансерном приеме рекомендуют проведение следующих исследований: контроль зрения с максимальной коррекцией; тонометрия; биомикроскопия переднего отдела глаза и гониоскопия; офтальмоскопия с широким зрачком; ОКТ; ФАГД не является обязательным методом исследования для диспансерного наблюдения посттромботического макулярного отека и выполнения по индивидуальным показаниям на усмотрение лечащего врача [5, 14, 31, 89].

Показанием для возобновления антиангиогенной терапии при очередном контрольном осмотре является отрицательная динамика ОКТ: появление ретинального отека; увеличение количества кист нейросенсорной сетчатки; увеличение площади отека нейросенсорной сетчатки; распространение отека на макулярную область; увеличение толщины центральной зоны сетчатки [14].

Показания для возобновления антиангиогенной терапии: появление большего количества новых интравитреальных кровоизлияний; появление признаков неоваскуляризации на глазном дне [14].

Таким образом, в настоящее время многие вопросы использования антиангиогенной терапии остаются открытыми и не теряют своей актуальности. Метод антиангиогенной терапии требует разъяснения по срокам и количеству проведения интравитреальных инъекций для стабилизации процесса, а так же уточнения показаний для перехода к динамическому наблюдению. Остаются неясными вопросы о сроках лечения, об интервалах между интравитреальными инъекциями.

Растущая, благодаря эффективности и доступности, популярность антиангиогенной терапии, как у врачей, так и у больных, а также понимание роли нарушения регуляции фактора VEGF в патогенезе заболеваний, опосредованных ретинальной VEGF дисрегуляцией, в свою очередь стимулируют новые фундаментальные и клинические исследования в этой динамично развивающейся области.

1.6 Фармако-физиотерапевтические методы лечения в офтальмологии

На сегодняшний день разрабатывается множество комплексных лечебно-профилактических и корригирующих программ, основанных на применении природных и преформированных физических факторов, таких, как курортология и бальнеотерапия, физиотерапия, а так же лечебной физкультуры и медицинского массажа; лечебного питания; психотерапии, рефлексотерапии и биоэнергоинформационных методов [56, 63] и медицинских мероприятий [13, 18, 70, 80, 104].

Проведен ряд научных и клинических исследований по применению различных методов физиотерапии для стимуляции органа зрения, в частности: электрофорез, магнитная и лазерная терапия, электростимуляция, местная баротерапия, рефлексотерапия, оптические тренировки, лазерные спеклы и другие [56, 63, 70].

Следует отметить, что несмотря на большие успехи в микрохирургии глаза, которые достигнуты в последние десятилетия, не удалось снизить процент заболеваемости и для повышения эффективности и оптимизации традиционного офтальмологического лечения все чаще стали применяться методы физиотерапии, как в качестве самостоятельного лечения, так и в качестве дополнительных методов при послеоперационной реабилитации и сохранении зрения у лиц зрительнонапряженного труда [55, 56, 63, 70, 155].

В последние десятилетия стали применяться различные методы физиотерапии для реабилитации больных с сухой формой ВМД с целью стимуляции зрительных функций органа зрения и улучшения обменных процессов применяется лекарственный электрофорез (ЭФ) с лекарственными средствами с вазоактивной, метаболической, антиоксидантной направленности [39, 49], электроофтальмостимуляция [81, 95], озонотерапия методом «аутогемотерапии» с целью увеличения читаемого количества букв при контроле остроты зрения [39] и биорезонансная офтальмоцветостимуляция (БОЦС), способствующая улучшению процессов нейро- и гемодинамики зрительного

анализатора путем нормализации обмена медиаторов эндорфинной и иммунной систем за счет восстановления регулирующего влияния подкорково-кортикальных структур [39, 70, 96].

Так же интересны методики электро- и магнитофореза с преимуществом взаимного воздействия физических полей и лекарственных средств. Некоторые исследователи в методе электрофореза используют сочетание антиоксидантов и кортикостероидов при офтальмопатологии [24, 70, 76, 96].

Лечение частичной атрофии зрительного нерва представляет собой чрезвычайно трудную проблему. Как правило, возможности такого лечения ограничиваются лишь стабилизацией клинического течения патологического процесса [24, 27]. При этом одним из наиболее перспективных методов лечения частичной атрофии зрительного нерва является физиотерапия, в частности: электротерапия и лекарственный электрофорез, лазерная терапия, магнитостимуляция, которые способствуют усилению окислительно-восстановительных процессов, улучшению микроциркуляции, повышению сосудистой перфузии в тканях и уменьшению тканевой гипоксии [70, 96].

Изучено влияние лазерстимуляции в сочетании с применением лекарственных препаратов, улучшающих кровоток, у больных с глаукомной оптической нейропатией. В ранние сроки наблюдения у больных улучшилась острота зрения в 72% случаев, поля зрения расширились у 86% обследуемых, но эффект от лечения был кратковременным, потому что требовались повторные курсы лечения [39, 70].

Е.А. Егоров с соавторами (2019) провели оценку прямой электростимуляции зрительного нерва и одновременной лазерстимуляции. В эксперименте на основе гистоморфологического анализа сделали вывод о структурной реорганизации миелиновых оболочек после одномоментной электрической и лазерной стимуляции. Результат улучшение остроты зрения был в 65% случаев, одновременно улучшались показатели электро-физиологического исследования [83]. Авторами было показано, что электростимуляция в комбинации с медикаментозной блокадой крылонебного ганглия в отдаленные

сроки наблюдения приводила к улучшению зрительных функций у 53% исследуемых [70, 83, 93].

В последние годы больше внимания уделяют методам немедикаментозного лечения оптической нейропатии [49]. При офтальмологической патологии зрительного нерва применяют магнито- лазерную терапию [45, 47], электростимуляцию [96], фотодинамическую терапию [13], электро- и акупунктурную рефлексотерапию, остеопатические технологии [49, 70, 110].

Ранее использовали методику подшивания высокоиндуктивной мини- катушки под тенонову оболочку с выводом одного электрода к зрительному нерву, но при глаукомной оптической нейропатии положительного результата не было [25]. Механизм действия лечебной чрескожной электростимуляции зрительного нерва объясняется выведением из состояния парабьоза функционально угнетенных, но жизнеспособных зрительных нейронов [13, 70].

Группа авторов под руководством Шигиной Н.А (2003) изучили механизм действия лазерной и электростимуляции в лечении оптической нейропатии. Применяли курс квантовой терапии через воздействие при внутривенном облучении крови. У этих пациентов отметили улучшение [70, 96].

Разработана методика воздействия низкочастотного ультразвука на дренажную систему глаза в сочетании с электростимуляцией зрительного нерва для лечения больных с глаукомной оптической нейропатии [70, 95].

Низкочастотный ультразвук используют в комплексном лечении частичной атрофии зрительного нерва, наравне с фонофорезом и электрофонофорезом. Несмотря на то, что по данным литературы эффективность воздействия составляет 46,6 - 98,2%, достигнутое улучшение зрительных функций может быть нестойким, а эффективность повторных курсов нестабильна [70].

Кроме вышеперечисленных методов лечения офтальмопатологии нашли применение также методы: гальванизация и лекарственный электрофорез (ионотерапия, ионогальванизация, ионоэлектротерапия, ионофорез, диэлектролиз, электроионный метод лечения) [49], гипербарическая оксигенация [13, 39, 70, 96].

В настоящее время, благодаря современной офтальмологии, процент заболеваемости офтальмопатологии снизить не удалось, поэтому для оптимизации и повышения эффективности традиционного офтальмологического лечения чаще применяют физиотерапию в качестве дополнительных методов реабилитации [56, 63].

Фармако-физиотерапевтические методы лечения являются комбинированными методами лечения, которые включают применение лекарственных препаратов, потенцирования терапии за счет физического компонента (электрический ток, магнитное поле) и введение лекарственных препаратов, так сказать способ доставки, посредством физических факторов [41, 42, 70, 74, 80, 92, 93].

1.6.1 Лекарственный электрофорез в офтальмологии

Впервые в 1802 году лекарственный электрофорез (введение лекарственных веществ под воздействием постоянного электрического тока через неповрежденную кожу) был предложен F. Rossi в 1802 году. Дальнейшее развитие методик проведения лекарственного электрофореза и подходов изучалось в XX веке [63, 95].

Для проведения лекарственного электрофореза применяют постоянный по направлению электрический ток, который оказывает лечебное действие на клеточном и тканевом уровнях за счет биохимических и биофизических реакций [27, 63, 64].

Основной механизм действия лекарственного электрофореза происходит благодаря электрохимическим процессам, которые под действием постоянного электрического тока доставляют лекарственные средства в ткани и органы [63, 64, 74, 99]. Также преимуществами лекарственного электрофореза является благоприятное действие нескольких лекарственных средств одновременно с воздействием постоянным электрическим током (фармакодинамический и фармакокинетический синергизм). Роговица является идеальной

полупроницаемой бессосудистой мембраной, которая пропускает вводимые лекарственные средства [81, 109, 194]. В офтальмологии используют различные методики применения лекарственного электрофореза. Локальные методики – это применение лекарственного электрофореза посредством ванночек через открытые или закрытые веки. Сегментарные методики – это применение лекарственного электрофореза эндоназально или в области воротниковой зоны [27, 63, 74, 83]. Внутритканевые методики – это применение лекарственного электрофореза после введения лекарственных средств инъекционным способом [6]. Инвазивный метод – это прямое воздействие электрофореза на зрительный нерв при имплантации коллагеновой инфузионной системы. Так же возможно сочетать лекарственный электрофорез с ультразвуком или магнитным полем [47, 63, 66, 70]. При проведении лекарственного электрофореза возможно применение ферментов, лекарственных средств улучшающих микроциркуляцию, антиоксидантов, антикоагулянтов, витаминных препаратов, противовоспалительных препаратов [6, 57, 63, 83, 102].

Одними из возможных способов нейропротекции на сегодняшний день является фармакофизические методы с применением «Ретиналамина». Эндоназальный электрофорез с «Ретиналамином» показал более выраженный клинический эффект по сравнению с инъекциями данного препарата [45, 54, 55, 59]. После проведения эндоназального лекарственного электрофореза с «Ретиналамином» пациенты отмечали повышение остроты зрения, уменьшение толщины центральной зоны сетчатки, улучшение кровоснабжения сетчатки [54, 59, 75, 94].

Основной направленностью восстановительной медицины является профилактика, которая активизируется за счет улучшения работы функциональных резервов организма [13, 18, 26, 80]. Современное общество непрерывно связано с повседневной интенсивной зрительной нагрузкой, которая приводит к нарушению зрительных функций [51, 55, 73]. Был проведен ряд научных и клинических исследований, в которых электрофорез, магнитная

терапия и электростимуляция применялись для стимуляции органа зрения в комплексном лечении [63, 73, 70].

Был изучен механизм действия электростимуляции при лечении офтальмопатологии [24, 106]. Локальный лекарственный электрофорез совместно с основным лечением офтальмологического заболевания способствует большей стабилизации клинического эффекта [39, 73, 74, 96]. Локальный лекарственный электрофорез в лечении глаукомной оптической нейропатии помогает добиться большей стабилизации клинического эффекта в течение 1,5 лет, но требует дополнительного хирургического вмешательства при декомпенсации [39, 49, 70, 96].

В последнее время интерес к проведению лекарственного электрофореза возрастает во всех странах, опубликовано множество актуальных работ в зарубежной литературе, оформлено множество патентов на изобретения для применения лекарственного электрофореза в офтальмологической практике. В зарубежной литературе лекарственный электрофорез используют только как неинвазивный способ введения лекарственных средств [113, 173, 186].

В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные использованию лекарственного электрофореза у больных перенесших тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей.

1.6.2 Лекарственный магнитофорез в офтальмологии

Магнитотерапия нашла широкое применение в офтальмологической практике для лечения различной патологии. Создаваемое магнитное поле, которое проходит через ткани, вызывает в них движение ионов, а образовавшаяся энергия воздействует на окислительно-восстановительные и ферментативные процессы [39, 70, 74, 96]. Магнитотерапия способствует улучшению кровообращения, благодаря чему происходит восстановление зрения у больных.

В офтальмологической практике для лечения оптической нейропатии нашла применение и магнитотерапия. Переменное или импульсное магнитное поле,

проходя через ткани, индуцирует в них движение ионов, сопровождающееся образованием внутритканевой энергии, которая воздействует на окислительно-восстановительные и ферментативные процессы [32, 39, 49]. Кроме того, при магнитотерапии происходит улучшение кровообращения, что позволяет добиваться улучшения зрительных функций [70].

Достаточно широко в последние годы стали применяться магнитные поля небольшой индукции, под действием которых происходит стимуляция процессов тканевого дыхания, нормализация внутритканевой ионной концентрации, ускорение работы синапса, в результате чего улучшается проведение по нервному волокну. Наиболее часто при поздних формах возрастной макулярной дегенерации применяются: электроофтальмостимуляция [26, 96], транскраниальная магнитостимуляция на теменно-височную область и светоманнитостимуляция реверсивным магнитным полем, соединенным с источником световых импульсов [70, 96].

Значительно вырос интерес к применению при центральной серозной хориоретинопатии физиотерапевтических методов лечения, таких как: лазеротерапия, магнитотерапия переменным полем, гипербарическая оксигенация, которые вызывают выраженный противовоспалительный и нейротрофический эффекты, и фармако-физиотерапевтические методы (магнитофорез, назальный электрофорез протеолитических ферментов, глюкокортикостероидов, тауфона, сермионом, эмоксипина и биогенных стимуляторов и др.), для подавления активности патологического процесса, устранения отека, улучшения микроциркуляции и активизации обменных процессов [70, 178].

При резистентном характере хронической формы центральной серозной хориоретинопатии начали применять электромагнитную стимуляцию сетчатки в сочетании с введенной в субтенозовое пространство аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (PRP). При проведении сравнительного анализа эффективности данного метода с другими физиотерапевтическими методами было доказано его преимущество в виде улучшения остроты зрения с 85,7 до 97,0

знаков и уменьшения толщины сетчатки на 51%, в то время, как микроимпульсное лазерное воздействие приводило к уменьшению толщины сетчатки лишь на 17%, а фотодинамическая терапия – на 27% [70, 162].

Метод магнитотерапии низкочастотным полем достаточно широко применяется в офтальмологии в виде магнитостимуляции зрительного анализатора за счет вазокорригирующего, трофостимулирующего, противоотечного и регенераторного эффектов, что способствует уменьшению тканевого отека, повышению оксигенации клеток и тканей, интенсификации обменных процессов, восстановлению трофических функций, улучшению функции периферических нервных проводников, микроциркуляции и трансапикалярного обмена [70].

В результате магнитотерапии возрастает скорость кровотока, увеличивается емкость сосудов, наблюдается разжижение крови и улучшение её реологических свойств, происходит раскрытие резервных капилляров, анастомозов и шунтов, и нормализуется проницаемость микрососудов, увеличение мышечной работоспособности [70].

Отличительной особенностью действия магнитного поля является его следовой характер (эффект последействия): эффект после курса терапии сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Сочетанное применение магнитотерапии и фармакологических препаратов носит название лекарственный магнитофорез, физические основы которого аналогичны таковым при электрофорезе [27, 59, 64, 70, 81].

На сегодняшний день не представлены работы по применению магнитофореза при окклюзии вен сетчатки.

Таким образом, при реабилитации больных с глазной патологией фармако-физиотерапевтические методы лечения получили широкое применение. Данные методы физиотерапии в офтальмологии могут быть использованы в качестве основного и вспомогательного лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинического материала

Диссертационная работа является проспективным сравнительным открытым рандомизированным клиническим исследованием, которое проводилось на базе офтальмологического отделения ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница».

Целевой установкой первого этапа была оценка эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией и уточнение показаний к проведению антиангиогенной монотерапии. Проводили ретроспективный анализ 326 историй болезней больных с посттромботическим макулярным отеком, которые получали антиангиогенную монотерапию на базе офтальмологического отделения ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». По результатам анализа историй болезней отобраны 80 историй болезней больных (80 глаз), из них 48 (60%) мужчин и 32 (40%) женщины в возрасте от 43 до 73 лет (средний возраст составил $60,2 \pm 5$ лет), с посттромботическим макулярным отеком, у которых был получен положительный клинический результат применения антиангиогенной терапии.

На втором этапе работы проводили сравнительное открытое проспективное рандомизированное исследование, которое включало группы с использованием фармако-физиотерапевтических методов. В исследовании приняли участие 180 больных (180 глаз) с посттромботическим макулярным отеком в возрасте от 42 до 73 лет (средний возраст - $52,1 \pm 3,1$ лет), из них 99 (55%) мужчин и 81 (45%) женщина. У всех больных отмечался в соответствии классификации В.Э. Танковского (2000) по этиологическому фактору – тромбоз ретинальных вен при невоспалительных заболеваниях; по анатомической локализации – тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки и по стадии развития – посттромботическая ретинопатия [31, 61].

Критериями включения в настоящее исследование были [31]:

1. Мужчины и женщины от 40 до 80 лет;
2. Тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки;
3. Срок давности перенесенного тромбоза от 1 до 3 месяцев;
4. Характеристика посттромботического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии: степень выраженности высоты макулярного отека от 300 мкм до 1050 мкм и степени выраженности площади распространения макулярного отека от от 7,2 мм³ до 18,4 мм³;
5. Наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критериями не включения в настоящее исследование были:

1. Острые воспалительные заболевания органа зрения и организма, обострение хронических заболеваний [70];
2. Противопоказания к проведению антиангиогенной терапии;
3. Наличие противопоказаний к проведению физиотерапевтического лечения;
4. Ранее проводимая антиангиогенная терапия.
5. Больные страдающие тромбоцитарной тромбофилией, плазмакоагуляционной тромбофилией, сосудистой тромбофилией, гипергомоцистеинемией.

Критериями исключения из настоящего исследования были:

1. Отказ больного от дальнейшего участия в исследовании;
2. Невозможность наблюдения за больным в контрольные сроки;
3. Ухудшение состояния в момент проведения процедуры или в период последействия, острые респираторные или вирусные заболевания в период лечения [70].

2.1.1 Распределение больных в группах по полу и возрасту

Все обследованные 180 больных были разделены на группы:

I группа включала 35 (58%) мужчин и 25 (42%) женщин, минимальный возраст исследованных больных составил 42 года, максимальный 73 года, средний возраст был $51,9 \pm 3.5$ лет. II группа включала 31 (52%) мужчину и 29 (48%) женщин, минимальный возраст исследованных больных составил 42 года, максимальный 72 года, средний возраст был $52,7 \pm 3.2$ лет. III группа включала 33 (55%) мужчины и 27 (45%) женщин, минимальный возраст исследованных больных составил 44 года, максимальный 73 года, средний возраст был $51,7 \pm 3.0$ лет.

Распределение больных по возрастному и половому признакам представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных в группах по полу и возрасту

Характеристики	I группа абс. (%)	II группа абс. (%)	III группа абс. (%)	Итого абс. (%)
Количество пациентов/глаз	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)
Мужчины	35 (58%)	31(52%)	33 (55%)	99 (55%)
Женщины	25 (42%)	29 (48%)	27 (45%)	81 (45%)
Минимальный возраст, лет	42	42	44	42
Максимальный возраст, лет	73	72	73	73
Средний возраст, лет	$51,9 \pm 3.5$	$52,7 \pm 3,2$	$51,7 \pm 3,0$	$52,1 \pm 3,1$

В клинических группах был сопоставим возрастной и половой состав больных.

2.1.2 Распределение больных в зависимости от сопутствующих заболеваний

Все исследуемые больные были проконсультированы у следующих специалистов: терапевт, кардиолог, эндокринолог, гематолог, невролог. В план

обследования в обязательном порядке была включена консультация у гематолога для исключения заболеваний связанных со свертывающей системой крови. На первом месте по частоте встречаемости среди сопутствующих заболеваний у больных с посттромботической ретинопатией была артериальная гипертензия 2-3 стадии - 145 (80%) больных. Все больные состояли на диспансерном учете у кардиолога, за время проведения исследования получали адекватную гипотензивную терапию и были компенсированы по данному заболеванию. На втором месте по частоте встречаемости среди сопутствующих заболеваний был атеросклероз сосудов головного мозга, которым страдали 79 (44%) исследуемых больных. На протяжении всего периода наблюдения больные состояли на диспансерном учете у невролога и получали фоновую терапию по данному заболеванию. На третьем месте по частоте встречаемости среди сопутствующих заболеваний был сахарный диабет 2 типа, который был диагностирован у 48 (27%) больных. Все исследуемые пациенты наблюдались у эндокринолога, уровень глюкозы крови был в пределах компенсированных значений. Так же у эндокринолога наблюдались 21 (12%) больной с ожирением I-II степени. Больные с варикозной болезнью нижних конечностей - 15 (8%) наблюдались у сосудистого хирурга и в хирургическом лечении данной патологии не нуждались. Распределение больных с посттромботическим макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии по наличию сопутствующих заболеваний представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Частота встречаемости (%) сопутствующих заболеваний у больных с посттромботическим макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатией

Сопутствующие заболевания	I группа абс. (%)	II группа абс. (%)	III группа абс. (%)	Итого абс. (%)
Артериальная гипертензия 2-3 ст.	50 (83%)	51 (85%)	44 (73%)	145 (80%)
Атеросклероз сосудов головного мозга	26 (43%)	24 (40%)	29 (48%)	79 (44%)
Сахарный диабет II типа	15 (25%)	17 (28%)	16 (27%)	48 (27%)
Ожирение I – II степени	8 (13%)	6 (10%)	7 (12%)	21 (12%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	3 (5%)	6 (10%)	6 (10%)	15 (8%)

По данным консультативных осмотров смежных специалистов, у исследуемых больных не отмечали ухудшение течения сопутствующих заболеваний, что не создавало предпосылок к развитию ретромбозов.

Больные в вышеперечисленных группах были сопоставимы по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний.

2.1.3 Распределение больных в зависимости от тактики лечения

В зависимости от выбора тактики лечения посттромботического макулярного отека все больные методом простой рандомизации были разделены на три группы по 60 больных (60 глаз) (таблица 5).

Таблица 5 – Формирование клинических групп в зависимости от тактики лечения посттромботического макулярного отека [77]

Группа	Методы лечения		
	Антиангиогенная терапия	Магнитофорез лидазой	Эндонозальный электрофорез ретиналамина
I (n=60)	+	+	+
II (n=60)	+	+	-
III (n=60)	+	-	-

I группа состояла из 60 больных (60 глаз), которым было проведено расширенное комплексное лечение: антиангиогенная терапия в виде интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг, а также комплексное лечение: 10 процедур ежедневно лекарственного магнитофореза лидазой (МТфЛ) и 10 процедур ежедневно эндонозального электрофореза ретиналамина (ЭнЭфР) [77].

II группа состояла из 60 больных (60 глаз) с посттромботическим макулярным отеком, которым было проведено комплексное лечение:

антиангиогенная терапия в виде интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг и 10 процедур ежедневно лекарственного магнитофореза лидазой (МТфЛ) [77].

III группа состояла из 60 больных (60 глаз) с посттромботическим макулярным отеком, которым проводили антиангиогенную монотерапию в виде интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг [77].

Все пациенты проходили комплексное обследование, включающее офтальмологические методы исследования (визометрию, биомикроскопию переднего отдела, компьютерную периметрию, офтальмоскопию, ультразвуковое В-сканирование, оптическую когерентную томографию) до лечения, через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца после лечения.

Общая продолжительность наблюдения за больными составила 24 месяца.

Общее количество исследуемых больных к 24 месяцу наблюдения уменьшилось с 180 больных до 170 больных по причине неявки на осмотр.

В таблице 6 представлен количественный состав исследуемых больных (пораженных глаз) через 24 месяца после лечения.

Таблица 6 – Количественный состав больных (пораженных глаз) через 24 месяца после лечения

Группа	Количество больных (глаз)
I	52 (52)
II	58 (58)
III	60 (60)
Всего	170 (170)

Количество больных в I группе к 24 месяцу наблюдения составил 52 человека, во II группе – 58 человек, в III группе количество больных не изменилось. Причины выбывания больных из исследования к 24 месяцу наблюдения – не явка на контрольный осмотр.

Необходимыми условиями перехода к динамическому наблюдению было: уменьшение толщины сетчатки до 280 мкм и менее; отсутствие в макулярной зоне

новых кровоизлияний; отсутствие на глазном дне признаков появления или прогрессирования неоваскуляризации по данным офтальмоскопии.

2.2 Методы исследования

Обследование начинали со сбора анамнестических данных, включающих: анамнез жизни (вредные привычки, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов, социальный статус больного); анамнез заболевания (срок давности снижения зрения, какие факторы (эмоциональные, физические и т.п.) предшествовали заболеванию, были ли предвестники заболевания, например кратковременное снижение или «затуманивание» зрения накануне, какое и когда консервативное лечение получал по поводу заболевания); семейный анамнез (имеются ли ближайшие или дальние родственники, у которых были острые сосудистые заболевания) [2].

Оценку функционального психоэмоционального состояния проводили по опроснику САН [85].

Комплексное офтальмологическое обследование всех больных включало: визометрию без коррекции и с коррекцией остроты зрения, биомикроскопию, компьютерную периметрию, офтальмоскопию с осмотром глазного дна трехзеркальной линзой Гольдмана, проведение ультразвукового В-сканирования и оптической когерентной томографии сетчатки [2, 77].

2.2.1 Визометрия

Определение остроты зрения без коррекции и максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) проводили на рефракционном комбайне фирмы «Rodenstock» (Германия) с использованием проектора опто типов фирмы «Zeiss» (Германия) [2]. Проверка остроты зрения проводилась с

помощью таблицы Головина-Сивцева. Проверка остроты зрения у больной представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Визометрия

2.2.2 Биомикроскопия переднего отдела глазного яблока

Оценивали стадию дистрофии радужной оболочки с осмотром зрачкового пояса с наличием или отсутствием признаков воспаления, а также новообразованных сосудов радужной оболочки. Биомикроскопию переднего отдела глазного яблока проводили при помощи щелевой лампы «SL-D2» (Торсон, Япония).

На рисунке 2 представлено проведение биомикроскопии переднего отдела глазного яблока у больной.



Рисунок 2 – Биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока

2.2.3 Компьютерная периметрия

Компьютерную периметрию проводили на автоматическом статическом периметре-периграфе «Периком» (ВНИИМП-Оптимед, Россия). Поле зрения больного исследовали с помощью программы тотальной периметрии, включающей 189 тест-объектов. Обязательным условием было проведение максимально корригированной остроты зрения исследуемого глаза и отсутствие медикаментозного мидриаза. Проводили оценку следующих показателей: срединный порог дифференциальной световой чувствительности; количество тест-объектов поля зрения с нормальной чувствительностью, а также количество скотом I, II и III классов [2]. Проведение компьютерной периметрии представлено на рисунке 3.

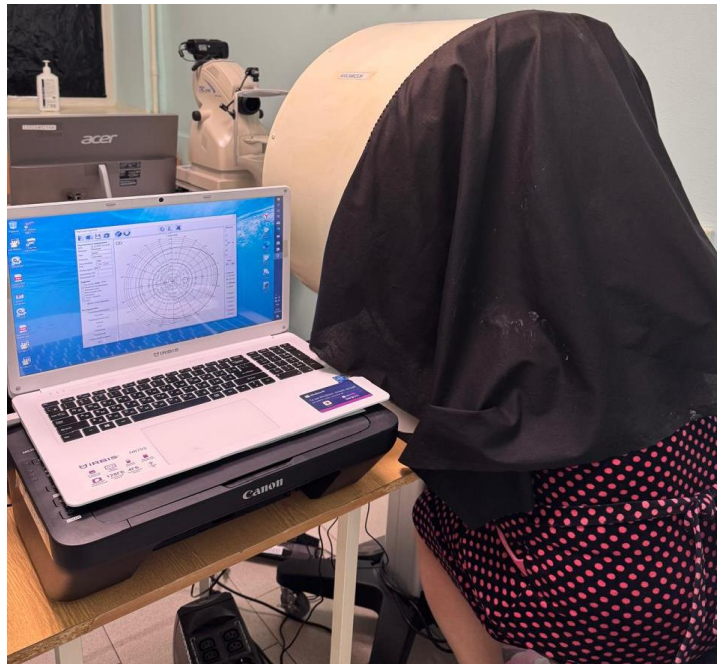


Рисунок 3 – Компьютерная периметрия

2.2.4 Офтальмоскопия

Офтальмоскопию выполняли с осмотром глазного дна трехзеркальной линзой Гольдмана. Исследование состояния глазного дна выполняли в условиях медикаментозного мидриаза раствором Ирифрина 2,5% с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана фирмы «Ocular Instruments» (США). Определяли наличие или отсутствие офтальмоскопических симптомов посттромботической ретинопатии (сосудистые коллатерали, артерио-венозные шунты, микроаневризмы, интравитреальные геморрагии, «мягкие» экссудаты, новообразованные сосуды).

Проведение офтальмоскопии с помощью трехзеркальной линзы Гольдма у больного показано на рисунке 4.



Рисунок 4 – Офтальмоскопия трехзеркальной линзой Гольдмана

2.2.5 Ультразвуковое В-сканирование

Ультразвуковое исследование проводили с помощью аппарата Comrast Touch фирмы «Quantel Medical» (Франция) для исследования стекловидного тела на предмет наличия или отсутствия гемофтальма.

Проведение ультразвукового В-сканирования показано на рисунке 5.



Рисунок 5 – Ультразвуковое В-сканирование правого глаза

2.2.6 Оптическая когерентная томография сетчатки

Исследование проводили с помощью прибора «Spectralis OCT, Heidelberg Engineering» (Германия). Характеристика прибора (40000 А-сканов в секунду и осевое разрешение 4 нм). В приборе используется инфракрасный луч суперлюминесцентного диода со средней длиной волны 870 нм. Использовали протокол сканирования Thickness Map Single Exam Report. В протоколе сканирования были представлены данные значения толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС, мкм), макулярного объема (МО, мм³). Протокол исследования позволял выявить, локализовать и оценить скопление жидкости в сетчатке. Интравитреальное скопление жидкости характеризовало витреальный отек. Диаметр интравитреальных полостей меньше 50 мкм соответствовал для диффузного отека, диаметр интравитреальных полостей более 50 мкм соответствовал кистозному отеку. Так же по протоколу оценивались морфометрические признаки отслойки нейроретина сетчатки в макулярной области.

Проведение оптической когерентной томографии сетчатки пораженного глаза продемонстрировано на рисунке 6.



Рисунок 6 – Оптическая когерентная томография сетчатки левого глаза

2.2.7 Метод оценки психоэмоционального статуса больных

Для оценки психоэмоционального статуса больных использовали опросник САН (самочувствие, активность, настроение) (таблица 7).

Таблица 7 – Опросник САН (самочувствие, активность, настроение)

1	Самочувствие хорошее	3210123	Самочувствие плохое
2	Чувствую себя сильным	3210123	Чувствую себя слабым
3	Пассивный	3210123	Активный
4	Малоподвижный	3210123	Подвижный
5	Веселый	3210123	Грустный
6	Хорошее настроение	3210123	Плохое настроение
7	Работоспособный	3210123	Разбитый
8	Полный сил	3210123	Обессиленный
9	Медлительный	3210123	Быстрый
10	Бездеятельный	3210123	Деятельный
11	Счастливый	3210123	Несчастный
12	Жизнерадостный	3210123	Мрачный
13	Напряженный	3210123	Расслабленный
14	Здоровый	3210123	Больной
15	Безучастный	3210123	Увлеченный
16	Равнодушный	3210123	Взволнованный
17	Восторженный	3210123	Унылый
18	Радостный	3210123	Печальный
19	Отдохнувший	3210123	Усталый
20	Свежий	3210123	Изнуренный
21	Сонливый	3210123	Возбужденный
22	Желание отдохнуть	3210123	Желание работать
23	Спокойный	3210123	Озабоченный
24	Оптимистичный	3210123	Пессимистичный
25	Выносливый	3210123	Утомляемый
26	Бодрый	3210123	Вялый
27	Соображать трудно	3210123	Соображать легко
28	Рассеянный	3210123	Внимательный
29	Полный надежд	3210123	Разочарованный
30	Довольный	3210123	Недовольный

Каждому больному предлагали описать свое состояние, которое он испытывал на момент осмотра с помощью таблицы, состоящей из 30 признаков (30 пар противоположных характеристик). Больному нужно было выбрать именно ту характеристику из каждой пары, которая наиболее точно описывала его состояние на момент осмотра и отметить цифру, соответствующую степени выраженности данной характеристики. Полученные баллы группировали в три категории (самочувствие, активность, настроение), затем суммировали и подсчитывали количество баллов по каждой категории.

2.3 Методы лечения

2.3.1 Антиангигенная терапия

Все больные поступали в офтальмологическое отделение ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» для проведения антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека. Методом лечения было интравитреальное введение ранибизумаба 0,5 мг. Интравитреальное введение ранибизумаба проводили в условиях операционной. Анестезия в инстилляциях раствором индокаина 0,4%. В 3-4 мм от лимба трансклерально посредством иглы 30G вводили в витреальную полость ранибизумаб, в дозировке 0,5 мг [31].

2.3.2 Методы физиотерапевтического лечения

В схемы лечения больных в различных сочетаниях входили следующие физиотерапевтические методы.

2.3.2.1 Лекарственный магнитофорез

Процедуру магнитофореза лидазой проводили с помощью магнитотерапевтического аппарата «ПОЛИМАГ-02», Россия (рисунок 7).



Рисунок 7 – Аппарат магнитотерапевтический «ПОЛИМАГ-02» [77]

Процедуру выполняли в положении лежа. Офтальмологический излучатель размещали контактно к закрытому пораженному глазу через прокладку, смоченную раствором лидазы 64 ЕД. Параметры воздействия: режим воздействия – непрерывный; тип магнитного поля – бегущее по часовой стрелке; индукция – 6 мТл; частота – 12 Гц; время воздействия 20 минут. На курс лечения назначали 10 процедур, ежедневно [77].

Проведение методики магнитофореза лидазой (рисунок 8).



Рисунок 8 – Выполнение методики магнитофореза лидазой на левом глазу

2.3.2.2 Лекарственный электрофорез

Процедуру эндонозального электрофореза ретиналамина проводили по методике Ясногорского В.Г., с помощью аппарата «Поток-1», Россия (рисунок 9).

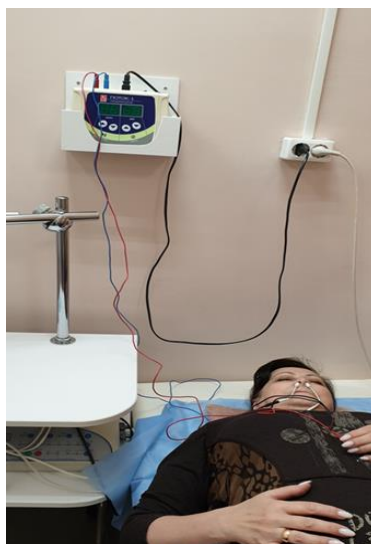


Рисунок 9 – Выполнение методики эндонозального электрофореза ретиналамина

Процедуру выполняли в положении лежа. Больной раздвоенный одноразовый электрод (анод), смоченный 0,25% раствором ретиналамина, вводили в средние носовые ходы. Второй электрод (катод) с прокладкой 8×10 см, располагали в области 1-3 шейных позвонков. Сила тока по индивидуальной переносимости составляла от 0,6 до 1 мА при общей продолжительности процедуры 15 минут. На курс лечения назначали 10 процедур, ежедневно [77].

2.4 Статистический анализ результатов исследования

Сбор и подготовку исходных данных осуществляли с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США).

Проверку на нормальность распределения непрерывных показателей предпринимали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В результате проверки у большинства выборочных показателей наблюдали отклонение от нормального распределения. В связи с этим, при проверке различий между выборками во всех случаях использовали непараметрические критерии и методы. Количественные показатели в работе представлены медианой (Me) и значения квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1 - Q3). Категориальные данные были представлены в виде абсолютной и относительной частоты (%) [2, 77].

При сравнении непрерывных и порядковых показателей независимых выборок (между несколькими группами) использовали критерий Краскелла-Уоллиса для анализа отличий показателя в нескольких выборках, при этом проводили также расчет попарных сравнений, методом сравнения средних рангов для всех групп. Сравнение двух выборок осуществляли с применением критерия Манна-Уитни. Различия между связанными выборками (группами различных этапов наблюдения, сравнение прогнозируемых и наблюдаемых исходов) оценивали с применением критерия Вилкоксона. Сравнение частот признаков осуществляли с применением критерия Хи квадрат Пирсона с поправкой Йетса или с использованием точного двустороннего критерия Фишера. При попарном сравнении бинарных признаков трех групп критический уровень значимости p принимали с учетом поправки Бонферрони равным 0,017, в случае сравнения двух групп – 0,05 [2, 77].

При разработке модели выбора тактики лечения по результатам оценки толщины центральной зоны сетчатки, макулярного объема использовали метод логлинейного анализа, находили математическое выражение нелинейной связи между зависимой переменной и предиктором, с помощью ROC-анализа, определяли дифференциальную точку коэффициента, сопряженную с повышенным риском неэффективности лечения ингибиторами ангиогенеза.

Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции по Спирмену с оценкой статистической значимости отличия от нулевого значения коэффициента. Для измерения тесноты связи двух

бинарных показателей использовали Фи-коэффициент, учитывая, что Фи-коэффициент принимает значение, равное 0, если связь отсутствует и 1, если связь сильная.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

3.1 Клинические особенности макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией

В рамках первого этапа работы была изучена клиническая картина глаз исследуемых больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком. Основной причиной, приводящей к стойкому снижению остроты зрения, после перенесенного тромбоза ретинальных вен у исследуемых больных, был макулярный отек. Основными жалобами, которые предъявляли все больные с посттромботическим макулярным отеком, были снижение зрения и появление «тумана» или «серого пятна» перед глазом. Исходная медиана показателя максимально скорректированной остроты зрения у всех исследуемых больных составила 0,3 (0,2-0,4). У исследуемых больных помимо снижения остроты зрения отмечали расстройство поля зрения. По данным компьютерной периметрии у 64 (80%) больных с посттромботическим макулярным отеком наблюдали секторальное выпадение поля зрения в нижне-носовом квадранте, у 16 (20%) больных определяли центральные и парацентральные скотомы. Биомикроскопическая картина у больных с посттромботическим макулярным отеком мало различалась, в основном отмечали наличие факосклероза у 40 (50%) больных и у 40 (50%) плотность хрусталика по Бурато I – II. До начала лечения характерные офтальмоскопические симптомы посттромботической ретинопатии у больных представлены в таблице 8.

У больных, перенесших тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки в стадии посттромботической ретинопатии наблюдали множественные интравитреальные кровоизлияния по ходу верхне-височного сосудистого пучка -

75 (93,8%) больных, напротив только у 2 (2,5%) больных наблюдали единичные интравитреальные кровоизлияния по ходу верхне-височного сосудистого пучка.

Таблица 8 – Офтальмоскопические симптомы у больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком до начала лечения

Офтальмоскопические симптомы		Количество больных (n=80)	
		абс. число глаз	%
Интравитреальные кровоизлияния по ходу сосудов	Единичные	2	2,5
	Множественные	75	93,8
Сосудистые коллатерали	Нет	76	95
	Есть	4	5
Артерио-венозные шунты	Нет	74	92,5
	Есть	6	7,5
Мягкие экссудаты	Нет	8	10
	Есть	72	90
Микроаневризмы	Нет	56	70
	Есть	24	30

Офтальмоскопическая картина больных была представлена существенным отсутствием сосудистых коллатералей, артерио-венозных шунтов и микроаневризм: у 76 (95%) больных, у 74 (92,5%) больных и у 56 (70%) больных соответственно. По данным офтальмоскопического исследования у значимого количества больных определяли мягкие экссудаты – у 72 (90%) больных, напротив, только у 8 (10%) больных наблюдали отсутствие мягких экссудатов.

Таким образом, данные исследования, представленные в таблице 8 констатировали высокий процент выявления офтальмоскопических симптомов развития ишемии сетчатки при посттромботической ретинопатии.

3.2 Морфометрические особенности макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией

В рамках первого этапа работы были изучены морфометрические особенности макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией [77].

Качественный анализ морфометрических симптомов макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией до начала лечения представлен в таблице 9 [77].

Таблица 9 – Качественная морфометрическая характеристика макулярной области у больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком до начала лечения [77]

Морфометрические симптомы скопления жидкости		Количество больных (n=80)	
		абс. число глаз	%
Инtrarетинальное скопление жидкости	Диффузный макулярный отек	5	6,3
	Кистозно-диффузный макулярный отек	46	57,5
	Кистозный макулярный отек	29	36,2

У больных с посттромботической ретинопатией значимо чаще преобладал кистозно-диффузный характер инtrarетинального скопления жидкости – у 46 (57,5%) больных был кистозно-диффузный макулярный отек, по сравнению с диффузным макулярным отеком и кистозным макулярным отеком: у 5 (6,3%) больных и у 29 (36,2%) больных соответственно.

В таблице 10 представлено распределение больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком в зависимости от количественных характеристик морфометрических параметров макулярной области: толщина центральной зоны сетчатки и макулярный объем.

Таблица 10 – Количественные характеристики морфометрических параметров макулярной области у больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком

Морфометрические параметры макулярной области		Количество больных (n=80)	
		абс. число глаз	%
Толщина центральной зоны сетчатки (мкм)	300-550	52	65
	551-750	22	27,5
	751-1050	6	7,5
Макулярный объем (мм ³)	7,2-10,5	63	78,8
	10,6-14,2	15	18,7
	14,3-18,4	2	2,5

Толщину центральной зоны сетчатки от 300 мкм до 550 мкм чаще определяли у 52 (65%) больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком, толщину центральной зоны сетчатки от 551 мкм до 750 мкм определяли в 2,4 раза реже - у 22 (27,5%) больных и толщину центральной зоны сетчатки от 751 мкм до 1050 мкм определяли в 8,7 раз реже - у 6 (7,5%) больных.

Макулярный объем от 7,2 мм³ до 10,5 мм³ чаще определяли у 63 (78,8%) больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком, в 4,2 раза реже наблюдали макулярный объем от 10,6 мм³ до 14,2 мм³ у 15 (18,7%) больных, макулярный объем от 14,3 мм³ до 18,4 мм³ наблюдали у 2 (2,5%) больных.

По данным оптической когерентной томографии для посттромботической ретинопатии, развившейся после тромбоза верхне-височной ветви центральной вены сетчатки, отличительной характеристикой был «умеренно выраженный» макулярный отек.

В рамках первого этапа работы был разработан способ определения персонализированных показаний к проведению антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека с учетом статистически значимых морфометрических параметров макулярной области по данным оптической когерентной томографии.

Критериями клинического результата антиангиогенной терапии были морфометрические параметры сетчатки по данным оптической когерентной томографии: толщина центральной зоны сетчатки (мкм) и макулярный объем (мм³).

Клинический результат являлся «положительным», если через 1 месяц после введения ингибитора ангиогенеза отмечали снижение толщины центральной зоны сетчатки на 20 мкм и более, а также уменьшение макулярного объема на 0,5 мм³ и более чем исходные параметры посттромботического макулярного отека с учетом приборной ошибки метода.

Морфометрические параметры сетчатки были положены в разработку прогностического критерия с использованием метода логистической регрессии, который позволил рассчитать коэффициент показаний к проведению антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека по формуле:

$$K = e^N / (1 + e^N), \text{ где:}$$

K – коэффициент показаний к проведению антиангиогенной терапии;

e – основание натурального логарифма равное 2,718;

$$N = (-13,9 + 12,09 \times \text{ТЦЗС} + 0,33 \times \text{МО});$$

-13,9 – постоянная константа;

12,09 и 0,33 – коэффициенты перед предикторной переменной.

На рисунке 10 наглядно представлены соотношение предикторов макулярного объема и толщины центральной зоны сетчатки для различных значений коэффициента K и зоны их значений при проведении антиангиогенной терапии.

Проведение антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека считали эффективной при выполнении условий $0,0005 < K \leq 0,75$.

При $K < 0,0005$ значения показателей макулярного объема и/или толщины центральной зоны сетчатки были приближены к значениям нормы по данным литературных источников [14], которые свидетельствовали о высокой вероятности самопроизвольной полной резорбции макулярного отека без проведения антиангиогенной терапии.

При $K > 0,75$ значения показателей макулярного объема и/или толщины центральной зоны сетчатки характеризовали толерантность к антиангиогенной терапии, и больным был предложен альтернативный вариант лечебной тактики: интравитреальное введение биодеградируемого имплантата дексаметазона.

МО, мм³

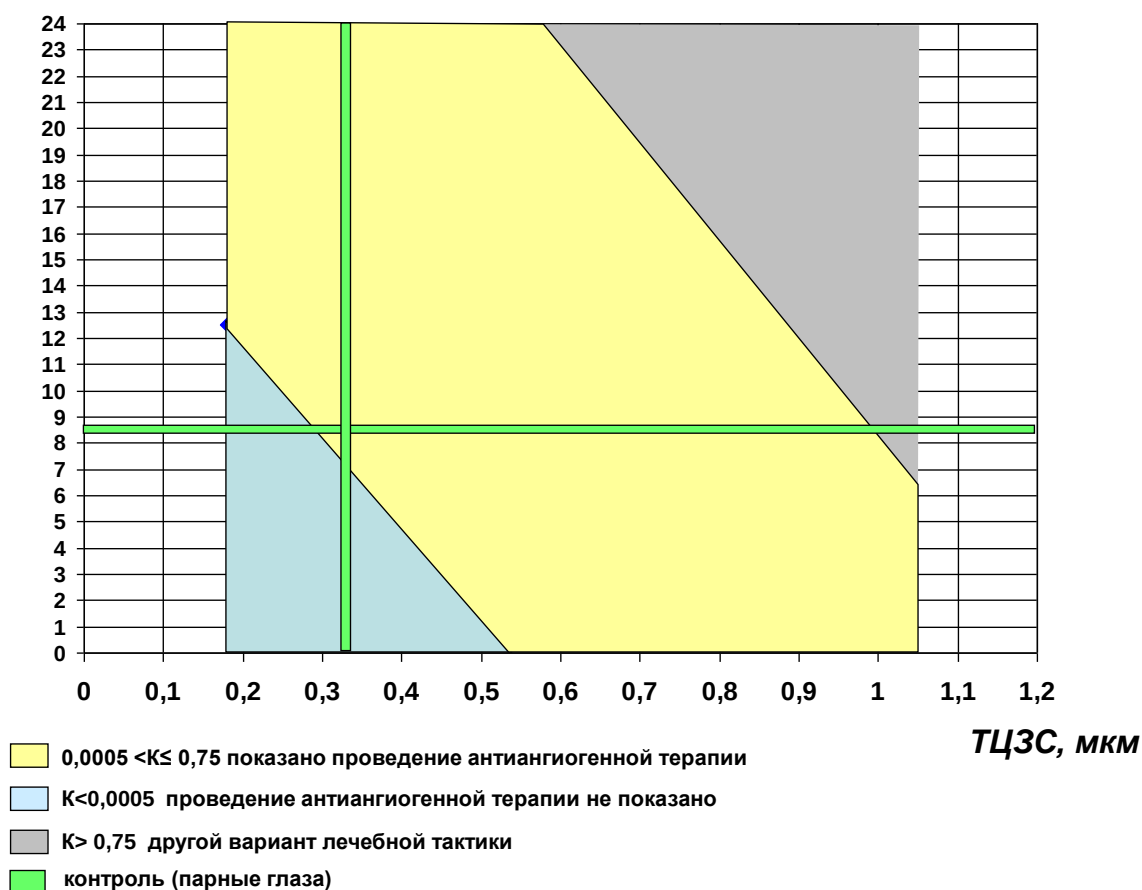


Рисунок 10 – Зоны значений макулярного объема и толщины центральной зоны сетчатки при показании к проведению антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека или других вариантов лечебной тактики по предлагаемой прогностической модели

Техническим результатом при реализации предложенного способа, было установление морфометрических предикторов (толщина центральной зоны сетчатки (ТЦЗС, мкм) и макулярного объема (МО, мм³)) эффективности клинического результата антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека.

Разработанный способ позволил уточнить показания к проведению антиангиогенной терапии с достоверной вероятностью, получен патент на изобретение №2706303 от 15.11.2019 года «Способ определения показаний к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии» и нашел применение в исследовании на втором этапе работы.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКО-ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

4.1 Сравнительная оценка эффективности фармако-физиотерапевтических методов на клинико-функциональные показатели глаза и показатели самооценки функционального состояния больных с посттромботическим макулярным отеком

В работе была прослежена сравнительная характеристика клинической картины глаз исследуемых больных, в трех группах, с различными схемами лечения посттромботического макулярного отека в наблюдаемые сроки [77].

Проведена сравнительная оценка эффективности предложенных схем лечения посттромботического макулярного отека по группам через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев (таблица 11) [61].

До лечения больные трех групп были сопоставимы по исходным клинико-функциональным характеристикам органа зрения. Исходная максимальная корригируемая острота зрения была от 0,08 до 0,3, средний показатель составил в I группе $0,18 \pm 0,04$, во II группе $0,19 \pm 0,05$ и в III группе $0,16 \pm 0,03$ [2, 61].

Анализ объективного состояния больных продемонстрировал улучшение динамики максимальной корригированной остроты зрения во всех исследуемых группах, однако, в разной степени выраженности (таблица 11 и на рисунке 11) [2, 61].

Положительную динамику отмечали на протяжении года после лечения во всех группах, но контрольный осмотр больных через 12 месяцев показал, что во II и III группе средние значения показателя максимальной корригируемой остроты зрения оставались недостаточно высокими и не достигали уровня «зрительного комфорта».

Во II группе 27 (45%) больных и в III группе 40 (66,7%) больных нуждались в дальнейшем проведении реабилитационных мероприятий по восстановлению зрительных (визуальных) функций[61].

Таблица 11 – Динамика показателя максимальной корригированной остроты зрения у больных с посттромботической ретинопатией в различные сроки наблюдения [36]

Сроки наблюдения	Максимальная корригируемая острота зрения (M±SD)		
	I группа (n=60)	II группа (n=60)	III группа (n=60)
До лечения	0,18±0,04 ² p=0,85 ³ p=0,78	0,19±0,05	0,16±0,03
Через 1 месяц	0,71±0,05 *p =0,0002 ² p=0,004 ³ p=0,002	0,40±0,04 *p =0,039	0,31±0,03 *p =0,043
Через 3 месяца	0,79±0,05 *p =0,0002 ² p=0,004 ³ p=0,002	0,45±0,04 *p =0,039	0,33±0,04 *p =0,043
Через 6 месяцев	0,81* (0,61 - 0,92)	0,47* (0,35 - 0,57)	0,34* (0,23 - 0,38)
Через 9 месяцев	0,85* (0,60 - 1,06)	0,55* (0,40 - 0,69)	0,36* (0,26 - 0,46)
Через 12 месяцев	0,90±0,06 *p<0,001 'p=0,041 ² p=0,0003 ³ p=0,0002	0,58±0,05 *p =0,002 'p=0,047	0,41±0,04 *p =0,021 'p=0,35
Примечание: *p – доверительная вероятность различия по сравнению с показателями до лечения; 'p – по сравнению с показателями через 1 месяц; ³ p – по сравнению с показателями в III группе; ² p – по сравнению с показателями во II группе.			

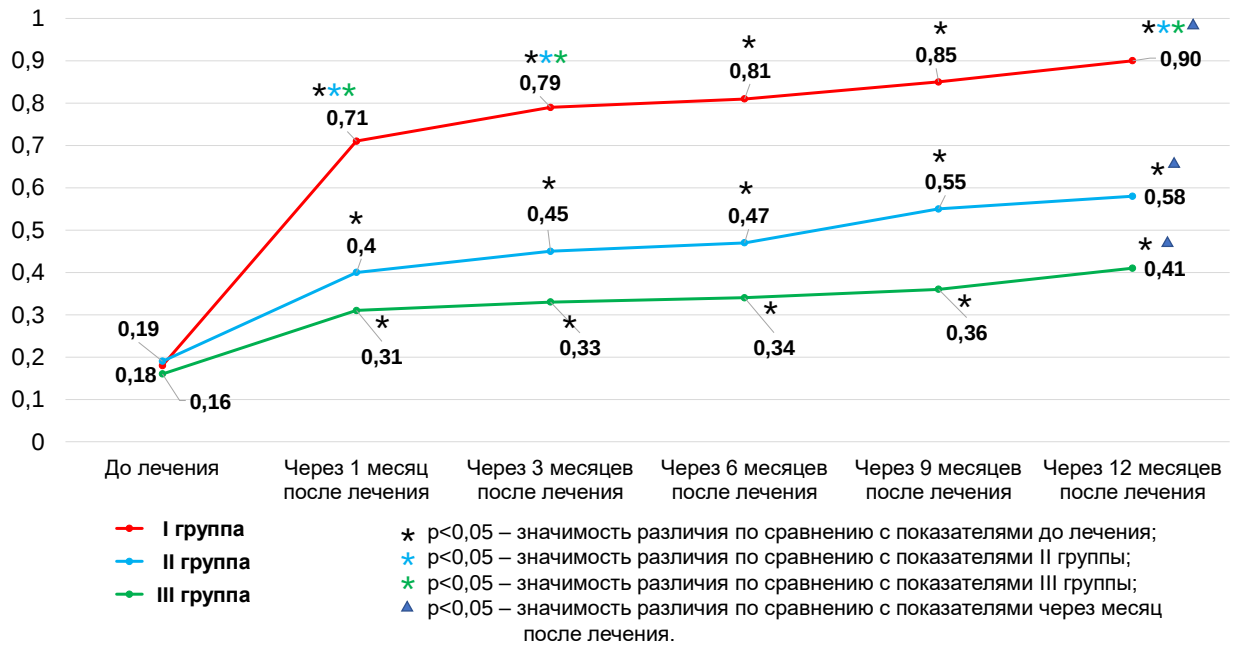


Рисунок 11 – Динамика показателя максимальной корригируемой остроты зрения у больных с посттромботической ретинопатией в различные сроки наблюдения [3]

В I группе средний показатель максимально корригируемой остроты зрения был $0,88 \pm 0,06$, и достоверно отличался от двух других групп ($p=0,0003$, $p=0,0002$), при этом у 51 больного (85%) отмечали полное восстановление показателя максимальной корригируемой остроты зрения до 0,9 – 1,0 [3, 61].

У больных трех групп характерные офтальмоскопические симптомы посттромботической ретинопатии представлены в таблице 12.

До начала проведения лечения в I, II и III группах у больных был сопоставим высокий процент выявления офтальмоскопических симптомов развития ишемии сетчатки: интравитреальные кровоизлияния - 91,7%, 93,3%, 96,7% соответственно, артерио-венозные шунты - 98,3%, 96,7%, 83,3% соответственно, мягкие экссудаты - 88,3%, 88,3%, 90% соответственно, микроаневризмы - 73,3%, 66,7%, 70% соответственно, и в небольшом количестве регистрировали образование сосудистых коллатералей - 1,7%, 10%, 3,3% соответственно.

Таблица 12 – Офтальмоскопические симптомы у больных до начала лечения [36]

Офтальмоскопические симптомы		I группа (n=60)		II группа (n=60)		III группа (n=60)		p
		абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	
Интрарети нальные кровоизли яния	Единичные по ходу сосудов	1	1,7	1	1,7	2	3,3	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =1 p ₂₋₃ =1
	Множестве нные по ходу сосудов	55	91,7	56	93,3	58	96,7	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,44 p ₂₋₃ =0,68
Сосудист ые коллатера ли	Нет	59	98,3	54	90	58	96,7	p ₁₋₂ =0,11 p ₁₋₃ =1 p ₂₋₃ =0,27
	Есть	1	1,7	6	10	2	3,3	
Артерио- венозные шунты	Нет	59	98,3	58	96,7	50	83,3	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,008 p ₂₋₃ =0,029
	Есть	1	1,7	2	3,3	10	16,7	
Мягкие экссудаты	Нет	7	11,7	7	11,7	6	10	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =1 p ₂₋₃ =1
	Есть	53	88,3	53	88,3	54	90	
Микроане вризмы	Нет	44	73,3	40	66,7	42	70,0	p ₁₋₂ =0,55 p ₁₋₃ =0,84 p ₂₋₃ =0,84
	Есть	16	26,7	20	33,3	18	30,0	
Примечание: Сравнение между долями проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони p<0,017. p ₁₋₂ – значимость различий I и II группы; p ₁₋₃ – значимость различий II и III группы; p ₂₋₃ – значимость различий I и III группы.								

На фоне проведенного лечения у больных I группы отмечали статистически значимый существенный регресс патологических офтальмоскопических симптомов посттромботической ретинопатии через 12 месяцев наблюдения (таблица 13 и рисунок 12).

Примечание: Сравнение между долями проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p < 0,017$.
 p_{1-2} – значимость различий I и II группы;
 p_{1-3} – значимость различий II и III группы;
 p_{2-3} – значимость различий I и III группы.

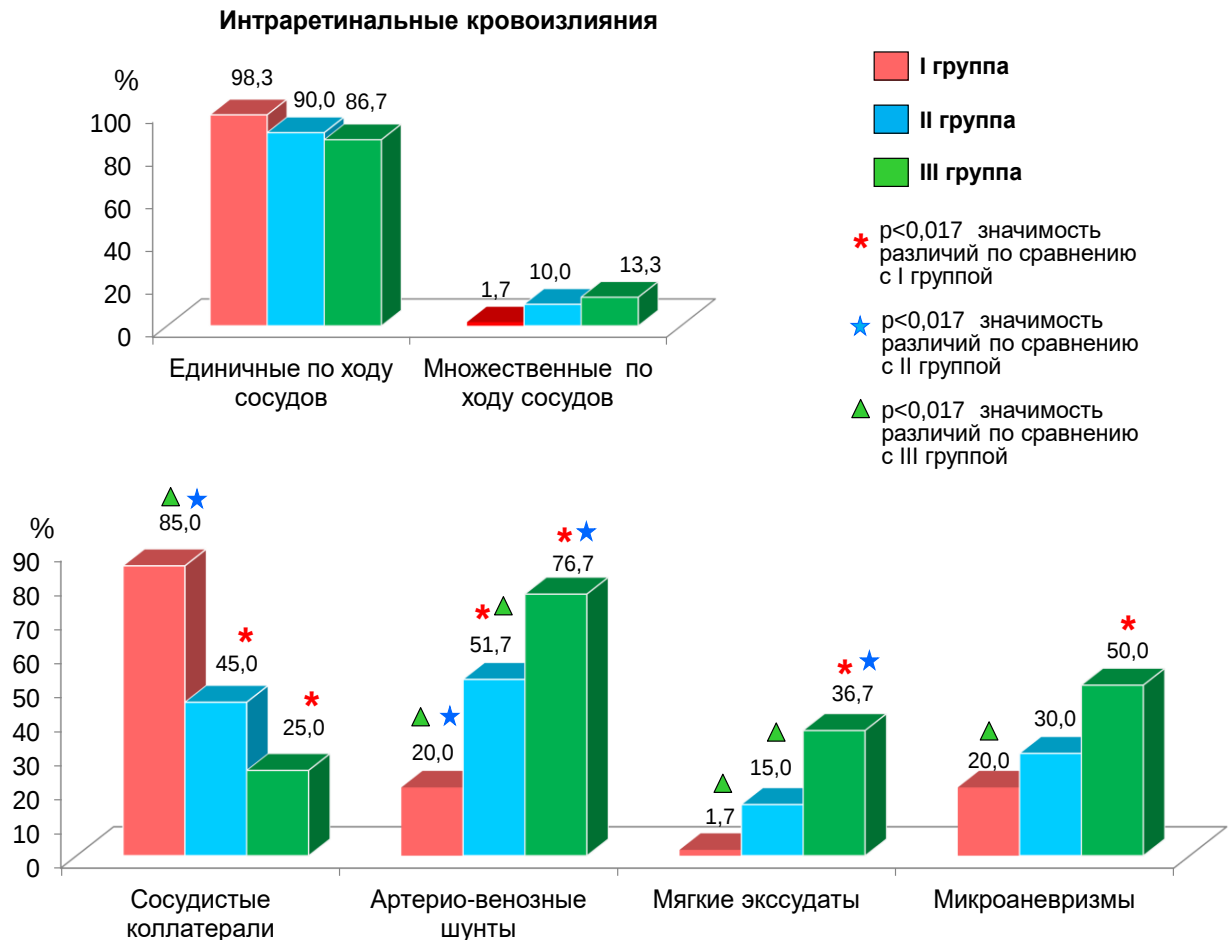


Рисунок 12 – Офтальмоскопические симптомы у больных через 12 месяцев наблюдения [36]

В I группе количество больных с интаретинальными кровоизлияниями уменьшилось до 1 (1,7%) больного по сравнению с III группой ($p_{1-3} = 0,032$), только увеличилось количество больных с артерио-венозными шунтами до 12 (20%) больных, но было статистически значимо меньше чем во II и III группах ($p < 0,001$), с микроаневризмами количество больных увеличилось до 12 (20%), но статистически значимо меньше чем в III группе ($p < 0,001$) [36]. Напротив, уменьшилось количество больных с мягкими экссудатами до 1 (1,7%) и было статистически значимо меньше чем в группах сравнения ($p_{1-2} = 0,017$, $p_{1-3} < 0,001$).

В I группе количество больных, у которых были сформированы сосудистые коллатерали, существенно увеличилось с 1 (1,7%) до 51 (85,0%), что указывало на восстановление адекватного кровотока в зоне посттромботической

ретиальной неперфузии и было статистически значимо больше больных с данным офтальмоскопическим симптомом, чем во II и III группах ($p < 0,001$).

Для II группы к 12 месяцу наблюдения было характерно сохранение у 6 (10,0%) больных интравитреальных кровоизлияний и у 9 (15,0%) больных мягких экссудатов.

Количество больных со сформированными сосудистыми коллатералиями - 27 (45,0%). Количество больных с артерио-венозными шунтами возросло с 2 (3,3%) до 31 (51,7%), что указывало на факт прогрессирования ишемии сетчатки на фоне проведенного лечения.

В III группе к 12 месяцу наблюдения только у 8 (13,3%) больных регистрировали интравитреальные кровоизлияния и у 22 (36,7%) больных отмечали мягкие экссудаты. Только у 15 (25,0%) больных были сформированы сосудистые коллатерали.

Количество больных с артерио-венозными шунтами возросло с 10 (16,7%) до 46 (76,7%) и с микроаневризмами с 18 (30%) до 30 (50%).

Таким образом, у больных III группы в большинстве случаев отмечали факт прогрессирования ишемии сетчатки на фоне проводимого лечения, что могло способствовать переходу макулярного отека в хроническую форму.

В таблице 14 и на рисунке 13 представлена динамика психоэмоционального состояния больных с посттромботическим макулярным отеком в различные периоды наблюдения по данным опросника САН [59]. Сравнительная оценка качества жизни у больных с посттромботической ретинопатией и получающих различные схемы лечения макулярного отека показала достоверно различные результаты в исследуемых группах. До лечения у больных трех групп с сопоставимыми значениями исходно низкой остротой зрения отмечали сопоставимую исходно низкую оценку (в баллах) психоэмоционального состояния по шкале опросника САН.

За весь период наблюдения у больных трех групп исследовали динамику оценки субъективных характеристик качества жизни – самочувствие, активность и настроение (в баллах).

Таблица 14 – Динамика психоэмоционального состояния больных в различные периоды наблюдения по данным опросника САН

Сроки наблюдения	I группа (n=60)	II группа (n=60)	III группа (n=60)
Самочувствие, баллы (M±SD)			
До лечения	31,1±1,9 ² p=0,72, ³ p=0,64	29,8±1,6	30,5±1,7
Через 1 месяц	50,6±3,2 *p=0,006, ² p=0,009 ³ p=0,007	33,7±2,0 *p=0,08	31,1±1,5 *p=0,52
Через 12 месяцев	56,5±2,6 *p=0,0008, 'p=0,01 ² p=0,005, ³ p=0,007	41,4±1,9 *p=0,005 'p=0,009	34,2±1,3 *p=0,050 'p=0,061
Активность, баллы (M±SD)			
До лечения	21,8±1,1 ² p=0,77, ³ p=0,86	22,1±1,2	20,9±1,4
Через 1 месяц	59,5±3,7 *p<0,0001, ² p=0,0006 ³ p<0,0001	38,2±2,4 *p<0,0001	24,8±1,3 *p=0,042
Через 12 месяцев	65,3±5,8 *p<0,0001, 'p=0,53 ² p=0,008, ³ p=0,0002	40,1±2,0 *p<0,0001 'p=0,87	30,6±1,7 *p=0,0001 'p=0,0008
Настроение, баллы (M±SD)			
До лечения	25,8±1,3 ² p=0,91, ³ p=0,93	26,1±1,2	25,3±0,9
Через 1 месяц	49,9±3,5 *p<0,0001, ² p<0,0001 ³ p<0,0001	30,1±2,4 *p=0,049	26,1±1,1 *p=0,74
Через 12 месяцев	51,9±4,2 *p<0,0001, 'p=0,58 ² p=0,006, ³ p=0,001	37,3±2,1 *p=0,001 'p=0,041	29,5±1,5 *p=0,038 'p=0,044
Примечание: *p – доверительная вероятность различия по сравнению с показателями до лечения; 'p – по сравнению с показателями через 1 месяц после лечения; ³ p – по сравнению с показателями в III группе; ² p – по сравнению с показателями во II группе.			

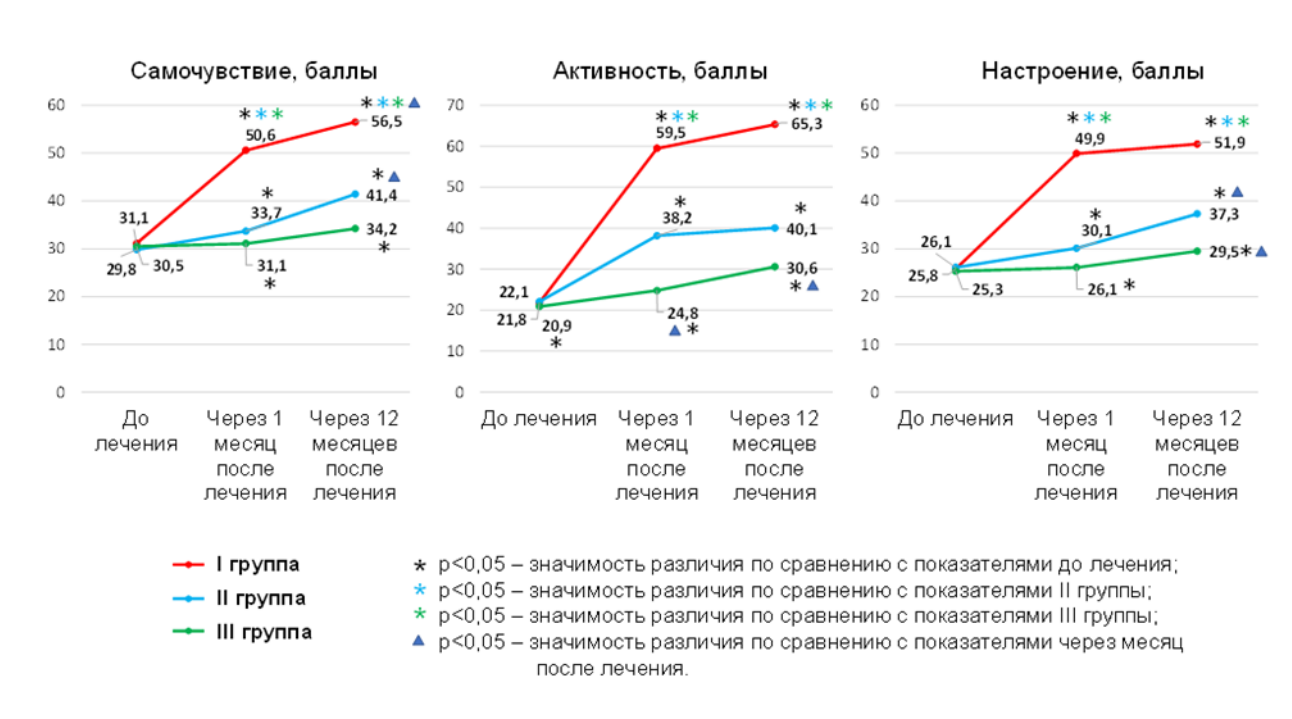


Рисунок 13 – Динамика психоэмоционального состояния больных в различные периоды наблюдения по данным опросника САН

Количественная оценка (в баллах) вышеперечисленных характеристик опросника САН в I группе была значимо выше, чем во II и III группе, и констатировала восстановление нормального уровня комфорта, поддержания жизненно важных связей с окружающей средой и эмоциональной стрессовой устойчивости у 38 (63,3%) и 52 (86,7%) больных через 1 и 12 месяцев после лечения соответственно [61].

4.2 Сравнительная оценка эффективности фармако-физиотерапевтических методов в комплексном лечении посттромботического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии сетчатки

В данном разделе исследования была проведена сравнительная оценка эффективности фармако-физиотерапевтических методов в комплексном лечении макулярного отека сетчатки у больных с посттромботической ретинопатией в группах по данным оптической когерентной томографии сетчатки [61].

До лечения исследуемые группы были сопоставимы по качественной морфометрической характеристике макулярной области.

Качественный анализ морфометрических симптомов макулярного отека у больных трех групп до начала лечения представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Качественная морфометрическая характеристика макулярной области до начала лечения [77]

Морфометрические симптомы скопления жидкости		I группа (n=60)		II группа (n=60)		III группа (n=60)		P
		абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	
Инtrarетинальное скопление жидкости	Диффузный макулярный отек	3	5	4	6,7	5	8,3	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=0,72$ $p_{2-3}=1,0$
	Кистозно- диффузный макулярный отек	33	55	35	58,3	36	60	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,71$ $p_{2-3}=1,0$
	Кистозный макулярный отек	24	40	21	35	19	31,7	$p_{1-2}=0,71$ $p_{1-3}=0,45$ $p_{2-3}=0,85$
Отслойка нейроэпителия		21	35	24	40	18	30	$p_{1-2}=0,71$ $p_{1-3}=0,70$ $p_{2-3}=0,34$
Примечание: Сравнение между долями проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p<0,017$. p_{1-2} – значимость различий I и II группы; p_{1-3} – значимость различий II и III группы; p_{2-3} – значимость различий I и III группы.								

У больных трех групп чаще определяли кистозно-диффузный макулярный отек. В I группе – у 55% больных, во II группе - у 58,3% больных и в III группе в 60% случаев. Диффузный макулярный отек в трех группах регистрировали реже. В I группе - у 5% больных, во II группе - у 6,7% больных и в III группе – в 8,3% случаев [31].

Данные настоящего исследования подтверждают результаты других научных работ [14, 102], указывающих на преобладание кистозного характера интравитреального скопления жидкости, как относительно специфического признака при выраженных количественных морфометрических параметров макулярного отека при посттромботической ретинопатии.

В таблице 16 и на рисунке 14 представлена динамика морфометрических показателей посттромботического макулярного отека в различные периоды наблюдения.

Сравнительная оценка морфометрических параметров посттромботического макулярного отека по высоте и площади распространения показала, что через 1 месяц после лечения только у больных I и II групп отмечали статистически значимое уменьшение толщины центральной зоны сетчатки в среднем на 21,5% ($p=0,049$) и 19,4% ($p=0,035$) соответственно, а также уменьшение макулярного объема в среднем на 23,6% ($p=0,038$) и 20% ($p=0,036$) соответственно, относительно исходных значений [61].

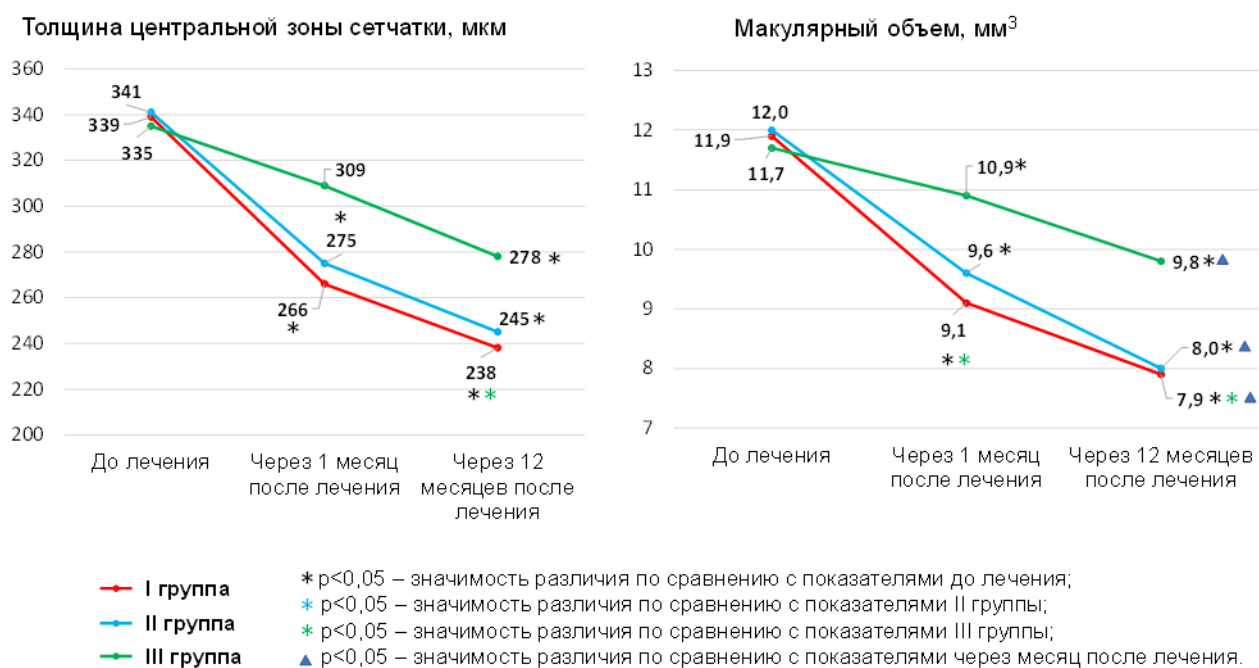


Рисунок 14 – Динамика морфометрических показателей посттромботического макулярного отека в различные периоды наблюдения

Таблица 16 – Динамика морфометрических показателей посттромботического макулярного отека в различные периоды наблюдения

Сроки наблюдения	I группа (n=60)	II группа (n=60)	III группа (n=60)
Толщина центральной зоны сетчатки, мкм (M±SD)			
До лечения	339±7,2 ² p=0,90, ³ p=0,87	341±7,9	335±8,5
Через 1 месяц	266±5,9 *p =0,049, ² p=0,41 ³ p=0,050	275±6,1 *p =0,035	309±9,3 *p =0,11
Через 12 месяцев	238±6,6 *p =0,040 'p=0,081, ² p=0,45 ³ p=0,048	245±7,1 *p =0,013 'p=0,17	278±7,6 *p =0,046 'p=0,08
Макулярный объем, мм ³ (M±SD)			
До лечения	11,9±0,9 ² p=0,99, ³ p=0,96	12,0±0,7	11,7±0,8
Через 1 месяц	9,1±0,6 *p =0,038, ² p=0,57 ³ p=0,044	9,6±0,8 *p =0,036	10,9±0,7 *p =0,12
Через 12 месяцев	7,9±0,5 *p =0,0007, 'p=0,004 ² p=0,93, ³ p=0,024	8,0±0,7 *p =0,008 'p=0,045	9,8±0,9 *p =0,006 'p=0,048
Примечание: *p – доверительная вероятность различия по сравнению с показателями до лечения; 'p – по сравнению с показателями через 1 месяц после лечения; ² p – по сравнению с показателями во II группе; ³ p – по сравнению с показателями в III группе.			

В трех группах был проведен сравнительный анализ клинического исхода заболевания через 24 месяца после лечения (таблица 17 и на рисунке 15).

Группа	Осложнения				Ретромбоз			
	Отсутствуют		Наличие		Отсутствуют		Наличие	
	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%
I (n=52)	47	90,4	5	9,6	52	100	0	0
II (n=58)	44	75,9	14	24,1	57	98,3	1	1,7
III (n=60)	18	30	42	70	58	96,7	2	3,3
p	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$				$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=0,50$ $p_{2-3}=1,0$			

Примечание: Сравнение между долями проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p<0,017$.
 p_{1-2} – значимость различий I и II группы;
 p_{1-3} – значимость различий I и III группы;
 p_{2-3} – значимость различий II и III группы.

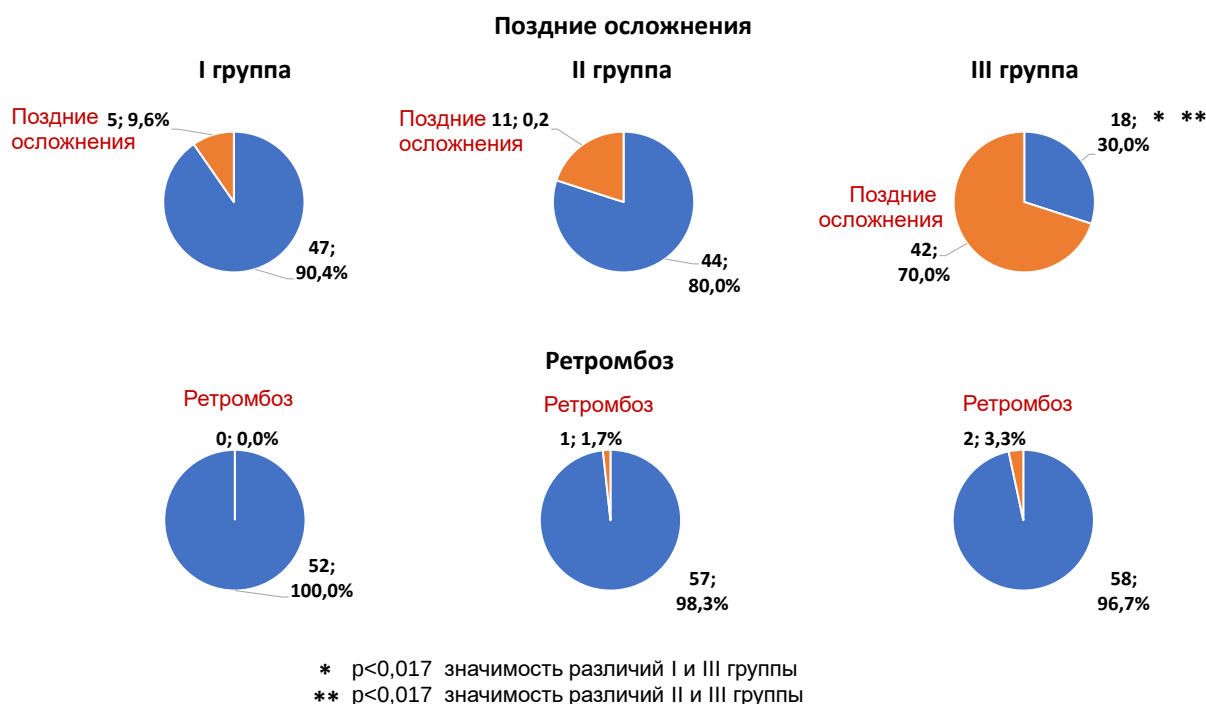


Рисунок 15 – Частота осложнений заболевания через 24 месяца после лечения у больных с посттромботической ретинопатией

В I группе отмечали осложнения заболевания только у 5 (9,6%) больных. Во II группе в 2,8 раза количество развития осложнений было больше по сравнению с I группой – у 11 (24,1%) больных. Самое большое количество осложнений по сравнению с двумя вышеперечисленными группами (I и II) отмечали у больных III группы – 42 (70%). Частота наличия осложнений между группами I и III, а также между группами II и III имела статистически значимые различия ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$), между группами I и II различия были приближены к порогу статистической значимости ($p_{1-2} = 0,08$) [77].

В I группе через 24 месяца после лечения случаев ретромбоза не отмечали. Во II и III группах отмечали единичные случаи ретромбоза через 24 месяца после лечения.

В таблице 18 представлена сравнительная оценка частоты наличия осложнений со стороны переднего отрезка глаза через 24 месяца после лечения [77].

Таблица 18 – Частота осложнений переднего отрезка глаза через 24 месяца после лечения у больных с посттромботической ретинопатией [77]

Осложнения переднего отрезка глаза	I группа (n=52)		II группа (n=58)		III группа (n=60)		p
	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	
Неоваскуляризац ия радужки	1	1,9	2	3,4	3	5	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,62$
Неоваскуляризац ия угла передней камеры	1	1,9	2	3,4	4	6,7	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,34$
Неоваскулярная глаукома	0	0	0	0	2	3,3	$p_{1-3}=0,53$ $p_{2-3}=0,53$
Примечание: Сравнение между долями проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p<0,017$. p_{1-2} – значимость различий I и II группы; p_{1-3} – значимость различий II и III группы; p_{2-3} – значимость различий I и III группы.							

Частота встречаемости офтальмоскопических симптомов - неоваскуляризация радужки и угла передней камеры во всех трех группах имела несущественную разницу между собой. Неоваскулярную глаукому отмечали только у 2 (3,3%) больных в III группе. Приведенные клинические данные имеют сходное значение с аналогичными клиническими наблюдениями, опубликованными в литературных источниках [4, 5, 77].

В таблице 19 представлена сравнительная оценка частоты осложнений со стороны заднего отрезка глаза через 24 месяца после лечения у больных с посттромботической ретинопатией в трех группах.

Таблица 19 – Частота осложнений заднего отрезка глаза через 24 месяца после лечения [77]

Осложнения заднего отрезка глаза	I группа (n=52)		II группа (n=58)		III группа (n=60)		P
	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	абс. число глаз	%	
Персистирующий макулярный отек	0	0	1	1,7	3	5	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,62$
Неоваскуляризация сетчатки	1	1,9	4	6,9	9	15	$p_{1-2}=0,68$ $p_{1-3}=0,010$ $p_{2-3}=0,24$
Гемофтальм	0	0	1	1,7	3	5	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,62$
Витреоретинальный тракционный синдром	1	1,9	4	6,9	18	30	$p_{1-2}=0,37$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Примечание: Сравнение между долями проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p<0,017$. p_{1-2} – значимость различий I и II группы; p_{1-3} – значимость различий II и III группы; p_{2-3} – значимость различий I и III группы.							

Была проведена сравнительная оценка частоты развития следующих осложнений: персистирующего макулярного отека, неоваскуляризации сетчатки, гемофтальма и витреоретинального тракционного синдрома у больных с посттромботической ретинопатией в зависимости от проведенных схем лечения посттромботического макулярного отека [77].

Как видно из таблицы 19 у больных III группы чаще регистрировали следующие осложнения заднего отрезка глаза: персистирующий макулярный отек у 3 (5%) больных и гемофтальм у 3 (5%) больных, однако существенных различий между тремя группами отмечено не было. У существенно большего количества больных III группы отмечали неоваскуляризацию сетчатки у 9 (15%) больных по

сравнению с I группой – 1 (1,9%) больной ($p_{1-3}=0,010$) и значимо чаще у больных III группы отмечали развитие витреоретинального тракционного синдрома у 18 (30%) больных по сравнению с I и II группами – 1 (1,9%) больного и 4 (6,9%) больных соответственно ($p<0,001$) через 24 месяца после лечения [77].

4.4 Разработка алгоритма медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии

На основании полученных результатов клинического материала разработали алгоритм медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии (таблица 20).

Согласно разработанному алгоритму больным необходимо было проведение оптической когерентной томографии макулярной области с целью определения толщины центральной зоны сетчатки и макулярного объема.

Полученные морфометрические параметры посттромботического макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией определяли выбор схемы лечения.

По данным оптической когерентной томографии сетчатки основанием для проведения антиангиогенной терапии были морфометрические параметры посттромботического макулярного отека, которые соответствовали запатентованной формуле: $0,0005 < K \leq 0,75$, где $K = e^N / 1 + e^N$ (см. глава 3.1.2.)

По данным оптической когерентной томографии сетчатки если толщина центральной зоны сетчатки была больше 280 мкм и макулярный объем меньше или равнялся 9.0 мм³, то оптимальным комплексом лечебных мероприятий у больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком был: антиангиогенная терапия с проведением лекарственного магнитофореза лидазой из 10 процедур, ежедневно.

Таблица 20 – Алгоритм медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии

Морфометрические параметры (запатентованная формула: $0,0005 < K \leq 0,75$, где $K = e^N / (1 + e^N)$)	Оптимальный комплекс лечебных мероприятий (антиангиогенная терапия)	Сроки применения и длительность курса лечения (введение ингибиторов ангиогенеза)
Толщина центральной зоны сетчатки больше 280 мкм и макулярный объем равен или меньше 9 мм ³	Антиангиогенная терапия, лекарственный магнитофорез лидазой	Введение ингибиторов ангиогенеза и курс лекарственного магнитофореза лидазой из 10 процедур, ежедневно
Толщина центральной зоны сетчатки больше 280 мкм и макулярный объем больше 9 мм ³	Антиангиогенная терапия, лекарственный магнитофорез лидазой, эндоnazальный электрофорез ретиналамином	Введение ингибиторов ангиогенеза, курс лекарственного магнитофореза лидазой из 10 процедур, ежедневно, и курс эндоnazального электрофореза ретиналамином из 10 процедур, ежедневно
Толщина центральной зоны сетчатки равна или меньше 280 мкм и макулярный объем больше 9 мм ³	Антиангиогенная терапия, лекарственный магнитофорез лидазой, эндоnazальный электрофорез ретиналамином	Введение ингибиторов ангиогенеза, курс лекарственного магнитофореза лидазой из 10 процедур, ежедневно, и курс эндоnazального электрофореза ретиналамином из 10 процедур, ежедневно
Толщина центральной зоны сетчатки равна или меньше 280 мкм и макулярный объем равен или меньше 9 мм ³	При необходимости комплекс фармако – физиотерапевтических методов лечения: курс лекарственного магнитофореза лидазой и курс эндоnazального электрофореза ретиналамином из 10 процедур, ежедневно	Осмотр 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет

По данным оптической когерентной томографии сетчатки если толщина центральной зоны сетчатки была больше 280 мкм и макулярный объем был больше 9 мм³, то оптимальным комплексом лечебных мероприятий у больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком был: проведение антиангиогенной терапии, курс лекарственного магнитофореза лидазой из 10 процедур, ежедневно, и курс эндоназального электрофореза ретиналамином из 10 процедур, ежедневно.

По данным оптической когерентной томографии сетчатки если толщина центральной зоны сетчатки была меньше или равна 280 мкм и макулярный объем был больше 9 мм³, то оптимальный комплекс лечебных мероприятий у больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком был: проведение антиангиогенной терапии, курс лекарственного магнитофореза лидазой из 10 процедур, ежедневно, и курс эндоназального электрофореза ретиналамином из 10 процедур, ежедневно.

По данным оптической когерентной томографии сетчатки если толщина центральной зоны сетчатки была меньше или равна 280 мкм и макулярный объем был меньше или равен 9 мм³, тогда больных переводили на динамическое наблюдение 1 раз в 6 месяцев в течение 2-х лет. Данные морфометрические параметры макулярной области соответствовали условиям перехода больных от лечения к динамическому наблюдению [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы диагностики и лечения последствий, вызванных тромбозом вен сетчатки, являются на сегодняшний день одними из наиболее актуальных в современной восстановительной офтальмологии [61].

Мировые статистические данные метаанализа более полутора десятка эпидемиологических исследований, проведенных в США, Европе, Азии и Австралии показывают, что частота встречаемости тромбоза ветвей центральной вены сетчатки составляет в среднем 3,77 на 1000 человек и каждый год регистрируется более 500 вновь выявленных случаев заболевания на один миллион населения [179, 185].

Посттромботическая ретинопатия относится к сосудистым заболеваниям глаза, в патогенезе которого важную роль играет опосредованная дисрегуляция эндотелиального сосудистого фактора, вызванная ишемией сетчатки в бассейне пораженного сосуда, а также развитие макулярного отека, в отдаленном периоде неоваскуляризации сетчатки и диска зрительного нерва [14, 61].

Приоритетным методом лечения макулярного отека при посттромботической ретинопатии является антиангиогенная терапия.

Патогенетическая направленность антиангиогенной терапии обусловлена тем, что при формировании отека в макуле и появлении новообразованных сосудов при посттромботической ретинопатии ведущая роль принадлежит гиперпродукции эндотелиального сосудистого фактора, на который оказывает действие ингибиторы ангиогенеза.

По данным многочисленных исследований установлено, что самым информативным временным фактором в оценке динамики патологического процесса и эффективности лечения является период первых трех месяцев от начала антиангиогенной терапии [9, 14, 37]. В настоящее время оптическая когерентная томография сетчатки является определяющим неинвазивным методом исследования посттромботического макулярного отека [9, 14].

Однако остается много спорных вопросов для врачей - офтальмологов вокруг определения показаний к назначению препаратов антиангиогенной терапии. По данным отечественных и зарубежных исследований к ним могут причислять различные факторы: или остроту зрения, или толщину сетчатки в макулярной области, или динамику отечного процесса [14, 89]. В контексте вышеизложенного важно уточнять показания к применению ингибиторов ангиогенеза, чтобы достичь значимого функционального результата лечения в более короткие сроки и сохранить его на долгое время у больных с посттромботическим макулярным отеком, перенесшим тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки.

На фоне проведения антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека может наблюдаться прогрессирующий характер ишемии сетчатки, предопределяющий возможную смену неишемического типа тромбоза в ишемический тип, а также быстрое развитие неоваскулярных осложнений в задних отделах глаза, что повышает риск инвалидности у больных с данной сосудистой патологией.

В последние десятилетия отмечается широкое внедрение методов физиотерапии в различные области медицины, включая офтальмологию.

Однако на сегодняшний день не представлены научные исследования, изучающие эффективность физических факторов в лечебной стратегии больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии.

Актуальность изложенной проблемы, недостаточная ее изученность в рамках высокоточных современных морфологических (прижизненная морфология) исследований сетчатки, а также патогенетическая обоснованность применения методов фармако-физиотерапии для купирования экссудативных и дегенеративных процессов в сетчатке и профилактики неоваскулярных осложнений у больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии, послужили основанием для определения цели настоящего исследования и установлением задач для ее решения.

Целью настоящего исследования была разработка комплексной программы реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком на основе использования лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина при антиангиогенной терапии для улучшения результатов реабилитации.

Исследование проведено в два этапа.

Целевой установкой первого этапа было изучение клинических и морфометрических особенностей макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией для уточнения показаний к проведению антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека. Был проведен ретроспективный анализ 326 историй болезней больных с верифицированным диагнозом посттромботический макулярный отек, которые получали антиангиогенную терапию в офтальмологическом отделении ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» за период 2015 – 2019 гг.. Условием для включения в исследуемую группу было получение положительного клинического результата лечения. Были отобраны 80 историй болезней больных (80 глаз) с положительным клиническим результатом лечения (см. главу 3.1.1.). Данное количество исследуемых согласно формуле по определению объема минимальной выборки было достаточным для получения статистически значимых выводов [2, 70].

При офтальмоскопии у больных с посттромботическим макулярным отеком чаще наблюдали множественные интравитреальные кровоизлияния по ходу верхне-височного сосудистого пучка ($p < 0,05$) и мягкие экссудаты ($p < 0,05$), напротив, реже – сосудистые коллатерали, артерио-венозные шунты, микроаневризмы ($p < 0,05$), что характеризовало наличие ишемии сетчатки.

По данным оптической когерентной томографии сетчатки у больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком преобладал кистозно-диффузный характер интравитреального скопления жидкости ($p < 0,05$), чаще определяли толщину центральной зоны сетчатки от 300 мкм до 550 мкм ($p < 0,05$) и

макулярный объем от 7,2 мм³ до 10,5 мм³ ($p < 0,05$), что характеризовало наличие «умеренно выраженного» кистозно-диффузного макулярного отека.

У всех больных проводили оптическую когерентную томографию сетчатки, которая включала исследование морфометрических параметров: толщина центральной зоны сетчатки и макулярный объем. На основании полученных данных оптической когерентной томографии был рассчитан коэффициент (K) по запатентованной формуле, который уточнял показания к проведению антиангиогенной терапии. В настоящем исследовании были выделены три зоны оценки эффективности антиангиогенной терапии.

Проведение антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека считали эффективной при выполнении условий $0,0005 < K \leq 0,75$. При значении коэффициента в зоне $K > 0,75$ проведение антиангиогенной терапии считали не эффективной, и был рекомендован альтернативный метод лечения. При значении коэффициента в зоне $K < 0,0005$, проведение антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека считали не целесообразной вследствие высокой вероятности самопроизвольной полной резорбции макулярного отека (патент на изобретение № 2706303 от 15.11.2019 «Способ определения показаний к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии») [30].

Целевой установкой второго этапа исследования было повышение результатов медицинской реабилитации больных с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком. Был проведен сравнительный анализ эффективности различных схем лечения трех групп больных по 60 человек (60 глаз) в каждой.

Больным I группы проводили расширенное комплексное лечение: на фоне антиангиогенной терапии назначали курс из 10 процедур магнитофореза лидазой на пораженный глаз ежедневно и курс из 10 процедур эндоназального электрофореза ретиналамина ежедневно.

Больным II группы проводили антиангиогенную терапию с курсом 10 процедур магнитофореза лидазой на пораженный глаз ежедневно.

Больные III группы получали антиангиогенную монотерапию в виде интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг.

Оценку эффективности проведенного лечения определяли: по функциональным критериям (острота зрения, поле зрения); по офтальмоскопической картине глазного дна посредством осмотра трехзеркальной линзой Гольдмана; по данным оптической когерентной томографии сетчатки и по оценке функционального психоэмоционального состояния с помощью опросника САН [31, 77].

Всем больным выполняли комплексное обследование до лечения, через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца после лечения [70, 77].

До лечения больные трех групп были сопоставимы по исходно низким показателям максимальной корригируемой остроты зрения; по исходно низкой оценке психоэмоционального состояния по шкале опросника САН; по качественной и количественной характеристике офтальмоскопической картины посттромботической ретинопатии и по морфометрическим параметрам посттромботического макулярного отека.

Сравнительная оценка эффективности предложенных схем лечения посттромботического макулярного отека на фоне посттромботической ретинопатии в вышеперечисленных группах показала значимые отличия непосредственных результатов и клинических результатов через 24 месяца после лечения.

Через 1 месяц после лечения в I группе отмечали самые высокие зрительные результаты, которые были подтверждены значимым повышением показателя максимальной корригированной остроты зрения с $0,18 \pm 0,04$ до $0,71 \pm 0,05$ ($p=0,0002$), напротив во II и III группах этот показатель был значимо меньше в 1,8 и 2,3 раза соответственно. Во всех группах прослеживали в различной степени положительную динамику остроты зрения на протяжении года.

Контрольный осмотр через 12 месяцев констатировал, что в I группе показатель максимальной корригированной остроты зрения достиг $0,9 \pm 0,06$, напротив, во II и III группах только $0,58 \pm 0,05$ и $0,41 \pm 0,04$ соответственно, и была установлена значимо большая разница в значении данного показателя между I группой и II и III группами ($p_{2-3} < 0,001$) [36]. Восстановление показателя максимальной корригированной остроты зрения до зоны «зрительного комфорта» 0,7-1,0 отмечали в I группе у 51 (85%) больного, напротив, во II и III группах – у 33 (55%) больных и 20 (33,3%) больных соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, остальным больным необходимо было дальнейшее проведение реабилитационных мероприятий по восстановлению зрительных функций, что снижало качество жизни больных и удлиняло сроки офтальмореабилитации.

После лечения у больных I группы субъективные характеристики качества жизни – самочувствие, активность и настроение были существенно выше (в баллах) на протяжении всего периода наблюдений по сравнению со II и III группами. В I группе через 1 и 12 месяцев после лечения у 38 (63,3%) и 52 (86,7%) больных соответственно отмечали восстановление нормального уровня комфорта, поддержание жизненно важных связей с окружающей средой и эмоциональную стрессовую устойчивость, напротив, во II и III группах у значительно меньшего количества больных отмечали этот уровень (в баллах) [61].

До лечения по данным офтальмоскопии три группы были сопоставимы по высокому проценту выявления клинических признаков ишемии сетчатки: множественные интравитреальные кровоизлияния по ходу сосудов отмечали у 55 (91,7%) больных, у 56 (93,3%) больных и у 58 (96,7%) больных соответственно; формирование артерио-венозные шунтов у 1 (1,7%) больного, у 2 (3,3%) больных и у 10 (16,7%) больных соответственно; мягкие экссудаты определяли у 53 (88,3%) больных, у 53 (88,3%) больных и у 54 (90%) больных соответственно.

Через 12 месяцев после лечения отмечали регресс патологических симптомов посттромботической ретинопатии различной степени выраженности в исследуемых группах. В I группе множественные интравитреальные кровоизлияния по ходу сосудов регистрировали у 1 (1,7%) больного, напротив во

II и III группах у 6 (10%) больных и у 8 (13,3%) больных соответственно ($p < 0,05$). В I группе артерио-венозные шунты определяли у 12 (20%) больных, напротив во II и III группах количество больных с артерио-венозными шунтами было значительно больше ($p < 0,001$) – 31 (51,7%) больной и у 46 (76,7%) больных соответственно. В I группе мягкие экссудаты наблюдали у 1 (1,7%) больного, напротив во II и III группах количество больных с мягкими экссудатами было значительно больше ($p < 0,001$) – 9 (15%) больных и 22 (36,7%) больных соответственно [36].

Факт формирования сосудистых коллатералей через 12 месяцев после лечения, имел положительное значение, так как указывал на восстановление адекватного кровотока в зоне посттромботической ретинальной неперфузии. В I группе сосудистые коллатерали были сформированы у 51 (85,0%) больного, во II группе у 27 (45%) больных и в III группе у 15 (25%) больных. Следовательно, во II и в III группах у существенно большего количества больных – в 1,8 раза и 3,4 раза соответственно, по сравнению с I группой ($p < 0,001$) отмечали факт прогрессирования ишемии сетчатки на фоне проводимого лечения, что могло способствовать переходу посттромботического макулярного отека в хроническую форму и дальнейшему прогрессированию сосудистого заболевания [77].

До лечения по данным оптической когерентной томографии сетчатки у больных трех групп чаще определяли кистозно-диффузный вид посттромботического макулярного отека: в 55%, 58,3% и 60% случаев соответственно, что подтверждается результатами других научных работ [14, 102], указывающих на преобладание кистозного характера интратетинального скопления жидкости, как относительно специфического признака при посттромботической ретинопатии.

Через 1 месяц после лечения только у больных I и II групп отмечали статистически значимое уменьшение толщины центральной зоны сетчатки в среднем на 21,5% ($p = 0,049$) и на 19,4% ($p = 0,035$) соответственно, и также уменьшение макулярного объема в среднем на 23,6% ($p = 0,038$) и на 20% ($p = 0,036$) соответственно, относительно исходных значений до лечения.

Через 12 месяцев на контрольном осмотре было установлено, что в I и II группах вышеперечисленные средние параметры макулярной области были сопоставимы и находились в пределах нормальных значений – толщина центральной зоны сетчатки составила $238 \pm 6,6$ мкм и $245 \pm 7,1$ мкм соответственно и значимо отличалась от аналогичного параметра III группы - $278 \pm 7,6$ мкм ($p < 0,05$); макулярный объем составил $7,9 \pm 0,5$ мм³ и $8,0 \pm 0,7$ мм³ соответственно и значимо отличался от аналогичного параметра III группы - $9,8 \pm 0,9$ мм³ ($p < 0,05$) [36].

В I группе у 50 (83,3%) больных отмечали нормализацию макулярного профиля сетчатки и повышение максимально скорректированной остроты зрения свыше 0,7, что соответствовало зоне «зрительного комфорта». Во II группе у 22 (36,7%) больных и в III группе у 27 (45%) больных полная резорбция макулярного отека и восстановление нормального анатомического профиля сетчатки не приводила к повышению остроты зрения до уровня «зрительного комфорта» (0,7-1,0), что можно объяснить стойким снижением функциональной активности фоторецепторного слоя сетчатки [36].

Сравнительная оценка частоты развития осложнений через 24 месяца после лечения у больных трех групп с посттромботической ретинопатией в зависимости от проводимых схем лечения показала, что больные I и III группы имели существенные отличия по частоте развития неоваскуляризации сетчатки в 1,9% и 15% случаев соответственно ($p_{1-3} = 0,010$) и частоте формирования витреоретинального тракционного синдрома в 1,9% и 30% случаев соответственно ($p_{1-3} < 0,001$). У больных II и III групп отмечали существенную разницу по формированию витреоретинального тракционного синдрома в 6,95% и 30% случаев соответственно ($p_{2-3} < 0,001$) [36]. Следовательно, только в I группе отмечали профилактику высокого риска развития осложнений заболевания через 24 месяца после лечения, что подтверждало более полную офтальмореконструкцию больных с сосудистой патологией органа зрения.

В исследовании был разработан алгоритм медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии с

учетом различных вариантов морфометрических параметров оптической когерентной томографии макулярной области. Алгоритм лечебных мероприятий включал различные схемы лечения: антиангиогенная монотерапия; антиангиогенная терапия с применением лекарственного магнитофореза лидазой; антиангиогенная терапия с комплексным применением лекарственного магнитофореза лидазой и эндоназального электрофореза ретиналамина, а так же условия перехода от лечения к динамическому наблюдению.

Разработанный алгоритм предусматривал эффективный патогенетический комплексный подход к купированию экссудативных и дегенеративных процессов в сетчатке, что позволяло в более короткие сроки приводить к регрессу макулярного отека, улучшать зрительные функции, значимо повышать психоэмоциональный статус больных, а также создавать предпосылки к профилактике высокого риска развития осложнений заболевания через 24 месяца после лечения и инвалидности больных с сосудистой патологией глаза [2].

Полученные данные настоящего исследования показали высокий лечебный потенциал разработанной комплексной программы реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком, включающей фармако-физиотерапевтические методы: магнитофорез лидазы и лекарственный электрофорез ретиналамина, и открыли перспективы к дальнейшему практическому использованию различных преформированных физических факторов в схемах восстановительного лечения больных с офтальмопатологией [77].

ВЫВОДЫ

1. На достаточном клиническом материале 180 пациентов с посттромботическим макулярным отеком и ретроспективного анализа 326 историй болезни с учетом оригинальной формулы определены показания к проведению антиангиогенной терапии, и ее сочетание с физиотерапевтическими методами, что позволило добиться повышения эффективности лечения.

2. При посттромботической ретинопатии после перенесенного тромбоза верхне-височной ветви центральной вены сетчатки выявлены клинические особенности в виде наличия множественных интравитреальных кровоизлияний по ходу сосудистого пучка и мягких экссудатов, отсутствия артерио - венозных шунтов, а также выявлены морфометрические особенности посттромботического макулярного отека в виде наличия кистозно-диффузного умеренно выраженного макулярного отека.

3. Предложена оригинальная математическая формула: $K=e^N/1+e^N$ для уточнения показаний к проведению антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека с включением морфометрических параметров макулярной области: толщины центральной зоны сетчатки и макулярного объема.

4. Программа реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком, включающая комплексное применение лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина на фоне антиангиогенной терапии, достоверно способствует повышению остроты зрения с $0,18 \pm 0,04$ до $0,71 \pm 0,05$ ($p=0,0002$) и улучшению показателей психоэмоционального статуса в 63,3% случаев.

5. Сочетанное использование двух фармако-физиотерапевтических методов лечения на фоне антиангиогенной терапии достоверно улучшает морфометрические показатели глаза в виде снижения толщины центральной зоны сетчатки на 21,5% и макулярного объема на 23,6%, достигая пределов нормальных значений. Полное купирование ретинальных экссудативных

процессов отмечено у 96,6% пациентов данной группы, у 75,2 % пациентов с применением лекарственного магнитофореза лидазы на фоне антиангиогенной терапии и у 63,3% пациентов, получающих курс стандартного лечения в виде антиангиогенной монотерапии.

6. Отдаленные результаты реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком, с применением лекарственного магнитофореза лидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина на фоне антиангиогенной терапии, демонстрируют достоверное снижение частоты развития осложнений: неоваскуляризации сетчатки и формирования витреоретинального тракционного синдрома в 3,6 раза по сравнению с применением лекарственного магнитофореза лидазы на фоне антиангиогенной терапии; в 7,9 раза и в 15,8 раз по сравнению с антиангиогенной монотерапией через 24 месяца после лечения.

7. Разработан алгоритм медицинской реабилитации больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии, который учитывает различные варианты морфометрических параметров толщины центральной зоны сетчатки и макулярного объема по данным оптической когерентной томографии, что позволяет в более короткие сроки приводить к регрессу макулярного отека, улучшать зрительные функции и значимо повышать психоэмоциональный статус больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До начала проведения антиангиогенной терапии у больных с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии с помощью оптической когерентной томографии сетчатки определяют морфометрические показатели макулярного отека: толщину центральной зоны сетчатки и макулярный объем, и рассчитывают коэффициент (K) показаний к проведению антиангиогенной терапии по запатентованной формуле: $K = e^N / 1 + e^N$. При выполнении условий: $0,0005 < K \leq 0,75$, применения препаратов антиангиогенной терапии считается целесообразным.

2. Больным с посттромботическим макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии рекомендовано использовать программу скрининг-диагностики для ЭВМ для включения физиотерапевтических методов в программу реабилитации больных. Если по данным оптической когерентной томографии сетчатки толщина центральной зоны сетчатки превышает 280 мкм, то больным с посттромботическим макулярным отеком на фоне проведения антиангиогенной терапии целесообразно назначать лекарственный магнитофорез лидазой с целью коррекции экссудативных процессов в сетчатке. Если по данным оптической когерентной томографии сетчатки макулярный объем свыше 9 мм³, то больным на фоне антиангиогенной терапии и 10 ежедневных процедур лекарственного магнитофореза лидазой дополнительно рекомендовано проведение эндоназального электрофореза ретиналамином с целью коррекции ишемических процессов в сетчатке.

3. Больному с посттромботическим макулярным отеком при выполнении условий: толщина центральной зоны сетчатки меньше 280 мкм и макулярный объем меньше 9 мм³ рекомендован переход к динамическому наблюдению 1 раз в 6 месяцев в течение двух лет.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ	– антиангиогенная терапия
ВГД	– внутриглазное давление
ВРТС	– витреоретинальный тракционный синдром
ДЗН	– диск зрительного нерва
ИБВИА	– интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза
ЛК	– лазерная коагуляция
МКОЗ	– максимальная корригированная острота зрения
МО	– макулярный объем
МТфЛ	– магнитофорез с лидазой
ОВС	– окклюзия вен сетчатки
ОФИ	– офтальмологический излучатель
ОЦВС	– окклюзии ветвей центральной вены сетчатки
ПтМО	– посттромботический макулярный отек
ПТРП	– посттромботическая ретинопатия
РВО	– ретинальная венозная окклюзия
САН	– самочувствие, активность, настроение
ТЦЗС	– толщина центральной зоны сетчатки
ФАГД	– флюоресцентная ангиография глазного дна
ХНВ	– хориоидальная неоваскуляризация
ЦВС	– центральная вена сетчатки
ЭнЭфР	– эндоназальный электрофорез с ретиналамином
BRVO	– branch retinal vein occlusion
VEGF	– vascular endothelial growth factor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Абдуллаева, П. Р. Способ лечения ишемических состояний зрительного нерва и сетчатки (литературный обзор): Medical science / П. Р. Абдуллаева, А. А. Ахмедов // Ethiopian International Journal of Multidisciplinary Research. – 2023. – Т. 10. – № 09. – С. 18-23.
2. Акулов, С. Н. Комплексное применение преформированных физических факторов при ретинальных осложнениях после факоэмульсификации катаракты у пациентов с миопией высокой степени : специальности 3.1.5. «Офтальмология» ; 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Акулов Сергей Николаевич; Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Ростов-на-Дону, 2021. – 113 с.
- 3.Акулов, С.Н. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения пациентов с осложненной двусторонней увеальной катарактой / С.Н. Акулов, Е.В. Кабардина, Н.С. Бронникова // Современные технологии в офтальмологии. Научно-практический журнал. – 2019. – № 1 (26). – С. 17-19.
- 4.Акулов, С. Н. Современные подходы в медицинской реабилитации пациентов при осложненном течении раннего послеоперационного периода после факоэмульсификации катаракты / С. Н. Акулов, И. П. Шурыгина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – С. 126-126.
- 5.Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отек / М. В. Будзинская, Н. К. Мазурина, А. Е. Егоров [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – № 6. – С. 57-66.
- 6.Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 3. Неоваскулярные осложнения / М. В. Будзинская, Н. К. Мазурина, А. Е. Егоров [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – № 6. – С. 67-75.

- 7.Апрелев А.Е. Клинико–экспериментальное обоснование и разработка метода фармакопунктуры в системе комплексной коррекции близорукости: дисс.... доктора мед. наук: 14.03.11, 14.01.07 / Апрелев Александр Евгеньевич ; Рос. научный центр восстановительной медицины и курортологии. – Москва, 2011. – 229 с.
- 8.Артемова, Н.И. Опыт применения магнитофореза с эмоксипином в комплексном лечении глаукомы / Н.И. Артемова, А.В. Татаринцев, Е.Ю. Красюк // Вестник российских университетов. Математика. – 2013. – Т. 18. – № 6 (2). – С. 3244–3247.
- 9.Астахов, Ю.С. Окклюзии вен сетчатки: методические рекомендации / Ю.С. Астахов, С.Н. Тульцева // Санкт–Петербург : Эко-Вектор, 2017. – 82 с.
10. Бельская, К.И. Анализ содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с окклюзиями сосудов сетчатки различного генеза / К.И. Бельская, Л.К. Мошетова, С.П. Казаков // Медицинский алфавит. – 2024. – № 4. – С. 22–26.
11. Бельская, К. И. Значение биомаркеров патогенеза окклюзий сосудов сетчатки для персонализации диагностической и лечебной тактики : специальности 3.1.5. «Офтальмология»; 3.3.8. «Клиническая лабораторная диагностика» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бельская Ксения Игоревна ; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – Москва, 2024. – 126 с.
12. Бельская, К.И. Значение биомаркеров эндотелиальной дисфункции при окклюзии центральной вены сетчатки / К.И. Бельская, Л.К. Мошетова, С.П. Казаков // Офтальмология. – 2024. – Т. 21. – № 3. – С. 527–532.
13. Бобровницкий, И.П. Принципы персонализации и предсказательности в восстановительной медицине / И.П. Бобровницкий, А.М. Василенко // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 1. – С. 2–6.
14. Бойко, Э. В. Антиангиогенная терапия в офтальмологии / Э. В. Бойко, С. В. Сосновский, Р. Д. Березин // Санкт–Петербург: Военно–медицинская академия имени С. М. Кирова. – 2013. – 292 с.

15. Бойко, Э.В. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике / Э.В. Бойко // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т. 17. – № 2. – С. 118–129.
16. Влияние динамической транскраниальной магнитотерапии и лазерстимуляции на активность ганглиозных клеток сетчатки и уровень нейротрофических факторов / В.В. Егоров [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 17. – №. 1. – С. 19-24.
17. Возможности и эффективность комплексного лечения воспалительных, сосудистых и дистрофических заболеваний заднего отрезка глаза / Л.П. Данилова, Л. П. Еманова, Г. П. Смолякова, В. В. Егоров // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2008. – № 4(36). – С. 55-58.
18. Восстановительная офтальмология / А. Н. Разумов, О. В. Арутюнова, И. Г. Овечкин [и др.] ; под общей редакцией: А. Н. Разумова, И. Г. Овечкина. – Москва : Воентехиниздат, 2006. – 96 с. – ISBN 5-7474-0317-6.
19. Выбор метода лечения макулярного отёка вследствие окклюзии ретинальных вен / Л.К. Мошетьова [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т. 8. – № 4. – С. 5-15.
20. Гаврилова, Д.И. Исследование эпиретинального введения проурокиназы в сочетании с "массажем" ретинальных вен для лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей / Д.И. Гаврилова, Д.Е. Першина, А.А. Крылова // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. – 2021. – Т. 1. – № 3 (04). – С. 35–40.
21. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника/ под редакцией Ю.Л. Шевченко; – Санкт–Петербург. – 2000. – С. 21-29.
22. Голычев, В.Н. Результаты лечения тромбозов центральной вены сетчатки в зависимости от сроков госпитализации больных / В.Н. Голычев, Н.С. Годько, К.Э. Демидова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 47-48.

23. Горбунов, А.В. Современная тактика лечения дистрофических заболеваний сетчатки у пациентов старшей возрастной группы / А.В. Горбунов, Ю.Ю. Осокина // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – № 4. – С. 636-643.
24. Дракон, А.К. Клиническая эффективность электроофтальмостимуляции при макулодистрофии / А.К. Дракон // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98. – № 32. – С. 68-69.
25. Дракон, А.К. Обоснование комплексного применения методов физиотерапии в лечении заболеваний зрительного анализатора / А.К. Дракон, Н.Б. Корчажкина, В.В. Кацнельсон // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18. – №. 6. – С. 401-407.
26. Дракон, А.К. Современные тенденции восстановительной офтальмологии в лечении катаракты и глаукомы / А.К. Дракон, В.В. Яменсков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2022. – Т. 99. – № 32. – С. 70-71.
27. Егоров, В.В. Физиотерапия в офтальмологии / В.В. Егоров, Г.П. Смолякова, О.В. Коленко // Хабаровск: ИПКСЗ. – 2019. – 123 с.
28. Использование современных терапевтических возможностей в системе неотложных лечебных мероприятий при социально значимой офтальмопатологии / Л.П. Данилова, Г. П. Смолякова, Л. П. Еманова, Н. С. Жайворонок // Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе. – 2013. – С. 48-59.
29. Кабардина, Е.В. Клинико-функциональные результаты ранибизумаб-терапии при посттромботической ретинопатии с макулярным отеком / Е.В. Кабардина, С.Н. Акулов, И.П. Шурыгина // Новые технологии в офтальмологии: материалы всероссийской научно-практической конференции. – Казань. 2018. – С. 61–62.
30. Кабардина, Е.В. ОКТ – показания к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина // Современные технологии в офтальмологии. – 2021. – №3 (38). – С. 322–324.

31. Кабардина, Е.В. Оценочные критерии прогноза развития неовакулярных осложнений в сетчатке у пациентов с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2020. – №4. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30027>.
32. Кабардина, Е.В. Прогноз развития ретинальных неоваскулярных осложнений у пациентов с посттромботическим макулярным отеком / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. – №4 (приложение). – С.21–22.
33. Кабардина, Е.В. Результаты эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с различными морфометрическими параметрами посттромботического макулярного отека / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2021. – №1. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30539>.
34. Кабардина, Е.В. Современные представления о тромбозах вен сетчатки / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – №1 (26). – С. 187–195.
35. Кабардина, Е.В. Сравнительная оценка эффективности использования интравитреальных препаратов в терапии посттромботической ретинопатии / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина // Известия Российской военно-медицинской академии: науч. практ. журн. – СПб. – 2018. – Т. 37. – № 2. – С. 21–23.
36. Карим-Заде, Х. Д. Посттравматический эндофтальмит у детей в Таджикистане / Х. Д. Карим-Заде // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 184-200. – DOI 10.25005/2074-0581-2021-23-2-184-200.
37. Кацнельсон, Л.А. Сосудистые заболевания глаза / Л.А. Кацнельсон, Т.И. Форофонов, А.Я. Бунин // Москва: Медицина. – 1990. – 270 с.
38. Клинические и реабилитационные аспекты окклюзий вен сетчатки / Е.В. Кабардина, Л.В. Смекалкина, М.В. Наприенко, О.В. Хрипунова, И.П. Шурыгина // Учебное пособие. – Москва: Издательство Сеченовского университета – 2025. – 60 с.

39. Корчажкина, Н.Б. Заболевание глаз / Н.Б. Корчажкина, А.К. Дракон // В книге: Физическая и реабилитационная медицина: Национальное руководство. Краткое издание; под ред. Г.Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР–Медиа. – 2017. – С. 384-389.
40. Крылова, А.А. Эффективность эпиретинального введения проурокиназы в сочетании с «массажем» ретинальных вен при лечении тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей / А. А. Крылова, О. И. Кривошеина // Проллиферативный синдром в биологии и медицине : Материалы II Российского форума с международным участием, Москва, 29–30 ноября 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство ГЕОС", 2022. – С. 216-219.
41. Куроедов, А.В. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1) / А.В. Куроедов, В.В. Бржеский, Е.А. Криницына // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т.12. – №2. – С. 83–95.
42. Куроедов А.В. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2) / А.В. Куроедов, В.В. Бржеский, З.М. Нагорнова // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т.12. – № 4. – С. 83-91.
43. Ламбозо, Б. КТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации ; под ред. В.В. Нероева, О.В. Зайцевой / Б. Ламбозо, М. Рисполи // – Москва: Апрель. – 2012. – 83 с.
44. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и патологических состояниях: пособие для врачей / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – Москва. – 2001. – 78 с.
45. Либман, Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Офтальмология. Национальное руководство / Е.С. Либман, Под ред. Э.

Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева. – Москва. – 2008. – С. 19-31.

46. Липаткина, Т.Е. Проблемы лечения первичной открытоугольной глаукомы при сочетании с тромбозом центральной вены сетчатки / Т.Е. Липаткина, Е.В. Карлова, А.В. Золотарев // Новости глаукомы. – 2020. – № 1. – С. 65-69.

47. Макаров, И.А. Роль ультразвуковой терапии в лечении обструктивной дисфункции мейбомиевых желез / И.А. Макаров, Т.Н. Сафонова, А.О. Забегайло // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. – № 1. – С. 35-39.

48. Малов И.А. Применение лазерной ретинопунктуры в лечении кистозного макулярного отека при непроходимости центральной вены сетчатки и ее ветвей: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.08 / Малов Игорь Александрович; ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова МЗ Российской Федерации. – Москва. – 2004. – 26 с.

49. Медведев, И.Б. Оценка эффективности применения интравитреальных инъекций ранибизумаба с панретиальной лазеркоагуляцией у пациентов с диабетической ретинопатией / И.Б. Медведев, В.Ю. Евграфов, Н.Н. Дергачева // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. – 2021. – Т. 1. – № 3(04). – С. 65-69.

50. Морфологические изменения макулярной зоны при посттромботической макулопатии после интравитреального введения имплантата с дексаметазоном (на примере 5 клинических случаев) / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Т. Р. Гильманшин, И. И. Арслангареева // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9. – № 4. – С. 90-97.

51. Насникова, И.Ю. Пространственная ультразвуковая диагностика заболеваний глаза и орбиты: клиническое руководство / И.Ю. Насникова, С.И. Харлап, Е.В. Круглова; – Москва: Издательство РАМН, 2004. – 176 с.

52. Немедикаментозные методы лечения поздней стадии возрастной макулярной дегенерации / А.К. Дракон, А.Г. Кургузова, В.М. Шелудченко, Н.Б. Корчажкина // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2021. – Т. 21. – № 4. – С. 215-219.

53. Окклюзия центральной вены сетчатки как дебют хронического миелопролиферативного новообразования / Л.К. Мошетьева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 123-130.
54. Опыт применения ретиналамина в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации / Ю.С. Астахов, Е.В. Бутин, Н.В. Морозова [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2013. – Т.6. – № 2. – С. 45-49.
55. Опыт применения эндоназального электрофореза нейропептида «Ретиналамин» при возрастной макулярной дегенерации сухой формы. Восток – Запад 2013. / Ю.С. Астахов, Н.В. Морозова, В.О. Соколов, С.С. Флоренцева // Сборник научных трудов научно–практической конференции : Уфа. – 2013. – №5.
56. Осадчих, А.И. Основы теории и практики комплексной медико–социальной реабилитации. Том 5. Реабилитационно–технические и нормативно–правовые аспекты реабилитологии. 2–е издание / А.И. Осадчих, С.Н. Пузин, Е.Е. Ачкасов ; – Москва : Литтера. – 2020. – 520 с.
57. Офтальмология: национальное руководство 2–е издание переработанное и дополненное / С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетьева; под общей редакцией С. Э. Аветисов. – Москва : ГЭОТАР–Медиа. – 2022. – С. 904.
58. Офтальмоэргонимическая оценка методов традиционной медицины и физиотерапии в профилактике прогрессирования близорукости у детей и подростков / Смирнова Т.С. [и др.] // The EYE. ГЛАЗ. – 2017. – Т. 19. – № 5 (116). – С. 33-37.
59. Оценка нейропротекторного действия препарата «Ретиналамин» при лечении первичной открытоугольной глаукомы 1–2 стадии методом эндоназального электрофореза / Ю.С. Астахов, В.В. Кирьянова, А.В. Максимов [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т.4. – № 3. – С. 60.
60. Патент на изобретение RU 2706303 C1, МПК A61B 8/10(2006.01). Способ определения показаний к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии : № 2019108900 : заявл. 27.03.2019 : опубл. 15.11.2019 / И.П. Шурыгина, Е.В. Кабардина.

61. Перспективы применения фармако-физиотерапевтических методов в комплексном лечении макулярного отека сетчатки у больных с посттромботической ретинопатией / Е.В. Кабардина, Л.В. Смекалкина, И.П. Шурыгина, О.В. Хрипунова // Вестник новых медицинских технологий [Электронный ресурс]. – 2023. – Т.17. – №3. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-3-5.
62. Пеутина, Н. В. Влияние комплексной терапии на функциональные показатели зрительного анализатора и регионарную гемодинамику, прогноз у больных с тромбозом ретинальных вен : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пеутина Наталья Вадимовна; Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования. – Челябинск, 2009. – 160 с.
63. Полунин, Г.С. Физиотерапевтические методы в офтальмологии / 2-е изд., перераб. и доп. / Г.С. Полунин, И.А. Макаров ; – Москва: МИА, 2015. – 208 с.
64. Пономаренко, Г.Н. Медицинская реабилитация: учебник / Г.Н. Пономаренко ; – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 360 с.
65. Применение внутритканевого электрофореза для повышения лечебной эффективности фармаконейропротекции у пациентов с атрофией зрительного нерва / В.В. Егоров, Г.П. Смолякова, Т.И. Гохуа [и др.] // Вестник российских университетов. Математика. – 2016. – Т. 21. – № 4. – С. 1529-1534.
66. Применение импульсного неинвазивного ультрафиолетового облучения в терапии изменений глазной поверхности / В.А. Шипилов, С.В. Янченко, С.Н. Сахнов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №4. – С. 145-149.
67. Применение каскадной плазмофильтрации (реофереза) в комплексном лечении тромбоза центральной вены сетчатки / А. Н. Куликов, А. А. Соколов, П. А. Качерович [и др.] // Известия Российской Военно–медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № S1. – С. 55-59.
68. Прогнозирование эффективности физиотерапевтического лечения глазной патологии по данным триплексного сканирования сосудов глаза и орбиты / И.П.

Шурыгина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 130-132.

69. Радилович, Н.П. Опыт комбинированного консервативного лечения дистрофических заболеваний сред глаз / Н. П. Радилович, С. М. Логош, Г. Н. Хованская // Медэлектроника-2016. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : Сборник научных статей X Международной научно-технической конференции, Минск, 08–09 декабря 2016 года. – Минск: Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2016. – С. 104-105.

70. Райфельд, А. К. Современные подходы к оптимизации комплексных программ офтальмореконструкции при лечении нейродистрофических нарушений органа зрения : специальности 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» ; 3.1.5. «Офтальмология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Райфельд Алина Константиновна ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 346 с.

71. Результаты лечения дегенерации макулы и заднего полюса с использованием физиотерапии / Н.В. Коновалова [и др.] // Точка зрения. Восток–Запад. – 2020. – №. 1. – С. 33-36.

72. Роль физических факторов в лечении и реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения / Ф. А. Юсупов, А. А. Юлдашев, Г. М. Ормонова, М. Ш. Абдыкадыров// The Scientific Heritage. – 2022. – № 86–2. – С. 21-29.

73. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621635 Российская Федерация. База данных научных исследований по медицинской реабилитации пациентов офтальмологического профиля.: № 2021621519 : заявл. 21.07.2021 : опубл. 30.07.2021 / А.А. Михайлова, К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина.

74. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021621882 Российская Федерация. База данных научных исследований по применению электрофореза лекарственных веществ в офтальмологии : № 2021621757 : заявл. 26.08.2021 : опубл. 06.09.2021 / А.А. Михайлова, К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина.
75. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022682913. Программа скрининг – диагностики морфометрических параметров сетчатки для определения показаний к назначению ФТЛ ретинальных осложнений при посттромботической ретинопатии : заявл. № 2022682510 : опубл. 29.11.2022 / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина, Л.В. Смекалкина.
76. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024663813. Программа персонализированного физиотерапевтического лечения пациентов с посттромботическим макулярным отеком : опубл. 11.06.2024 / Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина, Л.В. Смекалкина.
77. Смекалкина, Л.В. Отдаленные результаты комплексного применения фармако-физиотерапевтических методов при антиангиогенной терапии макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией / Л.В. Смекалкина, И.П. Шурыгина, Е.В. Кабардина // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2023. – №3. – DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32597>.
78. Собянин, Н.А. Наш опыт использования низкочастотной магнитотерапии в комплексном лечении травматических повреждений органа зрения / Н.А. Собянин, Ю.А. Аршина, Т.В. Гаврилова // Отражение. – 2017. – № 1. – С. 34-36.
79. Современные подходы в лечении центральной серозной хориоретинопатии. Обзор / А. К. Дракон, Л. С. Патеюк, В. М. Шелудченко, Н. Б. Корчажкина // Офтальмология. – 2021. – Т. 18. – №. 3S. – С. 660-665.
80. Современные физиотерапевтические технологии восстановительного лечения при нарушенных функциях органа зрения / Г.Г. Хасиева, Н.Б. Корчажкина, А.К. Дракон [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т.14. – № 6. – С. 28-31.

81. Соловьев, Я.А. Эффективность сочетанного применения преформированных физических факторов в медицинской реабилитации пациентов с язвой роговицы / Я.А. Соловьев, О.В. Юрова, Т.В. Кончугова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98. – № 32. – С. 181-182.
82. Ставицкая, Т.В. Патогенетические особенности адаптационных механизмов сетчатки в условиях гипоксии / Т.В. Ставицкая // Глаз. – 2004. – № 1. – С. 32-36.
83. Структурно-функциональные изменения сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при компенсированном внутриглазном давлении на фоне ретинопротекторной терапии / Е.А. Егоров, В.П. Еричев, В.В. Страхов [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т.135. – № 3. – С.20-30.
84. Танковский, В.Э. Тромбозы вен сетчатки / В.Э. Танковский ; – Москва: 4-й филиал Воениздата. – 2000. – 262 с.
85. Тест дифференциальной самооценки функционального состояния / В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, Н. П. Мирошников, В. Б. Шарай // Вопросы психологии. – 1973. – Т. 19. – № 6. – С. 141-145.
86. Тлупова, Т.Г. Патофизиологические механизмы эффективности интервальной гипокситерапии у больных с макулодистрофией / Т.Г. Тлупова, И.Х. Борукаева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18. – №. 2. – С. 552-557.
87. Транскраниальная магнитотерапия в коррекции начальных проявлений диабетической ретинопатии у детей / Н. В. Николаева, Н. В. Болотова, Т. Г. Каменских [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – №. 3. – С. 25-28.
88. Тромбоз вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) : Пособие для врачей-интернов и клинических ординаторов / Ю. С. Астахов, Н. Н. Петрищев, С. Н. Тульцева [и др.]. – Санкт-Петербург : Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 60 с.
89. Тульцева, С.Н. Использование интравитреального имплантата «Озурдекс» в терапии постокклюзионного макулярного отека / С.Н. Тульцева, П.А.

Нечипоренко, А.И. Титаренко // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7. – №3. – С. 5-16.

90. Туманова, А.Л. Санаторно–курортная профилактика и реабилитация заболеваний глаз / А.Л. Туманова // Курортная медицина. – 2017. – № 4. – С. 114-117.

91. Туманова, А.Л. Санаторно–курортная профилактика и реабилитация заболеваний глаз / А.Л. Туманова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 9–1. – С. 88-96.

92. Улащик, В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия / В.С. Улащик ; – Минск: Книжный дом, 2008. – 640 с.

93. Ушаков, А.А. Практическая физиотерапия: Руководство для врачей. – 3–е изд., перераб. и доп. / А.А. Ушаков ;– Москва: МИА, 2013. – 683 с.

94. Физиотерапевтическая реабилитация пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: Учебное пособие для клинических ординаторов, врачей офтальмологов и врачей-физиотерапевтов / Е.Э. Йойлева, Е.В. Филатова, О.В. Голубева [и др.] ; – Москва : МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 2017. – С. 19-28.

95. Физиотерапевтические методы в офтальмореконструкции пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой / В.В. Яменсков, В.А. Павлов, А.К. Дракон [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т.99. – № 4–2. – С.78-84.

96. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / Н.Б. Корчажкина [и др.] // ООО ГЭОТАР–Медиа. – 2020. – 688 с. – ISBN 978-5-9704-5554-8.

97. Халеева, Д.В. Синдром Уайберн-Мейсона: редкий факоматоз, осложненный тромбозом центральной вены сетчатки с кистозным макулярным отеком / Д.В. Халеева, Н.В. Яблокова, А.П. Гойдин // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 199.

98. Харлап, С.И. Цветовое доплеровское картирование центральной вены сетчатки и орбитальных артерий / С.И. Харлап, В.В. Шершнева // Визуализация в клинике. – 1992. – № 8. – С. 19-22.

99. Хорунжий, В. В. Коагуляция. Электрокинетические явления : Методическое пособие для студентов по общей химии / В. В. Хорунжий, И. А. Сраго. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 2018. – 28 с.
100. Черни Э. Флюоресцентная ангиография и анализ получаемых результатов: методическое пособие для врачей-интернов, клинических ординаторов и аспирантов / Э. Черни / Под ред. Ю.С. Астахова. – Санкт-Петербург: Н.-Л. – 2012. – 32 с.
101. Чудинова, О.В. Ультразвуковая доплерография в офтальмологии / О.В. Чудинова, В.М. Хокканен // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 5. – № 4. – С. 145-147.
102. Шамшинова, А.М. Современная электроретинография / А.М. Шамшинова // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 1. – С. 47-51.
103. Шпак, А.А. Спектральная оптическая когерентная томография высокого разрешения / А.А. Шпак; – Москва. – 2014. – 170 с.
104. Шурыгина, И.П. Современные аспекты медицинской реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями глаза / И.П. Шурыгина, Е.В. Кабардина, С.Н. Акулов // Учебно-методическое пособие. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ. – 2020. – 100 с.
105. Шурыгина, И.П. Современные клинические аспекты окклюзий вен сетчатки / И.П. Шурыгина, Е.В. Кабардина // Учебно-методическое пособие. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ. – 2020. – 100 с.
106. Экспериментальное изучение влияния ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканей при ретинальной ишемии / Т.Н. Киселева, А.В. Чудин, Н.В. Балацкая [и др.] // Российский офтальмологический журнал – 2020. – Т. 13. – № 4. – С. 39-47.
107. Эффективность интравитреального введения Озурдекса у пациентов с резистентным макулярным отеком при посттромботической ретинопатии / Я.В. Джалавян, Л.В. Семочкина, Т.Г. Каменских [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11. – №1. – С. 50-53.

108. Эффективность комплексного подхода в восстановительном лечении пациентов с диабетической ретинопатией / Т.В. Кончугова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 6. – С. 55–58.
109. Юрова, О.В. Особенности течения язвы роговицы с позиции медицинской реабилитации / О.В. Юрова, Я.А. Соловьев, Т.В. Кончугова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95. – № 2–2. – С. 139–140.
110. Юрова, О.В. Результаты применения преформированных физических факторов в восстановительном лечении язвенных дефектов роговицы / О.В. Юрова, Я.А. Соловьев, Т.В. Кончугова // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – № 20 (4). – С.126–132.
111. A systematic review of real-world evidence of the management of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion / J.L. Ang [et al.] // Eye. – 2020. – Vol. 34. – № 10. – P. 1770–1796.
112. Absolute retinal blood flow in healthy eyes and in eyes with retinal vein occlusion / Mautuit T. [et al.] // Microvascular Research. – 2024. – Vol. 152. – P. 104648.
113. Antithrombotic treatment for retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis / E. Valeriani [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2023. – Vol. 21. – № 2. – P. 284–293.
114. Attenuation of irradiated choroid and its regional vortex veins in central serous chorioretinopathy after photodynamic therapy / H. Matsumoto [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 19903.
115. BALATON and COMINO: phase III randomized clinical trials of Faricimab for retinal vein occlusion: study design and rationale / L.O. Hattenbach [et al.] // Ophthalmology Science. – 2023. – Vol. 3. – № 3. – P. 100302.
116. Benefits of a Laser Chorioretinal Anastomosis Plus Ranibizumab vs Ranibizumab Alone for Central Retinal Vein Occlusion: 4-Year Results / I.L. McAllister [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2023. – Vol. 252. – P. 101–110.

117. Berkowitz, S.T. Cost-Efficacy in the Study of Comparative Treatments for Retinal Vein Occlusion 2—Should We Consider Step Therapy for Retinal Vein Occlusion / S.T. Berkowitz, A.P. Finn // JAMA Ophthalmology. – 2023. – Vol. 141. – № 6. – P. 561-563.
118. Bhavan, S.V. Laser for Retinal Vascular Occlusions / S.V. Bhavan, J.K. Luttrull // Retina Lasers in Ophthalmology: Clinical Insights and Advancements. – Cham : Springer International Publishing. – 2023. – P. 167-182.
119. Central retinal artery occlusion: a review of pathophysiological features and management / Dagra A. [et al.] // Stroke: Vascular and Interventional Neurology. – 2024. – Vol. 4. – № 1. – P. e000977.
120. Central serous chorioretinopathy: updates in the pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies / Zhang X. [et al.] // Eye and Vision. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. 33.
121. Chakraborty, S. Efficacy and Safety of an Indian Bevacizumab BIOSimilar (BEVATAS) for Retinal Vein Occlusion (BIOS-RVO Study) / S. Chakraborty, J.U. Sheth // Clinical Ophthalmology. – 2024. – № 18. – P. 2865-2871.
122. Characterizing and predicting limited early response in eyes with retinal vein occlusion using machine learning in routine clinical practice / R.S. Kailar [et al.] // Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. – 2023. – Vol. 54. – № 4. – P. 231–237.
123. Clinical features of central retinal vein occlusion in young patients / Zhang X. T. [et al.] // Ophthalmology and therapy. – 2022. – Vol. 11. – № 4. – P. 1409–1422.
124. Color Doppler assessment of blood flow in eyes with central retinal vein occlusion / Z. Ozbek, A. O. Saatci, I. Durak [et al.] // Ophthalmologica. – 2002. – Vol. 216. – P. 231-234.
125. Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement / L. Quaranta, A. Harris, F. Donato [et al.] // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104(4). – P. 653-658.

126. Combined treatment of post-thrombotic neovascular glaucoma (clinical case study) / Starostina A.V. [et al.] // National Journal glaucoma. – 2021. – Vol. 20. – № 3. – P. 41-48.
127. Comparative treatment study on macular edema secondary to branch retinal vein occlusion by intravitreal ranibizumab with and without selective retina therapy / M. Yamamoto [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. 769.
128. Comparing ranibizumab, dexamethasone implant, and combined therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a clinical trial / L. Meng [et al.] // International Ophthalmology. – 2024. – Vol. 44. – № 1. – P. 262.
129. Comparison of multicolor scanning laser imaging and color fundus photography in evaluating vessel whitening in branch retinal vein occlusion / Unno N. [et al.] // Ophthalmic Research. – 2023. – Vol. 66. – № 1. – P. 413–420.
130. Current Best Clinical Practices-Management of Retinal Vein Occlusion / Modi Y.S. [et al.] // Journal of VitreoRetinal Diseases. – 2020. – Vol. 4. – №. 3. – P. 214–219.
131. Desai, S. Retinal Vein Occlusion / S. Desai, C.R. Bauman // Anti-VEGF Use in Ophthalmology. – CRC Press. – 2024. – P. 121-135.
132. Differences of collateral vessel formation by laser-induced retinal vein occlusion in hypertensive and wild-type rats / M. Omi [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2023. – Vol. 64. – № 8. – P. 1246-1246.
133. Effectiveness of Mp-3 Microperimetric Biofeedback Fixation Training For Low Vision Rehabilitation in Patients Treated With Corticosteroid Ivt in Retinal Vein Occlusions / M. Malvasi [et al.]// Clinical Optometry (Auckl). – 2024. – P. 131-142.
134. Effects of Ranibizumab combined with laser photocoagulation on macular volume and best corrected visual acuity in patients with macular edema secondary to ischemic retinal vein occlusion / J. Liang [et al.] // Pakistan Journal of Medical Sciences. – 2023. – Vol. 39. – №. 2. – P. 385-389.
135. Efficacy and safety of diode-laser transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma / S.A. Boboev [et al.] // World Bulletin of Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 35-37.

136. Efficacy and Safety of Laser Therapy on Ischemic Central Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Analysis of Clinical Studies / G.F. Alotaibi [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 6. – P. e62292.
137. Efficacy of a Modified Treat-and-Extend Aflibercept Regimen for Macular Oedema in Eyes with Central Retinal Vein Occlusion: 2-Year Prospective Study / Arai Y. [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 15. – P. 5089.
138. Efficacy of subthreshold micropulse laser photocoagulation therapy versus anti-vascular endothelial growth factor therapy for refractory macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion / X. Feng [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2023. – Vol. 51. – № 8. – P. 03000605231194462.
139. Eljarrat-Binstock, E. Iontophoresis: a noninvasive ocular drug delivery / E. Eljarrat-Binstock, A.J. Domb // *J. Control. Release*. – 2006. – № 110. – P. 479-489.
140. Everett, L.A. Laser therapy in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema / L.A. Everett, Y.M. Paulus // *Current diabetes reports*. – 2021. – Vol. 21. – P. 1-12.
141. Exploring laser-induced acute and chronic retinal vein occlusion mouse models: Development, temporal in vivo imaging, and application perspectives / Xu X. [et al.] // *PloS one*. – 2024. – Vol. 19. – № 6. – P. e0305741.
142. Faricimab for the treatment of diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration/ L. Ferro Desideri [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15. – № 5. – P. 1413.
143. Frostegård, A. New Therapeutic Strategies in Retinal Vascular Diseases: A Lipid Target, Phosphatidylserine, and Annexin A5–A Future Theranostic Pairing in Ophthalmology / A. Frostegård, A. Haegerstrand // *Pharmaceutics*. – 2024. – Vol. 17. – № 8. – P. 979.
144. Gloviczki M.L. Drug treatment for chronic venous disease / M.L. Gloviczki, J.D. Raffetto // *Handbook of Venous and Lymphatic Disorders*. – CRC Press. – 2024. – P. 339-350.

145. Grzybowski, A. Treatment of macular edema in vascular retinal diseases: a 2021 update / A. Grzybowski, A. Markeviciute, R. Zemaitiene // Journal of clinical medicine. – 2021. – Vol.10. – № 22. – P. 5300.
146. Guidelines for the management of center-involving diabetic macular edema: treatment options and patient monitorization / Figueira J. [et al.] // Clinical Ophthalmology. – 2021. – Vol. 15. – P. 3221–3230.
147. Hayreh, S.S. Retinal vein occlusion / S.S. Hayreh // Indian J. Ophthalmology. – 1994. – Vol. 42.(3) – P. 109-132.
148. Huang, D. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces / D. Huang, Y.S. Chen, I.D. Rupenthal // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2018. – № 126. – P. 96-112.
149. Ignatiev S.A. The Choice of Method of Treatment for Macular Edema in Patients Following Retinal Vein Occlusion / S.A. Ignatiev // EC Ophthalmology. – 2020. – Vol. 11. – P. 31-42.
150. Ilyina, S. Treatment of macular edema in retinal vein thrombosis / S. Ilyina, N. Solodovnikova, Zh. Krinetz // Ophthalmology Eastern Europe. – 2016. – Vol. 6. – № 4. – P. 578–581.
151. Immediate response to intravitreal treatment for macular edema due to diabetes and retinal vein occlusion / D. Ratra [et al.] // European Journal of Ophthalmology. – 2024. – № 35(1). – P. 298-305.
152. Increased Choroidal Blood Flow in Eyes with Macular Edema is Associated with Branch Retinal Vein Occlusion on Laser Speckle Flowgraphy / Hashimoto R. [et al.] // EC Ophthalmol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1029-1034.
153. Inhibitory effect of α -tocopherol on methemoglobin formation by nitric oxide in normal and acatalasemic mouse hemolysates / L.X. Zhen, K. Ishii, K. Taketa, M. Ogata // Physiol.Chem.and Phys. and Med. NMR. – 1993. – Vol. 25. – № 4. – P. 253-260.
154. Integrated Assessment of OCT, Multimodal Imaging, and Cytokine Markers for Predicting Treatment Responses in Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema:

A Comparative Review of Anti-VEGF and Steroid Therapies / M.R. Munk [et al.] // *Diagnostics*. – 2024. – Vol. 14. – № 17. – P. 1983.

155. Kabardina, E.V. Personalized assessment of the progression of neurodegenerative processes in the retina in patients with post-thrombotic retinopathy / E.V. Kabardina, I.P. Shurygina // *EPMA World Congress*. – 2019. – P. 80.

156. Kozina, E.V. Intraocular pressure, eye pain and hemodialysis / E.V. Kozina, P.M. Balashova, S.V. Ivliev // *Russian Ophthalmological Journal*. – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. 140-145.

157. Krylova, I.A. Combined Treatment of Post-Thrombotic Macular Edema with Navigation Laser Coagulation and Intravitreal Administration of Angiogenesis Inhibitors / I.A. Krylova, O.L. Fabrikantov // *Ophthalmology in Russia*. – 2023. – Vol. 20. – № 1. – P. 82-87.

158. Labay-Tejado, S. Central retinal vein occlusion / S. Labay-Tejado // *Retinal and Choroidal Vascular Diseases of the Eye*. – Academic Press. – 2024. – P. 165-177.

159. Laser-induced porcine model of experimental retinal vein occlusion: an optimized reproducible approach / Mæng M. O. [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59. – № 2. – P. 243.

160. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century / P. Romero-Aroca [et al.] // *Current diabetes reviews*. – 2014. – Vol. 10. – № 2. – P. 100-112.

161. Liberski, S. Aflibercept versus faricimab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a review / Liberski S., Wichrowska M., Kocięcki J. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – №. 16. – P. 9424.

162. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study / P. A. Campochiaro, R. Sophie, J. Pearlman [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121(1). – P. 209-219.

163. Long-term outcomes of anti-VEGF treatment with 5+ PRN regimen for macular edema due to central retinal vein occlusion / Ye Y. [et al.] // *International Journal of Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 16. – № 10. – P. 1642.

164. Macular edema secondary to retinal vein occlusion in a real-life setting: a multicenter, nationwide, 3-year follow-up study / J.V. Costa [et al.] // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 259. – P. 343-350.
165. Management of macular oedema due to retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review and meta-analysis / E.E. Cornish [et al.] // *Clinical & Experimental Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 51. – № 4. – P. 313-338.
166. Managing diabetic macular edema in clinical practice: systematic review and meta-analysis of current strategies and treatment options / Veritti D. [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. – 2021. – № 15. – P. 375–385.
167. Morris, R.E. Preventing retinal detachment: the encircling laser retinopexy technique / R.E. Morris, F. Kuhn, C. Richardson // *Clinical Ophthalmology*. – 2023. – P. 1505–1513.
168. Ophthalmic Drug Delivery Using Iontophoresis: Recent Clinical Applications / V.L. Perez, B. Wirostko [et al.] // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 36. – № 2. – P. 75-87.
169. Phase I trial on robot assisted retinal vein cannulation with ocriplasmin infusion for central retinal vein occlusion / Willekens K. [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2021. – Vol. 99. – № 1. – P. 90–96.
170. Photocoagulation or sham laser in addition to conventional anti-VEGF therapy in macular edema associated with TelCaps due to diabetic macular edema or retinal vein occlusion (TalaDME): a study protocol for a multicentric, French, two-group, non-commercial, active-control, observer-masked, non-inferiority, randomized controlled clinical trial / B. Dupas [et al.] // *Trials*. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 273.
171. Potential prognostic indicators for patients with retinal vein occlusion / S. Yin [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 839082.
172. Prevention and Treatment of Retinal Vein Occlusion: The Role of Diet-A Review / M. Lendzioszek [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 14. – P. 3237.

173. Regenerative Retinal Laser and Light Therapies (RELITE): Proposal of a New Nomenclature, Categorization, and Trial Reporting Standard / C. Von der Burchard [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2024. – Vol. 56. – № 8. – P. 693–708.
174. Retinal vascular occlusions / I.U. Scott [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10266. – P. 1927-1940.
175. Retinal vein changes in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy treated with conbercept and panretinal photocoagulation co-therapy: A cohort study / M. Si [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1218442.
176. Retinal vein occlusion–background knowledge and foreground knowledge prospects–A review / M. Lendzioszek [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 13. – P. 3950.
177. Retinal vein occlusions preferred practice pattern / Flaxel C.J. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 127. – №. 2 – P. P288–P320.
178. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants / K. Cui, X. Luo, K. Xu [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 28. – № 5. – P. 771-799.
179. RWC Update: DRCR Retina Network Protocol AC, Step Therapy, and Clinical Practice Implications; Central Retinal Vein Occlusion with Secondary Branch Retinal Artery Occlusion and Incidental Myelinated Nerve Fiber Layer and CHRPE / A. Sharma [et al.] // *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. – 2023. – Vol. 54. – № 3. – P. 127-130.
180. Spaide, R.F. When Do I Refer a Patient With a Central Retinal Vein Occlusion, What Is the Work-Up, and What Are the Treatment Options / R.F. Spaide // *Curbside Consultation in Retina*. – CRC Press. – 2024. – P. 51–56.
181. Stewart, M.W. Aflibercept (VEGF trap-eye) for the treatment of exudative age-related macular degeneration / M.W. Stewart // *Expert Rev. Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 6. – № 2. – P. 103-113.

182. Subthreshold laser treatment in retinal diseases: a mini review / Grzybowski A. [et al.] // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2024. – №262 (7). – P. 2337-2344.
183. Systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of retinal vein occlusion / J. Galvez-Olortegui [et al.] // Eye. – 2024. – Vol. 38. – № 9. – P. 1-12.
184. Systemic Risk Factors in Branch Retinal Vein Occlusion: a Comprehensive Review / C. Garnavou–Xirou [et al.] // Maedica. – 2024. – Vol. 19. – № 2. – P. 380.
185. Terao, R. Risk factors and treatment strategy for retinal vascular occlusive diseases / R. Terao, R. Fujino, T. Ahmed // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – P. 6340.
186. The clinical relevance of ultra-widefield angiography findings in patients with central retinal vein occlusion and macular oedema receiving anti-VEGF therapy / L. Nicholson [et al.] // Eye. – 2022. – Vol. 36. – № 5. – P. 1086-1093.
187. The effectiveness of intravitreal injection of ozurdex in patients with resistant macular edema at post-thrombotic retinopathy / Y.V. Dzhalavyan [et al.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 1(61). – P. 51.
188. The relation between serum inflammatory marker levels and serous retinal detachment in macular edema secondary to retinal vein occlusion / Timur E.E. [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2023. – Vol. 42. – P. 103591.
189. Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods / J.G. Souza, K. Dias, T.A. Pereira [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. – 2014. – № 66. – P. 507-530.
190. Transcorneal iontophoresis of dendrimers: PAMAM corneal penetration and dexamethasone delivery / J.G. Souza, K. Dias, S.A. Silva [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2015. – № 200. – P.115-124.
191. Ultrasound-accelerated thrombolysis and venoplasty for the treatment of the postthrombotic syndrome: results of the ACCESS PTS study / Garcia M. J. [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9. – №. 3. – P. e013398.

192. Update on retinal vein occlusion / F. Romano [et al.] // The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 196-210.
193. Use of various anti-angiogenic treatment regimens / M. Morkhat, T. Katulskaya, N. Korolkova, A. Sarpong // Ophthalmology Eastern Europe. – 2016. – Vol.6. – №4. – P. 582–585.
194. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease / J. W. Miller, J. Le Couter, E. C. Strauss, N. Ferrara // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120 – № 1. – P. 106–114.
195. Visual field after anti-vascular endothelial growth factor therapy and laser treatment for retinopathy of prematurity / S. Obata [et al.] // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2023. – Vol. 261. – № 11. – P. 3207-3213.
196. Worsening anatomic outcomes following aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously well controlled with ranibizumab / E. Nudelman [et al.] // Clinical Ophthalmology. – 2016. – Vol. 10. – P. 1053–1057.
197. Yin D. Micropulse laser combined with intravitreal injection of Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion D. Yin // International Eye Science. – 2023. – P. 1870–1874.