

## **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКО-ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ**

**Смекалкина Л.В.<sup>1</sup>, Шурыгина И.П.<sup>2</sup>, Кабардина Е.В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, e-mail: smekalkinal@bk.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: ir.shur@yandex.ru

<sup>3</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, e-mail: dockabardina@mail.ru

Посттромботическая ретинопатия – это индуцированный длительной ишемией симптомокомплекс, развивающийся в сетчатке через 1-3 месяца после острого нарушения кровообращения в венозном русле сетчатки. Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что макулярный отек является основной причиной снижения остроты зрения у больных с посттромботической ретинопатией. На сегодняшний день антиангиогенная терапия является основным методом при выборе тактики лечения посттромботического макулярного отека. Но не создано лекарственных препаратов, исключающих прогрессирование ишемических и дистрофических процессов в сетчатке при посттромботической ретинопатии в отдаленный период наблюдения. Поэтому для повышения эффективности и оптимизации офтальморееабилитации больных с патологией сетчатки и зрительного нерва стали широко применяться методы фармако-физиотерапии. Все большее внимание исследователей в последние годы обращено на эффективность применения лекарственного препарата ретиналамина с нейро- и ретинопротекторным механизмом действия у больных с офтальмопатологией. Под наблюдением находилось 180 больных (99 мужчин и 81 женщина) с посттромботическим макулярным отеком, в возрасте от 42 до 73 лет, которые перенесли тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки. Все больные были разделены на 3 группы. Первая группа (60 больных) получала комплексное лечение (антиангиогенная терапия, магнитофорез с лидазой, эндовазальный электрофорез с ретиналамином). Вторая группа (60 больных) получала комплексное лечение (антиангиогенная терапия, магнитофорез с лидазой). Третья группа (60 больных) получала антиангиогенную терапию. Срок наблюдения за больными составил 2 года. Комплексное применение фармако-физиотерапевтических методов с антиангиогенной терапией способствует профилактике неоваскуляризации сетчатки и возникновению витреоретинального тракционного синдрома в отдаленный период наблюдения до двух лет у больных с посттромботической ретинопатией.

Ключевые слова: посттромботический макулярный отек, антиангиогенная терапия, фармако-физиотерапия, электрофорез, ретиналамин.

## **LONG-TERM RESULTS OF COMPLEX APPLICATION OF PHARMACO-PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS IN ANTIANGIOGENIC THERAPY OF MACULAR EDEMA IN PATIENTS WITH POSTTHROMBOTIC RETINOPATHY**

**Smekalkina L.V.<sup>1</sup>, Shurygina I.P.<sup>2</sup>, Kabardina E.V.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, e-mail: smekalkinal@bk.ru;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: ir.shur@yandex.ru;

<sup>3</sup>State Budgetary Institution of the Rostov region "Rostov Regional Clinical Hospital", Rostov-on-Don, e-mail: dockabardina@mail.ru

Postthrombotic retinopathy is a symptom complex induced by prolonged ischemia that develops in the retina 1-3 months after acute circulatory disorders in the retinal venous bed. The social significance of the problem is due to the fact that macular edema is the main cause of decreased visual acuity in patients with postthrombotic retinopathy. To date, antiangiogenic therapy is the main method when choosing tactics for the treatment of postthrombotic macular edema. But no drugs have been created that exclude the progression of ischemic and dystrophic processes in the retina in postthrombotic retinopathy in the long-term follow-up period. Therefore, pharmaco-physiotherapy methods have become widely used to increase the effectiveness and optimize ophthalmorehabilitation of patients with retinal and optic nerve pathology. More and more attention of researchers in recent years has been paid to the effectiveness of the use of the drug retinalamine with a neuro- and

retinoprotective mechanism of action in patients with ophthalmopathy. There were 180 patients (99 men and 81 women) with postthrombotic macular edema aged 42 to 73 years who suffered thrombosis of the upper temporal branch of the central retinal vein. All patients were divided into 3 groups. The first group (60 patients) received complex treatment (antiangiogenic therapy, magnetophoresis with lidase, endonasal electrophoresis with retinalamine). The second group (60 patients) received complex treatment (antiangiogenic therapy, magnetophoresis with lidase). The third group (60 patients) received antiangiogenic therapy. The period of observation of patients was 2 years. The combined use of pharmaco-physiotherapeutic methods with antiangiogenic therapy contributes to the prevention of retinal neovascularization and the occurrence of vitreoretinal traction syndrome in the long-term follow-up period of up to two years in patients with postthrombotic retinopathy.

Keywords: postthrombotic macular edema, antiangiogenic therapy, pharmaco-physiotherapy, electrophoresis, retinalamine.

Посттромботическая ретинопатия – это индуцированный длительной ишемией заднего отрезка глаза симптомокомплекс, состоящий: из артериовенозных шунтов, сосудистых коллатералей, микроаневризм, неоваскуляризации сетчатки, отека макулы и экссудатов, и развивающийся в сетчатке через 1-3 месяца после острого нарушения кровообращения в венозном русле сетчатки [1].

По данным мировой статистики, тромбозами вен сетчатки страдают около 16,4 миллиона человек, из них примерно 13,9 миллиона человек страдают тромбозами ветвей центральной вены сетчатки и 2,5 миллиона человек – тромбозами центральной вены сетчатки [2; 3].

Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что макулярный отек является основной причиной снижения остроты зрения у больных с посттромботической ретинопатией [4].

Посттромботическая ретинопатия с макулярным отеком относится к сосудистым заболеваниям глаза, сопровождающимся патологическим ростом новообразованных сосудов, как в сетчатке, так и за ее пределами. Вследствие этого на сегодняшний день антиангиогенная терапия рассматривается как метод «первого эшелона» при выборе тактики лечения больных с посттромботическим макулярным отеком [1].

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

В последние два десятилетия для повышения эффективности и оптимизации офтальмореконструкции больных с патологией сетчатки и зрительного нерва стали широко применяться фармако-физиотерапевтические методы (лекарственный магнитофорез, фонофорез, электрофорез и др.) [5-7]. Кроме того, в последние годы все большее внимание исследователей обращено на применение лекарственного препарата ретиналамина с нейро- и ретинопротекторным механизмом действия на примере больных с глаукомой. Авторы отмечают, что применение этого препарата приводит к стабилизации глаукомной

оптиконеуропатии, по данным оптической когерентной томографии сетчатки и компьютерной периметрии на протяжении 24 месяцев наблюдения, что, бесспорно, отражается, по мнению авторов, на качестве зрения и жизни больных с глаукомой [8].

Цель исследования заключалась в научном обосновании применения лекарственного электрофореза ретиналамина в комплексном лечении посттромботического макулярного отека и профилактики поздних осложнений у больных с посттромботической ретинопатией.

### **Материал и методы исследования**

В рамках представленной работы находилось под наблюдением в офтальмологическом отделении ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» 180 больных (180 глаз) с посттромботической ретинопатией и макулярным отеком в возрасте от 42 до 73 лет (средний возраст составил  $52,1 \pm 3,1$  года), из них 99 (55%) мужчин и 81 (45%) женщина, которые перенесли тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки.

В зависимости от выбора схемы лечения посттромботического макулярного отека все больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по половому и возрастному признаку.

Первая группа (основная) состояла из 60 больных (60 глаз) с посттромботическим макулярным отеком, которым было проведено расширенное комплексное лечение: стандартная антиангиогенная терапия в виде интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг, а также курс лекарственного магнитофореза с лидазой (МТфЛ) и курс эндоназального электрофореза с ретиналамином (ЭнЭфР).

Вторая группа (сравнения) состояла из 60 больных (60 глаз) с посттромботическим макулярным отеком, которым было проведено комплексное лечение: стандартная антиангиогенная терапия в виде интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг и курс лекарственного магнитофореза с лидазой (МТфЛ).

Третья группа (контроль) состояла из 60 больных (60 глаз) с посттромботическим макулярным отеком, которым проводили стандартную антиангиогенную терапию в виде интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг. Срок наблюдения за больными составил 2 года.

В таблице 1 представлен количественный состав исследуемых глаз в различные сроки наблюдения.

Таблица 1

Количественный состав исследуемых глаз в различные сроки наблюдения

Группа	Сроки наблюдения	
	1 год (Абс. число глаз)	2 год (Абс. число глаз)
Первая	60	52

Вторая	60	58
Третья	60	60
Всего	180	170

Процедуру МТфЛ проводили с помощью магнитотерапевтического аппарата «ПОЛИМАГ-02» (Россия). 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 обычно назначали 10–15 процедур ежедневно.

ЭнЭфР проводился на аппарате «Поток-1» (Россия): больному размещали в средние носовые ходы раздвоенный одноразовый электрод (анод), пропитанный 0,25% раствором ретиналамина. Второй электрод (катод) располагался в области 1-3 шейных позвонков. Сила тока по индивидуальной переносимости составляла от 0,6 до 1 мА при общей продолжительности процедуры от 3 до 15 минут, с пошаговым увеличением продолжительности процедуры. На курс лечения обычно назначали 10–15 процедур ежедневно.

Всем больным проводили детальное комплексное офтальмологическое обследование, которое включало: визометрию без коррекции и с коррекцией, биомикроскопию, тонометрию, компьютерную периметрию, офтальмоскопию с осмотром глазного дна трехзеркальной линзой Гольдмана, ультразвуковую биометрию и оптическую когерентную томографию сетчатки.

На выполнение настоящего исследования имелось положительное заключение локального независимого этического комитета.

Обработку полученных данных проводили с использованием программы для статистического анализа результатов Statistica 12.0 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения непрерывных показателей предпринимали с помощью критерия Шапиро - Уилка. Сравнение между долями проводили 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.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В таблице 2 представлен сравнительный анализ клинического исхода отдаленного периода наблюдения (до двух лет) у больных с посттромботической ретинопатией в трех группах.

В первой группе только у 5 (9,6%) больных отмечались поздние осложнения переднего и заднего отрезков глаза. Во второй группе количество развития поздних осложнений было больше по сравнению с первой группой – у 14 (24,1%) больных. Самое большое количество поздних осложнений по сравнению с двумя вышеперечисленными группами (1 и 2) отмечалось у больных третьей группы – 42 (70%). Частота наличия поздних осложнений между группами 1 и 3, а также между группами 2 и 3 имела статистически значимые различия ( $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ), между группами 1 и 2 различия приближались к порогу статистической значимости ( $p_{1-2} = 0,08$ ).

Единичные случаи ретромбоза в отдаленный период (до 2 лет) отмечались только во второй и третьей группах (табл. 2).

Таблица 2

Клинический исход отдаленного периода наблюдения (до 2 лет) у больных с посттромботической ретинопатией

Группа	Поздние осложнения				Ретромбоз			
	Отсутствуют		Наличие		Отсутствуют		Наличие	
	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%
Первая группа (n=52)	47	90,4	5	9,6	52	100	0	0
Вторая группа (n=58)	44	75,9	14	24,1	57	98,3	1	1,7
Третья группа (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:  $p_{1-2}$  – значимость различий первой и второй группы;  $p_{1-3}$  – значимость различий второй и третьей группы;  $p_{2-3}$  – значимость различий первой и третьей группы.

В таблице 3 представлена сравнительная оценка частоты наличия осложнений со стороны переднего отрезка глаза в отдаленный период (до 2 лет) у больных с посттромботической ретинопатией в трех группах. Частота встречаемости офтальмоскопических симптомов - неоваскуляризация радужки и угла передней камеры во всех трех группах мало различалась между собой. Неоваскулярная глаукома отмечалась только

у 2 (3,3%) больных в третьей группе. Наши данные имеют сходное значение с аналогичными клиническими наблюдениями, опубликованными в литературных источниках [3; 4].

Таблица 3

Частота осложнений переднего отрезка глаза в отдаленный период наблюдения (до 2 лет) у больных с посттромботической ретинопатией

Осложнения переднего отрезка глаза	Первая группа (n=52)		Вторая группа (n=58)		Третья группа (n=60)		P
	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	
Неоваскуляризация радужки	1	1,9	2	3,4	3	5	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,62$
Неоваскуляризация 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:  $p_{1-2}$  – значимость различий первой и второй группы;  $p_{1-3}$  – значимость различий второй и третьей группы;  $p_{2-3}$  – значимость различий первой и третьей группы.

В таблице 4 представлена сравнительная оценка частоты осложнений со стороны заднего отрезка глаза в отдаленный период наблюдения (до 2 лет) у больных с посттромботической ретинопатией в трех группах. Была проведена сравнительная оценка частоты развития следующих поздних осложнений: персистирующего макулярного отека, неоваскуляризации сетчатки, гемофтальма и витреоретинального тракционного синдрома у больных с посттромботической ретинопатией в зависимости от проводимых схем лечения.

Таблица 4

Частота осложнений заднего отрезка глаза в отдаленный период наблюдения (до 2 лет) у больных с посттромботической ретинопатией

Осложнения заднего отрезка глаза	Первая группа (n=52)		Вторая группа (n=58)		Третья 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:  $p_{1-2}$  – значимость различий первой и второй группы;  $p_{1-3}$  – значимость различий второй и третьей группы;  $p_{2-3}$  – значимость различий первой и третьей группы.

Как видно из таблицы 4, у больных третьей группы чаще регистрировались следующие осложнения заднего отрезка глаза: персистирующий макулярный отек и гемофтальм, однако существенных различий между тремя группами отмечено не было. Однако у существенно большего количества больных третьей группы отмечалась неоваскуляризация сетчатки по сравнению с первой группой ( $p_{1-3}=0,010$ ), и значимо чаще у больных третьей группы отмечалось развитие витреоретинального тракционного синдрома по сравнению с первой и второй группами ( $p<0,001$ ) в отдаленный период наблюдения (до 2 лет).

### **Заключение**

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что применение эндоназального электрофореза с ретиналамином в комплексном лечении посттромботического макулярного отека у больных с посттромботической ретинопатией позволяет в отдаленный период наблюдения до 2 лет существенно снизить риск развития поздних осложнений в основном заднего отрезка глаза и ретромбоза.

Также было выявлено, что расширенное комплексное применение фармакофизиотерапевтических методов на фоне антиангиогенной терапии способствует профилактике развития неоваскуляризации сетчатки и снижает риск возникновения витреоретинального тракционного синдрома в отдаленный период наблюдения до 2 лет у больных с посттромботической ретинопатией.

Результаты проведенного исследования научно обосновали целесообразность применения эндоназального электрофореза с ретиналамином в комплексном лечении

посттромботического макулярного отека и профилактики поздних осложнений у больных с посттромботической ретинопатией.

### Список литературы

1. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д., Коскин С.А., Ян А.В., Куликов А.Н., Мальцев Д.А., Бутикова О.В., Давыдова В.В., Жукова К.Е. Антиангиогенная терапия в офтальмологии. СПб.: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 2013. 292 с.
2. Мошетьова Л.К., Ушарова С.А., Симонова С.В., Туркина К.И. Современные представления об особенностях эпидемиологии окклюзии ретинальных вен // Клиническая офтальмология. 2021. № 21 (2). С. 86–89. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-86-89.
3. Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R. V. et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study // Ophthalmology. 2011. Vol. 118 (8). P. 1594-1602. DOI: 10.1016/j.opthta.2011.02.022 .
4. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки: методические рекомендации. СПб., 2017. 82 с.
5. Юрова О.В., Соловьев Я.А., Кончугова Т.В. Результаты применения преформированных физических факторов в восстановительном лечении язвенных дефектов роговицы // Вестник восстановительной медицины. 2021. № 20 (4). С. 126-132. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-4-126-132.
6. Шурыгина И.П., Хаджиева М.Р. Влияние инфракрасной низкоинтенсивной лазерной терапии на состояние орбитального кровотока у детей с прогрессирующей близорукостью // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2009. № 5. С. 37-39.
7. Кургузова А.Г., Юсеф Ю., Смирнова Т.В., Корчажкина Н.Б., Дракон А.К., Шелудченко В.М. Возможности фармако-физиотерапевтических методов при лечении сосудистой формы оптической нейропатии // Курортная медицина. 2022. № 3. С. 62-68. DOI: 10.51871/2304-0343\_2022\_3\_62.
8. Страхов В.В., Егоров Е.А., Еричев В.П., Ярцев А.В., Петров С.Ю., Дорофеев Д.А. Влияние длительной ретинопротекторной терапии на прогрессирование глаукомы по данным структурно-функциональных исследований // Вестник офтальмологии. 2020. № 136 (5). С. 58-66. DOI: 10.17116/oftalma202013605158.