

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Смекалкина Лариса Викторовна

доктор медицинских наук, доцент

Шурыгина Ирина Петровна

Официальные оппоненты:

Федоров Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра физической и реабилитационной медицины, профессор кафедры

Медведев Игорь Борисович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра офтальмологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное образовательное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита организации состоится «13» ноября 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.32 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119021, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Конева Елизавета Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Бойко Э.В. с соавт., 2013).

Среди сосудистых заболеваний глаз – тромбозы вен сетчатки занимают второе место по распространенности, уступая лишь диабетической ретинопатии, и пятое место среди причин, вызывающих монокулярную слепоту (Астахов Ю.С., Тульцева С.Н., 2017; Абдуллаева П. Р., Ахмедов А. А., 2023). По данным мировой статистики тромбозами вен сетчатки страдают около 16,4 миллионов человек, из них примерно 13,9 млн человек страдают тромбозами ветвей центральной вены сетчатки и 2,5 млн человек – тромбозами центральной вены сетчатки (Абдуллаева П. Р., Ахмедов А. А., 2023).

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 (Танковский В.Э., 2000). Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что макулярный отек является основной причиной стойкого снижения остроты зрения у больных с посттромботической ретинопатией (Танковский В.Э., 2000).

На сегодняшний день антиангиогенная терапия рассматривается, как метод «первого эшелона» при выборе тактики лечения больных с посттромботическим макулярным отеком (Бойко Э.В. с соавт., 2013).

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 (Разумов А.Н., 2006; Егоров В.В., 2016; Егоров Е.А., 2016;

Dagra A., 2024). 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 (Кончугова Т.В., 2012; Хасиева Г.Г.ссоавт., 2015; Туманова А.Л., 2016; Радилович Н.П. с соавт., 2016; Голычев В.Н. с соавт., 2020; Корчажкина Н.Б., 2020;Costa J.V., 2021).

Эффективность офтальмореабилитации определяется подбором адекватных методов фармако-физиотерапии, обеспечивающих сосудорасширяющий, ангиопротекторный, репаративный эффекты, повышение окислительно-восстановительных, метаболических процессов в тканевых структурах зрительного анализатора (Ставицкая Т.В., 2004; Разумов А.Н., Овечкин И.Г., 2006; Горбунов А.В., Осокина Ю.Ю., 2010; Ушаков А.А., 2013; Шурыгина И.П., 2014; Липаткина Т.Е. с соавт., 2020).

Одним из перспективных лекарственных препаратов с нейро- и ретинопротекторным механизмом действия считается ретиналамин, который на примере больных с глаукомой способствует стабилизации глаукомной оптиконеуропатии с оценкой положительного результата на протяжении 24 месяцев наблюдения (Яменсков В.В. с соавт., 2022).

Анализ современных отечественных и зарубежных источников показывает, что в научной литературе практически не представлены методы фармако-физиотерапии при лечении больных с посттромботическим макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии, хотя для этого имеются все необходимые вышеприведенные предпосылки. Вышеизложенное обусловило выбор исследования, направленного на разработку комплексной программы реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком, включающего использование фармако-физиотерапевтических методов при проведении антиангиогенной терапии.

Цель и задачи исследования

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

Задачи:

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 магнитофорезалидазы 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; 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

ретиальных осложнений при посттромботической ретинопатии, позволяющая определять целесообразность проведения физиотерапевтического лечения с целью коррекции ретиальных экссудативных и дегенеративных проявлений у больных с макулярным отеком; 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 ретиальных осложнений при посттромботической ретинопатии».

Впервые разработана программа персонализированного физиотерапевтического лечения пациентов с посттромботическим макулярным отеком на основании данных оптической когерентной томографии сетчатки; 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 магнитофорезалидазы 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 магнитофорезалидазы 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 магнитофорезалидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина на клинические, функциональные, морфометрические показатели глаза и показатели самооценки функционального состояния больных с посттромботической ретинопатией.

Разработан метод комплексного применения лекарственного магнитофорезалидазы 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 современного 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 пациентов 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 магнитофорезлидазы и эндоназальный электрофорез ретиналамина

на фоне антиангиогенной терапии, во II группе больные получали лекарственный магнитофорезлидазы 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 магнитофорезлидазы 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 осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. 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 значениями квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1 - Q3). 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: 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).

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования, полученные в ходе диссертационной работы, используются в практической деятельности ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» при обследовании и лечении пациентов с макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии (акт №148-24 от 26.11.2024 года), 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), акт №87-24 от 10.12.2024 года; используются в деятельности кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт №107-24 от 21.11.2024 года).

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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе приведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников о современном представлении этиологии и патогенеза посттромботической ретинопатии, клинических особенностей течения заболевания, функциональной анатомии, биомеханики, дифференциальной диагностики и актуальных методах лечения пациентов с посттромботическим макулярным отеком. Обоснована необходимость разработки комплексных программ реабилитации данных пациентов. На основании анализа имеющихся данных проведена постановка цели и задач исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, разработаны критерии включения, невключения и исключения из исследования, произведен отбор пациентов, описано распределение больных на группы, представлены разработанные комплексные программы реабилитации с применением антиангиогенной терапии и физиотерапевтических методов лечения.

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, и положительным клиническим результатом применения антиангиогенной терапии.

На втором этапе работы проводили сравнительное открытое проспективное рандомизированное исследование, 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. В соответствии классификацией В.Э. Танковского (2000), все больные имели тромбоз ретинальных вен при невоспалительных заболеваниях по этиологическому фактору; по анатомической локализации – тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки и по стадии развития – посттромботическую ретинопатию.

Критериями включения пациентов в исследование: мужчины и женщины от 40 до 80 лет; наличие тромбоза верхне-височной ветви центральной вены сетчатки; срок давности перенесенного тромбоза от 1 до 3 месяцев; характеристика посттромботического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии: степень выраженности высоты макулярного отека от 300 мкм до 1050 мкм и степень выраженности площади распространения макулярного отека от $7,2 \text{ мм}^3$ до $18,4 \text{ мм}^3$; наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критериями не включения в настоящее исследование были: острые воспалительные заболевания органа зрения и организма, обострение хронических заболеваний; противопоказания к проведению антиангиогенной терапии; наличие противопоказаний к проведению физиотерапевтического лечения; ранее проводимая антиангиогенная терапия; больные, страдающие тромбоцитарной тромбофилией, плазмакоагуляционной тромбофилией, сосудистой тромбофилией, гипергомоцистеинемией.

Критериями исключения из настоящего исследования были: отказ больного от дальнейшего участия в исследовании; невозможность наблюдения за больным в контрольные сроки; ухудшение состояния в момент проведения процедуры или в период последствий, острые респираторные или вирусные заболевания в период лечения.

Таблица 1 – 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	$51,9 \pm 3,5$	$52,7 \pm 3,2$	$51,7 \pm 3,0$	$52,1 \pm 3,1$

Распределение больных с посттромботическим макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии по наличию сопутствующих заболеваний представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Частота встречаемости (%) сопутствующих заболеваний у больных с посттромботическим макулярным отеком на фоне посттромботической ретинопатии

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.

В зависимости от выбора тактики лечения посттромботического макулярного отека все больные методом простой рамдомизации были разделены на три группы по 60 больных (60 глаз). 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 магнитофорезалидазой (МТфЛ) и 10 процедур ежедневно эндоназального электрофореза ретиналамина (ЭнЭфР).

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 магнитофорезалидазой (МТфЛ).

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

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. 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.

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, факторы (эмоциональные, физические и т.п.), предшествовавшие заболеванию, предвестники заболевания, например кратковременное снижение или «затуманивание» зрения накануне, какое и когда консервативное лечение пациент получал по поводу заболевания); семейный анамнез (имеются ли ближайшие или дальние родственники, у которых были острые сосудистые заболевания).

Оценку функционального психоэмоционального состояния проводили по опроснику САН.

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.

Методы реабилитации

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 с анестезией в инстилляциях раствором инокаина 0,4%, в 3-4 мм от лимба транссклерально посредством иглы 30G в условиях операционной.

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

- Проведение лекарственного магнитофореза лидазой. 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.
- Проведение эндоназального электрофореза ретиналамина. Процедуру выполняли в положении лежа. 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.

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).

В третьей главе проведено исследование клинических и морфометрических особенностей макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией для уточнения показаний к проведению антиангиогенной терапии.

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. До начала лечения характерные офтальмоскопические симптомы больных были представлены 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, и только у 8 (10%) больных наблюдали отсутствие мягких экссудатов. Данные результаты подтверждают высокий процент выявления офтальмоскопических симптомов развития ишемии сетчатки при посттромботической ретинопатии.

В рамках первого этапа работы были изучены морфометрические особенности макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией. У больных с посттромботической ретинопатией значимо чаще преобладал кистозно-диффузный характер

интравитреального 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 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).

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: $K = e^N / 1 + e^N$.

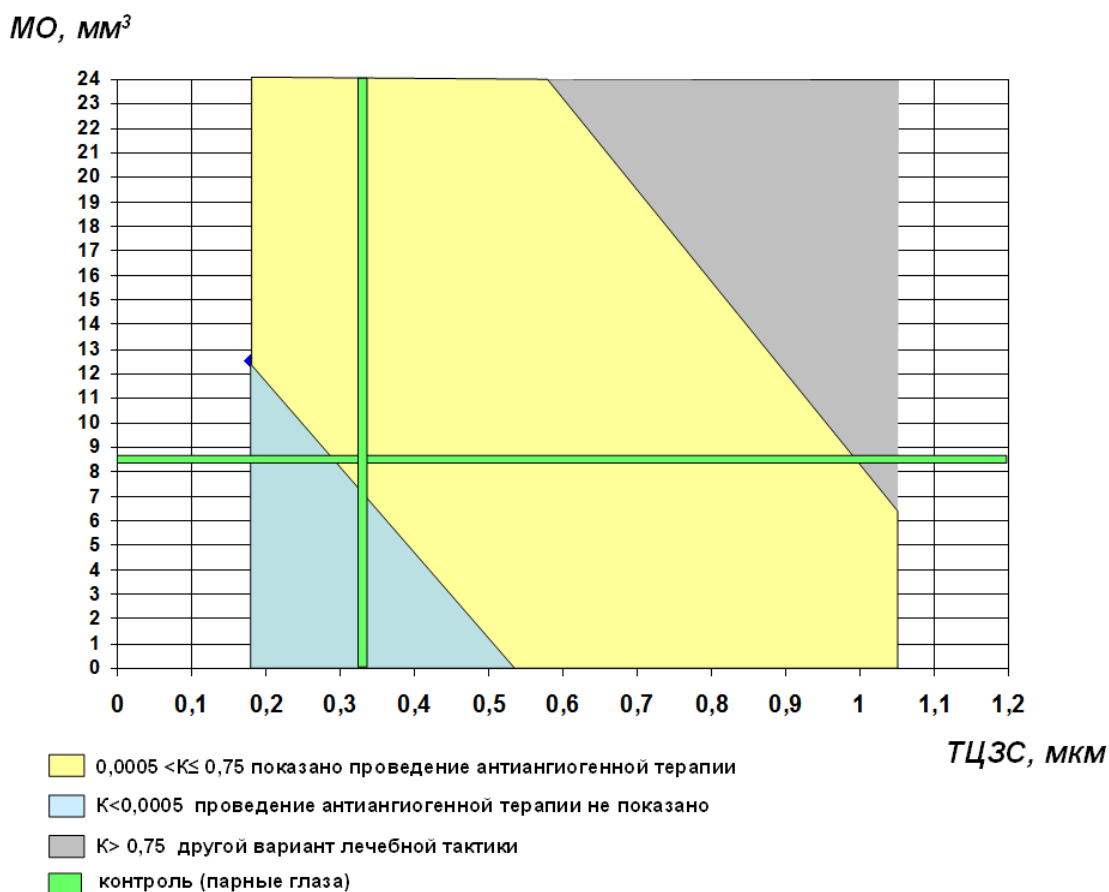


Рисунок 1 – Зоны значений макулярного объема и толщины центральной зоны сетчатки при показании к проведению антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека или других вариантов лечебной тактики по предлагаемой прогностической модели.

На рисунке 1 наглядно представлено соотношение предикторов макулярного объема и толщины центральной зоны сетчатки для различных значений коэффициента К и зоны их значений при проведении антиангиогенной терапии.

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», что легло в основу исследования на втором этапе работы.

В четвертой главе представлены сравнительные результаты изучения клинической картины глаз исследуемых больных трех групп, с различными схемами фармако-физиотерапевтического лечения посттромботического макулярного отека в наблюдаемые сроки.

Анализ объективного состояния больных продемонстрировал улучшение динамики максимальной корригированной остроты зрения во всех исследуемых группах, однако, в разной степени выраженности (рисунок 2).

На фоне проведенного лечения у больных I группы отмечали статистически значимый существенный регресс патологических офтальмоскопических симптомов посттромботической ретинопатии через 12 месяцев наблюдения (рисунок 3).

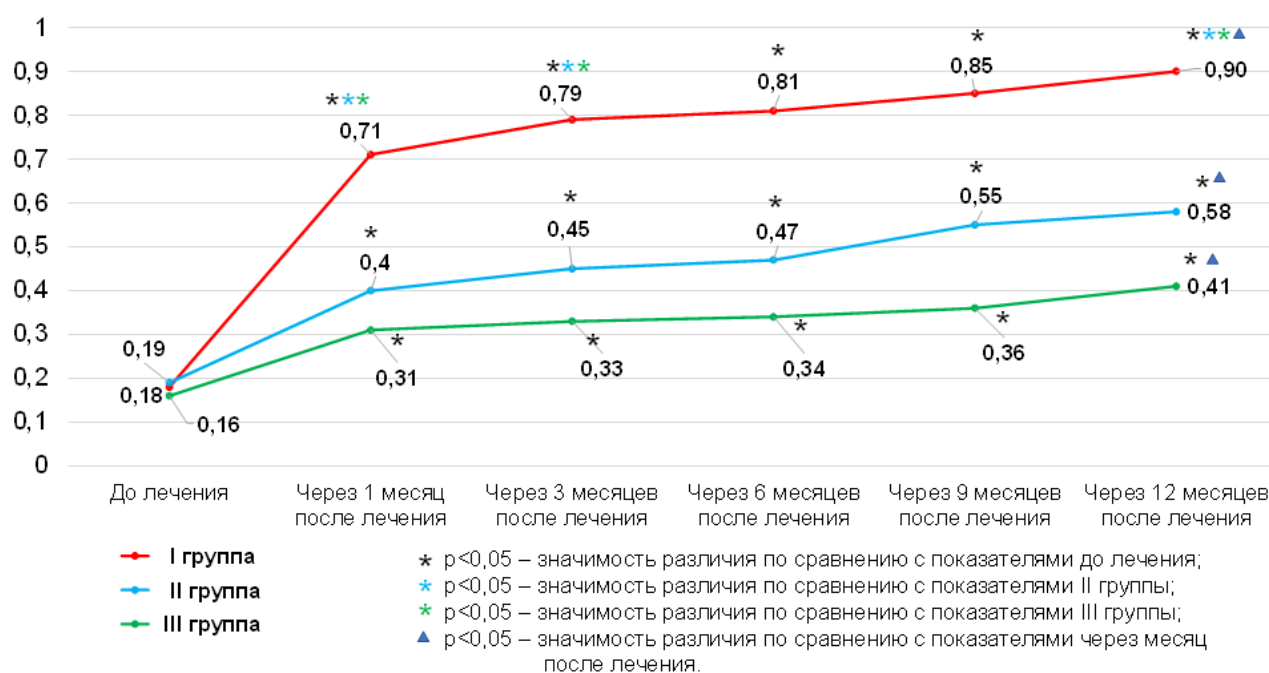


Рисунок 2 – Динамика показателя максимальной корригируемой остроты зрения у больных с посттромботической ретинопатией в различные сроки наблюдения.

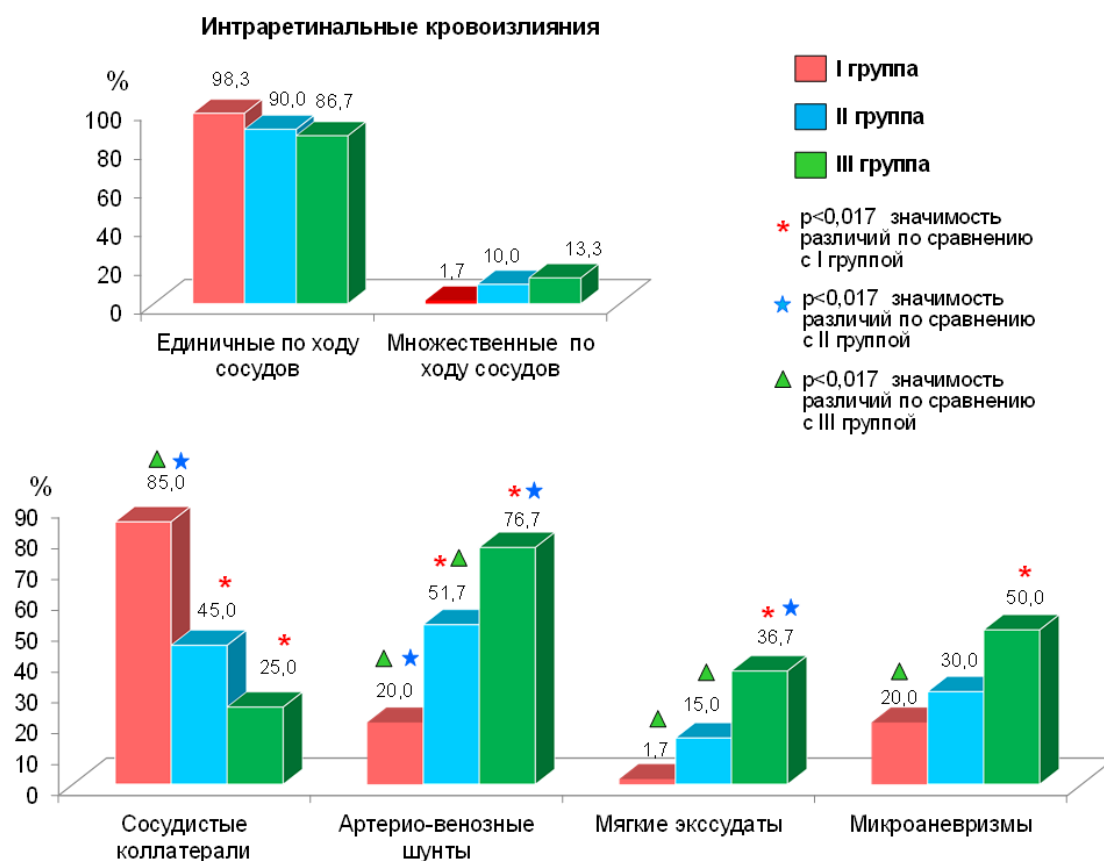


Рисунок 3 – Офтальмоскопические симптомы у больных через 12 месяцев наблюдения

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.

На рисунке 4 представлена динамика психоэмоционального состояния больных с посттромботическим макулярным отеком 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.

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.

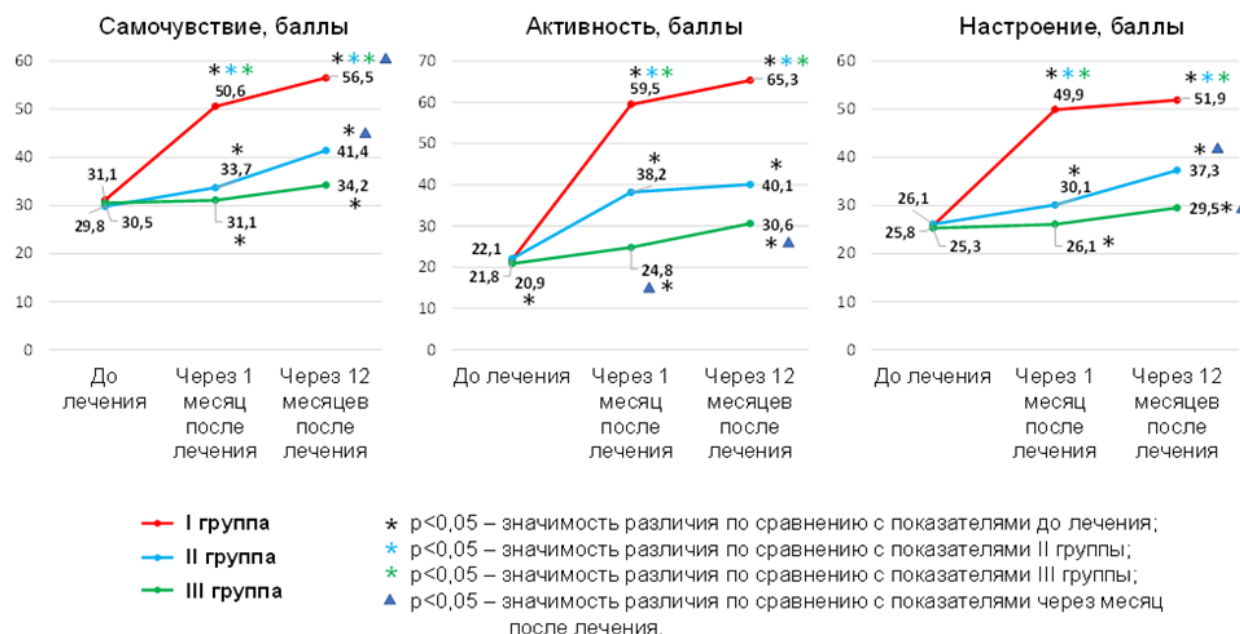


Рисунок 4 – Динамика психоэмоционального состояния больных в различные периоды наблюдения по данным опросника САН

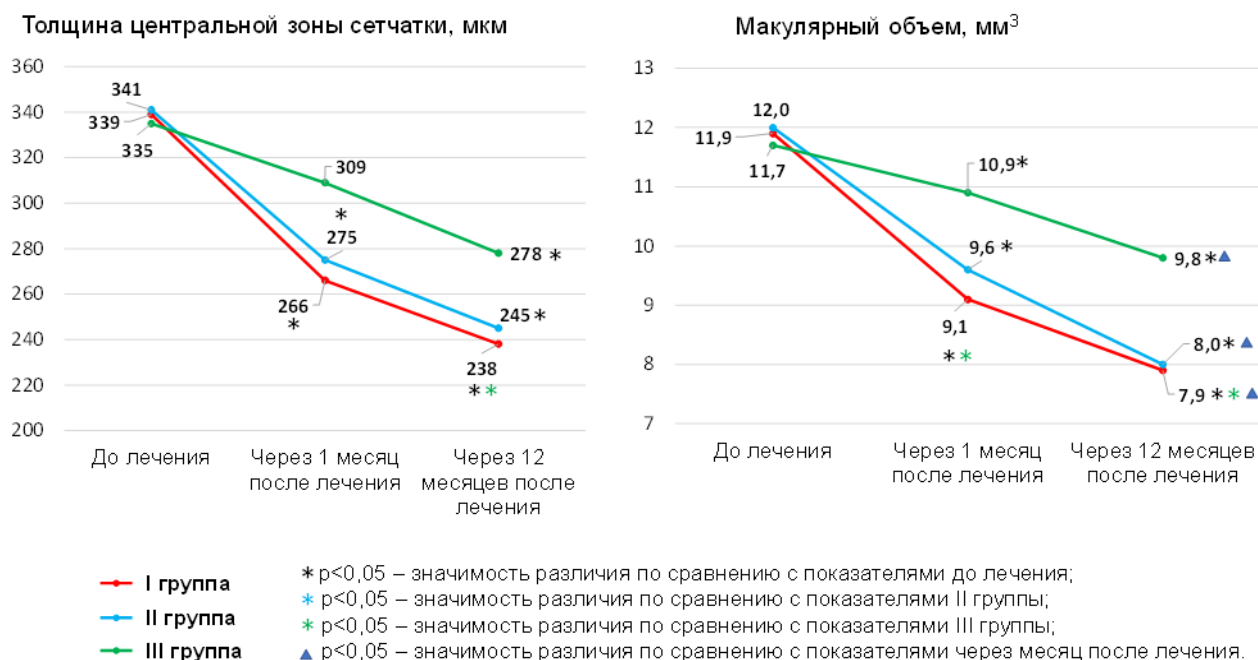


Рисунок 5 – Динамика морфометрических показателей постстромботического макулярного отека в различные периоды наблюдения

На рисунке 5 представлена динамика морфометрических показателей постстромботического макулярного отека в различные периоды наблюдения.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках исследовательской работы разработана комплексная программа реабилитации больных с посттромботическим макулярным отеком на основе использования лекарственного магнитофорезалидазы и эндоназального электрофореза ретиналамина при антиангиогенной терапии для улучшения результатов реабилитации.

В исследовании 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 магнитофорезалидазой; антиангиогенная терапия с комплексным применением лекарственного магнитофорезалидазой и эндоназального электрофореза ретиналамина, а так же условия перехода от лечения к динамическому наблюдению.

Разработанный алгоритм предусматривает эффективный патогенетический комплексный подход к купированию экссудативных и дегенеративных процессов в сетчатке, что позволяет в более короткие сроки приводить к регрессу макулярного отека, улучшать зрительные функции, значительно 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.

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

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 сочетанию 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 магнитофорезалидазы 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 витреальных экссудативных процессов отмечено у 96,6% пациентов данной группы, у 75,2 % пациентов с применением лекарственного магнитофорезалидазы 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 магнитофорезалидазы 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 магнитофорезалидазы 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 (К) 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 магнитофорезалидазой 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 магнитофорезалидазой 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кабардина Е.В.** Клинико-функциональные результаты ранибизумаб-терапии при посттромботической ретинопатии с макулярным отеком / **Е.В. Кабардина**, С.Н. Акулов, И.П.

Шурыгина, О.В. Башкова, С.А. Ковалев // Новые технологии в офтальмологии: материалы всероссийской научно-практической конференции. – Казань. – 2018. – С. 61–62.

2. **Кабардина Е.В.** Сравнительная оценка эффективности использования интравитреальных препаратов в терапии посттромботической ретинопатии / **Е.В. Кабардина**, И.П. Шурыгина // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37. – № 2. – С. 21–23.

3. **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.

4. **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.

5. **Кабардина Е.В.**, Шурыгина И.П., **Патент на изобретение № 2706303** «Способ определения показаний к проведению антиангиогенной терапии макулярного отека при посттромботической ретинопатии» от 15 ноября 2019 г.

6. **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.

7. **Кабардина Е.В.** Современные аспекты медицинской реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями глаза / И.П. Шурыгина, **Е.В. Кабардина**, С.Н. Акулов, М.К. Шуликова, А.Г. Егiazарова // Учебно - методическое пособие. – Ростов-на-Дону: Изд-во Рост ГМУ. – 2020. – 100 с.

8. **Кабардина Е.В.** Современные клинические аспекты окклюзий вен сетчатки / И.П. Шурыгина, **Е.В. Кабардина** // Учебно-методическое пособие. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ. – 2020. – 100 с.

9. **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.

10. **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.

11. **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.

12. **Кабардина Е.В., Шурыгина И.П., Смекалкина Л.В., 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» от 29 ноября 2022 г.**

13. **Кабардина Е.В.** Отдаленные результаты комплексного применения фармако-физиотерапевтических методов при антиангиогенной терапии макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией / Л.В. Смекалкина, И.П. Шурыгин, **Е.В. Кабардина** // **Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс].** – 2023. – №3.

14. **Кабардина Е.В.** Влияние экологии на эпидемиологический профиль сосудистых заболеваний глаз (обзор литературы)/ Е.В. Кабардина, И.П. Шурыгина, Л.В. Смекалкина // Сборник трудов XII Всероссийской научной конференции и молодежной школы-семинара «Экология 2023 – Море и человек». – 2023. – С. 180–186.

15. **Кабардина Е.В.** 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.

16. **Кабардина Е.В., Смекалкина Л.В., Шурыгина И.П., Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024663813 «Программа персонализированного физиотерапевтического лечения пациентов с посттромботическим макулярным отеком» от 11 июня 2024 г.**

17. **Кабардина Е.В.** Комплексная реабилитация пациентов после тромбоза верхне-височной ветви центральной вены сетчатки с применением физиотерапевтических методов лечения// Е.В. Кабардина, Л.В. Смекалкина, И.П. Шурыгина // Сборник тезисов VIII Всероссийского конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина». – 2025. – С.15–16.

18. **Кабардина Е.В.** Клинические и реабилитационные аспекты окклюзий вен сетчатки / **Е.В. Кабардина**, Л.В. Смекалкина, М.В. Наприенко, О.В. Хрипунова, И.П. Шурыгина // Учебное пособие. – М.: Издательство Сеченовского университета – 2025. – 60 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – антиангиогенная терапия

ИБВИА – интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза

МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения

МТфЛ – магнитофорез с лидазой

ОФИ – офтальмологический излучатель

ПтМО – посттромботический макулярный отек

ПТРП – посттромботическая ретинопатия

САН – самочувствие, активность, настроение

ТЦЗС – толщина центральной зоны сетчатки

ЭнЭфР – эндоназальный электрофорез с ретиналамином

VEGF – vascular endothelial growth factor