

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС  
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КУХАРСКАЯ ЮЛИЯ ИГОРЕВНА

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА  
ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ  
СЕТЧАТКИ НА ОСНОВЕ НАВИГАЦИОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ  
ТЕХНОЛОГИИ И МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Володин Павел Львович

Москва – 2022

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Эпидемиология ретинальных венозных окклюзий .....	13
1.2 Этиология и патогенез окклюзии ветви ЦВС .....	14
1.3 Клинические проявления и классификация.....	16
1.4 Патогенез макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС.....	18
1.5 Современные методы диагностики окклюзии ветви ЦВС.....	22
1.6 Естественное течение и функциональный прогноз окклюзии ветви ЦВС	25
1.7 Современные подходы к лечению пациентов с окклюзией ветви ЦВС ....	26
1.7.1 Консервативное лечение окклюзии ветви ЦВС .....	26
1.7.2 Хирургические методы лечения .....	26
1.7.3 Применение кортикостероидов для лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС .....	28
1.7.4 Лазерное лечение, применяемое при окклюзии ветви ЦВС .....	32
1.7.4.1 Пороговая лазерная коагуляция.....	32
1.7.4.2 Микроимпульсное лазерное лечение .....	34
1.7.5 Антиангиогенная терапии.....	37
1.7.6 Комбинированные методы лечения .....	42
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	46
2.1 Общая характеристика пациентов.....	46
2.2 Методы обследования органа зрения.....	48
2.2.1 ОКТ и ОКТ-А.....	49
2.2.2 Исследование аутофлуоресценции.....	52
2.2.3 Компьютерная микропериметрия.....	54
2.2.4 Цветная фоторегистрация глазного дна .....	55
2.3 Методика интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза .....	55
2.4 Оборудование для проведения лазерного лечения.....	56
2.5 Методы статистической обработки полученных результатов .....	57
Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДОВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦВС .....	59

3.1. Результаты первичного осмотра пациентов .....	59
3.2 Определение диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви ЦВС методом корреляционного анализа .....	65
3.3 Прогнозирование функционального результата макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС методом ROC-анализа .....	67
Глава 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦВС .....	69
4.1 Разработка диагностического этапа .....	69
4.2 Разработка лазерно-хирургического этапа .....	71
4.2.1 Разработка дифференцированного подхода к проведению лазерно-хирургического этапа лечения .....	71
4.2.2 Разработка методики тестирования параметров микроимпульсного режима лазерного воздействия.....	72
4.2.3 Разработка методики навигационного лазерного лечения.....	74
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦВС .....	79
5.1 Анализ клинико-функциональных результатов лечения в клинических группах.....	79
5.2 Примеры применения разработанной технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС.....	85
5.3 Определение показаний и противопоказаний к разработанной технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС .....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	97
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	113

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2013 году, сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной инвалидизации населения во всем мире. На территории Российской Федерации стойкая потеря трудоспособности вследствие острых нарушений в магистральных сосудах сетчатки возникает в 51,5% случаев, из которых на долю окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей приходится около 60% (Будзинская М.В. с соавт. 2015). Окклюзии вен сетчатки приводят не только к снижению зрительных функций, но и развитию таких грозных осложнений, как неоваскулярная глаукома, рецидивирующие интратетинальные геморрагии, результатом чего является инвалидизация пациентов, приводящая к потере профессиональной пригодности у лиц трудоспособного возраста (Либман Е.С., 2007, Тульцева С.Н., 2012, Будзинская М.В. с соавт. 2015). В 15% случаев от всей сосудистой патологии глаза окклюзии ретинальных вен являются причиной инвалидности по зрению (Танковский В.Э., 2000).

По данным RVO Guideline Group (2015) у 60-100% больных с окклюзией височных ветвей ЦВС развивается макулярный отек (МО), причем у 2/3 лиц он сохраняется в течение года и переходит в хроническую форму, являясь основной причиной снижения остроты зрения. При длительной персистенции отека возникают необратимые изменения в структуре хориоретинального комплекса, приводящие к устойчивому снижению зрительных функций и это обуславливает необходимость проведения лечения в максимально ранние сроки (Naugheh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman M.B., 2011).

В течение многих лет основным методом диагностики и контроля результативности лечения окклюзии ЦВС и ее ветвей являлась флюоресцентная ангиография (ФАГ) (Кацнельсон Л.А., 1991). Тем не менее, ФАГ не позволяет определять изменения в сплетениях сетчатки послойно, а более глубокие структуры сосудистой сети сетчатки с помощью ФАГ не визуализируются. Внедрение в клиническую практику современного

высокоинформативного неинвазивного метода исследования – оптической когерентной томографии ангиографии (ОКТ-А) позволяет прицельно изучать состояние как поверхностного сосудистого сплетения (ПСС), так и глубокого сосудистого сплетения (ГСС) сетчатки, которое занимает ведущую роль в патогенезе ретинальных венозных окклюзий (De Carlo T.E. et al., 2016; Rispoli M. et al., 2016; Novais E.A. et al., 2016; Adhi M. C. et al., 2016; Glacet-Bernard A. et al., 2016; Будзинская М.В. с соавт., 2016; Злобин И.В. с соавт., 2020). Целенаправленное воздействие на патологические зоны, выявляемые с помощью новых диагностических методов, персонализированный подход к каждому отдельному пациенту, способны повысить эффективность и безопасность проводимого лечения.

Широкое внедрение в клиническую практику антиангиогенной терапии в последние годы позволило пересмотреть подход к лечению МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Учитывая результаты крупных рандомизированных клинических исследований, анти-VEGF препараты стали методом первой линии при лечении данной патологии. Данные долгосрочных наблюдений из исследования RETAIN (2012) показали, что 50% глаз нуждаются в постоянных инъекциях анти-VEGF препаратов через регулярные промежутки времени, и это ставит вопрос о сроках данного лечения. Согласно исследованиям SHORE (2014) и HORIZON (2011), отсутствуют достоверные различия в клиническом эффекте при применении данной группы препаратов в режиме «по потребности» (PRN) по сравнению с ежемесячными инъекциями. Режим лечения «по потребности» представляет собой наиболее распространенный вариант в клинической практике, способствует уменьшению сопутствующих расходов на лечение, а также учитывает индивидуальные особенности течения заболевания.

Медикаментозная терапия ингибиторами ангиогенеза не всегда приводит к достаточному клиническому эффекту, так как не способствует улучшению кровообращения в зонах неперфузии и, при снижении концентрации действующего вещества, отек может возникать вновь. VEGF

обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров и оказывает нейропротекторный эффект при ишемии сетчатки, в связи с этим неясно, насколько оправдано проведение длительной монотерапии, особенно при ишемических вариантах окклюзий вен сетчатки, в таких случаях возможно комбинированное (лазерное и/или хирургическое) лечение.

Прямая лазерная коагуляция зон капиллярной неперфузии, а также лазеркоагуляция по типу «макулярной решетки» обычно используются в дополнение к анти-VEGF терапии, однако возможное преимущество такого комбинированного лечения до настоящего времени недостаточно изучено. Лазерная коагуляция сетчатки на протяжении многих лет являлась общепринятым способом лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС (BVOS, 1984). В европейских клинических рекомендациях от 2015 и 2019 гг. показанием к лазерной коагуляции при МО является срок более 3 месяцев от начала заболевания, острота зрения – 0,5 и ниже, отсутствие кровоизлияний в макулярной зоне, отсутствие отека в фовеальной аваскулярной зоне, что значительно снижает количество пациентов для данного вида лечения. Как известно, при применении непрерывного лазерного излучения в неперфузируемых зонах сетчатки происходит их разрушение, и в результате – уменьшение выделения вазопротерогенного фактора, а также увеличение обмена между хориоидеей и сетчаткой, что способствует оттоку жидкости через сосудистую оболочку, и это приводит к уменьшению ретинального отека. Следует отметить, что при лазерной коагуляции сетчатки неизбежно происходит термическое повреждение нейросенсорной сетчатки, что может приводить к хориоретинальной атрофии и появлению скотом в поле зрения, что недопустимо для воздействия в фовеа. Однако, если не проводить лечение в этой зоне, эффект от лечения может быть неполным. Максимальное воздействие на ретинальный пигментный эпителий сетчатки и минимальное повреждение прилежащих структур в фовеа возможно при применении лазерного излучения в микроимпульсном режиме (Володин П.Л., Иванова Е.В. с соавт. 2017, 2018). Установлено, что в зоне лазерного воздействия клетки

пигментного эпителия пролиферируют, мигрируют, восстанавливается их наносная и барьерная функция, что опосредовано влияет на улучшение микроциркуляции в данной области.

Резюмируя вышесказанное – в настоящее время отсутствует единство мнений в выборе предпочтительной тактики лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Все существующие методы имеют свои недостатки, преимущества, ограничения, они не учитывают высокоинформативные данные методов мультимодальной визуализации, а также отсутствует индивидуальный подход к лечению. Необходимость разработки топографически-ориентированного метода комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС с индивидуальным подбором параметров для достижения высоких клиничко-функциональных результатов и определила цель настоящего исследования.

## **Цель исследования**

Разработать технологию комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации

## **Задачи исследования**

1. Определить изменения функционально-морфометрических показателей, полученных с помощью современного комплекса специализированных исследований, а также выявить прогностические критерии улучшения зрительных функций у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

2. Разработать диагностический этап технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки с учетом данных мультимодальной визуализации.

3. Разработать лазерно-хирургический этап технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной технологии и мультимодальной визуализации, включающий антиангиогенную терапию и навигационное лазерное воздействие в непрерывном и микроимпульсном режимах.

4. Провести анализ результатов комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки в сравнении с антиангиогенной монотерапией.

5. Определить показания и противопоказания к разработанной технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.



## **Научная новизна**

1. Впервые определен оптимальный комплекс диагностических методов исследования для динамического наблюдения и оценки прогноза восстановления зрительных функций при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

2. Впервые разработана технология комбинированного лечения, включающая навигационное лазерное воздействие с предварительной антиангиогенной терапией при лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

3. Впервые на основе исследования коротковолновой аутофлюоресценции разработана технология индивидуального подбора параметров лазерного лечения в микроимпульсном режиме при лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

4. Впервые проведен анализ клинико-функциональных результатов лечения по разработанной комбинированной технологии, доказана ее эффективность и безопасность, а также получен сопоставимый функциональный результат, в сравнении с антиангиогенной монотерапией, при выполнении сравнительно меньшего среднего количества интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов.

## **Практическая значимость**

1. Разработанная технология комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации является эффективной в сравнении с антиангиогенной монотерапией и позволяет снизить количество интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов.

2. Показана возможность безопасного проведения лазерного воздействия в фовеальной зоне за счет использования индивидуально подобранных энергетических параметров микроимпульсного режима.

3. Включение оптической когерентной томографии ангиографии и компьютерной микропериметрии в комплексное обследование пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки является обоснованным для динамического наблюдения и определения прогноза восстановления зрительных функций.

### **Основное положение, выносимое на защиту**

Разработанная технология комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки, на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации, заключающаяся в предварительном проведении этапа антиангиогенной терапии, определении локализации и протяженности зон отека и ишемии перед этапом лазерного лечения с помощью ОКТ-А, проведении навигационного лазерного лечения по зонам отека и ишемии вне фовеа непрерывным лазерным воздействием и микроимпульсным воздействием в фовеа с индивидуальным подбором параметров микроимпульсного режима, позволяет обеспечить сопоставимый анатомический и функциональный результат в сравнении с антиангиогенной монотерапией и уменьшить среднее количество интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов.

### **Внедрение результатов работы в клиническую практику**

Разработанная технология комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации внедрена и активно применяется в клинической практике отделения лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Калужском, Новосибирском, Чебоксарском и Хабаровском филиалах названного Учреждения. Используется в учебном процессе Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия

глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены в рамках внутриклинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Москва) в 2019, 2020 и 2021 гг.; на XVII Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витрео-ретиальной патологии-2019» (Сочи); XI Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы офтальмологии-2019» (Москва); Научно-практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине» в 2019 и 2021 гг. (Москва); «Оренбургской конференции офтальмологов – 2019» (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2019); XII Съезде общества офтальмологов России (Москва, 2020); конференции «20th EURETINA Congress» (Virtual, 2020); XVIII Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретиальной патологии-2021» (Ростов-на-Дону); Юбилейной научно-практической конференции «Современные достижения офтальмологии», посвященной 30-летию Тамбовского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» (Тамбов, 2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021); «21th EURETINA Congress» (Virtual, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее – 2021» (Иркутск, 2021, онлайн).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования, получены 3 патента РФ на изобретение № 2704705 от 04.12.2018 г., № 2727876 от 12.12.2019 г., № 2762991 от 06.09.2021 г.

## **Структура и объём диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 145 страницах машинописного текста, иллюстрировано 33 рисунками и 13 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 260 источников, из них 48 отечественных и 212 зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, под руководством заведующего отделом лазерной хирургии сетчатки, доктора медицинских наук Володина П.Л. Клиническая часть исследования, включающая проведение комплекса специальных методов обследования, лазерных и хирургических вмешательств, выполнена на базе отделения лазерной хирургии (зав. отделением, Попов А.Б.) и отделения витреоретинальной хирургии (зав. отделением, к.м.н. Горшков И.М.).

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Эпидемиология ретинальных венозных окклюзий**

По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2013 году, сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной инвалидизации населения во всем мире. Офтальмология не является исключением: в настоящее время растет заболеваемость сосудистой патологией глазного дна, которая приводит к выраженному снижению зрительных функций [24, 30, 35, 39].

Окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ЦВС) является вторым наиболее часто встречаемым сосудистым заболеванием сетчатки после диабетической ретинопатии. Первый случай окклюзии ветви ЦВС был описан Лебером Т. в 1877 году [156].

Окклюзия ветви ЦВС является самым распространенным вариантом ретинальных венозных окклюзий (РВО) с частотой встречаемости от 0,5 до 1,2 на 1000 человек [81, 88, 126, 153, 175, 208, 211]. В исследовании Rogers S. et al. (2010) распространенность РВО составила 0,52 на 100 человек, при этом окклюзия ветви ЦВС была выявлена у 0,44 из 100 человек [211]. В исследовании Beaver Dam Eye (2008) в США общая распространенность окклюзии ветви ЦВС составила 0,6% [146]. Отсутствует взаимосвязь заболевания с полом, однако, есть этнические различия, отмечается более высокая частота встречаемости у азиатов (5,7 на 1000) и латиноамериканцев (6,9 на 1000). Пожилой возраст – очень важный фактор риска развития РВО, в метаанализе, проведенном Rogers S. et al. (2010), распространенность окклюзии ветви ЦВС в возрасте от 40 до 49 лет составила 1,57 на 1000, 4,58 на 1000 – в возрасте от 50 до 59 лет, 11,11 на 1000 – в возрасте от 60 до 69 лет, 12,76 на 1000 – в возрасте от 70 до 79 лет и 10,32 на 1000 – в возрасте старше 80 лет [211]. Вероятность развития окклюзии на парном глазу составляет около 7% в течение 4 лет [126].

По статистике, окклюзия ветви ЦВС чаще встречается в височных, чем в носовых квадрантах сетчатки из-за большего количества артериовенозных пересечений сосудов, в 66% случаев окклюзия ветви ЦВС происходит в верхнем височном квадранте, в 22-43% – в нижнем височном квадранте [126, 208]. Вследствие отсутствия субъективных симптомов обнаружение окклюзии ветви ЦВС в носовых квадрантах обычно случайно и зачастую диагностируется только, когда возникают осложнения в виде кровоизлияния из новообразованных сосудов в полость стекловидного тела [153, 193]

## **1.2 Этиология и патогенез окклюзии ветви ЦВС**

Основными факторами риска развития окклюзии ветви ЦВС являются атеросклеротические, гипертонические и диабетические изменения в артериолах сетчатки, а также высокий индекс массы тела и курение [81, 86, 175, 180, 211, 229].

Патогенез данного процесса имеет многофакторное происхождение и полностью не определен. Заболевание связано с сочетанием трех системных изменений, известных как триада Вирхова: гемодинамические изменения (венозный стаз), дегенеративные изменения стенки сосуда и гиперкоагуляция крови [207]. Определены пять патогенетических механизмов, которые могут привести к снижению перфузии вены сетчатки: компрессия сосудисто-нервного комплекса, изменение сосудистой стенки, повышение вязкости крови, гематологические аномалии и воспаление.

Koyanagi Y. в 1928 году впервые сообщил о взаимосвязи между окклюзией ветви ЦВС и артериовенозным пересечением, и теперь установлено, что механическое сужение просвета вен на этих пересечениях играет важную роль в патогенезе окклюзии ветви ЦВС [148]. Анатомические особенности артериовенозного перекреста и дополнительное наличие атеросклеротических изменений могут объяснить уязвимость места пересечения при развитии РВО. В большинстве артериовенозных пересечений тонкостенная вена расположена между более жесткой толстостенной артерией

и сетчаткой, общая адвентициальная оболочка и сужение венозного просвета, которое обычно происходит в этой зоне, является предопределяющими для развития окклюзии ветви ЦВС [259].

С помощью гистологических исследований были выявлены дегенеративные изменения эндотелия сосудов и интимы вблизи артериовенозных пересечений, которые возникают в результате сдавления вены вышележащей уплотненной артерией. Seitz R. (1964) описал клиническую картину через несколько часов после начала окклюзии ветви ЦВС, по данным автора, в просвете сосуда не было выявлено тромба, однако, эндотелий был поврежден [224]. Jefferies P. et al. (1993) обнаружили, что в месте артериовенозного пересечения наблюдается очаговое утолщение базальной мембраны вен и гиперплазия внеклеточного матрикса и адвентиции, что возможно вследствие “гемодинамического стресса” на месте пересечения [135]. Склероз артерии сетчатки, который часто связан с системными заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, атеросклероз, диабет, приводит к механическому сжатию вены [83, 96, 235, 252]. Однако, недавно было высказано предположение, что помимо механического воздействия, атеросклеротически измененные артерии могут продуцировать эндотелин-1, который способен диффундировать в близлежащую вену, стимулируя венозную вазоконстрикцию [104]. В результате в суженном просвете вены возникает турбулентный кровоток, который вызывает дальнейшее повреждение стенки венозного сосуда и, в конечном итоге, это приводит к образованию тромба [83, 96, 252].

При измерении скорости ретинального кровотока у здоровых пациентов контрольной группы, пациентов с артериальной гипертензией и пациентов с окклюзией ветви ЦВС, снижение скорости кровотока коррелировало с выраженностью клинических проявлений окклюзии ветви ЦВС [185, 186].

Тяжелые нарушения компонентов крови, такие как повышенное количество клеток или несбалансированный уровень белка в плазме (лейкоз, полицитемия и т.д.), а также незначительные изменения в состоянии вязкости

крови – особенно гипервязкость из-за повышенных значений гематокрита – также могут способствовать развитию окклюзии ветви ЦВС. С другой стороны, влияние факторов свертывания крови (включая устойчивость к активированному белку С и дефицит белка С, белка S, антитромбина и др.) неоднозначно. Так, исследование соматического статуса пациентов старше 45 лет с нарушениями свертывания крови не обнаружило более высокого риска возникновения РВО по сравнению с контрольной группой [3, 34, 38, 132, 208, 241].

Открытоугольная глаукома, ишемическая оптиконеуропатия, друзы диска зрительного нерва также являются факторами риска развития окклюзии ЦВС, но не играют главной роли в патогенезе окклюзии ее ветвей. Системные заболевания – воспалительный / аутоиммунный васкулит (системная красная волчанка), а также инфекционный васкулит (саркоидоз, ВИЧ, сифилис, опоясывающий лишай) могут быть причиной развития РВО. Кроме того, окклюзия ветви ЦВС представляет собой особенность течения артериита Такаясу и синдрома Черджа-Штрасса [85, 91, 213]. Есть ряд заболеваний сетчатки, а именно болезнь Гиппеля, болезнь Коатса, болезнь Илза, синдром Бехчета, которые могут привести к окклюзии ветви ЦВС [134, 196]. Гиперметропическая рефракция также является фактором риска [114, 199, 228]. К другим более или менее значимым факторам риска, которые могут быть связаны с РВО, можно отнести ретробульбарную блокаду, дегидратацию, беременность и прием различных лекарственных средств, таких как оральные контрацептивы, диуретики, препараты для лечения гепатита С [41, 87, 115, 167, 171].

### **1.3 Клинические проявления и классификация**

Проявления венозной окклюзии на глазном дне могут варьировать в зависимости от степени тяжести заболевания. Клиническими признаками острой окклюзии ветви ЦВС являются: интравитреальные кровоизлияния (геморрагии в виде «языков пламени»), точечные или штрихообразные



кровоизлияния в слоях сетчатки); расширенные, извитые вены сетчатки; отек сетчатки и/или диффузный макулярный отек; твердые экссудаты; «ватобразные» очаги; отек диска зрительного нерва (ДЗН). Клиническими признаками хронической окклюзии ветви ЦВС являются: крупные кисты в макулярной зоне, вторичная атрофия пигментного эпителия сетчатки, эпилетинальная мембрана, шунтирующие сосуды.

К поздним осложнениям окклюзии ветви ЦВС относятся неоваскуляризация сетчатки и / или зрительного нерва, кровоизлияния в стекловидное тело, тракционная отслойка сетчатки, рубез радужки, неоваскулярная глаукома. Hayreh S. et al. (1983) был проведен анализ распространенности неоваскулярных осложнений при окклюзии ветви ЦВС, в котором было показано развитие неоваскуляризации диска зрительного нерва с частотой от 7% до 29% случаев и неоваскуляризации сетчатки – от 16% до 30% случаев окклюзии ветви ЦВС [124].

Согласно классификации, предложенной Hayreh S. et al. (1994), окклюзия ветви ЦВС делится на два самостоятельных подтипа: распространенную окклюзию ветви ЦВС, когда происходит окклюзия одной из четырех крупных ветвей ретинальных вен (включает в себя весь сегмент сетчатки, дренируемый веной с распространением до периферической сетчатки), и макулярную окклюзию ветви ЦВС, которая обусловлена окклюзией только одной из венул в макулярной области (части сетчатки между верхними и нижними сосудистыми аркадами) [125]. Макулярная окклюзия ветви ЦВС характеризуется появлением дефекта центрального поля зрения, в то время как при распространенной окклюзии ветви ЦВС определяется периферический дефект поля зрения, соответствующий пораженному квадранту сетчатки [98]. При длительном течении окклюзия приводит к абсолютным скотомам, а кратковременная окклюзия вызывает относительные скотомы, соответствующие областям капиллярной неперфузии [151].

По типу патологического процесса РВО разделяют на ишемическую и

неишемическую ретинопатию, которые различными авторами обозначаются как геморрагическая ретинопатия и ретинопатия венозного стаза, перфузионная и неперфузионная ретинопатия. Пациенты с неишемическим типом ретинальной окклюзии имеют большую вероятностью реканализации просвета сосуда с восстановлением ретинальной перфузии. При ишемическом тромбозе при тотальной обтурации просвета вены и полном прекращении ретинальной перфузии развивается выраженная ишемия сетчатки. В основе многих классификаций лежат данные флюоресцентной ангиографии (ФАГ), что показывает важность характеристик ретинальной перфузии [23]. Если по данным ФАГ определяются ишемические зоны площадью более 10 диаметров ДЗН, то выделяют ишемический тип, если площадь составляет менее 10 диаметров ДЗН, то этот тип определяют как неишемический.

Микрососудистые изменения при окклюзиях вен сетчатки, по данным исследований методом оптической когерентной томографии ангиографии (ОКТ-А), чаще определяются в глубоком сосудистом сплетении (ГСС), чем в поверхностном сосудистом сплетении (ПСС), что, возможно, обусловлено особенностями архитектоники сосудов в данных сплетениях [52, 112, 141]. ГСС состоит из капилляров “вихревой” конфигурации, центр которых выровнен с ходом венул в ПСС, кровь из глубокого сплетения собирается в более крупные поверхностные вены и, таким образом, увеличение давления в ЦВС непосредственно передается в ГСС [64, 198]. Прямая связь поверхностных капилляров с артериолами сетчатки позволяет защитить капилляры от ишемических изменений при повышении венозного давления и обеспечивает более высокое перфузионное давление и оксигенацию.

#### **1.4 Патогенез макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС**

Макулярный отек (МО) является основной причиной снижения зрения при окклюзии ветви ЦВС. Было выдвинуто предположение, что МО вызван оттоком жидкости из пораженных сосудов (закон Старлинга) вследствие разрушения гематоретинального барьера в результате повреждения плотных

соединений между эндотелиальными клетками капилляров, витреоретинальной адгезии и макулярной тракции, а также экспрессии в стекловидное тело фактора роста эндотелия сосудов (VEGF от англ. vascular endothelial growth factor) и других факторов, продуцируемых клетками сетчатки [53, 60, 227, 237].

При МО скопление жидкости происходит в наружном и внутреннем ядерном слоях сетчатки, а также возникает отек клеток Мюллера [39]. В острой фазе окклюзии ветви ЦВС повышается давление в пораженных капиллярах и венулах, как правило, кровоизлияния наблюдаются в слое нервных волокон, и эти изменения зачастую связаны с отслойкой нейросенсорной сетчатки. Кистозные пространства образуются по мере поступления компонентов крови в сетчатку и накапливаются во внешнем плексиформном и внутреннем ядерном слоях [247].

По данным литературы, по механизму возникновения выделяют 2 вида макулярного отека вследствие окклюзии ретинальных вен – вазогенный МО и цитотоксический МО [68]. При вазогенном отеке увеличивается эндотелиальная проницаемость с трансудацией жидкости через стенку сосуда, некроза ткани не происходит. При цитотоксическом отеке развивается внутриклеточный отек с последующим некротизированием ткани и разрушением клеточных мембран, а далее образуется отек внеклеточного пространства.

При исследовании образцов стекловидного тела, взятых при проведении операции для лечения макулярного отека у пациентов с окклюзией ветви ЦВС, был обнаружен повышенный уровень VEGF, по сравнению с пациентами контрольной группы с ишемическими заболеваниями сетчатки [188]. Как известно, VEGF экспрессируется различными клетками сетчатки при возникновении гипоксии, в том числе глиальными клетками сетчатки, клетками ретинального пигментного эпителия и сосудистыми эндотелиальными клетками [54]. VEGF повышает проницаемость сосудов вследствие его влияния на перестройку актиновых нитей в цитоплазме и

увеличению фосфорилирования белков, а также способствует пролиферации эндотелиальных клеток [57, 97].

Считается, что VEGF играет ключевую роль в возникновении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Важно отметить, что VEGF необходимо связываться с рецептором VEGF, чтобы активировать сигнальные пути, которые опосредуют его биологические эффекты. Активация VEGFR-1 посредством VEGF и PlGF играет определенную роль в миграции лейкоцитов, а также в регуляции экспрессии воспалительных цитокинов. Кроме того, активация VEGFR-2 с помощью VEGF не только влияет на проницаемость сосудов, но и повышает экспрессию воспалительных цитокинов, таких как MCP-1 и ICAM-1, что приводит к хемотаксису лейкоцитов и адгезии воспалительных клеток к эндотелию сосудов. Эти изменения уменьшают локальную скорость кровотока и создают положительную обратную связь, что еще больше способствует развитию гипоксии сетчатки [70]. Повышение хемотаксиса и адгезии лейкоцитов также усиливают воспаление, создавая еще одну положительную обратную связь. Это приводит к лейкоцитарным аномалиям и снижению скорости ретинального кровотока с трансформацией в ишемический тип. Согласно этой гипотезе, патологический механизм усугубляется при хронической окклюзии ветви ЦВС по мере усиления влияния воспаления. Когда МО становится хроническим, петля положительной обратной связи приводит к постепенному увеличению VEGF и воспалительных цитокинов, что приводит к рефрактерному отеку. Таким образом, положительная петля обратной связи цитокинов является одним из факторов, способствующих хроническому МО. Поскольку VEGF может быть критическим цитокином в этом механизме положительной обратной связи, важно как можно скорее ингибировать VEGF, чтобы блокировать установление положительной обратной связи.

Патологические изменения, возникающие при окклюзии ветви ЦВС, не могут быть полностью объяснены только на основе гипоксии сетчатки. Например, МО может возникать при окклюзии ветви ЦВС, даже

если гипоксия сетчатки носит умеренный характер, анти-VEGF терапия более эффективна в случае ишемической формы окклюзии ветви ЦВС, чем при ишемической [150]. Кроме того, анти-VEGF терапия неэффективна при лечении МО у ряда пациентов с окклюзией ветви ЦВС, в связи с чем можно предположить, что другие факторы также имеют значимую роль в развитии МО [51]. Патогенез МО является результатом многочисленных воспалительных каскадов, по данным литературы описано, что внутриглазной уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), молекулы-1 межклеточной адгезии (ICAM-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) увеличивается у пациентов при окклюзии ветви ЦВС с МО [47, 109, 184, 187, 258]. Также в патогенезе МО играет роль эндотелин-1 (ЭТ-1). ЭТ-1 является мощным сосудосуживающим фактором, он регулирует гематоэнцефалический барьер, стимулирует рост и миграцию клеток, аксоплазматический транспорт, а также необходим для поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза [44, 162, 255]. ЭТ-1 главным образом производится эндотелиальными клетками сосудов, однако, он может быть произведен любой другой клеткой при патологических условиях, таких как гипоксия или воспаление. Существует многогранная связь между VEGF и ЭТ-1. Они являются антагонистами с точки зрения регуляции диаметра сосудов: в то время как VEGF обладает вазорелаксантной активностью, ЭТ-1 является мощным сосудосуживающим фактором. Однако, они действуют синергически на гематоэнцефалический барьер – оба его ослабляют. Кроме того, существует стимулирующее взаимодействие между VEGF и ЭТ-1, влияющее на экспрессию генов и секрецию в сосудистых клетках, таким образом, снижение VEGF в норме также снижает концентрацию ЭТ-1 и наоборот.

В целом, могут быть рассмотрены три механизма снижения зрительных функций у пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС: 1) повреждение фоторецепторов в фовеа; 2) нарушение структуры нейронов во внутренних слоях сетчатки; 3) прямые последствия самого МО, вызывающие нейроретинальный отек. Потеря остроты зрения при первых двух механизмах,

с большой вероятностью, может быть необратимой после разрешения МО. Нарушения в структуре фоторецепторов проявляется в наружном ядерном слое, наружной пограничной мембране, эллипсоидной зоне и зоне сочленения фоторецепторов. Исходное наличие субретинального кровоизлияния ассоциируется с более низкой максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ), вероятно, вследствие повреждения фовеальных фоторецепторов [177, 178, 260]. В исследованиях *in vivo* показано, что кровь в субретинальном пространстве индуцирует апоптоз фоторецепторов [62, 189]. Потеря нейронов во внутренних слоях сетчатки вызвана ишемией, острота зрения значительно снижается при потере биполярных и ганглиозных клеток в области папилломакулярного пучка. Снижение зрения из-за нейроретинального отека вызвано нарушением нейронной трансдукции в аксонах нейронов сетчатки, отек способствует развитию изменений во внеклеточной среде нейронов сетчатки, в том числе оказывает влияние на концентрацию ионов во внеклеточном пространстве, осмотическое давление и рН в ткани сетчатки. Поскольку аксоны различных нейронов в сетчатке не имеют миелиновых оболочек, дисбаланс концентрации ионов может легко помешать нейронной трансдукции через немиелинизированные аксоны фоторецепторов и биполярных клеток [130].

Патогенез возникновения МО является сложным многофакторным процессом и имеет различные клинические проявления, что требует углубленного изучения с помощью стандартных и специальных методов диагностического исследования.

### **1.5 Современные методы диагностики окклюзии ветви ЦВС**

Для диагностики данной патологии используется офтальмоскопия и цветная цифровая фоторегистрация глазного дна, спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ), в том числе в ангио-режиме (ОКТ-А) и флюоресцентная ангиография (ФАГ). В качестве дополнительного метода

исследования может использоваться компьютерная микропериметрия.

**Микропериметрия** является полезным методом в измерении чувствительности сетчатки при различной ретиальной патологии, включая окклюзию ветви ЦВС [179, 183, 226]. Благодаря этому исследованию может выполняться количественная оценка функционального результата после различного рода лазерных, либо хирургических вмешательств. В нескольких исследованиях было показано, что чувствительность сетчатки в значительной степени коррелирует не только с МКОЗ, но и с морфометрическими параметрами, поэтому ее можно использовать для мониторинга эффективности лечения [79, 108, 209].

**Оптическая когерентная томография (ОКТ)** является неинвазивным и высокоинформативным методом оценки структур сетчатки и сосудистой оболочки из-за его способности предоставлять изображения с высоким разрешением и широко используется в научных исследованиях и клинической практике. Центральная толщина сетчатки (ЦТС) является наиболее часто используемым показателем ОКТ в большинстве рандомизированных клинических испытаний: ее увеличение коррелирует с потерей зрительных функций, тогда как ее снижение коррелирует с улучшением функций [154, 239]. Измерения ЦТС используются для определения активности и прогрессирования заболевания, а также для оценки ответа на лечение у каждого отдельного пациента, и могут быть отображены с помощью любого ОКТ-томографа.

**Флюоресцентная ангиография (ФАГ)** являлась ранее основным методом диагностики и контроля эффективности лечения окклюзии ЦВС и ее ветвей. К характерным флюоресцентно-ангиографическим признакам окклюзии ветви ЦВС относятся: отсутствие или замедление перфузии в области пораженного сосуда; очаги гипофлюоресценции при наличии интравитреальных кровоизлияний; области гиперфлюоресценции в поздних фазах; удлинение венозной перфузии; неравномерное контрастирование вен. Наличие в макулярной области в поздней фазе интенсивной

гиперфлюоресценции с нечеткими краями, напоминающей фигуру “цветка”, что является патогномичным признаком кистозного макулярного отека. С помощью ФАГ определяется неишемический/ишемический тип окклюзии.

*Оптическая когерентная томография ангиография (ОКТ-А)*, более новое средство визуализации, позволяет исследовать микрососуды в различных слоях сетчатки и хориокапиллярисе. Изображения ОКТ-А генерируются с помощью алгоритмов, которые обнаруживают разности фаз и / или амплитуд движущихся частей особенно эритроцитов. Устройство показывает различия между несколькими последовательными В-сканами, полученными в одном и том же сечении сетчатки. Применение алгоритма SSADA (Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) улучшает отношение сигнал / шум при обнаружении потока, минимизируя время получения сканирования для оптимизации визуализации сосудистой сети сетчатки [136].

ОКТ-А принципиально отличается от флюоресцентной ангиографии, изменения при окклюзии ветви ЦВС, обнаруживаемые с помощью этого метода, не всегда отражаются на ФАГ. Анализ литературы по применению ОКТ-А при окклюзии ветви ЦВС, осложненных МО, показал, что результаты ОКТ-А диагностики хорошо коррелируют с клиническими результатами и данными ФАГ. С помощью этих методов определяются зоны капиллярного просачивания, увеличение калибра сосудов, наличие шунтирующих сосудов, МО [16, 21, 142, 166, 238]. Процедура проведения ОКТ-А, по сравнению с ФАГ, быстра, неинвазивна, лучше и точнее выявляет микрососудистые изменения. Благодаря использованию длинноволнового излучения, ОКТ-А позволяет визуализировать микрососудистые аномалии, включая неоваскулярные зоны, проводить послойный анализ сосудистых сплетений сетчатки, более четко оценить размеры фовеальной аваскулярной зоны через интратретинальные кровоизлияния [8, 15, 20, 31, 40, 89, 190, 210, 218].

ОКТ-А предоставляет количественную информацию о перфузионном статусе макулярной и перипапиллярной областей. Важным фактором, связанным с целостностью фоторецепторов и остротой зрения, является



плотность сосудистой перфузии [43, 48].

В ходе ряда проведенных исследований, по данным ОКТ-А и ОКТ было обнаружено уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у пациентов с РВО, что позволило авторам предположить, что атрофия нервных волокон сетчатки может развиваться по мере прогрессирования заболевания [6, 140, 144, 161]. При окклюзии ветви ЦВС внутренний слой сетчатки становится тонким вследствие ишемии и размеры комплекса ганглиозных клеток (ганглиозные клетки –внутренний плексиформный слой) и слой нервных волокон сетчатки уменьшаются [160, 195, 217]. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что повреждение внутренних слоев сетчатки снижает ее потребность в кислороде, что в конечном итоге снижает приток крови к ПСС при хронической форме окклюзии ветви ЦВС.

Количественные измерения зон неперфузии, сосудистой плотности, перфузии в ПСС и ГСС, радиальном перипапиллярном сплетении (РПС), анализ их корреляции с функцией макулярной зоны и изменения этих показателей после лечения в настоящее время являются областью активных исследований. Однако большинство исследований с использованием ОКТ-А имеют небольшой объем выборки, до сих пор нет единой принятой стандартизированной базы для различного программного обеспечения и различных томографов, что является ограничением в сравнительном анализе результатов.

### **1.6 Естественное течение и функциональный прогноз окклюзии ветви ЦВС**

В многоцентровое исследование BVOS (1984), одной из целей которого являлась оценка естественного течения окклюзии ветви ЦВС, было включено 540 пациентов с данной патологией. Было установлено, что значительное снижение остроты зрения с течением времени наблюдается у 20% пациентов, которым не было начато лечение, у 50% пациентов без лечения при окклюзии ветви ЦВС острота зрения сохранялась на уровне 0,5 и выше, в то время как в

25% случаев конечная острота зрения была ниже 0,1 [58, 59, 86]. При развитии окклюзии ветви ЦВС острота зрения, как правило, ниже 0,5, при этом редко наблюдается ее значительное повышение более 0,5 [86, 211]. МО является наиболее частым осложнением окклюзии ветви ЦВС, встречающимся примерно в 60% случаев. [58] МО развивается в 5-15% случаев в течение 1 года от начала заболевания [86, 211]. Ряд авторов показали, что МО развивается в 15% случаев в течение 7,5 месяцев от момента окклюзии ветви ЦВС [86, 211]. Резорбция МО происходит в 18% случаев через 4,5 месяца, и в 41% случаев – через 7,5 месяцев от начала заболевания у пациентов с МО в дебюте заболевания.

## **1.7 Современные подходы к лечению пациентов с окклюзией ветви ЦВС**

### **1.7.1 Консервативное лечение окклюзии ветви ЦВС**

Назначение медикаментозного лечения в качестве монотерапии РВО является обоснованным только в острый период заболевания. Консервативная терапия включает в себя применение препаратов различных групп: тромболитиков или фибринолитиков, дезагрегантов, антикоагулянтов для восстановления нормального кровотока и кортикостероидов для уменьшения выраженности отека и воспаления сетчатки. Однако, результаты исследований применения гепарина, стрептокиназы и варфарина при РВО не оправдали ожиданий и ставят под сомнение целесообразность подобного лечения [5, 9]. Комплексная своевременная терапия должна подбираться индивидуально и согласовываться с терапевтом, а при необходимости и со смежными специалистами.

### **1.7.2 Хирургические методы лечения**

#### *Витрэктомия*

По данным литературы, имеются указания на то, что изолированное проведение витрэктомии при РВО может приводить к улучшению перфузии в затромбированной вене, при этом, предположительно, происходит усиление

хориоидального дренирования сетчатки и обмена жидкости между сетчаткой и стекловидным телом [157]. После выполнения витрэктомии увеличивается транспорт кислорода в ишемические области и увеличивается клиренс VEGF и цитокинов в полости стекловидного тела. Однако хирургическое вмешательство повышает риск развития катаракты, также установлено, что после витрэктомии увеличивается приток VEGF в переднюю камеру, повышая риски развития неоваскуляризации радужки.

#### *Радиальная оптическая нейротомия*

Opremsak M.E. et al. (2001) предложили проведение радиальной оптической нейротомией в сочетании с субтотальной витрэктомией для лечения пациентов с РВО на разных стадиях заболевания [192]. Механизм действия основан на декомпрессии внутри «склерального выхода нейроваскулярного отсека» (пространство, содержащее склеральный канал, решетчатую пластинку склеры, зрительный нерв, центральные артерию и вену сетчатки). К предполагаемым эффектам данной методики можно отнести образование коллатеральных сосудов в месте нейротомии, однако, несмотря на положительный клинический эффект, гистопатологическое исследование не дало достоверных объяснений того, каким образом радиальная оптическая нейротомия может влиять на ретинальный кровоток, также этого не удалось выявить на основании клинических данных [4, 123, 249]. В дальнейшем, отечественными авторами была усовершенствована методика трансвитреальной дозированной оптической нейротомии, позволившая значительно снизить риск операционных осложнений [4].

#### *Артериовенозная шитотомия*

Osterloh D. и Charles S. (1988) предложили сочетать субтотальную витрэктомию с рассечением адвентициальной оболочки (шитотомия) в месте артериовенозного перекреста при длительно существующем МО у пациентов с РВО [194]. Потенциальные преимущества шитотомии включают механическую декомпрессию венулы и удаление тромба, которые иногда

могут быть достигнуты во время операции, но данная процедура высоко травматична [170, 191].

#### *Хориоретинальный венозный анастомоз*

Предложенная McAllister I. в 1992 году хирургическая методика формирования хориоретинального венозного анастомоза при РВО нацелена на улучшение ретинальной перфузии, препятствуя развитию неоваскулярных осложнений [169]. Однако основными недостатками данного метода лечения явилась высокая частота развития отслойки сетчатки и выраженных витреальных геморрагий практически у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде. Отечественными авторами была предложена комбинированная методика, включающая проведение микроинвазивной витрэктомии с дальнейшей эндолазеркоагуляцией сетчатки в зоне поражения и формированием хориоретинального анастомоза [19].

Следует отметить, что с хирургическими манипуляциями связан достаточно высокий риск возникновения тяжелых осложнений, таких как: повреждение центральной артерии сетчатки, перфорация глазного яблока, отслойка сетчатки и травматическая нейропатия. Поэтому, вопрос обоснованности применения данных методов лечения остается дискуссионным.

### **1.7.3 Применение кортикостероидов для лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС**

Глюкокортикостероиды (ГКС) обладают противовоспалительным и стабилизирующим действием на гематоретинальный барьер, уменьшают проницаемость сосудов, снижают отложение фибрина и движение лейкоцитов, подавляют миграцию воспалительных клеток, стабилизируют плотные соединения эндотелиальных клеток. ГКС также могут связываться с цитоплазматическими рецепторами, которые перемещаются в ядро и вызывают репрессию транскрипции большого количества генов, продукты которых участвуют в воспалении, сосудистой проницаемости и ангиогенезе

[127, 222, 256]. ГКС подавляют синтез VEGF, уменьшая продукцию различных воспалительных агентов, таких как фактор некроза опухоли, матриксные металлопротеиназы, молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), а также фактора, производного от пигментного эпителия (PEDF) [7, 29, 103, 250].

Воздействие ГКС на нервные клетки парадоксально, поскольку они могут проявлять как нейропротекторный, так и нейродегенеративный эффекты. Считается, что ГКС обладают нейропротекторным эффектом за счет снижения активности микроглии и внеклеточного глутамата и увеличения экспрессии «белков теплового шока» [50, 95, 116]. Подавление активности микроглии снижает фагоцитоз поврежденных нейронов и выработку нейротоксических веществ [230]. Abraham I. et al. (2001) в своем исследовании показали, что концентрация ГКС имеет решающее значение для жизнеспособности нейронов. Однако ГКС могут играть нейродегенеративную роль, если их концентрация не сбалансирована [49]. В нескольких исследованиях было показано, что ГКС вызывают увеличение синтеза фибронектина, эластина и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса с подавлением фагоцитарной активности, что приводит к повышенному отложению в каналикулярной сети, вызывающее увеличение сопротивления оттока внутриглазной жидкости [93, 137].

Триамцинолона ацетонид – один из первых фармакологических препаратов, используемых для лечения МО. Эффективность триамцинолона ацетонида доказана большой серией исследований, однако, неблагоприятные побочные эффекты, такие как развитие катаракты и глаукомы, являются основными ограничениями в его использовании [149]. Jonas J. et al. (2005) сообщили об эффективности 20-25 мг триамцинолона ацетонида в 10 случаях МО вследствие окклюзии ветви ЦВС со средним сроком наблюдения 8,7 месяцев, за исключением случаев ишемического типа, в которых значительного улучшения не наблюдалось [138]. При сравнении интравитреального введения триамцинолона и анти-VEGF препаратов,

большее улучшение функциональных показателей было отмечено при анти-VEGF терапии, хотя применение триамцинолона может сопровождаться более быстрым структурным улучшением [42, 77, 206]. В многоцентровом исследовании SCORE (2009) сравнивали стандартную лазерную фотокоагуляцию с введением триамцинолона в дозах 1 мг и 4 мг при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС [133]. Это исследование длилось 36 месяцев, в конечные сроки наблюдения существенных различий среди групп не было выявлено, основная статистически значимая разница наблюдалась в частоте побочных эффектов. Внутриглазное давление (ВГД) повысилось во всех 3-х группах после лечения в течение 1 года, частота повышения ВГД составила 2%, 8% и 41% в группе лазерного лечения, группе 1 мг и группе 4 мг триамцинолона соответственно. Частота прогрессирования катаракты составляла 13%, 25% и 35% в исследуемых группах, соответственно.

Интравитреальный имплантат дексметазона Озурдекс (Allergan Inc., Ирвин, Калифорния) является биоразлагаемым сополимером молочной и гликолевой кислоты, содержащим микронизированный дексаметазон. Комплекс лекарственное средство-сополимер постепенно высвобождает дексаметазон в полость стекловидного тела через несколько месяцев после его введения в глаз с помощью специального аппликатора. Вследствие постепенного растворения матрицы дексаметазон медленно выделяется в стекловидное тело и проникает в сетчатку, эффекты Озурдекса проявляются в короткие сроки и способствуют снижению МО и повышению остроты зрения [119]. Высвобождение препарата снижается с течением времени и к 6-месячному периоду его концентрация снижается до неизмеримого уровня [78]. Озурдекс полностью подавляет транскрипцию всех подтипов VEGF, однако, непрерывное воздействие на нервные волокна сетчатки и блокирование всех изоформ VEGF может приводить к повреждению нейронов.

В исследовании GENEVA (2010, 2011) сравнивали имплантат дексметазона с группой плацебо у пациентов с РВО [119, 120]. Через три месяца как структурные, так и функциональные показатели были значительно

выше в группе Озурдекса, по сравнению с группой плацебо, однако этот эффект не сохранился через шесть месяцев. Максимальный терапевтический эффект продолжался около 12 недель после инъекции, таким образом, можно сделать вывод, что возрастает необходимость в более раннем повторном лечении. В нерандомизированной серии случаев также было продемонстрировано, что повторные инъекции импланта дексаметазона в стекловидное тело требуются примерно через 3 месяца после первоначального введения [168]. Максимальный эффект, наблюдаемый через три месяца в исследовании GENEVA, сопровождался наибольшей частотой повышения ВГД и явлением катарактогенеза. Более выраженный терапевтический эффект наблюдался у пациентов с окклюзией ЦВС, нежели с окклюзией ветви ЦВС. Последующие 12-месячные данные исследования GENEVA показали, что повторное введение интравитреального имплантата дексаметазона было сопряжено с характерным для стероидов осложнениями, такими как повышенное ВГД и катаракта [120].

Guignier V. et al. (2013) сравнивал имплантат дексаметазона с тремя ежемесячными инъекциями бевацизумаба при лечении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Не наблюдалось разницы между группами через 3, 4 и 6 месяцев, однако, больше повторных инъекций через 4 месяца потребовалось в группе с имплантом дексаметазона [118].

Учитывая анализ литературных данных, можно предположить, что препарат Озурдекс более безопасен, чем другие ГКС, при лечении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, он способствует уменьшению отека и улучшению зрительных функций, однако, препарат показал более выраженную эффективность при лечении окклюзии ЦВС, чем при окклюзии ветви ЦВС. Этот метод лечения может быть альтернативным для пациентов, которые имеют резистентный к антиангиогенной терапии МО, не смотря на все его побочные эффекты.

## **1.7.4 Лазерное лечение, применяемое при окклюзии ветви ЦВС**

### **1.7.4.1 Пороговая лазерная коагуляция**

Применение лазерного лечения при окклюзии ветви ЦВС в настоящее время считается обоснованным при наличии ее двух основных осложнений – использование лазерной коагуляции при неоваскуляризации сетчатки и лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки» при МО.

В экспериментальных исследованиях на животных было установлено, что лазерное воздействие на сетчатку способствует улучшению оксигенации внутренних слоев сетчатки [176]. Лазеркоагуляция фоторецепторов снижает потребление кислорода наружными слоями сетчатки и позволяет кислороду диффундировать из сосудистой оболочки во внутренние слои сетчатки, в которых он повышает парциальное давление кислорода и уменьшает гипоксию [55, 176, 236]. Повышение напряжения кислорода во внутренних слоях сетчатки приводит к ауторегуляторной вазоконстрикции и большему сопротивлению артериол, что приводит к снижению гидростатического давления в капиллярах и венулах [176, 236]. Согласно закону Старлинга, это приводит к уменьшению потока жидкости из внутрисосудистого отдела в ткань и снижению отека ткани, если предположить, что онкотическое давление является постоянным.

В экспериментально созданной модели окклюзии ветви ЦВС наблюдается расширение просвета вены перед окклюзионным участком (от 10% до 20%) и извитость ее хода [121, 147]. На обезьянах было продемонстрировано, что площадь капилляров сетчатки уменьшается вокруг места лазерной коагуляции, что указывает на сужение сосудов [253].

Лазерная коагуляция в настоящее время остается стандартом лечения неоваскулярных осложнений, связанных с РВО [11, 243, 244]. Механизм лазерной коагуляции направлен на разрушение ишемической сетчатки, что приводит к улучшению кровоснабжения оставшейся сетчатки и снижению выработки VEGF [237].



В многоцентровом исследовании BVOS (1984) было продемонстрировано, что лазерная коагуляция по типу «макулярной решетки» была эффективной при лечении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС [58]. Исследователями было обнаружено, что у пациентов после лазерного лечения вероятность повышения остроты зрения на две строки (65%) выше, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения (35%). До появления анти-VEGF терапии этот метод был стандартом лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС [66, 72, 74, 84]. Прямое сравнение между антиангиогенной терапией и фокальной лазерной коагуляцией показало, что результаты после анти-VEGF терапии были статистически значимо лучше, чем после фокальной лазерной коагуляции. Примерно в два раза больше пациентов имели улучшение на три строки после терапии анти-VEGF, чем после фокальной лазерной коагуляции [72, 84].

В случаях тяжелого МО отек сетчатки снижает проницаемость сетчатки для лазерного излучения, что уменьшает клинический эффект от данного вида лечения. Кроме того, лазерное излучение поглощается гемоглобином, следовательно, лазерная коагуляция не может быть выполнена в необходимом объеме у пациентов в раннем периоде с множественными кровоизлияниями. Следовательно, лечение переносится до тех пор, пока кровоизлияния в значительной степени не резорбируются, что может привести к худшему зрительному прогнозу. Вследствие этого лазерная коагуляция обычно используется в качестве дополнительного метода лечения МО для поддержания зрительных функций [174, 221].

Так же известен ряд осложнений лазерного лечения, наблюдаемые в ранний и отсроченный послеоперационный периоды – это функциональные (центральные скотомы, периферическое сужение полей зрения, снижение световой и цветовой чувствительности, нарушение темновой адаптации) и структурные (сливная хориоретинальная атрофия, хориоидальная неоваскуляризация, геморрагии, субретинальный и эпиретинальный фиброз, серозные отслойки сетчатки, пролиферативная витреоретинопатия)

нарушения, снижающие качество зрения у пациентов [158, 200, 223, 232]. Исходя из вышеизложенного, для оптимизации тактики лечения, необходим поиск и разработка более щадящих и безопасных методов лазерного воздействия с тем же лечебным эффектом.

#### **1.7.4.2 Микроимпульсное лазерное лечение**

В настоящее время одним из направлений оптимизации лечения патологии центральных отделов глазного дна является лазерное лечение с использованием микроимпульсного режима.

Лазерное лечение в микроимпульсном режиме позволяет избирательно воздействовать на структуры хориоретинального комплекса и получать необходимый терапевтический эффект, не сопровождающийся повреждением прилежащих структур сетчатки. Этот факт имеет особое значение, особенно в тех случаях, когда лазерное воздействие осуществляется вблизи и непосредственно в фовеа. Для работы в центральной области сетчатки оптимальным является использование лазерного излучения желтого спектра, которое практически не поглощается ксантофильными пигментами, но при этом имеет высокий процент поглощения мелано-протеиновыми гранулами ретинального пигментного эпителия (РПЭ) [17].

В 1992 году Birngruber R. и его коллеги представили применение коротких микросекундных лазерных импульсов, которые избирательно воздействовали на РПЭ, сохраняя фоторецепторы и другие интратретинальные клетки [65, 212]. Такой короткоимпульсный лазер вызывает взрывное испарение меланосом и образование кавитационных пузырьков и последующей пролиферации и миграции клеток РПЭ [212]. Клинический термин, принятый для этого подхода, был назван «селективной ретинальной терапией» или СРТ [65].

СРТ была разработана, в том числе, и для минимизации повреждения окружающих тканей. Для ограничения распространения лазерной энергии внутри слоя РПЭ, лазерное облучение должно быть доставлено с

длительностью импульса короче необходимого времени для распространения тепла к окружающим тканям, так называемого «времени тепловой релаксации» [22, 65]. Если лазерные импульсы наносятся с длительностью короче времени тепловой релаксации, достигается избирательное повреждение РПЭ.

В результате серии повторяющихся низкоэнергетических импульсов сверхмалой длительности происходит стимуляция пролиферации РПЭ, ведущее к восстановлению гематоретинального барьера и его насосной функции. Данный процесс сопровождается стимуляцией секреторной функции пигментного эпителия, экспрессией цитокинов, продукцией PEDF, который является наиболее выраженным естественным ингибитором ангиогенеза [1, 37]. Также при данном виде лазерного воздействия происходит высвобождение матриксной металлопротеиназы-2, которая способствует обновлению внеклеточного матрикса мембраны Бруха [248]. Z. Li с соавторами (2015) было обнаружено, что после СРТ происходило подавление проангиогенных и повышение антиангиогенных факторов в РПЭ у мышей в эксперименте *in vitro* [159].

По мнению ряда авторов, при микроимпульсном лазерном воздействии также происходит активация белков теплового шока (БТШ) РПЭ, которые улучшают и нормализуют функцию поврежденных клеток без какого-либо заметного воздействия на здоровые клетки [107, 155, 164]. БТШ действуют как молекулярные шапероны против вызванной гипертермией агрегации токсичных белков, продуцируемых в ответ на клеточное повреждение и стресс [90]. Потенциальные молекулярные защитные механизмы активации БТШ в сетчатке включают активность белков-шаперонов, стабилизацию цитоскелета и предотвращение апоптоза, особенно посредством ингибирования высвобождения цитохрома С или посредством феномена перезагрузки [105, 163]. СРТ также увеличивает секрецию трофических факторов (CNTF и FGF-2) в клетках Мюллера и астроцитах, активацию высвобождения микроглии IL-1 $\beta$  и усиление экспрессии генов Tnfa и Nos2 [82]. Другие потенциальные

реакции цитокинов сетчатки и внеклеточного матрикса на лазерное лечение могут включать изменения тромбоспондина-1, фактора, производного от PEDF, и фактора-1, полученного из стромальных клеток [99]. Несмотря на доказательства защитных эффектов БТШ, воспалительной активации и ремоделирования внеклеточного матрикса, необходимо проводить дальнейшие исследования, чтобы выявить их точный вклад в терапевтический эффект от применяемой СРТ.

Применение микроимпульсного воздействия для лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС показало многообещающие результаты. В публикациях Buyru Özkurt Y. et al. (2018) и Terashima H. et al. (2019) было описано значительное снижение МО при окклюзии ветви ЦВС по сравнению с исходным уровнем уже через 1 месяц после микроимпульсного воздействия или его в комбинации с интравитреальным введением ранибизумаба [69, 242]. В обоих исследованиях использовалось лазерное излучение длиной волны 577 нм (диаметр пятна 100 мкм, экспозиция 0,2 с, рабочий цикл 10-15%, пороговая мощность 50–100%). В исследовании Inagaki K. et al. (2014) наблюдали снижение показателей ЦТС у своих пациентов уже через 1 неделю после лечения с помощью лазерного излучения длиной волны 810 нм (диаметр пятна 200 мкм, экспозиция 0,2с, 15% рабочий цикл, 60-90% пороговая мощность) [131]. Однако наблюдалось значительное уменьшение толщины сетчатки в фовеа после воздействия лазерным излучением 810 нм.

Основной проблемой данного подхода является правильная калибровка параметров лазерного воздействия для обеспечения достаточного терапевтического эффекта без чрезмерного нагревания, которое может повредить клетки РПЭ, нейросенсорную сетчатку или подлежащую сосудистую оболочку. Процесс калибровки параметров усложняется различной степенью пигментации глазного дна у пациентов, а также степенью прозрачности оптических сред. Чтобы учесть эти факторы, титрование параметров лазерного воздействия обычно выполняется заранее на периферии сетчатки, и определяемые параметры используются для лечения в макуле

[163]. По данным литературы, в клинических исследованиях используется широкий диапазон параметров с рабочим циклом от 5% до 15%, общей длительностью импульса от 20 до 300 мс, несопоставимые процессы подбора энергетических параметров, которые трудно сравнивать друг с другом, а также по отношению к непрерывному лазерному излучению [102, 231].

Исходя из анализа данных литературы, низкая вероятность осложнений и возможность проведения повторных сеансов делают микроимпульсную лазерную терапию безопасным и регулируемым методом лечения. Микроимпульсное лазерное воздействие может служить дополнительным методом лечения, используемым в сочетании с антиангиогенной терапией, чтобы ускорить улучшение зрительных функций и уменьшить количество повторных интравитреальных инъекций. Подбор индивидуальных параметров, вероятно, является наиболее сложной частью лечения, поскольку в настоящее время недостаточно опубликованных данных, для того чтобы выбрать лучшие энергетические параметры и оценить безопасность и успешность микроимпульсного лазерного лечения с фиксированными параметрами.

### **1.7.5 Применение антиангиогенной терапии**

Клиническому применению анти-VEGF терапии в лечении МО, развившегося вследствие РВО, предшествовало проведение ряда исследований, в которых было установлено повышение уровня интравитреальной VEGF мРНК транскриптазы и внутриглазного VEGF у пациентов с данной патологией по сравнению с контрольной группой [173, 202, 204]. Иными словами, препараты, которые ингибируют VEGF, являются терапевтическим средством, нацеленным на ключевое звено патогенеза МО при РВО [10, 46, 204, 251]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано 2 препарата для лечения МО вследствие РВО: Ранибизумаб (Lucentis; Genentech Inc., Сан-Франциско, Калифорния, США) и

Афлиберцепт (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals Inc., Тарритаун, Нью-Йорк, США и Bayer Health Care Pharmaceuticals, Берлин, Германия).

**Ранибизумаб** является гуманизированным, рекомбинантным, фрагментом моноклонального антитела, который связывает и нейтрализует все изоформы VEGF-A и их биологически активные продукты распада [66, 73, 74]. Было проведено множество многоцентровых клинических исследований, оценивающих эффективность применения ранибизумаба при лечении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС.

В исследовании BRAVO (2010) пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС разделили на 3 группы – им проводили интравитреальное введение 0,3 мг, 0,5 мг ранибизумаба и группа плацебо [74]. Через 6 месяцев наблюдения был определен значительно более высокий функциональный результат у пациентов, получивших инъекции ранибизумаба, по сравнению с пациентами, получившими инъекции плацебо. После завершения испытаний исследования BRAVO пациентам было предложено записаться в открытое многоцентровое расширенное исследование HORIZON (2012), в котором наблюдение проводилось с интервалом не реже одного раза в 3 месяца, при необходимости пациенты получали дополнительные инъекции ранибизумаба в режиме «по потребности», учитывая показатели остроты зрения и данные ОКТ [128]. Через 1 год наблюдения не было значимого различия от исходного уровня. В исследовании RETAIN (2014) были включены пациенты, которые завершили обследование в испытаниях BRAVO или CRUISE и имели последующее наблюдение в HORIZON [75]. При последнем визите среднее изменение остроты зрения составляло +20,1 буквы от исходного уровня в BRAVO, у 79,4% пациентов эквивалент Снеллена составлял  $\geq 20/40$ . Среднее количество инъекций ранибизумаба составило 2,6 во 2-ой год, 2,1 в 3-ий год, а также 2,0 в 4-ый год для пациентов с окклюзией ветви ЦВС [67, 75].

В исследовании RELATE (2015) сравнивали эффективность ранибизумаба в дозе 0,5 и 2,0 мг [72]. Пациенты с окклюзией ветви ЦВС показали быстрое снижение ЦТС через 1 месяц, без статистически значимых

различий между группами на 24 неделе обследования. Таким образом, дозировки 0,5 мг было достаточно для достижения аналогичного функционального улучшения.

В исследовании MARVEL (2015) сравнивали интравитреальные инъекции бевацизумаба и ранибизумаба, в результате через 6 месяцев не было значительных различий по остроте зрения между группами [181]. При сравнении ранибизумаба и бевацизумаба для лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС в исследовании CRAVE (2015) отсутствовали различия в функциональных и анатомических результатах между группами лечения в краткосрочной перспективе [205]. В исследовании BRVO (2019), сравнивающим 1,25 мг бевацизумаба и 0,5 мг ранибизумаба, не было обнаружено различий по зрительным функциям через 6 месяцев [220].

В исследовании BRIGHTER (2016, 2017) было показано, что пациенты с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, пролеченные с помощью ранибизумаба, имели лучшие результаты по сравнению с группой лазерной монотерапии в сроки 6 месяцев и 24 месяца [239, 240]. Ранибизумаб сравнивали с имплантом дексаметазона в исследовании COMRADE-B (2018), было выявлено, что больший прирост остроты зрения отмечался у пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, получавших ранибизумаб, по сравнению с дексаметазоном в течение 6-месячного периода наблюдения [122].

*Афлиберцепт* представляет собой рецепторный белок, в котором есть два домена – VEGFR1 и VEGFR2 и константная область, связанные с фрагментом человеческого иммуноглобулина G, который имеет способность связываться с множественными изоформами VEGF-A, VEGF- B и фактором роста плаценты [201]. В исследовании VIBRANT (2015) изучали эффективность применения афлиберцепта в сравнении с лазерным лечением при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС [71, 84]. Ежемесячные инъекции афлиберцепта привели к большему улучшению зрения и уменьшению центральной толщины сетчатки через 6 месяцев по сравнению с лазерным лечением [71, 84].

VEGF может оказывать не только ангиогенный, но и нейропротективный эффект. Считается, что снижение уровня VEGF играет роль в нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и болезнь Паркинсона [233]. VEGF может обеспечить нейропротекцию за счет усиления регенерации аксонов, ингибирования каспазы-3, улучшения нейрогенеза [143]. Saint-Geniez M. et al. (2008) описали, что системное ингибирование VEGF у мышей не влияет на сосудистую сеть сетчатки, однако имело место значительное усиление апоптоза клеток внутреннего и внешнего ядерных слоев после 14 дней воздействия, что доказывает его прямое воздействие на нейрональные клетки [215]. С другой стороны, Miki A. et al. (2010) показали, что полная блокада VEGF на срок до 12 недель не оказало патологического влияния на нейроны сетчатки в их экспериментальном исследовании на мышах [172]. Есть несколько исследований, оценивающих толщину СНВС после интравитреального введения ранибизумаба, некоторые из этих исследований сообщили об уменьшении толщины СНВС, в то время как другие не показали заметных изменений [92, 129]. Непрерывное воздействие на нервные волокна сетчатки и блокирование всех изоформ VEGF может привести к повреждению нейронов, однако, если антиангиогенная терапия способствует уменьшению одного подтипа VEGF, другие изоформы VEGF могут поддерживать толщину СНВС, кроме того, эффект от однократной инъекции является временным.

Вместе с тем, проведение антиангиогенной терапии связано с ишемическими изменениями сетчатки и хориокапилляров, что свидетельствует о возможных нарушениях кровообращения вследствие данного вида лечения [27, 56, 145]. VEGF может влиять на хориоидальное кровообращение, которое отвечает за наружные слои сетчатки, включая фоторецепторный слой. В нескольких исследованиях было показано, что VEGF-A участвует в развитии и поддержании хориоидального кровообращения [165, 216]. В исследованиях на животных блокада VEGF-A



приводила к потере фенестрации капилляров и регрессу васкулогенеза [61,139].

Существует множество исследований, в которых сообщается, что VEGF является мощным вазодилататором во многих сосудистых руслах, в том числе и в сетчатке [101, 245]. Секреция VEGF, вторичная по отношению к гипоксии вследствие РВО, вызывает расширение сосудов, которое в сочетании с повышенной проницаемостью приводят к отеку сетчатки. Анти-VEGF препараты, ингибируя VEGF, вызывают сужение сосудов, что сопровождается изменением скорости кровотока. Одним из возможных побочных эффектов антиангиогенной терапии является блокировка воздействия VEGF на диаметр сосудов сетчатки и кровотока [152, 245]. Bonnin A. et al. (2010) показали, что инъекция бевацизумаба значительно снижает скорость кровотока в задней цилиарной артерии у пациентов с ВМД, и предположили, что антиангиогенная терапия может нарушать естественное кровоснабжение сосудов хориоидеи и сетчатки [63]. Paradoroulou D. et al. (2009) считают, что анти-VEGF препараты уменьшают диаметр артериол сетчатки, блокируя продукцию NO, что приводит к вазоконстрикции артериол сетчатки [197]. В исследовании Sacu S. et al. (2011) после трехмесячного наблюдения продемонстрировано значительное сужение артерий после интравитреального лечения ранибизумабом, но в большей степени было выражено сужение вен, пораженных вследствие окклюзии ветви ЦВС [214].

VEGF может действовать как регулятор функции перицитов, стимулируя пролиферацию эндотелия, активируя пути цитозольной фосфолипазы A2 /циклооксигеназы-2, в контексте пролиферативных ретинопатий циклооксигеназа-2 в основном генерирует простагландин E2 (ПГЕ2) [117]. Giurdanella G. et al. (2015) сообщили, что антиангиогенная терапия оказывает прямое влияние на выживаемость перицитов и / или на продукцию потенциально значимых аутокринных и паракринных факторов, таких как VEGF и ПГЕ2 [110]. В другом исследовании было показано, что

высвобождение ПГЕ2, индуцированное экзогенным VEGF, снижается при применении афлиберцепта [111].

Медикаментозная терапия ингибиторами ангиогенеза не всегда приводит к достаточному клиническому эффекту, при снижении концентрации действующего вещества может возникать рецидив МО. Помимо побочных эффектов от самой процедуры проведения интравитреальной инъекции, существуют другие потенциальные нежелательные последствия, связанные с подавлением действия VEGF. Экспрессируемый клетками ретинального пигментного эпителия VEGF обеспечивает нормальное функционирование хориокапилляров и обладает нейропротективным эффектом при ишемии сетчатки. [182]. По данным литературы, было отмечено, что на фоне применения данных препаратов отмечается снижение барьерной функции и атрофия РПЭ, истончение наружного ядерного слоя и наружных слоев сетчатки в целом, нарушение целостности наружной пограничной мембраны [225].

Исходя из вышесказанного, наличие потенциальных негативных эффектов антиангиогенной терапии обуславливает актуальность разработки комбинированных методик, способствующих улучшению функциональных результатов проводимого лечения.

#### **1.7.6 Комбинированные методы лечения**

По данным литературы за последние годы, использование комбинированных методик лечения при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС является областью активных исследований [2, 33, 45].

В исследовании Tomomatsu Y. et al. (2016) лазеркоагуляция неперфузионных областей уменьшила количество рецидивов МО после интравитреального введения бевацизумаба по сравнению с монотерапией бевацизумабом, в группе комбинированного лечения количество повторных инъекций бевацизумаба было ниже, чем в группе монотерапии [246].

Сао W. et al. (2019) установили, что однократное введение ранибизумаба и стабилизирующая лазерная коагуляция через 7 дней после инъекции является эффективным и безопасным методом лечения у пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС [76].

В исследовании Donati S. et al. (2012) интравитреальное введение бевацизумаба в сочетании с лазерной коагуляцией показало свои преимущества для лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС в сравнении с монотерапией бевацизумабом [94].

Goel S. et al. (2019) изучали эффективность направленной лазеркоагуляции сетчатки под контролем сверхширокопольной ФАГ при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС после интравитреального применения ранибизумаба [113]. Сравнивая полученные данные с монотерапией препаратом ранибизумаб, исследователи получили аналогичные преимущества по результатам проверки остроты зрения, контрастной чувствительности и полей зрения, однако количество выполненных инъекций в группе комбинированного лечения было меньшим.

Song S. et al. (2020) сравнивали монотерапию препаратом ранибизумаб с комбинацией интравитреального введения ранибизумаба в сочетании с лазерным лечением [234]. Все пациенты получали как минимум 3 начальные ежемесячные инъекции ранибизумаба, после чего вводили препарат в режиме «по потребности» в обеих группах, лазерное лечение проводилась через 7 дней после третьей инъекции ранибизумаба в группе комбинированного лечения. В данном исследовании не было выявлено существенной разницы по функциональным и морфометрическим показателям между группами.

Chen Y. et al. (2017) комбинировали микроимпульсное лазерное воздействие (длина волны 577 нм, диаметр пятна 100-150 мкм, экспозиция 0,2 с, рабочий цикл 5%, 50% порог мощности) с введением ранибизумаба, значительное улучшение зрительных функций отмечалось через 6 месяцев [80].

Вышеизложенный анализ данных литературы указывает на то, что использование комбинированных методик лечения является перспективным для усиления клинического и функционального результатов и устранения нежелательных побочных эффектов того или иного применяемого способа. Однако данное направление недостаточно исследовано и требует дальнейшего углубленного изучения.

Таким образом, несмотря на достаточно высокую клиническую эффективность антиангиогенной терапии в лечении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, до настоящего времени остается ряд нерешенных проблем, прежде всего – в аспектах формирования резистентного МО, а также его рецидивов после проведенной монотерапии. Патогенез возникновения МО является сложным многофакторным процессом, при этом ключевая роль в возникновении данного осложнения РВО, несомненно, принадлежит VEGF. Вместе с тем, применения одной лишь антиангиогенной терапии, основным эффектом которой является снижение сосудистой проницаемости, при МО вследствие РВО недостаточно, поскольку данный метод лечения не оказывает влияния на неперфузируемые зоны сетчатки, ответственные за повышенную экспрессию VEGF. Вышесказанное определяет обоснованность и необходимость разработки комбинированных подходов к лечению, включающих в себя антиангиогенную терапию и лазерное воздействие, основанных на современных методах диагностики и позволяющих воздействовать на основные звенья патогенеза. С внедрением высокоинформативных методов исследования (ОКТ в ангио-режиме) появилась возможность детального изучения структуры сетчатки, в особенности ее сосудистых сплетений и оценки ишемических изменений, которые в них возникают, проведения корреляционного анализа морфологических изменений с функциональными нарушениями и определения причин низкого функционального исхода. Учитывая топографическую локализацию патологических изменений сетчатки,

выявленных с помощью методов мультимодальной визуализации, для достижения максимального возможного клинического эффекта в различных участках сетчатки считаем целесообразным использование лазерного воздействия (в различных режимах): в зонах патологических изменений вне фовеа использовать лазерную коагуляцию сетчатки, в фовеа – селективное микроимпульсное лазерное воздействие, терапевтический эффект которого не сопровождается повреждением прилежащих структур сетчатки. Разработка комбинированных технологий будет способствовать достижению более высоких анатомо-функциональных результатов при условии индивидуального топографически-ориентированного подхода к лечению, снижению риска послеоперационных осложнений, а также рецидивов МО.

## Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика пациентов

Всего в исследование вошло 149 человек, из них 99 пациентов (99 глаз) с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви ЦВС, пролеченных в период с 2017 по 2020 гг, а также 50 здоровых добровольцев.

Все пациенты были проинформированы о своем диагнозе, возможных методах лечения данного заболевания с их преимуществами и недостатками. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение.

Применяли два метода лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, в соответствии с которыми все пациенты были разделены на две группы: основную группу (n=54) составили пациенты, пролеченные при помощи комбинированной методики (антиангиогенная терапия препаратом ранибизумаб в сочетании с навигационным лазерным воздействием), группа сравнения – пациенты, пролеченные при помощи монотерапии препаратом ранибизумаб (n=45). Исследование носило проспективный характер в основной группе и проспективно-ретроспективный характер в сравнительной группе.

Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследуемых групп

Группа	Основная группа n=54	Сравнительная группа n=45	p-value
Возраст, лет (M±σ)	67,8±9,2	67,5±9,4	0,87
Мужчины, %	64,8	57,8	0,24
Женщины, %	35,2	42,2	0,24

Пациенты основной и сравнительной групп были сопоставимы по половозрастному составу. В основной группе исследование было проведено в

2 этапа: диагностический и лазерно-хирургический. Диагностический этап проводился с целью анализа морфометрических и морфофункциональных особенностей сетчатки. Лазерно-хирургический этап основывался на разработке технологии комбинированного лечения и анализе анатомо-функциональных результатов в исследуемых группах.

В исследование были включены пациенты с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС с длительностью существования симптомов от 1 до 3 месяцев. Не вошли в исследование пациенты с окклюзией ЦВС, с предшествующими лазерными либо хирургическими вмешательствами, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с построботической ретинопатией (эпиретинальный фиброз в макулярной области, неоваскуляризация сетчатки, гемофтальм), с вторичной неоваскулярной глаукомой, тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации, сопутствующей патологией органа зрения.

Сопутствующим соматическим фоном формирования окклюзии ветви ЦВС являлось наличие у всех пациентов гипертонической болезни различных стадий, у 6 пациентов — сахарного диабета II типа.

Проведение комплекса стандартных и специальных методов обследования, а также лазерное лечение пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС было проведено в отделе лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России». Антиангиогенная терапия проводилась в отделе витреоретинальной хирургии и диабета глаза и отделе лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России».

## 2.2 Методы обследования органа зрения

Всем пациентам проводили стандартные и специальные методы обследования для оценки структурных изменений и функционального состояния органа зрения, а также качества зрения испытуемых.

Стандартное офтальмологическое обследование включало: визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза и стекловидного тела, офтальмоскопию.

В ходе визометрии измеряли некорригированную остроту зрения (НКОЗ) и максимально корригированную остроту зрения (МКОЗ) по стандартной методике. Определение рефракции глаз проводили при помощи автокераторефрактометра «RM8900», проектора знаков «АСР-8», а также электронного фороптера «CV-5000» или стандартного набора очковых линз (Торсон, Япония).

Тонометрию проводили при помощи бесконтактного компьютерного тонометра «СТ-80» (Торсон, Япония) и, в случае необходимости, дополняли контактный метод с применением аппланационного тонометра Маклакова массой 10 грамм и линейки Поляка.

Для оценки периферических границ поля зрения, а также выявления относительных и абсолютных скотом, проводили статическую периметрию на приборе «LD-400» (DICON, Германия).

Ультразвуковое исследование (В-сканирование) выполняли на приборе "Eye Cubed" (Ellex Inc., Австралия); измерялись глубина передней камеры, толщина хрусталика, длина переднезадней оси глазного яблока; дополнительно проводилась оценка стекловидного тела, а также структур заднего полюса глаза.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и передней части стекловидного тела проводили с использованием щелевой лампы "SL 120" (Carl Zeiss Meditec AG, Германия). Исследование стекловидного тела и офтальмоскопию структур сетчатки также осуществляли с помощью щелевой лампы, при этом использовали бесконтактную линзу «Volk 78D» (Volk Optical,



США), контактную трехзеркальную линзу «Volk Three-Mirror Lens» (Volk Optical, США) и контактную линзу «Volk TransEquator» (Volk Optical, США); исследование выполнялось в условиях медикаментозного мидриаза.

С целью детального изучения патологических изменений структур сетчатки при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, а также количественного сравнения показателей в динамике, проводили комплекс современных методов исследования заднего полюса глаза, позволяющий визуализировать изменения, в том числе на уровне сосудистых сплетений сетчатки. Данный комплекс включал ОКТ, ОКТ-А, исследование аутофлюоресценции, а также компьютерную микропериметрию и цветную фоторегистрацию глазного дна.

### **2.2.1 ОКТ и ОКТ-А**

ОКТ и ОКТ-А проводили всем пациентам основной группы на спектральном томографе RTVue XR Avanti (Optovue, США), а также 19 пациентам основной группы ОКТ-А была дополнительно проведена на томографе Solix (Optovue, США) на этапе планирования навигационного лазерного лечения.

Метод ОКТ-А подвержен возникновению различных артефактов, таких как артефакты интравитреальным /субретинальным кровоизлиянием, проекционные артефакты поверхностных сосудов сетчатки на более глубокие слои сетчатки и артефакты движения. Тем не менее, эти ошибки минимизируются из-за стратегий коррекции артефактов, которые внедряются в настоящее время, к ним можно отнести технологию “Dual Track”: коррекция движений глаза пациента с помощью автоматической системы наведения — трекинга и постобработки изображения с помощью МСТ алгоритма (Motion Correction Technology).

Для исследования центральных отделов сетчатки использовали протокол сканирования Retina Map, с помощью которого проводилась оценка центральной толщины сетчатки (ЦТС) в фовеа от ретинального пигментного эпителия до внутренней пограничной мембраны. Центральная толщина

хориоидеи оценивалась в протоколе ортогонального сканирования (Cross Line), измерение проводилось по стандартной методике от наружной границы пигментного эпителия до внутренней границы склеры в проекции фовеа с помощью встроенной линейки в двух линейных сканах – горизонтальном и вертикальном, средние показатели полученных данных использовались в исследовании.

Сканирование зоны макулярной области сетчатки проводили с использованием протокола «HD Angio Retina» с площадью сканирования 6×6 мм с центрированием на фовеа. Плотность капилляров и сосудов оценивалась по процентной площади, занимаемой в исследуемых областях, и измерялась с помощью установленного программного обеспечения для картирования плотности потока Angio Analytics. Ангиограмма предоставляет информацию о кровотоке в различных слоях сетчатки в виде карты плотности сосудов. Определяли показатели относительной плотности сосудов, выраженные в процентах (%) в поверхностном сосудистом сплетении (ПСС) и глубоком сосудистом сплетении (ГСС). Измеряли показатели общей плотности, плотности в пораженной и интактной гемисферах, парафовеа, а также в парафовеа по сегментам – верхнем, нижнем, носовом и височном.

ПСС представляет собой сосудистую сеть слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток, измерялось как расстояние от внутренней пограничной мембраны до 10 мкм над внутренним плексиформным слоем. ГСС представляет сосудистую сеть внутреннего ядерного слоя, определялось как сосудистая сеть от 10 мкм выше внутреннего плексиформного слоя до 10 мкм ниже наружного плексиформного слоя.

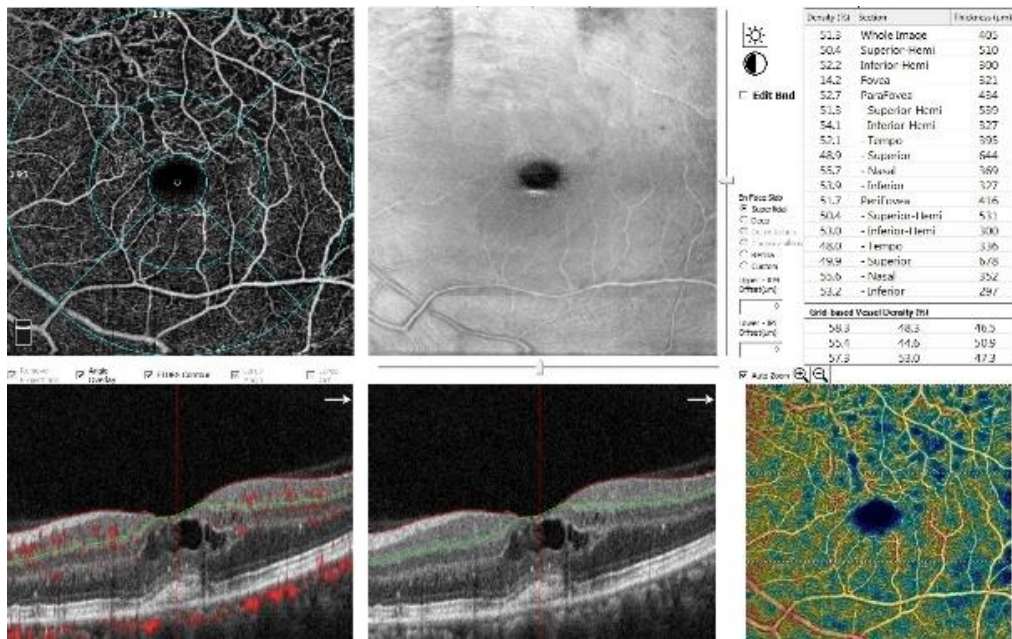


Рисунок 1 – ОКТ-ангиограмма с показателями плотности капилляров в ПСС

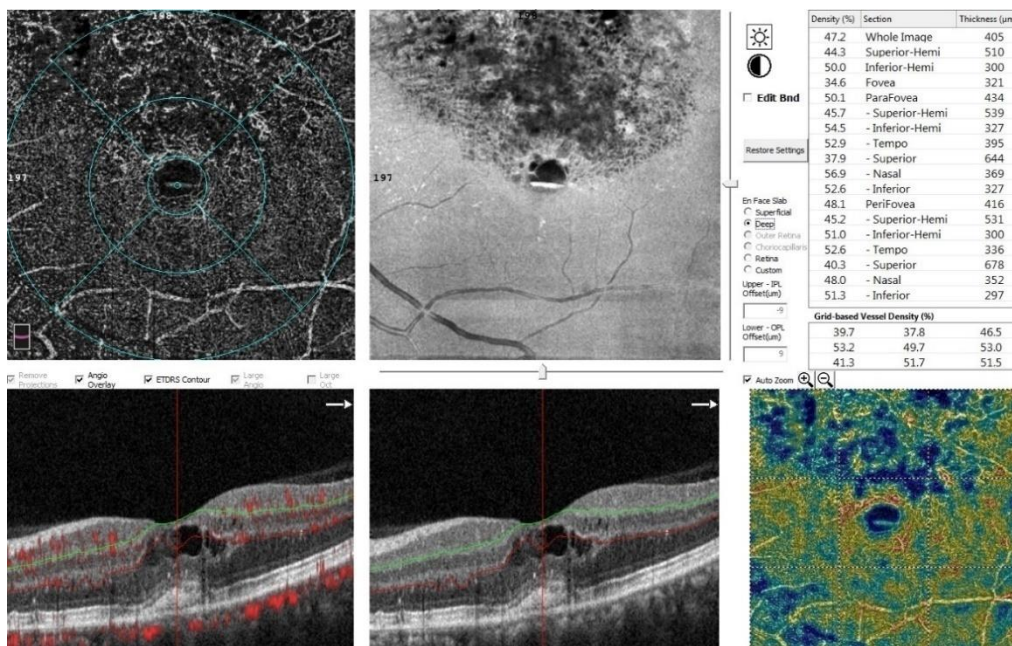


Рисунок 2 – ОКТ-ангиограмма с показателями плотности капилляров в ГСС

По протоколу «HD Angio Disk» с площадью сканирования 4,5×4,5 мм оценивали относительную плотность сосудов радиального перипапиллярного сплетения (РПС), толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС),

учитывались усредненные показатели для всей зоны перипапиллярной сетчатки. Зона перипапиллярной сетчатки оценивалась в области, определяемой как эллиптическое кольцо, шириной 750 мкм от границы ДЗН, в слое толщиной 100 мкм от внутренней пограничной мембраны. Значения плотности РПС выражалось в процентах (%), толщины СНВС – в микрометрах.

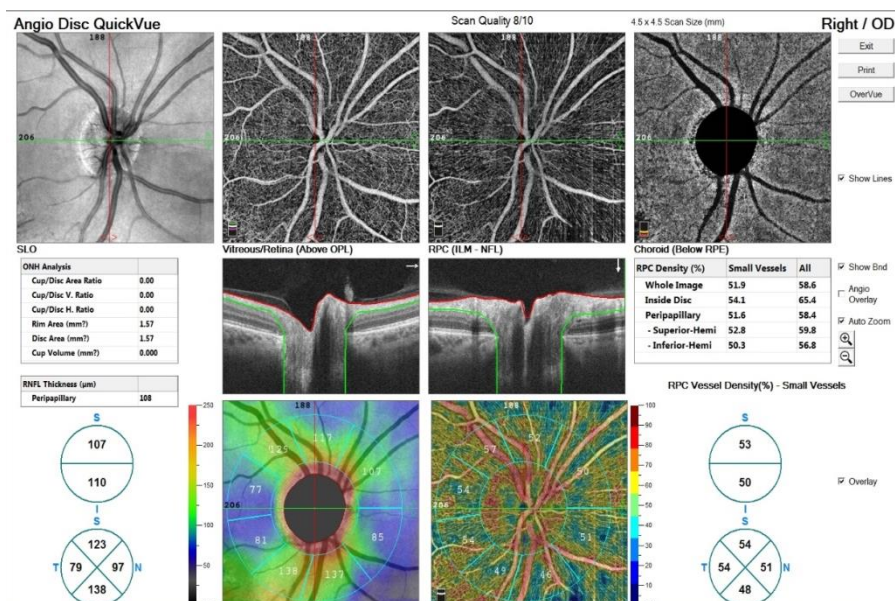


Рисунок 3 – ОКТ-ангиограмма с определением показателей сосудистой плотности в РПС и толщины СНВС

В течение одного сеанса ОКТ и ОКТ-А проводили не менее двух сканирований каждого вида. За окончательные принимали данные сканирования с наибольшей силой сигнала и отсутствием или минимальным влиянием артефактов движений глаза. Исключали сканы с силой сигнала менее 7 (из возможных 10). Все исследования выполнял один оператор.

### 2.2.2 Исследование аутофлуоресценции

Исследование аутофлуоресценции (АФ) проводили на приборе «Spectralis HRA+ОСТ» (Heidelberg Engineering, Inc., Германия). АФ глазного дна основана на регистрации свечения естественных флюорофоров

хориоретинального комплекса (липофусцин РПЭ, меланин сосудистой оболочки и РПЭ), без применения красителей, используются коротковолновый и инфракрасный режимы лазерного сканирования. Использование лазерного излучения длиной волны 488 нм позволяет проводить аутофлюоресценцию пигментированных структур хориоретинального комплекса, по интенсивности свечения можно судить о метаболизме пигментных клеток и, косвенно, о состоянии фоторецепторного слоя сетчатки. Хотя АФ позволяет оценить выраженность МО, этот метод недостаточно подходит для определения морфологической структуры отека, так как его контуры определяются недостоверно. Соответственно, АФ не является основным методом визуализации состояния структур сетчатки при МО, однако, данный метод наиболее чувствителен для выявления слабых термических повреждений РПЭ при использовании микроимпульсного режима и позволяет определять селективные параметры его воздействия.

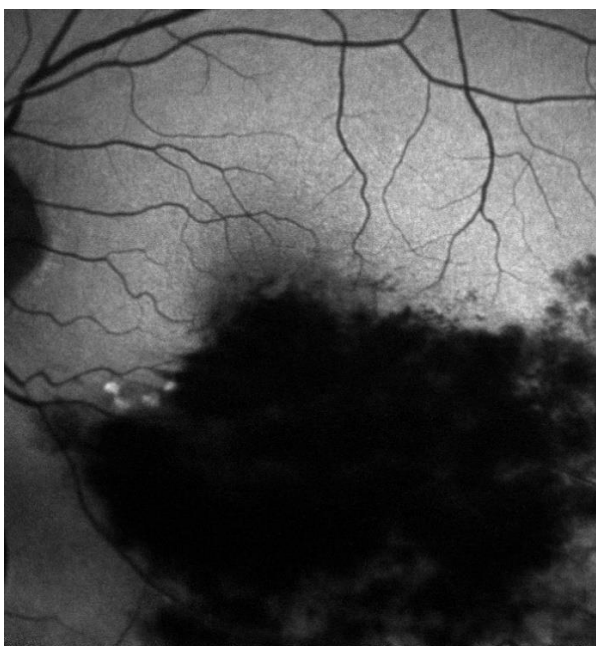


Рисунок 4 – Снимок АФ при окклюзии ниже-височной ветви ЦВС

### 2.2.3 Компьютерная микропериметрия

Центральную светочувствительность (СЧ) сетчатки определяли при помощи компьютерной микропериметрии на приборе MAIA (Center Vue Inc., Италия). Применяли программа macula\_12° 10 dB, которая оценивает СЧ сетчатки в зоне 12° с центром в фовеа (45 точек) и основана на пороговой стратегии 4-2. Исследование проводили в затемненном помещении после темновой адаптации в течение 15 минут. Для оценки СЧ использовали стандартные стимулы размером 0,43° (Goldmann III) с экспозицией 200 мс, шкала измерений от 0 до 36 дБ. Компенсация движений глаз во время исследования осуществлялась с помощью опции «eye tracking», позволяющей проецировать световые стимулы на строго определенные участки сетчатки, кроме того, определение СЧ сетчатки в одних и тех же точках (опция «follow-up») позволяло проводить оценку результатов лечения в динамике. В программном обеспечении прибора имеется нормативная база данных здоровых добровольцев разных возрастных групп от 20 до 80 лет включительно, что позволяет оценивать результаты исследования, учитывая возрастные нормы. Результат исследования представлялся в виде интерполированной цветовой карты, средняя СЧ сетчатки в макулярной зоне указывалась в децибелах (дБ).

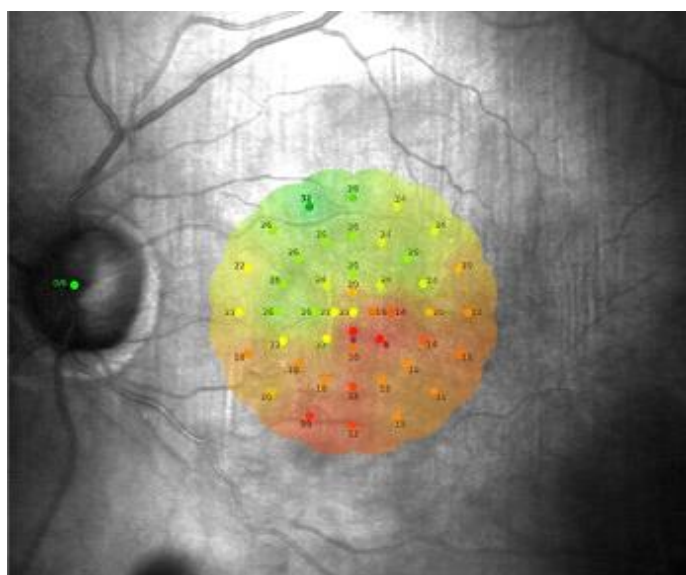


Рисунок 5 – Интерполированная карта СЧ

#### **2.2.4 Цветная фоторегистрация глазного дна**

Цветную фоторегистрацию осуществляли с целью объективизации изменений глазного дна. Фоторегистрацию выполняли с помощью цифровой фундус-камеры «Visucam 500» (Carl Zeiss Meditec AG, Германия), при этом осуществляли съемку с полным охватом макулы (угол обзора равен 45°), а также проводили более детальную съемку изменений центральной области сетчатки (угол обзора равен 30°). Возможность фотоархивирования в компьютерной базе данных также позволило проводить сравнительную характеристику фотоизображений в разные сроки до и после лечения.

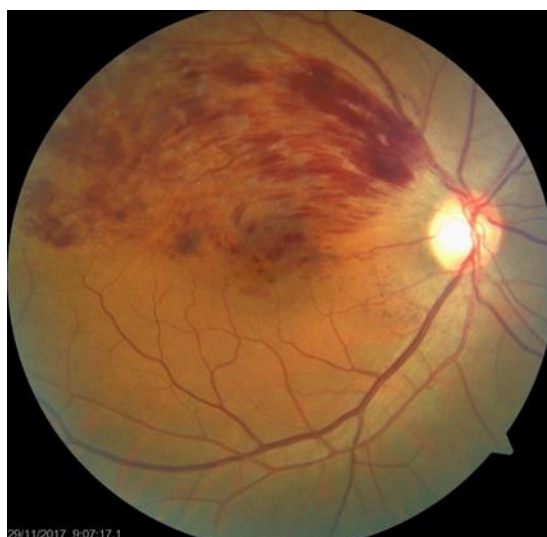


Рисунок 6 – Цветная фотография глазного дна пациента с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС

#### **2.3 Методика интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза**

Перед введением препарата ранибизумаб было проконтролировано качество растворения и цвет раствора. Интравитреальную инъекцию препарата проводили в асептических условиях, включающих хирургическую обработку рук медицинских работников, использование стерильных перчаток, простыней, векорасширителя. В качестве меры предосторожности был подготовлен стерильный набор инструментов для парацентеза. Перед проведением процедуры проводился сбор аллергологического анамнеза у

каждого пациента. Перед выполнением интравитреальной инъекции была обеспечена адекватная анестезия, проведена дезинфекция кожи век, области вокруг глаз и глазной поверхности с использованием местных бактерицидных средств широкого спектра действия. Препарат ранибизумаб вводился в полость стекловидного тела на 3,5-4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и при направлении иглы к центру глазного яблока. Объем инъекции составлял 0,05 мл. Последующие инъекции препарата производили в другой участок склеры.

Послеоперационный период у всех пациентов протекал без особенностей, осложнений ни в одном случае зафиксировано не было. Применение антибактериальных глазных капель осуществлялось пациентом 4 раза в сутки ежедневно на протяжении 3 дней до и после инъекции.

#### **2.4 Оборудование для проведения лазерного лечения**

Лазерное лечение проводили на навигационной лазерной установке (НЛУ) “NAVILAS 577S” (OD-OS, Германия), представляющей собой универсальный лечебно-диагностический прибор, сочетающий возможности ретинальной камеры (для получения высококачественных изображений глазного дна) и прецизионного лазерного воздействия в автоматизированном режиме, под контролем лазерного хирурга. Лечение проводили бесконтактно.

Основное преимущество данной технологии – возможность прицельного топографически-ориентированного лечения. Это позволяет лазерному хирургу четко спланировать и разработать индивидуальный план лечения конкретного пациента с учетом состояния глазного дна и результатов современных высокоинформативных методов исследований таких как: ОКТ, ОКТ-А, ФАГ. Предоперационное планирование осуществлялось путем импортирования изображений мультимодальной визуализации в НЛУ с последующим их сопоставлением с исходной цифровой фотографией, согласно выбранным анатомическим ориентирам глазного дна.



Данный прибор имеет встроенную систему усовершенствованного высокоскоростного автотрекинга (системы слежения за микродвижениями глаз) и оснащен микроимпульсным режимом, что позволяет прицельно и избирательно воздействовать на определенные участки сетчатки, вовлеченные в патологический процесс, полностью исключить субъективный фактор и отклонение лазерного луча от заданной запланированной цели, что обеспечивает высокий уровень безопасности лечения.

Технические характеристики терапевтического пучка НЛУ в микроимпульсном режиме, следующие:

- Длительность микроимпульса – 50-500 мкс
- Длительность интервала между импульсами – 50-2000 мкс
- Длительность пакета микроимпульсов – 10-4000 мс
- Мощность – 50-2000 мВт
- Рабочий цикл – 2,4-20 % (варьируемый)
- Длина волны – 577 нм

Технические характеристики терапевтического пучка НЛУ в непрерывном режиме, следующие:

- Экспозиция – 10-4000 мс
- Мощность – 50-2000 мВт
- Длина волны – 577 нм.

## **2.5 Методы статистической обработки полученных результатов**

При создании первичной базы данных, а также при построении графиков использовали редактор электронных таблиц «Excel» из пакета приложений «Microsoft Office 2013» (Microsoft, США). Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программ Excel (Microsoft) и STATISTICA 10.0 (StatSoft), SPSS Statistics (IBM). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка, а также анализ описательной статистики: средних

значений и стандартных отклонений, квартилей распределения (медиана, 1 и 3 квартиль), гистограммы распределения и ящичковой диаграммы.

В качестве метода сравнения группы были выбраны параметрические методы в связи с близостью распределений признаков к нормальному. При сравнении средних величин рассчитывали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовали парный t-критерий Стьюдента (для зависимых выборок). Для оценки взаимосвязи между количественными показателями использовали метод построения диаграмм рассеяния для визуализации связи, а для оценки ее тесноты и направления рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Для поиска наиболее информативных показателей позитивного исхода лечения, для изучения их прогностической ценности был проведен ROC-анализ. При проверке статистических гипотез статистически значимым считали результат при уровне значимости  $p < 0,05$ .

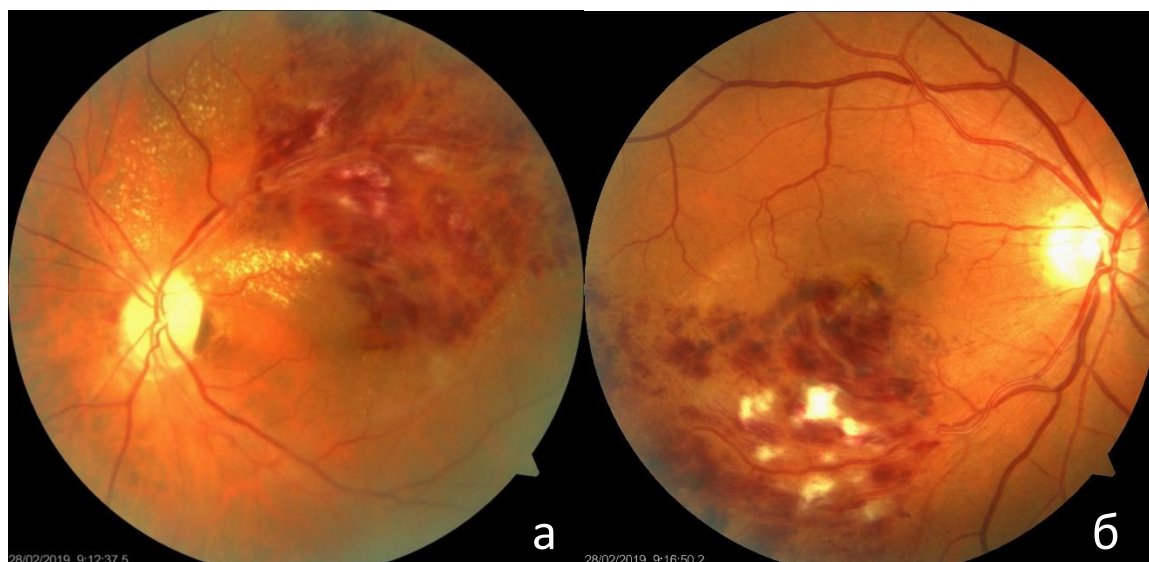
### **Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДОВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦВС**

Данная глава посвящена оценке диагностической значимости методов специализированных исследований и определению наиболее информативных показателей прогноза позитивного функционального исхода у пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Для решения данной задачи было необходимо проанализировать результаты комплексного дооперационного офтальмологического обследования пациентов, провести корреляционный анализ для выявления корреляционных зависимостей между морфометрическими и функциональными показателями, а также провести ROC-анализ для определения наиболее информативных показателей прогноза позитивного функционального исхода при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС.

#### **3.1. Результаты первичного осмотра пациентов**

Обследовано 54 глаза 54 пациентов основной группы с использованием вышеописанного стандартного и специального мультимодального диагностического комплекса исследований, включающего цветную фоторегистрацию глазного дна, компьютерную микропериметрию, ОКТ и ОКТ-А. При проведении биомикроскопии переднего отдела глаза грубой офтальмологической патологии не наблюдали ни в одном из случаев. Начальная возрастная катаракта наблюдалась в 52% случаев (28 глаз) и характеризовалась незначительным снижением прозрачности кортикальных слоев хрусталика, что не ухудшало качество офтальмоскопии и не препятствовало фокусировке лазерного луча на глазном дне в зоне планируемого лечения. Артефакция выявлена в 7% случаев (4 глаза).

При офтальмоскопии глазного дна определяли признаки окклюзии ветви ЦВС, такие как интравитреальные кровоизлияния (геморрагии в виде «языков пламени», точечные или штрихообразные кровоизлияния в слоях сетчатки), расширенные, извитые вены сетчатки, диффузный макулярный отек, твердые экссудаты, «ватообразные» очаги.



а – пациентка С., 68 лет, окклюзия верхне-височной ветви ЦВС

б – пациентка Ш., 59 лет, окклюзия ниже-височной ветви ЦВС

Рисунок 7 – Фотографии глазного дна пациентов с окклюзией ветви ЦВС

В 61% случаев (33 глаза) окклюзию ветви ЦВС выявляли в верхне-височном квадранте, в 39% (21 глаз) – в ниже-височном квадранте.

Средняя МКОЗ в целом по группе составила  $0,38 \pm 0,13$ , среднее значение ВГД –  $18 \pm 0,16$  мм рт.ст.

По данным компьютерной периметрии отмечали снижение СЧ сетчатки, в основном за счет снижение СЧ в пораженном секторе. Общая СЧ, в среднем по группе, составила  $21,7 \pm 1,3$  дБ.

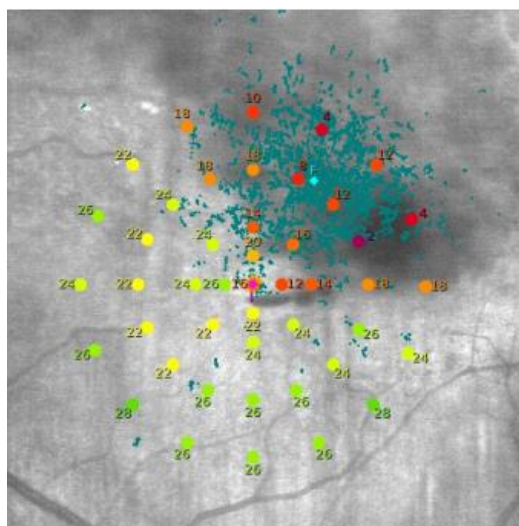


Рисунок 8 – Интерполированная карта СЧ пациентки П., 63 лет с окклюзией верхне-височной ветви ЦВС

При проведении ОКТ и ОКТ-А сравнительный анализ полученных результатов проводили с контрольной группой, в которую были включены 50 добровольцев, которые были сопоставимы пациентам клинической группы по возрасту, без грубой офтальмологической патологии, с остротой зрения 0,9-1,0.

ОКТ выполняли в режимах Cross Line и Retina Map. По данным ОКТ, ЦТС в фовеа в основной группе, в среднем, составила  $574,2 \pm 113,6$  мкм, в контрольной группе –  $246,4 \pm 19,7$  мкм ( $p < 0,001$ ). ЦТХ в фовеа в основной группе, в среднем, составила  $223,4 \pm 30,3$  мкм, в контрольной группе –  $205,5 \pm 29,1$  мкм ( $p < 0,002$ ). Можно предположить, что утолщение сосудистой оболочки в основной группе является результатом дилатации хориоидеи вследствие гипоксии и повышенной проницаемости, вызванной увеличением экспрессии VEGF.

При анализе морфологических изменений макулярной зоны в основной группе условно было выделено III типа МО: I тип – кистовидный МО, который наблюдался в 39% случаев (21 глаз), II тип – сочетание кистовидных полостей с отслойкой нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне, который наблюдался в 54% случаев (29 глаз), III тип – отслойка нейросенсорной

сетчатки в макулярной зоне в сочетании с утолщением слоев сетчатки и единичными кистами (4 глаза).

Далее были сопоставлены функциональные и морфометрические показатели у пациентов с I и II типом МО, поскольку пациенты с III типом МО встречались относительно редко (4 глаза), данные пациенты не были включены в последующий анализ (Таблица 2).

Таблица 2. Сравнение функциональных и морфометрических показателей у пациентов с I и II типами МО в основной группе до лечения

Показатели	I тип МО	II тип МО	p-value
МКОЗ	0,39±0,17	0,35±0,16	0,4
Общая СЧ, дБ	21,8±1,6	21,6±2,2	0,72
ЦТС, мкм	568,3±117,2	601,5±121,3	0,34
ЦТХ, мкм	213,3±35,4	218,1±42,7	0,67

В результате анализа полученных данных было отмечено, что при II типе МО функциональные показатели (МКОЗ, СЧ) были незначительно ниже, чем при I типе МО, а показатели ЦТС и ЦТХ, напротив, при II типе МО были незначительно выше, однако, данные различия не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

ОКТ-А высокого разрешения выполняли с использованием протоколов HD Angio Retina 6×6 и HD Angio Disc 4.5×4.5.

С помощью протокола HD Angio Retina 6×6 ОКТ-А были оценены показатели плотности капилляров в ПСС и ГСС: общая плотность, плотность в пораженной и интактной гемисферах, и в парафовеа по сегментам: верхнем, нижнем, носовом и височном (Таблица 3).

Таблица 3. Показатели плотности капилляров в сосудистых сплетениях

Локализация	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %			
общая	47,51±4,73	50,89±5,71	0,001
пораженная гемисфера	47,53±3,71	-	
интактная гемисфера	48,55±3,42	-	
парафовеа	49,31±4,81	52,09±3,65	0,001
височный	48,46±5,31	50,75±3,47	0,01
верхний	47,75±5,02	51,51±4,21	0,001
носовой	47,81±5,89	50,24±5,76	0,04
нижний	48,69±5,13	51,86±5,34	0,002
Плотность сосудов в глубоком сосудистом сплетении, %			
общая	47,96±4,21	53,97 ±4,83	0,001
пораженная гемисфера	47,57±4,66	-	
интактная гемисфера	49,66±4,75	-	
парафовеа	49,98±5,81	54,46±6,51	0,001
височный	47,58±6,24	53,87±6,14	0,001
верхний	47,62±7,12	53,91±6,22	0,001
носовой	49,87±6,15	54,15±4,86	0,001
нижний	48,15±8,06	54,21±4,95	0,001

В результате анализа данных было отмечено статистически значимое снижение плотности сосудов в основной группе, преимущественно, в ГСС.

С помощью протокола HD Angio Disc 4,5×4,5 были оценены показатели плотности капилляров в РПС, а также толщина СНВС (Таблица 4).

Таблица 4. Показатели плотности капилляров в РПС и толщина СНВС

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Плотность сосудов в РПС, %	49,37±4,82	52,88±4,22	0,001
СНВС, мкм	108,61±6,81	114,71±5,95	0,001

Также было отмечено статистически значимое снижение сосудистой плотности в РПС и снижение толщины СНВС в основной группе по отношению к группе контроля.

Данные первичного обследования пациентов группы сравнения, которым проводили монотерапию препаратом ранибизумаб, оценивали ретроспективно в ходе работы с медицинской документацией. Средняя МКОЗ, в среднем по группе составила, 0,35±0,14, ЦТС в фовеа, в среднем, составила 583,3±121,7 мкм.

При первичном обследовании пациентов основной группы и группы сравнения были отмечены низкие показатели МКОЗ, а также отмечались высокие показатели ЦТС, исследуемые показатели в группах статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ) (Таблица 5).

Таблица 5. Показатели МКОЗ и ЦТС в исследуемых группах до лечения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p-value
МКОЗ	0,38±0,13	0,35±0,14	0,67
ЦТС, мкм	574,2 ± 113,6	583,3 ± 121,7	0,68



### 3.2 Определение диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки методом корреляционного анализа

Для определения диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки был проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А в основной группе до лечения (Таблица 6).

Таблица 6. Оценка корреляционных взаимодействий между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А в основной группе до лечения

Показатели	МКОЗ	СЧ
ЦТС	$r=-0,58$	$r=-0,47$
Общая плотность сосудов в ПСС	$r=0,39$	$r=0,76$
Общая плотность сосудов в ГСС	$r=0,43$	$r=0,81$
Общая плотность сосудов в РПС	$r=0,36$	$r=0,44$
Средняя толщина СНВС	$r=0,38$	$r=0,39$

В ходе корреляционного анализа выявлена высокая прямая связь между показателями светочувствительности и показателями общей плотности сосудов в ГСС и ПСС.

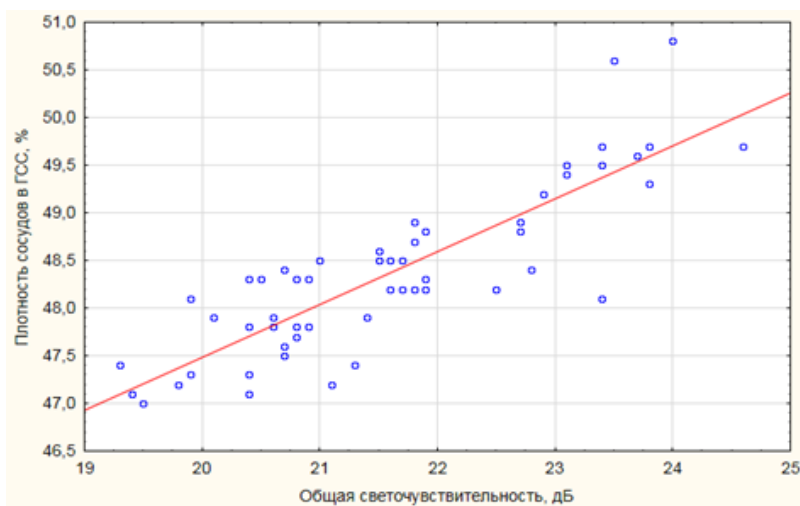


Рисунок 9 – Взаимосвязь показателей светочувствительности с показателями плотности сосудов в глубоком сосудистом сплетении

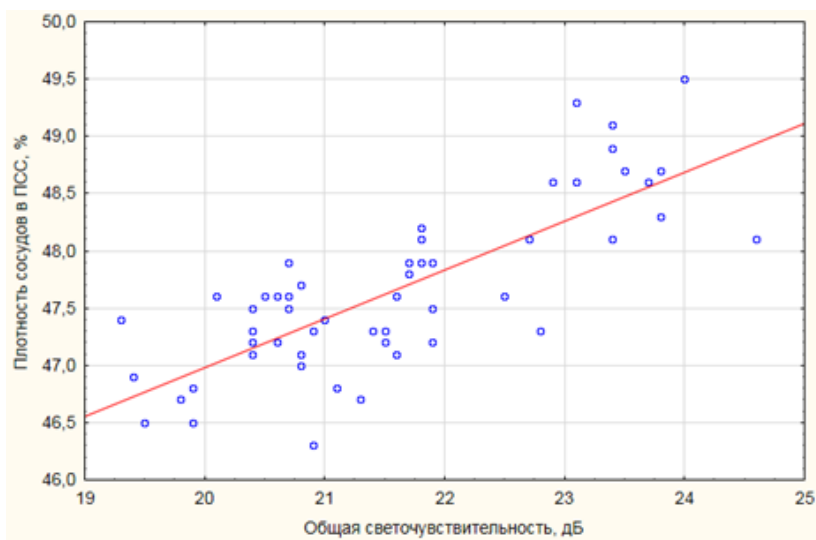


Рисунок 10 – Взаимосвязь показателей светочувствительности с показателями плотности сосудов в поверхностном сосудистом сплетении

Полученная сильная прямая связь между показателями СЧ и плотностью сосудов в сплетениях при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС указывает о важности проведения на дооперационном уровне таких исследований, как ОКТ-А и компьютерная микропериметрия для оценки исходного статуса пациента и возможности прогнозирования функционального исхода заболевания.

### 3.3 Прогнозирование функционального результата макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки методом ROC-анализа

На данном этапе исследования был произведен подбор наиболее информативных исходных функциональных и морфометрических показателей, которые могут быть использованы в прогнозировании функционального результата при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС.

В ходе исследования были определены наиболее информативные показатели: плотность сосудов ГСС в пораженной гемисфере, плотность сосудов ПСС в пораженной гемисфере, общая СЧ ( $p < 0,05$ ). Для изучения прогностической ценности исследуемых параметров по отношению к позитивному исходу лечения у пациента по каждому из них был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic) (Таблица 7).

Таблица 7. Результаты ROC-анализа для прогностических показателей функционального исхода лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС

Показатели	AUC	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Плотность сосудов ГСС в пораженной гемисфере	0,842	0,755- 0,929	77,4%	72,4%
Плотность сосудов ПСС в пораженной гемисфере	0,696	0,604- 0,797	65,3%	63,0%
Общая СЧ	0,543	0,460- 0,626	47,7%	39,2%

Результат анализа показал, что наиболее информативным показателем прогноза позитивного функционального исхода в результате МО вследствие окклюзии ветви ЦВС является плотность сосудов ГСС в пораженной

гемисфере (AUC 0,842). Остальные изученные параметры имели AUC менее 0,7.

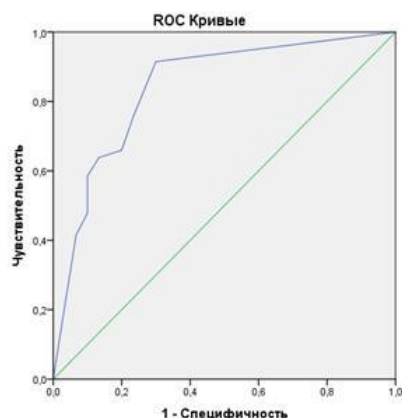


Рисунок 11 – ROC-кривая плотности сосудов ГСС в пораженной гемисфере

Также с помощью ROC-анализа был определен оптимальный порог показателя плотности сосудов ГСС в пораженной гемисфере, который позволяет прогнозировать неблагоприятный исход к МО вследствие окклюзии ветви ЦВС ( $\leq 47,13\%$ ).

Таким образом, при первичном обследовании пациентов основной группы и группы сравнения были отмечены низкие функциональные показатели (МКОЗ и СЧ), а также высокие показатели ЦТС в исследуемых группах. По данным ОКТ-А, в основной группе отмечено снижение сосудистой плотности в ГСС, ПСС, РПС и снижение толщины СНВС по сравнению с группой контроля. В ходе корреляционного анализа не было выявлено сильной взаимосвязи между показателем МКОЗ и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А, однако, была выявлена взаимосвязь с показателем СЧ, что указывает о важности проведения на дооперационном этапе компьютерной микропериметрии. В ходе ROC-анализа было установлено, что проведение ОКТ-А с определением показателя плотности сосудов ГСС в пораженной гемисфере до начала лечения является важным этапом для определения дальнейшего функционального прогноза у пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС.

## **Глава 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МО ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦВС**

Целью данного раздела исследования явилась разработка технологии комбинированного лечения пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС включающая, согласно основным поставленным задачам диссертационной работы, разработку ее диагностического и лазерно-хирургического этапов. Для выполнения диагностического этапа, в дополнение к стандартному офтальмологическому обследованию пациентов, был определен необходимый комплекс специальных методов и специализированного оборудования, описанные в предыдущих главах. С использованием данного диагностического комплекса было необходимо определить методики оценки распространенности МО и степени макулярной ишемии сетчатки. Для осуществления лазерно-хирургического этапа технологии было необходимо определить методики, технику и последовательность выполнения этапов лечения, использование навигационного лазерного оборудования, подбор индивидуальных параметров. Разработка данной технологии направлена на повышение клинко-анатомических результатов лечения пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС.

### **4.1 Разработка диагностического этапа**

По данным спектральной ОКТ были выделены 3 типа морфологических изменений макулярной зоны:

- I тип – кистовидный МО;
- II тип – сочетание кистовидных полостей с отслойкой нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне;
- III тип – отслойка нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне в сочетании с утолщением слоев сетчатки и единичными кистами

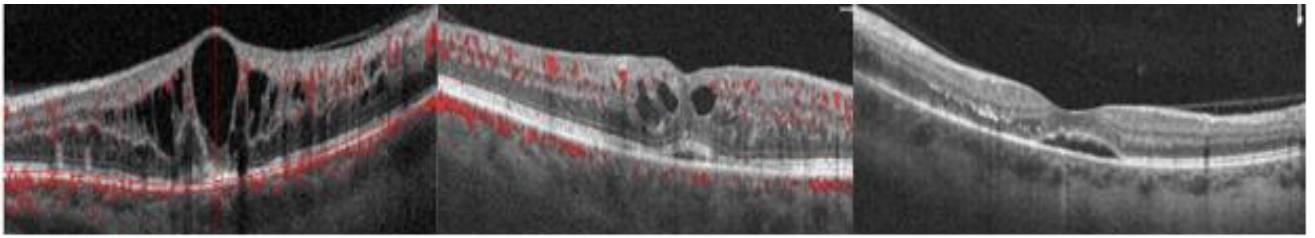


Рисунок 12 – Типы МО при окклюзии ветви ЦВС по данным ОКТ

При кистовидном МО по данным ОКТ определялись гипорефлективные интратретинальные полости. Отслойка нейросенсорной сетчатки определялась как скопление субретинальной жидкости с низкой или отсутствующей отражательной способностью, независимо от сосуществования кист.

С помощью ОКТ-А выявлялись зоны ретинальной сосудистой ишемии, их локализация и распространенность.

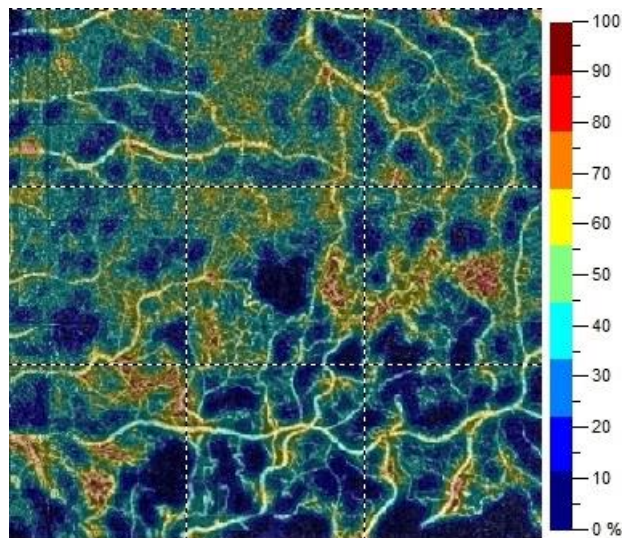


Рисунок 13 – ОКТ-ангиограмма с определением зон ишемии в глубоком сосудистом сплетении.

С помощью коротковолновой АФ определяли результаты тестирования параметров микроимпульсного режима, которые будут подробно описаны в разделе «Разработка методики тестирования параметров микроимпульсного режима».

Таким образом, применение в исследовании МО вследствие окклюзии ветви ЦВС специального мультимодального диагностического комплекса,

включающего спектральную ОКТ, ОКТ-А и исследование коротковолновой АФ позволило детально изучить структурно-анатомические изменения при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Полученные с помощью предложенных методик данные в дальнейшем применяли для выбора методики лечения, при проведении навигационного лазерного воздействия и оценке послеоперационного течения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС в динамике.

## **4.2 Разработка лазерно-хирургического этапа**

Данный этап включал в себя разработку комбинированной технологии лечения при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, включающей антиангиогенную терапию и навигационное лазерное лечение. Для осуществления лазерно-хирургического этапа было необходимо определить последовательность выполнения данных методик, а также разработать технологию топографически-ориентированного навигационного лазерного воздействия с предварительным тестированием параметров микроимпульсного режима.

### **4.2.1 Разработка дифференцированного подхода к проведению лазерно-хирургического этапа лечения**

При I и II типах МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, выявленных по данным ОКТ, первым этапом лечения проводили антиангиогенную терапию в виде интравитреального введения 0,05 мл ранибизумаба. Через 2 недели после инъекции пациентам проводили ОКТ, с помощью которой оценивали ЦТС в пределах схемы ETDRS: если ЦТС составляла более 350 мкм, то через 1 месяц после проведения инъекции дополнительно интравитреально вводили 0,05 мл ранибизумаба. Если через 2 недели после повторной 2-й инъекции ЦТС составляла более 350 мкм, то указанную последовательность действий повторяли до достижения ЦТС 350 мкм и менее. При снижении ЦТС до 350

мкм и менее, проводили лазерное воздействие с предварительным тестированием параметров.

При III типе МО сразу переходили к этапу навигационного лазерного воздействия, без предшествующей ангиангиогенной терапии.

#### **4.2.2 Разработка методики тестирования параметров микроимпульсного режима лазерного воздействия**

Для определения индивидуальных энергетических параметров, необходимых для лечения, проводили тестирование параметров микроимпульсного режима, рассчитанных путем компьютерного моделирования на НЛУ Navilas 577s: длительность микроимпульса – 50 мкс, интервал между импульсами – 2000 мкс, длительность пакета – 10-30 мс, количество импульсов в пакете – 5-15, диаметр пятна – 100 мкм, мощность – 0,4-1,9 Вт, длина волны – 577 нм [13, 14]. Тестирование осуществлялось следующим образом: наносили по три аппликата на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады: длительность микроимпульса – 50-150 мкс, длительность пакета микроимпульсов – 10-30 мс, мощность – от 0,4 до 1,9 Вт. Область вокруг сосудистых аркад демонстрирует наибольшую интенсивность АФ, которая уменьшается к периферии, при этом нанесенные тестовые аппликаты вдоль аркады могут быть легче обнаружены, чем при нанесении их в центральном отделе, поскольку АФ в периферолярной области блокируется макулярным пигментом [106, 256].





Рисунок 14 – План тестирования параметров микроимпульсного режима

Энергетические параметры, применяемые при тестировании, зависели от степени прозрачности оптических сред: так, при прозрачных оптических средах – длительность микроимпульса составила 50 мкс, длительность пакета микроимпульсов – 10 мс, мощность – от 0,4 до 1,9 Вт, с шагом 0,1 Вт; при наличии низкоинтенсивных помутнений оптических сред – длительность микроимпульса – от 50 до 150 мкс, с шагом 10 мкс, длительность пакета микроимпульсов – 10 мс, мощность – 1,9 Вт; при снижении прозрачности оптических сред – длительность микроимпульса от 50 до 150 мкс, с шагом 20 мкс с длительностью пакета микроимпульсов – 20 и 30 мс соответственно, мощность – 1,9 Вт (Патент РФ №2704705 от 04.12.2018).

После тестирования всем пациентам проводили исследование АФ и выбирали аппликаты, нанесенные с минимальными энергетическими параметрами, при которых визуализировались повреждения РПЭ на аутофлюоресценции. Полученные параметры устанавливали в выбранные паттерны и использовали для персонализированного лечения.



Рисунок 15 – Результаты тестирования параметров микроимпульсного режима по данным коротковолновой АФ

#### **4.2.3 Разработка методики навигационного лазерного лечения**

На предварительном этапе перед началом лазерного лечения проводили ОКТ-А для определения зон отека и ишемии сетчатки, далее выполняли цветную фотографию глазного дна на НЛУ, используя программное обеспечение, накладывали и сопоставляли цифровые изображения ОКТ-А с цветной фотографией глазного дна.



Рисунок 16 – Сопоставление ОКТ-ангиограммы с цветной фотографией глазного дна

Используя ОКТ-навигацию, в зонах отека и ретинальной ишемии от области аркад до фовеа планировали проведение лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки», выбирали паттерны в программном обеспечении НЛУ, их располагали в шахматном порядке на расстоянии 1-2 диаметра коагулята друг от друга. При лечении в данном режиме использовали следующие параметры: диаметр пятна лазерного излучения – 100-200 мкм, экспозиция – 0,05-0,1 с, мощность – 80-300 мВт. При наличии отека и отслойки нейросенсорной сетчатки в фовеа лечение проводили в селективном микроимпульсном режиме, выбирали паттерн из нескольких аппликатов, расположенных на расстоянии 0,75-1 диаметра коагулята, устанавливали параметры, полученные при предварительном тестировании, и проводили сеанс лечения (Патент РФ №2704705 от 04.12.2018 г.).

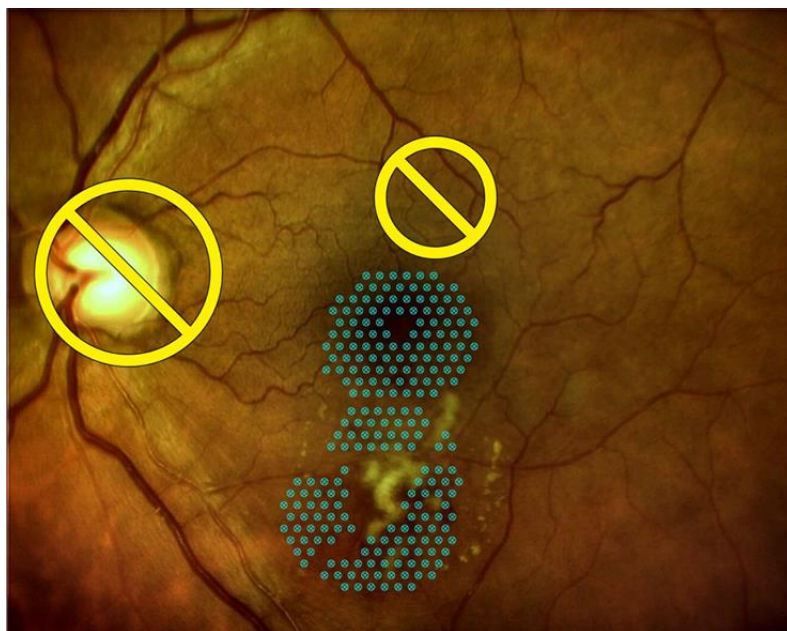


Рисунок 17 – План лечения при I и II типе МО вследствие окклюзии ветви ЦВС

При выявлении III типа МО вследствие окклюзии ветви ЦВС проводили только лазерное лечение. Сначала выполняли предварительное тестирование параметров микроимпульсного режима по разработанной технологии, затем проводили лечение. Предварительно выполняли ОКТ-А для определения зон

отека, ишемии сетчатки и отслойки нейросенсорной сетчатки, согласно протоколу HD Angio Retina 6×6 и режиму En face.

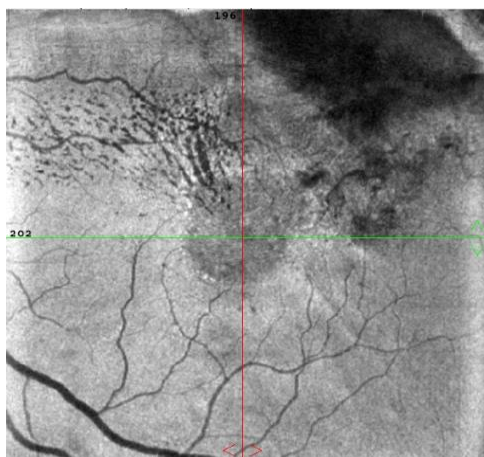


Рисунок 18 – ОКТ-ангиограмма в режиме En face

Далее выполняли цветную фотографию глазного дна на НЛУ, используя программное обеспечение, накладывали и сопоставляли цифровые изображения ОКТ-А с цветной фотографией глазного дна.

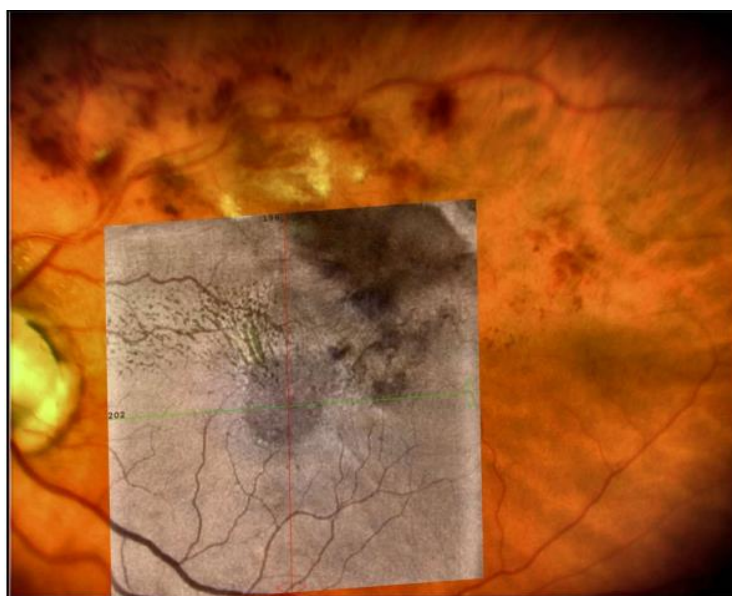


Рисунок 19 – Сопоставление ОКТ-ангиограммы в режиме En face с цветной фотографией глазного дна

Используя ОКТ-навигацию, в зонах отека и ретинальной ишемии от области аркад до фовеа – планировали проведение лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки», выбирали паттерны в программном обеспечении НЛУ, их располагали в шахматном порядке на расстоянии 1,5-2 диаметра коагулята друг от друга. При лечении в данном режиме использовали следующие параметры: диаметр пятна лазерного излучения – 100-200 мкм, экспозиция – 0,05-0,1 с, мощность – 80-300 мВт. В области отслойки нейросенсорной сетчатки лечение проводили в селективном микроимпульсном режиме, выбирали паттерн из нескольких аппликатов, расположенных вплотную друг к другу, устанавливали параметры, полученные при предварительном тестировании, и проводили сеанс лечения (Патент РФ №2727876 от 12.12.2019 г.).

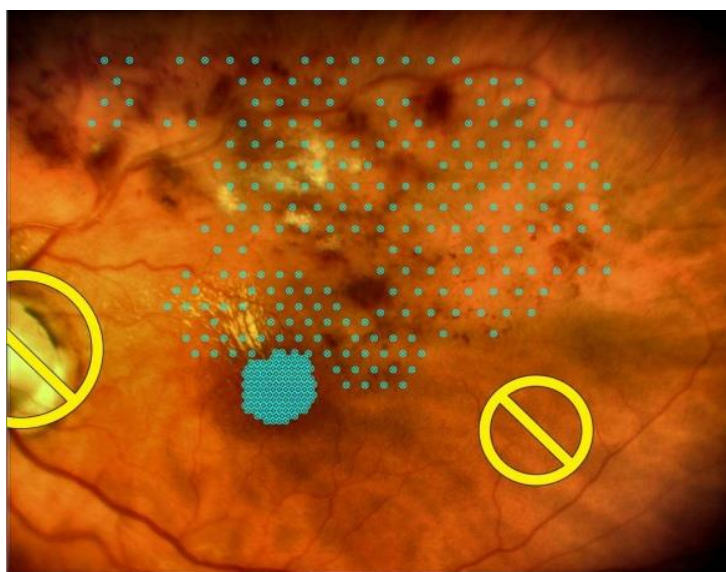


Рисунок 20 – План лечения при III типе МО вследствие окклюзии ветви ЦВС

Непосредственно после проведения лазерной операции всем пациентам назначали инстилляции нестероидных противовоспалительных препаратов по стандартной схеме.

Таким образом, предлагаемая технология комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, использующая два различных вида

вмешательств, обеспечивала возможность влияния на несколько звеньев патогенеза данного заболевания. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза способствовало снижению высоты и площади МО за счет уменьшения выработки VEGF и снижения сосудистой проницаемости. При этом, на фоне проводимой терапии, происходило постепенное рассасывание кровоизлияний, что улучшило условия для адекватной фокусировки и прицельного нанесения лазерных аппликатов. Лазерное лечение позволило стабилизировать состояние сетчатки после предварительной антиангиогенной терапии при помощи микроимпульсного лазерного воздействия (стимулирует продукцию PEDF, который является наиболее выраженным естественным ингибитором ангиогенеза) и позволило уменьшить риски развития неоваскулярных осложнений при помощи непрерывного лазерного воздействия.

Применение ОКТ-навигации в технологии лазерного лечения позволило усовершенствовать существующий традиционный подход к лечению макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС и определить дифференцированную тактику, в зависимости от типа МО для повышения клиничко-анатомических результатов лечения. При этом использование микроимпульсного лазерного воздействия с индивидуально подобранными параметрами обеспечило возможность безопасного лечения в фовеа, минимизировало риски повреждения окружающих тканей и структур, что явилось важным преимуществом разработанной технологии.

Изучению клиничко-анатомических результатов лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС с применением комбинированной технологии в сравнении с антиангиогенной монотерапией посвящена следующая глава диссертационного исследования.

## **Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МО ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦВС**

Данная глава посвящена оценке эффективности и безопасности разработанной технологии комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, а также определению показаний и противопоказаний для данной методики. Для решения данных задач было необходимо проанализировать результаты комплексного офтальмологического обследования пациентов в отдаленном периоде, провести анализ клинико-анатомических результатов лечения пациентов в клинических группах с применением комбинированной технологии и в сравнении с антиангиогенной монотерапией, определить особенности клинического течения после комбинированного лечения.

### **5.1 Анализ клинико-функциональных результатов лечения в клинических группах**

После проведения комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС по разработанной технологии в раннем послеоперационном периоде предполагаемых осложнений в виде гиперкоагуляции в зоне ретинальных геморрагий, образования видимых коагулятов в фовеа, функциональных скотом по данным микропериметрии не наблюдали ни в одном случае.

В позднем послеоперационном периоде у 3 пациентов (5,5%) отмечали развитие неоваскуляризации сетчатки в сроки наблюдения более 1 года, в связи с чем им был проведен сеанс секторальной лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС).

Резистентный МО наблюдали у 7 пациентов (12,9%), он определялся как отсутствие выраженной динамики после 4-х интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб. Из 7 пациентов с резистентным МО – 5 пациентам (9,2%) была произведена смена анти-VEGF препарата на афлиберцепт, 2

пациентам (3,7%) был введен интравитреальный имплант дексаметазона. При достижении показателя ЦТС 350 мкм и менее у данных пациентов им также было проведено комбинированное лазерное лечение.

У 6 пациентов (11,1%) наблюдали случаи рецидива МО в сроки 1-3 месяца после проведения сеанса лазерного лечения. 4 пациентам (7,4 %) был проведен дополнительный сеанс микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа, 2 пациентам (3,7%) – дополнительная инъекция препарата ранибизумаб с последующим сеансом микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа.

В основной группе в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения были получены следующие показатели МКОЗ и ЦТС (Таблица 8).

Таблица 8. Оценка показателей МКОЗ и ЦТС в динамике в основной группе

	до лечения	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
МКОЗ	0,38±0,13	0,59±0,14	0,68±0,13	0,72±0,14	0,75±0,14
ЦТС, мкм	574,2 ±113,6	366,4 ±112,9	305,5 ±112,1	287,2 ±111,9	241,5 ±108,2

В течение всего периода наблюдения в ходе проводимого лечения отмечено достоверное повышение остроты зрения ( $p < 0,05$ ) и достоверное снижение показателя ЦТС ( $p < 0,05$ ), наиболее статистически значимое улучшение показателя МКОЗ ( $p < 0,001$ ) и статистически значимое снижение показателя ЦТС ( $p < 0,001$ ) отмечали в срок 3 месяца после начала лечения.

Через 12 месяцев после начала лечения в основной группе были получены следующие результаты:

- для достижения клинического эффекта, достаточного для проведения комбинированного лазерного лечения потребовалось, в среднем,  $3,41 \pm 1,12$  инъекции препарата ранибизумаб (из них: 1 инъекция потребовалась 3 пациентам (5,5%), 2 инъекции – 4 пациентам (7,4%), 3 инъекции – 25 пациентам (46,3%), 4 инъекции – 15 пациентам (27,8%), 5 инъекций –



5 пациентам (9,2%), 6 инъекций – 1 пациенту (1,9%), 7 инъекции – 1 пациенту (1,9%);

- показатели МКОЗ существенно увеличились, в среднем на 0,33 (95%-ДИ от 0,19 до 0,47);

- показатели СЧ увеличились на фоне проведенного лечения в среднем на 1,6 дБ (95%-ДИ от 1,1 до 2,4);

- показатели ЦТС значительно снизились на фоне проводимого комбинированного лечения, в среднем на 323,1 мкм (95%-ДИ от 251,9 до 503,5), выраженное снижение данного показателя отмечалось на фоне проведения антиангиогенной терапии;

- показатели ЦТХ незначительно снизились на фоне проводимого комбинированного лечения в среднем на 10,1 мкм (95%-ДИ от 8,3 до 11,9)

Далее были сопоставлены функциональные и морфометрические показатели у пациентов с I и II типом МО после проведенного лечения (Таблица 9).

Таблица 9. Сравнение функциональных и морфометрических показателей у пациентов с I и II типами МО в основной группе после проведенного лечения

Показатели	I тип МО	II тип МО
МКОЗ	0,72±0,17	0,73±0,16
СЧ, дБ	22,8±1,7	22,9±2,1
ЦТС, мкм	242,3±107,9	246,1±111,5
ЦТХ, мкм	208,1±18,8	210,4±19,5

В ходе анализа данных статистически значимых отличий между результатами лечения при I и II типах МО не было обнаружено ( $p>0,05$ ).

В ходе выполнения ОКТ-А высокого разрешения по протоколу HD Angio Retina 6×6 были сравнены показатели плотности капилляров в ПСС и ГСС до и после проведенного лечения (Таблица 10).

Таблица 10. Показатели плотности капилляров в сплетениях до и после лечения

Локализация	До лечения	После лечения
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %		
общая	47,51±4,73	46,01 ± 5,33
пораженная гемисфера	47,33±3,71	45,93 ± 4,99
интактная гемисфера	48,55±3,42	47,41± 5,05
парафовеа	49,31±4,81	47,37± 5,81
височный	48,46±5,31	46,93 ± 6,61
верхний	47,85±5,02	47,13 ± 6,85
носовой	47,11±5,89	46,74 ± 6,71
нижний	48,69±5,13	46,82 ± 7,23
Плотность сосудов в глубоком сосудистом сплетении, %		
общая	48,11 ±4,98	47,84 ± 6,01
пораженная гемисфера	47,57±4,66	47,01± 5,32
интактная гемисфера	49,66±4,75	48,83 ± 4,91
парафовеа	49,98±5,81	48,28 ± 5,92
височный	47,29±6,24	46,84 ± 6,89
верхний	47,02±7,12	46,28 ± 7,30
носовой	49,87±6,15	48,91 ± 7,20
нижний	48,15±7,06	47,81 ± 7,08

В результате анализа выявлено незначительное снижение показателей плотности в ПСС и ГСС через 12 месяцев после начала лечения, которое не являлось статистически значимым ( $p>0,05$ )

С помощью протокола HD Angio Disc 4,5×4,5 ОКТ-А были оценены показатели плотности капилляров в РПС, а также толщина СНВС до и после лечения (Таблица 11).

Таблица 11. Показатели плотности капилляров в РПС и толщина СНВС до и после лечения.

	До лечения	После лечения
Плотность сосудов в РПС, %	49,37±3,82	48,17± 4,21
СНВС, мкм	108,61±5.81	103,25± 5,86

Также выявлено незначительное снижение показателя плотности сосудов в РПС через 12 месяцев после начала лечения, снижение толщины СНВС, которые не являлись статистически значимым ( $p>0,05$ ). Указанный эффект, по-видимому, может быть связан с тем, что при хронической форме окклюзии ветви ЦВС происходит повреждение внутренних слоев сетчатки, снижается ее потребность в кислороде, что в конечном итоге, снижает приток крови к ПСС, РПС, плотность сосудов уменьшается, и, как следствие, происходит снижение толщины СНВС [160, 195, 217]

Также с целью оценки эффективности разработанной технологии лазерного лечения были исследованы функциональные (МКОЗ, СЧ) и морфометрический (ЦТС) показатели в сроки 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения (Таблица 12).

Таблица 12. Показатели МКОЗ, ЦТС и СЧ в динамике после проведенного лазерного лечения

Показатель	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	p- value
	1	2	3	
МКОЗ	0,67±0,14	0,71±0,14	0,73±0,14	1-2 >0,05 1-3 <0,05
ЦТС, мкм	311,9±114,5	289,9±110,5	266,5±107,6	1-2 >0,05 1-3 <0,05
СЧ, дБ	22,3±1,6	22,8±1,6	23,1±1,5	1-2 >0,05 1-3 <0,01

После проведенного лазерного лечения по разработанной технологии к сроку 6 месяцев отмечали статистически значимое улучшение показателей МКОЗ и СЧ, а также статистически значимое снижение показателя ЦТС, что свидетельствует об эффективности данной методики лечения.

В группе сравнения после лечения в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения были получены следующие показатели МКОЗ и ЦТС, которые представлены в таблице 13.

Таблица 13. Оценка показателей МКОЗ и ЦТС в динамике в группе сравнения

	до лечения	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
МКОЗ	0,35±0,14	0,58±0,14	0,64±0,14	0,69±0,15	0,72±0,15
ЦТС, мкм	583,3±121,7	371,1±116,3	327,5 ±111,5	301,3 ±109,3	279,7 ±108,4

В течение всего периода наблюдения отмечено достоверное повышение остроты зрения ( $p < 0,05$ ) и достоверное снижение показателя ЦТС ( $p < 0,05$ ), наиболее статистически значимое улучшение показателя МКОЗ ( $p < 0,001$ ) и статистически значимое снижение показателя ЦТС ( $p < 0,001$ ) отмечалось в срок 3 месяца после начала лечения.

В отдаленном периоде через 12 месяцев после начала лечения в группе сравнения нами были получены следующие результаты:

- для достижения стабилизации клинического эффекта потребовалось, в среднем,  $4,36 \pm 1,21$  инъекции препарата ранибизумаб;
- показатели МКОЗ увеличились в среднем на 0,32 (95%-ДИ от 0,17 до 0,49)
- показатели ЦТС снизились в среднем на 315,8 мкм (95%-ДИ от 258,3 до 511,2)

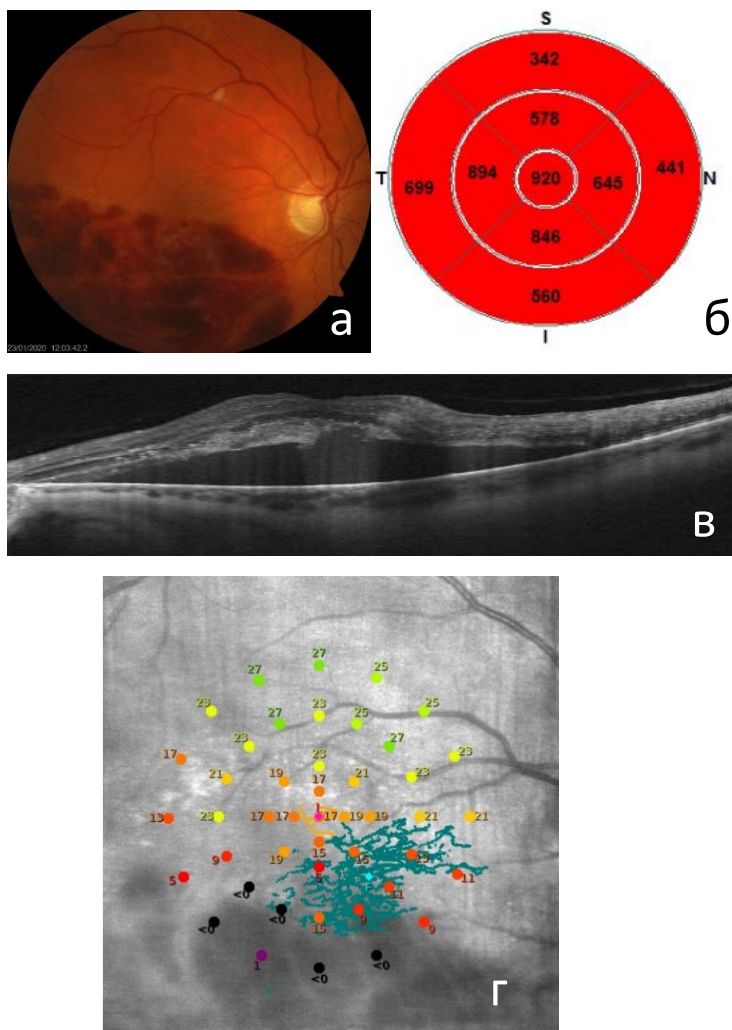
Таким образом, в основной группе пациентов, которым выполняли комбинированное лечение по разработанной технологии, потребовалось проведение меньшего количества интравитреальных инъекций препарата

ранибизумаб ( $3,41 \pm 1,12$ ), в отличие от группы сравнения ( $4,36 \pm 1,21$ ),  $p < 0,001$ , для достижения стабильного клинического эффекта. Показатели улучшения функционального результата в виде динамики показателей МКОЗ – в основной группе ( $0,75 \pm 0,14$ ) и в группе сравнения ( $0,72 \pm 0,15$ ),  $p=0,31$ , и ЦТС – в основной группе ( $241,5 \pm 108,2$ ) и в группе сравнения ( $279,7 \pm 108,4$ ),  $p=0,08$ , через 12 месяцев после начала лечения в клинических группах были сопоставимы.

## **5.2 Примеры применения разработанной технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки**

Возможность эффективного использования разработанной комбинированной технологии для лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС иллюстрируется следующими клиническими примерами:

*Клинический пример №1:* Пациентка К., 52 лет, обратилась с жалобами на снижение остроты зрения правого глаза на протяжении последних 3 месяцев, лечилась амбулаторно по месту жительства с незначительным положительным эффектом. В результате проведенного обследования установлен диагноз: ОД – Окклюзия ниже-височной ветви ЦВС, осложненная МО. Острота зрения с коррекцией составила 0,05 н/к. При осмотре глазного дна отмечалось умеренное расширение и извитость ниже-височной ветви ЦВС, множественные интратетинальные геморрагии, отек с захватом фовеа. По данным ОКТ определен кистозный отек с отслойкой нейросенсорной сетчатки с максимальной толщиной сетчатки в зоне отека до 920 мкм, что соответствует II типу МО.



а – фото глазного дна;

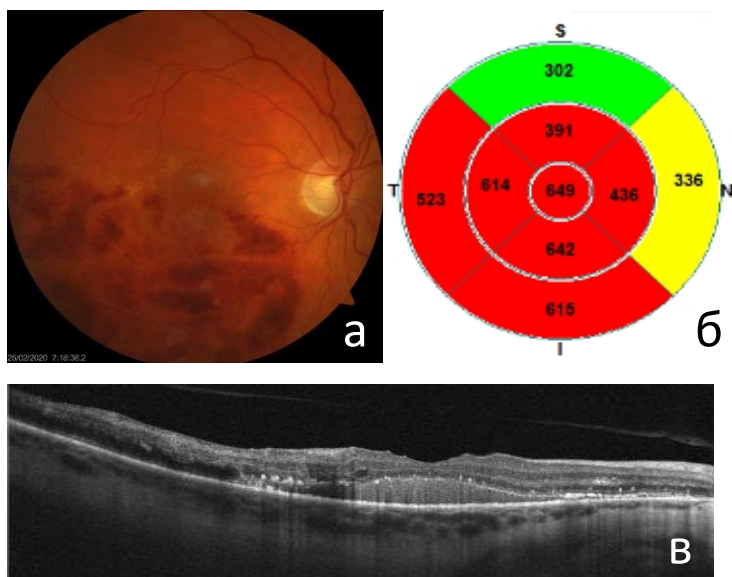
б – карта толщины сетчатки;

в – Cross line;

г – данные микропериметрии

Рис. 21 – Исходные данные исследований пациентки до лечения

Пациентка была пролечена по разработанной технологии. До достижения ЦТС сетчатки менее 350 мкм потребовалось 3 последовательные интравитреальные инъекции препарата ранибизумаб:

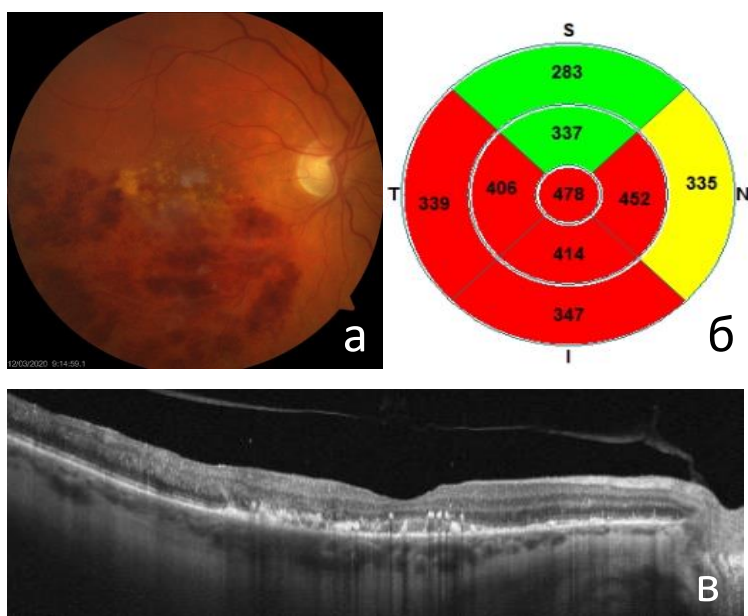


а – фото глазного дна;

б – карта толщины сетчатки;

в – Cross line

Рисунок 22 – Данные исследований пациентки после 1-ой инъекции

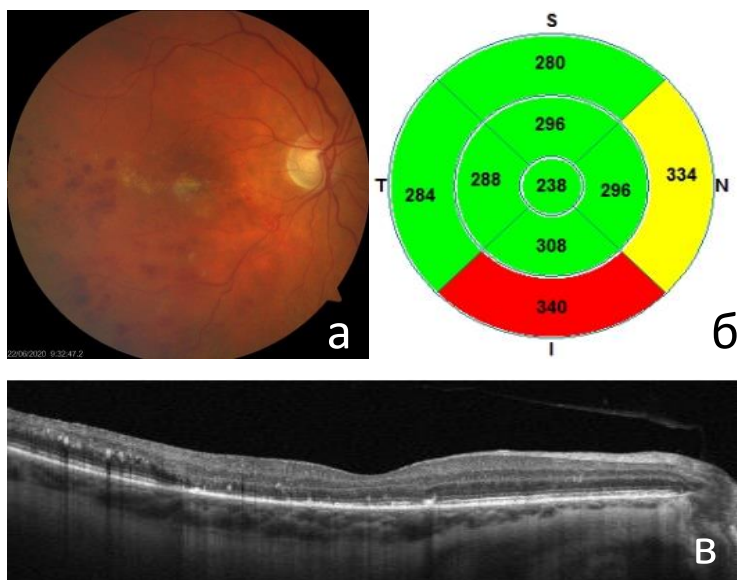


а – фото глазного дна;

б – карта толщины сетчатки;

в – Cross line

Рисунок 23 – Данные исследований пациентки после 2-ой инъекции



а – фото глазного дна;

б – карта толщины сетчатки;

в – Cross line

Рисунок 24 – Данные исследований пациентки после 3-ей инъекции

Далее проводили комбинированное лазерное лечение на основе ОКТ-навигации.

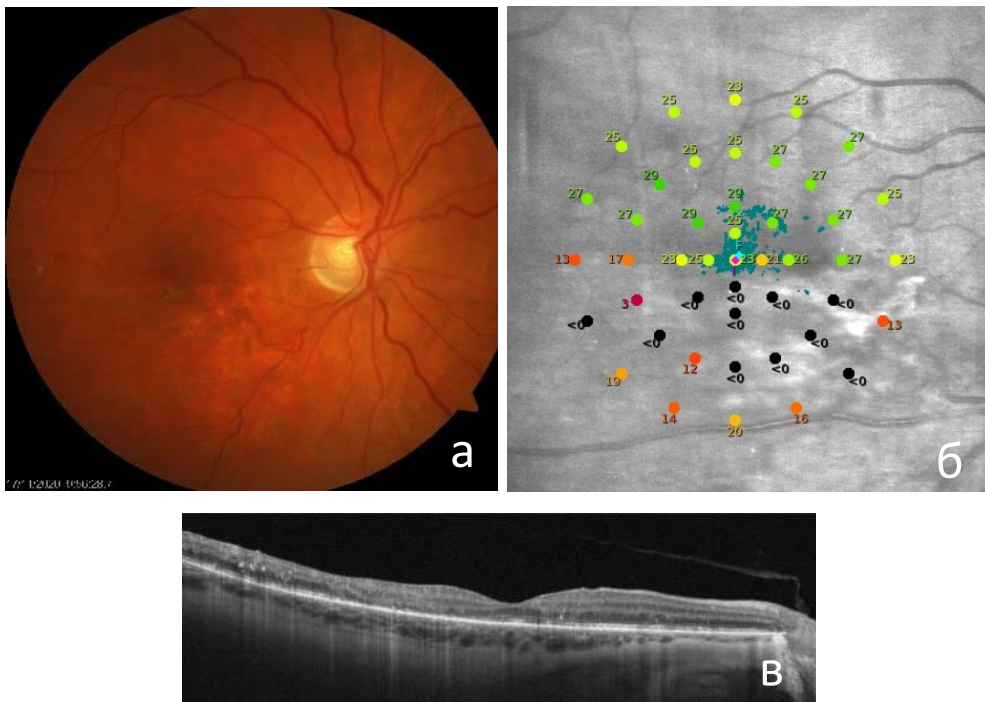
В области пораженной ветви ЦВС в зонах ишемии и отека, распространяющихся от сосудистых аркад до фовеа, была проведена лазерная коагуляция со следующими параметрами: диаметр пятна – 100 мкм, экспозиция – 0,05 с, мощность – 140-180 мВт. Тестирование микроимпульсного режима выполняли по верхней сосудистой аркаде, в результате по данным исследования АФ визуализировались все аппликаты, нанесенные во время тестирования с мощностью 1,4 Вт и более. Лазерное лечение в микроимпульсном режиме было проведено в фовеа с подобранной мощностью 1,3 Вт.





Рисунок 25 – План лечения

Через 6 месяцев после лазерного лечения острота зрения на правом глазу составила 0,6. По данным ОКТ, толщина сетчатки уменьшилась, сохранились единичные кисты в макуле. При офтальмоскопии в фовеа появления участков хориоретинальной атрофии после лазерного лечения отмечено не было.



а – фото глазного дна;

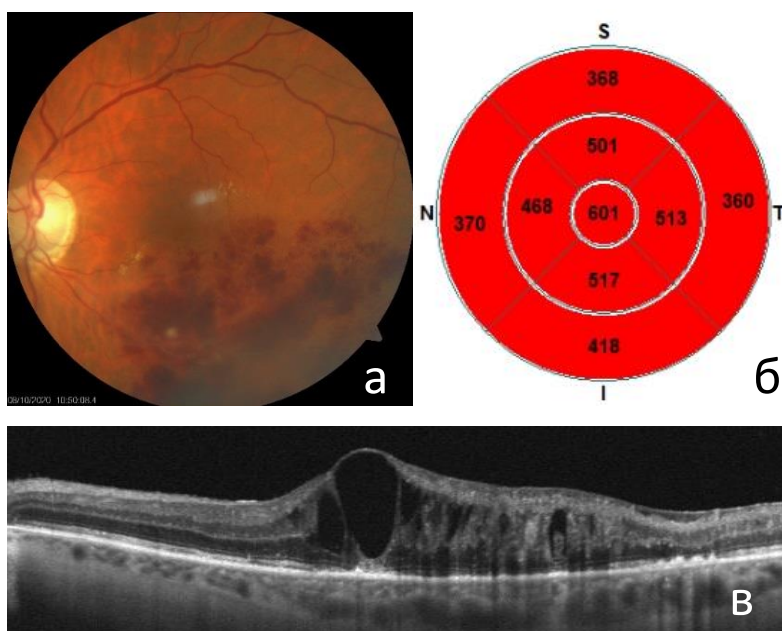
б – интерполированная карта СЧ;

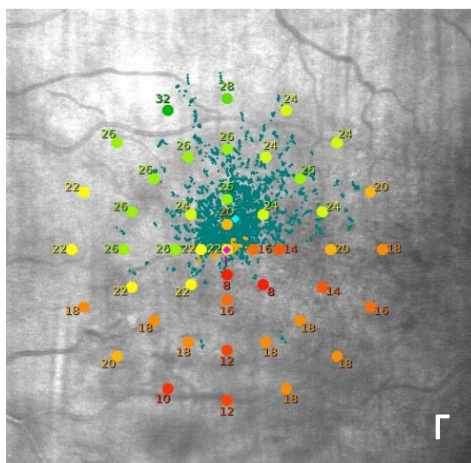
в – Cross line

Рисунок 26 – Данные исследований пациентки через 6 месяцев после этапа лазерного лечения

Общий срок наблюдения пациентки составил 1 год 4 месяца. Таким образом, пациентке не потребовалось дополнительного введения ингибиторов ангиогенеза после лазерного лечения, в указанные сроки не наблюдалось формирования эпиретинального фиброза и рефрактерного макулярного отека, а также развития неоваскулярных осложнений.

*Клинический пример №2:* Пациентка Р., 70 лет, обратилась с жалобами на снижение зрения левого глаза, отмеченное около 3-х месяцев назад, лечилась амбулаторно по месту жительства с незначительным положительным эффектом. В результате проведенного обследования установлен диагноз: OS – Оклюзия ниже-височной ветви ЦВС, диффузный макулярный отек, начальная возрастная катаракта. Исходная острота зрения с коррекцией составила 0,3 н/к. При осмотре глазного дна отмечалось умеренное расширение и извитость ниже-височной ветви ЦВС, множественные интравитреальные геморрагии, отек с захватом фовеа. По данным ОКТ определялся кистозный отек с максимальной толщиной сетчатки в зоне отека до 601 мкм, что соответствовало I типу МО.





а – фото глазного дна;

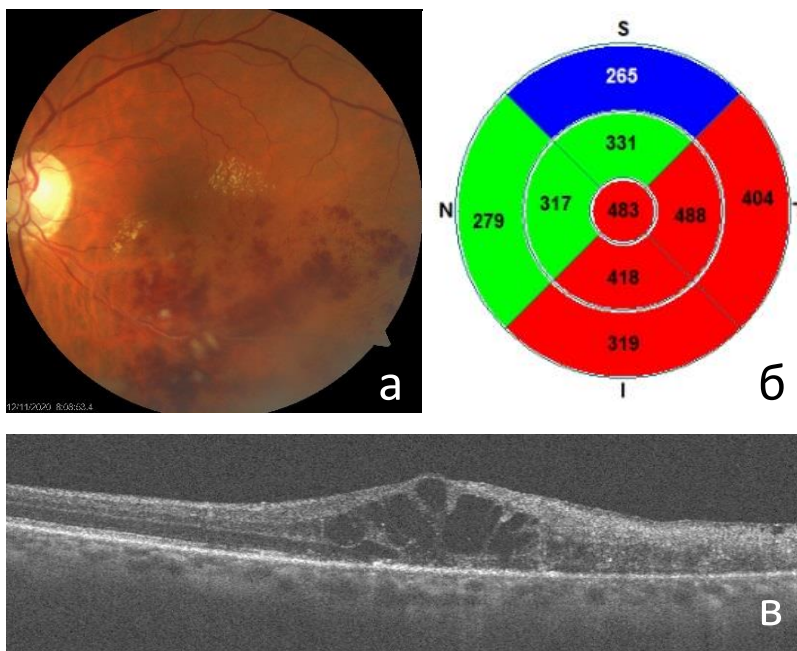
б – карта толщины сетчатки;

в – Cross line

г – данные микропериметрии

Рисунок 27 – Исходные данные пациентки до лечения

До достижения уровня ЦТС сетчатки менее 350 мкм потребовалось 3 последовательные интравитреальные инъекции препарата ранибизумаб:

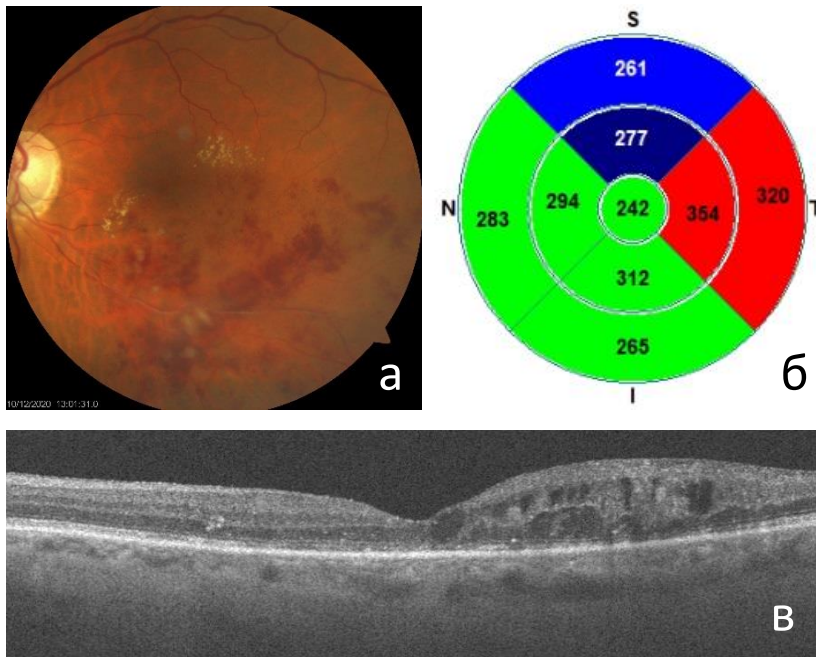


а – фото глазного дна;

б – карта толщины сетчатки;

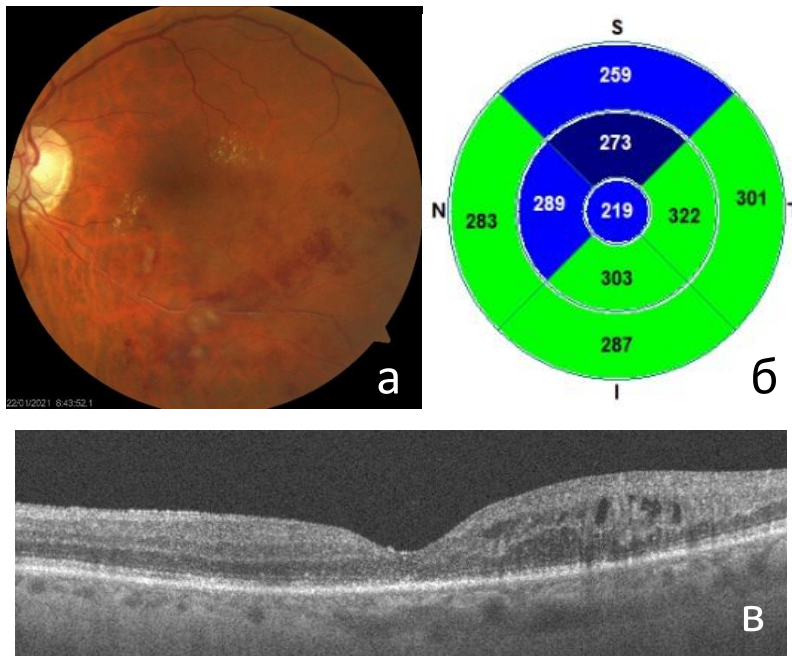
в – Cross line

Рисунок 28 – Данные исследований пациентки после 1-ой инъекции



- а – фото глазного дна;
- б – карта толщины сетчатки;
- в – Cross line

Рисунок 29 – Данные исследований пациентки после 2-ой инъекции



- а – фото глазного дна;
- б – карта толщины сетчатки;
- в – Cross line

Рисунок 30 – Данные исследований пациентки после 3-ей инъекции

Далее проводили комбинированное навигационное лазерное лечение.

В области пораженной ветви ЦВС в зонах ишемии и отека, распространяющихся от сосудистых аркад до фовеа, выполнили лазерную коагуляцию со следующими параметрами: диаметр пятна – 100 мкм, экспозиция – 0,05 с, мощность – 120-150 мВт. Тестирование микроимпульсного режима провели по нижней сосудистой аркаде, в результате по данным исследования АФ визуализировались все аппликаты, нанесенные во время тестирования с мощностью 1,8 Вт и более. Лазерное лечение в селективном и эффективном диапазоне энергетических параметров микроимпульсного режима было проведено в фовеа с подобранной мощностью 1,7 Вт.

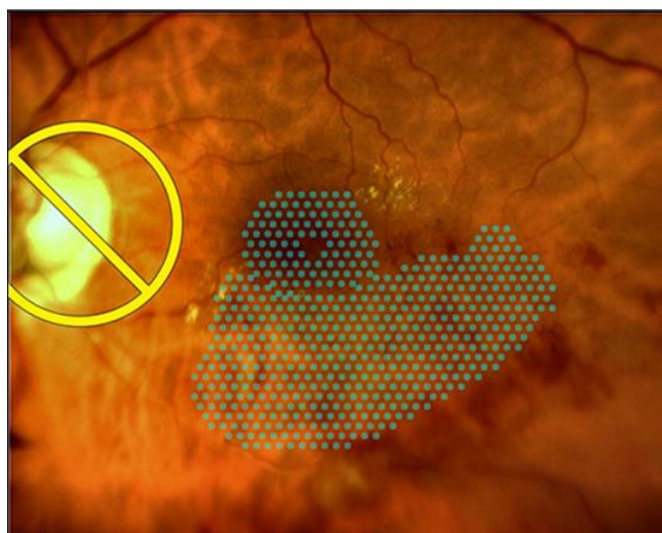
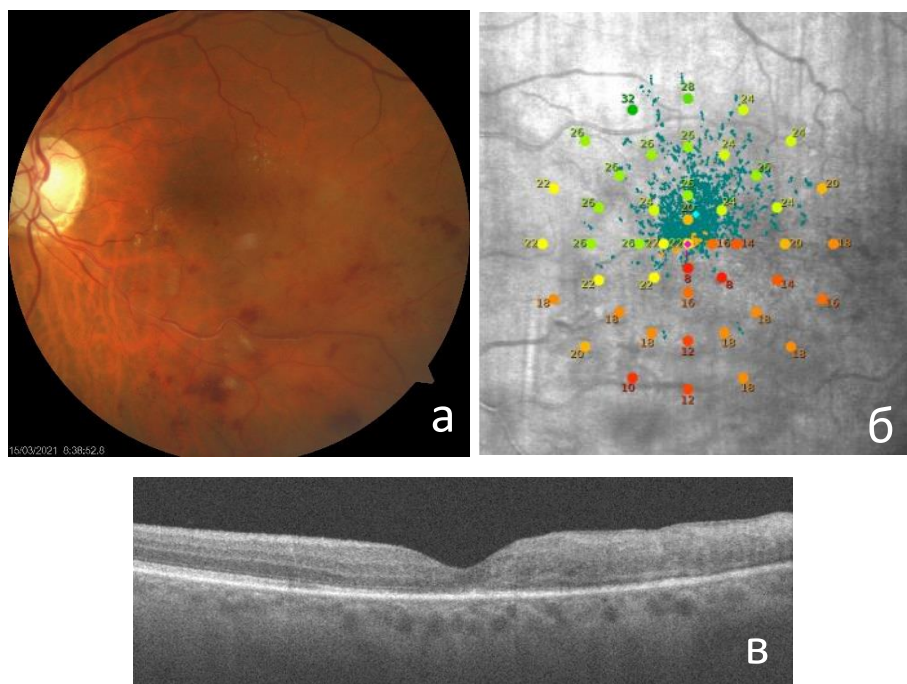


Рисунок 31 – План лечения

Через 6 месяцев после лазерного лечения острота зрения на правом глазу повысилась до 0,7. По данным ОКТ, толщина сетчатки уменьшилась, сохранялись единичные кисты в макуле. При офтальмоскопии в фовеа участки хориоретинальной атрофии после лазерного лечения не определялись.



- а – фото глазного дна;
- б – интерполированная карта СЧ;
- б – Cross line

Рисунок 32 – Данные исследований пациентки через 6 месяцев после этапа лазерного лечения

Общий срок наблюдения составил 1 год 3 месяца. В результате проведенного лечения, пациентке не потребовалось дополнительного введения ингибиторов ангиогенеза после лазерного этапа, в отдаленном периоде не отмечено формирования эпиретинального фиброза и рефрактерного макулярного отека, а также развития неоваскулярных осложнений.

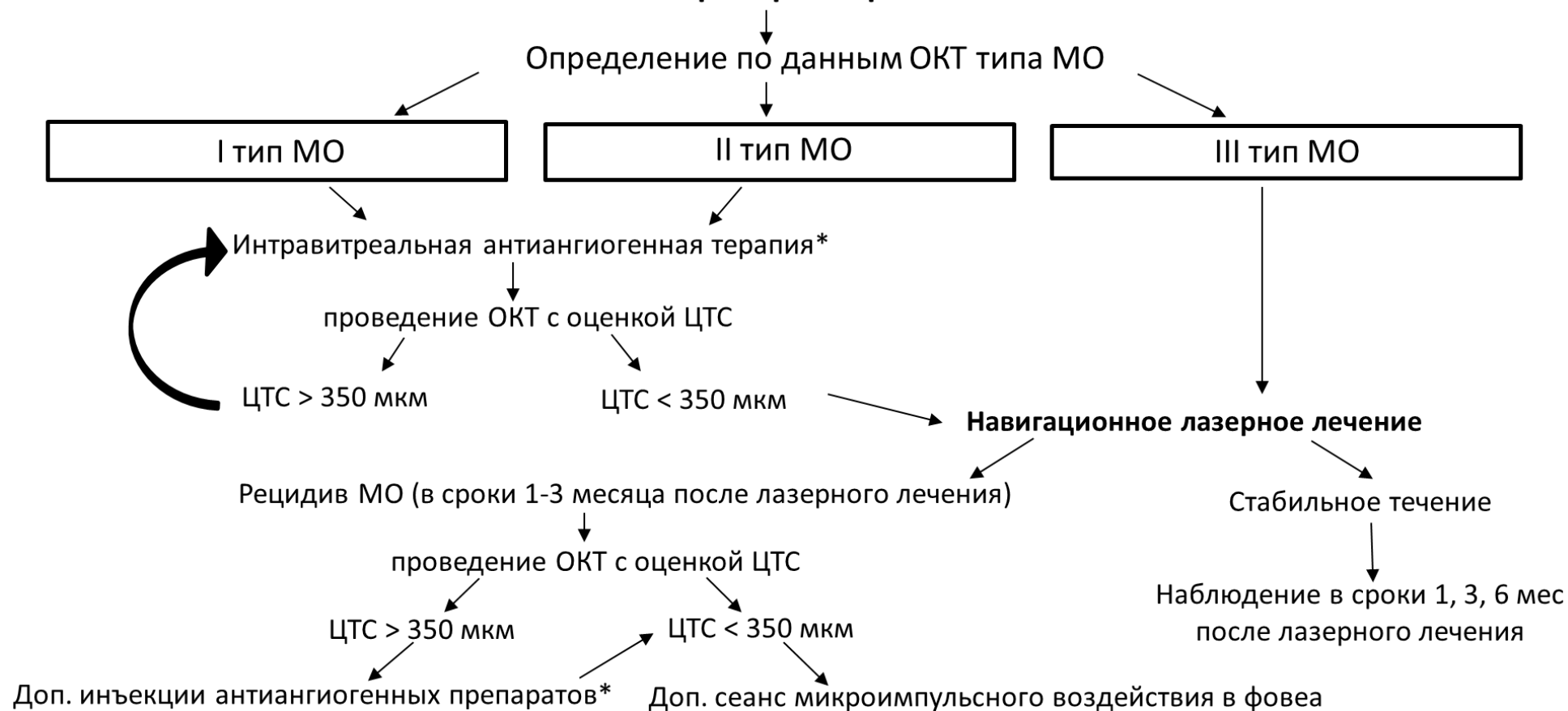
### **5.3 Определение показаний и противопоказаний к разработанной технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС**

В клинической практике макулярный отек вследствие окклюзии ветви ЦВС имеет различную степень выраженности, что по-разному оказывает влияние на течение и исход проводимого лечения. В связи с этим, нами определены показания к проведению комбинированного воздействия с учетом

особенностей морфометрических изменений в макулярной зоне, которые выявляются при проведении ОКТ. Подобный дифференцированный подход при выборе метода лечения в составе комбинированной технологии, в зависимости от выявленных изменений по данным ОКТ, можно представить в виде лечебно-диагностического алгоритма пошагового обследования и лечения пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС (Рисунок 33).

Всем пациентам с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, в дополнение к стандартному офтальмологическому обследованию, проводится комплекс специальных исследований для прицельной структурной и морфометрической оценки макулярной зоны, включающий ОКТ, ОКТ-А и компьютерную микропериметрию. Затем, посредством ОКТ, определяют тип МО. Первым этапом для пациентов с I и II типом МО проводится антаңгиогенная терапия. Через 2 недели после инъекции пациентам выполняется ОКТ, с помощью которой оценивается ЦТС в пределах схемы ETDRS: если ЦТС составляет более 350 мкм, то через 1 месяц после проведения инъекции дополнительно интравитреально вводят 0,05 мл ранибизумаба. Если через 2 недели после повторной (второй) инъекции ЦТС составляет более 350 мкм, то указанную последовательность действий повторяется до достижения ЦТС 350 мкм и менее. При снижении ЦТС до 350 мкм и менее, проводится навигационное лазерное воздействие. При выявлении по данным ОКТ III типа МО сразу выполняется навигационное лазерное воздействие, без предшествующей ангиангиогенной терапии. В случае рецидива МО, по данным ОКТ, в сроки 1-3 месяца после этапа навигационного лазерного воздействия, при наличии показателя ЦТС менее 350 мкм, проводится микроимпульсное лазерное воздействие в фовеа; при наличии показателя ЦТС более 350 мкм, проводится одна или несколько интравитреальных инъекций анти-VEGF препарата с последующим микроимпульсным лазерным воздействием в фовеа. При стабильном течении заболевания после этапа навигационного лазерного воздействия наблюдение осуществляется в сроки 1, 3 и 6 месяцев после проведения данного этапа.

**Проведение специализированных методов исследования: ОКТ, ОКТ-А, компьютерная микропериметрия**



*\*При отсутствии улучшения зрения и/или анатомических параметров сетчатки в течение одного месяца после последней инъекции антиангиогенную терапию следует прекратить*

Рисунок 33 – Лечебно-диагностический алгоритм при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС



Таким образом, исходя из 5 задачи диссертационного исследования, были определены показания и разработан лечебно-диагностический алгоритм для целенаправленного обследования и лечения пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, обеспечивающий комплексный поэтапный подход к ведению данных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окклюзии ретинальных вен являются второй наиболее часто встречаемой сосудистой патологией сетчатки после диабетической ретинопатии. Развитие макулярного отека (МО), как правило, является главной причиной снижения зрения у больных с данной патологией. Антиангиогенная терапия играет решающую роль в лечении МО, ассоциированного с окклюзией ветви ЦВС, тем не менее, у ряда пациентов отмечается персистирующий или рецидивирующий МО даже после повторного введения анти-VEGF препаратов. Что касается рецидива МО в случаях окклюзии ветви ЦВС, в одном из исследований по анализу результатов флюоресцентной ангиографии (ФАГ) было выявлено, что степень макулярной ишемии была связана с рецидивом МО после антиангиогенной терапии [257]. Формирование ишемических зон, ассоциированных с увеличением экспрессии VEGF, способствует усугублению тяжести течения МО и обуславливают его переход в рецидивирующую или хроническую формы.

Общие сосудистые изменения при РВО, такие как зоны капиллярной неперфузии, отчетливо визуализируются с помощью ФАГ, но специфическая оценка сосудистой сети на каждом уровне капиллярных сплетений при помощи данного метода не представляется возможной. В отличие от ФАГ, метод оптической когерентной томографии в ангио-режиме (ОКТ-А) позволяет неинвазивно детально визуализировать и дифференцировать ПСС и ГСС, и, соответственно, выявлять микрососудистые аномалии на различных уровнях [219].

На протяжении многих десятилетий лазерное лечение было общепринятым методом при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Проведенные Prasad P. et al. (2010) исследования продемонстрировали положительную корреляционную связь между участками неперфузии, неподвергнутым лазерному воздействию с МО и степенью неоваскуляризации

[203]. Оставшиеся интактными (необработанные лазером) участки ретиальной неперфузии могут являться источником постоянной продукции VEGF, приводящей к рецидиву МО после антиангиогенной терапии. Установлено, что при применении непрерывного лазерного излучения в надпороговом режиме происходит разрушение неперфузируемых зон сетчатки и уменьшение экспрессии вазопротрофиеративных факторов, также увеличивается обмен между хориоидеей и сетчаткой. Это способствует оттоку жидкости через сосудистую оболочку и приводит к уменьшению ретиального отека. Таким образом, лазерное воздействие на области неперфузии способствует снижению продукции VEGF и тем самым позволяет уменьшить количество необходимых инъекций анти-VEGF препаратов.

После разработки препаратов, ингибирующих фактора роста эндотелия сосудов и активного их внедрения в широкую клиническую практику, лазерное лечение рассматривается в качестве метода второй линии у пациентов с отеком, устойчивым к фармакологическому лечению или у пациентов, отказавшихся от интравитреальных инъекций. При применении лазерного воздействия в надпороговом режиме формируется хориоретиальная спайка, неизбежно приводящая к появлению микроскотом и снижению светочувствительности. В связи с этим при лечении данного заболевания, особенно при локализации патологического процесса в фовеа, предпочтительнее применять максимально щадящие методы, а именно лазерное воздействие в микроимпульсном режиме [100]. Использование данного режима позволяет избирательно воздействовать на РПЭ с минимальным повреждением прилежащих структур [25, 26, 36]. Установлено, что при применении лазерного излучения в микроимпульсном режиме в зоне воздействия наблюдается пролиферация и миграция клеток пигментного эпителия, в результате восстанавливается их наносная и барьерная функция, что опосредовано способствует улучшению микроциркуляции в данной области [18].

Одним из перспективных подходов в повышении эффективности и безопасности лазерного лечения является использование навигационной технологии, обеспечивающей возможность выполнения прицельного топографически-ориентированного воздействия, базирующегося на данных оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-А при различной патологии макулярной области [12, 28, 32].

В связи с необходимостью дальнейшего усовершенствования существующих подходов лечения при данной патологии была сформулирована цель настоящего исследования – разработать технологию комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигации и мультимодальной визуализации в сравнении с монотерапией препаратом ранибизумаб.

Для выполнения поставленной цели было необходимо определить изменения функционально-морфометрических показателей, полученных с помощью современного комплекса специализированных исследований, а также выявить прогностические критерии улучшения зрительных функций у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви ЦВС; разработать диагностический этап технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС с учетом данных мультимодальной визуализации; разработать лазерно-хирургический этап технологии комбинированного лечения, включающий антиангиогенную терапию и навигационное лазерное воздействие в непрерывном и микроимпульсном режимах; провести анализ результатов комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС в сравнении с монотерапией препаратом ранибизумаб; определить показания и противопоказания к разработанной технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви ЦВС.

Всем пациентам основной группы проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее стандартные, а также специальные методы исследования, включая: ОКТ, ОКТ-А, исследование АФ,

цифровую фоторегистрацию глазного дна и компьютерную микропериметрию. На основании современного диагностического комплекса были разработаны оценочные методики для объективного изучения микроструктурных изменений в макулярной зоне, что соответствует данным литературы [179, 183, 226].

При офтальмоскопии глазного дна были отмечены характерные признаки окклюзии ветви ЦВС, такие как интравитреальные кровоизлияния (геморрагии в виде «языков пламени», точечные или штрихообразные кровоизлияния в слоях сетчатки), расширенные, извитые вены сетчатки, диффузный макулярный отек, твердые экссудаты, «ватобразные» очаги. По локализации в 61% случаев (33 глаза) определялась окклюзия верхне-височной ветви, в 39% (21 глаз) – окклюзия нижне-височной ветви ЦВС. Фоторегистрацию глазного дна, в дополнение к офтальмоскопии, осуществляли с целью сравнительного контроля течения патологического процесса по цифровым ретинальным изображениям до и в ходе лечения.

При проведении ОКТ и ОКТ-А сравнительный анализ полученных результатов проводили с контрольной группой, в которую вошли 50 добровольцев без грубой офтальмологической патологии, они были сопоставимы с пациентами основной группы по возрасту, с остротой зрения 0,9-1,0. По данным ОКТ, ЦТС в фовеа в основной группе в среднем составила  $574,2 \pm 113,6$  мкм, в контрольной группе –  $246 \pm 19$  мкм ( $p < 0,001$ ). ЦТХ в фовеа в основной группе в среднем составила  $215,9 \pm 31,8$  мкм, в контрольной группе –  $205,5 \pm 42,1$  мкм ( $p < 0,002$ ). Также по данным ОКТ в основной группе было выделено III типа МО: I тип – кистовидный МО (21 глаз – 39%), II тип – сочетание кистовидных полостей с отслойкой нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне (29 глаз – 54%), III тип – отслойка нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне в сочетании с утолщением слоев сетчатки и единичными кистами (4 глаза – 7%).

В ходе проведения ОКТ-А были оценены показатели плотности капилляров в ПСС и ГСС: общая плотность, плотность в пораженной и

интактной гемисферах, и в парафовеа по сегментам – верхнем, нижнем, носовом и височном, а также сосудистая плотность в РПС и толщина СНВС. В результате анализа данных было отмечено снижение плотности сосудов в основной группе, преимущественно в глубоком сосудистом сплетении, также было выявлено снижение сосудистой плотности в РПС и снижение толщины СНВС в основной группе по отношению к группе контроля ( $p < 0,05$ ). С помощью ОКТ-А были выявлены зоны сосудистой ишемии, их локализация и распространенность.

Данные первичного обследования пациентов сравнительной группы монотерапии препаратом ранибизумаб оценивали ретроспективно в ходе работы с медицинской документацией. МКОЗ, в среднем по группе составляла,  $0,35 \pm 0,14$ . ЦТС, в среднем, составила  $583,3 \pm 121,7$  мкм.

Для определения диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации был проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А в основной группе до лечения. Получена сильная прямая корреляционная связь между показателями СЧ и плотностью сосудов в сплетениях, что указывает на важность проведения на дооперационном уровне таких исследований, как компьютерная микропериметрия и ОКТ-А для оценки исходного статуса пациента и прогнозирования функционального исхода заболевания.

В ходе проведения ROC-анализа было установлено, что наиболее информативным показателем прогноза позитивного функционального исхода МО вследствие окклюзии ветви ЦВС является плотность сосудов ГСС в пораженной гемисфере (AUC 0,842). Оптимальный порог показателя плотности сосудов ГСС в пораженной гемисфере, который позволяет прогнозировать неблагоприятный исход МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, составил  $\leq 47,13\%$ .

Выявленный в ходе диагностического этапа по данным ОКТ тип МО определял дальнейшую тактику лечения. При I и II типах МО вследствие

окклюзии ветви ЦВС первым этапом лечения проводили антиангиогенную терапию – интравитреальное введение 0,05 мл ранибизумаба. Через 2 недели после инъекции выполняли ОКТ, с помощью которого оценивали ЦТС в пределах схемы ETDRS: если ЦТС составляла более 350 мкм, то через 1 месяц после проведения инъекции дополнительно интравитреально вводили 0,05 мл ранибизумаба. Если через 2 недели после дополнительной инъекции ЦТС составляла более 350 мкм, то указанную последовательность действий повторяли до снижения показателя ЦТС менее 350 мкм. По достижению «целевого уровня» ЦТС проводили навигационное лазерное лечение.

При III типе МО сразу переходили к этапу навигационного лазерного воздействия, без предшествующей ангиангиогенной терапии.

Лазерно-хирургический этап исследования состоял из разработки технологии навигационного лазерного лечения, представляющего собой сочетание лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки» и микроимпульсного лазерного воздействия.

Для определения индивидуальных энергетических параметров, необходимых для лечения в микроимпульсном режиме, проводили тестирование с длительностью микроимпульса – 50 мкс, интервалом между импульсами – 2000 мкс, длительностью пакета – 10-30 мс, количеством импульсов в пакете – 5-15, диаметром пятна – 100 мкм, мощностью в диапазоне от 0,4 до 1,9 Вт, длиной волны – 577 нм. Аппликаты наносили группами по три тестовых аппликата с различной экспозицией и мощностью на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады. После тестирования всем пациентам проводили исследование коротковолновой АФ, данный метод наиболее чувствителен для выявления слабых термических повреждений РПЭ при использовании микроимпульсного режима. Далее выбирали видимые на АФ аппликаты, нанесенные с минимальными энергетическими параметрами, устанавливали их в выбранные паттерны и проводили лечение.

Перед началом лазерного лечения проводили ОКТ-А для определения зон отека и ишемии сетчатки, далее выполняли цветную фотографию глазного дна на НЛУ. Используя встроенное программное обеспечение установки, накладывали и сопоставляли цифровые изображения ОКТ-А с цветной фотографией глазного дна.

Применение топографически-ориентированного подхода, согласно предложенной нами технологии, заключалось в следующем: в зонах отека и ретинальной ишемии от области аркад до фовеа, выявленных по данным ОКТ-А, планировали проведение лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки», выбирали паттерны в программном обеспечении НЛУ, их располагали в шахматном порядке на расстоянии 1,5-2 диаметра коагулята друг от друга. При лечении в данном режиме использовали следующие параметры: диаметр пятна лазерного излучения – 100-200 мкм, экспозиция – 0,05-0,1 с, мощность – 80-300 мВт. При наличии отека и отслойки нейросенсорной сетчатки в фовеа, выявленных по данным ОКТ-А, лечение проводили в микроимпульсном режиме, используя предварительно подобранные энергетические параметры.

Изучение эффективности и безопасности технологии комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, а также сравнительную оценку с монотерапией препаратом ранибизумаб проводили на основе исследования клинико-анатомических результатов лечения и частоты осложнений в клинических группах. Выполняли анализ показателей МКОЗ и ЦТС в динамике в основной группе и группе сравнения. Также определялось среднее количество интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб, выполненных в течение 1 года в исследуемых группах.

После проведенного комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС по разработанной технологии в раннем послеоперационном периоде осложнений ни в одном случае не наблюдалось, в позднем послеоперационном периоде у 3 пациентов (5,5%) отмечалось развитие неоваскуляризации сетчатки в сроки наблюдения более 1 года, им



был проведен сеанс секторальной ЛКС. Резистентный МО наблюдался у 7 пациентов (12,9%) и определялся как отсутствие выраженной динамики после проведения 4-х инъекций препарата ранибизумаб. Из 7 пациентов с резистентным МО – 5 пациентам (9,2%) была произведена смена анти-VEGF препарата с ранибизумаба на афлиберцепт, 2 пациентам (3,7%) был введен имплант дексаметазона. По достижению показателя ЦТС 350 мкм и менее у данных пациентов, им также было проведено комбинированное лазерное лечение. У 6 пациентов (11,1%) наблюдались случаи рецидива МО в сроки 1-3 месяца после сеанса лазерного лечения: 4 пациентам (7,4%) был проведен дополнительный сеанс микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа, 2 пациентам (3,7%) – дополнительная инъекция препарата ранибизумаб с последующим сеансом микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа.

При выполнении ОКТ-А в основной группе через 12 месяцев после начала комбинированного лечения отмечалось незначительное снижение сосудистой плотности в ГСС, ПСС, РПС и снижении толщины СНВС, которые не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

В ходе проведения сравнительного анализа в клинических группах было установлено, что в основной группе потребовалось проведение меньшего количества интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб для достижения стабильного клинического эффекта ( $p < 0,001$ ), показатели МКОЗ и ЦТС в исследуемых группах в динамике статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Сравнивая полученные нами результаты после комбинированного лечения по разработанной технологии с другими исследованиями, необходимо отметить, что схожие результаты были получены Tomomatsu Y. et al. (2016), которые проводили лазеркоагуляцию неперфузионных областей, что позволило уменьшить количество рецидивов МО после интравитреального введения бевацизумаба по сравнению с монотерапией бевацизумабом [246]. Проводимое нами исследование отличалось по протоколу лечения, который включал интравитреальные инъекции до достижения ЦТС сетчатки до 350

мкм и менее, а затем комбинированное лазерное лечение. Анти-VEGF препарат, используемый в нашем исследовании, был ранибизумаб, который одобрен в РФ для лечения МО при окклюзии ветви ЦВС.

В исследовании RELATE (2015) напротив, определили, что лазерная коагуляция сетчатки не уменьшает МО, как и количество необходимых интравитреальных инъекций, но протокол лечения значительно отличался от нашего исследования [72]. Лазерная коагуляция в исследовании RELATE проводилась отсроченно (через 6 месяцев) от начала анти-VEGF терапии, в то время как в нашей работе она была выполнена значительно ранее (по достижению ЦТС уровня 350 мкм и менее), что позволило за счет снижения продукции VEGF ишемическими зонами сетчатки, стабилизировать клинический эффект и уменьшить количество интравитреальных инъекций [72].

Сао W. et al. (2019) установили, что однократное введение ранибизумаба и стабилизирующая лазерная коагуляция через 7 дней после инъекции является эффективной и безопасной у пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, также было установлено, что однократная инъекция ранибузумаба является сопоставимой альтернативой [76]. В нашем исследовании мы выполняли при необходимости более одной инъекции ранибизумаба, для того чтобы максимально уменьшить толщину отечной сетчатки, за это время происходила частичная резорбция кровоизлияний, необходимая для проведения лазерного лечения по всем ишемическим зонам.

В исследовании Donati S. et al. (2012) интравитреальное введение бевацизумаба в сочетании с лазерной коагуляцией оказалось эффективным для лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС в сравнении с монотерапией бевацизумабом [94]. В группе комбинированного лечения количество повторных инъекций бевацизумаба было ниже, чем в группе монотерапии. В нашем исследовании лазерное лечение проводилось при достижении уровня ЦТС в до 350 мкм и менее, в отличие от проведения лазерной коагуляции

после 2 инъекций препарата в данном исследовании, т.е. в данной сравниваемой работе отсутствовал персонализированный подход.

Song S. et al. (2020) сравнивали монотерапию препаратом ранибизумаб с комбинацией интравитреального введения ранибизумаба в сочетании с лазерным лечением [234]. Все пациенты получали как минимум 3 начальные ежемесячные инъекции ранибизумаба, после чего вводили препарат в режиме «по потребности» в обеих группах, лазерное лечение проводилось через 7 дней после третьей инъекции ранибизумаба в группе комбинированного лечения. В данном исследовании не было выявлено существенной разницы по функциональным и морфометрическим показателям между группами. В нашем исследовании мы не проводили всем пациентам 3 начальные ежемесячные инъекции, их количество определялось по результатам данных ОКТ в динамике, что позволило сократить количество выполняемых инъекций при достаточном клиническом результате.

Комбинированное лазерное лечение с антиангиогенной терапией увеличило скорость восстановления зрительных функций, по данным Chen Y. et al. (2017), которые сочетали микроимпульсное воздействие (длина волны 577 нм, диаметр пятна 100-150 мкм, экспозиция 0,2 с, рабочий цикл – 5%, 50% порог мощности) с введением ранибизумаба, значительное улучшение зрительных функций отмечалось через 6 месяцев [80].

Goel S. et al. (2019) изучали эффективность прицельной лазеркоагуляции сетчатки под контролем сверхширокопольной ФАГ при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС после интравитреального применения ранибизумаба [113]. Сравнивая полученные данные с монотерапией препаратом ранибизумаб, исследователи получили аналогичные результаты по результатам проверки остроты зрения, контрастной чувствительности и полей зрения, а количество выполненных инъекций в группе комбинированного лечения было меньшим [113].

В своих публикациях Buyru Özkurt Y. et al. (2018) и Terashima H. et al. (2019) сообщили о значительном снижении МО вследствие окклюзии ветви

ЦВС по сравнению с исходным уровнем уже через 1 месяц после проведения изолированной микроимпульсной лазерной терапии или микроимпульсного лазерного воздействия в комбинации с интравитреальным введением ранибизумаба [69, 242]. В обоих исследованиях использовалось лазерное излучение желтого спектра с длиной волны 577 нм (диаметр пятна 100 мкм, экспозиция 0,2 с, рабочий цикл 10–15%, пороговая мощность 50–100%). Для сравнения, Inagaki K. et al. (2014) наблюдали снижение показателей ЦТС у пациентов уже через 1 неделю после лечения с помощью инфракрасного лазера с длиной волны 810 нм (диаметр пятна 200 мкм, экспозиция 0,2 с, 15% рабочий цикл, 60-90% пороговая мощность) [131]. Однако наблюдалось значительное истончение толщины сетчатки в фовеа после воздействия лазерного излучения с длиной волны 810 нм не менее, чем через 3 месяца.

Таким образом, разработанная нами комбинированная технология продемонстрировала свою эффективность и безопасность при лечении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. В сравнении с монотерапией препаратом ранибизумаб, предложенная технология обеспечивала положительный результат в отношении уменьшения среднего количества интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов, а также была сопоставима по эффективности, что подтверждается отсутствием статистически значимой разницы в динамике показателей МКОЗ и ЦТС. При анализе результатов комбинированного лечения в раннем послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось ни в одном случае, в позднем послеоперационном периоде у 3 пациентов (5,5%) отмечалось развитие неоваскуляризации, им была проведена дополнительная секторальной ЛКС.

## ВЫВОДЫ

1. С использованием комплекса методов мультимодальной визуализации, включающего спектральную оптическую когерентную томографию, оптическую когерентную томографию в ангиорежиме, исследования аутофлюоресценции и компьютерной микропериметрии, предложены оценочные методики микроструктурного исследования сетчатки в зоне макулярного отека, развившегося вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Методами корреляционного и ROC-анализа доказана их высокая диагностическая значимость, определен показатель прогноза позитивного функционального исхода макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки – плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения в пораженной гемисфере (AUC 0,842).

2. По данным спектральной оптической когерентной томографии выделены три типа макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки, в зависимости от которого определяется тактика лечения: при выявлении I и II типов макулярного отека сначала выполняется антиангиогенная терапия, затем, при достижении центральной толщины сетчатки менее 350 мкм, проводится навигационное лазерное лечение; при III типе макулярного отека сразу проводится навигационное лазерное лечение.

3. Разработан эффективный и безопасный способ навигационного лазерного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки, включающий проведение лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки» в зонах отека и ретинальной ишемии от области аркад до фовеа, выявленных по данным оптической когерентной томографии в ангиорежиме, и проведение лазерного воздействия в микроимпульсном режиме в фовеа с предварительным подбором энергетических параметров по данным исследования коротковолновой аутофлюоресценции. Эффективность комбинированной технологии выражается в улучшении показателей максимально скорректированной остроты зрения (в среднем на 0,33 (95%-ДИ от

0,19 до 0,47) и снижения показателей центральной толщины сетчатки (в среднем на 323,1 мкм (95%-ДИ от 251 до 503), безопасность предложенной технологии выражается в отсутствии клинически значимых интра- и послеоперационных осложнений.

4. На основании сравнительного анализа было установлено, что при лечении по разработанной технологии потребовалось проведение меньшего количества интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб ( $3,41 \pm 1,12$ ) для достижения стабильного клинического эффекта, чем при монотерапии данным препаратом ( $4,36 \pm 1,21$ ),  $p < 0,001$ , что снижает риски, связанные с процедурой интравитреального введения препарата и с длительным ингибированием VEGF.

5. Разработаны показания и противопоказания к комбинированному лечению макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной технологии и мультимодальной визуализации, представленные в виде лечебно-диагностического алгоритма, обеспечивающего поэтапное всестороннее обследование и дифференцированное лечение пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод оптической когерентной томографии с функцией ангиографии и компьютерную микропериметрию рекомендовано включить в алгоритм комплексного клинико-функционального обследования пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

2. Для определения функционального прогноза при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки методом ОКТ с функцией ангиографии наиболее значимым диагностическим критерием является плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения в пораженной гемисфере.

3. При выявлении макулярного отека I и II типов по данным спектральной оптической когерентной томографии первым этапом лечения проводят антиангиогенную терапию. Через 1 месяц после инъекции в ходе повторного ОКТ-исследования оценивают величину центральной толщины сетчатки в пределах схемы ETDRS: если он больше 350 мкм, проводится одна или несколько последовательных инъекций до достижения «целевого уровня» центральной толщины сетчатки 350 мкм и менее, далее – комбинированное лазерное лечение. Проведение предварительной антиангиогенной терапии способствует уменьшению высоты и площади макулярного отека.

4. Перед этапом лазерного лечения определяются зоны ишемии и макулярного отека методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии. В дальнейшем эти данные используются для топографически-ориентированного лазерного лечения.

5. Проведение лазерного лечения в непрерывном и микроимпульсном режимах в ходе одного сеанса позволяет стабилизировать состояние сетчатки после предварительной антиангиогенной терапии при помощи микроимпульсного лазерного воздействия и снизить риски развития неоваскулярных осложнений при применении пороговой лазеркоагуляции.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АФ** – аутофлюоресценция

**ВГД** – внутриглазное давление

**ГКС** - глюкокортикостероиды

**ГСС** – глубокое сосудистое сплетение

**ДЗН** – диск зрительного нерва

**ЛКС** – лазерная коагуляция сетчатки

**МКОЗ** – максимально скорректированная острота зрения

**МО** – макулярный отек

**НЛУ** – навигационная лазерная установка

**ОКТ** – оптическая когерентная томография

**ОКТ-А** – оптическая когерентная томография ангиография

**ПСС** – поверхностное сосудистое сплетение

**РВО** – ретинальные венозные окклюзии

**РПС** – радиальное перипапиллярное сплетение

**РПЭ** – ретинальный пигментный эпителий

**СНВС** – слой нервных волокон сетчатки

**СЧ** – светочувствительность центральной зоны сетчатки

**ФАГ** – флюоресцентная ангиография

**ЦВС** – центральная вена сетчатки

**ЦТС** – центральная толщина сетчатки

**VEGF** – от англ. vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян, В.С. Изучение характера тканевого ответа хориоретинального комплекса на субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие в эксперименте / В.С. Акопян, Г.Ф. Качалина, Е.К. Педанова [и др.] – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2015. – №3. – С. 54-58.
2. Алиев, А.Г.Д. Клинический анализ эффективности комбинированного лечения макулярного отека сетчатки / А.Г.Д. Алиев, А.М.М. Магомедова, А.А.Г. Алиев [и др.] – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10, №1. – С. 5-8.
3. Астахов, Ю.С. Тромбофилии в патогенезе тромбоза ретинальных вен / Ю.С. Астахов, Н.Н. Петрищев, Т.С. Варганова, С.Н. Тульцева. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2008. – №3. – С. 56-58.
4. Белый, Ю.А. Экспериментальное обоснование проведения радиальной оптической нейротомии при тромбозе центральной вены сетчатки / Ю.А. Белый, А.В.Терещенко, С.Н.Попов [и др.] – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2004. – №3. – С. 13-17.
5. Бикбов, М.М. Современные тенденции консервативного лечения тромбозов ретинальных вен / М.М.Бикбов, Р.Р.Файзрахманов, Т.Р.Гильманшин, И.И.Гилязова. – Текст: непосредственный // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2014. – Т.14, № 3. – С. 11-16.
6. Бикбов, М.М. Анализ структурных параметров макулярной области и диска зрительного нерва с помощью swept-source технологий у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки / М.М.Бикбов, Р.Р.Файзрахманов, В.Ф. Мавлиева. – Текст: непосредственный // Отражение. – 2018. – № 1 (6). – С. 53-55.
7. Бикбов, М.М. Особенности действия импланта с дексаметазоном при окклюзии вен сетчатки / М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, И.И. Арслангареева [и др.] – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2018. – №2. – С. 46-50.

8. Будзинская, М.В. Изменения центральной зоны глазного дна при ретинальных венозных окклюзиях по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. / М.В.Будзинская, А.В. Шеланкова, М.А. Михайлова [и др.] – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. - 2016. –Т. 132, № 5. – С.15-22.
9. 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.] – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2015. - №6. – С.51-56.
- 10.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.] – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2015. - №6. – С.57-66.
- 11.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.] – Текст: непосредственный. // Вестник офтальмологии. – 2015. - №6. – С.67-75.
- 12.Володин, П.Л. Персонализированный подход к лечению хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе навигационной технологии микроимпульсного лазерного воздействия / П.Л.Володин, А.В. Дога, Е.В. Иванова [и др.] – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2018. – Т.15, №4. – С. 394-404.
- 13.Володин, П.Л. Калибровка параметров микроимпульсного режима лазера IRIDEX IQ 577 с помощью компьютерного моделирования и методов диагностики глазного дна / П.Л. Володин, Г.И. Желтов, Е.В.Иванова, В.А. Соломин – Текст: непосредственный. // Современные технологии в офтальмологии. –2017. – №1. – С.52–54.
- 14.Володин, П.Л. Компьютерное моделирование лазерного воздействия в режиме единичного микроимпульса и реакции белков хориоретинального

- комплекса для селективного и эффективного воздействия на клетки ретинального пигментного эпителия / П.Л. Володин, Е.В. Иванова – Текст: непосредственный. // Лазерная медицина. – 2018. – №1. – С. 61–66.
15. Гаглюев, Б.В. Возможности ОКТ-ангиографии в диагностике ишемической макулопатии при тромбозе ветвей центральной вены сетчатки / Б.В. Гаглюев, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева [и др.] – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 71-75.
16. Дроздова, Е.А. Морфометрическая характеристика макулярной зоны у пациентов с окклюзией вен сетчатки по данным оптической когерентной томографии / Е.А. Дроздова, Д.Ю. Хохлова – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, №2. – С. 64-67.
17. Желтов Г.И. Биофизика деструктивного действия надпорогового лазерного излучения на ткани глазного дна / Г.И. Желтов // II Всероссийский семинар - «МАКУЛА 2006»: Материалы научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 71-85 – Текст: непосредственный.
18. Желтов, Г.И. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы / Г.И. Желтов, В.Н. Глазков, Е.В. Иванова – Текст: непосредственный // ARS-MEDICA. – 2012. – Т.58, №3. – С.78–85
19. Захаров, В.Д. Лазерное и хирургическое лечение исходов тромбозов ретинальных вен / В.Д. Захаров, О.В. Каштан, И.Г. Осокин – Текст: непосредственный // Современные технологии в медицине. — 2012. — №1. — С.101-107.
20. Злобин, И.В. Комплексная оценка ишемического повреждения сетчатки при окклюзии ретинальных вен / И.В. Злобин, С.И. Жукова, А.Г. Щуко, Т.Н. Юрьева – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т.135, №2. – С.62-69
21. Злобин, И.В. ОКТ-ангиографические маркеры макулярной ишемии у пациентов с окклюзией вен сетчатки / И.В. Злобин, Т.Н. Юрьева,

- А.Г. Щуко – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2018. – №3. – С.82-85.
- 22.Иванова Е.В. Влияние лазерного лечения на структурно-функциональные нарушения центральной зоны микроинвазивной эндовитреальной хирургии отслойки сетчатки: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иванова Елена Владимировна. – Москва, 2010. – 153 с. – Место защиты: ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – Текст: непосредственный.
- 23.Кацнельсон, Л.А. Флюоресцентная ангиография при посттромботической ретинопатии / Л.А.Кацнельсон, И.А. Розенфельд, Т.И. Балишанская [и др.] – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 1991. – №3. – С.52-56.
- 24.Кацнельсон, Л.А. Сосудистая патология глаза, как причина инвалидности по зрению и возможности её лечения / Л.А.Кацнельсон, С.И. Харлап – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 1982. – №6. – С. 48-53.
- 25.Качалина, Г.Ф. Оптимизация режимов лазера IRIS Medical IQ 577 для избирательного воздействия на пигментный эпителий сетчатки / Г.Ф. Качалина, Г.И. Желтов, Е.В. Иванова. – Текст: непосредственный // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – Т. 27, №4. – С.69–77
- 26.Качалина, Г.Ф. Современные подходы применения микроимпульсного режима при лечении заболеваний центральной зоны сетчатки / Г.Ф. Качалина, Г.И. Желтов, Е.В. Иванова. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – №15. – С.225–227.
- 27.Коленко, О.В. Состояние хориоретинальной гемодинамики при окклюзиях вен сетчатки у молодых женщин / О.В. Коленко, Е.Л. Сорокин, А.А. Филь – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 2. – С.98-102.

28. Куликов, А.Н. Широкопольная визуализация с помощью лазерной системы NAVILAS / А.Н.Куликов, Д.С. Мальцев, М.А.Бурнашева [и др.] – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 210-217.
29. Куроедов, А.В. Эффективность применения интравитреального имплантата дексаметазона (озурдекс) у пациентов с постокклюзионным фовеолярным отеком / А.В. Куроедов, В.В. Городничий, И.В. Кондракова [и др.] – Текст: непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – №2. – С.64-69.
30. Либман, Е.С. Инвалидность вследствие патологии органа зрения / Е.С. Либман // Офтальмология: нац. рук. / под ред. С.Э. Аветисова [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 19-25. – Текст: непосредственный.
31. Малов, И.А. Анализ изменения плотности капилляров и толщины сетчатки с использованием ОКТ-ангиографии у пациентов с окклюзиями ретинальных вен, осложненными макулярным отеком, до и после интравитреального введения дексаметазон-импланта / И.А.Малов, Ю.М. Киселева. – Текст: непосредственный // Отражение. – 2018. – № 1.– С. 145-149.
32. Мальцев, Д.С. Селективная панретинальная лазерная коагуляция при ишемических окклюзиях центральной вены сетчатки / Д.С. Мальцев, А.Н. Куликов, М.А. Бурнашева – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136, №6. – С.147-154.
33. Мошетова, Л.К. Выбор метода лечения макулярного отека вследствие окклюзии ретинальных вен / Л.К. Мошетова, Т.В. Цихончук, К.И. Туркина, С.А. Игнатъев. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т.8, №4. – С. 5-15.
34. Нероев, В.В. Двусторонняя окклюзия ретинальных сосудов при болезни Вальденстрема (клиническое наблюдение) / В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, Т.Д. Охоцимская [и др.] – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136, №1. – 90-96.

35. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки / В.Э. Танковский // 4-й филиал Воениздата. – Москва. – 2000. – 240 с. – Текст: непосредственный.
36. Тахчиди, Х.П. Новая технология восстановления зрительных функций, основанная на избирательном воздействии коротких импульсов лазерного излучения на пигментный эпителий сетчатки / Х.П. Тахчиди, Г.Ф. Качалина, Г.И. Желтов, Е.В. Иванова – Текст: непосредственный // Офтальмология в Беларуси. – 2010. – №4. – С.79–83.
37. Торопилова, Е.В. Тенденции развития лазерных вмешательств в макулярной зоне: от фотокоагуляции к микроимпульсной терапии / Е.В. Торопилова, И.Г. Заборовский, О.М. Долгошей – Текст: непосредственный // Респ. научно-практ. конф. с международным участием «Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии», Минск, 12-13 декаб., 2013г.: материалы. – [Опубл. в журн] Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – Спецвыпуск. – С. 309–314.
38. Тульцева, С.Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки / С.Н. Тульцева – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т.1., № 3. – С. 31-39.
39. Тульцева, С.Н. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов // Санкт-Петербург. – 2010. – 112 с. – Текст: непосредственный.
40. Тульцева, С.Н. Информативность окт-ангиографии в сочетании с исследованиями регионарной гемодинамики при окклюзии вен сетчатки / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов, А.Г. Руховец [и др.] – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т.10, №2. – С. 40-48.
41. Тульцева, С.Н. Окклюзия центральной вены сетчатки на фоне приема силденафила цитрата / С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко, П.А. Нечипоренко – Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т.16, №2. – С. 70- 74.

42. Файзрахманов, Р.Р. Сравнительная эффективность интравитреальной фармакотерапии посттромботического макулярного отека / Р.Р. Файзрахманов, М.М. Бикбов, И.И. Арслангареева, Т.Р. Гильманшин – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 231-234.
43. Хохлова, Д.Ю. Структурные изменения макулярной зоны у пациентов с окклюзией ветвей центральной вены сетчатки на фоне интравитреального введения ранибизумаба / Д.Ю. Хохлова – Текст: непосредственный // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. – №2. – С. 193-198.
44. Шеланкова, А.В. Анализ изменений уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями / А.В. Шеланкова, М.В. Будзинская, А.А. Плюхова [и др.] – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т.98, № 3. – С. 409-412.
45. Шелковникова, Т.В. Комплексное лечение макулярного отека у пациентов с окклюзией вен сетчатки и нарушениями в системе гемостаза / Т.В. Шелковникова, Х.П. Тахчиди, Г.В. Вавин [и др.] – Текст: непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 203-208.
46. Щуко, А.Г. Ингибиторы ангиогенеза в лечении различных видов сосудистой и неоваскулярной патологии глаза / А.Г. Щуко, Н.В. Зайцева, И.В. Злобин, В.В. Малышев – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2012. – № 2. – С.30-35
47. Щуко, А.Г. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапии / А.Г. Щуко, И.В. Злобин, Т.Н. Юрьева [и др.] – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, №2. – С. 50-58.

- 48.Щуко, А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней / А.Г. Щуко, В.В. Малышев // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 128 с. – Текст: непосредственный.
- 49.Abrahám, I.M. Action of glucocorticoids on survival of nerve cells: promoting neurodegeneration or neuroprotection? / I.M. Abrahám, T. Harkany, K.M. Horvath, P.G. Luiten – Text: immediate // J Neuroendocrinol. – 2001. – Vol.9. – P.749–760.
- 50.Abrahám, I.M. Concentration dependent actions of glucocorticoids on neuronal viability and survival / I.M. Abrahám, P. Meerlo, P.G. Luiten – Text: immediate // Dose Response. – 2006. – Vol.4, №1. – P.38–54.
- 51.Ach, T. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion / T. Ach, A.E. Hoeh, K. Schaal [et al.]. – Text: immediate // Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2010. – Vol.248, №2. – P.155–159.
52. Adhi, M. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiographyretinal capillary network and FAZ in RVO with OCTA / M. Adhi, M.A. Filho, R.N. Louzada [et al.]. – Text: immediate // Investig Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – Vol.57. – P.486–94.
- 53.Aiello, L. P. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders / L.P. Aiello, R. L. Avery, P. G. Arrigg [et al.]. – Text: immediate // New England Journal of Medicine. – 1994. – Vol.331, №22. – P.1480–1487.
- 54.Aiello, L. P. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells / L. P. Aiello, J. M. Northrup, B. A. Keyt [et al.]. – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 1995 – Vol.113, №12. – P.1538–1544.
- 55.Alder, V.A. The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension / V.A. Alder, S.J. Cringle, M. Brown – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. –1987. – Vol.28, №7. – P.1078–1085.



56. Ameri, H. The effects of intravitreal bevacizumab on retinal neovascular membrane and normal capillaries in rabbits / H. Ameri, G.J. Chader, J.G. Kim [et al.]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2007. – Vol.48. – P.5708–5715.
57. Antonetti, D. A. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens 1 / D. A. Antonetti, A. J. Barber, L. A. Hollinger [et al.]. – Text: immediate // Journal of Biological Chemistry. – 1999. – Vol.274, №33. – P.23463–23467.
58. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion / Branch Vein Occlusion Study Group – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 1984. – Vol.98, №3. – P.271–82.
59. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion: a randomized clinical trial / Branch Vein Occlusion Study Group – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 1986. – Vol. 104, №1. – P. 34–41.
60. Arnarsson, A. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion / A. Arnarsson, E. Stefansson – Text: immediate // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2000. – Vol.41, №3. – P.877–879.
61. Baffert, F. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling / F. Baffert, T. Le, B. Sennino [et al.]. – Text: immediate // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. – Vol.290, №2. – P.547–559.
62. Bhisitkul, R.B. Neuroprotective effect of intravitreal triamcinolone acetonide against photoreceptor apoptosis in a rabbit model of subretinal hemorrhage / R.B. Bhisitkul, B.J. Winn, O.T. Lee [et al.]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2008. – Vol.49. – P.4071-4077.
63. Bonnin, P. Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular age related

- macular degeneration / P. Bonnin, J.A. Pournaras, Z. Lazrak [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2010. – Vol.88. – P.641–645.
64. Bonnin, S. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography / S. Bonnin, V. Mane, A. Couturier [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2015. – Vol.35. – P.2347–2352.
65. Brinkmann, R. Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and first clinical results / R. Brinkmann, J. Roeder, R. Birngruber – Text: immediate // *Bull Soc Belge Ophthalmol.* – 2006. – Vol.302. – P.51–69.
66. Brown, D.M. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study / D.M. Brown, P.A. Campochiaro, R.B. Bhisitkul [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol.118, №8. – P.1594–602.
67. 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, Campochiaro P.A., R.P. Singh [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol.117. – P.1124–1133.
68. Browning David, J. Retinal vein occlusions: Evidence-based management / J. Browning David – Text: immediate // N.Y.: Springer-Verlag. – 2012. – P.265–275.
69. Buyru Özkurt, Y. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion / Y. Buyru Özkurt, S. Akkaya, S. Aksoy, M.H. Şimşek – Text: immediate // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol.28, №6. – P.690–696.
70. Campochiaro, P. A. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema / P. A. Campochiaro, C. C. Wykoff, H. Shapiro [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol.121, №9. – P.1783–1789.
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 [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2015. – Vol.122. – P.538–44
- 72.Campochiaro, P.A. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: the relate trial / P.A. Campochiaro, G. Hafiz, T.A. Mir [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2015. – Vol.122, №7. – P.1426–37.
- 73.Campochiaro, P.A. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Implication of vegf as a critical stimulator / P.A. Campochiaro, G. Hafiz, S.M. Shah [et al.]. – Text: immediate // Mol Ther. – 2008. – Vol.16. – P.791-799.
- 74.Campochiaro, P.A. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study / P.A. Campochiaro, J.S. Heier, L. Feiner [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2010. – Vol.117. – P.1102-1112.
- 75.Campochiaro, P.A. RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study / P.A. Campochiaro, R. Sophie, J. Pearlman [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2014. – Vol.121, №1. – P. 209–19.
- 76.Cao, W. Combination of Grid Laser Photocoagulation and a Single Intravitreal Ranibizumab as an Efficient and Cost-Effective Treatment Option for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion / W. Cao, H. Cui, E. Biskup – Text: immediate // Rejuvenation Res. – 2019. – Vol.22, №4. – P.335-341.
- 77.Cekic, O. Comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion / O. Cekic, M. Cakir, A.T. Yazici – Text: immediate // Curr Eye Res. – 2010. – Vol.35. – P.925-929.
- 78.Chang-Lin, J.E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant / J.E. Chang-Lin, M. Attar, A.A. Acheampong [et al.]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2011. – Vol.52, №1. – P.80-86.

- 79.Chen, W.C. Morphologic and functional evaluation before and after successful macular hole surgery using spectral-domain optical coherence tomography combined with microperimetry / W.C. Chen, Y. Wang, X.X. Li. – Text: immediate // *Retina*. – 2012. – Vol.32. – P.1733–1742.
- 80.Chen, Y. Subthreshold micropulse laser photocoagulation with intravitreal anti-VEGF for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion / Y. Chen, Q-S. Chen, H. Luo [et al.]. – Text: immediate // *Int Eye Sci*. – 2017. – Vol. 17. – P.1184–1187.
- 81.Cheung, N. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis / N. Cheung, R. Klein, J.J. Wang [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2008. – Vol. 49. – P.4297–4302.
- 82.Chidlow, G. Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser / G. Chidlow, O. Shibeeb, M. Plunkett [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2013. – Vol. 54, №3. – P.2319–2332.
- 83.Christoffersen, N.L. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion / N.L. Christoffersen, M. Larsen. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106. – P.2054–2062.
- 84.Clark, W.L. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the vibrant study / W.L. Clark, D.S. Boyer, J.S. Heier [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123, №2. – P.330–336.
- 85.Conrath, J. Branch retinal vein occlusion reveals Takayasu’s arteritis / J. Conrath, E. Hadjadj, J. Serratrice, B. Ridings – Text: immediate // *J Fr Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 27. – P.162–165.
- 86.Coscas, G. Management of retinal vein occlusion—consensus document / G. Coscas, A. Loewenstein, A. Augustin [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmologica*. – 2011. – Vol. 226. – P.4–28.

87. Damasceno, E.F. Branch retinal vein occlusion and anabolic steroids abuse in young bodybuilders / E.F. Damasceno, A.M. Neto, N.A. Damasceno – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 87. – P.580–581.
88. David, R. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure / R. David, L. Zangwill, M. Badarna, Y. Yassur – Text: immediate // *Ophthalmologica.* – 1988. – Vol.197. – P.69–74.
89. De Carlo, T.E. Evaluation of preretinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography / T.E. De Carlo, M.A. Bonini Filho, C.R. Baumal [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* – 2016. – Vol. 47. – P.115–119.
90. De Maio, A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams / A. De Maio – Text: immediate // *Shock.* – 1999. – Vol.11, №1. – P.1–12.
91. De Salvo, G. Branch retinal vein occlusion followed by central retinal artery occlusion in Churg-Strauss syndrome: unusual ocular manifestations in allergic granulomatous angiitis / G. De Salvo, C. Li Calzi, M. Anastasi, G. Lodato – Text: immediate // *Eur J Ophthalmol.* – 2009. – Vol.19. – P.314–317.
92. Demirel, S. Effect of multiple injections of ranibizumab on retinal nerve fiber layer thickness in patients with age-related macular degeneration / S. Demirel, F. Batioğlu, E. Özmert, F. Erenler – Text: immediate // *Curr Eye Res.* – 2015. – Vol. 40, №1. – P.87–92.
93. Dickerson, J.E. The effect of dexamethasone on integrin and laminin expression in cultured human trabecular meshwork cells / J.E. Dickerson, T.H. Steely, S.L. English-Wright [et al.]. – Text: immediate // *Exp Eye Res.* – 1998. – Vol.66. №6. – P.731–738.
94. Donati, S. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion / S. Donati, P. Barosi, M. Bianchi [et al.]. – Text: immediate // *Eur J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 22, №4. – P. 607-14.

95. Drew, P.D. Inhibition of microglial cell activation by cortisol / P.D. Drew, J.A. Chavis – Text: immediate // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 52. – P 391–396.
96. Duker, J.S. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction / J.S. Duker, G.C. Brown. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol* 1989. – Vol.107. – P. 998–1000.
97. Dvorak, H. F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis / H.F. Dvorak, L.F. Brown, M. Detmar, A. M. Dvorak – Text: immediate // *American Journal of Pathology.* – 1995. – Vol.146, №5. – P.1029–1039.
98. Ehlers, J.P. Retinal vein occlusion: beyond the acute event / J.P. Ehlers, S. Fekrat – Text: immediate // *Surv Ophthalmol.* – 2011. – Vol.56. – P.281–299.
99. Eichler, W. PEDF derived from glial Muller cells: a possible regulator of retinal angiogenesis / W. Eichler, Y. Yafai, T. Keller [et al.]. – Text: immediate // *Exp Cell Res.* – 2004. – Vol.299, №1. – P.68–78.
100. Elsner, H. Selective retina therapy in patients with central serous chorioretinopathy / H. Elsner, E. Pörksen, C. Klatt [et al.]. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244, №12. – P. 1638–1645.
101. Ferrara, N. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis / N. Ferrara, H.P. Gerber – Text: immediate // *Acta Haematol.* – 2001. – Vol. 106. – P.148–156.
102. Figueira, J. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema / J. Figueira, J. Khan, S. Nunes, [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 1341–1344.
103. Floman, N. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: inhibition of prostaglandin production. N. Floman, U. Zor – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1977. – Vol. 16, №1. – P.69–73.

104. Fraenkl, S.A. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins / S.A. Fraenkl, M. Mozaffarieh, J. Flammer – Text: immediate // EPMA J. – 2010. – Vol. 1. – P.253–261.
105. Franklin, T.B. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system / T.B. Franklin, A.M. Krueger-Naug, D.B. Clarke [et al.]. – Text: immediate // Int J Hyperthermia. – 2005. – Vol. 21, №5. – P. 379–92.
106. Feeney-Burns, L. Lipofuscin of the human retinal pigment epithelium / L. Feeney-Burns, E.R. Berman, H. Rothman – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 1980. – Vol. 90. – P. 783–91.
107. Friberg, T.R. Infrared micropulsed laser treatment for diabetic macular edema – subthreshold versus threshold lesions / T.R. Friberg – Text: immediate // Semin Ophthalmol. – 2001. – Vol. 16, №1. – P.19–24.
108. Fujiwara, A. Normal Values of Retinal Sensitivity Determined by Macular Integrity Assessment / A. Fujiwara, C. Shiragami, S. Manabe [et al.]. – Text: immediate // Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc). – 2014. – Vol. 118. – P.15–21.
109. 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.]. – Text: immediate // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2009. – Vol. 50, №3. – P.1025–1032.
110. Giurdanella, G. Aflibercept, bevacizumab and ranibizumab prevent glucose-induced damage in human retinal pericytes in vitro, through a PLA2/COX-2/VEGF-A pathway / G. Giurdanella, C.D. Anfuso, M. Olivieri [et al.]. – Text: immediate // Biochem Pharmacol. – 2015. – Vol. 96, №3. – P.278–287.
111. Giurdanella, G. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE / G. Giurdanella, F. Lazzara, N. Caporarello [et al.]. – Text: immediate // Biochem Pharmacol. – 2017. – Vol. 142. – P.145–154.

112. Glacet-Bernard, A. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant: A new test for follow-up evaluation / A. Glacet-Bernard, A. Sellam, F. Coscas [et al.]. – Text: immediate // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 26. – P.460–468.
113. Goel, S. Comparison of ranibizumab alone versus ranibizumab with targeted retinal laser for branch retinal vein occlusion with macular edema / S. Goel, A. Kumar, R. Ravani [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 67, №7. – P.1105-1108.
114. Goldstein, M. Axial length, refractive error, and keratometry in patients with branch retinal vein occlusion / M. Goldstein, I. Leibovitch, D. Varssano [et al.]. – Text: immediate // *Eur J Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 14. – P.37–39.
115. Goncalves, L.L. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C / L.L. Goncalves, A.Q. Farias, P.L. Gonçalves [et al.]. – Text: immediate // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 4602–4603.
116. Gorovits, R. Glutamine synthetase protects against neuronal degeneration in injured retinal tissue / R. Gorovits, N. Avidan, N. Avisar [et al.]. – Text: immediate // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 7024–7029.
117. Greenberg, J.I. A role for VEGF as a negative regulator of pericyte function and vessel maturation / J.I. Greenberg, D.J. Shields, S.G. Barillas[et al.]. – Text: immediate // *Nature.* 2008. – Vol. 456. – P.809–881.
118. Guignier, B. Prospective Pilot Study: Efficacy of Intravitreal Dexamethasone and Bevacizumab Injections in the Treatment of Macular Oedema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion / B. Guignier, A. Subilia-Guignier, I. Fournier [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmologica.* – 2013. – Vol. 230, №1. – P.43–49.
119. 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. Belfort [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117. – P.1134–1146.



120. Haller, J.A. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results / J.A. Haller, F. Bandello, R. Belfort [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – P.2453– 2460.
121. Hamilton, A.M. Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. I. Clinical appearances / A.M. Hamilton, E.M. Kohner, D. Rosen [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol*. – 1979. – Vol. 63, №6. – P.377-387.
122. Hattenbach, L.O. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B) / L.O. Hattenbach, N. Feltgen, T. Bertelmann [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 96. – P.10–18.
123. Hayreh, S.S. Radial optic neurotomy for non-ischemic central retinal vein occlusion. / S.S Hayreh. – Text: immediate // *Arch. Ophthalmol*. – 2004. – Vol.122. – P.1572-1573.
124. Hayreh, S.S. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, P. Rojas, P. Podhajsky [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1983. – Vol.90. – P.488–506.
125. Hayreh, S.S. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics / S.S. Hayreh, B. Zimmerman, P. Podhajsky – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1994. – Vol.117. – P.429–441.
126. Hayreh, S.S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders / S.S. Hayreh. – Text: immediate // *Prog Retin Eye Res*. – 2005. – Vol.24. – P.493–519.
127. Heck, S. A distinct modulating domain in glucocorticoid receptor monomers in the repression of activity of the transcription factor AP1 / S. Heck, M. Kullmann, A. Gast. – Text: immediate // *EMBO J*. – 1994. – Vol.13, №17. – P.4087–4095.

128. Heier, J.S. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: longterm follow-up in the HORIZON trial / J.S. Heier, P.A. Campochiaro, L. Yau [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol.119, №4. – P.802–809.
129. Horsley, M.B. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy / M.B. Horsley, N. Mandava, M.A. Maycotte, M.Y. Kahook – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2010. – Vol.150, №4. – P. 558–561.
130. Iijima, H. Mechanisms of vision loss in eyes with macular edema associated with retinal vein occlusion / H. Iijima – Text: immediate // *Jpn J Ophthalmol*. – 2018. – Vol.62, №3. – P. 265-273.
131. Inagaki, K. Subthreshold Micropulse photocoagulation for persistent macular edema secondary to branch retinal vein occlusion including Best-Corrected visual acuity greater than 20/40 / K. Inagaki, K. Ohkoshi, S. Ohde [et al.]. – Text: immediate // *J Ophthalmol*. – 2014. – Vol.2014. – P. 251257.
132. Ingerslev, J. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? / J. Ingerslev – Text: immediate // *Acta Ophthalmol Scand*. – 1999. – Vol.77. – P.619–621.
133. 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. Van Veldhuisen [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmology*. – 2009. – Vol.127, №9. – P.1101–1114.
134. 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. [et al.]. – Text: immediate // *Cruysberg Thromb Haemost*. – 2005. – Vol.93. – P.1021–1026.
135. Jefferies, P. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions / P. Jefferies, R.

- Clemett, T. Day – Text: immediate // Aust. N. Z. J. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 21, №4. – P.213–217.
136. Jia, Y. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography / Y. Jia, O. Tan, J. Tokayer [et al.]. – Text: immediate // Opt Express. – 2012. – Vol.20, №4. – P.4710-4725.
137. Johnson, D.H. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture / D.H. Johnson, J.M.B. Bradley, T.S. – Text: immediate // Acott Investig Ophthalmol Vis Sci. – 1990. – Vol.31, №12. – P.2568–2571.
138. Jonas J.B. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide / J.B. Jonas, I. Akkoyun, B. Kampeter [et al.]. – Text: immediate // Eye. – 2005. – Vol.19. – P.65-71.
139. Kamba, T. VEGF-dependent plasticity of fenestrated CURRENT EYE RESEARCH 5 capillaries in the normal adult microvasculature / T. Kamba, B.Y. Tam, H. Hashizume [et al.]. – Text: immediate // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. – Vol. 290, №2. – P.560–576.
140. Kang, H.M. Significant reduction of Peripapillary Choroidal thickness in patients with unilateral branch retinal vein occlusion / H.M. Kang, J.H. Choi, H.J. Koh [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2018. – Vol. 38, №1. – P.72–78.
141. Kang, J.W. Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion / J.W. Kang, R. Yoo, Y.H. Jo, H.C. Kim. [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2017. – Vol. 37. – P.1700–1709.
142. Kashani, A.H. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion / A.H. Kashani, S.Y. Lee, A. Moshfeghi [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2015. – Vol.35. – P.2323–2331.
143. Kilic, U. Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways / U. Kilic, E. Kilic, A. Järve [et al.]. – Text: immediate // J Neurosci. – 2006. – Vol. 48. – P.12439–12446.

144. Kim, C.S. Sectoral retinal nerve fiber layer thinning in branch retinal vein occlusion / C.S. Kim, K.S. Shin, H.J. Lee [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2014. – Vol.34, №3. – P.525–530.
145. Kim, K.S. Ischaemic change after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for acular oedema secondary to non-ischaemic central retinal vein occlusion [letter] / K.S. Kim, H.R. Chang, S. Song. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2008. – Vol.86. – P.925–927.
146. 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. – Text: immediate // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol.126. – P.513–518.
147. Kohner, E.M. Experimental retinal branch vein occlusion / E.M. Kohner, C.T. Dollery, M. Shakib [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – Vol.69, №5. – P.778–825.
148. Koyanagi, Y. The role of arteriovenous crossing for occurring of retinal branch vein occlusion. Y. Koyanagi – Text: immediate // *Klin Monatsbl Augenheilkd.* –1928. – Vol.81. – P.219–231.
149. 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 [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol Scand.* – 2005. – Vol.83. – P.600-604.
150. Kriechbaum, K. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study / K. Kriechbaum, S. Michels, F. Prager [et al.]. – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology.* – 2008. – Vol.92, №4. – P.518–522.
151. Kruger-Leite, E. Central visual field in patients with retinal branch vein occlusion / E. Kruger-Leite, A.E. Jalkh, M.P. Avila, C.L. Trempe. – Text: immediate // *Ann Ophthalmol.* – 1985. – Vol.17. – P.622–623.
152. Ku, D.D. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries / D.D. Ku, J.K. Zaleski, S. Liu, T.A. Brock. – Text: immediate // *Am J Physiol.* – 1993. – Vol.265. – P.586–592.

153. Lang, G.E. Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients / G.E. Lang, K. Freissler. – Text: immediate // *Klin Monbl Augenheilkd.* – 1992. – Vol.201. – P.234–239.
154. Larsen, M. CRYSTAL Study Group. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the crystal study / M. Larsen, S.M. Waldstein, F. Boscia [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol.123, №5. – P.1101–11.
155. Lavinsky, D. Nondamaging Retinal Laser Therapy: Rationale and Applications to the Macula / D. Lavinsky, J. Wang, P. Huie [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol.57, №6. – P.2488–2500.
156. Leber, T. Die Krankheiten der Netzhaut und des Sehnerven; in: *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*; hrsg. V.Graefe A, Saemisch UT; Band 5, Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig. – 1877. – P. 531.
157. Leizaola-Fernandez, C. Vitrectomy with complete posterior hyaloid removal for ischemic central retinal vein occlusion: series of cases / C. Leizaola-Fernandez, L. Suarez-Tata, H. Quiroz-Mercado [et al.]. – Text: immediate // *BMC Ophthalmol. (Serial online).* – 2005. – Vol.5. – P.10.
158. Lewen, R.M. Subretinal neovascularization complicating laser photocoagulation of diabetic maculopathy / R.M. Lewen – Text: immediate // *Ophthal Surg Lasers Imaging Retina.* – 1988. – Vol.19, №10. – P.734–737.
159. Li, Z. Biological Modulation of Mouse RPE Cells in Response to Subthreshold Diode Micropulse Laser Treatment / Z. Li, Y. Song, X. Chen [et al.]. – Text: immediate // *Cell Biochem Biophys.* – 2015. – Vol.73, №2. – P.545–552.
160. Lim, H.B. Prediction of retinal ischemia in branch retinal vein occlusion: spectral-domain optical coherence tomography study / H.B. Lim, M.S. Kim, Y.J. Jo, J.Y. Kim. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol.56. – P.6622.

161. Lim, H.B. Retinal nerve Fiber layer thickness in various retinal diseases / H.B. Lim, J.Y. Sung, S.I. Ahn [et al.]. – Text: immediate // *Optom Vis Sci.* – 2018. – Vol.95, №3. – P.247–255.
162. Loesch, A. Perivascular nerves and vascular endothelium: recent advances. A. Loesch. – Text: immediate // *Histol Histopathol.* – 2002. – Vol.17. – P.591–597.
163. Luttrull, J.K. Functionally Guided Retinal Protective Therapy for Dry Age-Related Macular and Inherited Retinal Degenerations: A Pilot Study / J.K. Luttrull, B.W. Margolis. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol.57, №1. – P.265–75.
164. Maiman, T. Stimulated Optical Radiation in Ruby. T. Maiman. – Text: immediate // *Nature.* – 1960. – Vol.187. – P.493–494.
165. Marneros, A.G. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function / A.G. Marneros, J. Fan, Y. Yokoyama [et al.]. – Text: immediate // *Am J Pathol.* – 2005. – Vol.167, №5. – P.1451–1459.
166. Matsunaga, D. OCT angiography in healthy human subjects / D. Matsunaga, J. Yi, C.A. Puliafito, A.H. Kashani. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* – 2014. – Vol.45. – P.510–515.
167. Matti, A.I. Concurrent branch retinal vein occlusion and cerebral venous thrombosis from oral contraceptive pill use / A.I. Matti, A.W. Lee, C.S. Chen. – Text: immediate // *Can J Ophthalmol.* – 2010. – Vol.45. – P.541–542.
168. Mayer, W.J. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion / W.J. Mayer, A. Wolf, M. Kernt [et al.]. – Text: immediate // *Eye (Lond).* – 2013. – Vol.27. – P.816– 822.
169. McAllister, I.L. Induced chorioretinal venous anastomosis in experimental retinal branch vein occlusion / I.L. McAllister, D.Y. Yu, S. Vijayasekaran [et al.]. – Text: immediate // *Br. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol.76, №10. – P.615–620.
170. Mester, U. Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion / U. Mester, P. Dillinger – Text: immediate // *Retina.* – 2002. – Vol.22. – P.740-746

171. Meyer, C.H. Risk of retinal vein occlusions in patients treated with rofecoxib (vioxx) / C.H. Meyer, J.C. Schmidt, E.B. Rodrigues, S. Mennel – Text: immediate // *Ophthalmologica*. – 2005. – Vol.219. – P.243–247.
172. Miki, A. Prolonged blockade of VEGF receptors does not damage retinal photoreceptors or ganglion cells / A. Miki, K. Miki, S. Ueno [et al.]. – Text: immediate // *J Cell Physiol*. – 2010. – Vol.224, №1. – P.262–272.
173. Mimouni, M. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to vein occlusion / M. Mimouni, O. Segev, D. Dori [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2017. – Vol.182. – P.160–167.
174. Mitchell, P. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema / P. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol.118, №4. – P.615–625.
175. Mitchell, P. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell, W. Smith, A. Chang – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 1996. – Vol.114. – P.1243–1247.
176. Molnar, I. Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs / I. Molnar, S. Poitry, M. Tsacopoulos [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1985. – Vol.26, №10. – P.1410–1414.
177. Muraoka, Y. Branch retinal vein occlusion-associated subretinal hemorrhage / Y. Muraoka, A. Tsujikawa, T. Murakami [et al.]. – Text: immediate // *Jpn J Ophthalmol*. – 2013. – Vol.57. – P.275–82.
178. Muraoka, Y. Foveal damage due to subfoveal hemorrhage associated with branch retinal vein occlusion / Y. Muraoka, A. Tsujikawa, A. Takahashi [et al.]. – Text: immediate // *PLoS One*. – 2015. – Vol.10. – P.e0144894.
179. Mylonas, G. Macula Study Group. Response of retinal sensitivity to ranibizumab treatment of macular edema after acute branch retinal vein occlusion / G. Mylonas, S. Sacu, R. Dunavoelgyi [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2013. – Vol.33. – P.1220–1226.

180. Nagra, P.K. Lipemia retinalis associated with branch retinal vein occlusion / P.K. Nagra, A.C. Ho, J.D. Dugan Jr. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol* 2003. – Vol.135. – P.539–542.
181. Narayanan, R. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No.1 / R. Narayanan, B. Panchal, T. Das [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol*. – 2015. – Vol.99. – P.954–959.
182. Nishijima, K. Vascular endothelial growth factor A is a survival factor for retinal neuros and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury / K. Nishijima, N. Yin-Shan, L. Zhog [et al.]. – Text: immediate // *Am. J. Phatol*. – 2007. – Vol.171. – P.53-67.
183. Noma, H. Functional-morphologic correlates in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema / H. Noma, H. Funatsu, T. Mimura [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2011.– Vol.31. – P.2102–2108.
184. Noma, H. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion / H. Noma, H. Funatsu, T. Mimura [et al.]. – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology*. – 2011. – Vol.152, №4. – P.669–677.
185. Noma, H. Macular microcirculation and macular oedema in branch retinal vein occlusion / H. Noma, H. Funatsu, K. Sakata [et al.]. – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology*. – 2009. – Vol.93, №5. – P.630–633.
186. Noma, H. Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion / H. Noma, H. Funatsu, K. Sakata [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmologica*. – 2009. – Vol.87, №6. – P.638–642.
187. Noma, H. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. H. Noma, T. Mimura, S. Eguchi – Text: immediate // *JAMA Ophthalmology*. – 2013. – Vol.131, №2). – P.160–165.
188. Noma, H. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion.



- H. Noma, A. Minamoto, H. Funatsu [et al.]. – Text: immediate // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2006. – Vol.244, №3. – P.309–315.
189. Notomi, S. Dynamic increase in extracellular ATP accelerates photoreceptor cell apoptosis via ligation of P2RX7 in subretinal hemorrhage / S. Notomi, T. Hisatomi, Y. Murakami [et al.]. – Text: immediate // PLoS One. 2013. – Vol.8. – P.e53338.
190. Novais, E.A. Choroidal neovascularization analyzed on ultrahigh-speed swept-source optical coherence tomography angiography compared to spectral-domain optical coherence tomography angiography / E.A. Novais, M. Adhi, E.M. Moulton [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2016. – Vol.164. – P. 80–88.
191. Opremacak, E.M. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases / E.M. Opremacak, R.A. Bruce – Text: immediate // Retina. – 1999. – Vol.19, №1. – P.1-5
192. Opremacak, M.E. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion / M.E. Opremacak, R.A. Bruce, M.D. Lomeo [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2001. – Vol.21. – P.408-415.
193. Orth, D.H. Retinal branch vein occlusion / D.H. Orth, A. Patz [et al.]. – Text: immediate // Surv Ophthalmol. – 1978. – Vol.22. – P.357–380.
194. Osterloh, M.D. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion / M.D. Osterloh, S. Charles – Text: immediate // Arch. of Ophthalmol. – 1988. – Vol.106. – P.1469-1471.
195. Ota, M. Retinal sensitivity after resolution of the macular edema associated with retinal vein occlusion / M. Ota, A. Tsujikawa, Y. Ojima [et al.]. – Text: immediate // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2012. – Vol.250. – P.635–644.

196. Ozdal, P.C. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease / P.C. Ozdal, S. Ortaç, I. Tasxkintuna, E. Firat – Text: immediate // Eur J Ophthalmol. – 2002. – Vol.12. – P.424–431.
197. Papadopoulou, D.N. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration / D.N. Papadopoulou, E. Mendrinou, G. Mangioris [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2009. – Vol.116. – P.1755–1761.
198. Paques, M. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation / M. Paques, R. Tadayoni, R. Sercombe [et al.]. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2003. – Vol.44. – P.4960–4967.
199. Park, H.J. Axial length in branch retinal vein occlusion / H.J. Park, H.J. Nah, M.S. Seo. – Text: immediate // Korean J Ophthalmol. – 2000. – Vol.14. – P.69–73.
200. Pearson, A. What effect does laser photocoagulation have on driving visual fields in diabetics? / A. Pearson, V. Tanner, S. Keightley, A. Casswell 1– Text: immediate // Eye (Lond). – 1998. – Vol.12, №1. – P.64–68.
201. Pielen, A. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies / A. Pielen, W.L. Clark, D.S. Boyer [et al.]. – Text: immediate // Clin Ophthalmol. – 2017. – Vol.11. – P.1533–40.
202. Podkowinski, D. Neuroretinal atrophy following resolution of macular oedema in retinal vein occlusion / D. Podkowinski, A.M. Philip, W.D. Vogl [et al.]. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 2019. – Vol.103, №1. – P.36–42.
203. Prasad, P.S. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion / P.S. Prasad, S.C.N. Oliver, R.E. Coffee [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2010. – Vol.117. – P.780–784.
204. Rahimy, E. Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion / E. Rahimy, D. Sarraf, M.L. Dollin [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2014. – Vol.158, №2. – P.372–380.
205. Rajagopal, R. Bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion: 6-month results of the CRAVE study / R.

- Rajagopal, G.K. Shah, K.J. Blinder [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. – 2015. – Vol.46. – P.844–850.
206. Ramezani, A. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent onset central retinal vein occlusion / A. Ramezani, H. Esfandiari, M. Entezari [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmologica*. – 2014. – Vol.92, №7. – P.530–539.
207. Rath, E.Z. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study / E.Z. Rath, R.N. Frank, D.H. Shin, C. Kim. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol.99. – P.509–514.
208. Rehak, J. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities / J. Rehak, M. Rehak. – Text: immediate // *O Curr Eye Res*. – 2008. – Vol.33. – P.111–131.
209. Richter-Mueksch, S. Functional macular mapping in patients with vitreomacular pathologic features before and after surgery / S. Richter-Mueksch, P.V. Vecsei-Marlovits, S.G. Sacu [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2007. – Vol.144. – P.23–31.
210. Rispoli, M. Angiography Version 2.0 / M. Rispoli, L. Antonio, L. Mastropasqua, B. Lumbroso. – Text: immediate // *Retina Today*. – 2016. – P.74–82.
211. Rogers, S. Prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia / S. Rogers, R.L. McIntosh, N. Cheung [et al.]. – Text: immediate // *The Ophthalmology*. – 2010. – Vol.117. – P.313–319.
212. Roider, J. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study / J. Roider, R. Brinkmann, C. Wirbelauer [et al.]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol*. – 2000. – Vol.84, №1. – P.40–47.
213. Rosenthal, G. Branch retinal vein occlusion in Churg-Strauss syndrome / G. Rosenthal, M. Schneck, T. Lifshitz. – Text: immediate // *Clin Experiment Ophthalmol*. – 2002. – Vol.30. – P.381–382.

214. Sacu, S. Response of retinal vessels and retrobulbar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion / S. Sacu, B. Pemp, G. Weigert [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol.52. – P.3046–3050.
215. Saint-Geniez, M. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors / M. Saint-Geniez, A.S. Maharaj, T.E. Walshe [et al.]. – Text: immediate // *PLoS One.* – 2008. – Vol.3, №11. – P.3554
216. Saint-Geniez, M. VEGF expression and receptor activation in the choroid during development and in the adult / M. Saint-Geniez, A.E. Maldonado, P.A. D'Amore. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2006. – Vol.47, №7. – P.3135–3142.
217. Sakimoto, S. Analysis of retinal nonperfusion using depth-integrated optical coherence tomography images in eyes with branch retinal vein occlusion / S. Sakimoto, F. Gomi, H. Sakaguchi [et al.]. – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol.56. – P 640–646.
218. Salz, D.A. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes / D.A. Salz, T.E. de Carlo, M. Adhi [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmol.* – 2016. – Vol.134. – P.644–650.
219. Savastano, M.C. In Vivo Characterization of Retinal Vascularization Morphology Using Optical Coherence Tomography Angiography / M.C. Savastano, B. Lumbroso, M. Rispoli. – Text: immediate // *Retina.* – 2015. – Vol.35, №11. – P.2196-2203.
220. Schlingemann, R. The BRVO Study (conference abstract). 19th European Society of Retinal Specialists (EURETINA) Congress, Paris: European Society of Retinal Specialists. – 2019.
221. Schmidt-Erfurth, U. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension

- study / U. Schmidt-Erfurth, G.E. Lang, F.G. Holz [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol.121, №5. – P.1045–1053.
222. Schule, R. Functional antagonism between oncoprotein c-Jun and the glucocorticoid receptor / R. Schule, P. Rangarajan, S. Kliewer [et al.]. – Text: immediate // *Cell*. – 1990. – Vol.62, №6. – P.1217–1226.
223. Seiberth, V. Function of the diabetic retina after panretinal argon laser coagulation / V. Seiberth, E. Alexandridis, W. Feng. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 1987. – Vol.225, №6. – P.385–390.
224. Seitz R. The Retinal Vessels: Comparative Ophthalmoscopic and Histologic Studies on Healthy and Diseased Eyes / R. Seitz. – Text: immediate // CV Mosby. – 1964. – P. 20–74.
225. Semeraro, F. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Anti-VEGF Drugs After Intravitreal Injection / F. Semeraro, F. Morescalchi, S. Duse [et al.]. – Text: immediate // *Curr Drug Metab*. – 2015. – Vol.16, №7. – P.572–584.
226. Senturk, F. Retinal sensitivity improvement after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion / F. Senturk, H. Ozdemir, M. Karacorlu [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol*. – 2013. – Vol.61. – P.3–7.
227. Silva, R. M. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion / R. M. Silva, J. R. Faria de Abreu, J. G. Cunha-Vaz. – Text: immediate // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 1995. – Vol.233, №11. – P.721–726.
228. Simons, B.D. Branch retinal vein occlusion. Axial length and other risk factors / B.D. Simons, A.J. Brucker. – Text: immediate // *Retina*. – 1997. – Vol.17. – P.191–195.
229. Simsek, S. Effect of sex in branch retinal vein occlusion / S. Simsek, A. Demirok, A. Cinal, T. Yasar. – Text: immediate // *Eur J Ophthalmol*. – 1998. – Vol.8. – P.48–51.

230. Siqueira, R.C. Neuroprotective effects of intravitreal triamcinolone acetonide and dexamethasone implant in rabbit retinas after pars plana vitrectomy and silicone oil injection / R.C. Siqueira, W.F. Dos Santos, I.U. Scott [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. –2015. – Vol.35, №2. – P.364–370.
231. Sivaprasad, S. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications / S. Sivaprasad, M. Elagouz, D. McHugh [et al.]. – Text: immediate // *Surv Ophthalmol*. –2010. – Vol.55. – P.516–530.
232. Smith, C.W. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema / C.W. Smith, D.R. Guyer, D.J. D’Amico. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. –1992. – Vol.113, №6. – P.652–656.
233. Sondell, M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system / M. Sondell, G. Lundborg, M. Kanje. – Text: immediate // *J Neurosci*. –1999. – Vol.19, №14. – P.5731–5740
234. Song, S. Combination of Ranibizumab with macular laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: one-year results from a randomized controlled double-blind trial / S. Song, X. Yu, P. Zhang [et al.]. – Text: immediate // *BMC Ophthalmol*. –2020. – Vol.20, №1. – P.241.
235. Staurenghi, G. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion / G. Staurenghi, C. Lonati, M. Aschero, N. Orzalesi. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1994. – Vol.117. – P.211–213.
236. Stefansson, E. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy / E. Stefansson, M.B. Landers 3rd, M.L. – Text: immediate // *Wolbarsht Trans Am Ophthalmol Soc*. – 1981. – Vol.79. – P.307-334.
237. Stefansson, E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy: a theory based on oxygen and vascular physiology / E. Stefansson. – Text: immediate // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. – 2001. – Vol.79, №5. – P.435–440.

238. Suzuki, N. Microvascular abnormalities on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion / N. Suzuki, Y. Hirano, M. Yoshida [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2016. – Vol.161. – P.126–32.
239. Tadayoni, R. Sustained Benefits of ranibizumab with or without laser in branch retinal vein occlusion: 24-month results of the BRIGHTER study / R. Tadayoni, S.M. Waldstein, F. Boscia [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol.124. – P.1778–87.
240. Tadayoni, R. Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion: six-month results of BRIGHTER / R. Tadayoni, S.M. Waldstein, F. Boscia [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol.123. – P.1332–44.
241. Tekeli, O. Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion / O. Tekeli, E. Gürsel, H. Buyurgan. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol Scand.* – 1999. – Vol.77. – P.628– 630.
242. Terashima, H. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-months result / H. Terashima, H. Hasebe, F. Okamoto [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2019. – Vol.39, №7. – P.1377-1384.
243. The Central Vein Occlusion Study Group N report. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. – Text: immediate // *Ophthalmology.* –1995. – Vol.102, №10. – P.1434–44.
244. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* –1997. – Vol.115, №4. – P. 486–491.
245. Tilton, R.G. Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF / R.G. Tilton, K.C. Chang, W.S. Lejeune [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* –1999. – Vol.40. – P.689–696.

246. Tomomatsu, Y. Comparative study of combined bevacizumab/targeted photocoagulation vs. bevacizumab alone for macular oedema in ischaemic branch retinal vein occlusions / Y. Tomomatsu, T. Tomomatsu, Y. Takamura [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol (Copenh)*. –2016. – Vol.94. – P.225–230.
247. Treumer, F. Vectorial release of matrix metalloproteinases (MMPs) from porcine RPE-choroid explants following selective retina therapy (SRT): towards slowing the macular ageing process / F. Treumer, A. Klettner, J. Baltz [et al.]. – Text: immediate // *Exp Eye Res*. –2012. – Vol.97, №1. – P. 63–72.
248. Tsujikawa, A. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion / A. Tsujikawa, A. Sakamoto, M. Ota [et al.]. – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology*. –2010. – Vol.149, №2. – P. 291–301.
249. Vogel, A. Histopathologic findings after radial optic neurotomy in central retinal vein occlusion / A. Vogel, F.G. Holz, K.U. Loeffler. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol*. – 2006. – Vol.141. – P.203-205.
250. Wang, K. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression / K. Wang, Y. Wang, L. [et al.]. – Text: immediate // *Gao Biol Pharm Bull*. – 2008. – Vol.31, №8. – P.1541–1546.
251. Wang, Q. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusions / Q. Wang, S.Y. Chan, Y. Yan [et al.]. – Text: immediate // *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. – 2018. – Vol.256, №9. – P.1615–1622.
252. Weinberg, D. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion / D. Weinberg, D.G. Dodwell, S.A. Fern. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1990. – Vol.109. – P.298–302.
253. Wilson, C.A. Optic disk neovascularization and retinal vessel diameter in diabetic retinopathy / C.A. Wilson, E. Stefánsson, L. Klombers [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1988. – Vol.106, №2. – P.131–134.



254. Wing, G.L. The topography and age relationship of lipofuscin concentrations in the RPE / G.L. Wing, G.C. Blanchard, J.J. Weiter. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1978. – Vol.17. – P.600–607.
255. Yanagisawa, M. A. Novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. A. Yanagisawa. – Text: immediate // Nature. – 1988. – Vol.332. – P.411–415.
256. Yang-Yen, H.F. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction / H.F. Yang-Yen, J.C. Chambard, Y.L. Sun [et al.]. – Text: immediate // Cell. – 1990. – Vol.62, №6. – P.1205–1215.
257. Yoo, J.H. Risk factors of recurrence of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab injection / J.H. Yoo, J. Ahn, J. Oh [et al.]. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 2017. – Vol.101. – P.1334–1339.
258. Yoshimura, T. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases / T. Yoshimura, K. H. Sonoda, M. Sugahara [et al.]. – Text: immediate // PLoS One. – 2009. – Vol. 12. – P.8158
259. Zhao, J. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion / J. Zhao, S.M. Sastry, R.D. [et al.]. – Text: immediate // Sperduto Ophthalmology. – 1993. – Vol.100. – P.423–428.
260. Zhao, L. Bevacizumab treatment for acute branch retinal vein occlusion accompanied by subretinal hemorrhage / L. Zhao, B. Li, K. Feng [et al.]. – Text: immediate // Curr Eye Res. – 2015. – Vol.40. – P.752–756.