

РАНИБИЗУМАБ И ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ СЕТЧАТКИ В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ РЕТИНАЛЬНЫХ ВЕН

© С. Н. Тульцева, Ю. С. Астахов, П. А. Нечипоренко, А. Ю. Овнанян, В. А. Хатина

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ **Введение.** Работа посвящена терапии постокклюзионного макулярного отёка при наличии периферической ишемии сетчатки и способам оценки площади этой ишемии. **Цель.** Разработать алгоритм обследования и лечения пациентов с хроническим постокклюзионным МО при ишемическом типе ОВС. **Материалы и методы.** Проспективное нерандомизированное исследование включало 250 пациентов с ОВС, длительность наблюдения составила в среднем $24,5 \pm 6,5$ месяцев. **Результаты.** Зоны отсутствия капиллярной перфузии сетчатки были выявлены у 175 пациентов, что составило 70 % от всех обследуемых. Периферическая ишемия выявлена у 125 пациентов, что составило 50 % от всех больных с ОВС и 71,4 % от всех пациентов с ишемией. Среднее количество инъекций ранибизумаба, выполненных после завершения ЛКС, равнялось $2,9 \pm 1,4$. Пациентам, получавшим только терапию ранибизумабом в течение 24 месяцев было выполнено $10,6 \pm 2,5$ интравитреальных инъекций. **Выводы.** Комбинация интравитреальных инъекций ранибизумаба с лазерной коагуляцией сетчатки в зонах отсутствия капиллярной перфузии позволяет существенно сократить число инъекций и уменьшить количество неоваскулярных осложнений.

✧ **Ключевые слова:** окклюзия вен сетчатки; тромбоз вен сетчатки; нарушение капиллярной перфузии сетчатки; ранибизумаб; лазерная коагуляция сетчатки.

RANIBIZUMAB AND RETINAL PHOTOCOAGULATION IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC RETINAL VEIN OCCLUSION

© S. N. Tul'tseva, Yu. S. Astakhov, P. A. Nechiporenko, A. Yu. Ovnanyan, V. A. Khatina

First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg

✧ **Introduction.** This investigation was focused on the post-RVO (retinal vein occlusion) macular edema treatment in cases with peripheral retinal ischemia, and on methods to estimate the ischemic area. **Aim.** To develop an examination and treatment algorithm for patients with chronic macular edema due to ischemic RVO. **Material and methods.** A prospective non-randomized study included 250 patients with RVO, the mean follow-up was 24.5 ± 6.5 months. **Results.** The drop-out of retinal capillary perfusion was detected in 175 patients (70 %). Peripheral ischemia was found in 125 cases, that is in 50% of all RVO patients and 71.4 % of all patients with ischemia. The mean number of ranibizumab injections performed after retinal photocoagulation was 2.9 ± 1.4 . Patients treated with ranibizumab monotherapy for 24 months received 10.6 ± 2.5 intravitreal injections. **Conclusions.** The combination of ranibizumab intravitreal injections with retinal photocoagulation in the capillary non-perfusion areas can significantly reduce the number of injections and reduce the amount of neovascular complications.

✧ **Key words:** retinal vein occlusion; retinal vein thrombosis; retinal capillary non-perfusion; ranibizumab; retinal photocoagulation.

ВВЕДЕНИЕ

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) является вторым по распространенности сосудистым заболеванием, приводящим к стойкому снижению зрительных функций [38].

Основными причинами снижения остроты зрения является макулярный отёк (МО) и нарушение капиллярной перфузии в области макулы [2, 3, 4, 5, 22, 25]. При этом, на длительность течения заболевания и на риск развития пролиферативных изменений особое влияние оказывает не локализация, а площадь зон отсутствия капиллярной перфузии сетчатки [22–26].

Науге S. S. с соавт. (1990) оценивая факторы риска развития неоваскулярных осложнений у пациентов с ОВС впервые выделил в отдельную группу больных с ретинальной ишемией и предложил использовать классификацию, подразделяющую венозные окклюзии по типу на *ишемическую* и *неишемическую*. Критериями ишемической ОВС являлись наличие зон отсутствия капиллярной перфузии, превышающих 10 площадей диска зрительного нерва, низкая острота зрения, характерные изменения в центральной части поля зрения, дефект афферентной зрачковой реакции и изменения электроретинограммы [18].

По мнению авторов, указанные критерии имеют высокую чувствительность и специфичность для прогнозирования риска пролиферативных осложнений при ОВС. У пациентов с изменениями в указанных функциональных тестах неоваскуляризация развивается примерно в 2/3 случаев.

Пользуясь своими критериями оценки ишемии при ОВС Науге S. S. оценил соотношение встречаемости неишемической ОВС и ишемической ОВС как 81 % против 19 %, отметив при этом, что частота встречаемости ишемического варианта ОВС (ИОВС) в первую очередь зависит от возраста. Если среди лиц в возрасте до 45 лет ИОВС наблюдается только в 7 % случаев, то в возрастной группе старше 65 лет эта цифра составляет уже 67 % [19].

Риск перехода неишемического типа ОВС в ишемический по данным ряда авторов колеблется от 5 до 20 % [28, 40].

Следует сказать, что исследования Науге S. S. и по сей день являются самыми масштабными, фундаментальными и цитируемыми. Период их выполнения пришелся на середину и конец XX века, когда в диагностике не использовалась широкопольная флуоресцентная ангиография и

оптическая когерентная томография сетчатки, позволяющие оценить тип окклюзии и измерить площадь ишемии [20, 29, 31, 34, 36]. В эти годы только появились сведения о роли провоспалительных цитокинов и эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) в развитии постокклюзионного макулярного отёка.

Единственным же вариантом лечения больных с ИОВС являлась панретинальная лазерная коагуляция сетчатки, выполняемая с целью профилактики пролиферативных осложнений. Многоцентровое рандомизированное исследование Central Vein Occlusion Study Group (1993) доказало неэффективность этого метода при ИОВС [37]. Не получил он поддержки и у ведущих офтальмологов, так как снижения риска неоваскуляризации не происходило, появлялись значимые изменения в периферической части поля зрения и нарушалось время темновой адаптации, существенно влияющие на качество жизни пациентов [19].

Как же изменились наши взгляды на эту проблему за последнее десятилетие?

Анализ научных публикаций, размещенных в электронной медицинской библиотеке MedLine PubMed, показал наличие 4361 статей, посвященных ОВС. При этом за последние 10 лет из них были опубликованы 2040 статей. Обнаружено всего 745 работ, посвященных изучению ишемической ОВС, большинство из которых опубликовано в период 2010–2015 гг. Это свидетельствует об огромном интересе к данной проблеме.

В настоящее время определены основные причины возникновения постокклюзионного макулярного отёка (МО). Установлено, что ведущую роль в этом процессе играет воспаление. Экспрессия молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, P-селектина и т. п. вызывает миграцию и адгезию лейкоцитов к зоне окклюзии, нарушение внутреннего гематоретинального барьера, обеспечивает выход макрофагов за пределы сосуда. Активированные макрофаги являются главным источником провоспалительных цитокинов, а также сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Цитокины, взаимодействуя между собой, способны за счет фосфорилирования белков межклеточных контактов увеличивать проницаемость сосудов способствуя появлению макулярного отёка [2, 22–26].

Как известно, VEGF является основным регулятором васкулогенеза. Он способствует вазодилатации, повышает проницаемость сосудистой

стенки, влияет на выраженность воспалительного ответа и обладает рядом внесосудистых реакций. Семейство VEGF состоит из пяти родственных белков, однако при ОВС ведущую роль играет VEGF-A.

В результате альтернативного сплайсинга мРНК одного гена VEGF образуются две различные изоформы. Они различаются сайтом сплайсинга терминального экзона 8: белки с проксимальным сайтом обозначаются как VEGF_{xxx}, а с дистальным — как VEGF_{xxxб}. Кроме того, альтернативный сплайсинг экзонов 6 и 7 изменяет их гепарин-связывающие свойства и аминокислотный состав. У людей наиболее изучены VEGF₁₂₁, VEGF_{121б}, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF_{165б}, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ [1].

Сайт сплайсинга терминального участка (экзон 8) определяет, будут ли белки проангиогенными (проксимальный сайт сплайсинга, используемый в ходе ангиогенеза) или антиангиогенными (дистальный сайт сплайсинга, используемый в нормальной ткани).

Экспрессия VEGF_{xxx} стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный, основной фибробластный и тромбоцитарный факторы роста и IL-1. Кроме того, уровень VEGF зависит от pH, давления и концентрации кислорода в окружающих тканях.

При ишемическом типе ОВС индуктором продукции VEGF является именно гипоксия. В условиях гипоксии происходит стабилизация и объединение HIF-1 α и HIF-1 β (hypoxia-inducible factor). Полученный комплекс связывается со специфическим, чувствительным к гипоксии регионом гена VEGF и повышает его экспрессию. При этом происходит независимая экспрессия рецепторов VEGF (VEGFR-1 и VEGFR-2) [2].

Существует предположение, что при глазных заболеваниях, сопровождаемых ишемией и гипоксией сетчатки, стимуляция неоангиогенеза связана с нарушением баланса между VEGF_{xxx} и VEGF_{xxxб}, то есть формами VEGF с проангиогенными свойствами и их естественными антагонистами [14].

Исследования Noma H. с соавт. (2014) показывают, что количество VEGF_{xxx} в стекловидном теле при ОВС резко увеличено. У пациентов без ОВС в среднем содержится 15,6 пг/мл (15,6–23,1) VEGF, а при окклюзии ветви ЦВС его количество составляет 754 пг/мл (59,5–1760) [25]. При окклюзии ЦВС эти цифры ещё выше, кроме того доказано, что количество VEGF_{xxx} и VEGFR-1

коррелируют с толщиной нейроэпителия сетчатки, как при окклюзии ЦВС, так и при окклюзии её ветвей [26].

В камерной влаге в зависимости от уровня окклюзии ЦВС эти цифры составляют $163,3 \pm 284,6$ и $310,7 \pm 389,4$ пг/мл (в норме — $23,5 \pm 9,4$ пг/мл).

Кроме того, доказано, что обнаружение в камерной влаге на ранних сроках заболевания большого количества VEGF_{xxx} является плохим прогностическим признаком в плане прогрессирования нарушения капиллярной перфузии [15, 17].

Обнаружена прямая корреляция между количеством VEGF и VEGFR-2 с площадью ишемии сетчатки и высотой макулярного отёка. Доказано, что развитие макулярного отёка и неоваскуляризация связаны с повышением количества VEGF во внутриглазных жидкостях до 849–1659 пг/мл, а регресс указанных изменений наблюдался при уменьшении количества до 550 пг/мл [7].

При том, что экспрессия изоформ VEGF_{xxx} с проангиогенными свойствами при ОВС значительно увеличена, экспрессия изоформы VEGF_{165б} снижена. Изоформа VEGF_{165б} отличается от VEGF₁₆₅ на 6 С-концевых аминокислот. VEGF_{165б} связываясь с VEGFR-2, подавляет ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызванную VEGF₁₆₅.

В камерной влаге при ОВС его количество менее 15 пг/мл [6]. В стекловидном теле при окклюзии ЦВС средняя концентрация VEGF_{165б} — 27 пг/мл, при окклюзии ветви ЦВС — 42 пг/мл, а в группе контроля — 49 пг/мл [13]. Аналогичное нарушение баланса между формами VEGF, обладающими проангиогенными свойствами и антиангиогенными свойствами выявлены у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДРП). В тканях глазного яблока здорового человека совокупное количество изоформ VEGF с антиангиогенными свойствами составляет $64 \pm 7\%$, от общего количества VEGF. При ПДРП это цифра составляет всего $12,5 \pm 3,6$ [27].

VEGF_{xxx} повышает как парацеллюлярную, так и трансцеллюлярную проницаемость ретинальных сосудов. Парацеллюлярная проницаемость увеличивается за счет изменения формы эндотелиальных клеток, увеличивающего пространства между клетками. Трансэндотелиальный транспорт увеличивается при взаимодействии VEGF-A с рецептором VEGFR-2 за счет объединения внутриклеточных везикул и образования каналов.

Если при ишемическом типе ОВС экспрессия VEGF связана с гипоксией, то остается не ясным, почему происходит увеличение концентрации VEGF при отсутствии ишемии? Возможно, основным источником белка в таком случае являются макрофаги, и его индукция обеспечивается цитокиновыми взаимодействиями? Есть и другие предположения, объясняющие наличие хронического макулярного отёка при неишемическом типе ОВС несовершенностью проводимой диагностики.

В 80–90-х годах XX века предполагалось, что наиболее часто — в 81 % случаев — заболевание протекает по неишемическому типу. Однако современные исследования, показывают, что это не так. Практически у 60–80 % пациентов с ОВС широкопильная ангиография выявляет наличие обширных зон ишемии, площадь которых колеблется от 41 до 415 мм² и от 23 до 348 площадей диска зрительного нерва. Действительно у этих пациентов могут быть высокие зрительные функции, может отсутствовать дефект афферентной зрачковой реакции и характерные для ишемии офтальмоскопические изменения. Но риск развития пролиферативных изменений, риск прогрессирования заболевания за счет увеличения площади зон отсутствия капиллярной перфузии сохраняется. Исследования на эту тему немногочисленны, за последние 2 года появился ряд публикаций, посвященных диагностике данного состояния [32, 34]. Вопрос этиологии и лечения такой формы ОВС остается открытым. Предполагается, что причиной нарушения капиллярной перфузии сетчатки при ОВС является высокое давление в ЦВС [21], повышенная экспрессия VEGF, под действием которого происходит облитерация капилляров [30, 34].

Представляется, что использование в терапии таких больных ингибиторов ангиогенеза целесообразно, так как при периферической локализации зон ишемии макулярные функции сохранены. Кроме того подобная терапия позволяет за счет устранения МО «защитить» фоторецепторы, с минимальными функциональными потерями дожидаться реканализации окклюзированных сосудов и развития венозных коллатералей. Известно, что спустя 270 дней происходит некоторая стабилизация процесса [35]. Кроме того, использование анти-VEGF-препаратов может замедлить развитие ишемии и повлиять на неоангиогенез.

В 2014 году были опубликованы результаты исследования RAVE (The Rubeosis Anti-VEGF Trial),

целью которого было изучение влияния ежемесячных инъекций ранибизумаба в течение 9 месяцев и дальнейшего использования препарата в режиме *pro re nata* в течение 24 месяцев на течение ОВС у пациентов с высоким риском пролиферативных изменений. Длительность наблюдения составила 36 месяцев.

Результаты RAVE показали, что к концу наблюдения у 39 % пациентов острота зрения была ниже 20/400, тогда как при естественном течении заболевания такое зрение наблюдалось в 93 % случаев. При этом монотерапия ранибизумабом при ишемическом типе ОВС не снизила риск развития неоваскуляризации, которая произошла в 50 % случаев. Сроки развития неоваскуляризации на фоне использования анти-VEGF-препаратов значительно увеличились. Если при естественном течении ишемической ОВС мы говорим о «глаукоме 90-го дня», то на фоне лечения ранибизумабом этот термин может звучать как «глаукома 2-го и более года». Авторы исследования отметили, что улучшение зрительных функций (в 71 % случаев наблюдалась прибавка 3 строк) и отсутствие на фоне лечения неоваскуляризации может «усыпить бдительность» офтальмолога [10].

Как влияет интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов на скорость реканализации и развития коллатерального кровообращения? Может ли влиять использование ранибизумаба на риск прогрессирования ишемии? Ответов на эти вопросы, основанных на большой доказательной базе, на сегодняшний день нет. В крупномасштабные клинические исследования, посвященные оценке эффективности и профиля безопасности интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта при ОВС, пациенты с ишемией сетчатки не включались [8, 9, 16].

Имеются отдельные сообщения, свидетельствующие, что экспрессия VEGF стимулирует переход неишемической окклюзии в ишемическую и вызывает прогрессирование ишемии. При этом длительное использование ранибизумаба способно даже улучшить капиллярную перфузию [11]. В то же время есть указания на то, что предотвращает прогрессирование ишемии только непрерывное ежемесячное введение ранибизумаба, использование же его в режиме *pro re nata* способствует увеличению площади ишемии [33].

Использование комбинированной терапии: ранибизумаб + лазерная коагуляция сетчатки в зонах отсутствия капиллярной перфузии пред-

ставляется оптимальным вариантом лечения больных с периферической формой ишемии при ОВС. Предположительно такая комбинация позволит сократить сроки лечения и снизить стоимость медицинских затрат, необходимых на реабилитацию больных с ОВС [30, 35].

ЦЕЛЬ

Разработать алгоритм обследования и лечения пациентов с хроническим постокклюзионным МО при ишемическом типе ОВС. Оценить профиль безопасности интравитреальных инъекций ранибизумаба у пациентов с периферической формой постокклюзионной ретиальной ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное, нерандомизированное исследование вошли 250 пациентов с ОВС (135 женщин и 115 мужчин), проходивших обследование и лечение в клинике офтальмологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в период с 2010 по 2014 год. Длительность наблюдения составила в среднем $24,5 \pm 6,5$ месяцев. Средний возраст пациентов $62,4 \pm 12,5$ лет, средняя давность заболевания до начала терапии составила $1,5 \pm 1,2$ месяца.

Диагноз ОВС основывался на результатах данных стандартного офтальмологического обследования: визометрии с использованием проектора знаков «Zeiss» (Германия); тонометрии с помощью портативного тонометра Icare TA01i (Tiolat, Финляндия); офтальмоскопии с цифровым фотографированием глазного дна на мидриатической фундус-камере TRC-NW7SF (при поступлении, через 3, 6 и 12 месяцев; Торсон, Япония), использовалась классификация ОВС по S. Blum и A. Brusker (1991) в современной модификации [5].

Оптическая когерентная томография сетчатки выполнялась при первичном осмотре, затем ежемесячно весь период наблюдения (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Германия). Измерялась толщина сетчатки в макулярной зоне, оценивалось состояние витреоретинального интерфейса и отмечалось наличие (появление или резорбция) серозной отслойки.

Флюоресцентная ангиография выполнялась при первичном осмотре. Больным с выявленной ишемией повторные исследования проводились через 3, 6, 12, 24–26 месяцев (HRA2, Heidelberg Engineering, Германия). Для оценки капиллярной перфузии сетчатки на крайней периферии ангиограммы венозной фазы выполнялись при распо-

ложении фиксационной метки по центру, а также при её 9 стандартных положениях для регистрации изменений на периферии сетчатки. Затем при помощи встроенных измерительных возможностей фирменного программного обеспечения Heuex v.1.7.0.0 проводилось измерение площади участков отсутствия капиллярной перфузии.

Поскольку лицензионное программное обеспечение Heuex обеспечивает измерение участков неизмененных стандартных ангиограмм сразу в мм² (измерив так же и площадь ДЗН, было возможно рассчитать размер ишемии и в площадях ДЗН), мы сочли возможным проводить измерения площади участков ишемии на всех полученных в одном глазу снимках по-отдельности, не внося в них изменений вручную и не объединяя их в одно широкопольное изображение для измерения (рис. 1), как это применялось в работах с расчетом индекса ишемии [39]. Оценка площадей ишемии и ДЗН в мм² непосредственно на стандартных ангиограммах, не привнося в них графических изменений обеспечивает стандартизацию измерений. Для точности границы зон ишемии определялись двумя независимыми исследователями. Позже с иллюстративной целью изображения объединялись в единый рисунок (рис. 2).

На сшитом вручную из 9 стандартных ангиограмм широкопольном изображении отмечены те же участки ишемии, что и на рисунке 1. Создаётся впечатление, что измерена не вся площадь ишемии, поскольку между обведенными зонами имеются промежутки, что связано с оптическими искажениями, возникающими из-за проекции сферической по форме сетчатки на двумерную плоскость.

Предложенная нами методика измерения площади ишемии сетчатки является новой и существенно отличается от уже используемых.

В настоящее время разработано два метода получения широкопольных ангиографических изображений сетчатки: с использованием сканирующих лазерных офтальмоскопов Optos (Optos, Dunfermline, U. K.) и Spectralis/HRA2 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) с контактными или бесконтактными дополнительными линзами/модулями.

Измерение площади зон ишемии на получаемых ангиограммах осложняется наличием оптических искажений пропорций изображения, неизбежно возникающих, при проекции сетчатки на двумерную плоскость.

Для учета этих искажений в настоящее время предлагается два подхода к измерению площадей



Рис. 1. ФАГ (венозная фаза) пациента с окклюзией ЦВС. Зоны отсутствия капиллярной перфузии на периферии сетчатки, отмеченные на 9 стандартных ангиограммах

на ангиограммах.

Можно вручную менять размер ангиограмм периферических участков сетчатки, пропорционально подгоняя их под размеры изображения, расположенного на оптической оси глаза (то есть, ангиограммы макулярной зоны), с использованием контрольных точек. Затем проводить графический монтаж единого изображения, на котором и выполнять измерения [34].

Также с этой целью можно использовать специальное программное обеспечение для обработки снимков, получаемых при помощи прибора Optos, с помощью которого осуществлялось про-

ецирование ангиограмм на трёхмерную модель глазного яблока диаметром 24 мм, а вычисления проводить по правилам сферической тригонометрии [12].

Оба эти подхода, на наш взгляд, обладают рядом особенностей, неминуемо приводящим к погрешностям в измерениях, связанных, в первую очередь с вариабельностью размеров и формы глазного яблока у пациентов, зависимостью от исследователя и использованием программы Adobe Photoshop (инструмент Magic Wand) для определения зон ишемии.

Критерии включения в исследование: нали-

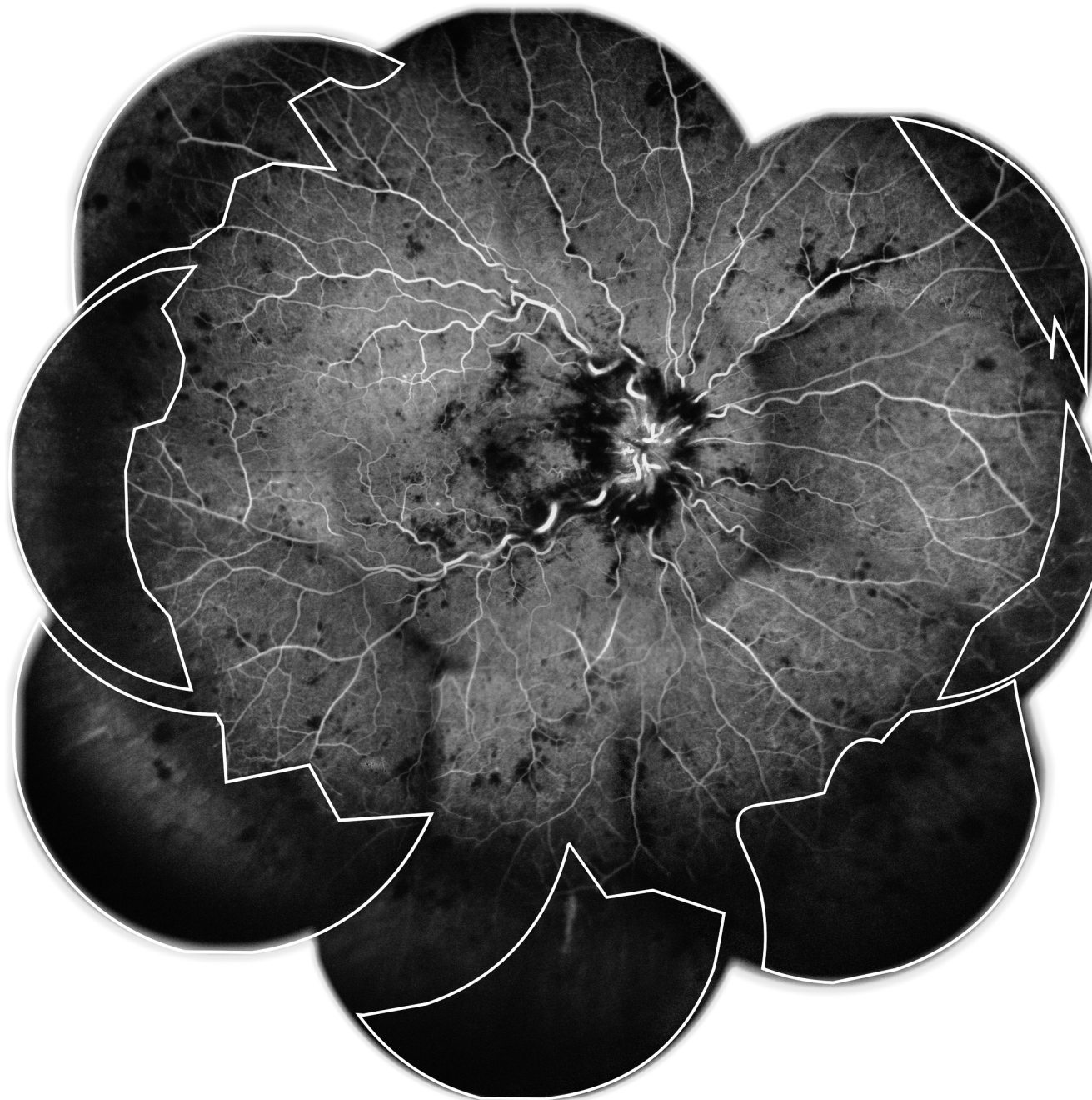


Рис. 2. ФАГ (венозная фаза) того же пациента, что и на рис.1. На шитом вручную из 9 стандартных ангиограмм широкопольном изображении отмечены те же участки ишемии, что и на рис. 1. Создаётся впечатление, что измерена не вся площадь ишемии, поскольку между обведенными зонами имеются промежутки, что связано с оптическими искажениями, возникающими из-за проекции сферической по форме сетчатки на двумерную плоскость

чие окклюзии вен сетчатки давностью не более 6 месяцев, острота зрения не ниже 0,02, толщина сетчатки в макулярной области не менее 450 мкм.

Критерии невключения в исследование: возраст менее 18 лет, беременность, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, инфаркта и инсульта в последние 12 месяцев, воспалительные заболевания органа зрения и его придатков, сопутствующие заболевания сетчатки, непрозрачность оптических сред, неком-

пенсированная первичная глаукома, толщина сетчатки в макулярной области менее 450 мкм, острота зрения менее 0,02.

Анализ результатов проводился с использованием статистического пакета программ Statistica 7 и включал расчёты $x \pm \delta$ показателей, их дисперсий и коэффициента ковариаций в динамике наблюдения. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

После обследования в зависимости от типа ОВС пациенты подразделялись на группы: 1 —

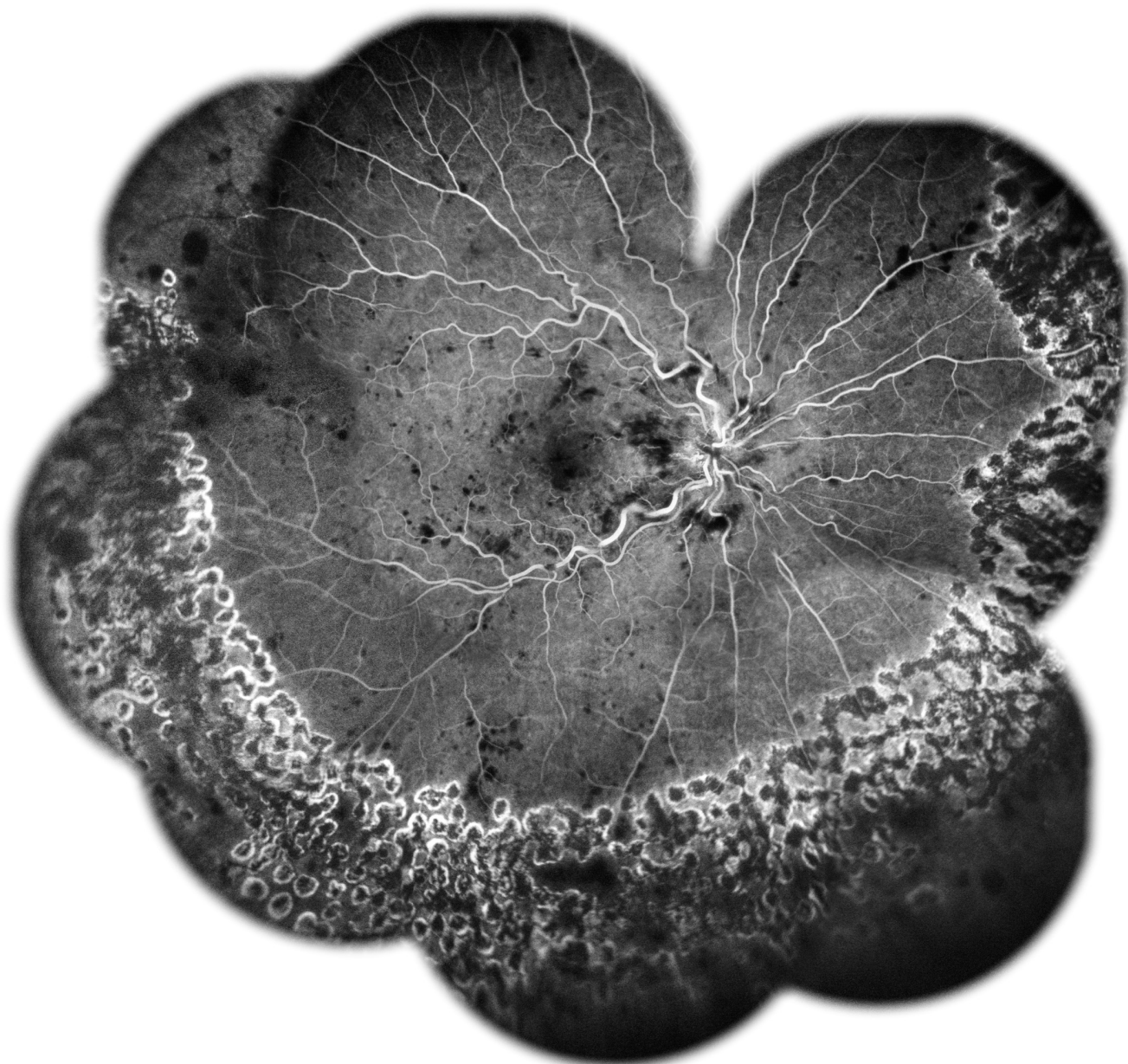


Рис. 3. ФАГ того же пациента, что и на рис. 1 и 2, состояние после ЛКС периферических зон ишемии (ЛКС ещё не завершена — сохраняется ишемия в верхне-височном квадранте)

НИОВС, 2 — ИОВС с периферической и комбинированной формой ишемии, 3 — ИОВС — с периферической и комбинированной формой ишемии. В группы с ИОВС включались пациенты с отсутствием капиллярной перфузии сетчатки превышающей 10 площадей ДЗН.

Пациентам с неишемическим типом ОВС проводились интравитреальные инъекции 0,5 мг ранибизумаба, по схеме утвержденной разработчиками (Lucentis, Novartis Pharma, Switzerland). Эта группа была нужна для оценки частоты распространенности ИОВС среди всех больных с ОВС с учетом выполнения широкопольной ангиографии. В дальнейшем они в исследовании не участвовали.

Пациентам второй группы выполнялась ком-

бинированная терапия — ежемесячные интравитреальные инъекции 0,5 мг ранибизумаба в течение трёх месяцев (Lucentis, Novartis Pharma, Switzerland) в сочетании с селективной лазерной коагуляцией сетчатки (ЛКС) в зонах отсутствия капиллярной перфузии. ЛКС выполнялась через 30 минут после первой интравитреальной инъекции и при необходимости через 1 и 2 месяца после первого вмешательства. При лечении использовались следующие характеристики: длина волны 514 нм, площадь пятна 400 мкм, экспозиция 0,15 с с энергией, достаточной для образования коагулята светло-белого цвета (рис. 3).

Варианты отсроченной ЛКС использовались при низком болевом пороге пациента, нали-

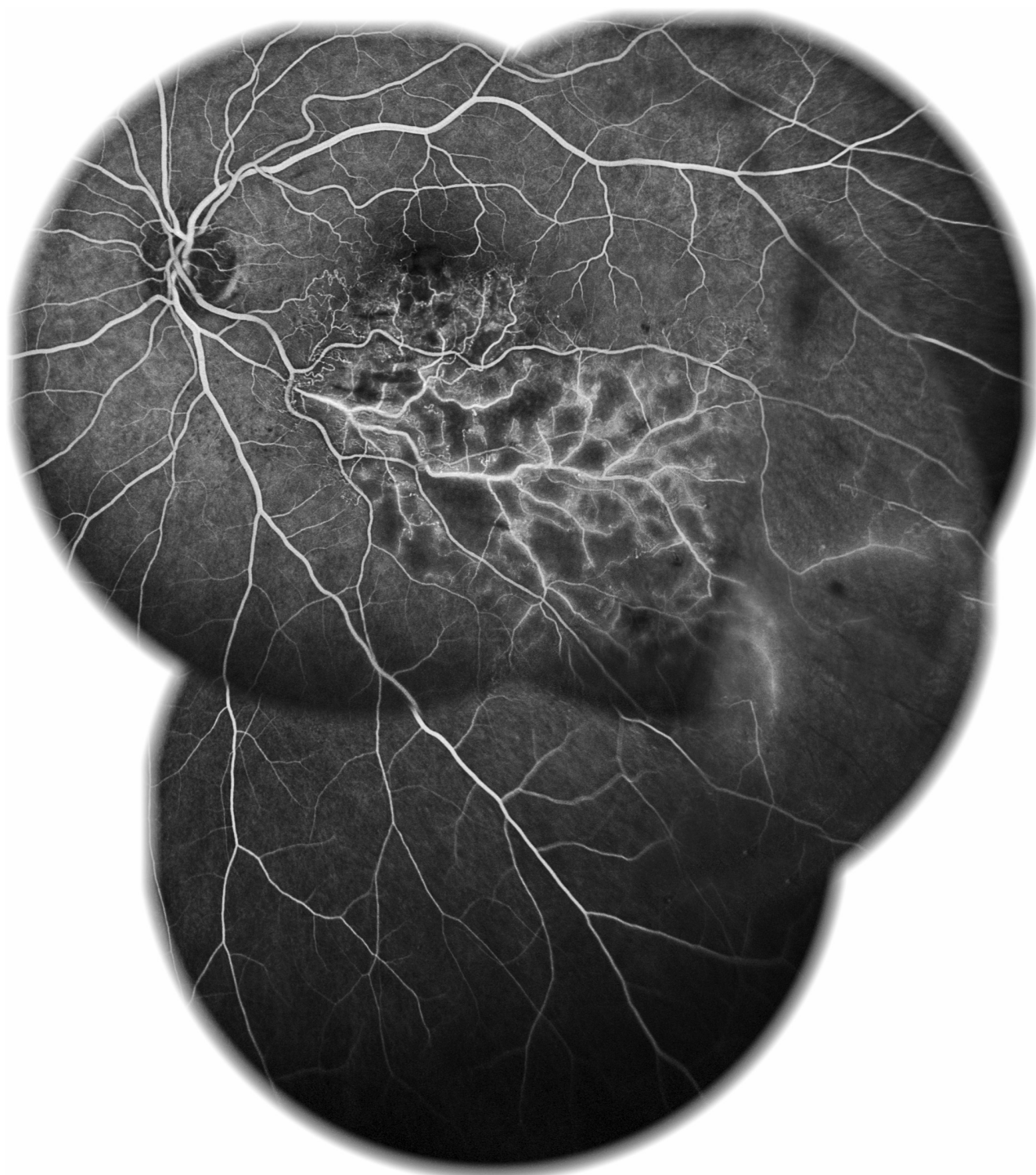


Рис. 4. ФАГ пациентки с окклюзией венулы второго порядка ниже-височной ветви ЦВС с обширной зоной ишемии сетчатки в дренируемой данным сосудом области

чии экранирующих интравитреальных геморагий, появлении прогрессирования ишемии, выявленной при повторной ФАГ (Рис. 4, 5). Спустя три месяца, после завершения ЛКС интравитреальные инъекции ранибизумаба выполнялись в режиме *pro re nata* в течение 24 месяцев. Показанием к выполнению дополнительной инъекции считалось увеличение тол-

щины сетчатки на 150–200 мкм, сопровождаемое ухудшением остроты зрения на 2 строки при максимально достигнутой остроте зрения более 0,4 и на 0,05 при максимально достигнутой остроте зрения 0,1.

В группе 3 пациентам также выполнялись интравитреальные инъекции 0,5 мг ранибизумаба в ежемесячном режиме первые 3 месяца, затем

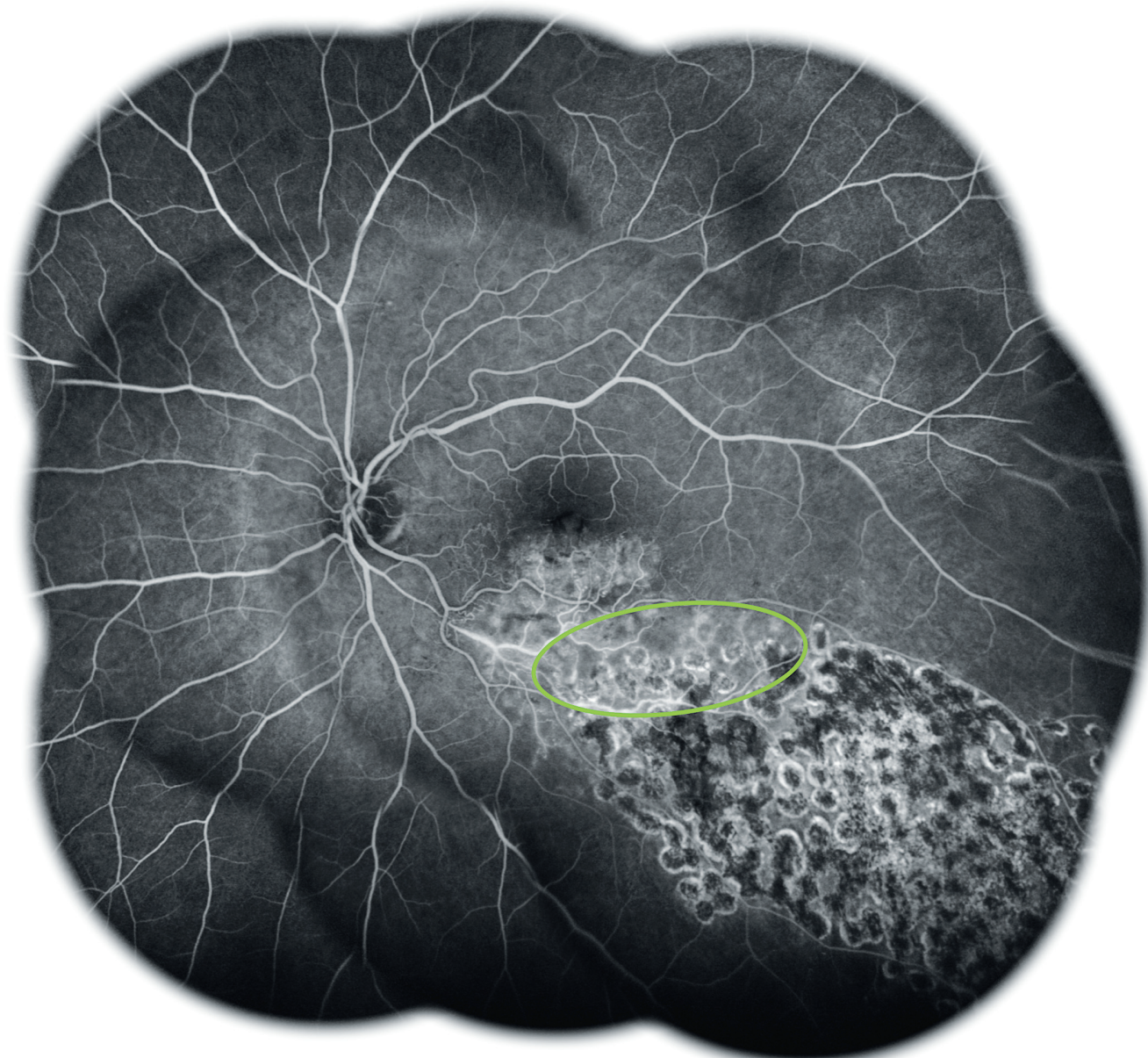


Рис. 5. ФАГ той же пациентки, что и на рис. 4, после выполнения ЛКС в два этапа. Более свежие коагуляты обведены зеленым

в режиме *pro re nata* в течение 24 месяцев.

В группах с ИОВС оценивалась острота зрения, внутриглазное давление, площадь ишемии, количество интравитреальных инъекций и лазерных коагулятов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Широкопольная ангиография, выполненная 250 пациентам с ОВС, позволила выявить зоны отсутствия капиллярной перфузии в сетчатке у 175 пациентов, что составило 70 % от всех обследуемых. Таким образом, 1-группу (НИОВС) составило 75 человек, 2-ую (ИОВС: Lucentis + ЛКС) — 88 человек, а 3-ю (ИОВС: Lucentis, монотерапия) — 87 человек.

Площадь зон ишемии в среднем составила

435,12 мм² (SD ± 225,13 мм²). При измерении зон ишемии в площадях ДЗН результаты составили 167,15 (SD ± 45,16). Периферическая ишемия выявлена у 125 пациентов, что составило 50 % от всех больных с ОВС и 71,4 % от всех пациентов с ишемией. Площадь периферической ишемии составила 370 мм² (SD ± 113,5 мм²) и 142,21 (SD ± 85,12) площадей ДЗН.

Острота зрения у пациентов 2-й группы с ишемическим типом ОВС в начале наблюдения составила в среднем $0,25 \pm 0,15$, а толщина сетчатки в макулярной области $524,02 \pm 243,85$ мкм. За весь период лечения, который составил 24 месяца данной группе больных было выполнено в среднем $3,5 \pm 1,6$ интравитреальных инъекций ранибизумаба. Количество лазерных коагулятов

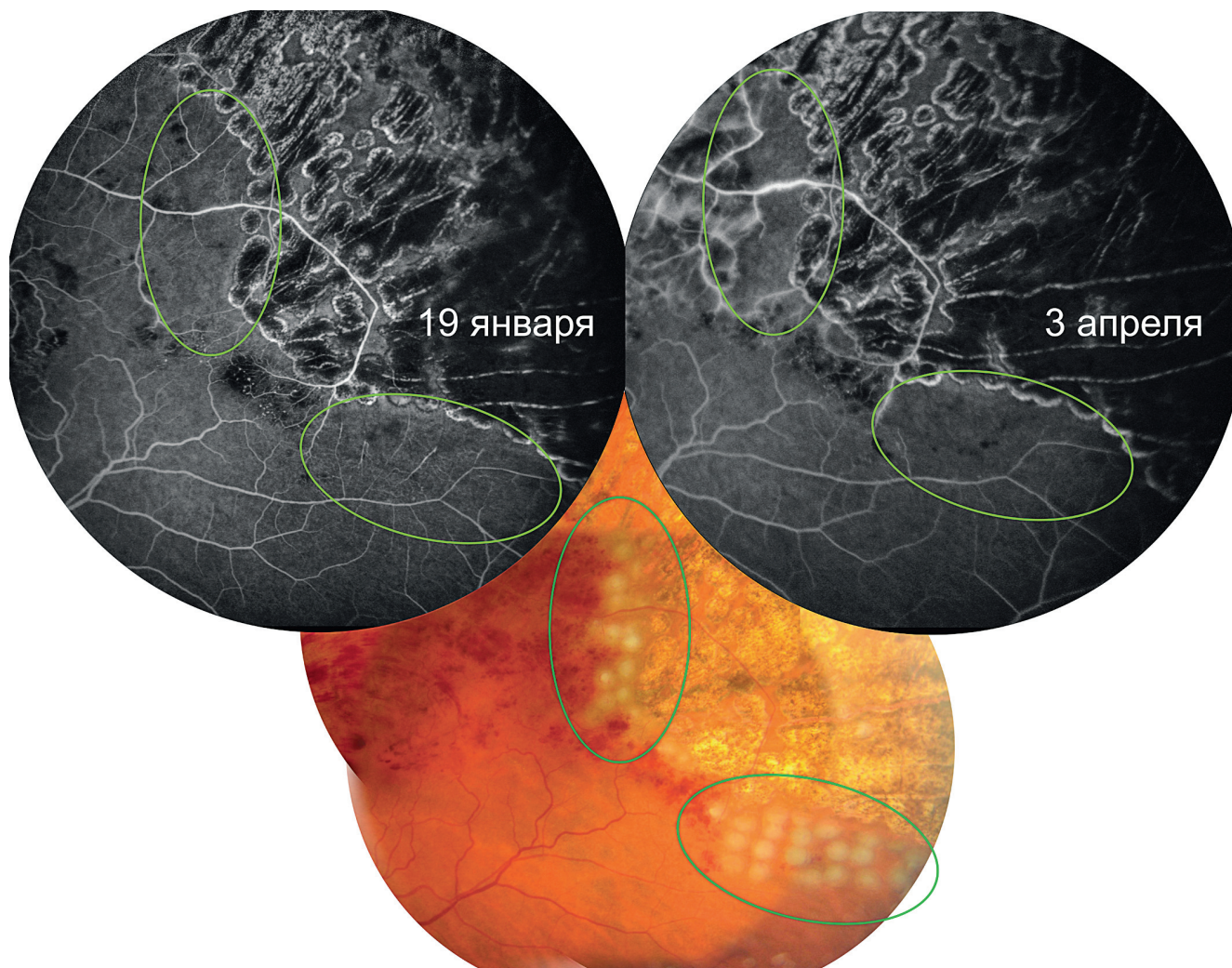


Рис. 6. Появление новых зон отсутствия капиллярной перфузии (обведены зеленым на ангиограммах) уже после ЛКС имевшихся первично участков ишемии. На фотографии глазного дна участки вновь возникшей ишемии сразу после ЛКС (обведены зеленым)

составило в среднем 927 ± 245 . После третьей инъекции ранибизумаба отмечался пик улучшения остроты зрения, которая составила $0,52 \pm 0,15$, и минимальная толщина сетчатки в макулярной области $270,7 \pm 151,34$ мкм. Спустя месяц эти показатели немного ухудшились, но к концу наблюдения составили $0,41 \pm 0,25$ и $270,5 \pm 123,8$ мкм соответственно. За весь период наблюдения у 12 пациентов площадь нарушения капиллярной перфузии увеличилась на $25-60$ мм², что потребовало дополнительной ЛКС (рис. 6).

Связи прогрессирования ишемии с количеством инъекций обнаружено не было.

Среднее количество инъекций ранибизумаба в период после завершения ЛКС равнялось $2,9 \pm 1,4$. Не было получено корреляций между конечной остротой зрения и количеством инъекций, также не было связи между конечной толщиной сетчатки и количеством выполненных инъекций. Безусловно, были выявлены поло-

жительные коррелятивные связи между площадью ишемии и количеством лазерных коагулятов и между площадью ишемии и исходной толщиной сетчатки в макулярной области.

Следует отметить, что во 2-й группе количество пациентов к концу наблюдения в связи с нарушением графика наблюдения и отклонения от схемы лечения уменьшилось на 3 человека. У одного из этих пациентов, получившего ЛКС не в полном объеме при осмотре через 15 месяцев была выявлена неоваскулярная глаукома с болевым синдромом, потребовавшая выполнения транссклеральной диодлазерной циклокоагуляции и ПРЛКС. Данные оставшихся 2 пациентов не известны.

Пациентам 3-й группы, получавшим только терапию ранибизумабом в течение 24 месяцев было выполнено $10,6 \pm 2,5$ интравитреальных инъекций. До лечения острота зрения составила $0,22 \pm 0,2$, средняя толщина сетчат-

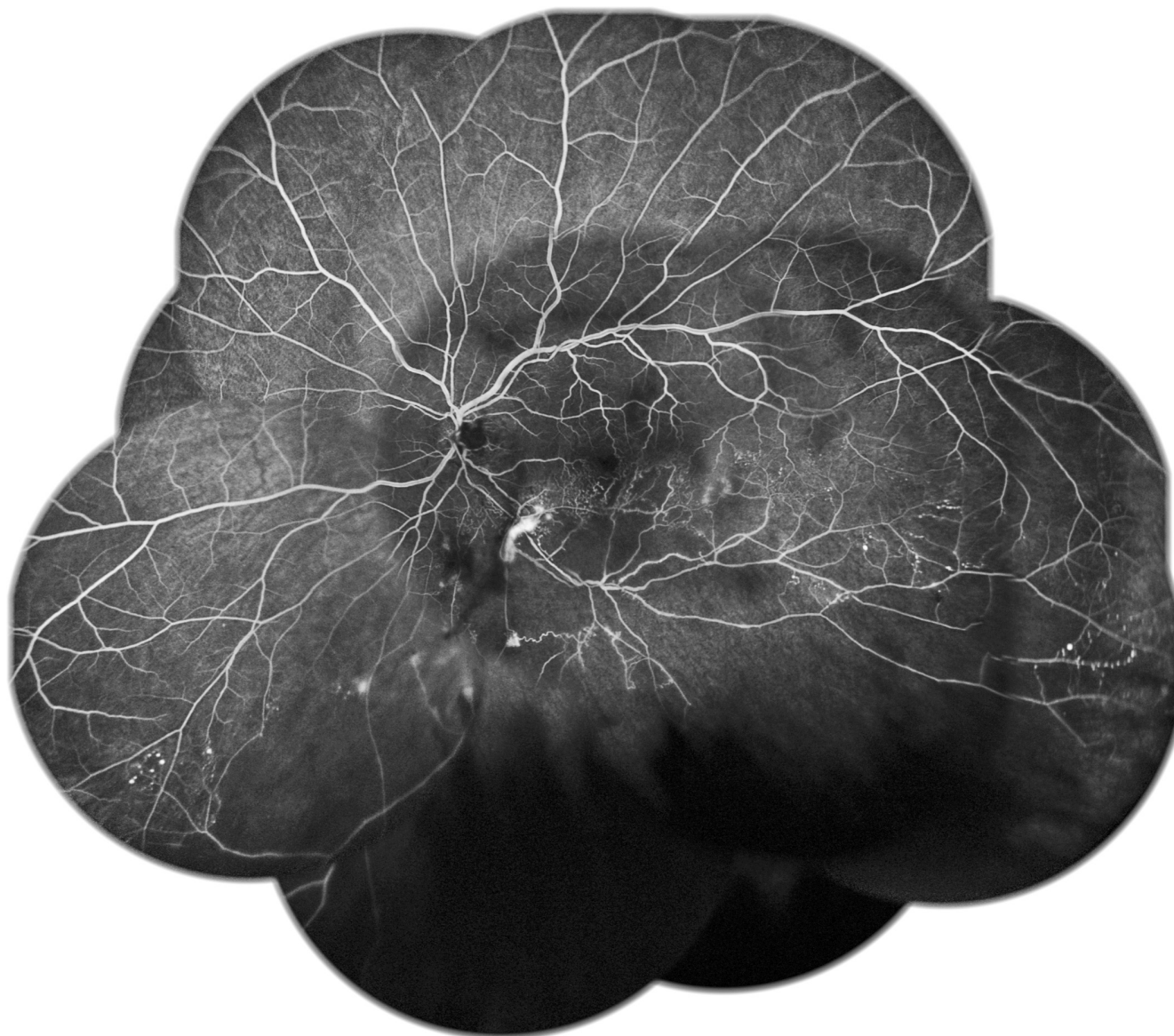


Рис. 7. Широкопольная ангиограмма, на которой видна обширная зона ишемии сетчатки от нижней половины макулярной зоны вплоть до крайней периферии. Очаг гиперфлюоресценции по ходу ниже-височной сосудистой аркады соответствует зоне неоваскуляризации

ки $626,13 \pm 298,06$ мкм. Максимальное улучшение остроты зрения и минимальная толщина сетчатки в области макулы наблюдалось после третьей инъекции ранибизумаба — $0,45 \pm 0,21$ и $290,7 \pm 214,5$ мкм.

В конце наблюдения у 15 пациентов отмечалось увеличение площади ишемии примерно на $45,5 \pm 15,6$ мм². Неоваскуляризация радужки наблюдалась у 5 человек (в среднем через 2,5 месяца после окончания инъекций ранибизумаба), что потребовало выполнения панретинальной лазерной коагуляции сетчатки (ПРЛКС) и в 2 случаях транссклеральной диодлазерной циклокоагуляции. У 2 пациентов развилась неоваскуляризация в заднем сегменте глаза, что также потребовало выполнения ПРЛКС (рис. 7, 8).

Динамика изменения остроты зрения в группах 2 и 3 была разной. В группе 2 минимальная острота зрения $0,32 \pm 0,15$ наблюдалась на 5 месяцев наблюдения, в дальнейшем отмечалась стабилизация зрительных функций с максимальными колебаниями от $0,53 \pm 0,3$ до $0,36 \pm 0,3$. В группе 3 — до начального уровня, составившего $0,22 \pm 0,2$, острота зрения снижалась на 4, 7, 16, 22 и 26 месяцах наблюдения, колебания от $0,22 \pm 0,2$ до $0,6 \pm 0,15$ наблюдалось весь период наблюдения, стабилизации не наблюдалось (рис. 9). Аналогичными в обеих группах были и изменения толщины сетчатки в макулярной зоне (рис. 10).

Следует отметить, что в обеих группах с ИОВС была выявлена положительная корреляция меж-

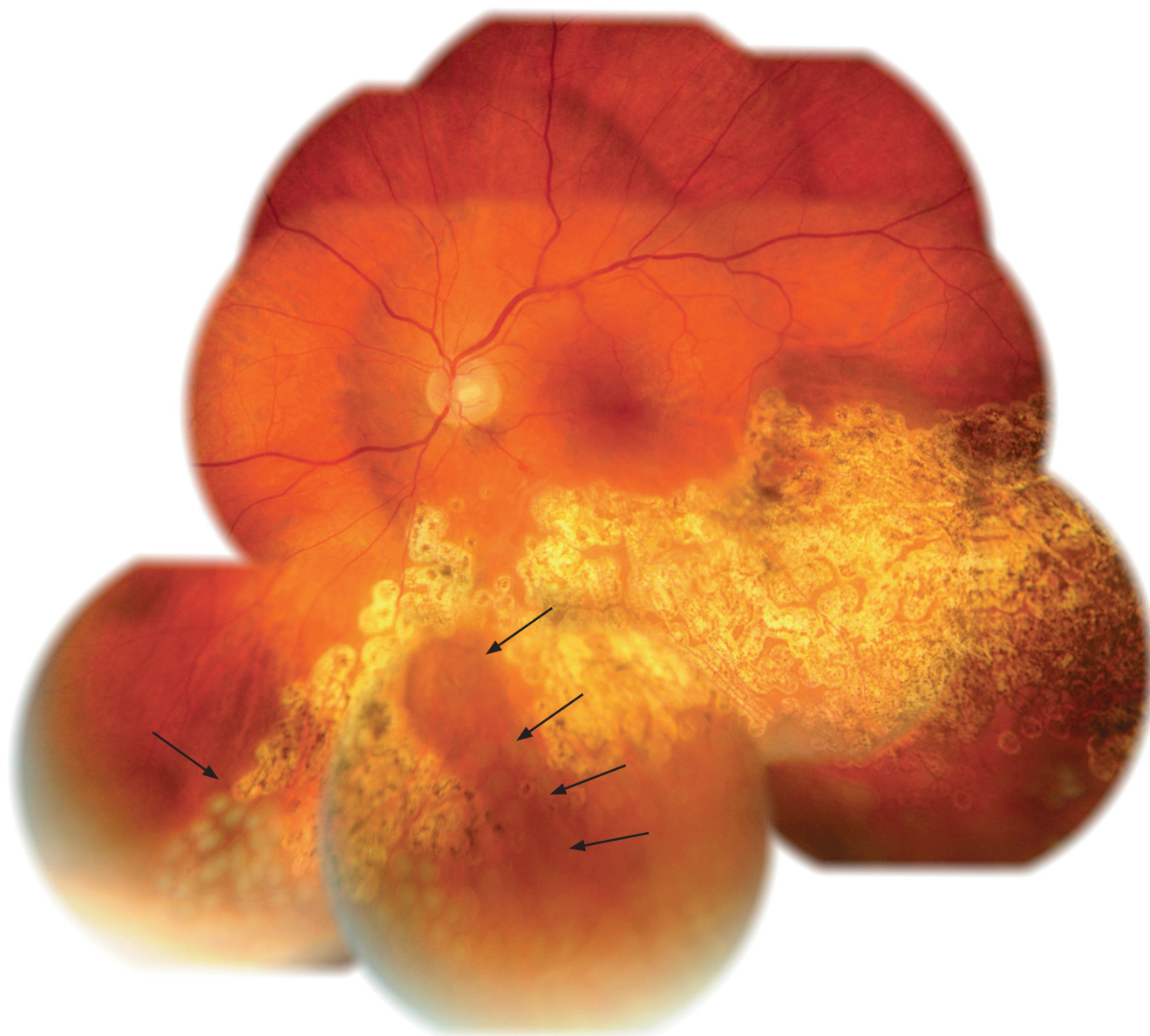


Рис. 8. Фотография глазного дна того же пациента, ФАГ которого представлена на рис. 7, после ЛКС зон ишемии. После выполнения первого этапа ЛКС признаки неоваскуляризации уже отсутствовали; на снимке видны свежие коагуляты (указаны стрелками)

ду исходной и конечной остротой зрения, а также исходной и конечной толщиной сетчатки в области макулы.

Выводы

Использование широкопольной ангиографии при первичном обследовании больных с ОВС позволяет выявить ишемические изменения сетчатки практически в 70 % случаев. У большинства пациентов зоны ишемии локализуются на периферии. Площадь их достаточно велика и в среднем составляет 370 мм^2 ($SD \pm 113,5 \text{ мм}^2$) и $142,21$ ($SD \pm 85,12$) площадей ДЗН.

Данная категория больных безусловно имеет повышенный риск развития пролиферативных изменений и должна наблюдаться и получать

лечение по схемам, разработанным для ведения ИОВС.

Особенностью течения данной формы ОВС является сохранность фовеальных функций, что обеспечивает хороший терапевтический эффект при использовании анти-VEGF-препаратов. Однако применение ранимизумаба в качестве монотерапии даёт эффект лишь на период лечения. При прекращении инъекций зрительные функции вновь ухудшаются и происходит рецидив макулярного отёка. Для достижения стабильных результатов требуется большое количество инъекций, что увеличивает риск возможных осложнений и делает данный вид лечения необоснованно дорогим. Даже длительное использование анти-VEGF-препаратов, составившее

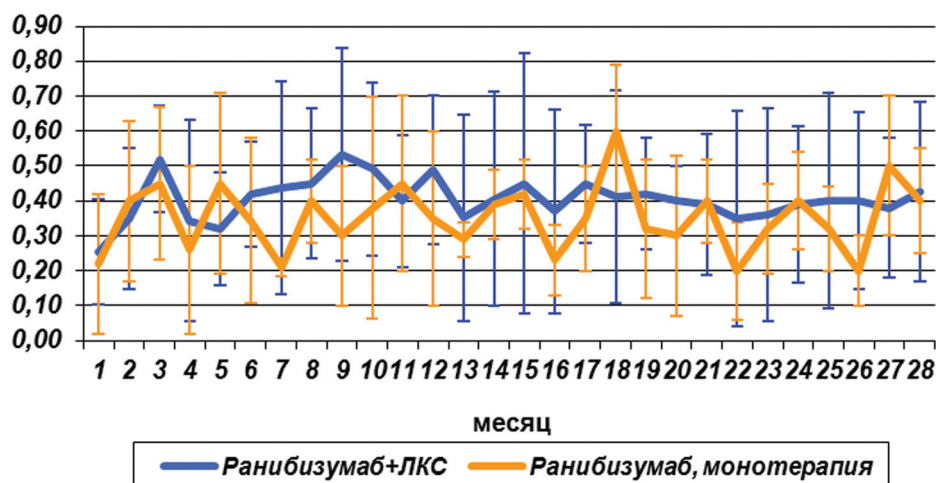


Рис. 9. Динамика средней остроты зрения с 95% доверительными интервалами в группах с разным лечением

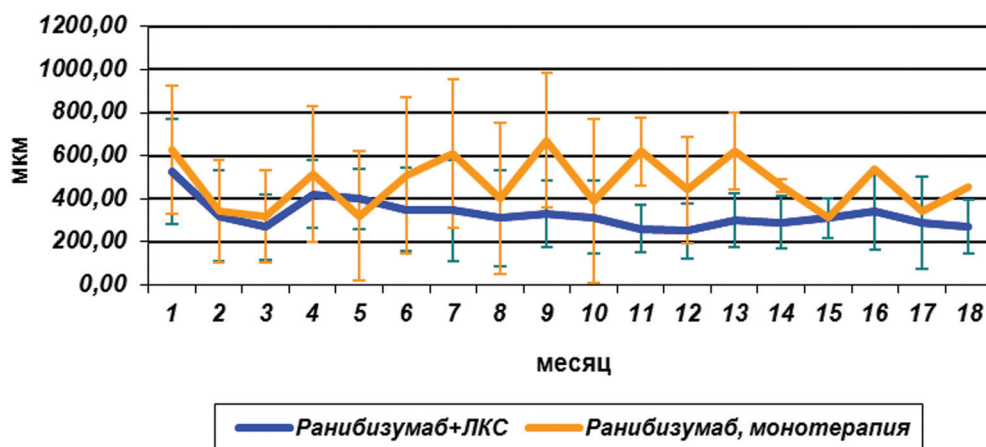


Рис. 10. Динамика средней толщины сетчатки в центральной зоне с 95% доверительными интервалами в группах с разным лечением

24 месяца не способно снизить риск развития неоваскуляризации. При этом следует отметить, что нами не было обнаружено связи использования ранибизумаба с прогрессированием ишемии ни в одном случае.

Комбинация интравитреальных инъекций ранибизумаба с лазерной коагуляцией сетчатки в зонах отсутствия капиллярной перфузии позволяет сократить число инвазивных процедур до минимума. Положительными сторонами этого являются в первую очередь — минимизация затрат на медицинские расходы, сокращение сроков лечения, быстрая стабилизация процесса. Нами также было отмечено уменьшение количества неоваскулярных осложнений.

Данное исследование является пилотным. Необходимо собрать большее количество пациентов с периферической формой ОВС и увеличить срок наблюдения. С целью предупреждения прогрессирования ишемии планируется про-

ведение комплексного обследования и лечения больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузьмин А.Г., Смирнова О.М., Липатов Д.В., Шестакова М.В. Перспективы лечения диабетической ретинопатии: воздействие на фактор роста эндотелия. Сахарный диабет. 2009; 2: 33–8.
2. Тульцева С.Н. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярногo отека. Современные направления медикаментозного лечения. Офтальмологические ведомости. 2012; V(4): 45–51.
3. Тульцева С.Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2008; 1 (3): 31–9.
4. Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов. СПб.: Изд. Н-Л, 2010; 125.
5. Тульцева С.Н. Роль наследственных и приобретенных факторов тромбофилии в патогенезе окклюзий вен сетчатки. Автореф. д. м.н., СПб. 2014; 34.

6. Baba T., Bikbova G., Kitahashi M. et al. Level of vascular endothelial growth factor 165b in human aqueous humor. *Curr Eye Res*. 2014; 39 (8): 830–6.
7. Boyd S.R., Zachary I., Chakravarthy U. et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1644–5.
8. Boyer D., Heier J., Brown D.M., et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1024–32.
9. Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P. et al. 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. Brown D.M., Wyckoff C.C., Wong T.P. et al. Ranibizumab in pre-proliferative (ischemic) central retinal vein occlusion (CRVO): the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*. 2014; 34 (9): 1728–35.
11. Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., Shapiro H., Rubio R.G. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal non-perfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013; 120 (4): 795–802.
12. Croft D.E., van Hemert J., Wyckoff C.C. et al. Precise montaging and metric quantification of retinal surface area from ultrawide-field fundus photography and fluorescein angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014; 45 (4): 312–7.
13. Ehlken C., Renkel E.S., Michels D. et al. Levels of VEGF but not VEGF (165b) are increased in the vitreous of patients with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152 (2): 298–303.
14. Fan S.J., He S.Z. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor A and ocular neovascularization. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2011; 47 (4): 373–77.
15. Feng J., Zhao T., Zhang Y., Ma Y., Jiang Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e68149.
16. Fish G.E. Intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema from branch retinal vein occlusion and hemisphere retinal vein occlusion (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008; 106: 276–300.
17. Jung S.H., Kim K.A., Sohn S.W., Yang S.J. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (4): 2290–6.
18. Hayreh S.S., Klugman M.R., Beri M. et al. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990; 228: 201–17.
19. Hayreh S.S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2005; 24: 493–519.
20. Imai A., Toriyama Y., Iesato Y., Hirano T., Murata T. En face swept-source optical coherence tomography detecting thinning of inner retinal layers as an indicator of capillary nonperfusion. *Eur J Ophthalmol*. 2015; 25 (2): 153–8.
21. McAllister I.L., Tan M.H., Smithies L.A., Wong W.L. The effect of central retinal venous pressure in patients with central retinal vein occlusion and a high mean area of nonperfusion. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2228–36.
22. Noma H., Funatsu H., Mimura T. et al. Vitreous inflammatory factors and serous retinal detachment in central retinal vein occlusion: a case control series. *J Inflamm (Lond)*. 2011. 8:38. <http://www.journal-inflammation.com/content/8/1/38>.
23. Noma H. et al. Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2012; 227 (3): 146–52.
24. Noma H. et al. Vitreous inflammatory factors and serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2012; 32 (1): 86–91.
25. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (6): 3878–85.
26. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (2): 1122–8.
27. Perrin R.M., Konopatskaya O., Qiu Y. et al. Diabetic retinopathy is associated with a switch in splicing from anti- to pro-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor. *Diabetologia*. 2005; 48 (11): 2422–7.
28. Pollack A., Leiba H., Oliver M. Progression of nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 1997; 2011 (10): 13–20.
29. Prasad P.S., Oliver S.C., Coffee R.E., et al. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117 (4): 780–4.
30. Rehak M.I., Tilgner E., Franke A. et al. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252 (5): 745–52.
31. Sakimoto S., Gomi F., Sakaguchi H. et al. Analysis of retinal nonperfusion using depth-integrated optical coherence tomography images in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (1): 640–6.
32. Singer M., Tan C.S., Bell D., Sadda S.R. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina*. 2014; 34 (9): 1736–42.
33. Sophie R.I., Hafiz G., Scott A.W. et al. Long-term outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156 (4): 693–705.
34. Spaide R.F. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina*. 2011; 31 (5): 829–37.

35. Spaide R.F. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2013; 33 (1): 56–62.
36. Staurenghi G., Francesco V., Mainster M. et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123: 244–52.
37. The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The CVOS Group N Report. *Ophthalmol*. 1995; 102 (10): 1434–44.
38. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 486–91.
39. Tsui I., Kaines A., Havunjian M.A., et al. Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2011; 31 (1): 105–10.
40. Wykoff C.C., Brown D.M., Croft D.E., Major J.C. et al. Progressive retinal nonperfusion in ischemic central retinal vein occlusion. *Retina*. 2015; 35 (1): 43–7.
9. Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P. et al. 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. Brown D.M., Wykoff C.C., Wong T.P. et al. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion (CRVO): the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*. 2014; 34 (9): 1728–35.
11. Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., Shapiro H., Rubio R.G. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013; 120 (4): 795–802.
12. Croft D.E., van Hemert J., Wykoff C.C. et al. Precise montaging and metric quantification of retinal surface area from ultrawide-field fundus photography and fluorescein angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014; 45 (4): 312–7.
13. Ehken C., Rennel E.S., Michels D. et al. Levels of VEGF but not VEGF (165b) are increased in the vitreous of patients with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152 (2): 298–303.
14. Fan S.J., He S.Z. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor A and ocular neovascularization. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2011; 47 (4): 373–77.
15. Feng J., Zhao T., Zhang Y., Ma Y., Jiang Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e68149.
16. Fish G.E. Intravitreal bevacizumab in the treatment of macular edema from branch retinal vein occlusion and hemisphere retinal vein occlusion (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008; 106: 276–300.
17. Jung S.H., Kim K.A., Sohn S.W., Yang S.J. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (4): 2290–6.
18. Hayreh S.S., Klugman M.R., Beri M. et al. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990; 228: 201–17.
19. Hayreh S.S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2005; 24: 493–519.
20. Imai A., Toriyama Y., Iesato Y., Hirano T., Murata T. En face swept-source optical coherence tomography detecting thinning of inner retinal layers as an indicator of capillary nonperfusion. *Eur J Ophthalmol*. 2015; 25 (2): 153–8.
21. McAllister I.L., Tan M.H., Smithies L.A., Wong W.L. The effect of central retinal venous pressure in patients with central retinal vein occlusion and a high mean area of nonperfusion. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2228–36.
22. Noma H., Funatsu H., Mimura T. et al. Vitreous inflammatory factors and serous retinal detachment in central retinal vein occlusion: a case control series. *J Inflamm (Lond)*. 2011. 8:38. <http://www.journal-inflammation.com/content/8/1/38>.
23. Noma H. et al. Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2012; 227 (3): 146–52.

REFERENCES

1. Kuz'min A.G., Smirnova O.M., Lipatov D.V., Shestakova M.V. Perspektivy lecheniya diabeticheskoy retinopatii: vozdeystvie na faktor rosta endoteliya [Prospects for treatment of diabetic retinopathy: effects on growth factor endothelial]. *Sakharnyy diabet*. 2009; 2: 33–8.
2. Tul'tseva S.N. Rol' vospaleniya v patogeneze posttromboticheskogo makulyarnogo oteka. Sovremennyye napravleniya medikamentoznogo lecheniya [The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema, post-thrombotic. Modern trends in medical treatment]. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012; V (4): 45–51.
3. Tul'tseva S.N. Znachenie giperhomotsisteinemii v patogeneze ishemičeskogo tromboza ven setchatki [The value of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of ischemic retinal vein]. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008; 1 (3): 31–9.
4. Tul'tseva S.N. Okklyuzii ven setchatki (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie) [Retinal vein occlusion (etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment)] / S.N. Tul'tseva, Yu. S. Astakhov. SPb.: Izd. N-L, 2010; 125.
5. Tul'tseva S.N. Rol' nasledstvennykh i priobretennykh faktorov trombofilii v patogeneze okklyuziy ven setchatki [The role of genetic and acquired factors of thrombophilia in the pathogenesis of retinal vein occlusions]. *Avtoref. d. m. n., SPb*. 2014; 34.
6. Baba T., Bikbova G., Kitahashi M. et al. Level of vascular endothelial growth factor 165b in human aqueous humor. *Curr Eye Res*. 2014; 39 (8): 830–6.
7. Boyd S.R., Zachary I., Chakravarthy U. et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1644–5.
8. Boyer D., Heier J., Brown D.M., et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1024–32.

24. Noma H. et al. Vitreous inflammatory factors and serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2012; 32 (1): 86–91.
25. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (6): 3878–85.
26. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (2): 1122–8.
27. Perrin R. M., Konopatskaya O., Qiu Y. et al. Diabetic retinopathy is associated with a switch in splicing from anti- to pro-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor. *Diabetologia*. 2005; 48 (11): 2422–7.
28. Pollack A., Leiba H., Oliver M. Progression of nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 1997; 201 (10): 13–20.
29. Prasad P. S., Oliver S. C., Coffee R. E., et al. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117 (4): 780–4.
30. Rehak M. I., Tilgner E., Franke A. et al. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252 (5): 745–52.
31. Sakimoto S., Gomi F., Sakaguchi H. et al. Analysis of retinal nonperfusion using depth-integrated optical coherence tomography images in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (1): 640–6.
32. Singer M., Tan C. S., Bell D., Sadda S. R. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina*. 2014; 34 (9): 1736–42.
33. Sophie R. I., Hafiz G., Scott A. W. et al. Long-term outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156 (4): 693–705.
34. Spaide R. F. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina*. 2011; 31 (5): 829–37.
35. Spaide R. F. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2013; 33 (1): 56–62.
36. Staurengi G., Francesco V., Mainster M. et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123: 244–52.
37. The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The CVOS Group N Report. *Ophthalmol*. 1995; 102(10): 1434–44.
38. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 486–91.
39. Tsui I., Kaines A., Havunjian M. A., et al. Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2011; 31 (1): 105–10.
40. Wykoff C. C., Brown D. M., Croft D. E., Major J. C. et al. Progressive retinal nonperfusion in ischemic central retinal vein occlusion. *Retina*. 2015; 35 (1): 43–7.

Сведения об авторах:

Тулцева Светлана Николаевна — д. м. н., доцент, каф. офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: tultceva@yandex.ru.

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, каф. офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Нечипоренко Павел Андреевич — к. м. н., ассистент, каф. офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: glaz@doctor.com.

Овнанян Андраник Юраевич — врач-офтальмолог, каф. офтальмологии с клиникой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: ovnanyan@yandex.ru.

Хатина Варвара Андреевна — студент. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: varvarenka92@mail.ru.

Tultseva Svetlana Nikolaevna — MD, professor. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: tultceva@yandex.ru.

Astakhov Yury Sergeevich — MD, professor. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Nechiporenko Pavel Andreevich — MD, PhD, assistant professor. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: glaz@doctor.com.

Ovnanyan Andranik Yuraevich — ophthalmologist. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: ovnanyan@yandex.ru.

Khatina Varvara Andreevna — medical student. Ophthalmology Department. Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8. E-mail: varvarenka92@mail.ru.