



АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА «ОЗУРДЕКС» В СОЧЕТАНИИ С ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИЕЙ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕТИНАЛЬНЫМИ ВЕНОЗНЫМИ ОККЛЮЗИЯМИ

© *А. В. Кулагина*¹, *Е. Г. Бадажков*², *О. Г. Гусаревич*³

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» открытого акционерного общества «Российские железные дороги», г. Новосибирск

² ОАО Центр микрохирургии глаза «Финист», г. Южно-Сахалинск;

³ ГБОУ ВПО «Новосибирский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, г. Новосибирск

✧ Представлен клинический анализ эффективности комплексного лечения посттромботической ретинопатии с использованием интравитреального имплантата дексаметазона «Озурдекс» (ИВВО) и лазеркоагуляции сетчатки. Препарат способствует резорбции макулярного отёка и позволяет повысить остроту зрения на длительный срок. Лазеркоагуляция препятствует появлению осложнений, ускоряет резорбцию отёка и кровоизлияний. На динамику остроты зрения могут влиять такие факторы, как длительность заболевания, площадь поражения, локализация окклюзии. Применение интравитреального имплантата дексаметазона в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки даёт новые возможности в лечении пациентов с окклюзионными поражениями ретинальных вен.

✧ *Ключевые слова:* окклюзии вен сетчатки; макулярный отёк; интравитреальный имплантат дексаметазона «Озурдекс»; лазеркоагуляция сетчатки.

CLINICAL EFFICACY OF INTRAVITREAL IMPLANT OZURDEX IN COMBINATION WITH LASER TREATMENT IN PATIENTS WITH RETINAL VEIN OCCLUSIONS

© *A. V. Kulagina*¹, *E. G. Badazhkov*², *O. G. Gusarevich*³

¹ Railway clinical hospital at Novosibirsk station of “Russian railways” JSC, Novosibirsk;

² Eye microsurgery center “Finist”, JSC, Yuzhno-Sakhalinsk

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

✧ A clinical efficacy analysis of combined post-thrombotic retinopathy treatment using dexamethason intravitreal implant “Ozurdex” and retinal photocoagulation is presented. The medication promotes macular edema resorption and allows increasing visual acuity for a long period of time. Photocoagulation prevents complications, promotes edema and hemorrhage resorption. Visual acuity dynamics may be influenced by such factors as disease duration, lesion area, occlusion localization. The use of dexamethason intravitreal implant in combination with photocoagulation gives new options in treatment of patients with retinal vein occlusions

✧ *Key words:* : retinal vein occlusions; macular edema; dexamethason intravitreal implant Ozurdex; retinal photocoagulation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Окклюзии ретинальных вен занимают второе, после диабетической ретинопатии, место среди приводящих к потере зрения сосудистых заболеваний сетчатки. Заболевание проявляется поражением центральной вены сетчатки (ЦВС) или её ветвей, также выделяют поражения гемикентральных вен сетчатки. Степень выраженности ишемии и геморрагических изменений сетчатки значительно варьируются [13–15, 20, 30]. Окклюзии ветвей ЦВС встречаются в 2–3 раза чаще, чем окклюзии центральной вены сетчатки [8, 20, 26]. Объединённые популяционные исследования свидетельствуют, что ежегодное число новых случаев окклюзий вен сетчатки составляет около 520 на 1 млн населения [25]. Причём 442 случая на 1 млн населения — это окклюзии ветвей ЦВС, а 80 на 1 млн — окклюзии центральной вены сетчатки [13].

Макулярный отёк — основная причина снижения зрения при окклюзиях вен сетчатки [24]. В патогенезе макулярного отёка участвует множество факторов: гидростатический эффект повышенного венозного давления, влияние многочисленных медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов, приводящих к дисрегуляции функции белков и обеспечивающих плотные контакты между клетками эндотелия [5]), повышению концентрации факторов, увеличивающих сосудистую проницаемость, таких как фактор роста эндотелия сосудов, интерлейкин-6. Нарушение гематоретинального барьера, вызванного цитокинами является основной причиной макулярно-го отёка [23].

ЛКС давно используется для лечения различных форм поражения сетчатки, в том числе и при посттромботической ретинопатии. Основной задачей ЛКС является достижение максимальной эффективности при минимальной травматизации сенсорной сетчатки, особенно в области жёлтого пятна. Для решения этой задачи необходимо, чтобы лазерное вмешательство было щадящим как по энергетическим параметрам, так и по технологии его выполнения [12]. Патогенетическая обоснованность и эффективность была доказана рядом рандомизированных исследований [27–29] и клинической практикой в течение десятилетий [1, 18]. Механизм лечебного действия ЛК проявляется в улучшении трофики сетчатой оболочки за счет образования хориоретинальных шунтов, появляющихся по ходу посткоагуляционных спаек, усилении дренажа межтканевой жидкости из хориокапиллярного слоя в сетчатку

и обратно, что уменьшает отёк, гипоксию, усиливает резорбцию продуктов жизнедеятельности нейроэпителия. Терапевтический эффект ЛК объясняется повышением активности некоторых ферментов в мюллеровских клетках и макрофагах, стимулирующих ослабление фагоцитарной активности пигментного эпителия и пролиферативных процессов [2]. При лечении МО используются две основные группы препаратов: ингибиторы ангиогенеза и кортикостероиды. Первые воздействуют исключительно на VEGF, вторые — подавляют выработку практически всех цитокинов, в том числе и VEGF [3]. Из представителей данной группы для лечения посттромботического отёка зарегистрирован препарат «Луцентис» (ранибизумаб) [9, 10]. Кортикостероиды оказывают влияние на многие процессы, которые лежат в основе развития посттромботического отёка [5, 6, 21]. Обладая мощным противовоспалительным эффектом, кортикостероиды снижают сосудистую проницаемость, уменьшают отложения фибрина, подавляют привлечение и миграцию клеток воспаления, стабилизируют плотные контакты между клетками эндотелия, ингибируют синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), простагландинов и других цитокинов [16, 22]. Из группы кортикостероидов для лечения посттромботического отёка зарегистрирован препарат «Озурдекс» (интравитреальный имплантат дексаметазона 0,7 мг) [16, 17, 19]. Препарат продемонстрировал значимую функциональную и анатомическую эффективность, а также хорошую переносимость и безопасность как в клинических исследованиях, так и в рутинной клинической практике [7, 16, 17].

Использование «Озурдекса» в случае ишемической окклюзии ЦВС изучено недостаточно, так как такие пациенты ранее не включались в многоцентровые рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности использования препаратов для интравитреального введения. Для предупреждения развития неоваскулярных осложнений при ишемическом типе ОВС терапия должна быть комплексной и включать лазерную коагуляцию сетчатки в зонах отсутствия капиллярной перфузии. Наиболее вероятными сроками развития неоваскуляризации переднего отрезка глаза являются 3–4 месяца от первых проявлений заболевания [4].

Патогенетическая обоснованность [5, 6, 21, 22], длительное, до 6 месяцев, действие, доказанная в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях безопасность [16, 17], а

также рекомендации Европейского Консенсуса по лечению окклюзий вен сетчатки [11], явились для нас значимыми аргументами для применения интравитреального имплантата дексаметазона в нашей клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 15 пациентов (17 глаз) с посттромботической ретинопатией (2 пациента с двусторонней ретинопатией, 1 с рецидивирующим тромбозом). Из них было 8 мужчин в возрасте от 39 до 67 лет и 7 женщин — от 41 до 70 лет. Сроки со дня появления симптомов от 5 дней до 7 месяцев. Сопутствующие заболевания: глаукома — 1 человек (2 глаза), диабет — 3 человека, возрастная макулярная дегенерация — 1 чел. Сроки наблюдения от 1 до 10 месяцев. С поражением ветвей ЦВС наблюдалось 11 человек, из них верхне-височной — 6 глаз, ниже-височной — 5 глаз, ЦВС 5 глаз (4 человека), гемицентральной 2 глаза (2 человека). Оценивались показатели: острота зрения, данные ОКТ (глубина поражения), ВГД, площадь поражения.

Использовались стандартные методики: техника интравитреальной инъекции с формированием склерального тоннеля и лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) в зонах её поражения. ЛКС проведена всем пациентам, в различные сроки (по этапам; до и после ИВВО). Одному пациенту, в связи с профессиональной деятельностью, выехавшему за рубеж, ЛКС после ИВВО не была проведена. Через 3,5 месяца произошёл рецидив тромбоза той же ветви ЦВС. Проведён второй этап ИВВО и ЛКС по ходу тромбированной вены сетчатки.

Осмотр больных осуществлялся через 1 час после инъекции, на следующий день, через 7–10 дней и далее каждый месяц. Проводилось измерение ВГД, визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, ОКТ (RTVue-100), флюоресцентная ангиография (ФАГД) по показаниям и фоторегистрация глазного дна. Далее приведен клинический анализ комбинированного лечения 17 глаз (15 пациентов) с окклюзией вен сетчатки после ИВВО и ЛКС.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В качестве клинических примеров рассмотрим данные лечения пациентов с окклюзией вен сетчатки после ИВВО и ЛКС.

Пациентка Ф., 70 лет, с клиническим диагнозом посттромботическая ретинопатия (после

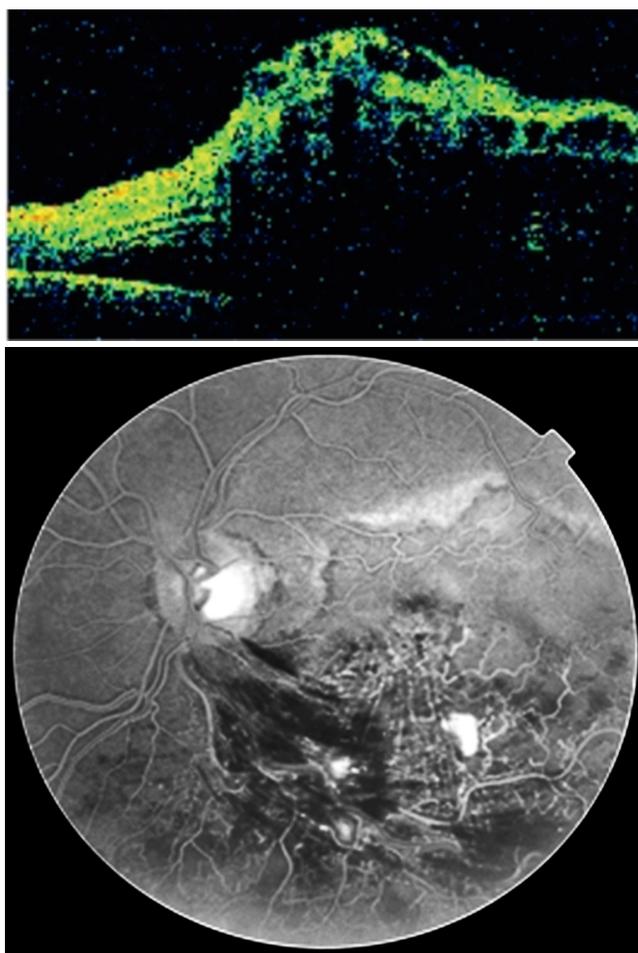


Рис. 1. Пациентка Ф., 70 лет. Данные ОКТ и ФАГ

тромбоза ниже-височной ветви ЦВС, макулярный отёк левого глаза). Давность заболевания — более месяца. Острота зрения при первом обращении в клинику 0,1 sph + 2,0 = 0,3 экс. ВГД 18 мм рт. ст. По данным ОКТ: высокий интратретинальный кистозный отёк, ТЦЗС (толщина центральной зоны сетчатки) —1202 мкм. Глубжележащие слои не визуализируются. По данным ФАГ: обширные зоны ишемии сетчатки с захватом макулярной области. Очаги гипофлуоресценции в местах ретинальных геморрагий (рис. 1). Положительный эффект после ИВВО начинался уже в первые сутки и достигал максимума в течение 1–3 месяцев (рис. 2). Процесс резорбции кровоизлияний, экссудации и отёка проходил быстрее в случаях частичного поражения сетчатки. Через 1 месяц острота зрения с корр. 0,7; ВГД 18 мм рт. ст.

Пациентка Т., 76 лет, после тромбоза ниже-височной ветви ЦВС давностью более 1 месяца. Острота зрения до лечения 0,01 sph +1,0 =0,09 экс. ЛКС, проводимая после ИВВО, ускорила процесс резорбции кровоизлияний, экссудации и отёка сетчатки, что де-



Рис. 2. Фото глазного дна пациентки Ф., 70 лет: видно имплантат, плавающий в стекловидном теле (через 1 месяц после ИВВО)

монстрирует рисунок 3. После проведения ЛКС острота зрения с корр. 0,3 (рис. 4) и сохраняется в течение 6 месяцев наблюдения. ВГД не превышало 21 мм рт. ст.

Пациент Т., 56 лет, с клиническим диагнозом посттромботическая ретинопатия (после тромбоза верхне-височной ветви ЦВС) левого глаза. Давность заболевания 3 месяца. Острота зрения при обращении составляла 0,1 sph + 2,5 = 0,3 экс. На ОКТ: кистозно-макулярный отёк (рис. 5). На ФАГД в артериовенозной фазе определяется гиперфлюоресценция по ходу тромбированной вены, очаги гипофлюоресценции в участках кровоизлияний. В поздней венозной фазе определяются гиперфлюоресценция в области макулы и фовеа и над местом окклюзии, обширная зона неперфузируемой сетчатки по ходу верхне-височной вены с захватом макулярной области, что является показанием для проведения ЛК. ВГД 20 мм рт. ст. Выполнено ИВВО. На следующий день после лечения наблюдалось улучшение остроты зрения: 0,1 sph + 2,25 = 0,6 и значитель-



Рис. 3. Фото глазного дна пациентки Т., 76 лет. Через 2 месяца после ИВВО (так же виден плавающий имплантат в стекловидном теле)



Рис. 4. Фото глазного дна пациентки Т., 76 лет, через два месяца после ЛКС

ное уменьшение отёка сетчатки макулярной области (рис. 6), резорбция кровоизлияний. Через 1 мес $0,1 \text{ sph} + 2,25 = 0,7$. В период наблюдения в течение 5 месяцев острота зрения не менялась. С 6-го по 8-й месяц острота зрения повысилась с коррекцией до 0,9. ВГД за время наблюдения 21–18–19 мм рт. ст. Динамика ОКТ: 416–543 до лечения, 249–306 на следующий день, 217–274 че-

рез 7 дней, 213–255 через месяц, стабильная на протяжении 8 мес (рис. 7). Наблюдение продолжается.

Пациентка В., 51 год, с клиническим диагнозом тромбоз ЦВС (макулярный отёк) левого глаза (рис. 8). Давность заболевания 3 дня. Острота зрения при обращении составляла $0,4 \text{ sph} + 1,25 = 0,8 \text{ экс}$. На ОКТ: кистозный

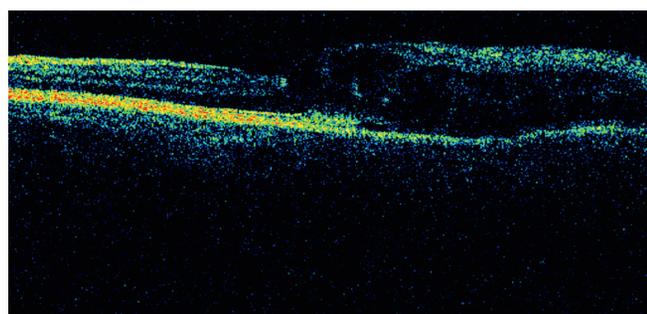


Рис. 5. ОКТ до лечения: интратетинальный кистозный отёк, страдают в основном внутренние слои: слой нервных волокон, ганглиозный, внутренние плексиформный и ядерный (пациент Т., 56 лет)

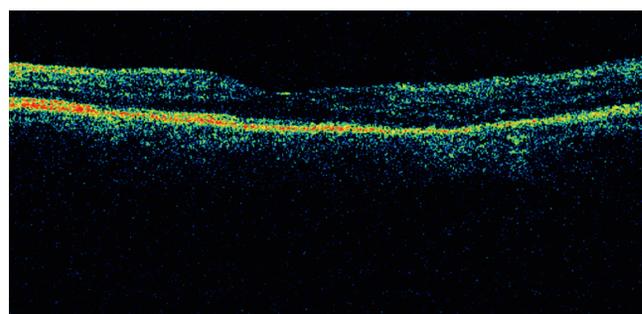


Рис. 6. Данным ОКТ после ИВВО: разрешение интратетинального макулярного отёка (пациент Т., 56 лет)

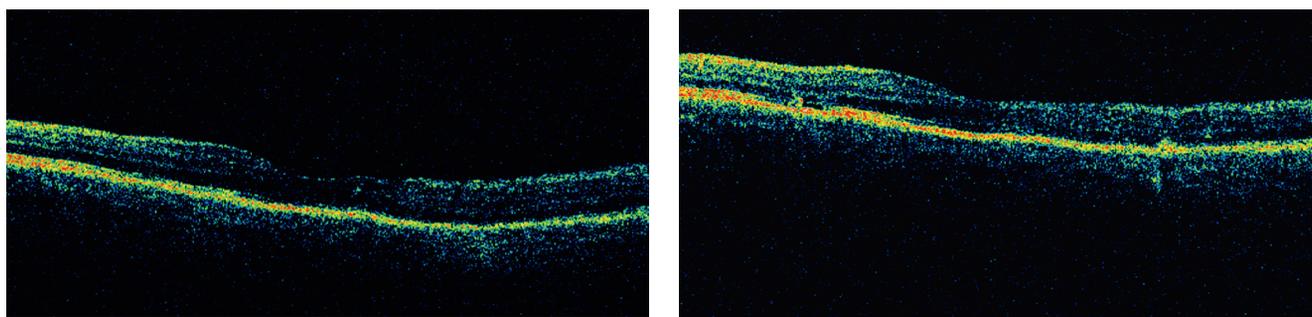


Рис. 7. ОКТ: через 10 дней и через месяц после ИВВО, полная резорбция отёка сетчатки. Гиперрефлективные очаги в области ядерного слоя и пигментного эпителия сетчатки (пациент Т., 56 лет)

отёк макулярной области. Картина глазного дна не соответствовала высоким зрительным функциям, наблюдались геморрагии различной степени интенсивности, выраженный отёк в области ДЗН и фовеа, кровоизлияния, расширение и извитость вен. На ФАГД в позднюю венозную фазу определялась выраженная гиперфлюоресценция в области ДЗН, с участками гипофлюоресценции в области кровоизлияний (экранирование), язык гиперфлюоресценции распространялся до фовеа. ВГД 21 мм рт. ст. Такая острота зрения была связана, видимо, с ранним обращением пациентки в клинику и тем, что клетки нейроэпителия сетчатки в цен-

тральной зоне не успели погибнуть. Несмотря на высокую остроту зрения, нами было принято решение о лечении макулярного отёка имплантатом дексаметазона. На следующий день после ИВВО произошло улучшение остроты зрения 0,4 sph + 1,25 = 1,0 и значительное уменьшение отёка сетчатки макулярной области и ДЗН, резорбция кровоизлияний (рис. 9). Через 2 месяца острота зрения остаётся стабильной. По ОКТ и фото положительная динамика. ВГД за время наблюдения 21–18–19 мм рт. ст. Динамика ОКТ: 367–401 до инъекции, 272–369 на следующий день, 251–300 через месяц, и остаётся стабильной. Наблюдение продолжается.



Рис. 8. Фото глазного дна до лечения: геморрагии различной степени интенсивности, выраженный отёк в области ДЗН и фовеа, кровоизлияния, расширение и извитость вен (пациентка В., 51 год)



Рис. 9. Фото глазного дна на следующий день после ИВВО. Значительное уменьшение отёка сетчатки макулярной области и ДЗН, резорбция кровоизлияний (пациентка В., 51 год)

По данным нашего наблюдения, при поражении наружных слоёв сетчатки все пациенты отмечали улучшение цвето- и световосприятия. Зрение улучшалось и достигало максимальных значений (0,1–0,5) в течение 5–7 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Применение интравитреального имплантата дексаметазона («Озурдекс») позволяет повысить остроту зрения у пациентов с макулярным отёком вследствие окклюзии ретинальных вен. Положительная динамика наблюдается уже в первые часы после инъекции и сохраняется в течение длительного периода. Наиболее выраженный положительный эффект, по данным ОКТ, наблюдался в первые сутки, через 7–10 дней и месяц.
2. В значительной степени эффективность (повышение зрения) зависит от анатомического поражения сетчатки макулярной области.
3. Меньший объём поражения и давность заболевания важны для более благоприятного прогноза эффективности лечения данной патологии.
4. ЛКС усиливает эффективность и повышает стойкость положительного результата. ЛКС

препятствует появлению осложнений, связанных с окклюзией вен сетчатки.

Статья выполнена при поддержке компании «Аллерган СНГ САРЛ», Россия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко Э. В., Шишкин М. М., Березин Ю. Д., Диодный лазер в офтальмологической операционной. СПб.; 2000.
2. Краснов М. М., Димитрова В. Г., Переверзина О. К., Елисеева Е. Г. Лазерное лечение тромбоза ретинальных вен. Вестник офтальмологии. 1976; 3: 27–32
3. Тульцева С. Н., Астахов Ю. С. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения. Офтальмологические ведомости. 2012; 5 (4): 35–44.
4. Тульцева С. Н., Нечипоренко П. А., Титаренко А. И. Использование интравитреального имплантата Озурдекс в терапии постокклюзионного макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (3): 5–16.
5. Antonetti D. A., Barber A. J., Khin S., Lieth E., Tarbell J. M., Gardner T. W. Penn State Retina Research Group. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Diabetes 1998; 47: 1953–9.

6. Antonetti D. A., Wolpert E. B., De Maio L., Harhaj N. S., Scaduto R. C. Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J. Neurochem.* 2002; 80: 667–77.
7. Augustin A. J., Sahel J. A., Cerulli L., Texier-Richard B., Buchholz P. M., Kobelt G. Treating retinal vein occlusions in France, Germany, and Italy: an analysis of treatment patterns, resource consumption, and costs. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22 (5): 776–84.
8. Branch Vein Occlusion Study Group Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104: 34–41.
9. Brown D. M., Campochiaro P. A., Singh R. P., Li Z., Gray S., Saroj N., Rundle A. C., Rubio R. G., Murahashi W. Y. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1124–33.
10. Campochiaro P. A., Heier J. S., Feiner L., Gray S., Saroj N., Rundle A. C., Murahashi W. Y., Rubio R. G. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1102–12.
11. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P., Monés J., de Smet M., Soubrane G., Staurengi G. Management of Retinal Vein Occlusion — Consensus Document. *Ophthalmologica.* 2011; 226: 4–28.
12. L'Esperance F. A. Ophthalmic Lasers photocoagulation, photoradiation and surgery. St. Louis: Mosby; 1983.
13. Frangieh G. T., Green W. R., Barraquer-Somers E., Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100: 1132–40.
14. Green W. R., Chan C. C., Hutchins G. M., Terry J. M. Central retinal vein occlusions: A prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina.* 1981; 1: 27–55.
15. Green W. R. Retina. In: Spencer W. H. (Ed). *Ophthalmic pathology An Atlas and Textbook.* 3rd Ed. Philadelphia. WB Saunders; 1985.
16. Haller J. A., Bandello F., Belfort R. Jr., Blumenkranz M. S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y. H., Jacques M. L., Jiao J., Li X. Y., Whitcup S. M. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1134–46.
17. Haller J. A., Bandello F., Belfort R. Jr., Blumenkranz M. S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y. H., Jiao J., Li X. Y., Whitcup S. M. Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology.* 2011; 118: 2453–60.
18. Klein M. L., Pinkelstein D. Makular grid photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusions. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107 (9): 1297–302.
19. Kuppermann B. D., Blumenkranz M. S., Haller J. A., Williams G. A., Weinberg D. V., Chou C., Whitcup S. M. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized Controlled Study of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Persistent Macular Edema. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 309–17.
20. Mitchell P., Smith W., Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 1243–7.
21. Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A. P., Papakonstantinou E., Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 341: 309–15.
22. Nehme A., Edelman J. Dexamethasone Inhibits High Glucose-, TNF-, and IL-1-Induced Secretion of Inflammatory and Angiogenic Mediators from Retinal Microvascular Pericytes Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008; 49 (5): 2030–38.
23. Noma H., Funatsu H., Mimura T., Harino S., Sone T., Hori S. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of patients with macular edema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88 (6): 646–51.
24. Rehak J., Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr. Eye. Res.* 2008; 33: 111–31.
25. Rogers S., McIntosh R. L., Cheung N., Lim L., Wang J. J., Mitchell P., Kowalski J. W., Nguyen H., Wong T. Y. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010; 117: 313–9.
26. Royal College of Ophthalmologists. Retinal vein occlusion (RVO) interim guidelines. December 2010.
27. The Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Amer. J. Ophthalmol.* 1984; 98: 271–82.
28. The Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104: 34–41.
29. The Central Vein Occlusion Study Group: Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusions. The CVOS M report *Ophthalmology.* 1995; 102: 1425–33.
30. Yau J. W., Lee P., Wong T. Y., Best J., Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 2008; 38: 904–10.

REFERENCES

1. Boyko E. V., Shishkin M. M., Berezin Yu. D., Diodnyy lazer v oftal'mologicheskoy operatsionnoy. [The diode laser in ophthalmic operating]. SPb.; 2000.

2. Krasnov M. M., Dimitrova V. G., Pereverzina O. K., Eliseva E. G. Lazernoe lechenie tromboza retinal'nykh ven. [Laser treatment of retinal vein thrombosis]. *Vestnik oftal'mologii*. 1976; 3: 27–32.
3. Tul'tseva S. N., Astakhov Yu. S. Rol' vospaleniya v patogeneze posttromboticheskogo makulyarnogo oteka. *Sovremennye napravleniya medikamentoznogo lecheniya*. [The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema, post-thrombotic]. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012; 5 (4): 35–44.
4. Tul'tseva S. N., Nechiporenko P. A., Titarenko A. I. Ispol'zovanie intravitreal'nogo implantata Ozurdeks v terapii postokklyuzionnogo makulyarnogo oteka. [The use of intravitreal implant Ozurdex in post-occlusive therapy of macular edema]. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014; 7 (3): 5–16.
5. Antonetti D. A., Barber A. J., Khin S., Lieth E., Tarbell J. M., Gardner T. W. Penn State Retina Research Group. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Diabetes* 1998; 47: 1953–9.
6. Antonetti D. A., Wolpert E. B., De Maio L., Harhaj N. S., Scaduto R. C. Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J. Neurochem*. 2002; 80: 667–77.
7. Augustin A. J., Sahel J. A., Cerulli L., Texier-Richard B., Buchholz P. M., Kobelt G. Treating retinal vein occlusions in France, Germany, and Italy: an analysis of treatment patterns, resource consumption, and costs. *Eur. J. Ophthalmol*. 2012; 22 (5): 776–84.
8. Branch Vein Occlusion Study Group Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol*. 1986; 104: 34–41.
9. Brown D. M., Campochiaro P. A., Singh R. P., Li Z., Gray S., Saroj N., Rundle A. C., Rubio R. G., Murahashi W. Y. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1124–33.
10. Campochiaro P. A., Heier J. S., Feiner L., Gray S., Saroj N., Rundle A. C., Murahashi W. Y., Rubio R. G. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1102–12.
11. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P., Mon s J., de Smet M., Soubrane G., Staurenghi G. Management of Retinal Vein Occlusion — Consensus Document. *Ophthalmologica*. 2011; 226: 4–28.
12. L'Esperance F. A. Ophthalmic Lasers photocoagulation, photoradiation and surgery. St. Louis: Mosby; 1983.
13. Frangieh G. T., Green W. R., Barraquer-Somers E., Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch. Ophthalmol*. 1982; 100: 1132–40.
14. Green W. R., Chan C. C., Hutchins G. M., Terry J. M. Central retinal vein occlusions: A prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981; 1: 27–55.
15. Green W. R. Retina. In: Spencer W. H. (Ed). *Ophthalmic pathology An Atlas and Textbook*. 3rd Ed. Philadelphia. WB Saunders; 1985.
16. Haller J. A., Bandello F., Belfort R. Jr., Blumenkranz M. S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y. H., Jacques M. L., Jiao J., Li X. Y., Whitcup S. M. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1134–46.
17. Haller J. A., Bandello F., Belfort R. Jr., Blumenkranz M. S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y. H., Jiao J., Li X. Y., Whitcup S. M. Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology*. 2011; 118: 2453–60.
18. Klein M. L., Pinkelstein D. Makular grid photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusions. *Arch. Ophthalmol*. 1989; 107 (9): 1297–302.
19. Kuppermann B. D., Blumenkranz M. S., Haller J. A., Williams G. A., Weinberg D. V., Chou C., Whitcup S. M. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized Controlled Study of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Persistent Macular Edema. *Arch. Ophthalmol*. 2007; 125: 309–17.
20. Mitchell P., Smith W., Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol*. 1996; 114: 1243–7.
21. Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A. P., Papakonstantinou E., Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol*. 1998; 341: 309–15.
22. Nehme A., Edelman J. Dexamethasone Inhibits High Glucose-, TNF-, and IL-1-Induced Secretion of Inflammatory and Angiogenic Mediators from Retinal Microvascular Pericytes Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008; 49 (5): 2030–38.
23. Noma H., Funatsu H., Mimura T., Harino S., Sone T., Hori S. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of patients with macular edema and central retinal vein occlusion. *Acta. Ophthalmol*. 2010; 88 (6): 646–51
24. Rehak J., Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr. Eye. Res*. 2008; 33: 111–31.
25. Rogers S., McIntosh R. L., Cheung N., Lim L., Wang J. J., Mitchell P., Kowalski J. W., Nguyen H., Wong T. Y. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117: 313–9.

26. Royal College of Ophthalmologists. Retinal vein occlusion (RVO) interim guidelines. December 2010.
27. The Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Amer. J. Ophthalmol.* 1984; 98: 271–82.
28. The Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104: 34–41.
29. The Central Vein Occlusion Study Group: Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusions. The CVOS M report *Ophthalmology.* 1995; 102: 1425–33.
30. Yau J. W., Lee P., Wong T. Y., Best J., Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 2008; 38: 904–10.

Сведения об авторах:

Кулагина Анастасия Викторовна — врач-офтальмолог. НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» открытого акционерного общества «Российские железные дороги.» 630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2 а. E-mail: kulaginaanastasya@yandex.ru

Бадажков Евгений Геннадьевич — ОАО Центр микрохирургии глаза «Финист» ул. Дзержинского, 40, г. Южно-Сахалинск 693007, Российская Федерация. E-mail: finist2002@mail.ru

Гусаревич Ольга Геннадьевна — д. м. н., профессор. ГБОУ ВПО «Новосибирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Красный проспект, 52, г. Новосибирск, 630091, Российская Федерация. E-mail: olga.gusarevich@gmail.com

Kulagina Anastasiya Viktorovna — ophthalmologist. Railway clinical hospital at Novosibirsk station of “Russian railways” JSC, 2a, Vladimirovskiy spusk, Novosibirsk, 630003, Russian Federation. E-mail: kulaginaanastasya@yandex.ru

Badazhkov Evgeniy Gennad'evich — Eye microsurgery center “Finist”, JSC, 40, Dzerzhinskogo Str., Yuzhno-Sakhalinsk, 693007, Russian Federation. E-mail: finist2002@mail.ru

Gusarevich Olga Gennad'evna — Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630003, Russian Federation. E-mail: olga.gusarevich@gmail.com