

УДК 616.145.154-005.6-02-007.272-08

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-94-101

Для цитирования: Крылова А.А., Кривошеина О.И., Уразова О.И. Экспериментальное обоснование эффективности «массажа» ретинальных вен для лечения окклюзии вен сетчатки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 94–101.

Экспериментальное обоснование эффективности «массажа» ретинальных вен для лечения окклюзии вен сетчатки

Крылова А.А., Кривошеина О.И., Уразова О.И.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель работы: на экспериментальной модели фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей оценить эффективность лечения окклюзии вен сетчатки с применением «массажа» ретинальных вен.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 кроликах породы шиншилла (30 глаз) массой 1,5–2,0 кг. На первом этапе эксперимента всем животным моделировали фотоиндуцированный тромбоз при помощи лазерного облучения ретинальных вен в течение 0,3–0,4 с при плотности воздействия 200 Дж/см² и длине волны 662 нм после введения фотодитазина в дозе 2,5 мг/кг массы.

На втором этапе эксперимента животных разделяли на основную группу и группу сравнения в зависимости от метода лечения: 15 животным основной группы выполняли «массаж» пораженной ретинальной вены в виде 5–7 движений силиконовым наконечником скрапера Тапо, 15 животным группы сравнения эпиретинально вводили рекомбинантную проурокиназу в дозе 500 международных единиц (МЕ).

Результаты. Формирование пристеночного тромба при моделировании фотоиндуцированной окклюзии ретинальных вен в эксперименте приводит к замедлению перфузии в пораженном сосуде на $(8,0 \pm 2,5)$ с (по данным флуоресцентной ангиографии), увеличению толщины центральных отделов сетчатки на $(70,2 \pm 9,7)$ мкм (по данным оптической когерентной томографии), появлению извитости и неравномерности просвета вен сетчатки, обширных плазмо- и геморрагий (по данным офтальмоскопии). На модели тромбоза ретинальных вен апробирован новый метод лечения окклюзии вен сетчатки, показавший значительную эффективность. Установлено, что применение «массажа» пораженной ретинальной вены сокращает время венозной перфузии и в 1,45 раза ускоряет резорбцию отека центральных отделов сетчатки по сравнению с ферментным тромболизисом.

Выводы. «Массаж» ретинальных вен является эффективным методом лечения окклюзии вен сетчатки и не сопровождается повреждением хориоретинальных структур во время манипуляции.

Ключевые слова: тромбоз, окклюзия вен сетчатки, «массаж» ретинальных вен.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей составляет 0,8 и 4,42 случая на 1 000 че-

ловек соответственно [1]. Однако, несмотря на низкий уровень заболеваемости, сложно переоценить медико-социальную значимость окклюзии вен сетчатки как патологии, потенциально приводящей к значительному и необратимому снижению зрительных функций [2, 3]. Согласно статистическим данным, при неишемической форме

✉ Крылова Анна Андреевна, e-mail: krilovane@yandex.ru.

обтурации ретинальных вен острота зрения восстанавливается до 0,5 только у половины пациентов, тогда как при ишемическом тромбозе ЦВС и ее ветвей даже на фоне лечения зрительные функции редко достигают 0,1, составляя сотые и тысячные [4–6]. Учитывая, что причины окклюзии ретинальных вен сетчатки носят системный характер [7–13], а данная патология является предиктором более серьезных кардиоваскулярных заболеваний в будущем [14–18], возникает необходимость детального изучения патогенеза тромбоза ЦВС и ее ветвей для разработки новых методов лечения обтурации вен сетчатки.

Цель работы – изучить особенности проявлений экспериментального фотоиндуцированного *in vivo* тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей и на основе выявленных нарушений оценить эффективность лечения окклюзии вен сетчатки с применением «массажа» ретинальных вен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 30 кроликах породы шиншилла (30 глаз) массой 1,5–2,0 кг. На первом этапе эксперимента для анализа проявлений окклюзии вен сетчатки всем животным моделировали фотоиндуцированный тромбоз ЦВС и ее ветвей по Д.С. Велибековой [19]. На втором этапе исследования апробировали новый метод хирургического лечения обтурации вен сетчатки, разработанный на основе выявленных закономерностей тромбоза ЦВС и ее ветвей, и проводили оценку его эффективности в сравнении с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы в дозе 500 международных единиц (МЕ).

Для воспроизведения фотоиндуцированной модели тромбоза ЦВС и ее ветвей [19] в условиях операционной под общим наркозом всем животным внутривенно вводили фотодитазин в дозе 2,5 мг/кг массы. Через 15 мин после инфузии препарата проводили лазерное облучение ретинальных вен правых глаз кроликов с использованием аппарата «АЛОД-Алком» («Алком-Медика», г. Санкт-Петербург) в течение 0,3–0,4 с при плотности воздействия 200 Дж/см² и длине волны 662 нм [19].

Данная модель тромбоза ретинальных вен сетчатки максимально приближена к реальным условиям возникновения окклюзии ЦВС и ее ветвей [19]. Тромбообразование в ретинальных сосудах инициируется повреждением мембран эндотелиоцитов синглетным кислородом, образующимся при фотохимической реакции во время

лазерного воздействия, а не за счет нарушения целостности всей толщи сосудистой стенки, как при лазеркоагуляционной модели тромбоза ветви [19, 20]. Свободные кислородные радикалы также повреждают мембраны тромбоцитов, повышая их склонность к агрегации, вызывают деструкцию цитолеммы эндотелиоцитов, индуцируют эндотелиальную дисфункцию, запуская процесс фибринообразования по внешнему пути гемостаза, активируют перекисное окисление липидов, что потенцирует повреждение мембраны тромбоцитов и эндотелиоцитов [21, 22]. Аналогичные изменения в организме наблюдаются при гиперкоагуляции вследствие активации свободнорадикального окисления у пациентов, страдающих дислипидемией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, злокачественными новообразованиями [23]. Другими преимуществами фотоиндуцированной модели окклюзии вен сетчатки являются дозируемость, малотравматичность, адекватность клинических проявлений и простота проведения манипуляции [19]. Выбор фотодитазина обусловлен высокой фотохимической активностью, достигаемой введением низкой дозы препарата (0,8 мг/кг), высоким квантовым выходом синглетного кислорода – 75%, низкой световой токсичностью и полным отсутствием темновой токсичности, в отличие от ранее применявшихся фотосенсибилизаторов фталоцианинового ряда [24].

На втором этапе эксперимента, через 3 сут после развития окклюзии ретинальных вен, в зависимости от планируемого лечения животные были разделены на две группы: основную и группу сравнения. В условиях операционной кроликам основной группы (15 животных) выполняли «массаж» пораженной ретинальной вены правых глаз в виде 5–7 касательных движений силиконовым наконечником скраппера Тапо вдоль сосудистого ствола от дистального отдела к проксимальному. Животным группы сравнения (15 кроликам) эпиретинально вводили 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

До лечения, через 1, 7, 14, 21 сут после операции животным обеих групп выполняли офтальмоскопию; до лечения, через 7, 21 сут после вмешательства проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ), флуоресцентную ангиографию (ФАГ), а также из эксперимента выводили по пять животных с последующей энуклеацией, фиксацией полученного материала и окраской гематоксилином и эозином для световой микроскопии под 50-, 200- и 400-кратным увеличением. Забой экспериментальных животных на

всех этапах эксперимента осуществляли с соблюдением правил и норм Европейского общества (86/609ЕЕС) и Хельсинской декларации.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Нормальность распределения показателей проверялась при помощи кривой Гаусса и критерия Шапиро – Уилка. Анализ переменных, имеющих нормальное распределение, осуществлялся с помощью *t*-критерия Стьюдента, при малой выборке использовался точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Статистически значимыми различия считали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Офтальмоскопическая картина тромбоза ЦВС и ее ветвей отмечалась у всех животных уже на 3-и сут после моделирования окклюзии ретинальных вен: обнаруживались извитость и неравномерность просвета вен сетчатки, обширные плазмо- и гемorragии, окружавшие отечный диск зрительного нерва (ДЗН).

Данные офтальмоскопии подтверждались результатами ОКТ: у всех животных определялись участки отслойки нейрорепителлия за счет интерстициального отека и гемorragий вблизи ДЗН и увеличение толщины центральных отделов сетчатки до 270 мкм при нормальных показателях интактной сетчатки кроликов до 132 мкм [25].

Гистологические исследования, проведенные на 3-и сут после моделирования тромбоза ЦВС и ее ветвей, позволили верифицировать окклюзию ретинальных вен. В 100% случаев (у 10 животных) при световой микроскопии в просвете венулы обнаруживался смешанный тромб, занимающий, как правило, больше половины просвета сосуда (рис.). Тромбы ретинальных вен состояли из агрегированных эритроцитов, тромбоцитов, волокон свернувшегося фибрина, ближе к периферии обнаруживались глыбки пикнотичных ядер лейкоцитов. Регистрировались выраженный отек центральных отделов сетчатки, диапедез форменных элементов крови в толщу ретинальной ткани.

Данные ФАГ также подтверждали факт тромбообразования в ЦВС и ее ветвях. Исследования, проведенные на 3-и сут после воспроизведения окклюзии ретинальных вен, выявили увеличение времени венозной перфузии, неравномерность контрастирования вен, зернистость кровотока, экстравазаль-

ный выход флуоресцеина. У 70,0% животных (у 21 из 30 кроликов) пораженная вена сетчатки не заполнялась контрастом, отсутствовала перфузия в ретинальных капиллярах на границах ишемических

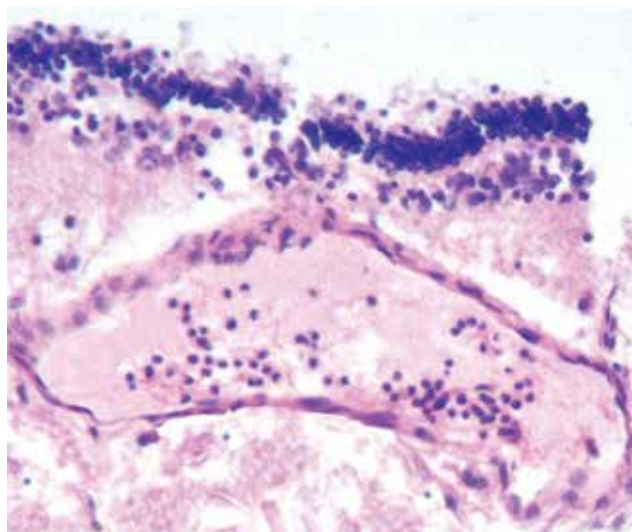


Рисунок. Фотоиндуцированный тромб ретинальной вены, 3-и сут после моделирования заболевания. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$
Figure. Photo-induced thrombus of the retinal vein, 3rd day after modeling the disease. Staining with hematoxylin and eosin, 400x magnification

зон, что свидетельствовало о формировании ишемического тромбоза вен сетчатки.

После инструментального и морфологического подтверждения развития тромбоза ретинальных вен при его моделировании *in vivo* переходили ко второму этапу эксперимента, в ходе которого апробировали новый метод хирургического лечения обтурации вен сетчатки путем «массажа» пораженного сосуда и проводили оценку его эффективности в сравнении с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы.

Согласно данным офтальмоскопии, уже на 7-е сут после проведения «массажа» ретинальных вен в основной группе в 86,7% случаев (у 13 из 15 животных) регистрировался лизис гемorragий, тогда как в группе сравнения рассасывание кровоизлияний отмечалось только у 66,7% (у 10 из 15) животных. Кроме того, через 7 сут после вмешательства в основной группе было зафиксировано уменьшение отека центральных отделов сетчатки и ДЗН, в то время как в группе сравнения резорбция отека возникала только через 2 нед после лечения. Полное рассасывание отека ДЗН и нормализация толщины прилегающей сетчатки происходили на 14-е сут в основной группе и на 21-е сут в группе сравнения.

Показатели ОКТ коррелировали с данными офтальмоскопической картины. До лечения у животных обеих групп отмечалось увеличение толщины центральных отделов сетчатки на (70,2 ± 9,7) мкм. На 7-е сут после операции развивались признаки резорбции отека центральных от-

делов сетчатки, происходившей более быстрыми темпами в основной группе (табл. 1). На 21-е сут после вмешательства у 80,0% животных основной группы и лишь у 60,0% животных группы сравнения толщина сетчатки достигла нормальных значений.

Т а б л и ц а 1

Динамика изменений толщины центральных отделов сетчатки у экспериментальных животных в зависимости от метода лечения, мкм, $M \pm m$			
Группа исследования	До лечения	Сроки после лечения, сут	
		7	21
Основная группа	210,1 ± 50,3	192,6 ± 31,4 $p_1 = 0,044$	140,2 ± 15,2 $p_1 = 0,039$
Группа сравнения	224,5 ± 55,1	208,9 ± 38,8 $p_1 = 0,035$	189,3 ± 19,0 $p_1 = 0,030, p_2 = 0,049$

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными – p_1 , по сравнению с показателями у животных основной группой – p_2 .

При сравнительном анализе показателей ФАГ выявлена значительная эффективность «массажа» ретинальных вен. Уже на 7-е сут после операции у животных основной группы уменьшалась экстравазация флуоресцеина, а также сокращалось время венозной перфузии в 1,4 раза по сравнению с исходными данными (табл. 2). На 21-е сут отмечалось восстановление проходимости тромбированного сосуда с нормализацией показателей ФАГ. В группе сравнения на 7-е сут после вмешательства время венозной перфузии

сокращалось в 1,3 раза по сравнению с данными до лечения, однако контрастирование пораженной вены сетчатки отмечалось только в 73,3% случаев (у 11 животных). Кроме того, к моменту завершения эксперимента у животных группы сравнения время венозной перфузии было больше, чем в основной группе (см. табл. 2). У одного кролика группы сравнения обнаруживалась облитерация тромбированной ретинальной вены, вследствие чего перфузия так и не была восстановлена.

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей ФАГ у экспериментальных животных в зависимости от метода лечения, с				
Исследуемая фаза ФАГ	Группа животных	До лечения	Сроки наблюдения, сут	
			7	21
Ранняя ретиновенозная фаза	основная	20,83 ± 3,01	15,14 ± 2,47 $p_1 = 0,042$	10,21 ± 0,49 $p_1 = 0,046$
	сравнения	21,02 ± 3,52	19,01 ± 3,52 $p_1 = 0,039$	11,54 ± 0,50 $p_1 = 0,045, p_2 = 0,037$
Время ретиновенозной перфузии	основная	13,04 ± 3,04	9,04 ± 2,02 $p_1 = 0,030$	5,03 ± 0,52 $p_1 = 0,041$
	сравнения	13,51 ± 2,48	10,46 ± 2,51 $p_1 = 0,041$	6,01 ± 0,48 $p_1 = 0,038, p_2 = 0,047$

Проведенные гистологические исследования также показали эффективность нового метода лечения окклюзии ретинальных вен. До хирургического вмешательства у животных обеих групп обнаруживался тромб, занимающий $1/2$ – $3/4$ просвета сосуда. На 7-е сут после операции у животных основной группы просвет пораженного сосуда был заполнен рыхлыми тромботическими массами, однако ни в одном случае их плотного

прикрепления к стенке сосуда не отмечалось, тогда как в группе сравнения в 26,7% случаев (у четырех кроликов) просвет сосуда был obturated тромбом. На 21-е сут после операции отмечалась полная резорбция пре- и интратретиальных геморрагий, отека сетчатки и ДЗН. В группе сравнения на 21-е сут выявлялись значительное рассасывание плазмо- и геморрагий, уменьшение отека сетчатки и ДЗН, однако у одного кролика

регистрировалась облитерация ретинальной вены. Необходимо отметить, что ни в одном случае не найдено слущенных эндотелиоцитов в просвете сосуда или нарушения гистоархитектоники ткани сетчатки, которые являются признаком ятрогенного повреждения сосудов сетчатки или следствием биологической реакции ткани в ответ на их повреждение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные гистологические исследования позволили выявить, что клеточный состав тромба, образующегося при моделировании окклюзии ретинальных вен, был смешанным – помимо эритроцитов и тромбоцитов, обнаруживалось большое количество лейкоцитов. Согласно данным литературы [22], арахидоновая кислота, образующаяся при гидролизе мембранных фосфолипидов фосфолипазой А₂, метаболизируется с образованием 12-гидроперокси- и гидроксиэйкозотетраеновых жирных кислот НРЕТЕ и 12-НЕТЕ, усиливающих активацию и агрегацию тромбоцитов, а также улучшающих взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов.

При физиологическом тромбообразовании данный механизм, с одной стороны, позволяет остановить кровотечение в более короткие сроки, однако при патологии выделяемые активированными лейкоцитами цитокины опосредуют увеличение размеров тромба и усиливают его адгезию к стенке сосуда [22]. С другой стороны, лейкоциты клеточной агрегации тромба при взаимодействии «тромбоцит – лейкоцит» выделяют медиаторы воспаления (простагландины Е₂ и I_b2, IL-1, IL-6, VEGF и др.), которые, помимо индукции воспалительной реакции с развитием классических местных проявлений (*rubor, tumor, color, dolor, functio laesa*), стимулируют продукцию прокоагулянтов. Так, например, IL-6 увеличивает концентрацию фибриногена в плазме и усиливает продукцию ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) [22]. Таким образом, тромбообразование характеризуется не только присущими данному процессу биохимическими и морфологическими реакциями, но и дополняется эффектами медиаторов воспаления с развитием отека центральных отделов сетчатки при окклюзии ЦВС и ее ветвей, что подтверждается при экспериментальном моделировании фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен. Следовательно, эвакуация тромба в ранние сроки заболевания при проведении «массажа» ретинальных вен, помимо очевидного эффекта – восстановления гемодинамики пора-

женного сосуда, может предупреждать либо значительно уменьшать проявления отека сетчатки в центральных отделах глазного дна, встречающегося в 60–100% случаев тромбоза ЦВС и ее ветвей в клинической практике [4].

Результаты исследований, полученных на втором этапе эксперимента, показали эффективность предложенного метода лечения окклюзии ретинальных вен. Проведение «массажа» пораженной вены сетчатки позволяет достичь более быстрого восстановления гемодинамики в тромбированном сосуде, что подтверждается данными ФАГ и ОКТ (см. табл. 1, 2). Согласно полученным данным, применение нового метода хирургического лечения обтурации ретинальных вен сокращает время венозной перфузии (по сравнению с ферментным тромболитисом) и способствует более быстрой (в 1,45 раза) резорбции отека центральных отделов сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспроизведение фотоиндуцированного тромбоза ЦВС и ее ветвей в эксперименте *in vivo* сопровождается развитием характерных для данного патологического процесса нарушений кровотока в венозном отделе микроциркуляторного русла сетчатки и изменений в заднем полюсе глазного яблока. Применение «массажа» ретинальной вены способствует восстановлению гемодинамики в пораженном сосуде, нормализации времени ретиновенозной перфузии по данным ФАГ, ускорению резорбции отека и кровоизлияний сетчатки по данным ОКТ и офтальмоскопии. Результаты морфологического и инструментального методов исследования подтверждают эффективность и безопасность применения нового метода хирургического лечения окклюзии ретинальных вен.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке грантов Президента РФ для молодых ученых № МК-2650.2012.7 за 2012–2013 гг. и № МД-6207.2016.7 за 2016–2017 гг.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при СибГМУ (регистрационный № 3506 от 11.11.2013 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H., Wong T.Y. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 Feb.; 117 (2): 313–319.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
- Либман Е.С., Калеева Э.В. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология*. 2012; 5: 24–26. [Liebman E.S., Kaleeva E.V., Ryazanov D.P. Complex characterization of disability due to ophthalmology in the Russian Federation. *Rossiyskaya oftalmologiya – Russian ophthalmology*. 2012; 5: 24–26 (in Russ.)].
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. *Актуальные вопросы офтальмологии*. 2007; 2: 12–19. [Libman Ye.S., Shakhova Ye.V. The state and dynamics of blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Aktualnyye voprosy oftalmologii – Actual Questions of Ophthalmology*. 2007; 2: 12–19 (in Russ.)].
- Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: Изд-во Н-Л, 2010: 112. [Tultseva S.N., Astakhov Yu.S. Retinal veins occlusion (etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment). Spb.: N-L Publ., 2010: 112 (in Russ.)].
- Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 1997; Apr. 115(4): 486–491.
- Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L., Mitchell P., Cheung N., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wang J.J., Wong T.Y. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; Jun. 117 (6): 1094–1101. e5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058.
- Hayreh S.S. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*. 2014; Jul. 41: 1–25. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.04.001.
- Glueck C.J., Hutchins R.K., Jurantee J., Khan Z., Wang P. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion. *Clin. Ophthalmol.* 2012; 6: 1377–1384. DOI: 10.2147/OPTH.S34627.
- Тульцева С.Н. Гипергомоцистеинемия – основной фактор риска развития ишемического тромбоза вен сетчатки. *Медицинские науки*. 2008; 6: 8–16. [Tultseva S.N. Hyperhomocysteinemia is the main risk factor for the development of ischemic thrombosis of retinal veins. *Meditsinskiye Nauki – Medical Sciences*. 2008; 6: 8–16 (in Russ.)].
- Glueck C.J., Bell H., Vadlamani L., Gupta A., Fontaine R.N., Wang P., Stroop D., Gruppo R. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1999; Jan. 117 (1): 43–49. DOI:10.1001/archophth.117.1.43.
- Recommendations from the EGAPP Working Group: Routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. *Genet. Med.* 2011; Jan. 13 (1): 67–76. DOI:10.1097/GIM.0b013e3181f8e46f.
- Schockman S., Glueck C.J., Hutchins R.K., Patel J., Shah P., Wang P. Diagnostic ramifications of ocular vascular occlusion as a first thrombotic event associated with factor V Leiden and prothrombin gene heterozygosity. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 591–600. DOI: 10.2147/OPTH.S80714.
- Risse F., Frank R.D., Weinberger A.W. Thrombophilia in patients with retinal vein occlusion: a retrospective analysis. *Ophthalmologica*. 2014; 232 (1): 46–52. DOI: 10.1159/000360013.
- Khan Z., Almeida D.R., Rahim K., Belliveau M.J., Bona M., Gale J. 10-Year Framingham risk in patients with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Ophthalmol.* 2013; Feb. 48 (1): 40–45. e1. DOI: 10.1016/j.jcjo.2012.08.017.
- Martin S.C., Butcher A., Martin N., Farmer J., Dobson P.M., Bartlett W.A., Jones A.F. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; Jul. 86 (7): 774–776. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bjo.86.7.774.
- Capua M.D., Minno M.N., Guida A., Loffredo M., Cuccaro C., Coppola A., Izzo R., Palmieri N.M., Crispo A., Cerbone A.M., Minno G.D. Coronary artery disease, cerebral non-fatal ischemic stroke in retinal vein occlusion: an 8-yr follow-up. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012; Jan. 22 (1): 23–27. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.03.008.
- Cugati S., Wang J.J., Knudtson M.D., Rochtchina E., Klein R., Klein B.E., Wong T.Y., Mitchell P. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007; Mar. 114 (3): 520–524. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.06.061.
- Lee J., Kim S.W., Lee S.C., Kwon O.W., Kim Y.D., Byeon S.H. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; Jun. 157 (6): 1231–1238. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.01.033.
- Велибекова Д.С. Экспериментальная модель фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012: 22. [Velibekova D.S. Experimental model of photoinduced thrombosis of the branch of the central vein of the retina: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2012: 22 (in Russ.)].
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.А., Каплан М.А., Пономарев Г.В. Сравнительное изучение фотодинамических эффектов фотосенсибилизаторов хлоринового ряда на интактной сетчатке экспериментальных животных. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2006; 6 (2): 55–59. [Belyu Yu.A., Te-

- reshchenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A., Ponomarev G.V. A comparative study of the photodynamic effects of chlorine-type photosensitizers on the intact retina of experimental animals. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftalmologiya – Refractive Surgery and Ophthalmology*. 2006; 6 (2): 55–59 (in Russ.).
21. Сушкевич Н.Г. Патологические системы гемостаза при тромбофилиях. Патогенез. 2008; 6 (4): 4–23. [Sushkevich N.G. Pathological systems of hemostasis in thrombophilia. *Patogenez – Pathogenesis*. 2008; 6 (4): 4–23 (in Russ.).]
22. Muller G., Goettsch C., Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Haemostaseologie*. 2007; 27 (1): 5–12.
23. Podrez E.A., Byzova T.V., Febbraio M., Salomon R.G., Ma Y., Valiyaveetil M., Poliakov E., Sun M., Paula J., Finton P.J., Curtis B.R., Chen J., Zhang R., Silverstein R.L., Hazen S.L. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. *Nat. Med.* 2007; Sep. 13 (9): 1086–1095. DOI: 10.1038/nm1626.
24. Wilson C.A., Hatchell D.L. Photodynamic retinal vascular thrombosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991; 32: 2357–2365.
26. Alkin Z., Kashani A.H., Lypez-Jaime G.R., Ruiz Garcna H., Humayun M.S., Sadda S.R. Quantitative analysis of retinal structures using spectral domain optical coherence tomography in normal rabbits. *Curr. Eye Res.* 2013; Feb. 38 (2): 299–304. DOI: 10.3109/02713683.2012.757625.

Поступила в редакцию 01.11.2017
Утверждена к печати 06.02.2018

Крылова Анна Андреевна, очный аспирант, кафедра офтальмологии, СибГМУ, г. Томск.
Кривошеина Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии, СибГМУ, г. Томск.
Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Крылова Анна Андреевна, e-mail: krilovane@yandex.ru.

УДК 616.145.154-005.6-02-007.272-08

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-94-101

For citation: Krylova A.A., Krivosheina O.I., Urazova O.I. Experimental substantiation of the effectiveness of the “massage” retinal veins for treatment of retinal vein occlusion. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (1): 94–101.

Experimental substantiation of the effectiveness of the “massage” retinal veins for treatment of retinal vein occlusion

Krylova A.A., Krivosheina O.I., Urazova O.I.

Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: evaluate the effectiveness of treatment of retinal vein occlusion with the use of “massage” of retinal veins on the experimental model of photoinduced retinal venous occlusive disease.

Materials and methods. Studies were carried out on 30 rabbits of the Chinchilla breed (30 eyes) weighing 1.5–2.0 kg. In the first stage of the experiment, for all animals the photoinduced thrombosis were modeled by laser irradiation of its retinal veins for 0.3–0.4 seconds at a density of 200 J/cm² and a wavelength of 662 nm after the administration of “Photoditazine” at a dose of 2.5 mg/kg weight.

In the second stage of the experiment, the animals were divided into the main group and the comparison group, depending on the method of treatment: 15 animals of the main group with “massage” of the retinal vein in the form of 5–7 movements with a silicone tip of the scanner Tano, 15 animals of the comparison group with epiretinal administration of recombinant prourokinase in a dose 500 international units (IU).

Results. The formation of a parietal thrombus in the simulation of photoinduced the central retinal vein occlusion in the experiment leads to a slowing of perfusion in the affected vessel by (8.0 ± 2.5) s (according

to fluorescence angiography), an increase in the thickness of the central parts of the retina by (70.2 ± 9.7) μm (according to optical coherence tomography), to the appearance of crimp and uneven lumen of the retina veins, extensive plasma and hemorrhages (according to the data of ophthalmoscopy). On the model of retinal veins thrombosis, a new method of treating retinal vein occlusion was tested, which showed significant efficacy. It has been established that the use of “massage” of the affected retinal vein reduces the time of venous perfusion by 1.3 times and 1.45 times accelerates the resorption of the edema of the central parts of the retina compared to enzymatic thrombolysis.

Conclusions. “Massage” of the retinal veins is an effective method of treating retinal vein occlusion and is not accompanied by damage to chorioretinal structures during manipulation.

Key words: thrombosis, retinal vein occlusion, “massage” of retinal veins.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The work was supported by grants of the President of the Russian Federation for young scientists No. MK-

2650.2012.7 for 2012–2013. and No. МД-6207.2016.7 for 2016-2017.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the SSMU (Protocol No. 3506 of 11.11.2013).

Received 01.11.2017

Accepted 06.02.2018

Krylova Anna A., Postgraduate Student, Ophthalmology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Krivosheina Olga I., DM, Professor, Head of the Ophthalmology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Urazova Olga I., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Krylova Anna A.**, e-mail: krilovane@yandex.ru.