

Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»  
имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего профессионального образования

«Иркутский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

ЗЛОБИН ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОГО  
ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА, ОБУСЛОВЛЕННОГО  
ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ**

14.01.07 – глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор А.Г. Щуко

Москва 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Эпидемиология окклюзии ретинальных вен .....	12
1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе формирования окклюзии вен сетчатки .....	14
1.3. Классификация венозных окклюзий и характеристика макулярных отеков, индуцированных непроходимостью вен сетчатки.....	23
1.4. Роль иммунологических факторов в патогенезе макулярных отеков, обусловленных окклюзией ретинальных вен.....	29
1.5. Современные подходы к лечению пациентов с ОВС.....	32
1.5.1. Принципы консервативного лечения.....	32
1.5.2. Способы хирургического лечения.....	34
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	43
2.1. Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	43
2.2. Метод лечения и забор материала для исследования.....	47
2.3. Методы исследования .....	49
2.3.1. Офтальмологические методы исследования.....	49
2.3.2. Методы исследования соматического статуса.....	55
2.3.3. Исследование цитокинового статуса влаги передней камеры.....	58
2.4. Статистическая обработка результатов.....	60
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОМАТИЧЕСКОГО, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСОВ И БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ.....	62
3.1. Анализ соматического статуса.....	64

3.2.	Изменение отдельных биохимических маркеров и показателей гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки.....	67
3.3.	Структурно-функциональные изменения зрительной системы.....	70
3.3.1.	Структурные изменения нейроретинального комплекса у больных с ОВС по данным офтальмоскопии и ОКТ.....	70
3.3.2.	Характеристика флюоресцентно-ангиографических показателей.....	75
3.3.3.	Характеристика ОКТ-ангиографических признаков.....	77
3.3.4.	Изменение основных зрительных функций и показателей электрогенеза сетчатки .....	81
3.4.	Характеристика цитокинового статуса влаги передней камеры у пациентов с окклюзией вен сетчатки .....	88
3.5.	Выявление взаимосвязей между ключевыми характеристиками исходного состояния пациентов, определяющих эффект однократного интравитреального введения ранибизумаба.....	95

#### ГЛАВА 4. ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА РАНИБИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ.....

4.1.	Сравнительный анализ структурно-функциональных изменений зрительной системы у пациентов с ОВС после однократного введения ранибизумаба .....	97
4.1.1.	Структурные изменения нейроретинального комплекса по данным офтальмоскопии и ОКТ.....	97
4.1.2.	Флюоресцентно-ангиографические и ОКТ-ангиографические изменения у пациентов с ОВС через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба.....	101
4.1.3.	Изменение зрительных функций и показателей электрогенеза сетчатки у больных с ОВС через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба.....	103
4.2.	Изменение баланса внутриглазных цитокинов у пациентов с окклюзией	

вен сетчатки через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба .....	106
4.3. Определение ключевых различий в состоянии зрительной системы после однократной инъекции ранибизумаба у больных с ОВС, оппозитных по клиническому эффекту.....	110
4.4. Разработка прогностических критериев эффективности анти-VEGF терапии у больных с ОВС.....	112
4.5. Отдаленные результаты лечения пациентов с ОВС.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) и ее ветвей (ОВВС) занимает второе место среди приобретенных сосудистых глазных заболеваний после диабетической ретинопатии [Rogers S.L., 2010; Cugati S., 2006]. По объединенным данным демографических исследований, в совокупной популяции распространенность окклюзии вен сетчатки составляет от 1 до 2% людей старше 40 лет и встречается приблизительно у 16 миллионов человек во всем мире [Rogers S.L., 2010]. Исходы перенесенной окклюзии ретинальных вен приводят к стойкой инвалидизации примерно в 15% случаев [Танковский В.Э., 2000]. Это указывает на большую медико-социальную значимость данной патологии и необходимость дальнейшего изучения вопросов этиологии, патогенеза, профилактики и лечения этого заболевания.

Причиной данной сосудистой катастрофы является механическое препятствие кровотоку на уровне центральной вены сетчатки (ЦВС) или ее ветвей и может быть вызвана как внешним сдавлением пролегающей по соседству патологически измененной артерией, так и внутрисосудистыми факторами, такими как гиперкоагуляционный синдром и тромбофилии [Feist R.M., 1992]. Возникшие тяжелые гемодинамические нарушения сопровождаются застойными явлениями в бассейне пораженной вены, что приводит к гипоксии, ишемии сетчатки различной степени, повреждению эндотелия сосудов с повышенной трансудацией жидкости в межклеточное пространство и формированию ретинального отека, наиболее выраженного в макулярной области [Rehak M., 2010].

Тяжесть постокклюзионных изменений напрямую зависит от степени ишемического повреждения сетчатки, которая выражается в площади ее

поражения [Karia N., 2010]. В связи с этим, различными авторами были разработаны клинические классификации, суть которых заключалась не только в разделении окклюзий ретинальных вен по анатомической локализации, но и в делении на ишемический и неишемический типы [Hayreh S.S., 1990; Bloom S.M., 1991; Kanski J.J., 2007]. При этом ишемической окклюзия считается при площади зон неперфузии сетчатки более 10 диаметров диска зрительного нерва (ДЗН), что на практике далеко не всегда соответствует истинной клинической картине и не определяет функциональный прогноз. Гораздо большее значение в отношении прогнозирования ожидаемой остроты зрения в исходе заболевания имеет состояние капиллярного кровотока в макулярной области [Кацнельсон Л.А., 2008], который оценить детально до сих пор не представлялось возможным. Таким образом, комплексная оценка ишемии сетчатки при ОВС, включающая в себя не только площадь и локализацию неперфузируемых зон, но и глубину ишемического повреждения, до сих пор отсутствует.

Не вызывает сомнений то, что подобное поражение сосудов должно сопровождаться каскадом иммунологических реакций, нарушая нормальное взаимодействие регуляторных механизмов в поврежденной ткани. Возникает определенный дисбаланс ангиогенных и воспалительных цитокинов, который, вероятно, во многом и определяет морфофункциональные нарушения органа зрения [Funk M., 2009; Noma H., 2005].

Согласно многочисленным исследованиям, наиболее эффективным и безопасным методом лечения макулярного отека, возникшего вследствие обструкции ретинальных вен, является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, в частности, ранибизумаба [Brown D.M., 2010; Kinge B., 2010; Campochiaro P.A., 2014; Gerding H., 2014]. Однако результаты монотерапии анти-VEGF антителами неоднозначны, что обуславливает необходимость и актуальность изучения внутриглазного цитокинового статуса у пациентов с ОВС и его изменение на фоне терапии ранибизумабом.

## **Цель**

- разработать прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии и восстановления зрительных функций у больных с макулярным отеком, обусловленным ОВС.

## **Задачи исследования**

1. Провести сравнительный анализ исходного соматического статуса, оценить степень структурных изменений нейроретинального комплекса, зрительных функций и баланса цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с ОВС в группах, оппозитных по клиническому эффекту анти-VEGF терапии.
2. Изучить особенности капиллярного кровотока в макулярной зоне у больных с ОВС с помощью ОКТ-ангиографии и сопоставить с данными флюоресцентной ангиографии.
3. Провести сравнительный анализ изменения офтальмологического статуса и цитокинового профиля до и после однократной инъекции ранибизумаба, и на этой основе выявить наиболее информативные критерии, определяющие эффективность и резистентность к анти-VEGF терапии.
4. На основании сравнительного анализа исходного состояния пациентов, его изменения после однократного введения ранибизумаба и отдаленных результатов лечения, разработать прогностические критерии, определяющие возможность восстановления зрительных функций у пациентов с макулярным отеком при ОВС.
5. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с ОВС.

## Научная новизна

1. Впервые разработаны критерии эффективности анти-VEGF терапии и восстановления остроты зрения у больных с ОВС, позволяющие прогнозировать отдаленные результаты лечения на этапе первичной диагностики.
2. Новыми являются данные о том, что соматический статус пациентов с ОВС и недостаточным эффектом анти-VEGF терапии характеризовался более тяжелыми изменениями по сравнению с больными оппозитной группы: в 85% случаев наличием 4-й степени риска АГ, в каждом 4-м случае – перенесенным инфарктом миокарда и инсультом головного мозга, в каждом 3-м – наличием сахарного диабета, с выраженным изменением гемостаза и преволированием острофазовых показателей, играющих существенную роль в сосудистом воспалении и тромбообразовании.
3. Доказано, что восстановление зрительных функций у пациентов с ОВС определяется исходной площадью неперфузии в макуле, расширением перифовеальных аваскулярных зон в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях, плотностью капилляров в глубоком сосудистом сплетении по данным ОКТ-ангиографии, даже при сопоставимой площади зон периферической ишемии сетчатки.
4. Приоритетными являются данные о том, что у пациентов с ОВС цитокиновый статус внутриглазной влаги характеризуется не только повышением уровня VEGF, но и увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, MCP-1), более выраженное у больных с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии.
5. Установлено, что амплитуда b-волны ЭРГ и осцилляторный индекс, а так же их соотношение с показателями нормы, являются объективными прогностическими критериями эффективности анти-VEGF терапии, отражая степень и глубину ишемического повреждения сетчатки.



6. Применительно к проблематике диссертации, эффективно использован метод ОКТ-ангиографии, позволивший качественно и количественно определить исходную степень тяжести макулярной ишемии и ее изменение на фоне проводимого лечения.

### **Практическая значимость работы**

1. Внедрение в клиническую практику метода ОКТ-ангиографии с определением плотности капиллярной сети и площади неперфузируемых зон в макулярной области позволяет повысить эффективность диагностики нарушений ретинального кровотока у больных с ОВС.
2. Полученные в работе данные ЭРГ в виде универсального индекса амплитуды b-волны и осцилляторных потенциалов обладают высокой достоверностью и могут быть использованы в качестве важного маркера ишемизации сетчатки.
3. Интравитреальные инъекции ранибизумаба при окклюзии ретинальных вен проводятся до ликвидации макулярного отека и далее в режиме «по потребности», при этом количество введений может варьировать от одной до ежемесячных инъекций в течение года.
4. Разработка и внедрение в клиническую практику критериев эффективности анти-VEGF терапии позволяет прогнозировать возможность восстановления зрительных функций, определять тактику ведения пациентов и ориентировать их в отношении последовательности и длительности анти-VEGF терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Тяжесть постокклюзионных изменений сетчатки у больных с ОВС определяется исходным цитокиновым статусом влаги передней камеры глаза, который представлен существенным увеличением концентрации

ангиогенных (VEGF), провоспалительных (IL-6) цитокинов и хемокинов (MCP-1).

2. Возможность восстановления зрительных функций у пациентов с макулярным отеком, обусловленным ОВС, определяется степенью ишемии центральных отделов сетчатки и дисбалансом про-, противовоспалительных и регуляторных цитокинов, даже при сопоставимой концентрации VEGF во влаге передней камеры и площади зон периферической ишемии сетчатки.
3. Резистентность к интравитреальному введению ранибизумаба у больных с ОВС обусловлена недостаточным подавлением провоспалительных цитокинов, увеличением площади макулярной неперфузии и снижением плотности капиллярной сети в глубоком сосудистом сплетении сетчатки.

### **Внедрение в клиническую практику**

Разработанные прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии у больных с ОВС внедрены в диагностический алгоритм обследования этих пациентов и применяются на практике в Иркутском, Хабаровском и Чебоксарском филиалах «МНТК Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Клинике глазных болезней Иркутского государственного медицинского университета, Университетской клинике Красноярского государственного медицинского университета.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на расширенном заседании научно-медицинского совета Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и кафедры глазных болезней ГБОУ «Иркутский государственный медицинский

университет» Минздрава России (Иркутск, 2015); на X научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2012» (Москва, 2012), на X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения - 2012» (Москва, 2012), на конференции «Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе» (Хабаровск, 2012), на XI научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2013» (Москва, 2013), на XII научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2014» (Москва, 2014), на клинической конференции ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ (Москва, 2014), на международной конференции «The 5<sup>th</sup> world Congress on Controversies in ophthalmology» (Лиссабон, Португалия, 2014), на XII Международной научной конференции офтальмологов Причерноморья «Инновационная офтальмология, «BSOS-XII – Sochi-2014» (Сочи, 2014), на X съезде офтальмологов России (Москва, 2015), на международной конференции «16<sup>th</sup> ESASO Retina Academy» (Эшторил, Португалия, 2016).

## Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также входящих в базу цитирования Scopus и Web of Science.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология окклюзии ретинальных вен

Окклюзивные поражения сосудов являются главной причиной инвалидности и смертности во всем мире. Механизмы тромбообразования остаются до конца не раскрытыми, а частота ишемических поражений, несмотря на развитие медицины, по-прежнему велика.

Картина окклюзии вен сетчатки впервые была описана Liebreich в 1854 году как "апоплексия сетчатки". Позже, в 1877 году, Leber описал это состояние как "геморрагический ретинит" [31, 198, 172]. S.S. Hayreh (1976) предложил термин «ретинопатия венозного стаза» для легких форм заболевания и «геморрагическая ретинопатия» для более серьезных [109]. Аналогичным образом, термины «ишемический» и «неишемический» тромбоз центральной вены сетчатки предложил Gass (1997) [100], «частичные» или «неполные» тромбозы вен сетчатки по P.Walsh (1977) [196]. Однако сегодня чаще используется термин «окклюзия вен сетчатки», как наиболее всеобъемлющий, а так же «окклюзия центральной вены сетчатки» и «окклюзия ветви центральной вены сетчатки».

Окклюзия ретинальных вен является наиболее распространенным сосудистым заболеванием глаз после диабетической ретинопатии [42, 75]. Истинную частоту окклюзий вен сетчатки в популяции в целом трудно установить, так как многие пациенты не обращаются к врачу из-за невыраженного, скрытого или бессимптомного течения заболевания. Тем не менее, популяционные исследования «The Blue Mountains Eye Study» (2006) показали, что частота встречаемости ретинальных окклюзий за 10 лет наблюдения составила 1,6% и была значительно связана с увеличением возраста, особенно старше 70 лет, при этом не наблюдалось никакой взаимосвязи с полом и расой [75]. В дальнейшем «The Beaver Dam Eye Study» (2008) сообщила о снижении

частоты окклюзий центральной вены сетчатки на 0,5%, однако частота окклюзий ветвей ЦВС была примерно в три раза больше – 1,8% [135]. По сбывшимся прогнозам Организации объединенных наций, в Великобритании к 2010 году зафиксировано около 47000 новых случаев заболевания. В США эта цифра превысила 150 000 [79]. Rogers (2010) считает, что окклюзии вен сетчатки встречаются приблизительно у 16 миллионов человек во всем мире. При этом выяснено, что у 13,9 миллионов человек имеется окклюзия ветви центральной вены сетчатки, а у 2,5 миллионов человек - окклюзия центральной вены сетчатки [152, 158]. Обобщенные данные показали более высокую распространенность ОВВС у азиатов и латиноамериканцев в сравнении с белыми, хотя это не было статистически значимым.

Окклюзия вен сетчатки может возникнуть практически в любом возрасте, однако средний возраст больных составляет 60-70 лет. Заболеваемость у мужчин и женщин примерно одинаковая, но преобладают мужчины до 50 лет. Демографическое прогнозирование предполагает, что прирост заболеваемости в ближайшие годы составит около 520 новых случаев окклюзии ветвей центральной вены сетчатки на миллион ежегодно и около 80 случаев на миллион окклюзии центральной вены сетчатки [42].

Как осложнение гипертонической болезни, тромбоз вен сетчатки наиболее часто встречается у мужчин в возрасте 51-55 лет, а у женщин - в 56-60 лет. Отмечено, что у лиц с кризовым течением гипертонической болезни окклюзия центральной вены сетчатки развивается в 7,3 раза чаще, чем при гипертонической болезни без кризов. Танковским В.Э. в 2000 году показано, что из 76% больных с тромбозом вен сетчатки в 18,5% случаев в течение 7-ми лет обнаруживаются патологические изменения сосудов сетчатки парного глаза. По данным автора, у 16% поражение второго глаза наступает в течение 2-х лет, у 64% - от 2-х до 5-ти лет, у 20% - через 5 лет и более [42].

Показано, что в ряде случаев окклюзия ретинальных вен является предвестником грозных сосудистых нарушений в других органах. К примеру, внеглазные сосудистые поражения у пациентов, которые перенесли тромбоз вен

сетчатки на фоне артериальной гипертонии и атеросклероза выявляются в 24,7% случаев [42]. При этом, в 73,9% встречаются острые цереброваскулярные нарушения, в 26,1% - миокардиальные.

Несмотря на проводимое лечение, тромбозы вен сетчатки часто приводят к стойкой потере зрительных функций и инвалидизации. По данным литературы инвалидность, возникшая вследствие сосудистых заболеваний сетчатки, составляет 0,85% от всех глазных болезней [42, 134, 191, 192].

В последние годы отмечается рост тромботических поражений, в особенности у более молодого населения. В подобных случаях нередко выявляется генетическая предрасположенность к гиперкоагуляции [4, 44].

В настоящее время, проблема реабилитации пациентов с окклюзией вен сетчатки остается нерешенной и является одной из наиболее актуальных задач в офтальмологии.

## **1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе формирования окклюзии вен сетчатки**

Окклюзия центральной вены сетчатки, как и многие другие сосудистые поражения, является многофакторным процессом [117], и ее возникновение, так или иначе, связано с факторами риска, основными из которых принято считать возраст, гипертонию, диабет, атеросклероз и глаукому [190, 191]. Однако следует различать местные (локальные), системные и гемодинамические факторы риска развития венозной окклюзии, которые зачастую, имеют сочетанный характер.

Ведущим местным фактором риска является особенность расположения центральной артерии сетчатки и центральной вены, которые в толще зрительного нерва располагаются непосредственно рядом друг с другом внутри общей фиброзно-тканевой оболочки.

Учитывая анатомическую локализацию сосудов в lamina cribrosa, создается предрасположенность для компрессии вены пораженной артерией. Артериальный

компонент в большинстве случаев тромбоза является первичным. Это обстоятельство принципиально доказано опытами Naughe в 1962 году [109]. Однако еще в 1956 году А. Klein и J. Olwin классифицировали механизм окклюзии центральной вены сетчатки следующим образом: наружная компрессия (артериосклероз), заболевания крови (полицитемия), застойное тромбообразование, дегенеративные или воспалительные заболевания [136]. Эти механизмы вызывают застой кровотока в вене и приводят к формированию первичного тромбоза [26].

Механизм окклюзии на уровне больших ветвей вен сетчатки связан с заключением артерии и вены в местах их перекреста в общую адвентициальную оболочку. Причем, этого практически не бывает в местах перекреста мелких ветвей 3 порядка и ниже [125]. В местах артериовенозных пересечений толщина венозной стенки может быть на 15 микрон меньше, чем в свободных сосудах [179, 189], при этом просвет вены в местах пересечений может сужаться на 2/3 по сравнению в нормальной веной. В нормальных глазах, в месте артериовенозного перекреста, артерия располагается перед веной в 54-71%, однако в случаях окклюзии ветви ЦВС, такое взаимоотношение артерии и вены встречается от 85 до 100%, что и определяет анатомические предпосылки в патогенезе заболевания [90].

Процент артериовенозных перекрестов в нормальных глазах выше в верхнем височном квадранте (78%), по сравнению с нижним височным (70%). При этом, в целом, височных перекрестов больше, чем носовых (70% против 60%). Возможно, с этим связано и топографическое распределение окклюзий ветвей: 58-66% происходит в верхнем височном квадранте, 20-38% в нижнем височном квадранте и 2-16% в носовых квадрантах [154, 202].

Наиболее часто в окклюзии задействованы артериовенозные перекресты 2-го порядка (52-79%), тогда как перекресты 1 порядка приводят к сосудистым нарушениям в 21-35% случаев [185]. Более периферичные окклюзии встречаются значительно реже или не диагностируются из-за бессимптомного течения [73].

Существует теория, согласно которой имеется взаимосвязь между аксиальным размером глазного яблока и возникновением окклюзии вен сетчатки [60]. По данным некоторых исследователей, частота возникновения тромбозов ЦВС у людей с короткими глазами значительно выше, чем в популяции. Риск возникновения окклюзии ветвей у осевых гиперметропов, по мнению части авторов, также высок: пять из шести пациентов имели длину глаза меньше нормальной [153].

Интересным является суждение о том, что анатомическое положение стекловидного тела имеет значение для последствий перенесенных окклюзий вен сетчатки. Так, наличие задней отслойки стекловидного тела предотвращает неоваскуляризацию зрительного нерва и сетчатки, снижает вероятность отека макулы. Как полагают, плотно прилегающее стекловидное тело замедляет диффузию цитокинов и создает каркас для роста новых сосудов [120].

Понимание механизмов всех окклюзий ретинальных вен реализуется по законам классической триады Р. Вирхова (1856), включающую один анатомический и два физиологических аспекта. Причинами тромбоза могут быть: 1) патологические изменения стенок кровеносных сосудов; 2) нарушение вязкости и свертываемости крови; 3) нарушение тока крови [11]. В контексте местных факторов риска, наибольшее значение имеет состояние кровеносных сосудов. Для окклюзии вен сетчатки в целом, наиболее распространенное объяснение этиологии заключается в механической компрессии атеросклеротически измененной артерией вены в местах артериовенозного перекреста, где, как описывалось ранее, сосуды имеют общую адвентицию.

Сжатие вены приводит к увеличению потока крови (эффект Bernoulli), стрессовому воздействию на венозный эндотелий, турбулентному движению крови, повреждению эндотелия и, в конце концов, к вторичному тромбозу [73].

В случаях окклюзии ветви ЦВС и иногда ЦВС, склероз стенки сосуда и утолщение базальной мембраны может ограничить способность сосуда к ауторегуляции в ответ на метаболические нарушения, связанные с повышенным риском тромбозов [186]. В последние годы наиболее известным механизмом



повреждения сосудистой стенки является патологический путь обмена гомоцистеина. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, образованную в результате метаболизма метионина. Гипергомоцистеинемия является следствием нескольких форм генетических мутаций, а также последствием различных диет и других причин. Показано, что гипергомоцистеинемия токсична для стенки сосудов, т.к. приводит к метилированию ДНК и экспрессии генов, обеспечивающих рост эндотелиальных клеток путем повышения окислительного стресса и стимуляции воспаления. Все эти эффекты приводят к сужению сосудов, утолщению интимы, гиперплазии и гиалинизации [105].

Связь ОВС и глаукомы широко описана The eye disease Case-Control Study Group в 1996 году [115]. Известно, что ОВС чаще встречается у пациентов с повышенным ВГД и глаукомой [110, 115]. Патофизиология этой ассоциации до конца не ясна, однако существуют убедительные предпосылки к возникновению тромбозов на глаукомном глазу. Одна из теорий заключается в механическом сдавлении центральной вены сетчатки в области решетчатой пластинки за счет глаукомной экскавации [133]. К тому же, давление в центральной вене сетчатки на уровне диска зрительного нерва зависит от ВГД, оно всегда несколько выше внутриглазного и играет важную роль в поддержании кровотока. Повышение ВГД приводит к ретинальному венозному стазу, одному из факторов тромбоза согласно триады Вирхова. Еще в 1964 году Naugle с соавторами экспериментально показали, что при искусственно вызванной глаукомной оптической нейропатии у обезьян, отмечалось значительное утолщение фиброзно-тканной оболочки и сужение центральных ретинальных сосудов, особенно центральной вены сетчатки. В зрительном нерве центральная вена сетчатки имела гораздо более низкое внутрисосудистое давление и очень тонкие стенки по сравнению с центральной артерией сетчатки, что делает её более уязвимой для компрессии и стеноза. На основании полученных результатов, исследователи предполагали, что эти морфологические изменения зрительного нерва могут играть важную роль в заболеваемости ОЦВС при глаукоме [115].

*Системные и гемодинамические факторы риска.*

Известно, что системная гипертензия является сильнейшим независимым фактором риска, связанным со всеми типами окклюзии вен сетчатки [139, 163, 183, 190, 191]. Гипертония со временем приводит к склерозу артериол, тем самым, к повышению риска венозной окклюзии [194]. Повреждения эндотелиальных клеток при этом могут также привести к нарушениям молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и лейкостазу, предрасполагающих к тромбозу [161]. Высока частота выявления гипертонической болезни у пациентов с перенесенной окклюзией вен сетчатки [83].

По данным крупных международных популяционных исследований Beaver Dam Eye Study (BDES) (2008) и Blue Mountains Eye Study (BMES) (2006), распространенность гипертонии среди больных с окклюзией вен сетчатки варьировала от 89,2 до 89,7% [76]. В ретроспективном исследовании с использованием национальной базы данных в США, распространенность гипертонии среди пациентов с тромбозом вен сетчатки составила 85,5 % по сравнению с 6,3% в контрольной группе, подобранных по полу и возрасту людей [121].

Во многих исследованиях указывается на важность значений систолического и диастолического артериального давления как фактора риска [191]. При этом более высокий риск присвоен повышению диастолического давления на 10 мм рт.ст. и более, по сравнению с подъемом систолического.

Особая важность гипертензии как основного фактора риска подчеркивается исследованиями, в которых показано, что распространенность гипертонической болезни при рецидивирующих тромбозах ЦВС составляет 88%, в отличие от 48% при однократной окклюзии, диагностированной в той же клинике [84].

Интересным фактом является то, что гипертония является значительно более важным фактором риска для окклюзии ветвей вен сетчатки, нежели для центральной окклюзии. Это подтверждено многочисленными исследованиями Eye Disease Case Control Study (EDCCS). Кроме того, ретроспективное изучение двусторонних ОБВС показало, что гипертония является единственным

предиктивным фактором риска [149]. Однако взаимосвязи артериальной гипертензией и окклюзии макулярной ветви ЦВС не выявлено [112].

Что же касается распространенности АГ у больных с ОЦВС, то здесь, по данным разных авторов, разброс составляет от 34 до 75% [149, 194, 197]. Важным является обстоятельство, что доля пациентов с гипертензией неизменно выше в случаях с ишемической ОЦВС, чем у больных с неишемической ОЦВС во всех возрастных группах.

Сахарный диабет так же является фактором риска для всех форм ОВС. Изменения, вызванные диабетом, приводят к серьезным нарушениям функции эндотелия, фибринолитической системы и свертывания крови, в результате чего возникает высокий риск гиперкоагуляции [72]. Важность диабета, как фактора риска развития окклюзионных состояний, не столь высока, как, например, гипертензии или гиперлипидемии [81, 163]. По данным ретроспективных исследований в США, распространенность диабета среди пациентов с ОВС составила 43,4% по сравнению с 3,1% в контрольной группе аналогичного возраста и пола [121]. Однако выявлено, что уровень глюкозы крови не коррелирует с заболеваемостью тромбозом ретинальных вен [129, 200].

Некоторые формы гиперлипидемии имеют близкую связь с окклюзией вен сетчатки, так как неизменно сопровождают атеросклероз и гипертоническую болезнь [194]. Но следует проводить различие между классами липидов. Так, часть имеют протективный эффект, например, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), в то время как другие могут быть серьезными факторами риска (например, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)). Хотя, непосредственная ассоциация тромбозов с гиперлипидемией слабее, нежели с артериальной гипертензией [183].

Науреh и его коллеги (2002) сообщили о нарушениях гематологических и других лабораторных тестов у больных с ОВС, включая уровень гематокрита, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, мочевины крови, азота, креатинина, глюкозы, холестерина, триглицеридов, общего белка, альбумина, мочевой кислоты, кальция, фосфора, флюоресценции

трепонемных антител, антинуклеарных антител и др. [114]. Однако в реальной клинической практике весь спектр лабораторных анализов не применяется, соответственно, не существует и статистически значимого подтверждения важности этих данных.

Также интересными представляются в некотором смысле противоречивые данные, указывающие на взаимосвязь окклюзивных поражений вен сетчатки с сердечно-сосудистыми заболеваниями [197]. Так, исследования в Тайване показали отсутствие риска инфаркта миокарда в течение 5 лет у пациентов с перенесенным тромбозом вен сетчатки при совокупности факторов риска, за исключением возрастной группы 60-69 лет. Не было выявлено статистически значимой связи коронарных заболеваний с окклюзионным поражением вен сетчатки. Однако, при исследовании различной анатомической локализации венозной ретинальной обструкции, выяснено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки возрастает до 40%. Более того, при наличии электрокардиографических нарушений, риск возрастает до 60%, по сравнению с отсутствием таковых [191].

Что касается связи с инсультом, то не было выявлено значимой разницы между пациентами с окклюзией вен сетчатки и контрольной группой, хотя цереброваскулярные нарушения у лиц с окклюзией ветвей ЦВС встречались чаще [111, 112]. Смертельных случаев от инсульта, связанных с ретинальной венозной окклюзией, по данным исследований BDES и BMES, зафиксировано не было [75].

Серьезными предпосылками к развитию тромбоза ретинальных вен могут послужить нарушения крови и прочие заболевания, приводящие к увеличению вязкости крови. Существуют первичные и вторичные коагулопатии. Первичные представляют собой генетические мутации, приводящие к нарушению механизмов коагуляции: резистентность к активированному протеину С и фактор V Лейдена, ингибитор активатора плазминогена-1, мутации протеина С, протеина S, фибриногена, XII фактора, дефицит антитромбина, дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и других [32].

Формирование тромбоза в месте повреждения эндотелия при окклюзии вены сетчатки обусловлено агрегацией тромбоцитов и образованием фибрина. Преобразование фибриногена в фибрин вовлекает в процесс каскад реакций, затрагивающих большое количество факторов свертывания [5, 35, 43]. Для предотвращения коагуляции *in vivo* существует антикоагуляционная система, наиболее важными факторами которой являются протеин С, протеин S и антитромбин III. Нормальный эндотелий имеет тромбомодулин, который инактивирует тромбин. Комплекс тромбина с тромбомодулином активирует протеин С, который подавляет свертывание коагуляционными факторами Va и VIIIa [188]. Однако, активированный протеин С у некоторых людей не подавляет коагуляцию, что обусловлено аутосомно-доминантной точечной мутацией в факторном гене V [77, 188]. Поражение эндотелия меняет баланс между коагуляционной и антикоагуляционной системами и приводит к тромбозу. Существует предположение, что дисбаланс различных систем, вовлеченных в этот каскад, может быть причиной тромбоза [50, 85, 107]. Эта гипотеза побудила к проведению нескольких исследований гематологических аномалий при различных типах окклюзии ретинальных вен. Так, устойчивость активированного протеина С ранее описывалась как причина венозного тромбоза [61, 78, 80, 188]. В дальнейшем появились сообщения Williamson и др. о том, что уровень протеина S был ниже при ишемической ОЦВС, чем при неишемической. Engesser и др. [88, 89, 131] исследовали дефицит протеина С у 136 членов 12 семей с наследственным дефицитом протеина S и обнаружили, что ни у одного из них не было венозного тромбоза в глазу [77]. Сообщалось о повышенном риске венозного тромбоза у носителей наследственного дефицита протеина С [57], но в тоже время не было данных о сочетании этой патологии с окклюзией центральной вены сетчатки.

Вторичные тромбофилии возникают в результате приобретенных условий, как то злокачественные новообразования, беременность, сахарный диабет или прием некоторых фармакологических препаратов.

Немало сообщений посвящено участию антифосфолипидных антител в патомеханизме ОЦВС [58, 106, 137, 167, 180]. Эти антитела представляют собой поликлональные иммуноглобулины, связывающие фосфолипиды в мембранах клеток и белков каскада свертывания. Они способствуют выработке молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что потенциально может привести к повышенной свертываемости крови [74]. Glacet-Bernard и др. в исследовании 75 пациентов с окклюзией ретинальных вен (44 из них с ОЦВС) на преобладание антифосфолипидных антител не обнаружили различия с контрольной группой. Однако лабораторные исследования *in vitro* показали, что для рассмотрения в качестве этиологического фактора заболевания, необходимы большие титры антифосфолипидных антител [173].

Исследования Walsh (1977) с соавт. показали, что в течение первых 6 месяцев развития окклюзии ретинальных вен деятельность коагулянтных факторов тромбоцитов увеличивается в 2-4 раза, а их агрегация остается нормальной [196]. Эти гематологические заболевания требуют лечения антикоагулянтами или веществами, которые снижают агрегацию тромбоцитов. Опыт авторов ясно показал, что эти методы лечения усиливают ретинальное кровотечение и неблагоприятно влияют на исход ОЦВС. К тому же, у многих пациентов окклюзия вен сетчатки развивалась на фоне лечения антикоагулянтами.

Также рядом авторов показано, что увеличение вязкости плазмы при окклюзии ретинальных вен играет важную роль в патогенезе данного состояния [59, 104, 138, 150]. Однако, Dodson с соавт. (1981) не обнаружили значимых различий в средней вязкости плазмы при ОЦВС по сравнению с группой контроля [82]. Вязкость плазмы может увеличиться либо вследствие увеличения форменных элементов в крови, таких, как эритроциты и лейкоциты, либо вследствие нарушения сывороточных протеинов, на фоне макроглобулинемии, криоглобулинемии, множественной миеломы и других парапротеинемий. Были сообщения о сочетании ОЦВС с парапротеинемией, включая множественную миелому [128, 175, 193] и макроглобулинемию [53, 91, 130, 168]. Повышение

вязкости также может быть связано с другими системными заболеваниями, такими, как злокачественные образования, болезнь Бехчета и хронические заболевания легких. Glacet-Bernard с соавт. В 1994 и 2007 гг. сообщали о значительном увеличении уровня гематокрита при ОЦВС и аномальных реологических тестах в подгруппе пациентов, у которых неишемическая ОЦВС преобразовалась в ишемическую [103, 106]. Arend с соавт. (1997) обнаружили значительное повышение гематокрита и вязкости плазмы при ишемической и неишемической ОЦВС по сравнению с контрольной группой, но эти показатели не различались между ишемическим и неишемическим типами окклюзии [59, 139].

### **1.3. Классификация венозных окклюзий и характеристика макулярных отеков, индуцированных непроходимостью вен сетчатки**

По анатомической локализации окклюзия вен сетчатки делится на 4 основные вида: 1) окклюзия в месте артериовенозного перекреста; 2) на сетчатке, не связанная с артериовенозным перекрестом; 3) в области сосудистой воронки или экскавации диска зрительного нерва; 4) непосредственно в толще зрительного нерва [69].

Большинство авторов описали, в основном, два типа ОЦВС, которые имели различную терминологию: полный и неполный тромбоз, ретинопатия венозного стаза и геморрагическая ретинопатия, ишемическая и неишемическая ретинопатия, неперфузионная и перфузионная [26, 42, 66, 86, 137].

Исследования, основанные на данных флюоресцентной ангиографии, обозначили особую важность характеристик ретинальной перфузии. Поэтому применение терминов «перфузионная» и «неперфузионная» окклюзия наиболее оправданно в отношении прогнозирования [65, 113, 136]. Клиническое течение ОЦВС варьируемо. Отдалённый прогноз различается от полного восстановления зрения до сохранения лишь светопроекции. Среди причин, вызывающих

снижение зрения, наиболее важными являются ретинальная ишемия и макулярный отек.

Первой формой ОЦВС является неишемическая, которая в литературе также именуется как неполный тромбоз, перфузионная окклюзия или ретинопатия венозного стаза. Эта форма характеризуется сохранной капиллярной перфузией и характеризуется значительно лучшим прогнозом в отношении сохранения зрения. Наиболее тяжелая форма называется ишемической или полной, неперфузионной или геморрагической ретинопатией [113, 192]. При данной форме распространение зон капиллярной неперфузии и гибель клеток приводят к значительному снижению зрения с плохим прогнозом. Зоны ретинальной ишемии не восстанавливаются со временем и имеют тенденцию к увеличению. По разным данным, около 70% ОЦВС составляет неишемическая форма и 30% - ишемическая. По определению McIntosh R.L., неишемическая окклюзия представляет собой поражение, при котором капиллярная перфузия сохранена, или ишемические зоны занимают менее 50% площади сетчатки, а ишемический тромбоз характеризуется площадью неперфузируемых зон более 50% [152].

Неишемическая ОЦВС имеет более разнообразную клиническую картину и протекает доброкачественнее, чем ишемический тип. По данным The Central Vein Occlusion Study Group (1997), средний возраст пациентов этой группы 63 года, начальная острота зрения у большинства больных 0,4 и выше, редко сотые. Офтальмоскопические изменения представлены явлениями венозного застоя, ретинальными кровоизлияниями, которые в основном располагаются на периферии, единичными мягкими экссудатами. Зрение в основном снижается из-за макулярного отёка и геморрагий, расположенных в области жёлтого пятна. При неишемическом типе тромбоза нередко встречается отёк диска зрительного нерва (ДЗН) [113]. При ангиографическом исследовании регистрируется увеличение времени венозной перфузии. Кроме этого, отмечаются расширение капилляров и венул, экстравазальный выход флюоресцина и гиперфлюоресценция диска зрительного нерва, сетчатки, макулярной области в результате отёка. При естественном течении ретинальный отёк и застойные явления в венозной системе



постепенно, в течение нескольких месяцев, уменьшаются. Нередко диффузный макулярный отёк резорбируется, но у некоторых пациентов переходит в кистозную форму. В исходе процесса наблюдается умеренное снижение зрения (0,5 и иногда выше) и относительная центральная скотома [124, 181]. Больные с ишемическим типом тромбоза обычно старше, их средний возраст составляет 68,5 лет. Острота зрения 0,05 и ниже, что зависит от степени вовлечения макулы. Кровоизлияния полиморфные, преимущественно располагаются в заднем полюсе. Значительное количество геморрагий формируется в поверхностном слое сетчатки, по ходу нервных волокон. В то же время, наличие множественных точечных геморрагий указывает на поражение глубоких слоёв сетчатки. Венозные сосуды переполнены, артериолы сужены. Ретинальный отёк наиболее выражен в заднем полюсе, а его длительное существование приводит к значительным структурным изменениям.

При флюоресцентной ангиографии у пациентов с окклюзией ишемического типа выявляются обширные гипо- и нефлюоресцирующие участки сетчатки, которые объясняются развитием неперфузируемых (ишемических) зон. При естественном течении геморрагии, ретинальный отёк постепенно резорбируется, однако в макулярной области отёк сохраняется в кистозной форме в течение многих месяцев и трансформируется в кистозную дистрофию. Иногда в фовеальной зоне помимо кист формируются разрывы, эпиретинальная мембрана [101]. По данным Nayreh S.S. (2011) низкая острота зрения связана с макулярными изменениями (кистозный макулярный отёк, ламеллярный разрыв сетчатки). Прогноз при ишемическом типе тромбоза ЦВС неблагоприятный [117]. Часто формируются ретинальная, папиллярная неоваскуляризация, прогрессирующая периферическая ишемия и рубец радужки. Острота зрения обычно остаётся низкой. При дифференциальном диагнозе ишемической и неишемической окклюзии следует использовать комплексный подход, так как ни один из отдельно применяемых методов не позволяет точно установить тип сосудистых нарушений [116]. По данным Central Vein Occlusion Study Group (2005), от 60 до 100% больных с окклюзией височных ветвей имеют макулярный

отёк, причём у 2/3 лиц он сохраняется в течение года и становится хроническим, являясь основной причиной снижения остроты зрения. Существование хронического макулярного отёка приводит к уменьшению количества фоторецепторов и реактивными изменениями ретинального пигментного эпителия [174]. Выраженность изменений в макуле зависит от локализации окклюзии, калибра поражённого сосуда и состояния перифовеолярных капилляров.

Можно выделить три типа поражений макулярной области при венозной окклюзии: 1) отёк в результате патологической проницаемости ретинальных микрососудов; 2) ишемия при окклюзии перифовеолярных капилляров; 3) смешанный тип при одновременном существовании отёка и ишемии [42]. Течение отёка весьма вариабельно. Он может полностью резорбироваться, либо в этой области могут развиваться преретинальный фиброз, атрофические очаги, отложения пигмента, ламеллярный разрыв [101].

Существенным прогрессом в клинико-диагностических исследованиях макулярного отёка при ОВС явилось введение в практику высокоточного неинвазивного метода диагностики - оптической когерентной томографии. На современном этапе развития метод позволяет получить изображение среза сетчатки с разрешением менее 3 мкм. Программа создания цветового картирования макулярной области позволяет анализировать толщину сетчатки в макуле и получать детальную характеристику отека. Дополнительно исследуются радиальные срезы сетчатки в области очага макулярного отека, которые дают информацию о содержимом кистозных полостей, состоянии стекловидного тела. Данные сравнительных исследований показали, что изменения толщины сетчатки при макулярном отёке в большей степени коррелируют с данными остроты зрения, нежели показатели сосудистого выпота, выявляемые при помощи ФАГ [54, 118, 142].

Кистовидный макулярный отёк (КМО) характеризуется образованием микрокист, количество и размеры которых постепенно увеличиваются [187]. Появление КМО объясняется повышением капиллярного давления. При слабо

выраженном отёке исчезает нормальный фовеальный рефлекс, сосуды приподнимаются над пигментным эпителием. В фовеальной зоне кистовидный отёк имеет звёздчатую форму (полости радиально расходятся от центральной микрокисты). В пара- и перифовеальной области он сотовидный. В фовеа нервные волокна имеют косое, а в пара- и перифовеолярной зоне вертикальное направление. Нередко в кистозных полостях накапливается геморрагическое содержимое, что осложняет течение патологического процесса [67, 171]. В длительно существующих крупных кистах нередко возникает разрыв её внутренней стенки. В этом случае формируется ламеллярный макулярный разрыв, что клинически проявляется значительным и стойким снижением остроты зрения. При кистовидном отёке макулы без нарушения целостности её внутренней стенки зрение после купирования основного процесса может частично или полностью восстанавливаться. Длительное существование кистовидного отёка иногда ведёт к развитию центрального разрыва сетчатки в результате нарушения целостности внутренней и наружной стенок кисты [101].

В современной офтальмологической практике возможности ОКТ-сканеров широко используются в диагностике и мониторинге, прежде всего, патологии макулярной зоны сетчатки. Современные томографы позволяют строить трехмерные модели исследуемой области и карты толщины отдельных слоев сетчатки, что позволяет объективно оценивать динамику патологического процесса и эффективность лечения. Томографы последнего поколения, благодаря использованию инновационных технологий, позволяют визуализировать кровотоки сетчатки и диска зрительного нерва, что открывает принципиально новые возможности в диагностике и лечении заболеваний сетчатки. Визуализация сосудистого русла стала возможной благодаря увеличению скорости сканирования (более 70000 сканов в секунду), использованию инновационных режимов (En-Face - сканирование сетчатки во фронтальной плоскости, МСТ - 3D сканирование с применением технологии коррекции движений) и алгоритмов (SSADA - сплит-спектральная ангиография с декорреляцией амплитуды) исследования [126, 147, 182]. Новый метод получил название ОКТ-ангиография

(ОКТА) и последнее время реализован в различных спектральных оптических томографах.

Используя метод ОКТА возможно дифференцировать кровеносные сосуды от окружающих тканей на всей глубине сканирования без использования контрастного вещества. Визуализация сосудистого русла сетчатки и хориоидеи основана на регистрации движения крови в просвете сосуда и представляется в виде карт сосудистых структур [147].

ОКТА – неинвазивный, безопасный, информативный метод оценки микроциркуляции при сосудистых заболеваниях и неоваскулярных процессах на глазном дне, позволяющий определять локализацию, форму, структуру и площадь патологических сосудистых изменений. В отличие от флюоресцентной ангиографии, ОКТА отражает картину сосудистого русла с учетом сегментации сетчатки. На ангиограммах сетчатки информация представлена в виде карт поверхностной капиллярной сети, расположенной на уровне слоя нервных волокон, глубокого сосудистого сплетения (между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями), наружной (аваскулярной зоны) сетчатки и хориоидального кровотока [145, 151].

Оценка площади аваскулярных зон, является основным критерием ишемического поражения сетчатки у пациентов с окклюзией ретинальных вен [146], позволяя прогнозировать исход заболевания [27].

#### **1.4. Роль иммунологических факторов в патогенезе макулярных отеков, обусловленных окклюзией ретинальных вен**

Патогенез макулярного отека при ОВС, как известно, довольно сложный. Сосудистое повреждение сопровождается клеточными и воспалительными реакциями, которые включают в себя капиллярную дисфункцию, повреждение гематоретинального барьера, выброс проангиогенных факторов и медиаторов воспаления [176]. Есть единичные сообщения зарубежных авторов, что баланс ангиогенных и воспалительных медиаторов нарушен во внутриглазной жидкости

при ОВС [94, 140, 160, 166]. Однако доклады Noma и Funatsu (2005, 2008) не показали никакой корреляции между уровнями цитокинов в водянистой влаге и в плазме крови [159, 160]. Это свидетельствует о том, что источником этих цитокинов являются внутриглазные структуры. Роль воспаления при ОВС поддерживается некоторыми сообщениями, что интраокулярное и периокулярное применение стероидных препаратов снижают макулярный отек у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями [127, 144, 162]. Гипоксия сетчатки, играющая важнейшую роль в патогенезе макулярного отека при ОВС, стимулирует увеличение экспрессии VEGF, мощного медиатора проницаемости сосудов, что приводит к сосудистому ликеджу [176].

В настоящее время известно более 100 различных цитокинов (ЦК) [164]. С учетом биологической активности, все ЦК классифицируются на несколько групп (семейств), среди которых наиболее известны интерфероны, факторы некроза опухолей, различные семейства интерлейкинов, ростовых факторов, хемокинов семейства Т-хелперных клонов и регулирующих функции лимфоцитов [40]. Функциональные свойства цитокинов весьма многообразны: они индуцируют, регулируют и ограничивают воспаление, стимулируют рост, пролиферацию, дифференцировку клеток, метаболизм. Для цитокинов характерны универсальность, взаимозаменяемость и плейотропность, т.е. одни и те же цитокины могут взаимодействовать с рецепторами различных клеток, при этом ЦК со сходным строением могут оказывать противоположное биологическое действие, а разные в структурном отношении ЦК – вызывать одинаковый эффект [38, 39]. При всем многообразии функций, у конкретных медиаторов преобладают определенные свойства.

Упрощенно представить отдельные группы цитокинов по их функциональной активности можно следующим образом.

1. Провоспалительные ЦК (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и др.) активируют Т- и В-лимфоциты, стимулируют хемотаксис, фагоцитарную и цитотоксическую активность. К этой группе также относятся хемокины (MCP-1,

IL-8, IP-10, RANTES), ответственные за трафик (хемотаксис) иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления.

2. Противовоспалительные ЦК (IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, RAIL-1 и др.) ингибируют воспаление, угнетают синтез провоспалительных ЦК, стимулируют пролиферацию В-клеток, синтез иммуноглобулинов, антител, способствуют завершению острой фазы воспаления и формированию фиброза.

3. Ростовые факторы (VEGF, FGF, NGF, PDGF, IGF, GM-CSF, G-CSF, TGF и др.) активируют пролиферацию и дифференцировку клеток. Участвуют в апоптозе и ангиогенезе, стимулируют «выживаемость» клеток.

Участие цитокинов в иммунопатогенезе различных заболеваний не вызывает сомнений [9]. Раскрытие механизмов цитокиновой регуляции при патологии послужило толчком к внедрению в медицинскую практику новых методов цитокиновой (заместительной) и антицитокиновой терапии [29, 38, 41]. Офтальмология не стала исключением [16, 20]. Интерес к изучению тканевых и клеточных регуляторов в глазу возник относительно недавно. Так, первые исследования концентрации цитокинов при увеитах относятся к началу 90-х годов. Интересные данные были получены при оценке иммунного ответа после интраокулярной инъекции отдельных воспалительных цитокинов и факторов роста в тканях энуклеированных глаз лабораторных животных [95, 195]. Многочисленные работы были посвящены исследованию воспалительной природы диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека, роли эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и воспалительных цитокинов в патогенезе развития пролиферативной стадии [47, 96, 97]. Справедливо полагая, что макулярный отек, обуславливающий снижение зрения, имеет воспалительную природу, офтальмологи начали применение у этих больных кортикостероидного препарата триамцинолона ацетонида в интравитреальных инъекциях [141]. Авторы отмечали положительный эффект, который выражался в редуцировании макулярного отека. Однако действие лекарства длилось недолго, а побочные эффекты препарата в виде вторичной стероидной глаукомы и катаракты заставили постепенно отказаться от его применения.

В настоящее время можно констатировать нарастающий интерес исследователей к изучению внутриглазного уровня и баланса ЦК и раскрытию цитокиновых механизмов развития различных сосудистых заболеваний органа зрения, в том числе, окклюзии вен сетчатки (ОВС).

Определенным прорывом в использовании антицитокиновой стратегии в современной офтальмологии явилась разработка препаратов ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF антител), как, например, bevacizumab (Avastin), эффективность которых показана при различных сосудистых поражениях, включая окклюзию вен сетчатки [54, 92, 93, 98].

Участие VEGF в патогенезе макулярного отека при ОВС изучена достаточно хорошо [159]. В настоящее время показано, что больные с ОВС характеризуются повышенным уровнем VEGF в глазу, при этом степень тяжести макулярного отека прямо коррелировала с уровнем VEGF и IL-6 [159, 160]. Были выявлены также аналогичные взаимосвязи между уровнем VEGF, неоваскуляризацией радужки и сосудистой проницаемостью у пациентов с ишемической ОВС. Очевидно, чрезмерная сосудистая проницаемость, вызывающая макулярный отек, обусловлена повышенной секрецией VEGF. Однако, существуя длительное время, отек сетчатки способствует повреждению капилляров, поддержанию высокого уровня ретинальной ишемии, что в свою очередь стимулирует дальнейший выброс VEGF и воспалительных цитокинов [98, 131]. Как известно, макрофаги и моноциты способны секретировать широкий спектр провоспалительных медиаторов, которые, наряду с VEGF, увеличивают сосудистую проницаемость. Кроме того, IL-6, как один из важнейших индукторов острофазовых белков также может стимулировать повышенную секрецию VEGF [159]. Таким образом, глубокие исследования баланса цитокинов во влаге передней камеры у больных с ОВС в России на сегодняшний день отсутствуют, а имеющиеся сведения ограничены изучением отдельных цитокинов.

## 1.5. Современные подходы к лечению пациентов с ОВС

Поскольку в развитии ОЦВС участвуют различные этиологические факторы и звенья патогенеза, лечение данного состояния представляет до сих пор нерешённую проблему, и ни один из существующих методов не гарантирует пациенту положительный исход процесса и отсутствие осложнений.

### *1.5.1. Принципы консервативного лечения*

Антитромботическая терапия должна быть направлена на скорейшее восстановление проходимости окклюзированного сосуда сетчатки, а также на борьбу с его реокклюзией [184]. Для растворения тромба, окклюдированного вену, используют тромболитические препараты, для профилактики ретромбоза – различные классы анти тромботических средств: препараты, влияющие на функцию тромбоцитов и ингибирующие ключевой фермент свертывания - тромбин. Необходимо отметить, что нет единой схемы лечения больных с окклюзией вен сетчатки [87]. Лечение должно подбираться индивидуально в каждом отдельном клиническом случае и согласовываться с терапевтом, а при необходимости и с гематологом. Важно подчеркнуть, что тромболитические препараты целесообразно использовать только в первые семь дней от начала заболевания, так как в дальнейшем эффекта от их использования не будет. Любой тромболитический препарат воздействует на основу тромба – фибрин. Активированный плазминоген превращается в плазмин, который, в свою очередь, воздействует на фибрин, вызывая его лизис. Примерно через семь дней происходит организация сгустка, он уплотняется за счет появления коллагена, и использование тромболитических препаратов на этой стадии заболевания не дает должного эффекта [148, 170]. В настоящее время в основном используются тромболитики, созданные рекомбинантным путем: тканевой активатор плазминогена, урокиназа, проурокиназа. Авторы выяснили, что преимуществом этих препаратов является низкая токсичность, минимальная аллергенность, отсутствие побочных эффектов, связанных с воздействием на общую систему



гемостаза [35]. Перечисленные препараты имеют родство к фибрину и активизируют процесс фибринолиза только на поверхности тромба и относятся к группе прямых активаторов плазминогена. К непрямым активаторам плазминогена относят стрептокиназу и препараты, являющиеся ее производными - «Стрептодеказу» и «Целиазу», и при местном использовании этих лекарственных средств могут наблюдаться как местные, так и общие аллергические реакции [25, 37]. При лечении тромбоза вен сетчатки тромболитические препараты вводятся субконъюнктивально, парабульбарно, а некоторые из них и интравитреально [43]. Тромболитики противопоказаны при геморрагических диатезах, свежих кровоизлияниях, включая интраокулярные, эрозивно-язвенном поражении ЖКТ в фазе обострения, тяжелых заболеваниях печени и почек, геморрагическом инсульте в анамнезе, активном туберкулезе легких, лучевой болезни, фибриногенопении, высоком артериальном давлении, свежих травмах, индивидуальной непереносимости. К препаратам, обладающими антиагрегантными свойствами, относятся ацетилсалициловая кислота, производные тиенопиридина - клопидогрель, клопидин и абсиксимаб – ингибитор Па/Ша рецепторов тромбоцитов. В крупных клинических исследованиях (CAPRIE, CURE, CREDO) доказано, что данные препараты тормозят агрегацию тромбоцитов, эритроцитов, повышают их эластичность, усиливают фибринолиз, улучшают микроциркуляцию и снабжение тканей кислородом. Благодаря применению данных препаратов наблюдаются значительно более раннее рассасывание ретинальных кровоизлияний и менее выраженная неоваскуляризация. В ходе терапии данными препаратами (фибринолитики, дезагреганты, антикоагулянты) при их местном применении отмечается восстановление кровотока в поражённых сосудах, но вместе с тем выявлено усиление отёка сетчатки. Некоторые исследователи сообщили, что вообще не обнаружили существенных различий в течении окклюзивной патологии у лиц при системном применении стрептокиназы и в контрольной группе [18, 148, 177].

При наличии отека сетчатки применяются глюкокортикоиды, как субконъюнктивально и парабульбарно в сочетании с антикоагулянтами, так и

интравитреально. Применение кортикостероидов [122, 141, 144, 162, 169, 178] имеет большое значение в терапии различных стадий тромбоза. Лечебное действие стероидов связано со снижением проницаемости эндотелия капилляров и улучшением микроциркуляции, блокированием пролиферации. Местное применение позволяет создать терапевтическую концентрацию в поражённой области. Тем не менее, при местной терапии системные побочные эффекты нельзя полностью устранить. В комплексное лечение окклюзии ретинальных вен также входят антиоксиданты (эмоксипин, токоферол, цитофлавин и др.) [14].

### *1.5.2. Способы хирургического лечения*

В острой фазе заболевания применяют:

- *Декомпрессию зрительного нерва с центральной артерией и веной сетчатки*

Показанием является окклюзия ЦВС. В модификации Е. М. Оpremsak, А. Вгусе с соавт. (2001), операция включает выполнение субтотальной витрэктомии и проведение с назальной стороны диска зрительного нерва в бессосудистой зоне радиальной оптической нейротомии с рассечением внутреннего склерального кольца [165]. Наиболее распространенными осложнениями являются окклюзия центральной артерии сетчатки и травматическое повреждение зрительного нерва.

- *Интравитреальное введение тромболитиков*

Чаще всего используются препараты тканевого активатора плазминогена и рекомбинантной проурокиназы. По данным Варгановой Т.С. (2009) оптимальный срок для проведения данного вида лечения – до 3-7 суток от начала заболевания [14]. Автор рекомендует совмещать интравитреальное введение «Актилизе» с применением препарата «Вессел дуэ Ф». При данном сочетании лекарственных средств увеличивается не только местная, но и общая фибринолитическая активность. Возможные осложнения: субконъюнктивальные и интравитреальные кровоизлияния, при несоблюдении правил асептики и антисептики – эндофтальмит.

- *Введение тромболитика в верхнюю ветвь ЦВС*

Операция производится при окклюзии ЦВС при давности заболевания не более 14 суток. Этот метод впервые был предложен в 2001 году J.N. Weiss и L.A. Вупое. Хирургическая методика включала витрэктомию с удалением задней гиалоидной мембраны, канюлирование перипапиллярной венозной ветви и введение болюса 200 мкг/мл тканевого активатора плазминогена в направлении диска зрительного нерва. Данный метод обладает рядом преимуществ перед другими способами введения тромболитиков: препарат доставляется непосредственно к месту локализации тромба, есть визуальный контроль при введении препарата, введение небольшой дозы обеспечивает достаточную концентрацию лекарственного вещества. При применении этой хирургической методики лечения окклюзии ЦВС острота зрения повышается на 30% в 70% случаев и на 80% в 30% случаев. Однако имеется риск развития осложнений: кровоизлияния в стекловидное тело, отслойки сетчатки и эндофтальмита.

В поздней фазе заболевания применяют:

- *Декомпрессию венозной ветви*

Операция предложена впервые в 1988 г. M. Osterloh и S. Charles. Показаниями являются: ишемическая окклюзия височной ветви ЦВС, длительно существующий макулярный отек, низкие зрительные функции, отсутствие отслойки задней гиалоидной мембраны стекловидного тела и наличие витреомакулярной тракции. Существует много модификаций этой операции, суть заключается в адвентициотомии в области артериовенозного перекреста, в результате чего происходит уменьшение отека сетчатки, улучшение остроты зрения и отсутствие необходимости выполнения коагуляции сетчатки по типу «решетки» [64, 165]. Возможными осложнениями являются: механическое повреждение сосудистой стенки с последующим кровоизлиянием в стекловидное тело; нарушение целостности сетчатки.

- *Витрэктомия с удалением задней гиалоидной мембраны стекловидного тела*

Показанием к выполнению витрэктомии является: окклюзия ЦВС и ее ветвей, низкая острота зрения на фоне длительно существующего (2-3 месяца)

макулярного отека и отсутствие отслойки задней гиалоидной мембраны стекловидного тела (ЗГМ) при наличии эпиретинальной мембраны. По данным авторов удаление задней гиалоидной мембраны стекловидного тела и внутренней пограничной мембраны сетчатки устраняет витреоретинальную тракцию и способствует резорбции макулярного отека [143]. Удаление стекловидного тела с содержащимися VEGF и IL-6 факторами способствует повышению оксигенации сетчатки, резорбции макулярного отека, предотвращению неоваскуляризации. При наличии эпиретинальной мембраны вследствие длительно существующего кистозного отека предложено удаление внутренней пограничной мембраны в пределах 2500-3000 мкм от центра макулы. Удаление внутренней пограничной мембраны в зоне отека облегчает переход межклеточной жидкости и крови в витреальное пространство, что помогает восстановить нормальную толщину сетчатки. В модификации отечественных офтальмологов операция проводится не позднее 1-2 месяцев, а после свершившегося тромбоза спустя 4 недели дополнительно выполнятся лазерная коагуляция сетчатки [46]. Кроме того, Осокин с соавт. предложил технологию одномоментной микроинвазивной витрэктомии в сочетании с удалением ЗГМ и эндолазеркоагуляцией в зоне поражения с целью создания хориоретинальных анастомозов [24].

- *Использование ингибиторов ангиогенеза*

В настоящее время выполнено несколько нерандомизированных клинических исследований, посвященных изучению действия ингибиторов VEGF в лечении окклюзии вен сетчатки [13, 63, 68, 70, 92, 93, 123, 199]. Известно, что препараты этой группы, блокируя действие эндотелиального сосудистого фактора роста в стекловидном теле, внутриглазной жидкости и эпиретинальном пространстве, могут существенно уменьшить проницаемость сосудов, тем самым способствуя уменьшению отека сетчатки. Их использование также уменьшает риск развития неоваскуляризации, являющейся серьезным осложнением окклюзии вен ЦВС. Впервые исследования в данной области были направлены на изучение эффективности препарата "Avastin" (Bevacizumab) в лечении

осложнений ОВС. А. Pai, R. Shetty с соавт. в 2007 году группе больных с окклюзией ЦВС и ее ветвей с целью лечения кистозного макулярного отека интравитреально вводили Avastin в дозе 1,25 мг/0,05 мл. Эффективность лечения оценивали с помощью флюоресцентной ангиографии (ФАГ), оптической когерентной томографии (ОКТ), электрофизиологии (ЭФИ) и офтальмоскопии. Результаты показали, что введение данного препарата приводит к значительному, но кратковременному улучшению зрения и уменьшению толщины сетчатки. Максимальный эффект наблюдался на второй неделе после инъекции и в части случаев сохранялся до 8 недель. Затем отек снова увеличивался, что требовало повторных инъекций. В настоящее время препарат «Avastin» официально не зарегистрирован для интравитреального введения при окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей. Наиболее применяемыми препаратами из группы ингибиторов VEGF в мире на сегодняшний день являются «Lucentis» (Ranibizumab) и «Eylea» (Aflibercept). В журнале «New England Journal of Medicine» (2006) впервые были опубликованы предварительные результаты двух клинических исследований III фазы применения препарата «Lucentis» у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Исследование, проведенное D. J. Pieramici с соавт. (2008), оценивающее эффективность и безопасность использования «Lucentis» при лечении больных с неишемическим типом окклюзии ЦВС, положило основу применения этого метода лечения при данной патологии. Возраст наблюдаемых пациентов составлял 61,7 лет. Начало лечения примерно соответствовало 21-й неделе заболевания. Препарат вводился ежемесячно в течение первых трех месяцев лечения (в дозе 0,3 или 0,5 мг), а затем ежеквартально по мере необходимости в течение 21 месяца. В зависимости от тяжести заболевания больные получили от 4 до 5 инъекций «Lucentis». Уже на первом месяце отмечалось значимое улучшение остроты зрения, уменьшение толщины сетчатки в макулярной области. Ни в одном случае авторы не наблюдали перехода неишемического типа окклюзии ЦВС в ишемический. Также не было зафиксировано каких-либо осложнений, связанных с применением «Lucentis». Длительность использования препарата объяснялась особенностью

течения самого заболевания, развивающегося в некоторых случаях на протяжении 12 месяцев и более. При этом период полураспада ингибитора VEGF-A «Lucentis», введенного в стекловидное тело в дозе 0,5 мг, составляет всего 9 дней. Использование препарата «Lucentis», являющегося альтернативой интравитреальным инъекциям кортикостероидов, является весьма перспективным направлением в борьбе с макулярным отеком при окклюзии ретинальных вен. Кроме того, показанием для использования ингибиторов эндотелиального сосудистого фактора роста при окклюзии вен сетчатки являются наличие неоваскуляризации сетчатки, рубеоз радужки и неоваскулярная глаукома.

В обоих исследованиях BRAVO и CRUISE, изучающих эффективность ранибизумаба, регистрировалась значительная прибавка остроты зрения и уменьшение макулярного отека в фовеа, по сравнению с «фиктивной» группой [12, 68, 102, 132].

Другой интравитреальный агент – афлиберцепт – действует в качестве ловушки VEGF и ингибирует его вместе с плацентарным фактором роста. Испытания VIBRANT и COPERNICUS продемонстрировали значительные преимущества в отношении прибавки остроты зрения, наряду со снижением макулярного отека, по сравнению с имитацией [71, 119].

В последнее время все больше внимания уделяется режиму дозирования анти-VEGF препаратов для лечения окклюзии вен сетчатки и ассоциированных с ней осложнений. Тенденция к минимизации инвазивных вмешательств приводит к разработке альтернативных схем лечения и сокращению количества интравитреальных инъекций, таких как “pro re nata” (PRN) – «по потребности», а также “treat and extend” (TE) – «лечение и продление». Современные исследования демонстрируют отсутствие необходимости в ежемесячных инъекциях, в том числе в обязательном применении «загрузочных доз» [155, 157].

- *Интравитреальное введение кортикостероидов*

Выполнено множество клинических исследований, показывающих высокий терапевтический эффект от введения 4 мг триамцинолона в стекловидное тело [122]. Наилучший результат был получен при лечении

макулярного отека давностью не более 3 месяцев. Эффект при этом сохранялся более 6 месяцев. При лечении, начатом в более поздние сроки (>3 месяцев), результаты оказались менее выраженными и нестойкими. По данным ряда авторов [169], острота зрения после интравитреального введения триамцинолона в ряде случаев увеличивается на 2-6 строчек. При этом толщина сетчатки в макулярной области уменьшается примерно на 50%. Недостатками этого вида лечения являются: риск развития инфекционного эндофтальмита (один случай на 2000 инъекций), стероидная катаракта и индуцированное стероидами повышение внутриглазного давления. Интравитреальное введение стероидов обычно сочетают с лазеркоагуляцией сетчатки, выполненной в виде «решетки». Данная комбинация позволяет добиться стойкого лечебного эффекта и ограничиться однократным введением стероидов в стекловидное тело.

Наибольшую популярность в последние годы завоевал интравитреальный имплант Ozurdex, демонстрирующий высокую эффективность в отношении лечения макулярного отека, ассоциированного с ОВС. В исследовании GENEVA, изучающим эффективность импланта дексаметазона в дозах 0,35 мг и 0,7 мг у больных с ОВС, показано значимое улучшение остроты зрения на фоне озурдекса, по сравнению с «фиктивными» инъекциями [12, 108].

- *Лазерная коагуляция сетчатки*

Существует несколько техник лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС), используемых при окклюзии ЦВС и ее ветвей: ЛКС по типу «решетки» для лечения макулярного отека, а также периферическая ЛКС по типу панретинальной для борьбы с неоваскуляризацией сетчатки и диска зрительного нерва. Коагуляция по типу «решетки» рекомендуется в качестве эффективного метода лечения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки спустя 3-6 месяцев от начала заболевания [62, 157]. Данный вид лечения технически возможен только при рассасывании большинства кровоизлияний, умеренном увеличении толщины сетчатки и выполняется при остроте зрения не выше 0,5. До лазерного лечения необходимо провести ФАГ и определить границы фовеолярной аваскулярной зоны и зон пропотевания. Наличие эпиретинального

фиброза и отсутствие макулярной перфузии являются противопоказанием к данному виду лечения [113]. Для выполнения лазерной коагуляции обычно используется линза Mainster'a 90°. Коагуляты (100 мкм по границе фовеолярной аваскулярной зоны и 200 мкм дальше к периферии) помещают на расстоянии диаметра одного коагулята друг от друга. Воздействуют на зону отека, выявляемую клинически, и зоны пропотевания, видимые на ФАГ. По рекомендациям Branch Vein Occlusion Study Group (1984), мощность увеличивается постепенно до достижения необходимой интенсивности ожога [190]. При сохранении отека и снижении зрения выполняется повторная ФАГ, помогающая идентифицировать зоны персистирующего пропотевания, проводится дополнительная коагуляция. Можно проводить до трех сеансов воздействия, но у некоторых пациентов отек сохраняется, несмотря на проводимое лечение. Для выполнения панретинальной лазерной коагуляции (ПРЛК) сетчатки используются большие размеры пятна (500 мкм для линзы Goldmann'a или 300 мкм для линзы Mainster'a 160°). Как правило, ПРЛК проводится в 2-3 сеанса. В первый сеанс должно быть нанесено как минимум 750-1000 коагулятов. Central Vein Occlusion Study Group (1997) рекомендует располагать коагуляты вокруг (а не поверх) кровоизлияний, особенно в случаях использования волн зеленой части спектра [13, 199, 158]. В этом случае энергия лазерного излучения не будет поглощаться кровью, что может привести к повреждению внутренних слоев сетчатки. При наличии неоваскуляризации ДЗН сетчатка может быть обработана практически вплотную к диску. Регресс новообразованных сосудов переднего сегмента обычно происходит в течение первых 4 недель после лечения [2, 113]. Если обнаруживается прогрессирование неоваскуляризации, показано дальнейшее лечение. Дополнительные коагуляты помещают между выполненными ранее. Если не виден регресс неоваскуляризации, возможно интравитриальное введение анти-VEGF препаратов. При обнаружении новообразованных сосудов в переднем сегменте глаза необходима немедленная ПРЛК сетчатки. Весь объем вмешательства должен быть выполнен в течение 2-3 недель, потому что



неоваскуляризация может быстро прогрессировать. При неоваскуляризации сетчатки ПРЛК должна быть выполнена в течение 4-6 недель [6, 13].

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза непроходимости вен сетчатки, данный вопрос остаётся до конца не изученным. Развитие ОВС представляет собой взаимодействие гемореологических, механических, иммунологических и других механизмов, повлиять на которые одновременно чрезвычайно сложно. Как следует из анализа литературных данных, лечение окклюзий вен сетчатки – комплексная проблема, которая решается применением методов консервативного, хирургического, антицитокинового и лазерного лечения. Целью данных методов являются восстановление кровотока в окклюзированном сосуде и соответствующей области, снижение интраваскулярного давления в поражённой области, устранение или ослабление действия этиологического фактора, нормализация местных и общих гематологических показателей, блокирование осложнений тромбоза. Поскольку в формировании окклюзии участвуют различные этиологические факторы и звенья патогенеза, ни один из существующих методов лечения не гарантирует положительный исход процесса и отсутствие осложнений.

Эффективность терапии зависит от этиологии, давности венозной окклюзии и тяжести ишемического поражения сетчатки. Поэтому, на сегодняшний день, с учетом имеющихся современных методов диагностики, чрезвычайно важным является своевременное выявление, определение тяжести течения заболевания и перспектив на возможность восстановления зрительных функций.

Таким образом, обзор литературы, освещающий распространенность ретинальных венозных окклюзий, а так же современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения данного заболевания, показал, что имеющиеся на сегодняшний день сведения носят разрозненный, несистематизированный характер, отсутствуют четкие данные о факторах, определяющих возможность восстановления зрительных функций. Все это и определило актуальность данной диссертационной работы.

## **ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **3.1. Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования**

Исследования в рамках представленной работы проводились на базе Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» в период с 2013 по 2016 гг. Было обследовано 84 пациента с макулярным отеком на фоне окклюзии ретинальных вен в возрасте от 46 до 79 лет (средний возраст  $60,7 \pm 7,5$  лет). Отношение мужчины:женщины – 1:2,2. Контрольную группу составили 30 пациентов, ориентированных на лenseктомия с рефракционной целью с остротой зрения  $\geq 0,8$ , в возрасте от 49 до 71 года (средний возраст  $60 \pm 6,1$  лет), с отношением мужчины:женщины – 1:0,8.

Согласно поставленной цели определения прогностических критериев эффективности анти-VEGF терапии пациентов с ОВС, было проведено проспективное нерандомизированное исследование (когортное), которое в рамках доказательной медицины является наиболее перспективным в плане прогнозирования эффекта лечения или характера течения заболевания [15, 17, 45].

Основными критериями, определяющими когорту, было наличие макулярного отека на фоне ОВС, по длительности не превышающей 3-х месяцев, и отсутствие предшествующей терапии.

Обязательным условием было выполнение 2-х инъекций ингибитора ангиогенеза ранибизумаба в дозе 0,5 мг с интервалом в 1 месяц. Далее анти-VEGF терапия проводилась в режиме «по потребности». Данный режим интравитреальных введений был обусловлен необходимостью повторного исследования баланса ЦК во влаге передней камеры через 1 месяц после первой инъекции.

До интравитреальной инъекции ранибизумаба больным с окклюзией ретинальных вен и перед хирургическим лечением у лиц контрольной группы проводилось всестороннее обследование, включающее оценку соматического статуса, анализ биохимических показателей крови, исследование офтальмологического статуса, электрофизиологических показателей и баланса цитокинов во влаге передней камеры.

Через месяц, перед повторной инъекцией ранибизумаба, всем пациентам с ОВС проводилось исследование офтальмологического статуса, электрофизиологических показателей и баланса цитокинов во влаге передней камеры с включением тех же методов диагностики, которые использовались при первичном обследовании.

В зависимости от степени изменения остроты зрения через 1 месяц после первой инъекции ранибизумаба, все пациенты были разделены на 2 группы – с достаточным (1-ая группа) и недостаточным (2-ая группа) клиническим эффектом (Таблица 1).

Первую группу составили 53 человека, критериями включения в которую было повышение максимально скорректированной остроты зрения: на 0,1 и более (в случаях исходной остроты зрения 0,1 и выше) или на 0,05 и более (в случаях исходной остроты зрения ниже 0,1), что расценивалось как достаточный клинический эффект [30, 36]. Средний возраст пациентов  $60,1 \pm 5,4$  лет, соотношение мужчин и женщин 1:2,5.

Вторую группу составил 31 пациент с недостаточным эффектом лечения. Для включения в эту группу было необходимо снижение остроты зрения, либо отсутствие его повышения на 0,05 (в случаях исходной остроты зрения ниже 0,1), или на 0,1 (в случаях исходной остроты зрения 0,1 и выше). Средний возраст пациентов этой группы был  $62,3 \pm 6,3$  года, соотношение мужчин и женщин 1:2,1.

**Таблица 1 – Сравнительная характеристика обследуемых пациентов**

Признак	1 клиническая группа (достаточный клинический эффект)	2 клиническая группа (недостаточный клинический эффект)	Группа контроля
Количество человек	53	31	30
Пол (м:ж)	1:2,5	1:2,1	1:0,8
Средний возраст, лет	60,1±5,4	62,3±6,3	60±6,1
Критерии включения	Повышение ОЗ на 0,1 и более, при исходной ОЗ $\geq 0,1$ ; или на 0,05 и более, при исходной ОЗ $< 0,1$	Снижение ОЗ, либо отсутствие его повышения на 0,05, при исходной ОЗ $< 0,1$ ; или на 0,1, при исходной ОЗ $\geq 0,1$	Острота зрения $\geq 0,8$

На момент первичного обследования срок возникновения ОВС был сопоставим в обеих группах – от 3 недель до 3 месяцев и составлял в среднем  $45,4 \pm 18,6$  дней в 1-ой группе и  $52,6 \pm 16,2$  во 2-ой ( $P > 0,05$ ).

Необходимо отметить, что среди всех 84 пациентов у 33 человек была выявлена окклюзия центральной вены сетчатки, а у 51 – окклюзия темпоральной ветви. Однако в связи с общей этиологией, патогенезом и подходами к лечению данного патологического состояния, дополнительное разделение пациентов по локализации окклюзии не проводилось.

Пациенты находились под постоянным наблюдением не менее 12 месяцев с кратностью обследования 1 раз в месяц. Дополнительные интравитреальные инъекции ранибизумаба проводились в режиме «по необходимости» согласно вышеописанным рекомендациям.

Отдаленный результат оценивался через 12 месяцев. Учитывалась острота зрения, толщина сетчатки в макулярной зоне, состояние капиллярного кровотока сетчатки, а так же количество проведенных инъекций анти-VEGF препарата.

Сравнительный анализ полученных результатов проводился по следующей схеме:



Рисунок 1 – Схема сравнительного анализа результатов исследований

Как видно на Рисунке 1, сравнение проводилось поэтапно. После деления пациентов на 2 клинические группы, на 1 этапе сравнивался исходный статус пациентов в этих группах, на 2 этапе – статус, полученный через 1 месяц после однократной инъекции ранибизумаба. Наконец, на 3 этапе сравнивался исходный статус и результат 12-месячного наблюдения за пациентами клинических групп.

### 3.2. Метод лечения и забор материала для исследования

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и одобрено Локальным этическим комитетом Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.

Федорова». Информированное согласие на проведение операции, забор внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях, было получено от каждого пациента.

Всем пациентам с окклюзией вен сетчатки с лечебной целью проводилось интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба в дозе 0,5 мг.

Для исключения стороннего влияния на внутриглазной цитокиновый статус, в предоперационной подготовке не назначались антибактериальные и противовоспалительные препараты. За 30 минут до инъекции достигался медикаментозный мидриаз путем двукратного закапывания комбинированного препарата мидримакс.

После осуществления эпibuльбарной анестезии путем трехкратной инстилляций в конъюнктивальную полость 0,5% раствора алкаина, операционная поверхность обработана 5% раствором повидон-йода. Дополнительно кожа век 3-кратно обработана 2% спиртовым раствором хлоргексидина, после чего наложена хирургическая салфетка-наглазник.

Веки фиксировались блефаростатом. Непосредственно перед инъекцией выполнялся парацентез передней камеры одноразовым кератомом 1,0 мм. Для последующего проведения иммунологического исследования, у каждого пациента забирали влагу передней камеры в количестве 100-150 мкл с помощью инсулинового шприца с иглой 30-gauge. Затем жидкость помещали в стерильную пробирку и отправляли в морозильную камеру с температурой  $-80^{\circ}\text{C}$  до лабораторного анализа. Сроки хранения материала не превышали 6 месяцев.

Сразу после забора материала выполняли инъекцию ранибизумаба по стандартной технологии. Склеропункцию выполняли в одном из «косых» меридианов в 3,5-4 мм от лимба после разметки склерометром. Далее глазное яблоко фиксировали с помощью пинцета за эписклеру для его иммобилизации. Для формирования тоннельной склеростомы осуществляли прокол конъюнктивы, сдвигая ее к месту склеропункции на 2-3 мм и под углом  $30^{\circ}$  выполняли первое «колесо» склеростомы на 1/3-1/2 глубины, затем, путем ротации иглы в перпендикулярное по отношению к плоскости склеры положение, выполняли

второе «колесо» с последующим ее сквозным проколом. Игла вводилась на всю глубину с обязательным визуальным контролем положения ее кончика через зрачок. Далее производили введение ранибизумаба. Затем иглу извлекали одним движением. Операция завершалась введением под конъюнктиву 0,2 мл 0,4% раствора дексаметазона и 0,2 мл 4% раствора гентамицина.

Послеоперационный период у всех пациентов протекал без особенностей, осложнений ни в одном случае зафиксировано не было.

В дальнейшем, через 1 месяц, всем пациентам снова осуществляли забор внутриглазной жидкости перед повторной инъекцией ранибизумаба.

Забор образцов влаги передней камеры в контрольной группе осуществляли идентичным способом, перед началом хирургической операции, однократно.

Лабораторное исследование образцов производилось в течение 6 месяцев от момента забора.

### **3.3. Методы исследования**

Для всесторонней оценки структурно-функционального состояния зрительной системы были применены как рутинные, так и высокоинформативные методы исследования внутриглазных структур и зрительных функций. Кроме того, проводилось исследование исходного состояния соматического статуса пациентов с окклюзией вен сетчатки и лиц группы контроля.

#### *2.3.1. Офтальмологические методы исследования*

*Визометрия* проводилась монокулярно вдаль без коррекции и с максимальной коррекцией с использованием сменяющихся опто типов на фороптере АСР-6 Торсон (Япония) со встроенной системой смены корригирующих линз.

*Рефрактометрия*, определяющая степень аметропии, и *кератометрия*, определяющая кривизну роговицы, выполнялись с помощью автокераторефрактометра KR-3500 фирмы Topcon (Япония).

*Ультразвуковая эхобиометрия* проводилась в режиме А-сканирования для измерения передне-задней оси, глубины передней камеры, толщины хрусталика. Исследование выполнялось с использованием ультразвукового А-скана – MentorA/PIII (США).

*Тонометрия* проводилась по методу Маклакова десятиграммовым грузом и характеризовала уровень внутриглазного давления.

*Биомикроскопия* переднего отрезка глаза, позволяющая оценить состояние роговицы, радужки, хрусталика и передних отделов стекловидного тела, осуществлялась с помощью щелевой лампы Carl Zeiss (Германия).

*Офтальмоскопия*, позволяющая оценить состояние сетчатки и зрительного нерва, проводилась с помощью щелевой лампы Carl Zeiss (Германия) и набором линз для офтальмоскопии фирмы VOLK (США).

*Поле зрения* определялось с помощью компьютерного кампиметра Galaxy Pro (Германия) и пороговой стратегии Fast-12-fast-thresholds с проекцией полученных результатов на глазное дно пациентов. Оценивался средний показатель световой чувствительности сетчатки Mean sensitivity (MS) в дБ в пределах 12° от точки фиксации. Расчет данного показателя определялся путем вычисления средней арифметической из значений, полученных на периметрической карте (Рисунок 2).



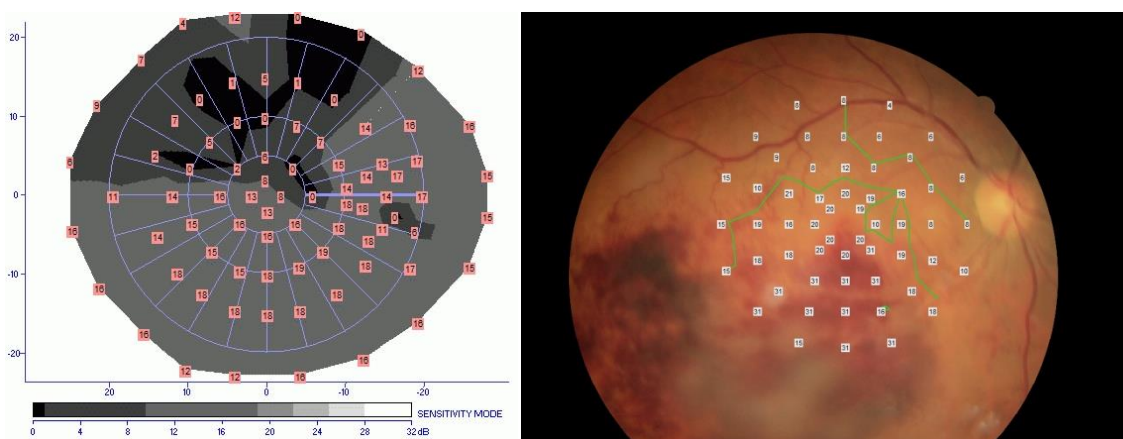


Рисунок 2 – Карта периметрического исследования пациента с окклюзией нижней височной ветви ЦВС

*Электроретинография (ЭРГ)* проводилась для оценки биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки. Исследования выполнялись на приборе «Neuropto» фирмы «Medelec» (Великобритания) с использованием конъюнктивальных электродов.

ЭРГ является объективным методом оценки функционального состояния структур сетчатки и представляет собой графическое выражение фоторецепторной и нейрональной активности, возникающей на световую стимуляцию в области клеточных мембран, меняющих свою полярность и служащих источником тока. В генерации ЭРГ принимают участие все нейроны сетчатки: фоторецепторы, пигментный эпителий, клетки биполярные, Мюллера, горизонтальные, амакриновые, интерплексиформные и ганглиозные. Каждый из компонентов ЭРГ генерируется различными структурами сетчатки, что позволяет с высокой степенью достоверности судить о локализации патологического процесса.

Для стандартизации результатов были использованы стандарты регистрации ЭРГ, предложенные Международным обществом клинической электрофизиологии зрения (ISCEV).

Электроретинограмма глаза человека содержит две основные волны: «а» и «б». При регистрации показателей исследовали амплитуду волн и латентность. Амплитуда свидетельствовала, прежде всего, об общей сохранности

фоторецепторов, латентность (в первую очередь латентность волны «b») зависела от времени реполяризации мембран и характеризовала состояние К-На насоса. Волна «a» отражает функцию фоторецепторов, причём как палочек, так и колбочек, а также функцию клеток Мюллера. Характер волны «b» свидетельствует о функционировании, прежде всего, мюллеровских клеток, а также о возможном вкладе горизонтальных и амакриновых клеток.

Осцилляторные потенциалы (ОП) – это волны (осцилляции) на восходящей части b-волны, регистрируемые при записи ЭРГ. Согласно общепринятым стандартам (ISCEV, 2004 г.), их выделяли при темновой или световой адаптации при расширенном зрачке, используя стандартный белый стимул (1,5–3,0 фотопические кд•с/м<sup>2</sup>), предъявляемый с интервалом через каждые 15 с при темновой и 1,5 с при световой адаптации с настроенным фильтром пропускания частот на диапазон от 75–100 Гц до 300 Гц и выше. При этом в анализе использовалась только вторая и последующие волновые последовательности в связи с возможным влиянием артефактов и частым искажением первого сигнала [55, 56, 99].

ОП отображают активность нейронов, к которым стекается информация от всей сетчатки (пространственная интеграция). В светоадаптированных условиях пространственная интеграция уменьшается по сравнению с тем, что происходит в темноадаптированных условиях [156]. ОП являются индикатором ишемии и метаболических нарушений сетчатки центральных отделов глазного дна [48, 49, 201].

Среди регистрируемых основных пяти (O1–O5) волн осцилляторных потенциалов в исследовании получали ранние осцилляции (волны O1–O3) и, путем вычисления средней, определялся осцилляторный индекс.

В данной работе использовалась регистрация Ганцфельд ЭРГ на одиночную вспышку.

*Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП)* отражали функциональное состояние зрительного нерва и электрическую активность макулярной области и

служили индикатором поражения зрительного нерва и тракта и показателем процессов демиелинизации.

Исследования выполнялись на приборе «Neuropto» фирмы «Medelec» (Великобритания). Активный электрод помещали на 1,5-2 см выше затылочного бугра по средней линии над областью проекции зрительной зоны (поле 17 по Бродману). Индифферентный электрод помещали на мочке уха, заземляющий электрод – на фронтальной части скальпа. ЗВП регистрировались на вспышку (вспышки белого цвета частотой 2 Гц) и шахматный паттерн, измерения проводились в комплексе волн P<sub>100</sub>.

*Оптическая когерентная томография* (Optical Coherence Tomography) проводилась на спектральном томографе Optovue XR Avanti (США).

При проведении исследования, сканирование центральных отделов сетчатки выполнялось в пределах 30 градусов от точки фиксации. Использовался стандартный протокол сканирования Retina Map.

С помощью кодированной карты (Рисунок 3) проводилась оценка толщины сетчатки от ретинального пигментного эпителия до внутренней пограничной мембраны (ВПМ).

Толщина сетчатки в фовеа определялась в автоматическом режиме соответственно центральному сегменту кодированной карты. При наличии отслойки нейроэпителия сетчатки, измерение толщины производилось в «ручном» режиме, с учетом отслоенного участка, от пигментного эпителия до ВПМ [51].

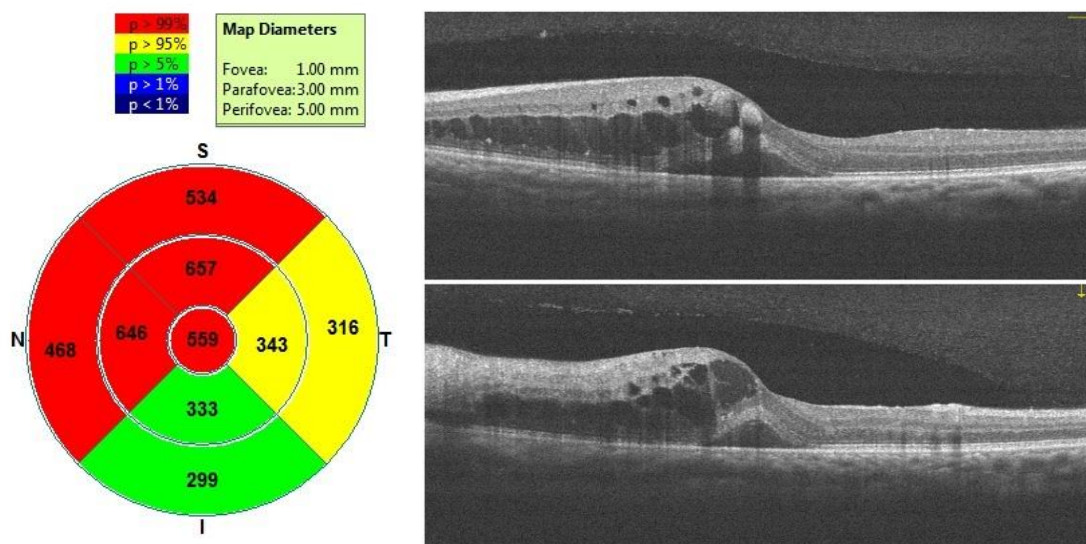


Рисунок 3 – Данные ОКТ пациента с ОВС с числовым отображением толщины сетчатки в макулярной области по секторам

Визуализация сосудистого русла сетчатки проводилась с помощью оптической когерентной томографии в режиме ангиографии. Метод ОКТ-ангиографии (ОКТА) позволяет дифференцировать кровеносные сосуды от окружающих тканей на всей глубине сканирования без использования контрастного вещества. Визуализация сосудистого русла сетчатки и хориоидеи основана на регистрации движения крови в просвете сосуда и представляется в виде карт сосудистых структур с учетом сегментации сетчатки [21, 145, 146, 147, 203].

У пациентов с макулярным отеком и лиц группы контроля количественная оценка состояния кровотока в пределах парафовеальной зоны проводилась с использованием протокола сканирования площадью 3x3 мм. Визуализация сосудистой микроанатомии сетчатки производилась в режиме En-face. При этом оценивалось 2 слоя сетчатки:

1. Поверхностное внутреннее сосудистое сплетение (superficial inner retina) — сосудистая сеть слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток;
2. Глубокое внутреннее сосудистое сплетение (deep inner retina) — сосудистая сеть внутреннего ядерного слоя.

Применение метода ангио-ОКТ позволило визуализировать площадь капиллярной неперфузии в поверхностных и глубоких сосудистых сплетениях ретинальной ткани, а так же автоматически рассчитать математические индексы: плотность капиллярной сети (Capillary density) и площадь неперфузируемых зон сетчатки (Non flow area) (Рисунок 4). Для расчета указанных параметров в работе использовался скан 3х3 мм (Рисунок 5).

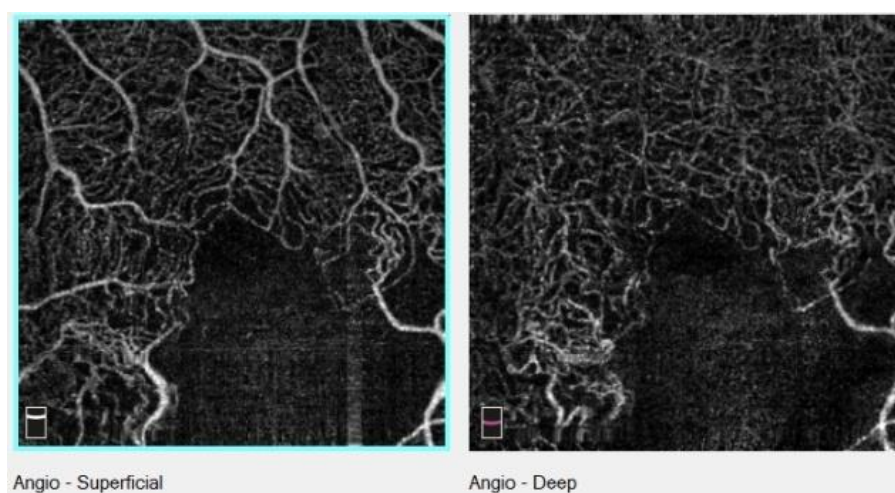


Рисунок 4 – Скан ОКТ-ангиографии макулярной зоны у пациента с ОВС в поверхностном и глубоком сосудистых слоях размером 3х3 мм.

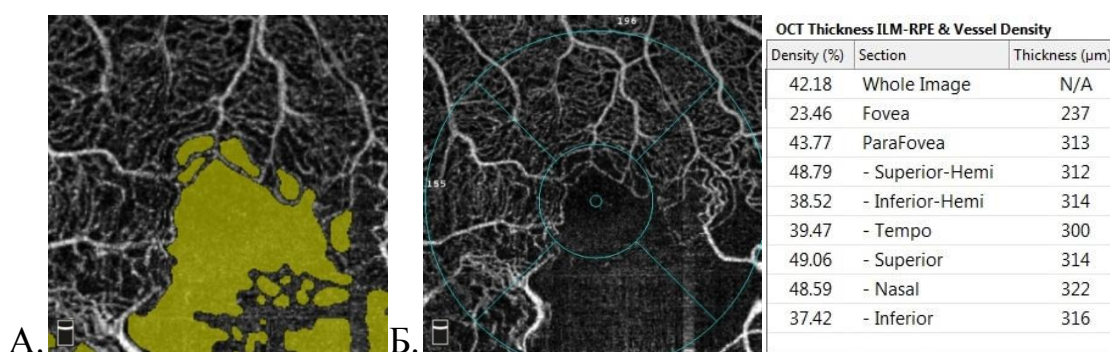


Рисунок 5 – Скан ОКТ-ангиографии макулярной зоны у пациента с ОВС в поверхностном слое размером 3х3 мм.

Вычисление зон неперфузии (А) и плотности капиллярной сети (Б)

*Флюоресцентная ангиография глазного дна* – метод объективной оценки сосудов сетчатки и хориоидеи, а также состояния пигментного эпителия, заключающийся во внутривенном введении красителя – флюоресцеина и

наблюдении за его прохождением по сосудам глазного дна. Исследование проводилось на фундус-камере Topcon TRC-50DX (Япония). Для контрастирования кровотока применяли 5,0 мл флюоресцеина (20% раствор флюоресцеина-натрия) производства фирмы Alcon, США.

Ангиографии предшествовали фотографии глазного дна. С момента появления красителя на глазном дне проводилась серийная фотосъемка, фиксирующая все фазы исследования. При ангиографическом исследовании исследовалась область заднего полюса глаза, ДЗН и средней периферии во всех сегментах глазного дна (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Фотография глазного дна и флюоресцентная ангиограмма пациента с окклюзией верхней височной ветви ЦВС

На флюоресцентной ангиограмме оценивалось время заполнения красителем пораженных вен, площадь неперфузируемых зон сетчатки, наличие или отсутствие ишемии в макулярной зоне, наличие шунтов и новообразованных сосудов.

### *2.3.2. Методы исследования соматического статуса*

Биохимический анализ включал определение в сыворотке крови уровня общего холестерина, фракций липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов, глюкозы и трансаминаз (АлТ, АсТ). Рассчитывался индекс атерогенности, исследовались показатели свертывания и тромбообразования.

Определялись острофазовые показатели: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и фибриноген.

*Определение концентрации общего холестерина* проводили натошак в сыворотке крови ферментативным методом, основанном на холестерол-оксидазно-пероксидазном каскаде развития окраски с помощью тест-систем на автоматическом анализаторе. Референсные значения общего холестерина в сыворотке крови < 5,2 ммоль/л (рекомендации третьего доклада экспертов NCEP, 2001 г.).

*Определение концентрации фракций липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП).* Концентрацию каждой фракции липопротеидов рассчитывали в сыворотке крови прямым гомогенным методом, позволяющим с помощью специально подобранных детергентов, блокировать все классы липопротеидов, кроме определяемого. Затем концентрация необходимого ЛП рассчитывалась общепринятым ферментативным методом на основе холестерол-оксидазно-пероксидазном каскаде развития окраски.

Референсные значения фракций липопротеидов в сыворотке крови (рекомендации третьего доклада экспертов NCEP, 2001 г.): ЛПОНП < 0,77 ммоль/л.; ЛПНП < 2,6 ммоль/л.; ЛПВП < 1,0 ммоль/л.

Определение концентраций липопротеидов позволило рассчитать коэффициент атерогенности, по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент атерогенности} = (\text{Общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$$

Коэффициент атерогенности в норме составляет от 2 до 2,5.

*Определение концентрации триглицеридов* проводили натошак в сыворотке крови ферментативным методом, который основан на гидролизе триглицеридов с освобождением глицерина, который окисляется перйодатом натрия до формальдегида. После чего определяется его концентрация по цветной реакции с хромотроповой кислотой. Референсные значения триглицеридов в сыворотке крови < 1,7 ммоль/л (рекомендации третьего доклада экспертов NCEP, 2001 г.).

*Определение концентрации глюкозы* проводили натошак в венозной крови гексокиназным ферментативным методом, основанном на двух последовательно

протекающих реакциях: а) катализируемый гексокиназой процесс образования из глюкозы эквимольных количеств глюкозо-6-фосфата и б) последующее превращение глюкозо-6-фосфата под воздействием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в 6-фосфоглюконат. В течение реакции происходит восстановление NAD в NADH (тест Варбурга), изменение скорости образования которого регистрируется при 340 нм.

Аналитическая специфичность этого метода оптимальна, и в настоящее время гексокиназный метод является референтным.

Детекция реакций осуществлялась на фотометрах автоматического типа.

Референсные значения глюкозы в венозной крови 3,5-6,1 ммоль/л.

*Определение концентрации трансаминаз (АлТ, АсТ)* проводилось в сыворотке крови с помощью спектрофотометрического метода, в основе которого лежит использование оптического теста Варбурга.

Референсные значения трансаминаз в сыворотке крови: АлТ до 45 Ед/л (0,5-2 мкмоль) для мужчин, до 34 Ед/л (0,5-1,5 мкмоль) для женщин; АсТ для 41 Ед/л для мужчин, до 31 Ед/л для женщин.

*Исследования показателей свертывания крови и тромбообразования.*

Определение количества тромбоцитов проводилось с помощью метода подсчета тромбоцитов на счетчике частиц [32]. Для этого венозную кровь, смешанную с антикоагулянтом (цитрат натрия), оставляли на несколько часов для оседания эритроцитов и лейкоцитов. Тромбоциты практически не оседали и оставались равномерно распределенными в плазме крови. Плазму разводили изотоническим раствором хлорида натрия и пропускали через счетчик. Использовалась измерительная трубка с капиллярным отверстием для подсчета тромбоцитов (50 мкм). Затем производился второй подсчет, пользуясь измерительной трубкой с большим капиллярным отверстием для подсчета оставшихся в плазме и не осевших эритроцитов (60 мкм). Разность между результатами первого и второго подсчета показывает истинное количество тромбоцитов. Число тромбоцитов у здорового человека в среднем составляет 250 тыс. (180—320 тыс.) в 1 мкл крови.



Протромбиновое отношение (ПО) – отношение протромбинового времени к протромбиновому времени свертывания бедной тромбоцитами плазмы здорового человека. В норме ПО не превышает 1,3.

Международное нормализованное отношение (МНО) – показатель системы свертывания крови, рассчитывающийся при определении протромбинового времени (ПВ). МНО вычислялся при делении ПВ пациента на значение нормального ПВ (т.е. вычислялось протромбиновое отношение (ПО), далее результат возводился в степень, показатель которой равен международному индексу чувствительности тромбопластина - МИЧ:  

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{среднее нормальное ПВ})^{\text{МИЧ}}$$
 или 
$$\text{МНО} = \text{ПО}^{\text{МИЧ}}$$

МНО в норме составляет 0,8 - 1,15.

*Определение концентрации фибриногена* проводилось модифицированным методом Клаусса с использованием тест-системы «МультиТех-Фибриноген». *Принцип метода* заключается в определении времени свертывания цитратной плазмы избытком тромбина. Концентрация фибриногена определяется по калибровочной кривой, построенной в билогарифмической системе координат. Референтный диапазон концентрации фибриногена составляет 2,0-4,0 г/л.

*Определение концентрации С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP)* проводилось в сыворотке крови с помощью высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением. Референтное значение hsCRP составляет от 0,05 до 10 мг/л.

### 2.3.3. Исследование цитокинового статуса влаги передней камеры

Отражением активности любой воспалительной реакции или ишемического повреждения тканей является изменение баланса цитокинов в различных биологических средах. Изучение их содержания в жидкостях и тканях организма даёт возможность для раскрытия механизмов развития и течения патологического процесса, в том числе и при окклюзии ретинальных вен.

Для определения уровня цитокинов в исследуемых образцах влаги передней камеры использовался метод протеомного мультиплексного анализа. Концентрацию 27 цитокинов человека (IL-1 $\beta$ , RAIL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF-BB, RANTES, TNF- $\alpha$ , VEGF) оценивали с помощью метода проточной флюориметрии [34] на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем human 27-Plex, в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Метод основан на специфическом связывании исследуемых цитокинов с твердой фазой, которая представляет собой суспензию полистироловых гранул размером 5,5  $\mu\text{m}$ . Одновременно в анализе используется 27 типов гранул, каждый из которых различается собственной флюоресцентной меткой и конъюгирован с соответствующими моноклональными антицитокиновыми антителами. После специфического связывания гранул с цитокинами, содержащимися в исследуемых образцах (аналитах) и в калибровочных пробах с известным их количеством, в реакционную смесь добавляют антицитокиновые антитела, конъюгированные с биотином. Для детекции образовавшейся «сэндвич»-структуры используют взаимодействие биотина со стрептавидином, меченным «репортерной» флюоресцентной меткой (фикоэритрином). Постановка всех реакций происходит в 96-луночном планшетном формате. Оценку результатов проводят на проточном флюориметре, где гранулы автоматически разделяются по соответствующим 27 регионам по специфическому свечению их собственных FITC-меток, а количество связавшихся с ним цитокинов оценивается по суммарной интенсивности флюоресценции фикоэритрина. С помощью стандартных калибровочных разведений концентрация исследуемых 27 цитокинов в тестируемых образцах высчитывается автоматически на персональном компьютере с использованием программы «Bio-Plex Manager».

Анализ содержания перечисленных выше цитокинов у пациентов клинических и контрольной групп выявил статистически значимые изменения в

уровне 11 цитокинов (VEGF, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , PDGF-BB), которые и были использованы для дальнейшего анализа в рамках проводимой работы.

#### **2.4. Статистическая обработка результатов**

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 и включал следующие этапы:

1. Дескриптивный анализ (описательная статистика результатов исследований). Для групп из описательной статистики были просчитаны следующие характеристики – среднее значение (M), стандартное отклонение (s). Показатели групп были проверены на нормальное распределение по критерию Колмогорова-Смирнова. Вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона и Z-критерия. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ( $P < 0,05$ ) [1, 3, 10, 19, 22, 23, 33].

2. Многофакторный дискриминантный анализ, выявляющий наиболее информативные критерии, определяющие различия между лицами группы контроля и пациентами с макулярным отеком, обусловленным окклюзией ретинальных вен. Пошаговый дискриминантный анализ (вперед пошагово или назад пошагово) – это метод дискриминантного анализа, в котором параметры вводятся или исключаются последовательно, в зависимости от их информативности по F-критерию [1, 19, 33]. В ходе проведенного анализа все параметры были предварительно стандартизированы. Затем была проведена проверка толерантности классификации, построена классификационная матрица отнесения обследуемых пациентов в группы и определен суммарный показатель правильной классификации. Отличия дискриминантных функций определены с помощью Лямбда-критерия Уилкса (0 – абсолютно точная классификация, 1 –

абсолютно ошибочная). Проведен расчет линейной классификационной функции и меры Махаланобиса.

3. Многофакторный регрессионный анализ (установления причинной связи) использовался для определения значений ряда зависимых переменных по известным значениям других независимых переменных [7, 8, 33].

Уравнение множественной регрессии имеет следующий общий вид:

$$Y = a_0 + a_1 x_1 + \dots + a_n x_n + \sum_n$$

где  $Y$  – зависимая величина,  $x_1, x_n$  – независимые величины,  $a_1, a_n$  – коэффициенты при независимых величинах,  $\sum_n$  – радиально распределенная величина, описывающая сумму неучтенных факторов. Статистической оценкой, отражающей характер вхождения зависимых величин в уравнение, служит коэффициент множественной детерминации  $R^2$ , описывающий степень согласованных изменений зависимой величины уравнения регрессии независимыми величинами.

4. Корреляционный анализ по методу Спирмена, позволил определить фактическую степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и оценить тесноту установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента [52]. Данный анализ демонстрирует факт, что изменчивость одного признака находится в соответствии с изменчивостью другого, а также позволяет оценить тесноту согласованных взаимосвязей, касающихся группы родственных показателей, которые формируют корреляционную плеяду. Оценка достоверности корреляционных связей, в зависимости от числа наблюдений, проводилась с помощью соответствующих таблиц [28]. Значимый коэффициент корреляции с учетом выборки превосходил критическое значение, равное 0,3. Сила, степень или теснота корреляционной связи определялась по абсолютному значению коэффициента корреляций и не зависела от ее направленности. При коэффициенте  $r > 0,7$  связь считалась высокой, при  $0,5 < r < 0,7$  – средней [23].

### ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОМАТИЧЕСКОГО, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСОВ И БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ

Существующая клиническая классификация, ограничиваясь описанием анатомической локализации уровня поражения и площади неперфузируемых зон сетчатки, не позволяет в полной мере прогнозировать исход заболевания и определить эффективность того или иного вида лечения [66]. Это можно подтвердить следующим клиническим примером. На Рисунке 7 изображена картина глазного дна, флюоресцентной ангиографии и ОКТ пациента с окклюзией верхней височной ветви ЦВС на уровне первого артериовенозного перекреста. Несмотря на ограниченную зону поражения, максимально корригируемая острота зрения у пациента 0,08. Как видно на картине ФАГ, площадь неперфузируемой сетчатки не превышает 5 диаметров диска зрительного нерва, однако она существенно вовлекает макулярную область, что, вероятно, и объясняет столь низкую остроту зрения. Согласно упомянутой выше классификации, сделать прогноз в отношении этого пациента невозможно.

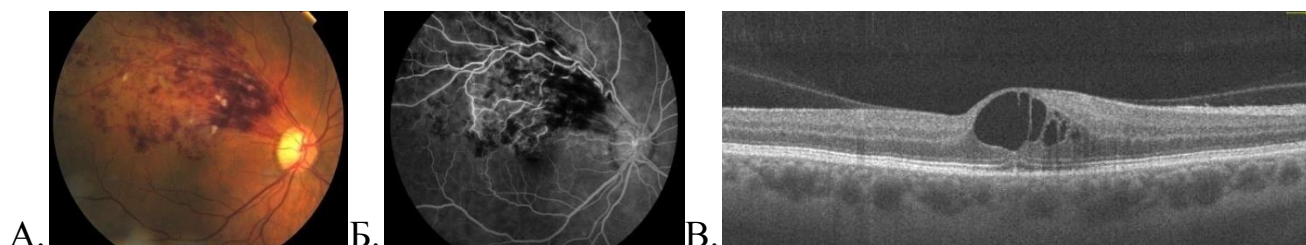


Рисунок 7 – Офтальмоскопическая картина глазного дна (А), флюоресцентная ангиограмма (Б) и картина оптической когерентной томографии (В) у пациента с окклюзией верхней височной ветви ЦВС

В случаях с окклюзией центральной вены сетчатки на практике встречается обратная ситуация, когда большая площадь окклюзии не вовлекает в зону ишемического поражения центральную зону сетчатки. В таком случае, при адекватном лечении, удастся достичь улучшения зрительных функций. На Рисунке 8 представлен клинический пример подобной ситуации. На фоне лечения ранибизумабом, через 3 месяца у пациента с ОЦВС отмечается практически полная резорбция кровоизлияний и макулярного отека, максимально скорректированная острота зрения возросла с 0,1 до 0,4. На картине ангио-ОКТ видно сохраненную капиллярную перфузию в макулярной зоне.

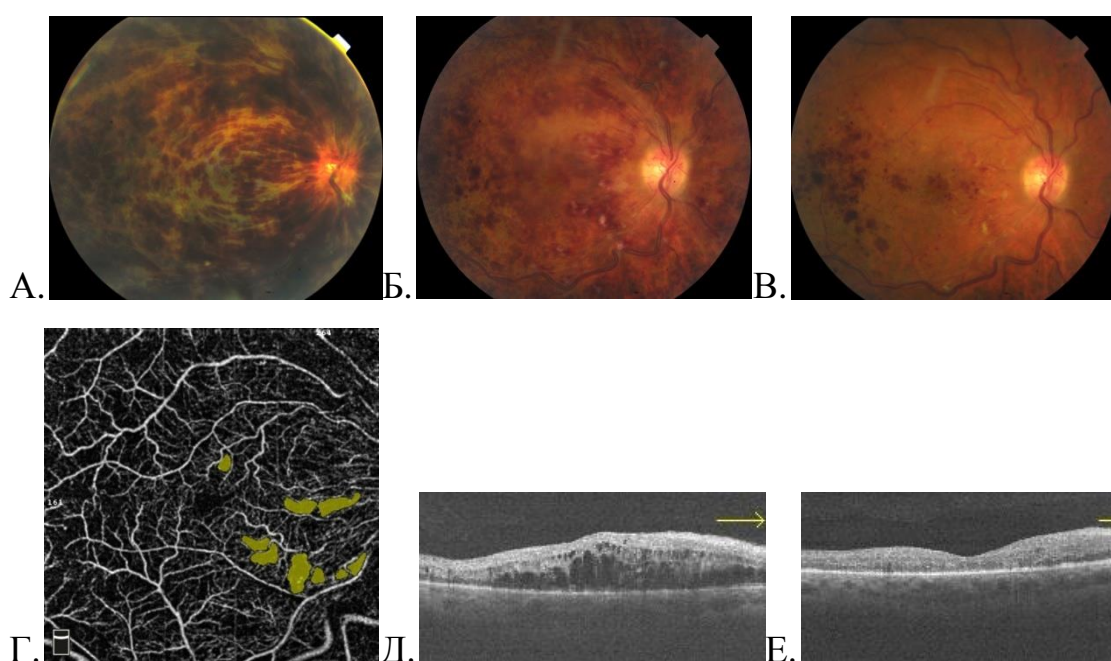


Рисунок 8 – Офтальмоскопическая картина глазного дна у пациента 53 лет до лечения (А), через 1 месяц (Б) и через 3 месяца (В) после интравитреального введения ранибизумаба; картина ангио-ОКТ в макуле через 1 месяц после введения ранибизумаба (Г); картина ОКТ макулярной зоны до лечения (Д) и через 1 месяц после введения ранибизумаба (Е)

Таким образом, становится очевидным факт, что уровень окклюзии вены и площадь неперфузируемых зон сетчатки далеко не всегда определяют тяжесть клинического течения заболевания и функциональный прогноз. Поэтому целью данного этапа работы было: выявить ключевые характеристики исходного

состояния пациентов, определяющие эффект однократного интравитреального введения ингибитора ангиогенеза (ранибизумаба).

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи: провести сравнительный анализ исходного соматического статуса, оценить степень структурных изменений нейроретинального комплекса, зрительных функций и баланса цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с ОВС в группах, оппозитных по клиническому эффекту анти-VEGF терапии; изучить особенности капиллярного кровотока в макулярной зоне у больных с ОВС с помощью ОКТ-ангиографии и сопоставить с данными флюоресцентной ангиографии.

### **3.1. Анализ соматического статуса**

На первом этапе исследования проводилось изучение и сравнительный анализ исходного соматического статуса пациентов с окклюзией вен сетчатки двух клинических групп и лиц группы контроля.

Как видно из Таблицы 2, у подавляющего большинства обследованных пациентов, включая группу контроля, выявлена артериальная гипертензия (в 84,9% у больных с достаточным эффектом анти-VEGF терапии, в 90,3% с недостаточным эффектом и в 83,3% в группе контроля).

Ишемическая болезнь сердца сопровождала более половины пациентов с окклюзией ретинальных вен, причем все они имеют сочетание ИБС с артериальной гипертензией (52,8% пациентов в 1 группе и 77,4% во 2 группе). Стоит отметить, что инфаркт миокарда имел место в анамнезе у 6 пациентов с достаточным и у 4-х пациентов с недостаточным эффектом лечения. Перенесенный инсульт головного мозга значился только у 4-х человек 2-й группы, в то время как у пациентов 1-й группы не наблюдался.

Сахарный диабет зарегистрирован у 11-ти пациентов группы 1 и у 10-ти человек группы 2, что приблизительно составляет четверть из всех обратившихся. Во всех случаях сахарный диабет был второго типа, инсулиннезависимый.

**Таблица 2 – Характеристика соматического статуса пациентов**

Показатель	1 группа, n=53		2 группа, n=31		Контроль, n=30	
	Человек	%	Человек	%	Человек	%
Артериальная гипертензия	45	84,9	28	90,3	25	83,3
Ишемическая болезнь сердца	28	52,8	24	77,4	-	-
Сочетание АГ и ИБС	28	52,8	24	77,4	-	-
Инфаркт миокарда в анамнезе	6	11,3	4	13*	-	-
Инсульт головного мозга в анамнезе	-	-	4	13*	-	-
Сахарный диабет	11	20,7	10	32,3*	-	-

\* $P < 0,05$  (Z-критерий)

У пациентов с ОВС и лиц группы контроля, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, отдельно изучался уровень ее компенсации. Оценка производилась в соответствии с классификацией 1999 года, принятой ВОЗ/МОАГ, включающей определение степени повышения артериального давления, стадии гипертонической болезни и группы риска по критериям стратификации. Степень, стадия и риск АГ в сравниваемых группах имели значительные различия (Таблица 3).



**Таблица 3 – Распределение пациентов по уровню компенсации артериальной гипертензии**

Показатель		1 группа, n=53		2 группа, n=31		Контроль, n=25	
		Человек	%	Человек	%	Человек	%
Степень	0	2	4,4	2	7,1	18	72
	1	5	11,1	3	10,7	4	16
	2	30	66,6	20	71,4	3	12
	3	8	17,7	3	10,7	-	-
Стадия	1	5	11,1	2	7,1	22	88
	2	34	75,5	21	75	3	12
	3	6	13,3	6	21,4	-	-
Риск	1	-	-	-	-	18	72
	2	13	28,8*	4	14,3	5	20
	3	24	53,3	6	21,4*	2	8
	4	8	17,7	18	64,3*	-	-

\* $P < 0,05$  (Z-критерий)

При единовременном обследовании больных и лиц группы контроля, на первичном осмотре терапевтом выявлено, что из 73-х пациентов с ОВС, страдающих артериальной гипертензией, подавляющее большинство имели 2-ю и 3-ю степени повышения АД. Это составляет более 80% из числа обследованных и в 7 раз превышает данный показатель в контрольной группе (12%). 2-ю и 3-ю стадию гипертонической болезни имели более 90% больных и лишь 12% в группе контроля. Значимая разница наблюдалась и по уровню стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений: у больных с недостаточным клиническим эффектом анти-VEGF терапии 3-й и 4-й уровни стратификации наблюдались в 85,7% случаев, у пациентов с достаточным эффектом в 71% против 8% в контрольной группе. Из 25-ти человек, страдающих артериальной гипертензией в группе контроля, на момент обследования 18-ти человек имели нормальный уровень АД, 7-ми человек – мягко и умеренно повышенный. У 22-х человек наблюдалась 1-я стадия заболевания и минимальные риски поздних осложнений. Прочей патологии в группе контроля не выявлено.

В целом, полученные данные отражали явную тенденцию у пациентов с ОВС к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и

окклюзивных поражений. Следует отметить, что у пациентов в группе с недостаточным эффектом было выявлено более тяжелое течение АГ с повышенным риском стратификации.

### **3.2. Изменение отдельных биохимических маркеров и показателей гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки**

Биохимический анализ включал определение в сыворотке крови уровня общего холестерина, фракций липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов, глюкозы и трансаминаз (АлТ, АсТ). Рассчитывался индекс атерогенности, исследовались показатели свертывания и тромбообразования. Кроме того, определялись острофазовые показатели – уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и фибриноген.

Как видно из Таблицы 4, различия между больными и пациентами группы контроля имелись по всем лабораторным показателям. Кроме того, по части параметров были видны существенные отличия между пациентами клинических групп. Прежде всего, это уровни фракций липопротеидов низкой (1-ая группа -  $3,59 \pm 0,94$  ммоль/л, 2-ая группа -  $4,61 \pm 1,71$  ммоль/л ( $P < 0,05$ )) и очень низкой плотности (1 группа -  $0,71 \pm 0,57$  ммоль/л, 2 группа -  $0,95 \pm 0,39$  ммоль/л ( $P < 0,05$ )). Отличия от показателей контроля – практически в 1,5 и 2 раза соответственно. Примечательно, что липопротеиды высокой плотности у пациентов с ОВС были существенно снижены по сравнению с контролем до  $1,19 \pm 0,35$  и  $1,14 \pm 0,26$  ммоль/л ( $P < 0,005$ ), однако достоверного различия между клиническими группами не оказалось.

**Таблица 4 – Изменение отдельных биохимических маркеров и показателей гемостаза (M±s)**

Показатель	1 группа, n=53	2 группа, n=31	Контроль, n=30	P, Манна-Уитни
	1	2	3	
АлТ, Ед/л	20,95±11,87	23,21±10,63	19,32±4,47	2-3<0,05
АсТ, Ед/л	23,01±9,15	23,41±6,31	18,78±3,00	1-3<0,05 2-3<0,05
hs-CRP, мг/л	1,39±1,21	1,53±1,34	0,73±0,44	1-3<0,01 2-3<0,01
Коэффициент атерогенности	3,88±1,57	3,81±1,45	2,90±0,54	1-3<0,005 2-3<0,005
Холестерин общий, ммоль/л	5,35±1,08	5,48±2,14	4,26±0,62	1-3<0,05 2-3<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,59±0,94	4,61±1,71	3,04±0,67	1-2<0,01 2-3<0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,71±0,57	0,95±0,39	0,57±0,28	1-2, 1-3, 2-3<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,35	1,14±0,26	1,67±0,29	1-3<0,005 2-3<0,005
Триглицериды, ммоль/л	1,65±0,88	1,97±1,26	1,15±0,45	1-2, 1-3, 2-3<0,05
Фибриноген, г/л	3,56±0,79	3,62±0,99	2,90±0,51	1-3<0,01 2-3<0,01
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	285,89±50,56	293,52±84,63	247,95±30,86	1-3<0,05 2-3<0,05
Международное нормализованное отношение	1,04±0,16	1,35±0,98	1,01±0,13	1-2<0,05 2-3<0,05
Протромбиновое отношение	1,03±0,13	1,27±0,71	0,99±0,11	1-2, 2-3<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,98±0,96	6,04±0,68	5,08±0,72	1-3<0,05 2-3<0,05

Соотношение повышенного уровня триглицеридов (до 1,65±0,88 ммоль/л в первой группе и до 1,97±1,26 ммоль/л во второй группе) и липопротеидов позволяли оценить коэффициент атерогенности, который у пациентов с ОВС в целом (до 3,88±1,57 в 1-й группе и до 3,81±1,45 во 2-й группе) превышал данный показатель контроля 2,90±0,54 более чем в 1,5 раза ( $P<0,005$ ), что указывает на высокий риск атеросклеротических поражений у исследуемых больных.

Немаловажным было определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), являющегося маркером воспаления в эндотелии сосудов и определяющим риск васкулярных поражений. Повышенная концентрация этого протеина у больных с окклюзией ретинальных вен до

1,39±1,21 мг/л у пациентов с достаточным эффектом и до 1,53±1,34 у больных с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии, в сравнении с 0,73±0,44 мг/л в контрольной группе ( $P<0,01$ ), отражало тесную взаимосвязь с атерогенезом и прогнозом течения ишемических поражений.

Фибриноген, так же, как и С-реактивный белок, является острофазовым показателем и играет существенную роль в сосудистом воспалении и тромбообразовании. У больных с ОВС фибриноген был несколько повышен (до 3,56±0,79 г/л у больных 1 группы и до 3,62±0,99 г/л у пациентов 2 группы) по сравнению с контрольной группой (2,90±0,51 г/л) с высокой степенью достоверности ( $P<0,01$ ).

Содержание тромбоцитов в крови у пациентов 1 группы (285,89±50,56\*10<sup>9</sup>/л), 2 группы (293,52±84,63\*10<sup>9</sup>/л) достоверно различалось лишь с группой контроля (247,95±30,86\*10<sup>9</sup>/л) ( $P<0,05$ ).

Уровень глюкозы в крови у больных с венозной окклюзией в среднем оказался повышенным (до 5,98±0,96 ммоль/л у пациентов 1 группы и до 6,04±0,68 ммоль/л – 2 группы), в то время как у пациентов контрольной группы – в пределах нормы (5,08±0,72 ммоль/л) ( $P<0,05$ ). Это объясняется наличием сахарного диабета у 20,7% больных с достаточным и у 32,3% больных с недостаточным клиническим эффектом антиангиогенного лечения.

Активность аминотрансфераз АлТ и АсТ как в основной, так и в контрольной группе находились в пределах референтных значений. Достоверное различие ( $P<0,05$ ) уровней АлТ и АсТ у больных с ОВС и в группе контроля можно объяснить перенесенным в 11,3% случаев инфарктом миокарда в анамнезе у больных 1 группы и в 13% у больных 2 группы.

Протромбиновый тест с определением международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового отношения (ПО) у больных и в группе контроля в среднем оказался в пределах нормы, хотя в группе с недостаточным эффектом (МНО 1,35±0,98; ПО 1,27±0,71) эти показатели были достоверно больше, чем в 1-й группе (МНО 1,04±0,16; ПО 1,03±0,13) и в группе контроля

(МНО  $1,01 \pm 0,13$ ; ПО  $0,99 \pm 0,11$ ). Кроме того пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, постоянно принимали непрямые антикоагулянты.

С учетом того, что в основе системных окклюзионных нарушений, кроме всего прочего, лежат принципы триады Вирхова, заключающиеся в трех постулатах – изменении состояния сосудистой стенки и эндотелия, снижении скоростных характеристик кровотока, нарушении состава и вязкости крови – полученные данные еще раз указывали на наличие у пациентов с ОВС значительных нарушений системы гемостаза и тромбообразования, в особенности у больных с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии.

### 3.3. Структурно-функциональные изменения зрительной системы

#### 3.3.1. Структурные изменения нейроретинального комплекса у больных с ОВС по данным офтальмоскопии и ОКТ

Сравнительный анализ состояния зрительной системы у больных с окклюзией вен сетчатки и группы контроля показал, что изменения переднего отрезка глаза во всех группах были идентичны и характеризовались лишь наличием начальной катаракты у части пациентов.

При осмотре глазного дна у исследуемых больных были выявлены характерные офтальмоскопические признаки окклюзии вен сетчатки (Рисунок 9, Таблица 5).



Рисунок 9 – Офтальмоскопическая картина глазного дна у пациента с окклюзией центральной вены сетчатки (А), окклюзией верхней височной ветви ЦВС (Б), контрольной группы (В)

**Таблица 5 – Качественные характеристики изменений сетчатки у пациентов с ОВС**

Показатель		Пациенты с ОЦВС, n=38		Пациенты с ОВВС, n=46	
		Достаточный эффект, % (n=18)	Недостаточный эффект, % (n=20)	Достаточный эффект, % (n=35)	Недостаточный эффект, % (n=11)
Симптом Салюса-Гунна	I степень	11	-	6	-
	II степень	56	35	80	73
	III степень	33	65*	14	27
Мягкие эксудаты	Отсутствуют	11	-	17	18
	Единичные	44	15	44	18
	Множественные	45	85*	43	64*
Отслойка нейроэпителлия, %		44	90*	43	82*

\* $P < 0,05$  (Z-критерий)

В группе с достаточным эффектом анти-VEGF терапии окклюзия ЦВС была у 18 пациентов, окклюзия височных ветвей – у 35 человек.

В 11% случаев при ОЦВС и в 6% при ОВВС в 1-ой группе наблюдались минимальные изменения артериовенозных перекрестов (симптом Салюса-Гунна I степени). Приблизительно равное количество больных имели единичные и множественные мягкие эксудаты, вне зависимости от локализации окклюзивной точки. У большинства пациентов определялись штрихообразные интравитреальные геморрагии по ходу сосудов в проекции пораженной зоны дистальнее точки окклюзии, имели место единичные мягкие эксудаты.

На сканах ОКТ центральная ямка часто не определялась за счет массивного отека макулы. Кистозные изменения проявлялись, в основном, в наружных слоях сетчатки, при этом самые крупные кисты, как правило, располагались в центре фовеальной зоны. Отслойка нейроэпителлия, сопровождающая макулярный отек, наблюдалась в 43-44% случаев как при окклюзии ЦВС, так и височных ветвей. Субретинальные слои сканировались с трудом, либо вовсе не дифференцировались из-за большой высоты отека и массивных интравитреальных геморрагий (Рисунок 10).

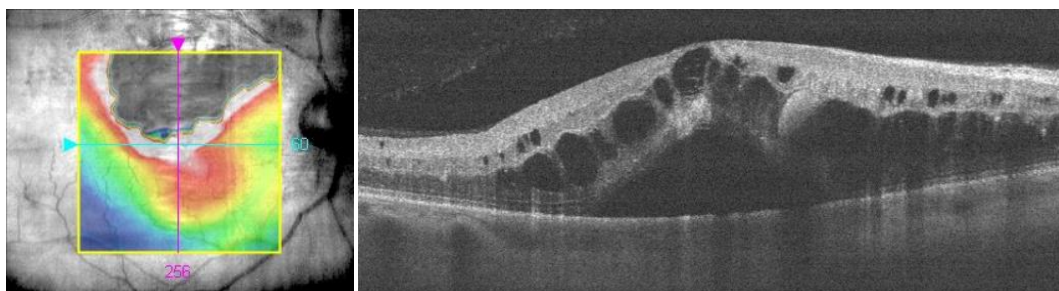


Рисунок 10 – Оптическая когерентная томограмма пациента с окклюзией верхней височной ветви ЦВС с кистозным макулярным отеком и отслойкой нейроэпителия

У 20 больных (65%) с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии наблюдалась окклюзия центральной вены сетчатки. При этом диск зрительного нерва был гиперемирован, с нечеткими границами, в некоторых случаях не определяющимися за счет массивного перипапиллярного отека. Артерии сужены, вены расширены и извиты, отдельные сегменты погружены в отечную сетчатку или экранированы гемorragиями. Для всех этих пациентов был характерен симптом Салюса-Гунна II-III степени. У всех больных определялись штрихообразные интравитреальные геморрагии по ходу пораженных сосудов дистальнее окклюзии. В 100% случаев у этих пациентов наблюдались мягкие эксудаты в различном количестве – белые очаги с нечеткими контурами, представляющие собой неперфузируемые зоны сетчатки с ишемической дегенерацией нервных волокон и ганглиозных клеток. При этом множественные эксудаты (более трех) встречались в 85% случаев. По данным ОКТ, в 90% случаев наблюдалась отслойка нейроэпителия.

У 11 пациентов (35%) с недостаточным эффектом лечения наблюдалась окклюзия темпоральной ветви ЦВС. Офтальмоскопические признаки имели схожий характер, однако ограничивались сектором заинтересованной в патологическом процессе вены. Мягкие эксудаты в большом количестве были выявлены у 64% пациентов. Отек сетчатки наблюдался в проекции пораженной вены, распространялся к центру макулярной зоны. На ОКТ выявлено, что кистозный отек сопровождался отслойкой нейроэпителия (82%).

В целом, у пациентов с недостаточным эффектом лечения толщина сетчатки была существенно увеличена и в зоне фовеа составляла  $859,52 \pm 215,66$  мкм ( $P < 0,001$ ) (Таблица 6). Чаще утолщение сетчатки проявлялось выраженным кистозным макулярным отеком. Важно отметить, что особенностью у этих пациентов явилась крайне частая встречаемость отслойки нейрорепителлия в фовеальной зоне по данным ОКТ, что можно расценивать как прогностически неблагоприятный признак.

**Таблица 6 – Характеристика толщины сетчатки в фовеа у пациентов с ОВС ( $M \pm s$ )**

Показатель	1 группа, n=53 (min-max)	2 группа, n=31 (min-max)	Контроль, n=30	P, Манна-Уитни
	1	2	3	
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	$597,13 \pm 197,44$ (320-1140)	$859,52 \pm 215,66$ (460-1540)	$202,8 \pm 22,21$	1-2 < 0,01 1-3 < 0,001 2-3 < 0,001

Однако, по параметрам ОКТ были выявлены существенные отличия у пациентов оппозитных групп. Толщина фовеальной сетчатки у больных 1-ой клинической группы составляла в среднем  $597,13 \pm 197,44$  мкм ( $P < 0,001$ ).

Несмотря на то, что средние значения толщины сетчатки в центре макулярной зоны у больных с недостаточным эффектом в среднем в 1,5 раза превышали этот показатель у пациентов с достаточным эффектом, как представлено в Таблице 5, разброс по количеству этих больных оказался значительным. Стоит отметить, что во 2-ой группе не встречалось ни одного пациента с макулярным отеком менее 450 мкм. Более половины больных имели толщину сетчатки в фовеа от 701 до 1000 мкм, и равное количество – от 451 до 700 мкм и более 1000 мкм. Вместе с тем, у пациентов 1-ой группы распределение по толщине фовеальной сетчатки было более равномерным: у четверти больных отек был минимальным, у 41,5% – от 451 до 700 мкм, в 24,5% случаев – от 701 до 1000 мкм и, наконец, у 4 человек (7,5%) более 1000 мкм. Диапазон распределения



пациентов с ОВС по высоте макулярного отека наглядно представлен на гистограмме (Рисунок 11).

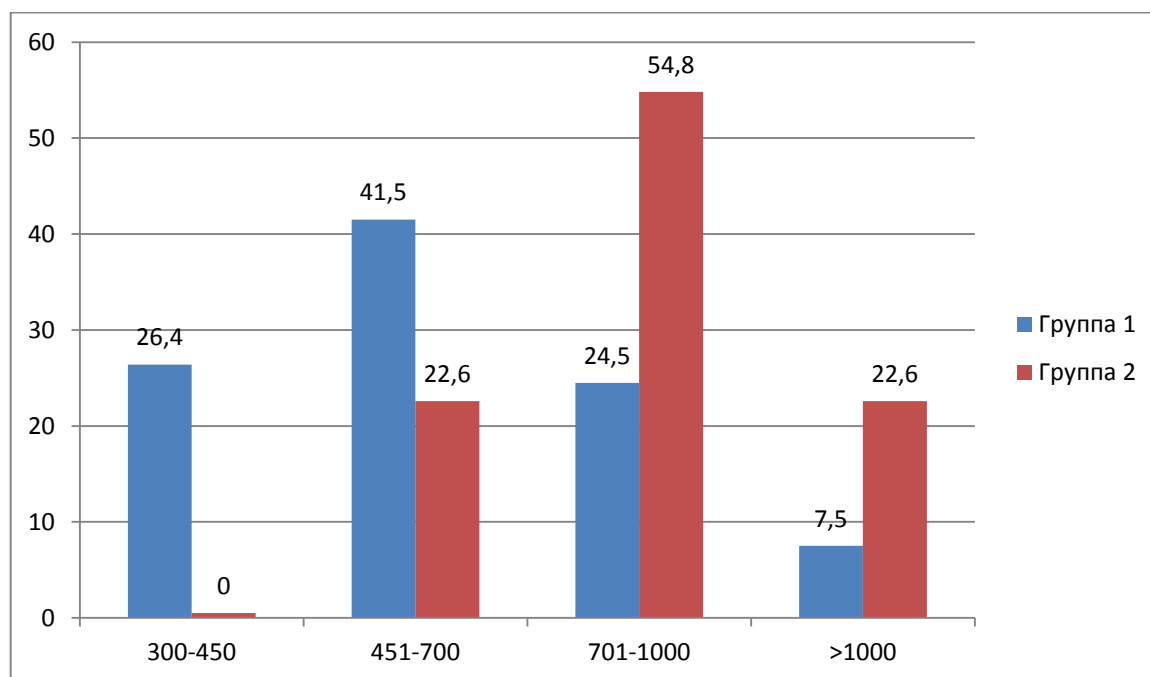


Рисунок 11 – Распределение пациентов по толщине сетчатки в зоне фовеа, в %.  
Ось абсцисс – толщина сетчатки, мкм; ось ординат – доля пациентов, в %

На графике видно, что у пациентов, показавших положительный эффект лечения, исходный фовеальный отек в большинстве случаев был до 700 мкм, в то время как у больных с недостаточным эффектом, напротив, чаще встречался отек от 700 мкм и выше. Важным являлся факт, что высокий отек (более 700 мкм) отмечался в обеих клинических группах: у каждого третьего пациента в 1-ой группе (32%) и в 77,4% во 2-ой группе. Таким образом, стало очевидно, что исходная высота макулярного отека в полной мере не определяла дальнейшей эффективности терапии.

### 3.3.2. Характеристика флюоресцентно-ангиографических показателей

При проведении флюоресцентной ангиографии производилась оценка следующих параметров: времени заполнения красителем пораженных вен, площади неперфузируемых зон сетчатки, наличия или отсутствия ишемии в

макуле, характера изменения капиллярной сети, наличия шунтов и новообразованных сосудов.

Выявлено, что у всех пациентов с ОВС отмечалось удлинение параметров ретинальной гемоциркуляции. Заполнение красителем пораженных вен происходило через 10-20 сек. У пациентов 1 группы это время в среднем составило  $13,35 \pm 2,05$  сек. ( $P < 0,001$ ) после наполнения артериального русла; у больных 2 группы –  $16,2 \pm 2,16$  сек. ( $P < 0,001$ ), в отличие от группы контроля –  $2,25 \pm 0,19$  сек. (Таблица 7).

В более поздние фазы начинал визуализироваться рисунок капиллярной сети сетчатки. Характерные изменения капилляров на пораженном участке проявлялись в виде 2-х вариантов: 1) дилатации с экстравазальным выходом флюоресцеина, что соответствует областям отечной сетчатки; 2) окклюзии – четко очерченными зонами блокированной флюоресценции (капиллярной неперфузии). Стоит отметить, что в большинстве случаев у пациентов с имеющейся окклюзией капилляров, дилатация также имела место в соседних перфузируемых зонах. Так, картина изолированной дилатации наблюдалась в 16-ти случаях у больных 1 группы, что составило 30,2%. У пациентов 2 группы только дилатация имела место в 7-ми случаях (22,6%) (Таблица 7). Окклюзия капиллярной сети наблюдалась значительно чаще – в 77,4% у пациентов с недостаточным эффектом и в 69,8% с достаточным. Кроме того, у всех пациентов в разной степени отмечалось экранирование хориоидальной флюоресценции в зоне геморрагий.

**Таблица 7 – Флюоресцентно-ангиографические признаки у пациентов с ОВС**

ФАГ-признаки		1 группа, n=53		2 группа, n=31		Контроль, n=30
		Человек	%	Человек	%	
Время заполнения венозной сети красителем, сек		13,35±2,05**		16,2±2,16**		2,25±0,19
Изменения капилляров	Дилатация	16	30,2	7	22,6	-
	Окклюзия	30	69,8	24	77,4	-
Площадь зон неперфузии сетчатки, в диаметрах ДЗН	До 2	16	30,2	-	-	-
	От 2 до 5	25	47,2*	7	22,6	-
	От 5 до 10	8	15,1	8	25,8	-
	Более 10	4	7,5	16	51,6*	-
Наличие ишемии в перифовеальной зоне		12	22,6	28	90,3*	-
Наличие новообразованных сосудов		-	-	-	-	-

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,001$  (Z-критерий)

В зависимости от площади неперфузируемых зон сетчатки, определяемых согласно классификации Bloom S. 1991 г., в размерах равных диаметру диска зрительного нерва (ДД), все пациенты были разделены на 4 группы: 1) до 2 ДД; 2) от 2 до 5 ДД; 3) от 5 до 10 ДД; 4) более 10 ДД [66]. Отдельно регистрировалась капиллярная неперфузия в макуле с вовлечением перифовеальной зоны.

У пациентов 1-ой группы 16 человек не имели явных неперфузируемых зон, или их площадь была менее 2 ДД; 25 человек имели зоны ишемии от 2-х до 5-ти ДД. Однако у 8-ми человек зона поражения сетчатки составляла от 5 до 10 ДД и у 4 человек выявлено тяжелое блокирование флюоресценции на площади сетчатки более 10 ДД, что в целом составляет 22,6% случаев.

У больных 2-ой группы случаев сохраненной перфузии сетчатки не было. У всех пациентов суммарная ишемия превышала площадь 2-х ДД: у 7-ми человек – от 2-х до 5-ти ДД; у 8-ми человек – от 5-ти до 10-ти ДД и у 16-ти человек – более 10-ти ДД. То есть в 77,4% у пациентов с недостаточным эффектом наблюдалась неперфузия сетчатки тяжелой степени выраженности, преимущественно с поражением сетчатки площадью более 10-ти ДД (51,6%).

Неперфузируемые участки в парафовеальной зоне были выявлены более чем в 90,3% случаев во 2-й группе и в 22,6% случаев у больных 1-й группы. Новообразованных сосудов не обнаружено ни в одном случае, что, вероятно, связано с небольшой давностью патологического процесса. Однако, у пациентов с массивными интравитреальными кровоизлияниями в парафовеа, что наблюдалось в 18%, определение ишемических зон по данным ФАГ было затруднено.

Таким образом, характерными симптомами ФАГ у пациентов с ОВС явились существенное замедление артериальной перфузии, венозного кровотока, артерио-венозного транзита, а так же неперфузия в центральных и периферических отделах сетчатки. Большая площадь неперфузии сетчатки была присуща пациентам с недостаточным ответом на инъекцию анти-VEGF препарата, однако в 45% случаев суммарная площадь периферической ишемии сетчатки имела равные значения у пациентов обеих групп, оппозитных по клиническому эффекту.

### *3.3.3. Характеристика ОКТ-ангиографических признаков*

Для оценки ишемического повреждения сетчатки в макулярной области была проведена оптическая когерентная томография в режиме ангиографии, что позволило детально визуализировать площадь капиллярной неперфузии в поверхностных и глубоких сосудистых сплетениях ретинальной ткани. Важнейшей отличительной особенностью метода от флюоресцентной ангиографии является не только возможность быстрой и неинвазивной оценки кровотока, но и способность математического расчета плотности капиллярной сети и площади неперфузируемых зон сетчатки.

С целью получения информативной сосудистой карты, использовался протокол сканирования площадью 3x3 мм, который позволяет оценить указанные выше параметры в пределах парафовеальной зоны сетчатки.

Для наглядности, на Рисунке 12 изображен скан ОКТ-ангиографии площадью 3x3 мм поверхностного сосудистого сплетения у пациента с ОЦВС.

Определялись обширные неперфузируемые участки в парафовеальной зоне. Индекс плотности парафовеальной капиллярной сети равен 33,15%.

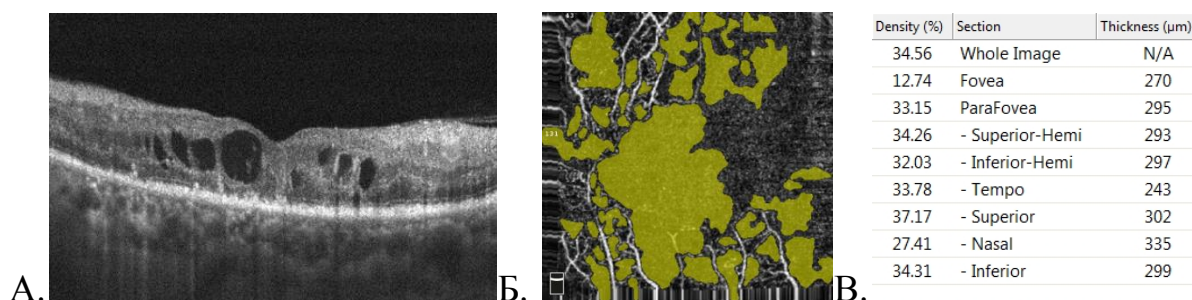


Рисунок 12 – Скан ОКТ-ангиографии пациента с ОЦВС.

А – поперечный срез сетчатки в макулярной зоне; Б – неперфузируемые зоны сетчатки (отмечены желтым); В – количественная характеристика плотности капиллярной сосудистой сети в различных сегментах макулярной области

Изменения показателей ангио-ОКТ у пациентов с ОВС и группы контроля представлены в Таблице 8.

**Таблица 8 – Показатели ОКТ-ангиографии макулярной области у пациентов с ОВС (M±s)**

Показатель	1 группа, n=53	2 группа, n=31	Контроль, n=30	P, Манна -Уитни
	1	2	3	
Плотность капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении, %	45,35 ± 3,91	34,02 ± 2,98	54,17 ± 1,94	1-2 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,01
Плотность капиллярной сети в глубоком сосудистом сплетении, %	45,91 ± 3,87	34,52 ± 2,75	55,64 ± 1,34	1-2 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,01
Площадь капиллярной неперфузии в парафовеа, мм <sup>2</sup>	1,23 ± 0,39	2,21 ± 0,17	0,48 ± 0,11	1-2 < 0,01

Плотность капиллярной сети как в поверхностных, так и в глубоких слоях сетчатки у больных с достаточным и недостаточным эффектом имели существенную разницу с контролем и между собой. Плотность капилляров в поверхностном сосудистом сплетении в 1 группе с достаточным эффектом введения ранибизумаба была равна в среднем 45,35±3,91% (P<0,05), в глубоком – 45,91±3,87% (P<0,05), что примерно на 18% отличалось от показателей

контрольной группы. Значительно хуже сохранена сеть макулярных капилляров во 2 группе: в поверхностном сплетении  $34,02 \pm 2,98\%$  ( $P < 0,01$ ), в глубоком -  $34,52 \pm 2,75\%$  ( $P < 0,01$ ), что практически на 40% ниже показателей контрольной группы.

Капиллярная неперфузия, которая у лиц группы контроля представлена аваскулярной зоной фовеолы и составила в среднем  $0,48 \pm 0,11 \text{ мм}^2$ , была на 61% меньше, чем у пациентов с достаточным эффектом ( $1,23 \pm 0,39 \text{ мм}^2$ ), и на 78% меньше, чем у пациентов с недостаточным эффектом ( $2,21 \pm 0,17 \text{ мм}^2$ ).

Анализ ангиограмм пациентов двух клинических групп показал, что площадь капиллярной неперфузии, не превышающая  $1,2 \text{ мм}^2$ , соответствовала  $\frac{1}{4}$  площади сканирования парафовеальной зоны с размером скана  $3 \times 3 \text{ мм}$ .

Полученные ОКТ-ангиографические изображения были условно разделены на 4 сектора двумя перпендикулярными линиями. Таким образом оценивалась заинтересованность каждого квадранта в ишемическом процессе, то есть определялась площадь неперфузии относительно выделенных секторов (Рисунок 13).

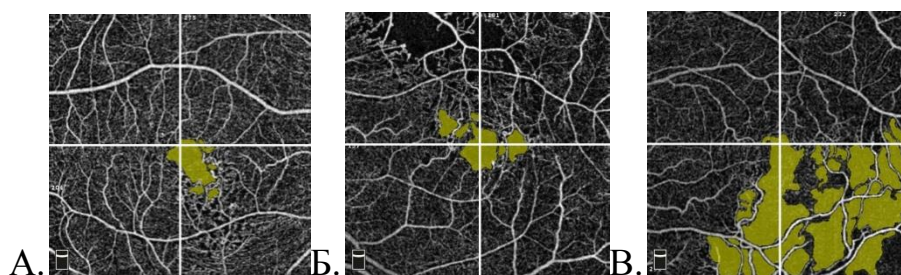


Рисунок 13 – Схематичное изображение заинтересованности перифовеальной капиллярной сети в ишемическом поражении.

А – на площади до 1-го квадранта, Б – на площади до 2-х квадрантов, В – на площади более 2-х квадрантов

Были получены следующие результаты. 41 пациент имел окклюзивные поражения перифовеальных капилляров на площади около  $1,09 \pm 0,32 \text{ мм}^2$ , что соответствовало не более 1 квадранта зоны сканирования. У 18-ти человек площадь окклюзии капилляров равнялась в среднем  $1,79 \pm 0,16 \text{ мм}^2$ , что соответствовало 2-м квадрантам. Наконец, поражение  $2,27 \pm 0,12 \text{ мм}^2$  встречалось

у 25 человек и по площади неперфузии превышало 2 квадранта и, как правило, выходило за пределы парафовеа.

Сопоставляя полученные результаты пациентов с различной эффективностью однократного введения ранибизумаба, отмечено, что в группе с достаточным эффектом 41 человек (77%) имел окклюзивные поражения капилляров в 1-м квадранте и 12 человек (23%) – в 2-х квадрантах. Пациенты с неперфузией более 2-х квадрантов не имели положительного ответа на инъекцию по совокупности установленных критериев. В группе с недостаточным эффектом не выявлено ни одного человека с ишемией парафовеа до 1 квадранта, в то время как поражение 2-х квадрантов встречалось у 6-ти человек (19%), а окклюзия капилляров на протяжении 3-х и более секторов – у 25-ти человек (81%) (Таблица 9). Необходимо еще раз отметить, что на площадь неперфузируемых зон в центре сетчатки не влиял топографический уровень окклюзии вены.

**Таблица 9 – Характеристика ишемического поражения перифовеальной капиллярной сети у пациентов с ОВС**

Площадь поражения	1 группа, n=53		2 группа, n=31	
	Человек	%	Человек	%
1 квадрант	41	77*	-	-
2 квадранта	12	23	6	19*
3 квадранта	-	-	25	81*

\* $P < 0,05$  (Z-критерий)

Таким образом, ОКТ-ангиографическими критериями, определяющими различия в клинической эффективности однократного введения ранибизумаба, являлись площадь капиллярной неперфузии в парафовеальной зоне, а также плотность капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях сетчатки.

### *3.3.4. Изменение основных зрительных функций и показателей электрогенеза сетчатки*

Анализ исходных офтальмологических показателей у больных с окклюзией вен сетчатки выявил, что у пациентов исследуемых групп определены значительные различия параметров, характеризующих состояние зрительных функций. Так, основным признаком заболевания являлось снижение остроты центрального зрения в среднем до  $0,19 \pm 0,18$  ( $P < 0,001$ ) у больных 1-ой группы и до  $0,04 \pm 0,05$  ( $P < 0,001$ ) у больных 2-ой группы. Выявлено также существенное снижение периметрического индекса MS, до  $19,19 \pm 5,11$  дБ ( $P < 0,01$ ) и до  $9,22 \pm 9,93$  дБ ( $P < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля (28,48 дБ), отражающую выраженную депрессию световой чувствительности сетчатки у пациентов с окклюзией ретинальных вен.

Для дальнейшей оценки функционального состояния сетчатки, всем пациентам проведена общая Ганцфельд-электроретинография.

В оценке данных учитывались амплитудные показатели а-, b-волны и осцилляторных потенциалов стандартной ЭРГ. Как видно из Таблицы 10, именно эти параметры наиболее достоверно изменены в сравнении с контрольной группой.

Амплитудные показатели а- и b-волн ЭРГ у больных с ОВС в обеих группах оказались заниженными: амплитуда а-волны в 1-ой группе была хуже на 10%, во 2-ой группе – на 30%, по сравнению с контролем. Амплитуда b-волны в группе с достаточным эффектом была в среднем ниже на 25%, в группе с недостаточным эффектом – на 41%, по сравнению с контролем. Соотношение амплитуд b-волны у пациентов с достаточным эффектом к данному показателю группы контроля составляло 0,7 и выше, в то время как данное соотношение во 2-ой группе колебалось от 0,4 до 0,65.



**Таблица 10 – Характеристика изменения зрительных функций у пациентов с ОВС ( $M \pm s$ )**

Показатель	1 группа, n=53	2 группа, n=31	Контроль, n=30	P, Манна-Уитни
	1	2	3	
Острота зрения	0,19±0,18	0,04±0,05	0,91±0,11	1-2<0,05 1-3<0,001 2-3<0,001
Средняя световая чувствительность сетчатки (MS), дБ	19,19±5,11	9,22±9,93	28,48±1,79	1-2<0,01 1-3<0,01 2-3<0,01
Амплитуда а-волны ЭРГ, мкВ	58,66±7,31	47,36±7,17	65,43±12,35	1-2<0,01 1-3<0,05 2-3<0,05
Латентность а-волны ЭРГ, мс	17,39±0,68	17,22±0,76	17,82±2,44	
Амплитуда b-волны ЭРГ, мкВ	111,55±11,52	87,95±13,36	148,62±16,8	1-2<0,05 1-3<0,01 2-3<0,01
Латентность b-волны ЭРГ, мс	38,49±1,19	37,33±1,69	38,20±1,39	
Осцилляторный индекс, мкВ	22,76±4,35	11,76±2,37	67,65±12,24	1-2<0,005 1-3<0,005 2-3<0,001
Ишемический индекс (отношение амплитуд b/a)	1,9	1,9	2,27	1-3<0,05 2-3<0,05
Амплитуда ЗВП на паттерн, мкВ	8,44±1,36	7,32±1,79	13,05±4,02	1-3<0,05 2-3<0,05

Коэффициент амплитуд осцилляторных потенциалов (осцилляторный индекс) был снижен в среднем на 66,4% у пациентов 1-ой группы ( $P < 0,005$ ) и на 82,6% у больных 2-ой группы, по сравнению с контролем ( $P < 0,001$ ), что свидетельствует о грубых нарушениях функционирования как внутреннего плексиформного, так и внутреннего ядерного слоев, в особенности в группе с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии. Соотношение данного показателя у пациентов с ОВС к показателю, полученному у лиц контрольной группы, составил в 1-ой группе от 0,25 до 0,4, а во 2-ой группе не превышало 0,2.

Ишемический индекс, известный как отношение амплитуды волны b к амплитуде а-волны общей ЭРГ, показал достоверную разницу между пациентами с ОВС и группой контроля ( $P < 0,05$ ), однако между клиническими группами не отличался.

Данные, полученные при регистрации ЗВП на паттерн, свидетельствовали о замедлении проведения импульсов от центральных отделов сетчатки по ходу папилломакулярного пучка. Так, обнаружено снижение амплитуды ЗВП до  $8,44 \pm 1,36$  мкВ ( $P < 0,05$ ) у пациентов 1-ой группы и до  $7,32 \pm 1,79$  мкВ ( $P < 0,05$ ) у больных 2-ой группы, по сравнению с контролем ( $13,05 \pm 4,02$  мкВ), что также указывало на глубокое нарушение проводимости по зрительным путям, возможно, вследствие тяжелого повреждения второго (биполярных клеток) и третьего (ганглионарных клеток) нейронов сетчатки.

Анализ исходных офтальмологических данных показал, что существенное снижение остроты зрения, ретинальной средней световой чувствительности у пациентов клинических групп связано не только с выраженным макулярным и перипапиллярным отеком сетчатки, но и глубоким ишемическим повреждением нейроретины, подтвержденным данными электрофизиологических исследований. Важно отметить значительные различия между группами пациентов, оппозиционными по клиническому эффекту анти-VEGF терапии.

С целью определения согласованных изменений структурных и функциональных нарушений нейроретинального комплекса у пациентов двух клинических групп, был проведен корреляционный анализ по Спирмену.

При анализе полученных корреляционных связей в 2-х группах установлено наличие 264-х значимых корреляции. Выявлено, что каждый показатель имеет одну или несколько взаимосвязей с другими показателями. При этом выявлены как положительные взаимосвязи, когда при увеличении одного параметра наблюдается увеличение другого, так и отрицательные, когда при увеличении одного параметра наблюдается уменьшение другого. Из всей совокупности полученных корреляций были выбраны показатели, имеющие средние и высокие связи  $r > 0,5$ .

В группе с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии (Таблица 11) ожидаемо высокие отрицательные корреляционные связи обнаружены между характеристиками центрального зрения (острота зрения, периметрический индекс

MS) и структурными показателями сетчатки (толщиной сетчатки в фовеа ( $r=-0,76$ )). Кроме того, тесные прямые корреляции были выявлены между значениями остроты зрения, MS и ЭФИ-параметрами, характеризующими в известной степени ишемическое повреждение сетчатки: амплитудой а-волны ( $r=0,62$ ), b-волны ( $r=0,74$ ) ЭРГ и осцилляторных потенциалов ( $r=0,78$ ). Важно, что эти характеристики определяют функциональную активность фоторецепторов, ганглиозных клеток сетчатки и разрешающую способность глаза.

Максимальное количество тесных корреляций выявлено между периметрическим показателем MS, плеядами электрофизиологических параметров и характеристик капиллярного кровотока в макулярной зоне – плотностью капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения ( $r=0,68$ ) и глубокого сосудистого сплетения ( $r=0,68$ ) по данным ОКТА. Важно, что увеличение площади неперфузии согласуется со снижением амплитуды вышеперечисленных показателей ЭФИ: с амплитудой а-волны ( $r=-0,6$ ), амплитудой b-волны ( $r=-0,81$ ), амплитудой осцилляторных потенциалов ( $r=-0,87$ ) и критерием MS ( $r=-0,68$ ).

**Таблица 11 – Корреляционные взаимосвязи офтальмологических показателей у пациентов с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии**

Показатель	Острота зрения	Толщина сетчатки в фовеа	Амплитуда а-волны ЭРГ	Амплитуда б-волны ЭРГ	Осцилляторный индекс	Плотность капилляров в поверхностном сосудистом сплетении	Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении	Площадь неперфузии	Суммарная световая чувствительность
Острота зрения	-	-0,76	0,62	0,74	0,78	0,6	0,64	0,6	
Толщина сетчатки в фовеа	-0,76	-							
Амплитуда а-волны ЭРГ	0,62		-	0,74	0,78	0,69	0,7	-0,6	0,69
Амплитуда б-волны ЭРГ	0,74		0,74	-	0,94	0,84	0,85	-0,71	0,67
Осцилляторный индекс	0,78		0,78	0,94	-	0,92	0,94	-0,87	
Плотность капилляров в поверхностном сосудистом сплетении	0,6		0,69	0,84	0,92	-	0,99	-0,83	0,68
Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении	0,64		0,7	0,85	0,94	0,99	-	-0,84	0,68
Площадь неперфузии в парафовеа	0,6		-0,6	-0,81	-0,87	-0,83	-0,84	-	-0,6
Суммарная световая чувствительность			0,69	0,67	0,74	0,68	0,68	-0,68	-

В целом, корреляционные взаимоотношения в 1-ой и 2-ой группах согласовывались между собой по изучаемым параметрам, однако теснота полученных взаимосвязей у пациентов 1-ой группы с достаточным эффектом была несколько ниже (Таблица 12). Необходимо отметить, что более тесные прямые взаимосвязи у пациентов с достаточным эффектом терапии выявлены между остротой зрения и плеядой характеристик ангио-ОКТ: площадью неперфузии в макулярной зоне и плотностью поверхностной ( $r=0,83$ ) и глубокой ( $r=0,84$ ) капиллярной сети. Кроме того, выявлены тесные обратные корреляционные связи между плотностью капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях с толщиной сетчатки в макулярной ( $r=-0,78$ ) зоне. Это является доказательством того, что в механизмах формирования макулярного отека и у больных с достаточным эффектом лечения весомую роль играет не только патологическая проницаемость, но и окклюзия перифовеальных капилляров.

**Таблица 12 – Корреляционные взаимосвязи офтальмологических показателей у пациентов с достаточным эффектом анти-VEGF терапии**

Показатель	Острота зрения	Толщина сетчатки в фовеа	Плотность капилляров в поверхностном сосудистом сплетении	Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении	Площадь неперфузии
Острота зрения	-		0,83	0,84	0,5
Толщина сетчатки в фовеа		-	-0,78	-0,78	
Плотность капилляров в поверхностном сосудистом сплетении	0,83	-0,78	-		
Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении	0,84	-0,78		-	
Площадь неперфузии в парафовеа	0,5				-

Таким образом, результаты данного этапа работы убедительно продемонстрировали следующее:

1. Выявлена значительная разница исходного состояния пациентов с достаточным и недостаточным клиническим эффектом однократного интравитреального введения ранибизумаба. Соматическое здоровье пациентов с ОВС с недостаточным ответом на анти-VEGF терапию, характеризовалось наличием в подавляющем большинстве высокой степени риска сердечно-сосудистых осложнений, повышением в 2 раза концентрации hs-CRP и фибриногена, по сравнению с группой контроля и пациентами с достаточным клиническим эффектом.

2. В то же время, в обеих группах практически в 25-30% случаев имелись сопоставимые исходные показатели остроты зрения, толщины сетчатки, изменения в поле зрения и площади периферической ретинальной ишемии, превышающей 5 ДД.

3. Изменения макулярного кровотока при ОВС характеризовались снижением плотности капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистом сплетении на 18% у больных с достаточным клиническим эффектом и на 40% у пациентов оппозитной группы, по сравнению с группой контроля, а так же увеличением площади капиллярной неперфузии в 2,5 и 4,5 раза, соответственно. Важными являются данные о том, при положительном ответе на терапию у пациентов с ОВС площадь неперфузии в макулярной зоне, по данным ангио-ОКТ, не превышала 1 квадранта.

4. Электрофизиологические исследования пациентов с ОВС позволили выявить значительные нарушения межнейрональных взаимоотношений, отражающих степень ретинальной ишемии: у пациентов с достаточным эффектом терапии соотношение амплитуд b-волны ЭРГ и ОП к данному показателю группы контроля составляло 0,7 и выше и 0,25-0,4 соответственно; в оппозитной группе индекс b-волны варьировал от 0,4 до 0,65, а индекс ОП не превышал 0,2, вне зависимости от топографической локализации уровня окклюзии вены сетчатки.

5. Корреляционный анализ показал, что у пациентов с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии исходное состояние характеризовалось совокупностью согласованных ишемических нарушений капиллярного кровотока, электрофизиологических показателей, характеризующих в целом степень и глубину ишемического повреждения сетчатки. У пациентов же с достаточным клиническим эффектом снижение зрительных функций определяется лишь изменениями центральных отделов сетчатки в виде макулярного отека и некоторого нарушения ретинальной перфузии.

### **3.4. Характеристика цитокинового статуса влаги передней камеры у пациентов с окклюзией вен сетчатки**

Целью следующего этапа работы было проведение сравнительного анализа содержания цитокинов во влаге передней камеры глаза у пациентов с достаточным и недостаточным эффектом антиангиогенной терапии ранибизумабом и лиц группы контроля.

Из данных, представленных в Таблице 13, видно, что исходно (до начала лечения) у пациентов с окклюзией вен сетчатки регистрировался дисбаланс ростовых факторов. Выявлено многократное увеличение концентрации VEGF до  $776,71 \pm 361,76$  пг/мл у больных с достаточным эффектом лечения и до  $1816,7 \pm 1213,93$  пг/мл у пациентов с недостаточным эффектом, по сравнению с группой контроля ( $130,61 \pm 53,76$  пг/мл). При этом фактор роста тромбоцитов PDGF-BB был вдвое снижен у пациентов 2-ой группы до 9,5 пг/мл по сравнению с контролем ( $P < 0,001$ ), а у пациентов 1-ой группы снижение этого цитокина было недостоверным. Вероятно, являясь митогеном для клеток мезенхимального происхождения, свою роль в пролиферации и ангиогенезе PDGF-BB проявляет в более поздние сроки формирования посттромботических изменений.

**Таблица 13 – Исходная концентрация цитокинов во влаге передней камеры глаза у пациентов с ОВС и группы контроля ( $M \pm s$ )**

Цитокин, пг/мл	1 группа, n=53	2 группа, n=31	Контроль, n=30	P, Манна-Уитни
	1	2	3	
VEGF	776,71±361,76	1816,7±1213,93	130,61±53,76	1-2<0,01 1-3<0,001 2-3<0,001
IL-6	69,07±99,79	214,52±239,05	53,89±36,51	1-2<0,01 2-3<0,01
IL-7	19,91±15,35	28,77±16,05	16,60±8,77	1-2<0,05 2-3<0,01
IL-8	52,91±56,54	200,86±184,48	30,67±31,44	1-2<0,01 2-3<0,05
IL-10	12,74±7,75	23,51±24,68	5,71±2,29	1-2<0,01 1-3<0,001 2-3<0,001
IL-12p70	80,09±48,31	120,01±100,25	33,82±13,45	1-2<0,05 1-3<0,005 2-3<0,005
IL-13	68,01±119,89	154,28±142,02	13,81±5,66	1-2<0,01 1-3<0,05 2-3<0,01
IP-10	125,68±322,41	598,67±698,38	95,96±40,29	1-2<0,01 2-3<0,01
MCP-1	564,75±412,70	1274,85±769,61	329,23±84,61	1-2<0,005 1-3<0,005 2-3<0,005
MIP-1 $\beta$	78,31±68,21	81,61±46,30	122,41±96,15	1-3<0,05 2-3<0,05
PDGF-BB	12,91±29,29	9,9±9,0	18,34±9,47	2-3<0,001

Из пула провоспалительных цитокинов исходная концентрация IL-6 и IL-12p70 была увеличена более чем в 5 раз у пациентов 2-ой группы (IL-6 - 214,52±239,05 пг/мл ( $P<0,01$ ), IL-12p70 - 120,01±100,25 пг/мл ( $P<0,005$ )) по сравнению с контролем (IL-6 - 53,89±36,51 пг/мл, IL-12p70 - 33,82±13,45 пг/мл). У пациентов 1 группы увеличение концентрации IL-6 было не столь существенным (69,07±99,79 пг/мл), а содержание IL-12p70 более чем в 2 раза превышало показатели контроля (80,09±48,31 пг/мл ( $P<0,005$ )). Концентрация IL-8, являющегося одновременно провоспалительным фактором и сильнейшим



хемоаттрактантом, также существенно отличалась в сторону повышения у больных с окклюзией ретинальных вен: у пациентов 1-ой группы –  $51,56 \pm 51,55$  пг/мл, во 2-й группе –  $200,86 \pm 184,48$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), в отличие от контроля  $30,67 \pm 31,44$  пг/мл.

Из числа изучаемых хемокинов было выявлено значительное увеличение уровня MCP-1 и IP-10 у пациентов клинических групп. Мощнейший активатор воспаления MCP-1 превышал показатели контроля в 4 раза в группе с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии ( $1227,85 \pm 684,36$  пг/мл ( $P < 0,005$ )) и практически в 2 раза в группе с достаточным эффектом ( $564,75 \pm 412,70$  пг/мл ( $P < 0,005$ )). Немаловажную роль в хемотаксисе и стимулировании ангиогенных реакций проявлял хемокин IP-10, что выражалось в практически 6-кратном увеличении его концентрации у пациентов 2-ой группы ( $553,99 \pm 591,75$  пг/мл ( $P < 0,001$ )) по сравнению с контролем ( $95,97 \pm 40,29$  пг/мл). В уровне остальных изучаемых хемокинов полученная разница оказалась недостоверной.

У больных с ОВС также обнаружено увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов. Так, IL-10 у пациентов в 1-ой группе увеличен практически вдвое ( $12,74 \pm 7,75$  пг/мл ( $P < 0,001$ )), а у пациентов во 2 группе почти в 5 раз ( $23,51 \pm 24,67$  пг/мл ( $P < 0,001$ )), по сравнению с группой контроля ( $5,71 \pm 2,29$  пг/мл). IL-13, соответственно, различался в 5 раз ( $68,01 \pm 119,89$  пг/мл ( $P < 0,05$ )) и 12 раз ( $154,28 \pm 142,02$  пг/мл ( $P < 0,01$ )).

Таким образом, анализ результатов исследования баланса цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с ОВС продемонстрировал, что постокклюзионные изменения, индуцируемые ретинальной ишемией, были связаны не только с выработкой основного вазопротрофиеративного фактора VEGF, но и с целым рядом цитокинов, обеспечивающих каскад про- и противовоспалительных реакций.

Далее, для выявления особенностей иммунологического ответа на ишемическое повреждение сетчатки при окклюзии ретинальных вен, был проведен многофакторный дискриминантный анализ между показателями

цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с достаточным, недостаточным эффектом введения ранибизумаба и в группе контроля.

Был выявлен высокий уровень дискриминирования исследуемых групп (94%). Совокупность наиболее информативных показателей, которые определяют различия между исследуемыми группами, представлены в таблицах 14, 15, 16. Все представленные функции являются независимыми (ортогональными), и их вклад в разделение совокупностей не перекрывается.

Ниже представлены уравнения канонической величины, отражающие совокупность наиболее информативных показателей, отличающих пациентов с достаточным эффектом лечения от лиц группы контроля (K1-3); с недостаточным эффектом от лиц группы контроля (K2-3), пациентов с достаточным эффектом от пациентов с недостаточным эффектом антиангиогенной терапии (K1-2).

$$I. \quad K1-3 = -0,88 - 8,27 * x1 + 4,84 * x2 + 2,55 * x3 - 1,69 * x4 - 1,91 * x5,$$

где  $x1$  – VEGF,  $x2$  – IL-12p70,  $x3$  – MCP-1,  $x4$  – IP-10,  $x5$  – IL-8.

При проведении дискриминантного анализа совокупности иммунологических показателей у пациентов 1-ой группы и лиц группы контроля были получены следующие результаты. Наибольший информационный вклад в разделение двух групп вносит ведущий фактор ангиогенеза – VEGF (F=85,64). Весомая роль IL-12p70 (F=40,33) обусловлена его мощной способностью к адаптивному иммунному ответу: активизирует дифференцировку Т-лимфоцитов, повышает их цитотоксическую активность, усиливает пролиферацию естественных киллеров, Т-лимфоцитов и продукцию других цитокинов. Интересно, что IL-12p70 обладает антиангиогенным эффектом, что поддерживает регуляцию цитокиновой реакции в ответ на мощный выброс VEGF. Вероятно, сдерживающее влияние IL-12p70 ограничивает агрессивные эффекты вазопротиперации у пациентов в данной группе. MCP-1, являясь мощным индуктором воспаления и ведущим хемоаттрактантом, несет одну из важнейших ролей в реализации иммунного ответа при повреждении и имеет высокий F-критерий дискриминации в данной паре групп (F=31,74). Определенный вклад в

уравнение канонической величины вносят хемокины IP-10 (F=12,21) и IL-8 (F=9,28). Очевидно, что ограниченное повреждение сетчатки у больных с достаточным эффектом, сопровождающееся, в основном, макулярным отеком, стимулирует к выработке хемотаксических факторов для привлечения воспалительных клеток в очаг поражения (Таблица 14).

**Таблица 14 – Признаки дискриминации исходного состояния пациентов 1-ой группы и лиц группы контроля**

Показатель	F-критерий	Уровень достоверности, P	Вклад показателя, %
VEGF	85,64	<0,00001	41
IL-12p70	40,33	<0,00001	24
MCP-1	31,74	<0,00001	13
IP-10	12,21	<0,001	8
IL-8	9,28	<0,05	9

$$II. \quad K2-3 = -0,22 + 1,14 * x1 - 1,75 * x2 - 0,62 * x3 + 0,67 * x4,$$

где x1 – MCP-1; x2 – VEGF; x3 – IL-10; x4 – IL-13.

Наиболее информативными критериями дискриминации пациентов с недостаточным эффектом и лиц группы контроля были показатели концентрации MCP-1 (F=42,53), обладающего мощнейшим провоспалительным и хемотаксическим эффектом, и VEGF (F=29,30), являющегося ведущим ко-ишемическим, проангиогенным фактором и одновременно важнейшим фактором патологической сосудистой проницаемости. Крайне высокая концентрация VEGF дает ожидаемо высокий вклад в различие больных с недостаточным эффектом терапии и пациентов контрольной группы. Поддержание баланса цитокиновых реакций на фоне мощного воспалительного процесса является задачей противовоспалительных цитокинов IL-10 (F=13,18) и IL-13 (F=11,00), осуществляющих контроль за провоспалительным звеном. Однако, их вклад в

различие с контролем существенно ниже, чем у двух первых параметров, что и объясняет дисбаланс и выраженность воспалительной реакции на фоне окклюзивного процесса (Таблица 15). То есть, окклюзия центральной вены сетчатки, характеризующаяся в большинстве случаев тяжелой степенью ишемического повреждения ретинальной ткани, сопровождается также мощной воспалительной реакцией, на что указывают данные дискриминантного анализа.

**Таблица 15 – Признаки дискриминации исходного состояния пациентов 2-ой группы и лиц группы контроля**

Показатель	F-критерий	Уровень достоверности, <i>P</i>	Вклад показателя, %
МСР-1	42,53	<0,00001	26
VEGF	29,30	<0,00001	39
IL-10	13,18	<0,001	14
IL-13	11,00	<0,005	15

$$III. K1-2 = -0,15 + 0,87 * x1 + 0,86 * x2 - 0,77 * x3 - 0,44 * x4,$$

где  $x1$  – МСР-1,  $x2$  – IL-8,  $x3$  – IL-12p70,  $x4$  – МIP-1 $\beta$ .

Дискриминация пациентов двух клинических групп была представлена в основном группой хемокинов: МСР-1 (F=18,69), IL-8 (F=15,29), МIP-1 $\beta$  (F=4,12), а также провоспалительным цитокином IL-12p70 (F=11,09). Полученные параметры характеризуют различия в степени выраженности воспалительной реакции и иммунного ответа у пациентов 2-х клинических групп (Таблица 16).

**Таблица 16 – Признаки дискриминации исходного состояния  
пациентов 1-ой и 2-ой клинических групп**

Показатель	F-критерий	Уровень достоверности, <i>P</i>	Вклад показателя, %
MCP-1	18,69	<0,00005	25
IL-8	15,29	<0,0005	24
IL-12p70	11,09	<0,005	22
MIP-1 $\beta$	4,12	<0,05	12

Таким образом, дискриминантный анализ убедительно продемонстрировал следующее:

1. Ключевым фактором иммунного ответа при ОВС в целом явилась выработка вазопрлиферативного фактора VEGF, потенцирующего патологическую проницаемость сосудов, альтерацию эндотелиальных клеток и каскад про- и противовоспалительных реакций.

2. Воспалительный фон постокклюзивных процессов имел ведущее значение в патологических проявлениях заболевания, что подтверждалось совокупной значимостью и информативностью баланса про- и противовоспалительных цитокинов в дискриминантном анализе, в сумме превышающего показатель VEGF.

3. Важным результатом многофакторного анализа является тот факт, что в уравнение канонической величины, определяющее различия между группами с достаточным и недостаточным эффектом однократного введения ранибизумаба, вошли исключительно цитокины, обладающие провоспалительными и хемотаксическими свойствами.

### 3.5. Выявление взаимосвязей между ключевыми характеристиками исходного состояния пациентов, определяющих эффект однократного интравитреального введения ранибизумаба

Для выявления взаимосвязи между изменениями концентрации VEGF и критериями, характеризующими структурно-функциональные изменения органа зрения у пациентов с окклюзией вен сетчатки применен метод множественной регрессии [1, 28, 33].

В качестве зависимой величины уравнения регрессии в двух группах был выбран критерий VEGF.

Уравнение множественной регрессии для исходного состояния пациентов 1-ой группы выглядит следующим образом:

$$VEGF = -1113,63 + 24,74x_1 + 0,67x_2 + 13,61x_3 + 389,8x_4 - 1,2x_5,$$

где  $x_1$  – IL-10;  $x_2$  – MCP-1;  $x_3$  – амплитуда b-волны ЭРГ,  $x_4$  – площадь неперфузии парафовеальной зоны;  $x_5$  – толщина сетчатки в макуле.

Коэффициент множественной детерминации  $R^2$  данного уравнения = 0,72. Стандартная ошибка уравнения = 298,13.  $F = 21,05$ .

Из уравнения видно, что концентрация VEGF в данной группе с одной стороны зависит, а с другой стороны влияет на баланс содержания про- и противовоспалительных компонентов (MCP-1 и IL-10), маркеры ишемического повреждения (амплитуда b-волны и площадь капиллярной неперфузии в парафовеа) и выраженность макулярного отека.

Уравнение множественной регрессии для исходного состояния пациентов 2-й группы, имеет следующий вид:

$$VEGF = 6126,51 + 4,88x_1 - 2046,17x_2 - 124,67x_3 + 12,7x_4,$$

где  $x_1$  – IL-8;  $x_2$  – площадь неперфузии парафовеальной зоны;  $x_3$  – амплитуда осцилляторных потенциалов;  $x_4$  – IL-10.

Коэффициент множественной детерминации  $R^2$  данного уравнения = 0,81. Стандартная ошибка уравнения = 653,33.  $F = 34,37$ .

Из уравнения следует, что у больных этой группы выявлена взаимная зависимость между уровнем VEGF, концентрацией провоспалительного цитокина IL-8, противовоспалительного цитокина IL-10 и их дизрегуляции; площадью капиллярной неперфузии парафовеальной зоны и амплитудой осцилляторных потенциалов, как основных критериев степени и глубины ретинальной ишемии.

Результаты регрессионного анализа демонстрировали четкую зависимость концентраций фактора VEGF от показателей, характеризующих степень ишемического повреждения сетчатки и уровня воспалительного процесса, сопровождающего ишемическую катастрофу в глазу.

Эти обстоятельства подтверждали патогенетическую обоснованность применения ингибиторов ангиогенеза у пациентов с макулярным отеком, обусловленным окклюзией ретинальных вен и, в то же время, указывали на возможность недостаточного лечебного действия интравитреального введения анти-VEGF препаратов в качестве монотерапии.

## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА РАНИБИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ**

Целью данного этапа работы было: определить механизмы действия анти-VEGF терапии ранибизумабом у пациентов с различным клиническим эффектом.

Для этого решались следующие задачи: провести сравнительный анализ изменения офтальмологического статуса и цитокинового профиля до и после однократной инъекции ранибизумаба, оценить отдаленные результаты лечения и на этой основе разработать прогностические критерии, определяющие возможность восстановления зрительных функций у пациентов с макулярным отеком при ОВС.

### **4.1. Сравнительный анализ структурно-функциональных изменений зрительной системы у пациентов с ОВС после однократного введения ранибизумаба**

#### *4.1.1. Структурные изменения нейроретинального комплекса по данным офтальмоскопии и ОКТ*

Сравнительный анализ состояния зрительной системы у больных с ОВС, оппозитных по клиническому эффекту анти-VEGF терапии, проводился через 1 месяц после инъекции ранибизумаба.

При осмотре глазного дна практически у всех пациентов выявлены характерные положительные изменения в виде значительного уменьшения отека сетчатки и кровоизлияний, независимо от полученного функционального



результата. При заинтересованности в процесс диска зрительного нерва (особенно при окклюзии ЦВС) в подавляющем большинстве случаев наблюдалось существенное улучшение: за счет резорбции перипапиллярного отека ДЗН приобретал очерченность границ и нормальную окраску. Снижение отека сетчатки и частичное рассасывание кровоизлияний способствовало более четкой визуализации ретинальных сосудов, их калибра и соотношения. Проявились ранее экранированные участки сетчатки, в том числе в макулярной зоне (Рисунок 14).

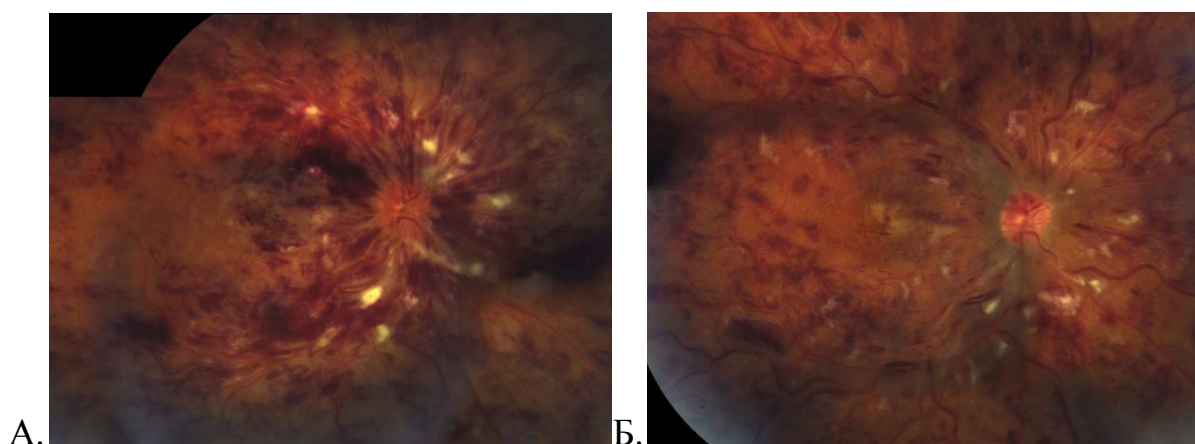


Рисунок 14 – Офтальмоскопическая картина глазного дна пациента с окклюзией центральной вены сетчатки до лечения (А) и через 1 месяц после интравитреальной инъекции ранибизумаба (Б)

Выявлено увеличение количества мягких экссудатов в послеоперационном периоде в 25% случаев, что может быть обусловлено, с одной стороны, тем, что частичная резорбция крови позволила визуализировать скрытые изменения, а с другой стороны – прогрессирующей ишемической дегенерацией нервных волокон.

**Таблица 17 – Качественные характеристики изменений сетчатки у пациентов с ОВС через 1 месяц после инъекции ранибизумаба**

Показатель		Пациенты с ОВС до лечения, n=84		Пациенты с ОВС после лечения, n=84	
		Достаточный эффект, % (n=53)	Недостаточный эффект, % (n=31)	Достаточный эффект, % (n=53)	Недостаточный эффект, % (n=31)
Мягкие экссудаты	Отсутствуют	12	-	9	-
	Единичные	88	15	80	3*
	Множественные	-	85	11	97*
Отслойка нейроэпителия, %		44	90	4*	68*

\* $P < 0,05$  (Z-критерий)

Главным проявлением проводимой анти-VEGF терапии явилось снижение макулярного отека. На сканах ОКТ в большинстве случаев регистрировалось существенное уменьшение толщины сетчатки. В случаях с выраженным кистозным отеком у пациентов с достаточным эффектом на 18%, а у пациентов с недостаточным эффектом на 10%, отмечалось уменьшение размеров и количества интравитреальных кист или их полная резорбция, проявлялся контур центральной ямки. Прилегание нейроэпителия сетчатки отмечалось у 40% пациентов 1 группы и лишь у 22% пациентов 2 группы (Рисунок 15), несмотря на значительное снижение высоты отека в целом.

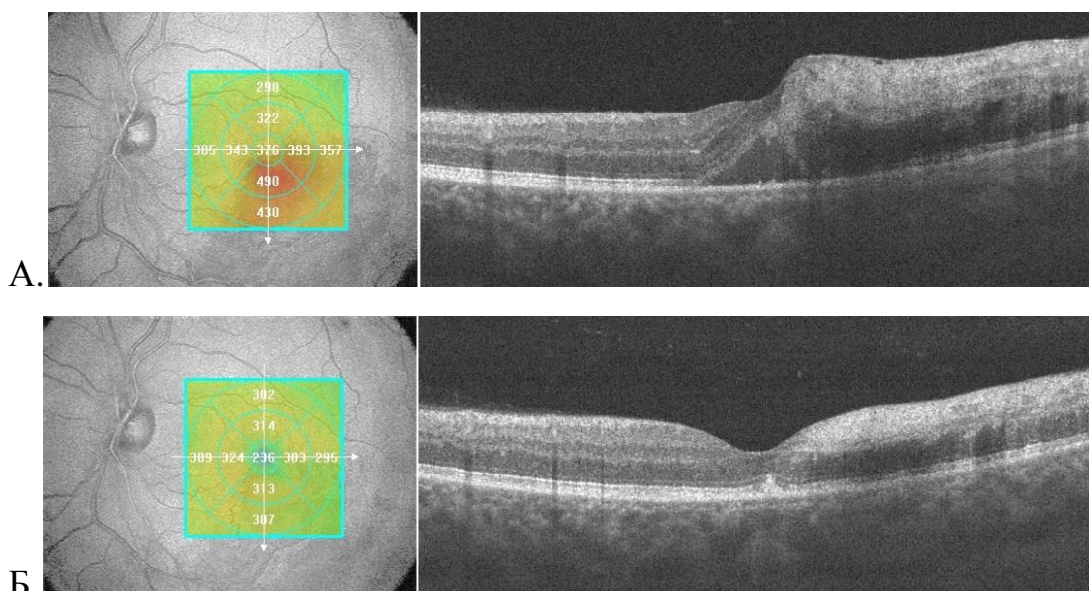


Рисунок 15 – Оптическая когерентная томограмма пациента с окклюзией нижней височной ветви ЦВС и кистозным макулярным отеком до лечения (А) и через 1 месяц после интравитреальной инъекции ранибизумаба (Б)

У пациентов с достаточным эффектом анти-VEGF терапии (1-ая группа) толщина сетчатки в зоне фовеа уменьшилась практически в 2 раза и составила в среднем  $328,11 \pm 85,28$  мкм ( $P < 0,001$ ).

У больных с недостаточным эффектом лечения (2-ая группа) также наблюдалось существенное снижение отека в фовеальной зоне на фоне однократной инъекции ранибизумаба в 2 раза, составив  $415,09 \pm 88,73$  мкм ( $P < 0,001$ ). В то же время, толщина сетчатки оставалась больше, чем в оппозитной группе, в среднем на 70-100 мкм (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика толщины сетчатки в фовеа у пациентов с ОВС на фоне однократной инъекции ранибизумаба ( $M \pm s$ )

Показатель	1 группа, до лечения, n=53 (min-max)	1 группа, после лечения, n=53 (min-max)	2 группа, до лечения, n=31 (min-max)	2 группа, после лечения, n=31 (min-max)	Контроль, n=30	P, Уил- коксон
	1	2	3	4	5	
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	$597,13 \pm 197,44$ (320-1140)	$328,11 \pm 85,28$ (187-614)	$859,52 \pm 215,66$ (460-1540)	$415,09 \pm 88,73$ (282-698)	$202,8 \pm 22,2$ 1	1-2 < 0,001 3-4 < 0,001

Таким образом, данные ОКТ демонстрировали выраженный противоотечный эффект ранибизумаба, независимо от исходных цифр толщины сетчатки. В обеих клинических группах происходит мощное подавление макулярного отека: его полная резорбция до 187-300 мкм в 38% в 1-ой группе и в 6% - во 2-ой группе; выраженный эффект в уменьшении толщины сетчатки до 300-450 мкм получен в 56% и 68% соответственно; и недостаточное снижение отека до 450-698 мкм было в 6% у пациентов 1-ой группы и у каждого четвертого во 2-ой группе. Как было отмечено выше, это может быть обусловлено исходно более высокими значениями толщины сетчатки у пациентов 2-ой группы, и, возможно, включением дополнительных механизмов формирования макулярного отека.

*4.1.2. Флюоресцентно-ангиографические и ОКТ-ангиографические изменения у пациентов с ОВС через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба*

Целью проведения флюоресцентной ангиографии после лечения было выявление новых или не опознанных ранее, по причине экранирования гемorragиями, зон ишемии сетчатки, регистрация новообразованных сосудов и артериовенозных шунтов. Повторно оценивались параметры ретинальной гемоциркуляции и проницаемость капиллярного русла.

Через 1 месяц после интравитреального применения ранибизумаба скоростные параметры заполнения венозных сосудов сетчатки не показали каких-либо изменений. При заполнении капиллярной сети также не замечено существенных отличий, однако в поздние фазы отмечена более четкая очерченность с уменьшением паравазального просачивания.

Площадь неперфузируемых зон на картине ФАГ также не изменилась, формирования новообразованных сосудов и шунтов на фоне анти-VEGF терапии, не было.

При оценке макулярной ишемии по данным ангио-ОКТ, проводимой через месяц после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза, обнаружены некоторые важные изменения.

Впервые выявлено, что у пациентов группы с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии произошло значимое ухудшение показателя плотности капилляров в глубоком сосудистом сплетении макулярной зоны сетчатки с  $34,52 \pm 2,75$  до  $30,48 \pm 3,24\%$  ( $P < 0,01$ ) и достоверное расширение аваскулярных зон, что повлекло увеличение площади капиллярной неперфузии в перифовеолярной области с  $2,21 \pm 0,17 \text{ мм}^2$  до  $2,44 \pm 0,26 \text{ мм}^2$  (Рисунок 16, Таблица 19).

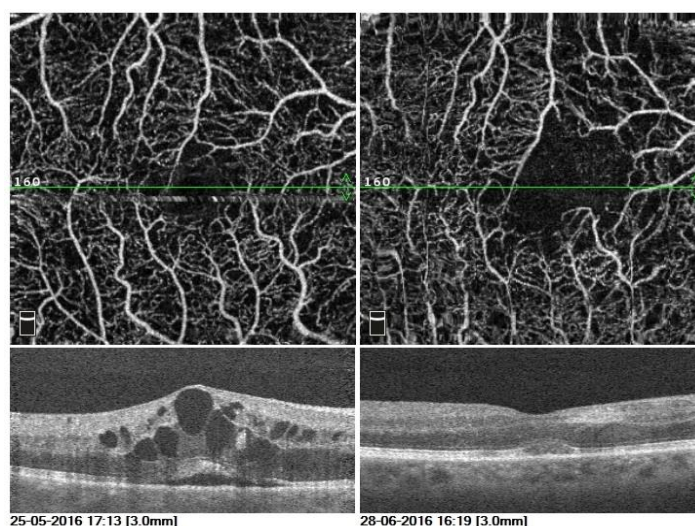


Рисунок 16 – Динамический скан ОКТ-ангиографии пациента с ОЦВС

Отмечается прогрессирующее расширение аваскулярной зоны и площади капиллярной неперфузии в парафовеальной зоне на фоне лечения, несмотря на устранение макулярного отека.

**Таблица 19 – Показатели ОКТ-ангиографии макулярной области у пациентов с ОВС через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба (M±s)**

Показатель	1 группа, до лечения, n=53	1 группа, после лечения, n=53	2 группа, до лечения, n=31	2 группа, после лечения, n=31	Контроль, n=30	P, Уилкоксон
	1	2	3	4	5	
Плотность капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении, %	45,35±3,91	45,68±4,12	34,02±2,98	34,22±3,02	54,17 ± 1,94	
Плотность капиллярной сети в глубоком сосудистом сплетении, %	45,91±3,87	44,27±4,04	34,52±2,75	30,48±3,24	55,64 ± 1,34	3-4<0,01
Площадь капиллярной неперфузии в парафовеа, мм <sup>2</sup>	1,23±0,39	1,28±0,41	2,21±0,17	2,44±0,26	0,48 ± 0,11	3-4<0,05

Таким образом, ОКТ-ангиографические исследования продемонстрировали ухудшение состояния капиллярного кровотока в глубоком сосудистом сплетении макулярной зоны через 1 месяц после инъекции ранибизумаба, достоверно выраженное у пациентов с недостаточным клиническим эффектом.

#### *4.1.3. Изменение зрительных функций и показателей электрогенеза сетчатки у больных с ОВС через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба*

Одним из основных параметров оценки эффективности проводимого лечения являлось изменение остроты зрения. Как видно из Таблицы 20, в обеих клинических группах произошло ее повышение: у пациентов 1-ой группы в 2 раза до 0,4±0,23 ( $P<0,01$ ), недостоверное повышение у пациентов 2-ой группы – до 0,06±0,09. Средняя световая чувствительность сетчатки у больных 2 группы увеличилась незначительно, в то время как у пациентов с достаточным эффектом отмечалось достоверное повышение MS до 24,05±5,53 дБ.

**Таблица 20 – Характеристика изменения зрительных функций у пациентов с ОВС через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба (M±s)**

Показатель	1 группа, до лечения, n=53	1 группа, после лечения, n=31	2 группа, до лечения, n=31	2 группа, после лечения, n=31	Контроль, n=30	P, Уилкоксон
	1	2	3	4		
Острота зрения	0,19±0,18	0,4±0,23	0,04±0,05	0,06±0,09	0,91±0,11	1-2<0,01
Средняя световая чувствительность сетчатки (MS), дБ	19,19±5,11	24,05±5,53	9,22±9,93	11,16±11,54	28,48±1,79	1-2<0,01
Амплитуда а-волны ЭРГ, мкВ	58,66±7,31	62,23±8,09	47,36±7,17	60,79±10,41	65,43±12,35	1-2<0,01 3-4<0,01
Латентность а-волны ЭРГ, мс	17,39±0,68	17,42±0,75	17,22±0,76	17,59±0,46	17,82±2,44	
Амплитуда b-волны ЭРГ, мкВ	111,55±11,52	122,6±11,78	87,95±13,36	97,8±19,65	148,62±16,8	1-2<0,05
Латентность b-волны ЭРГ, мс	38,49±1,19	38,14±0,96	37,33±1,69	38,62±1,24	38,20±1,39	
Осцилляторный индекс, мкВ	22,76±4,35	23,38±7,04	11,76±2,37	12,14±6,78	67,65±12,24	
Ишемический индекс (отношение амплитуд b/a)	1,9	2,16	1,9	1,92	2,27	1-2<0,05
ЗВП на паттерн (амплитуда), мкВ	8,44±1,36	10,45±1,62	7,32±1,79	9,4±2,38	13,05±4,02	1-2<0,05 3-4<0,01

Электроретинографические показатели на фоне лечения ранибизумабом в целом показали не выраженные, но все же положительные изменения. Так, в обеих клинических группах произошло достоверное увеличение амплитуд а-волны ЭРГ, ЗВП на паттерн. Улучшение амплитудных параметров а-волны до  $60,79 \pm 10,41$  мкВ ( $P < 0,01$ ) у пациентов 2-ой группы и до  $62,23 \pm 8,09$  мкВ ( $P < 0,01$ ) у больных 1-ой группы свидетельствовало об улучшении состояния рецепторного слоя сетчатки на фоне ее прилегания и снижения отека. Положительный сдвиг в амплитуде ЗВП на паттерн до  $9,4 \pm 2,38$  мкВ ( $P < 0,05$ ) во 2-ой группе и до  $10,45 \pm 1,62$  мкВ ( $P < 0,01$ ) в 1-ой группе можно объяснить восстановлением цитоархитектоники сетчатки и частичным возобновлением передачи импульсов по биполярным и ганглионарным клеткам. Достоверное увеличение амплитуды b-волны и ишемического индекса было в группе пациентов с достаточным эффектом до  $122,6 \pm 11,78$  мкВ и до  $2,16$  ( $P < 0,05$ ), в то время как у больных с недостаточным эффектом положительных сдвигов не произошло, что отражает сохраняющуюся глубину ишемического повреждения сетчатки.

Изменения амплитуд осцилляторных потенциалов, имеющих более весомое значение в оценке глубины ишемического поражения, через 1 месяц после инъекции оказались незначительными и недостоверными.

Таким образом, сравнительный анализ показателей, характеризующих офтальмологический статус до лечения и через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба, продемонстрировал у пациентов 1-ой группы (с достаточным клиническим эффектом) 2-кратное улучшение остроты зрения, выраженное снижение отека в макулярной и перипапиллярной зоне, а также положительные сдвиги в функциональной активности сетчатки, отражающие состояние фоторецепторов, биполяров и клеток Мюллера.

У пациентов 2-ой группы (с недостаточным клиническим эффектом), несмотря на снижение высоты макулярного и перипапиллярного отека сетчатки, острота зрения и средняя световая чувствительность сетчатки практически не изменились на фоне сохраняющейся ишемии биполярных, амакриновых клеток и



аксонов ганглиоцитов, о чем свидетельствуют низкие показатели ишемического индекса, амплитуд осцилляторных потенциалов и b-волны ЭРГ.

Необходимо отметить, что у пациентов 1-ой группы, несмотря на положительный клинический эффект, выявлено отсутствие улучшений со стороны капиллярного кровотока в макуле по данным ОКТ-ангиографии, а у пациентов 2-ой группы наблюдалось расширение неперфузируемых зон и снижение плотности капиллярной сети в глубоком сосудистом сплетении, что свидетельствует о прогрессирующем нарастании ретинальной ишемии.

#### **4.2. Изменение баланса внутриглазных цитокинов у пациентов с окклюзией вен сетчатки через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба**

Далее, для выяснения механизмов действия ранибизумаба на основные регуляторы иммунологических реакций, сопровождающих венозную окклюзию у пациентов 2-х клинических групп, был проведен сравнительный анализ изменения концентрации цитокинов во влаге передней камеры до лечения и через 1 месяц после интравитреальной инъекции. Первый забор влаги был произведен до стартовой инъекции ранибизумаба, повторный забор осуществлялся через 4 недели, непосредственно перед вторым введением препарата.

Выявлено, что через 1 месяц после инъекции происходит достоверное снижение концентрации практически всех исследуемых цитокинов в обеих клинических группах (Таблица 21).

Как и ожидалось, после инъекции ранибизумаба наибольшие изменения произошли в концентрации VEGF: в 1 группе (с достаточным клиническим эффектом) произошло его 12-кратное снижение в среднем до  $62,18 \pm 58,25$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), во 2-ой группе (с недостаточным эффектом) – в 5 раз до  $359,1 \pm 374,58$  пг/мл ( $P < 0,001$ ). Примечательно, что концентрация VEGF в 1 группе, после введения ранибизумаба, оказалась вдвое ниже, чем в контроле ( $130,61 \pm 53,76$

пг/мл), в то время как во 2-ой группе, несмотря на его мощное подавление, концентрация VEGF практически в 3 раза превышала контрольные значения. Нельзя не отметить и разброс полученных цифр: от 6,8 до 314,3 пг/мл в 1-ой группе и от 18,6 до 1560,3 пг/мл во 2-ой группе. То есть, в отдельных случаях имело место как полное подавление VEGF (в 75% в 1-ой группе и в 13% во 2-ой группе), так и совершенно недостаточное (26% во 2-ой группе).

Для наглядности, на диаграммах ниже (Рисунок 17) представлен персонафицированный уровень VEGF у пациентов двух клинических групп до и после инъекции.

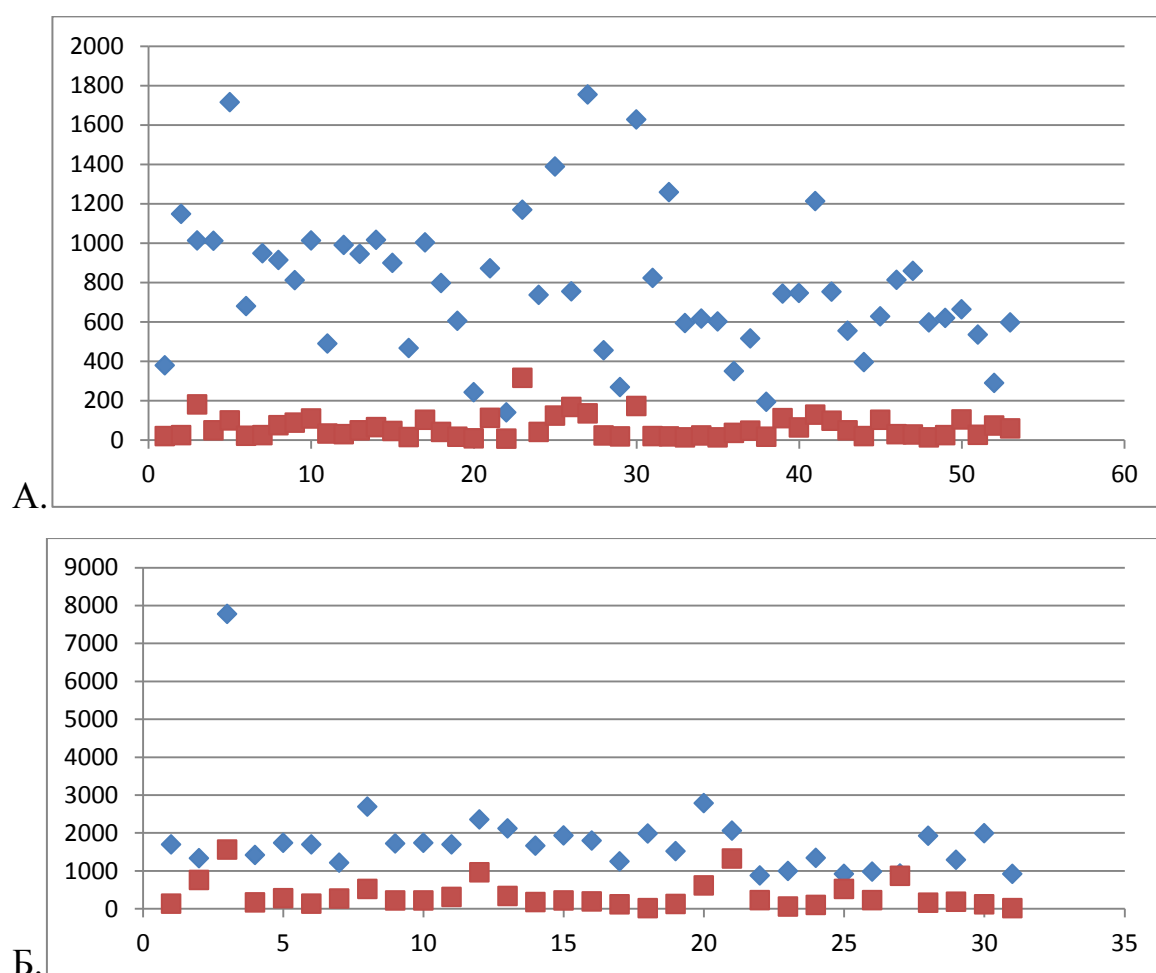


Рисунок 17 – Персонафицированный уровень концентрации VEGF.

Пациенты 1-ой группы (А) и 2-ой группы (Б) до лечения (синий ромб) и через 1 месяц после инъекции ранибизумаба (красный квадрат). Ось абсцисс – пациенты, ось ординат – концентрация VEGF, пг/мл

Уровень ростового фактора PDGF-BB показал достоверное снижение в группе с достаточным эффектом более чем в 2 раза до  $5,3 \pm 5,87$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), в то время как во 2-ой группе оставался несколько выше исходного ( $14,23 \pm 5,64$  пг/мл) ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 21 – Концентрация цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с ОВС через 1 месяц после введения ранибизумаба (M±s)**

Цитокин, пг/мл	1 группа, до лечения, n=53	1 группа, после лечения, n=31	2 группа, до лечения, n=31	2 группа, после лечения, n=31	Контроль, n=30	P, Уил- коксон
	1	2	3	4	5	
VEGF	776,71±361,76	62,18±58,25	1816,7±1213,93	359,1±374,58	130,61±53,76	1-2<0,001 3-4<0,001
IL-6	69,07±99,79	14,66±13,49	214,52±239,05	178,02±86,5	53,89±36,51	1-2<0,001
IL-7	19,91±15,35	11,72±9,56	28,77±16,05	17,82±9,82	16,60±8,77	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-8	52,91±56,54	37,89±44,46	200,86±184,48	143,2±132,86	30,67±31,44	1-2<0,01 3-4<0,05
IL-10	12,74±7,75	6,46±7,73	23,51±24,68	9,78±6,62	5,71±2,29	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-12p70	80,09±48,31	30,83±33,59	120,01±100,25	39,85±31,58	33,82±13,45	1-2<0,01 3-4<0,005
IL-13	68,01±119,89	11,46±9,95	154,28±142,02	107,04±73,97	13,81±5,66	1-2<0,005 3-4<0,05
IP-10	125,68±322,41	43,66±40,45	598,67±698,38	64,35±60,14	95,96±40,29	1-2<0,001 3-4<0,001
MCP-1	564,75±412,70	251,23±171,45	1274,85±769,61	767,56±303,7	329,23±84,61	1-2<0,005 3-4<0,05
MIP-1β	78,31±68,21	32,82±29,74	81,61±46,30	26,92±23,23	122,41±96,15	1-2<0,005 3-4<0,005
PDGF-BB	12,91±29,29	5,3±5,87	9,9±9,0	14,23±5,64	18,34±9,47	1-2<0,05 2-3<0,05

Кроме того, выявлено снижение провоспалительных цитокинов в ответ на инъекцию ранибизумаба, более выраженное в группе с достаточным клиническим эффектом. Так, концентрация IL-6 снизилась практически в 5 раз до  $14,66 \pm 13,49$  пг/мл в 1 группе ( $P < 0,001$ ), тогда как в группе с недостаточным эффектом

произошло недостоверное его снижение лишь в 1,2 раза – до  $178,02 \pm 86,5$  пг/мл. Уровень IL-12p70 на фоне инъекции снизился практически в 3 раза в обеих группах и достигал контрольных цифр: до  $30,83 \pm 33,59$  в первой группе ( $P < 0,01$ ) и до  $39,85 \pm 31,58$  во второй ( $P < 0,005$ ). Цитокин IL-8 также равнозначно уменьшился в 1,4 раза в ответ на введение ранибизумаба. В группе с достаточным эффектом его концентрация практически достигла контроля –  $37,89 \pm 44,46$  пг/мл ( $P < 0,01$ ). В группе с недостаточным эффектом уровень IL-8 снизился до  $143,2 \pm 132,86$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), превышая контрольные значения в 5 раз.

Через месяц после введения ранибизумаба, произошло достоверное снижение концентрации хемокинов в обеих группах. MCP-1 в 1-ой группе продемонстрировал снижение в 2,3 раза до  $251,23 \pm 171,45$  пг/мл ( $P < 0,005$ ), что было достаточно для достижения контрольных значений. Однако во 2-ой группе, несмотря на снижение в 1,7 раза до  $767,56 \pm 303,71$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), уровень MCP-1 более чем в 2 раза превышал значения группы контроля.

Отдельно стоит отметить мощное подавление хемокина IP-10: 3-кратное в 1-ой группе до  $43,66 \pm 40,45$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) и 9-кратное во 2-ой группе до  $64,35 \pm 60,14$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), что существенно ниже показателей контроля. Это явление можно объяснить участием данного цитокина в стимулировании ангиогенных процессов, а значит и вероятным мощным влиянием на него анти-VEGF препаратов.

Анализ результатов уровня противовоспалительных цитокинов показал некоторое снижение на фоне антиангиогенной терапии. Концентрация IL-10 в группе с достаточным эффектом снизилась в 2 раза до  $6,46 \pm 7,73$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), практически достигнув уровня в контроле, а в группе с недостаточным эффектом – в 2,4 раза до  $9,78 \pm 6,62$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). Уровень IL-13 снизился в 6 раз от исходного в 1-ой группе и составил  $11,46 \pm 9,95$  пг/мл, что соответствовало контролю. Во 2-ой группе снижение IL-13 было не столь существенным – до  $107,04 \pm 73,97$  пг/мл, что в 8 раз превышает значения контрольной группы.

Таким образом, сравнительный анализ цитокинового статуса пациентов с ОВС, оппозитных по клиническому эффекту до и после анти-VEGF терапии,

показал, что у пациентов с достаточным клиническим эффектом наблюдался выраженный ответ на инъекцию ранибизумаба. Значительная часть исследуемых цитокинов приблизилась к показателям контрольной группы, что во многом объясняет полученный клинический эффект. В группе же с недостаточным эффектом, несмотря на снижение концентрации большинства цитокинов, их фактический уровень оставался высоким, превышая показатели группы контроля, особенно концентрация провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов. То есть, при достаточном подавлении VEGF, запущенные эффекты стимулирования хемотаксиса (повышение MCP-1 и IL-8) с привлечением моноцитарно-макрофагального ряда, а также активация провоспалительного IL-6, указывающего на хронизацию воспалительного процесса, не позволяют в полной мере достичь местного иммунологического баланса у этой категории больных. Полученные данные позволили объяснить различия клинического эффекта анти-VEGF терапии и убедительно свидетельствовали о значительно более мощном участии воспалительного звена в патологическом процессе у пациентов 2-ой клинической группы.

#### **4.3. Определение ключевых различий в состоянии зрительной системы после однократной инъекции ранибизумаба у больных с ОВС, оппозитных по клиническому эффекту**

Для дальнейшего раскрытия механизмов, составляющих основу оппозитного клинического эффекта анти-VEGF терапии, был проведен дискриминантный анализ, позволяющий выявить показатели, наиболее значимо характеризующие различия в состоянии больных двух исследуемых групп после однократной инъекции ранибизумаба.

Ниже представлено уравнение канонической величины, отражающее совокупность наиболее информативных показателей, отличающих группы между собой.

$$K3-4 = 2,26 + 1,32 * x1 + 1,26 * x2 + 2,35 * x3 + 2,77 * x4 - 2,31 * x5 + 2,15 * x6 - 1,12 * x7,$$

где  $x1$  – IL-6,  $x2$  – площадь неперфузии в макуле,  $x3$  – VEGF,  $x4$  – MCP-1,  $x5$  – IL-8,  $x6$  – острота зрения,  $x7$  – амплитуда b-волны ЭРГ.

Видно, что наибольший информационный вклад в разделение групп вносили провоспалительные цитокины, мощнейшие хемокины и индукторы воспаления IL-8 (F=61,16), MCP-1 (F=52,93) и IL-6 (F=28,9), что еще раз подчеркивает высокую значимость воспалительной реакции в формировании и поддержании постокклюзионных патологических процессов, особенно у пациентов, резистентных к проводимой терапии. Значительная разница концентрации во внутриглазной влаге основного фактора ангиогенеза и повышенной проницаемости сосудов - VEGF (F=32,68) - отражает и его важнейшую роль в дискриминировании пациентов исследуемых групп. Как было указано выше, через 1 месяц после введения ранибизумаба, уровень VEGF в группе с недостаточным эффектом практически в 6 раз превышал его уровень в оппозитной группе. Угнетение амплитуды b-волны ЭРГ являлось ведущим электрофизиологическим маркером ишемии, что и объясняет включение этого критерия в результаты дискриминантного анализа, а высокий F-критерий (F=29,35) указывал на весомую значимость этого параметра в разделии исследуемых групп. Включение показателя «площадь капиллярной неперфузии в макуле» также отражало различную степень ишемии центральных отделов сетчатки у пациентов двух групп, оппозитных по клиническому эффекту. Очевидно было и различие в остроте зрения (F=39,5), так как этот показатель являлся критерием включения пациентов в разные группы исследования (Таблица 22).

**Таблица 22 – Признаки дискриминации пациентов 1-ой и 2-ой групп через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба**

Показатель	F-критерий	Уровень достоверности, <i>P</i>	Вклад показателя, %
IL-8	61,16	<0,00001	24
MCP-1	52,93	<0,00001	20
Острота зрения	39,5	<0,00001	14
VEGF	32,68	<0,00001	12
Амплитуда b-волны ЭРГ	29,35	<0,00001	12
IL-6	28,9	<0,00001	9
Площадь неперфузии в параfoвеа	27,64	<0,00001	8

Таким образом, дискриминантный анализ продемонстрировал, что после однократного интравитреального введения ранибизумаба между исследуемыми группами пациентов с достаточным и недостаточным клиническим эффектом, имелись различия по изначально заданному критерию - изменению остроты зрения. Все остальные параметры дискриминации (электрофизиологические, ОКТ – ангиографические и баланс цитокинов) с разных позиций отражали степень и глубину ретинальной ишемии и воспалительной реакции.

#### **4.4. Разработка прогностических критериев эффективности анти-VEGF терапии у больных с ОВС**

Опираясь на данные, полученные при оценке исходного офтальмологического статуса и баланса цитокинов, а также их изменения в ответ на интравитреальное введение ранибизумаба, было выявлено, что наибольшее значение в прогнозе эффективности лечения макулярного отека и восстановления зрительных функций при ОВС играет исходная площадь неперфузии в макуле и глубина ишемических повреждений сетчатки, объективно отраженная угнетением

амплитуд b-волны ЭРГ и осцилляторных потенциалов. Важнейшими иммунологическими факторами, разделяющими исходное состояние 1-ой и 2-ой групп, согласно проведенному дискриминантному анализу, явились хемокины MCP-1, IL-8, MIP-1 $\beta$  и провоспалительный цитокин IL-12p70.

С учетом данных, полученных при дискриминантном анализе результатов лечения пациентов после инъекции, было выяснено, что к наиболее информативным критериям разделения двух групп, кроме представленных выше, относятся концентрация VEGF и провоспалительного цитокина IL-6 во внутриглазной влаге. Данные дискриминантного анализа через 1 месяц после инъекции ранибизумаба демонстрировали весомую роль маркеров ишемии сетчатки (амплитуды b-волны ЭРГ и площади макулярной неперфузии), а также эндотелиального фактора роста сосудов, хемокинов MCP-1 и IL-8.

Таким образом, выявлено, что такие критерии как площадь капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии и амплитуда b-волны ЭРГ оказались значимыми в разделении пациентов по клиническому эффекту как до лечения, так и через 1 месяц после интравитреальной инъекции ранибизумаба. Кроме того, нужно признать, что значимую роль в разделении пациентов 2-х групп как до, так и после лечения, играли уровень содержания во внутриглазной влаге VEGF, IL-6 и MCP-1, а также амплитуда осцилляторных потенциалов.

**Прогностические критерии достаточного клинического эффекта анти-VEGF терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки:**

- Исходная площадь капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии от 0,3 до 1,5 мм<sup>2</sup>, или не более 1/4 площади перифовеальной зоны по данным ФАГ;
- Соотношение амплитуды b-волны к норме 0,7 и выше;
- Соотношение амплитуды осцилляторных потенциалов к норме более 0,3;
- Уровень VEGF во влаге передней камеры менее 1000 пг/мл;
- Уровень IL-6 во влаге передней камеры менее 150 пг/мл;
- Уровень MCP-1 во влаге передней камеры менее 450 пг/мл.



**Прогностические критерии недостаточного клинического эффекта анти-VEGF терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки:**

- Исходная площадь капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии от 1,8 мм<sup>2</sup> и более, или 1/3 площади перифовеальной зоны и более по данным ФАГ;
- Соотношение амплитуды b-волны к норме менее 0,6;
- Соотношение амплитуды осцилляторных потенциалов к норме менее 0,2;
- Уровень VEGF во влаге передней камеры более 1000 пг/мл;
- Уровень IL-6 во влаге передней камеры более 150 пг/мл;
- Уровень MCP-1 во влаге передней камеры более 450 пг/мл.

Необходимо еще раз отметить, что общеизвестные критерии, определяющие эффективность терапии ОРВ в целом, были сопоставимы более чем в трети случаев: по топографической локализации окклюзии в 34% случаев (в группе с достаточным эффектом терапии 34% составляли пациенты с ОЦВС, 66% с ОВВС, в группе с недостаточным эффектом 64% - с ОЦВС, 36% - с ОВВС), по площади неперфузируемых периферических отделов сетчатки - у 45% больных.

То есть, эти факторы, с одной стороны, не являлись ведущими в прогнозировании функционального эффекта, а с другой стороны их нельзя не учитывать при планировании лечебных мероприятий, комплекс которых, согласно полученным данным, должен включать в себя как анти-VEGF терапию, так и другие методы, направленные на подавление воспаления и борьбу с ретинальной ишемией.

#### 4.5. Отдаленные результаты лечения пациентов с ОВС

Для определения возможности использования разработанных прогностических критериев эффективности анти-VEGF терапии в клинической практике, было необходимо оценить отдаленные результаты лечения пациентов и сопоставить полученные данные с эффектом после 1-ой инъекции ранибизумаба. С этой целью был проведен анализ данных офтальмологического обследования пациентов через 12 месяцев после первичного обращения.

Из 53-х пациентов 1-ой группы (с достаточным клиническим эффектом) в 32-х случаях для полной резорбции макулярного отека и стабилизации патологического процесса потребовалось в среднем 2,0 инъекции ранибизумаба. В 21-м случае персистирующий макулярный отек и нарастание ретинальной ишемии потребовало, кроме анти-VEGF терапии, проведение дополнительных инъекций и/или лазерного лечения.

Из 31-го пациента 2-ой группы монотерапия ранибизумабом проводилась лишь у 14-ти пациентов. В остальных случаях анти-VEGF терапия также сочеталась с лазерным лечением.

Учитывая, что основной целью работы была оценка эффективности анти-VEGF терапии и возможности восстановления зрительных функций у пациентов с ОВС, сравнительный анализ отдаленных результатов лечения и эффективности первой инъекции ранибизумаба проводился у пациентов с монотерапией лувентисом.

**Таблица 23 – Количество интравитреальных инъекций, выполненных пациентам при монотерапии ранибизумабом в течение 12 месяцев наблюдения**

Показатель	1 группа, n=32	2 группа, n=14
Период наблюдения	12 месяцев	
Среднее количество интравитреальных инъекций на одного пациента	2,0	9,4

Как видно из Таблицы 23, пациентам 2-ой группы с моно-анти-VEGF терапией в течение года понадобилось в среднем 9,4 инъекций ранибизумаба, что почти в 5 раз превышает количество введений в 1-ой группе.

В качестве критериев оценки эффективности лечебных мероприятий были выбраны острота зрения, толщина сетчатки в фовеа, площадь неперфузии перифовеальной зоны по данным ангио-ОКТ и данные ЭРГ – амплитуда b-волны и осцилляторных потенциалов. Результаты приведены в Таблицах 24, 25.

**Таблица 24 – Показатели зрительных функций и ОКТ-ангиографии у пациентов с монотерапией ранибизумабом 1-ой группы через 1 месяц и 12 месяцев от начала лечения,  $M \pm s$**

Показатель	1 группа, до лечения (n=32)	1 группа, через 1 месяц после инъекции (n=32)	1 группа, через 12 мес. после инъекции (n=32)	P, Уилкоксон
	1	2	3	
Острота зрения	0,24±0,12	0,42±0,16	0,54±0,22	1-2<0,01 1-3<0,01
Амплитуда b- волны ЭРГ, мкВ	116,58±12,36	126,6±13,21	128,2±15,23	1-2<0,05 1-3<0,05
Осцилляторный индекс, мкВ	22,88±5,31	24,27±6,18	25,68±7,12	
Площадь капиллярной неперфузии в парафовеа, мм <sup>2</sup>	1,24±0,41	1,28±0,56	1,28±0,52	
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	502,26±132,15	308,12±64,32	274,28±41,67	1-2<0,001

Из Таблицы 24 видно, что у пациентов 1-ой группы в течение года произошло существенное улучшение зрения с 0,24±0,12 до 0,54±0,22 ( $P<0,01$ ). К 12 месяцам толщина сетчатки достигла показателей группы контроля. Амплитудные показатели b-волны ЭРГ достоверно улучшились с 116,58±12,36 до 128,2±15,23 мкВ ( $P<0,05$ ). Позитивная динамика в изменении осцилляторных потенциалов была не столь выражена и через 12 месяцев значимого улучшения не

произошло. Не выявлено и достоверных изменений площади неперфузируемых зон сетчатки за весь период наблюдения. В целом, данная положительная динамика наблюдалась у всех пациентов с монотерапией ранибизумабом.

Из оставшегося 21 пациента, у которых, кроме анти-VEGF терапии, применялось лазерное лечение, стабилизация или повышение остроты зрения через 12 месяцев было выявлено в 14 случаях. В 7 случаях отмечено снижение зрительных функций за счет нарастания ишемии и расширения неперфузируемых зон сетчатки в центральных и периферических отделах. То есть разработанные прогностические критерии не позволили предопределить отдаленный функциональный результат лечения лишь у 7 пациентов из 53.

**Таблица 25 – Показатели зрительных функций и ОКТ-ангиографии у пациентов 2-й группы с монотерапией ранибизумабом через 1 месяц и 12 месяцев от начала лечения, М±s**

Показатель	2 группа, до лечения (n=14)	2 группа, через 1 месяц после инъекции (n=14)	2 группа, через 12 мес. после инъекции (n=14)	P, Уилкоксон
	1	2	3	
Острота зрения	0,04±0,08	0,05±0,12	0,05±0,16	1-2<0,05
Амплитуда b- волны ЭРГ, мкВ	88,14±16,82	87,74±18,95	84,26±14,75	
Осцилляторный индекс, мкВ	11,22±2,49	11,78±5,24	10,34±4,26	
Площадь капиллярной неперфузии в параfoвеа, мм <sup>2</sup>	2,22±0,14	2,46±0,32	2,62±0,31	1-2<0,05 1-3<0,05
Толщина сетчатки в foвеа, мкм	882,68±136,28	448,12±92,36	402,23±138,62	1-2<0,001

У 14 пациентов 2-ой группы с моно-анти-VEGF терапией достоверных изменений зрительных функций не произошло. В 71,4% случаев сохранялся персистирующий макулярный отек. Кроме того, наблюдалась тенденция к

снижению амплитуд осцилляторных потенциалов и b-волны ЭРГ, что объясняется прогрессирующей ишемизацией сетчатки. Площадь капиллярной неперфузии в макулярной зоне за 12 месяцев возросла с  $2,22 \pm 0,14$  до  $2,62 \pm 0,31$  мм<sup>2</sup> ( $P < 0,05$ ) (Таблица 25).

У оставшихся пациентов с комбинированным лечением положительных сдвигов в исследуемых параметрах также выявлено не было.

В целом, достаточный структурный и функциональный эффект лечения был достигнут в 55% случаев в течение 12 месяцев наблюдения: из них 58% на моно-анти-VEGF терапии, 42% при комбинированном лечении ОВС.

В 45% случаев восстановления остроты зрения не произошло.

Результаты данного этапа работы убедительно продемонстрировали следующее:

1. Однократное интравитреальное введение ранибизумаба позволило в значительной степени снизить концентрацию VEGF и тем самым существенно уменьшить макулярный отек у всех пациентов с ОВС.

2. У пациентов в группе с достаточным клиническим эффектом, сопровождающимся более чем 2-кратным улучшением остроты зрения, введение анти-VEGF антитела повлекло за собой восстановление баланса цитокинов.

3. У пациентов с недостаточным клиническим эффектом введение ранибизумаба позволило многократно снизить уровень VEGF без существенного снижения провоспалительных и регуляторных цитокинов, что указывает на хронизацию воспалительного процесса.

4. Наиболее информативными критериями различия 2-х клинических групп после однократной инъекции ранибизумаба, так же как и в исходном состоянии пациентов, явились площадь макулярной неперфузии по данным ОКТА и амплитуда b-волны ЭРГ.

5. Важным явился факт нарастающей ишемизации сетчатки, особенно в глубоком сосудистом сплетении у пациентов с недостаточным эффектом, несмотря на большее количество инъекций ранибизумаба.

6. Соответствие функционального эффекта, полученного после первой инъекции ранибизумаба отдаленным результатам лечения, в подавляющем большинстве случаев позволил рассматривать выявленные показатели в качестве прогностических критериев восстановления остроты зрения у больных с МО, обусловленным ОВС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окклюзия вен сетчатки и ее ветвей является чрезвычайно распространенным сосудистым заболеванием глаз, занимая второе место после диабетической ретинопатии. Распространенность этого заболевания составляет от 1 до 2% людей старше 40 лет, и встречаются приблизительно у 16 миллионов человек во всем мире. В результате развития сопутствующих осложнений в исходе перенесенного патологического процесса, 15% больных становятся инвалидами по зрению.

Между тем, существующие методы лечения этого заболевания не всегда позволяют добиться желаемого результата, что может быть обусловлено его сложным этиопатогенезом. На фоне анатомических предпосылок, в результате наружной компрессии вены патологически измененной артерией в зоне решетчатой пластинки ДЗН, или на уровне артериовенозного перекреста, происходит формирование венозной обструкции. Кроме механического фактора, существуют и внутрисосудистые причины, такие как гиперкоагуляционный синдром или тромбофилия, которые в последние годы все чаще способствуют возникновению окклюзивных заболеваний у людей молодого трудоспособного возраста.

Гемодинамические нарушения приводят к гипоксии и ишемии заинтересованного участка сетчатки, повреждению эндотелия сосудов, транссудации жидкости в межклеточное пространство и формированию ретинального отека, наиболее выраженного в макулярной области, что является одной из ведущих причин резкого снижения зрения. Согласно существующим на сегодняшний день представлениям, тяжесть постокклюзионных изменений напрямую зависит от степени ишемического повреждения сетчатки, которая выражается в площади ее поражения. На основании этого критерия выделяют

ишемический и неишемический типы окклюзии ретинальных вен. Однако необходимо признать, что на практике такое деление не всегда позволяет определить функциональный прогноз заболевания. Это убедительно доказано в исследовании BRIGHTER (2015).

Вместе с тем вопрос о влиянии ишемии центральных отделов сетчатки на возможность восстановления зрительных функций, остается открытым. Это может быть обусловлено тем, что точная оценка макулярной ишемии и состояния капиллярного кровотока до недавнего времени была сложной задачей.

Другие факторы, включая дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов во взаимосвязи с изменениями содержания факторов роста, требуют дальнейшего изучения.

Все это определило актуальность и цель работы: разработать прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии и возможности восстановления зрительных функций у больных с макулярным отеком, обусловленным окклюзией вен сетчатки.

В рамках представленной работы было проведено проспективное нерандомизированное (когортное) исследование 84-х пациентов с перенесенной окклюзией ретинальных вен, сроки возникновения которой не превышали 3-х месяцев и составляли в среднем  $50,6 \pm 16,8$  дней. Основным критерием включения в клиническую группу было наличие макулярного отека и отсутствие какого-либо предшествующего лечения.

Всем пациентам с лечебной целью выполнялось обязательное 2-кратное интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба с интервалом в 1 месяц. Далее анти-VEGF терапия проводилась в режиме «по потребности».

Всестороннее обследование пациентов проводилось исходно и через 1 месяц после 1-ой инъекции ранибизумаба. На этом этапе, в зависимости от степени восстановления остроты зрения, все пациенты были разделены на 2 группы – с достаточным и недостаточным клиническим эффектом. Первую клиническую группу составили 53 человека, критериями включения в которую было повышение максимально скорректированной остроты зрения на 0,1 и более (в



случаях исходной остроты зрения 0,1 и выше) или на 0,05 и более (в случаях исходной остроты зрения ниже 0,1), что расценивалось как достаточный клинический эффект. Средний возраст пациентов составил  $60,1 \pm 5,4$  лет, соотношение мужчин и женщин 1:2,5. Длительность окклюзии 45,4 дней.

Во вторую группу был включен 31 пациент с недостаточным эффектом лечения, который характеризовался снижением остроты зрения, либо отсутствием его повышения на 0,05 (в случаях исходной остроты зрения ниже 0,1), или на 0,1 (в случаях исходной остроты зрения 0,1 и выше). Средний возраст пациентов этой группы был  $62,3 \pm 6,3$  года, соотношение мужчин и женщин 1:2,1. Длительность окклюзии 52,6 дня.

Контрольную группу составили 30 пациентов с высокой корригированной остротой зрения, ориентированные на ленсэктомию с рефракционной целью, в возрасте от 49 до 71 года.

Сравнительный анализ полученных результатов проводился до начала терапии и через месяц после первой инъекции ранибизумаба. Далее, в течение 12 месяцев осуществлялся ежемесячный контроль офтальмологического статуса с подключением необходимого объема анти-VEGF терапии в интересах больного. Через 12 месяцев, кроме исследования офтальмологических показателей, учитывалось количество инъекций, выполненных за этот период.

В обследование пациентов были включены методы, позволяющие наиболее полно и всесторонне оценить соматический, офтальмологический статус и внутриглазной баланс цитокинов.

Исследование соматического статуса включало определение факторов риска возникновения окклюзивных поражений.

В оценке офтальмологического статуса, кроме стандартных методов, использовалась ФАГ, оптическая когерентная томография высокого разрешения и ОКТ-ангиография. Проводились электрофизиологические исследования по стандартам ISCEV.

Всем пациентам перед проведением 1-ой и 2-ой инъекции ранибизумаба, а так же лицам группы контроля проводился забор внутриглазной влаги в объеме

100 мкл. Для определения уровня цитокинов в исследуемых образцах использовался метод протеомного мультиплексного анализа, который проводился на базе НИИ Фундаментальной и клинической иммунологии в г. Новосибирске.

Статистический анализ результатов исследования включал дескриптивный, дискриминантный, регрессионный анализ и корреляционный анализ по Спирмену.

На первом этапе работы, согласно поставленной цели, проводился сравнительный анализ исходного соматического, офтальмологического статуса и баланса цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с ОВС в группах, оппозитных по клиническому эффекту анти-VEGF терапии. Отдельно изучались особенности капиллярного кровотока в макулярной зоне с помощью ОКТА.

Выявлено, что соматический статус пациентов с ОВС характеризовал высокий риск развития ишемических окклюзивных поражений. Более тяжелые изменения были выявлены у пациентов с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии: в 85% случаев диагностирована 3-4 степень риска АГ, в каждом 4-ом случае перенесенный инфаркт миокарда и инсульт головного мозга, в каждом 3-м – наличие сахарного диабета с нарушениями липидного статуса и преволированием острофазовых показателей, играющих роль в воспалении и тромбообразовании.

Распределение пациентов по локализации окклюзии было следующим. В 1-ой группе с достаточным клиническим эффектом в 66% случаев преобладала окклюзия темпоральных ветвей, а во 2-ой (в 65% случаев) – окклюзия центральной вены сетчатки, но в 34% случаев пациенты с достаточным и недостаточным клиническим эффектом были сопоставимы по топографической локализации

Офтальмоскопическая картина окклюзии ретинальных вен проявлялась наличием интратетинальных кровоизлияний, мягких экссудатов и макулярного отека. Отличительной чертой пациентов 2-ой группы было гораздо большее количество мягких экссудатов, что свидетельствовало о наличии обширных зон ишемии, что подтверждалось и данными флюоресцентной ангиографии. Так, во 2-

ой группе не было пациентов с сохраненной перфузией, а тяжелая степень ишемии (более 10 ДД) выявлена в 52% случаев, что в 7 раз превышало данный показатель в 1-ой клинической группе. В то же время, в 45% случаев пациенты обеих клинических групп имели равную площадь периферической ретинальной ишемии.

Толщина сетчатки в зоне фовеа у пациентов с окклюзией ретинальных вен варьировала от 320 до 1540 мкм, при этом, у пациентов 2-ой группы не встречалось ни одного случая с макулярным отеком менее 450 мкм, а более чем у половины больных, толщина сетчатки составляла от 701 до 1000 мкм. Несмотря на это, в 55% случаев показатели толщины сетчатки в обеих группах были сопоставимы. Таким образом, топографическая локализация окклюзии, площадь периферической ишемии и высота макулярного отека были идентичны у каждого третьего пациента в оппозитных группах, что не позволило использовать данные показатели в качестве прогностических критериев. Это согласуется с результатами исследований Berger A.R., Cruess A.F., et.al. (2015), свидетельствующих о том, что периферическая ишемия не оказывает влияния на функциональный эффект при анти-VEGF монотерапии.

С целью дальнейшего диагностического поиска, всем пациентам была проведена ОКТ-ангиография, которая позволила не только выявить, но и количественно оценить изменения макулярного кровотока в отдельных сегментах и слоях сетчатки.

У пациентов с достаточным эффектом выявлено снижение плотности капиллярной сети в поверхностном и глубоком сплетении на 16-18% соответственно и увеличение площади парафовеальной неперфузии в 2,5 раза, по сравнению с группой контроля, не превышая  $1,5 \text{ мм}^2$ , что соответствовало по площади четверти перифовеолярного кольца.

У больных с недостаточным эффектом снижение плотности капиллярной сети составляло уже более 37%, а так же сопровождалось увеличением площади парафовеальной неперфузии в 4,5 раза, по сравнению с контролем, во всех

случаях превышая половину перифовеолярного ложа и выходя за пределы парафовеальной зоны, составляя в целом  $2,21 \pm 0,17 \text{ мм}^2$ .

Подобное ухудшение макулярного кровотока сопровождалось снижением функциональной активности фоторецепторов и глиальной ткани, о чем свидетельствовали данные изменения остроты зрения и ЭРГ.

Так, острота зрения в 1-ой группе в среднем составила  $0,19 \pm 0,18$ , а у пациентов 2-ой группы –  $0,04 \pm 0,05$ . При анализе данных ЭРГ, наиболее показательными были изменения амплитуд b-волны и осцилляторных потенциалов, которые являются основными маркерами ретинальной ишемии. Для стратификации полученных данных, проводился расчет универсального системного индекса по соотношению амплитуды b-волны и амплитуды ОП к соответствующим значениям группы контроля.

У пациентов с положительным клиническим эффектом индекс b-волны был равен 0,7 и более, а индекс осцилляторных потенциалов превышал 0,25.

У пациентов оппозитной группы индекс b-волны варьировал от 0,4 до 0,65, а осцилляторный индекс во 2 группе был ниже 0,2, что свидетельствовало о грубых нарушениях функционирования как внутреннего плексиформного, так и внутреннего ядерного слоев у пациентов с недостаточным клиническим эффектом.

Проведенный корреляционный анализ показал, что у пациентов с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии исходное состояние характеризовалось совокупностью согласованных ишемических нарушений капиллярного кровотока и электрофизиологических показателей, характеризующих в целом степень и глубину ишемического повреждения сетчатки.

На следующем этапе работы было проведено исследование баланса цитокинов во влаге передней камеры методом мультиплекс с целью наиболее полного выяснения механизмов эффективности и резистентности к анти-VEGF терапии. Статистически значимые изменения, по сравнению с группой контроля, произошли в уровне 11-ти цитокинов. В исследовании же Funk M., et. al.,

проведенном в 2009 году, удалось достоверно определить лишь 7 ЦК из стандартного набора 27-plex.

Исходно, до начала лечения, в первую очередь регистрировался дисбаланс ростовых факторов. Выявлено 14-кратное увеличение уровня VEGF в группе недостаточного эффекта и 6-кратное у пациентов с положительным ответом на антиангиогенную терапию.

Из пула провоспалительных цитокинов и хемокинов в обеих клинических группах была значительно увеличена концентрация IL-8, IL-12p70 и MCP-1.

Статистически достоверная разница в концентрации IL-6 по сравнению с контролем наблюдалась только в группе с недостаточным эффектом лечения.

Исходная концентрация IL-6 и IL-12p70 была увеличена более чем в 5 раз у пациентов 2 группы по сравнению с контролем. Концентрация IL-8 была повышена у пациентов 1-й группы в 4 раза, во 2-й группе – более чем в 6 раз по сравнению с контролем. MCP-1 превышал показатели контроля в 4 раза в группе с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии и практически в 2 раза в группе с достаточным эффектом. Хемокин IP-10 был увеличен практически в 6 раз у пациентов 2 группы по сравнению с контролем. Кроме того, у больных с ОВС отмечалось многократное увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-13. Необходимо отметить, что в группе с достаточным эффектом преобладали цитокины противовоспалительного действия, а в группе с недостаточным эффектом – провоспалительные цитокины. Выявленные цитокины и их концентрация согласуются с результатами, полученными Funk в 2009 г.

Далее, для выявления особенностей изменения баланса цитокинов в ответ на ишемическое повреждение сетчатки у пациентов с достаточным и недостаточным эффектом введения ранибизумаба, был проведен многофакторный дискриминантный анализ.

Наиболее информативными показателями, отличающими две группы по содержанию цитокинов, были хемокины MCP-1, IL-8, MIP-1 $\beta$ , а также провоспалительный цитокин IL-12p70. То есть степень выраженности

постокклюзионных изменений, индуцируемых ретинальной ишемией, обусловлена в первую очередь экспрессией цитокинов, обеспечивающих каскад воспалительных реакций.

Задачей следующего этапа работы было оценить изменения офтальмологического статуса и баланса цитокинов в ответ на однократное введение ранибизумаба. Было выявлено, что интравитреальное введение анти-VEGF препарата сопровождалось значительным снижением макулярного отека у всех пациентов с ОВС.

При этом, толщина сетчатки у пациентов обеих групп снизилась почти вдвое, но полная резорбция МО произошла в 38% случаев в 1-ой группе и только у 6% во 2-ой. Кроме того, толщина фовеальной сетчатки во 2-ой группе превышала показатель 1-ой клинической группы в среднем на 100 мкм.

Принципиальных изменений по данным ФАГ до и после инъекции ранибизумаба, выявлено не было.

Данные ОКТ-ангиографии убедительно продемонстрировали, что однократная инъекция ранибизумаба не оказывает позитивного влияния на ретинальный кровоток. Кроме того, у пациентов с недостаточным клиническим эффектом наблюдалось достоверное расширение неперфузируемых зон в глубоком сосудистом сплетении до  $2,44 \pm 0,26 \text{ мм}^2$ .

Снижение макулярного отека сопровождалось повышением остроты зрения у пациентов 1-ой группы в 2 раза - до 0,4, во 2-ой группе - недостоверное повышение на 0,02.

Электроретинографические показатели на фоне лечения ранибизумабом в целом продемонстрировали не выраженные, но все же положительные изменения. Так, в обеих клинических группах произошло достоверное увеличение амплитуд а-волны ЭРГ, что свидетельствует об улучшении состояния рецепторного слоя сетчатки на фоне ее прилегания и снижения отека. Достоверное повышение амплитуды b-волны, отражающей степень ишемизации сетчатки, произошло только у пациентов 1-ой клинической группы.

Для выяснения механизмов действия ранибизумаба на основные регуляторы иммунологических реакций, обуславливающих различный клинический эффект у пациентов с венозной окклюзией, был проведен сравнительный анализ изменения концентрации цитокинов во влаге передней камеры. Как и ожидалось, после инъекции ранибизумаба наибольшие изменения произошли в концентрации VEGF: в 1 группе произошло его снижение в 12, а во 2-ой – в 5 раз. Примечательно, что концентрация VEGF в 1 группе, после инъекции, оказалась вдвое ниже, чем в контроле, в то время как во 2 группе, несмотря на его мощное подавление, в 3 раза превышала контрольные значения.

Кроме того, у пациентов с достаточным клиническим эффектом концентрация цитокинов, обладающих про- и противовоспалительным действием, приблизилась к показателям группы контроля, а уровень IL-6 и хемокинов стал существенно ниже, чем в контрольной группе, что во многом объясняет полученный клинический эффект.

В группе же с недостаточным эффектом, несмотря на снижение концентрации большинства цитокинов, их фактический уровень превышал показатели группы контроля. То есть, запущенные эффекты стимулирования хемотаксиса, а также активация провоспалительного IL-6 и хемокина MCP-1, указывают на хронизацию воспалительного процесса у пациентов 2-ой клинической группы.

Дискриминантный анализ всей совокупности признаков, полученных при оценке изменения офтальмологического статуса и баланса цитокинов в ответ на интравитреальное введение ранибизумаба, показал, что между исследуемыми группами имеются различия не только по изменению остроты зрения, которая была основным критерием деления пациентов на 2 клинические группы, но и по характеристикам, определяющим степень ретинальной ишемии и воспалительной реакции.

Важнейшими факторами по F-критерию и вкладу показателей в уравнение канонической величины, явились хемокины MCP-1, IL-8, а так же VEGF и провоспалительный IL-6. Кроме того, различный клинический эффект

определялся площадью капиллярной неперфузии в параfoвеа и глубиной ишемических повреждений сетчатки, объективно отраженных амплитудой b-волны ЭРГ.

В целом опираясь на данные, полученные при оценке исходного офтальмологического статуса и баланса цитокинов, а также их изменения в ответ на интравитреальное введение ранибизумаба, были разработаны прогностические критерии, определяющие возможность восстановления зрительных функций у пациентов с ОВС:

**Прогностические критерии достаточного клинического эффекта анти-VEGF терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки:**

- Исходная площадь капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии от 0,3 до 1,5 мм<sup>2</sup>, или не более 1/4 площади перифовеальной зоны по данным ФАГ;
- Соотношение амплитуды b-волны к норме 0,7 и выше;
- Соотношение амплитуды осцилляторных потенциалов к норме более 0,3;
- Уровень VEGF во влаге передней камеры менее 1000 пг/мл;
- Уровень IL-6 во влаге передней камеры менее 150 пг/мл;
- Уровень MCP-1 во влаге передней камеры менее 450 пг/мл.

**Прогностические критерии недостаточного клинического эффекта анти-VEGF терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки:**

- Исходная площадь капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии от 1,8 мм<sup>2</sup> и более, или 1/3 площади перифовеальной зоны и более по данным ФАГ;
- Соотношение амплитуды b-волны к норме менее 0,6;
- Соотношение амплитуды осцилляторных потенциалов к норме менее 0,2;
- Уровень VEGF во влаге передней камеры более 1000 пг/мл;
- Уровень IL-6 во влаге передней камеры более 150 пг/мл;
- Уровень MCP-1 во влаге передней камеры более 450 пг/мл.



Выявление в ходе исследования наиболее информативных цитокинов, отражающих степень ишемии и воспалительной реакции у данной категории больных (VEGF, IL-6, MCP-1), позволяет в дальнейшем, при необходимости, проводить исследования баланса цитокинов без использования мультиплексного метода (с помощью реакции ИФА) на стартовом этапе анти-VEGF терапии.

Для определения возможности использования разработанных критериев в клинической практике, на следующем этапе проводился сравнительный анализ данных, полученных через 12 месяцев.

Выявлено, что у пациентов 1-ой группы в 46 случаях, что составило 55% от всей совокупности больных, произошла полная резорбция макулярного отека и дальнейшее недостоверное улучшение остроты зрения, что сопровождалось повышением амплитуды b-волны ЭРГ до  $128,4 \pm 16,45$  мкВ, обуславливая тем самым частичное восстановление функциональной активности сетчатки. Сравнительный анализ результатов ОКТА не выявил позитивных сдвигов в состоянии капиллярного кровотока.

У 31-го пациента 2-ой клинической группы и 7-ми пациентов 1-ой клинической группы через 12 месяцев по исследуемым показателям зрительных функций положительной динамики не произошло, в 74% случаев сохранялся персистирующий макулярный отек. Кроме того, отмечено расширение капиллярной неперфузии в параfovea, что свидетельствовало о нарастающей ишемизации сетчатки.

В целом, для подавления отека, стабилизации патологического процесса и улучшения зрительных функций, пациентам 1-ой группы потребовалось в среднем 2,0 инъекции ранибизумаба. Во 2-ой группе, несмотря на проведение множественных, а у части больных – ежемесячных инъекций анти-VEGF препарата, острота зрения оставалась на исходных значениях, а в некоторых случаях – ухудшилась. Соответствие клинического эффекта, полученного после первой инъекции ранибизумаба отдаленным результатам лечения, составило 87%, что позволило рассматривать выявленные показатели в качестве прогностических

критериев восстановления остроты зрения у больных с макулярным отеком, обусловленным ОВС.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют расширить представления о механизмах постокклюзионных изменений, причинах недостаточного восстановления зрения и эффекта анти-VEGF терапии в целом. Внедрение разработанных прогностических критериев в алгоритм диагностики больных с ОВС повышает точность оценки степени ишемии центральных отделов сетчатки, определяя тем самым возможность восстановления зрительных функций, а также позволяет ориентировать пациентов в отношении последовательности и длительности анти-VEGF терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Соматическое здоровье пациентов с ОВС с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии характеризуется наличием в 85% случаев высокой степени риска сердечно-сосудистых осложнений, повышением в 2 раза концентрации hs-CRP и фибриногена, по сравнению с группой контроля.
2. Несмотря на значительные различия исходного офтальмологического статуса пациентов с ОВС в группах с достаточным и недостаточным клиническим эффектом, в 25% случаев имелись сопоставимые данные остроты зрения, в 30% толщины сетчатки, в 45% - площади периферической ретинальной ишемии, что не позволило использовать данные показатели в качестве прогностических критериев.
3. Выявлено снижение плотности капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистом сплетении на 16-18% у больных с достаточным клиническим эффектом и на 37-38% у пациентов оппозитной группы, а также наличие капиллярной неперфузии в парафовеальной зоне, превышающей контрольные значения в 2,5 и 4,5 раза, соответственно.
4. Универсальный индекс амплитуды b-волны ЭРГ составил 0,7 и выше, ОП 0,25 - 0,4 у пациентов с достаточным эффектом терапии; в оппозитной группе индекс b-волны варьировал от 0,4 до 0,65, а индекс ОП не превышал 0,2.
5. Дисбаланс цитокинов во влаге передней камеры у больных с ОВС с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии характеризовался повышением исходной концентрации VEGF в 2,5 раза, IL-6 – в 3 раза, MCP-1 – в 2,2 раза, IL-8 – в 4 раза, IL-12p70 – в 1,5 раза и IP-10 – в 5 раз по сравнению с оппозитной клинической группой, что указывает на значительную выраженность воспалительного процесса.

6. Наиболее информативными критериями различия 2-х клинических групп после однократной инъекции ранибизумаба, подтвержденными данными многофакторного статистического анализа, были: острота зрения, провоспалительные ЦК и хемокины, VEGF, амплитуда b-волны ЭРГ и площадь макулярной неперфузии, с разных позиций отражающие степень и глубину ретинальной ишемии и воспалительной реакции.
7. Прогностическими критериями, определяющими возможность восстановления зрительных функций у пациентов с ОВС, являются: исходная площадь капиллярной неперфузии в парафовеальной зоне по данным ОКТ-ангиографии от 0,3 до 1,5 мм<sup>2</sup>; соотношение к контролю амплитуды b-волны ЭРГ  $\geq 0,7$  и осцилляторных потенциалов  $\geq 0,3$ ; уровень VEGF <1000 пг/мл, IL-6 <150 пг/мл и MCP-1 <450 пг/мл во влаге передней камеры.
8. Достаточный структурный и функциональный эффект лечения был достигнут в 55% случаев в течение 12 месяцев наблюдения: из них 58% на моно-анти-VEGF терапии, 42% при комбинированном лечении ОВС; у 45% пациентов восстановления остроты зрения не произошло, что соответствовало исходному прогнозу.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование метода ОКТ-ангиографии в алгоритме диагностики и мониторинга больных с ОВС позволяет с высокой точностью оценить степень ишемии центральных отделов сетчатки и тем самым повысить точность прогноза восстановления зрительных функций.
2. Интравитреальные инъекции ранибизумаба при окклюзии ретинальных вен проводятся до ликвидации макулярного отека и далее в режиме «по потребности», при этом количество введений может варьировать от одной до ежемесячных инъекций в течение года.
3. Определение на этапе первичной диагностики степени ишемии макулярной зоны по данным ОКТ-ангиографии, соотношению амплитуды b-волны ЭРГ и осцилляторных потенциалов к норме позволяет повысить эффективность лечения, а также ориентировать пациентов в отношении последовательности и длительности анти-VEGF терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Eotaxin - эотаксин

FGF – фактор роста фибробластов

G-CSF - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок

ICAM-1 – молекула клеточной адгезии-1

IFN- $\gamma$  – интерферон гамма

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IL-10 – интерлейкин-10

IL-12p70 – интерлейкин-12

IL-13 – интерлейкин-13

IL-15 – интерлейкин-15

IL-17 – интерлейкин-17

IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 бета

IL-2 – интерлейкин-2

IL-4 – интерлейкин-4

IL-5 – интерлейкин-5

IL-6 – интерлейкин-6

IL-7 – интерлейкин-7

IL-8 – интерлейкин-8

IL-9 – интерлейкин-9

IP-10 – протеин индуцированный интерфероном гамма

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1

MIP-1 $\alpha$  – макрофагальный воспалительный протеин-1 альфа

MIP-1 $\beta$  – макрофагальный воспалительный протеин-1 бета

MS – средняя световая чувствительность сетчатки (mean sensitivity)

NGF – фактор роста нервов

PDGF-BB – тромбоцитарный фактор роста

RAIL-1 – рецепторный антагонист интерлейкина-1

RANTES - хемокин, выделяемый Т-клетками при активации

SSADA – сплит-спектральная ангиография с декорреляцией амплитуды

TGF - трансформирующий ростовой фактор

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor)

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АлТ – аланинаминотрансфераза

АсТ – аспартатаминотрансфераза

ВМД – возрастная макулярная дегенерация

ВМП – внутренняя пограничная мембрана

ДД – диаметр диска зрительного нерва

ДЗН – диск зрительного нерва

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ЗГМ – задняя гиалоидная мембрана

КМО – кистозный макулярный отек

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

МО – макулярный отек

ОВВС – окклюзия ветви вены сетчатки

ОВС – окклюзия вены сетчатки

ОЗ – острота зрения

ОКТ – оптическая когерентная ангиография

ОКТА – оптическая когерентная ангиография в режиме ангиографии

ОП – осцилляторные потенциалы

ОРВ – окклюзия ретинальных вен

ОЦВС – окклюзия центральной вены сетчатки

ПО – протромбиновое отношение

ПРЛК – панретинальная лазеркоагуляция сетчатки

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ЦВС – центральная вена сетчатки

ЦК – цитокины

ЭРГ – электроретинография

ЭФИ – электрофизиологические исследования



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян, С.А. Классификация многомерных наблюдений / С.А. Айвазян, З.И. Бежаева, О.В. Староверов. — М.: Статистика, 1974. — 240 с.
2. Акуленко, М.В. Закономерности формирования и разработка патогенетически обоснованного метода лечения окклюзии вен сетчатки: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Акуленко Михаил Владимирович. — Иркутск, 2014. — 145 с.
3. Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel в медицинских исследованиях): учеб. пособие. - Иркутск: ИГИУВ, 2013. - 101 с.
4. Астахов Ю. С. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста / Ю.С. Астахов, С.Н. Тульцева // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 39–42.
5. Астахов, Ю.С. Тромбоз вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, лечение): пособие для врачей-интернов и клинических ординаторов / Ю.С. Астахов, Н.Н. Петрищев, С.Н. Тульцева. - СПб.: СПбГМУ, 2005. – 60 с.
6. Астахов, Ю.С. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии / Ю.С. Астахов, Ф.Е. Шадричев, А.Б. Лисочкина // Клиническая офтальмология. – 2003. - №3, Т.4.- С.96-101.
7. Афифи, А. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. пер. с англ. / А. Афифи, С. Эйзен. - М.: Мир, 1982. - 488 с.
8. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.

9. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. – 2007. - №6(2). – С. 26-34.
10. Боровиков, В. Статистика: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
11. Будзинская, М.В. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 1. Классификация, диагностика и лечение пациентов в острый период / М.В. Будзинская, Н.К. Мазурина, А.Е. Егоров, и др. // Вестник офтальмологии. – 2015. - №6. – С.51-56.
12. Будзинская, М.В. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отек / М.В. Будзинская, Н.К. Мазурина, А.Е. Егоров, и др. // Вестник офтальмологии. – 2015. - №6. – С.57-66.
13. Будзинская, М.В. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 3. Неоваскулярные осложнения / М.В. Будзинская, Н.К. Мазурина, А.Е. Егоров, и др. // Вестник офтальмологии. – 2015. - №6. – С.67-75.
14. Варганова, Т.С. Оптимизация патогенетического лечения окклюзии центральной вены сетчатки: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Т. С. Варганова ; ГОУ ВПО Санкт- Петербургский гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова Росздрава. - СПб., 2009. - 20 с.
15. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – М.: МедиаСфера, 2001. – 392 с., ил.
16. Гаврилова, Н.А. Антицитокиновая (анти-ФНО- $\alpha$ ) терапия в офтальмологии / Н.А. Гаврилова, Н.С. Гаджиева, А.В. Федоров, Г.В. Лукина, В.Е. Широков // Офтальмохирургия. – 2013. - №2. – С.78-84.
17. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М.: ГЕОТАР- МЕД, 2004. – 240 с., ил.
18. Даниличев, В. Ф. Патология глаз. Ферменты и ингибиторы / В. Ф. Даниличев. — СПб: Стройлеспечать, 1996. - 235 с.

19. Девис Дж.С. Статистический анализ данных в геологии / Дж.С. Девис. - М.: Недра, 1990. — Т. 1. - 319 с.
20. Джамбинова, Н.С. Цитокиноterapia в регуляции репаративных процессов роговицы (экспериментально-клиническое исследование) / Н.С. Джамбинова, М.Р. Гусева, Е.И. Сидоренко и др. // Вестник офтальмологии. – 2009. - №6. – С.18-21.
21. Жукова, С.И. ОКТ-ангиография в оценке хориоретинального кровотока при колебании внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой / С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, О.И. Микова, и др. // РМЖ «Клиническая Офтальмология». - 2016. - №2. - С. 98-103.
22. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика: учеб. пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. - СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. - 432 с.
23. Закс, Л. Статистическое оценивание / Закс Л.- М.: Статистика, 1976. - 598 с.
24. Захаров, В.Д. Среднесрочные результаты хирургического лечения исходов тромбозов центральной вены сетчатки на основе малоинвазивной (25G) витректомии с эндолазерным индуцирование хориоретинальных венозных анастомозов / В.Д. Захаров, О.В. Каштан, В.А. Соломин, И.Г. Осокин // Вестник Оренбургского государственного университета №14 (133). – 2011. – С. 148-150.
25. Кацнельсон, Л.А. Стрептодеказа в лечении тромбозов вен сетчатки / Кацнельсон Л.А., Гуртовая Е.Е., Никольская В.В. и др. // Вестник офтальмологии. - 1983. - N. 5. - С. 60 - 62.
26. Кацнельсон, Л.А. Сосудистые заболевания глаз / Л.А. Кацнельсон, Т.И. Форофонова, А.Я. Бунин. - М.: Медицина, 1990. - 272 с.
27. Кацнельсон, Л.А. Клинический атлас патологии глазного дна. 4-е изд. / Л.А. Кацнельсон, В.С. Лысенко, Т.И. Балишанская - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 120 с.
28. Кулаичев, А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows и STADIA / А.П. Кулаичев. — М.: Информатика и компьютеры, 1999. — 341 с.

29. Лазебник, Л.Б. Цитокины и цитокиноterapia при болезнях органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова и др. // Тер.Арх. – 2004. - №4. – С.69–72.
30. Лисочкина, А.Б. Динамика остроты зрения и средней светочувствительности центральной зоны сетчатки у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации на фоне приема препарата «Окувайт лютеин» / А.Б. Лисочкина, Ю.С. Астахов, П.А. Нечипоренко // Офтальмологические ведомости. – 2010. - № 1(Том III).
31. Лоскутов, И.А. Венозный тромбоз в офтальмологической практике / И.А. Лоскутов // РМЖ. - 1998. - Том 6. - С. 16.
32. Мамаев, А.Н. Коагулопатии: руководство для врачей / А.Н. Мамаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
33. Михалевич, И.М. Основы прикладной статистики : учеб. пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – Ч. III. – 92 с.
34. Останин, А.А. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (Bio-Plex анализа) / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, Е.Я. Шевела, и др. // Цитокины и воспаление. -2004. - №3(1). – С.20-27.
35. Панченко, В.М. Тромбозы и эмболии. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. / В.М. Панченко. - М.: Медицина,1993. - 68 с.
36. Поваляева, Д.А. Анализ клинической эффективности комплексного лечения частичной атрофии зрительного нерва. / Д.А. Поваляева, Е.Л. Сорокин, Л.П. Данилова, Л.П. Еманова, Т.И. Гохуа. // Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе. – Хабаровск, 2013.
37. Самсонов, Г.В. Энзимология тромболизиса и стрептокиназа / Г.В. Самсонов, С.В. Кольцова, Г.И. Шелых и др. // Материалы республиканского симпозиума. - Минск, 1982. - С. 107-113.

38. Симбирцев, А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике / А.С. Симбирцев. Медицинский академический журнал. – 2013. - №13(1). – С.7-22.
39. Симбирцев, А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. - №1(1). – С.9-16.
40. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. - №3(2). – С.16-23.
41. Скуркович, С.В. Антицитокиновая терапия – новый подход к лечению аутоиммунных заболеваний и цитокиновых нарушений / С.В. Скуркович, Б.С. Скуркович // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. - №(4). – С.71-81.
42. Танковский, В.Э. Тромбозы вен сетчатки / В.Э. Танковский. М.: 4-й филиал Воениздата, 2000. - 262 с.
43. Тульцева, С.Н. Лечение внутриглазных кровоизлияний и фибриновых экссудатов рекомбинантным тканевым активатором плазминогена / С.Н. Тульцева: дис. ...канд. мед. наук. СПб., 1995. - 116 с.
44. Тульцева, С.Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки / С.Н. Тульцева // Офтальмол. ведомости. - 2008. - Т. I, № 3. – С.31-39.
45. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М: МедиаСфера, 2004. - 289с.
46. Худяков, А.Ю. Результаты хирургического лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки / А.Ю. Худяков, Е.Л. Сорокин, Я.Б. Лебедев // Сборник тезисов «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии». – М.: МНТК «Микрохирургия глаза», 2009. – С.23.
47. Черных, Д.В. Нарушения цитокиновой регуляции в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии / Д.В. Черных, Е.В. Смирнов, О.М. Горбенко // Офтальмохирургия. – 2015. - №2. – С.50-54.

48. Шамшинова, А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков. – М.: Медицина, 2004. – 432 с.
49. Шамшинова, М.А. Электроретинография в офтальмологии / М.А. Шамшинова. - М.: Медика, 2009. - 304 с.
50. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // РМЖ - 2001. - Т. 9, N. 2. - С. 88.
51. Щуко, А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней / А.Г. Щуко, В.В. Малышев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
52. Юнкеров, В.И. Математико-статистические методы обработки данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВмедА, 2002. – 266 с.
53. Abu, El-Asrar A.M. Anterior ischemic optic neuropathy associated with central retinal vein occlusion / A.M. Abu El-Asrar, S.A. Al Rashaed, A.G.M. Abdel Gader // Eye. – 2000. - n4. - P.560-562.
54. Ach, T. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion / T. Ach // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2010. – Vol.248, n2. – P.155–159.
55. Algvare, P. Studies on the oscillatory potentials of the clinical electroretinogram / P. Algvare // Acta Ophthalmol. (Copenh). – 1968. – Vol. 96. – P.1-35.
56. Algvare, P. On the oscillatory potentials of the human electroretinogram in light and dark adaptation. I. Thresholds and relation to stimulus intensity on adaptation to short flashes of light. A Fourier analysis / P. Algvare, L. Wachtmeister, S. Westbeck // Acta Ophthalmol. (Copenh). – 1972. - Vol.50, n5. – P.735-59.
57. Allaart, C.F. Increased risk of venous thrombosis in carriers of protein C deficiency defect / C.F. Allaart, S.R. Poort, F.R. Rosebdaal // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 134-138.

58. Andrews, A. Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis / A. Andrews, P. Hickling // *Lupus*. – 1997. – Vol.6, n6. – P.556-7.
59. Arend, O. Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion / O. Arend, A. Remky, F. Jung // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol.103, n1. – P. 80-6.
60. Ariturk, N. Relation between retinal vein occlusions and axial length / N. Ariturk, Y. Oge, D. Erkan, et al. // *Br. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol.80. – P.633–6.
61. Bassam, Al-Nawaiseh. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion / Bassam Al-Nawaiseh // *Middle East Journal of Family Medicine*. – Vol. 2006, n4. – P. 29-32.
62. Battaglia, P.M. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion / P.M. Battaglia, S. Saviano, G. Ravalico // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1999. – Vol.237, n12. – P.1024-7.
63. Berger, A.R. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. A.R. Berger, A.F. Cruess, F. Altomare, V. Chaudhary, K. Colleaux, M. Greve, et al. // *Ophthalmologica* – 2015 – Vol.234 – P.6–25.
64. Berker, N. Surgical treatment of central retinal vein occlusion / N. Berker, C. Batman // *Acta Ophthalmol.* – 2008. – Vol.86, n3. – P.245-52.
65. Biousse, V. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocystinemia / V. Biousse, N.J. Newman, P.J. Sternberg // *Am. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol.124, n2. – P.257-60.
66. Bloom, S.M. Laser surgery of the posterior segment / S.M. Bloom, A.J. Brucker. - Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1991. – 124 p.
67. Bovino, J.A. Intraretinal hemorrhages in cystoid macular edema / J.A. Bovino, T.J. Kelly, D.F. Marcus // *Arch. Ophthalmolog.* - 1984. - Vol.102. -n.8. - P.1 151-1152.
68. Brown, D.M. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study / D.M. Brown,

P.A. Campochiaro, R.P. Singh // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol.117, n6. – P.1124-1133.e1.

69. Browning, D.J. *Retinal Vein Occlusions: Evidence-Based Management* / D.J. Browning. – NY.: Springer, 2012. - 387 p.

70. Campochiaro, P.A. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study / P.A. Campochiaro, S.R. Pearlman, D.M. Brown // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol.121, n1. – P.209-19.

71. Campochiaro, P.A. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study / P.A. Campochiaro, W.L. Clark, D.S. Boyer // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol.122, n3. – P.538-44.

72. Carr, M.E. *Diabetes mellitus: a hypercoagulable state* / M.E. Carr // *J. Diabetes Complications*. – 2001. – Vol.15. – P.44–54.

73. Christoffersen, N.L.B. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO / N.L.B. Christoffersen, M. Larson // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol.106. – P.2054–62.

74. Cobo-Soriano, R. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective casecontrol study / R. Cobo-Soriano, S. Sanchez-Ramon, M.J. Aparicio // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol.128. – P.725–32.

75. Cugati, S. Ten year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study / S. Cugati, J.J. Wang, E. Rochtchina, P. Mitchell // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol.124. – P.726–32.

76. Cugati, S. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts / S. Cugati, J.J. Wang // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol.114, n3. – P.520-4.

77. Dahlbäck, B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene / B. Dahlbäck. - // *Haemostasis*. – 1994. – Vol.24, n2. – P.139-51.



78. Davie, E.W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation / E.W. Davie, K. Fujikawa, W. Kisiel // *Biochemistry*. – 1991. – Vol. 29;30, n43. – P.10363-70.
79. Dexamethasone Intravitreal Implant Approved for Retinal Vein Occlusion. Medscape Medical News. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/704854>. Accessed on March 1, 2010.
80. Dhote, R. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein C / R. Dhote, C. Buohmeyer, M.M. Horrellou, et al. // *Am. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 120. – P. 388.
81. Di Capua, M. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion / M. Di Capua, P.Coppola, R. Albisinni, et al // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2010. – Vol.30. – P.16–22.
82. Dodson, P.M. Retinal vascular abnormalities in the hyperlipidaemias / P.M. Dodson, D.J. Galton, A.F. Winder // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*. – 1981. – Vol.101, n1. – P.17–21.
83. Dodson, P.M. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion / P.M. Dodson, J. Westwick, G. Marks et al. // *Br. J. Ophthalmol.* -1983. – Vol.67. – P.143–6.
84. Dodson, P.M. Medical conditions underlying recurrence of retinal vein occlusion / P.M. Dodson, A.J. Kubicki, K.G. Taylor, E.E. Kritzinger // *Br. J. Ophthalmol.* – 1985. – Vol.69. – P.493.
85. Drexler, H. Endothelial dysfunction: clinical implications / H.Drexler // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 199. – Vol.39, n4. – P.287-324.
86. Eccarius, S.G. Choroidal neovascular membrane after laser-induced chorioretinal anastomosis / S.G. Eccarius, M.J. Moran, J.G. Slingsby // *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol.122, n4. – P.590-1.
87. Ehlers, J.P. Retinal vein occlusion: beyond the acute event / J.P. Ehlers, S. Fekrat // *Surv. Ophthalmol.* – 2011. – Vol.56, n4. – P.281-99.

88. Engesser, L. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations / L. Engesser, A.W. Broekmans, E. Briet et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 106. – P.677-82.
89. Fegan, C.D. Central retinal vein occlusion and thrombophilia / C.D. Fegan // *Eye (Lond)*. – 2002. – Vol.16, n1. – P.98-106.
90. Feist, R.M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings / R.M. Feist, B.H. Ticho, M.J. Shapiro, M. Farber // *Am. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol.113. – P. 664–8.
91. Feman, S.S. Waldenstrom's macroglobulinemia, a hyperviscosity manifestation of venous stasis retinopathy / S.S. Feman, R.S. Stein // *Int. Ophthalmol.* – 1981. – Vol.4, n1-2. – P.107-12.
92. Ferrara, D.C. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion / D.C. Ferrara, H. Koizumi, R.F. Spaide // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol.144, n6. – P.864-71.
93. Figueroa, M.S. Results of bevacizumab as the primary treatment for retinal vein occlusions / M.S. Figueroa, I. Contreras, S. Noval, C. Arruabarrena // *Br. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol.94, n8. – P.1052-6.
94. Fonollosa, A. Garcia-Arumi. Vitreous levels of interleukine-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in macular oedema with branch retinal vein occlusion / Fonollosa A. Garcia-Arumi, J. E. Santos // *Eye (Lond)*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1284–1290.
95. Franks, W. Cytokines in human intraocular inflammation / W. Franks, G. Limb, M. Stanford, et al. // *Current Eye Research, Informa Healthcare.* - 1992. – Vol.11, n1. – P.187-191.
96. Funatsu, H. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema / H. Funatsu, H. Yamashita, T. Ikeda // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol.110. – P.1690-1696.
97. Funatsu, H. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients / H. Funatsu, H.

Yamashita, H. Noma et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2005. – Vol.243. – P.3-8.

98. Funk, M. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab / M. Funk, K. Kriechbaum, F. Prager et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2009. – Vol.50, n3. – P.1025-32.

99. Galloway, N.R. Changes in the oscillatory potential in relation to different features of diabetic retinopathy / N.R. Galloway, M. Wells, C. Barber // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1972. – Vol.24, P.295-300.

100. Gass, J.D. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment / J.D. Gass. - St Louis: CV Mosby, 1997, 4th ed. – 567p.

101. Georgalas, I. Full Thickness Macular Hole Formation in a Patient with Cystoid Macular Edema Caused by CRVO Treated with Intravitreal Bevacizumab / I. Georgalas, A. Rouvas, A. Kotsolis et al. // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* – 2010. – Vol. 9. – P.1-4.

102. Gerding, H. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel / H. Gerding, J. Monés, R. Tadayoni // *Br. J. Ophthalmol.* - 2014. PII: bjophthalmol-2014-305041.

103. Glacet-Bernard, A. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors / A. Glacet-Bernard, A. Chabanel, F. Lelong // *Ophthalmology.* – 1994. – Vol. 101. – P.1483-7.

104. Glacet-Bernard, A. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions / A. Glacet-Bernard, N. Bayani, P. Chretien, et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 1994. – Vol.112. – P.790-5.

105. Gopinath, B. The associations between blood levels of homocysteine, folate, vitamin B12, and retinal vascular caliber / B. Gopinath, J.J. Wang, V.M. Flood, et al. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol.148. – P.902–9.

106. Gumus K. Pathogenesis and risk factors of retinal vein occlusions / K. Gumus // *Erciyes Medical Journal.* – 2007. – Vol. 29, n4. – P. 312-321.

107. Haefliger, I.O. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology / I.O. Haefliger, P. Meyer, J. Flammer, T.F. Luscher // *Surv. Ophthalmol.* – 1994. – Vol.39. – P.123-132.
108. Haller, J.A. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion / J.A. Haller, F. Bandello, R.Jr. Belfort et al. // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol.117, n6. – P.1134-1146.e3.
109. Hayreh, S.S. So-called ‘central retinal vein occlusion’. II. Venous stasis retinopathy / S.S. Hayreh // *Ophthalmologica.* – 1976. – Vol. 172. – P.14–37.
110. Hayreh, S.S. Experimental retinal vascular occlusion. I. Pathogenesis of central retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, W.A. van Heuven, M.S. Hayreh // *Arch. Ophthalmol.* – 1978. – Vol.96, n2. – P.311–323.
111. Hayreh, S.S. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase / S.S. Hayreh, M.R. Klugman, M. Beri et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1990. – Vol.228, n3. – P.201–217.
112. Hayreh, S.S. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, B. Zimmerman, M.J. McCarthy, P. Podhajsky // *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol.1. – P. 61–77.
113. Hayreh, S.S. Management of central retinal vein occlusion // S.S. Hayreh // *Ophthalmologica.* – 2001. – Vol.217, n3. – P.167-88.
114. Hayreh, S.S. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, M.B. Zimmerman, P. Podhajsky // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2002. – Vol.240. – P.80–96.
115. Hayreh, S.S. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, M.B. Zimmerman, M. Beri, P. Podhajsky // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol.111, n1. – P.133-41.
116. Hayreh S.S. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy / S.S. Hayreh // *Surv. Ophthalmol.* – 2010. - Vol. 55, n4. – P.399-400.

117. Hayreh, S.S. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, P.A. Podhajsky, M.B. Zimmerman // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol.118, n1. – P.119-133.e1-2.
118. Hee, M.R. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography / M.R. Hee, C.A. Puliafito, C. Wong et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 1019-1029.
119. Heier, J.S. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study / J.S. Heier, W.L. Clark, D.S. Boyer et al. // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol.121, n7. – P.1414-1420.e1.
120. Hikichi, T. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion / T. Hikichi, S. Konno, C.L. Trempe // *Retina*. – 1995. – Vol.15. – P. 29–33.
121. Ho, J.D. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study / J.D. Ho, S.W. Liou, H.C. Lin // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol.147. – P.283–90.
122. Ip, M.S. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5 / M.S. Ip, I.U. Scott, P.C. VanVeldhuisen, N.L. Oden, et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol.127, n9. – P.1101-14.
123. Jaisle, G.B. Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion / G.B. Jaisle, F. Ziemssen, KPetermeier, et al. // *Ophthalmologie*. – 2006. – Vol.103, n6. – P.471-5.
124. Janssen, M.C. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors / M.C. Janssen, M. den Heijer, J.R. Cruysberg, et al. // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol.93, n6. – P.1021-6.

125. Jefferies, P. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusion / P. Jefferies, R. Clemett, T. Day // *Aust. NZ. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 21. – P.213–7.
126. Jia, Y. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography / Y. Jia, O. Tan, J. Tokayer, et al. // *Optics Express.* - 2012. - Vol. 20, no. 4, P. 4710–4725.
127. Joshi, L. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed / L. Joshi, S. Yaganti, M. Gemenetzi // *Br. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 97. – P. 1040–1044.
128. Jousseaume, A.M. Retinal vascular disease / A.M. Jousseaume, T.W. Gardner, B. Kirchhof, S.J. Ryan - Berlin/Heidelberg: Springer; 2007. – 779 p.
129. Kanski, J.J. Clinical ophthalmology: a systematic approach / J.J. Kanski. - London: Butterworth-Heinemann, 2007. - 852 p.
130. Kapoor, K.G. Bevacizumab in macular serous detachments associated with Waldenström's macroglobulinemia / K.G. Kapoor, M.S. Wagner. // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* – 2015. – Vol.46, n1. – P.95-7.
131. Karia, N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options / N. Karia // *Clin. Ophthalmol.* – 2010. – P. 4. – P. 809–816.
132. King, B. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study / B. King, P.B. Stordahl, V. Forsaa // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 150, n3. – P.310-4.
133. Klein, B.E. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study / B.E. Klein, S.M. Meuer, M.D. Knudtson, R. Klein // *Am. J. Ophthalmol.* –2006. - Vol. 141. – P.859–862.
134. Klein, R. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity / R. Klein, Q. Wang, B.E. Klein // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1995. – Vol.36, n1. – P.182–191.

135. Klein, R. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study / R. Klein, S.E. Moss, S.M. Meuer, B.E. Klein // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol.126. – P.513–518.
136. Klein, B.A. Survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion, emphasis upon choice of therapy and an analysis of the therapeutic results in fifty-three patients / B.A. Klein, J.H.Olwin // *AMA Arch. Ophthalmol.* – 1956. – Vol.56, n2. – P.207–247.
137. Kleiner, R.C. Vasco-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy) / R.C. Kleiner, L.V. Najarian, S. Schatten // *Ophthalmology.* – 1989. – Vol.96, n6. – P.896–904.
138. Kohner, E.M. Do medical conditions have an influence on central retinal vein occlusion? / E.M. Kohner, J.M. Cappin // *Proc. Roy Soc. Med.* – 1974. – Vol. 67. – P. 1052—1054.
139. Koizumi H, Ferrara D, Brue C, et al. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:858–863
140. Koss, M.J. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion / M.J. Koss, M. Pfister, F. Rothweiler // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 90. – P.98–103.
141. Krepler, K. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: A pilot study / K. Krepler, E. Ergun, S. Sacu // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2005. – Vol.83. – P.600–604.
142. Lerce, R.C. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion with optical coherence tomography / RC. Lerce, U. Shauding, F. Schlotz, et al. // *Ophthalmic Surg. Lasers.* - 2001. - n32. - P.272-280.
143. Liang, X.L. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a pilot study / X.L. Liang, H.Y. Chen, Y.S. Huang et al. // *Ann. Acad. Med.* - 2007. – Vol.36, n4. – P.293-7.
144. Lin, J.M. Early treatment of severe cystoid macular edema in central retinal vein occlusion with posterior subtenon triamcinolone acetonide / J.M. Lin, Y.T. Chiu, P.T. Hung, Y.Y. Tsai // *Retina.* – 2007. – Vol.27. – P. 180–189.

145. Lumbroso, B. *Clinical En Face OCT Atlas* / B. Lumbroso, D. Huang, A. Romano, et al. – New Delhi-London-Philadelphia-Panama: Jaypee – highlights Medical Publisher, INC., 2013. – 482 p.
146. Lumbroso, B. *Clinical OCT Angiography Atlas* / B. Lumbroso, D. Huang, C. Chen, et al. - New Delhi-London-Philadelphia-Panama: The Health Sciences Publisher, 2015. – 174 p.
147. Lumbroso, B. *Clinical Guide to Angio-OCT—Non Invasive Dyeless OCT Angiography* / B. Lumbroso, D. Huang, Y. Jia, et al. - New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher, 2015. – 100 p.
148. Mach, R. Thrombolysis of arterial retinal occlusion using urokinase / R. Mach, P. Kessler, P. Susicky et al. // *Ceskoslovenska Oftalmologie*. — 1992. — Vol. 48, N. 1. - P. 42-47.
149. Mandel, E.R. Bilateral retinal branch vein occlusion / E.R. Mandel, P.L. Schwartz, D.A. Rosen // *Ann. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 14. – P.387–90.
150. Mannini, L. Clinical haemorheology and microcirculation / L. Mannini, E. Cecchi, C. Fatini, et al. // *Ann. Ist. Super Sanità*. – 2007. – Vol.43. – P.144–155.
151. Mastropasqua, R. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vascular Diseases and Choroidal Neovascularization / R. Mastropasqua, L. Agnifili, A. Gregorio et al. // *Journal of Ophthalmology*. – 2015. –Vol.2015. – P.8.
152. McIntosh, R.L. Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review / R.L. McIntosh, S.L. Rogers, L. Lim, et al. // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – P.1113-1123. e15.
153. Mehdizadeh, M. Relationship between retinal vein occlusion and axial length of the eye / M. Mehdizadeh, V. Ghassemifar, H. Ashraf, M. Mehryar // *Asian J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol.7. – P. 146–8.
154. Mitchell, P. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell, W. Smith, A. Chang // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol.114. – P.1243–7.



155. Miwa, Y. Ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion. One Initial Injection Versus Three Monthly Injections / Y. Miwa, Y. Muraoka, R. Osaka, et al. // *Retina*. – 2017. – Vol.37 – P. 702-709.
156. Miyake, Y. Macular oscillatory potentials in humans / Y. Miyake // *Documenta Ophthalmologica*. – 1990. – Vol. 75, n 2. – P. 111–124.
157. Narayanan R. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MarVel report no 2 / R. Narayanan, B. Panchal, M.W. Stewart, T. Das, J. Chhablani, et al. // *Clinical Ophthalmology* – 2016. – Vol.10 – P.1023–1029.
158. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group // *Arch. Ophthalmol.* – 1997. - Vol.115, n10. – P.1275.
159. Noma, H. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 / H. Noma, H. Funatsu, M. Yamasaki // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 256–261.
160. Noma, H. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion / H. Noma, H. Funatsu, M. Yamasaki // *Eye (Lond)*. – 2008. – Vol. 22. – P. 42–48.
161. Noma, H. Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion / H. Noma, H. Funatsu, K. Sakata et al. // *Acta Ophthalmol.* -2009. – Vol.87. – P.638–42.
162. Noma, H. Changes of inflammatory factors after intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema with central retinal vein occlusion / H. Noma, H. Funatsu, T. Mimura // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 29. – P. 363–365.
163. O'Mahoney, P. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis / P. O'Mahoney, T. Wong, J. Ray // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol.126. – P.692–699.
164. Oppenheim J. Cytokine Reference / J. Oppenheim, M. Feldman, eds. - London: Academic Press; 2000. – 2015p.

165. Opremcak, E.M. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases / E.M. Opremcak, R.A. Bruce, M.D. Lomeo et al. // *Retina*. – 2001. – Vol.21, n5. – P.408-15.
166. Pe'er, J. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion / J. Pe'er, R. Folberg, A. Itin et al. // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 412–416.
167. Pulido, J.S. Antiphospholipid antibodies associated with retinal vascular disease / J.S. Pulido, L.M. Ward, G.A. Fischman, et al. // *Retina*. – 1987. – Vol.7. – P.215-218.
168. Rajkumar, S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment / S.V. Rajkumar, A. Dispenzieri, R.A. Kyle // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol.81, n5. – P.693-703.
169. Ramezani, A. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion; a randomized clinical trial / A. Ramezani, M. Entezari, S. Moradian // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2006. - Vol.244, n12. – P.1601-6.
170. Rehak, M. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management / M. Rehak, P. Wiedemann // *J. Thromb Haemost.* – 2010. – Vol.8, n9. – P.1886-94.
171. Reyes, M.E. Blood levels in macular cystoid spaces and their relationship to retinal vein obstruction / M.E. Reyes, C.C. Barr, J.W. Gamel // *Retina*. - 1994. - Vol.14. - P.14-18.
172. Rogers, S.L. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review / S.L. Rogers, R.L. McIntosh, L. Lim et al. // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol.117, n6. – P.1094-1101.e5.
173. Rosenbaum, J.T. Ocular features associated with anticardiolipin antibodies: a descriptive study / J.T. Rosenbaum, J.R. Smith // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol.133. – P.293–4.
174. Rotsos, T.G. Cystoid macular edema / T.G. Rotsos, M.M. Moschos // *Clin. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 2, n4. – P. 919–930.

175. Schmut, O. Vergleichende Untersuchungen über die Normalverteilung der Immunglobuline im menschlichen Serum und Kammerwasser / O. Schmut, M. Zirm // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1974. – Vol.164, n3. – P.368–371.
176. Scholl, S. Pathophysiology of macular edema / S. Scholl, J. Kirchhof, A.J. Augustin // *Ophthalmologica.* – 2010. – Vol. 224, suppl. 1. – P. 8–15.
177. Schumacher, M. Intra-arterial fibrinolysis in central artery occlusion / M. Schumacher, D. Schmidt, A.K. Wakhloo // *Radiologe.* - 1991. - Vol. 31, N.5. - P. 240-243.
178. Scott, I.U. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6 / I.U. Scott, M.S. Ip, P.C. VanVeldhuisen // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol.127, n9. - P.1115-28.
179. Seitz, R. The retinal vessels / R. Seitz. - St. Louis: C.V. Mosby Company; 1964. - 186 p.
180. Snyers, B. Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies / B. Snyers, M. Lambert, J.P. Hardy // *Retina.* – 1990. – Vol.10. – P.255-260.
181. Sodi, A. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with recurrent central retinal vein occlusion / A. Sodi, B. Giambene, R. Marcucci, et al. // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol.18, n2. – P.233-8.
182. Spaide, R.F. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography / R.F. Spaide, J.M. Klancnik, M.J. Cooney // *Ophthalmology.* – 2015. - Vol. 33, n1. – P. 45–50.
183. Sperduto, R.D. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study / R.D. Sperduto, R. Hiller, E. Chew, Seigel D, et al. // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol.105. – P.765–71.

184. Squizzato, A. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action / A. Squizzato, E. Manfredi, S. Bozzato // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol.103, n2. – P.271-6.
185. Staurenghi, G. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion / G. Staurenghi, C. Lonati, M Aschero // *Am. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol.117. – P.211–3.
186. Stewart, R.M.K. Insulin resistance and autoregulatory dysfunction in glaucoma and retinal vein occlusion / R.M.K. Stewart, L.G. Clearkin // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol.145. – P.394–6.
187. Suzuma, K. Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion / K. Suzuma, M. Kita, T. Yamana, et. al. // *Am. J. Ophthalmol.* - 1998. - Vol. 126. - P.409-416.
188. Svensson, P.J. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis / P.J. Svensson , Dahlbäck B. // *N Engl J Med.* 1994 Feb 24;330(8):517-22.
189. Tang, W.M. A study of surgical approaches to retinal vascular occlusions / W.M. Tang, D.P. Han // *Arch. Ophthalmol.* – 2000. – Vol.118. – P.138–43.
190. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion // *Am. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol.116. – P.286–296.
191. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol.114. – P.545–554.
192. Tobari, I. Central retinal vein occlusion (CRVO), visual disorder in patients of middle and advanced age / I. Tobari // *JAMA.* – 2001. – Vol.44, n6. – P.268–273.
193. Tsaloumas, M.D. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion / M.D. Tsaloumas, J. Kirwan, H. Vinall, et al. // *Eye.* – 2000. – Vol.14. – P.821–7.
194. Vine, A.K. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease / A.K. Vine // *Compr. Ophthalmol. Update.* – 2003. – Vol.4. – P.193–9.
195. Wakefield, D. The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory eye disease / D. Wakefield, A. Lloyd // *Cytokine.* – 1992. – Vol.4, n1. – P.1-5.

196. Walsh, P.N. Platelet coagulant activities in retinal vein thrombosis / P.N. Walsh, R.E. Goldberg, R.L. Tox, L.E. Magargal // *Thromb Haemost.* – 1977. – Vol.38. – P.399–406.
197. Werther, W. Myocardial Infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion / W. Werther, L. Chu, N. Holekamp, et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 2011. – Vol.129. – P.326–31.
198. Williamson, T.H. Central retinal vein occlusion: what's the story? / T.H. Williamson // *Br. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81, n8. – P.698–704.
199. Wroblewski, J.J. Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion / J.J. Wroblewski, J.A. Wells 3rd, A.P. Adamis, et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol.127, n4. – P.374-80.
200. Yasuda, M. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study / M. Yasuda, Y. Kiyohara, S. Arakawa // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol.51. – P.3205–9.
201. Yonemura, D. Clinical importance of the oscillatory potential in the human ERG / D. Yonemura, K. Tsuzuki, T. Aoki // *Acta Ophthalmol.* – 1962. – Vol.70. – P.115–123.
202. Zhao, J. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion / J. Zhao, S. Sastry, R. Sperduto, et al. // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol.100. – P. 423–8.
203. Zhukova, S. Diagnostic algorithm of optic disk drusen in children / S. Zhukova, D. Samsonov, T. Iureva // *EPOS 2015, 41-st Annual Meeting, Program and Abstracts: St. Petersburg, 2015.* – P. 11 – [www.epos-focus.org](http://www.epos-focus.org).