

Н.И.Курышева, С.Г. Сергушев, О.А. Перерва

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕТИНАЛЬНЫХ
ОККЛЮЗИЙ ВЕН СЕТЧАТКИ, ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Перерва Оксана: Oxana.pererva@yandex.ru

Резюме

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) занимает второе место среди приобретённых сосудистых заболеваний глаз, отдавая приоритетное положение лишь диабетической ретинопатии. Тяжесть ретинопатии зависит от локализации окклюзии и развития коллатеральных сосудов. ОВС сопровождается не только снижением остроты зрения (ОЗ), но и развитием таких осложнений, как рецидивирующие интравитреальные геморрагии, тракционная отслойка сетчатки, вторичная неоваскулярная глаукома, результатом чего, является инвалидизация пациентов, приводящая к потере профессиональной пригодности у лиц трудоспособного возраста. Лечение ОВС сосредоточено на двух основных целях. Первая – определение факторов риска и их медикаментозная терапия, и вторая – выявление и лечение осложнений окклюзии вен сетчатки. Лечение любой патологии зависит от ранней диагностики, а также быстрого и грамотно подобранного алгоритма ведения пациента. Для лечения макулярного отека применяют: интравитреальное введение кортикостероидов, ингибиторов ангиогенеза, проводят лазерную коагуляцию сетчатки, в настоящее время широко обсуждается использование хирургических методов, но большого контролируемого рандомизированного исследования в поддержку их пока не проведено. Интраокулярное введение лекарственных веществ в настоящее время – единственный способ, при котором создается высокая интравитреальная и интратретиальная концентрация препарата, а перспективным направлением для поддержания интраокулярной терапевтической концентрации лекарственного препарата является использование специализированных недеградируемых и биodeградируемых устройств. В данном обзоре описан логический метод анализа и интерпретации полученных данных при обследовании, а также алгоритм ведения данных пациентов с ОВС.

Ключевые слова: ретинальные венозные окклюзии, макулярный отек, неоваскуляризация

Для цитирования: Курышева Н.И., Сергушев С.Г., Перерва О.А. Современные подходы к лечению ретинальных окклюзий вен сетчатки, литературный обзор // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. №4. С. 18–25. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-4-18-25

N.I. Kuryшева, S.G. Sergushev, O.A. Pererva

Retinal Vein Occlusions Treatment Approaches: Review

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Pererva Oksana: Oxana.pererva@yandex.ru

Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is the second among acquired vascular eye diseases, giving priority only to diabetic retinopathy. The severity of retinopathy depends on the location of the occlusion and the development of collateral vessels. RVO is not accompanied only by a decrease in visual acuity (VA), but also by the development of such complications as recurrent intravitreal hemorrhages, traction retinal detachment, secondary neovascular glaucoma. It causes the disability of patients and loss of professional fitness in people of working age. The treatment of RVO focuses on two main goals. The first one is the identification of risk factors and their drug therapy, and the second one is the identification and treatment of complications of retinal vein occlusion. The treatment of any pathology depends on early diagnosis, as well as a quick and well-chosen algorithm for managing the patient. The macular edema is treated by intravitreal injections of corticosteroids, anti-VEGF, laser photocoagulation of the retina. Intraocular injections is currently the only way to provide a high intravitreal and intraretinal concentration of the drug. This review describes an algorithm for choosing the optimal treatment for RVO.

Keywords: retinal vein occlusion, macular edema, neovascularizations

For citation: Kuryшева NI, Sergushev SG, Pererva OA. Retinal Vein Occlusions Treatment Approaches: Reviews. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.4:18-25. (In Russian) DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-4-18-25

Введение

По данным литературы окклюзия вен сетчатки (ОВС) занимает второе место среди приобретённых сосудистых заболеваний глаз, отдавая приоритетное положение лишь диабетической ретинопатии. Тяжесть ретинопатии зависит от локализации окклюзии и развития коллатеральных сосудов.

Окклюзия вен сетчатки сопровождается не только снижением остроты зрения (ОЗ), но и разви-

тием таких осложнений, как рецидивирующие интравитреальные геморрагии, тракционная отслойка сетчатки, вторичная неоваскулярная глаукома, результатом чего, является инвалидизация пациентов, приводящая к потере профессиональной пригодности у лиц трудоспособного возраста.

Лечение ОВС сосредоточено на двух основных целях. Первая – определение факторов риска и их медикаментозная терапия, и вторая –

выявление и лечение осложнений окклюзии вен сетчатки.

Лечение любой патологии зависит от ранней диагностики, а также быстрого и грамотно подобранного алгоритма ведения пациента. В настоящее время развитие технических средств, например, таких как оптическая когерентная томография (ОКТ) обгоняет возможность специалистов в анализе и интерпритации полученных данных. Получая высококачественные изображения возможно более детально визуализировать наружные слои сетчатки и сосудистой оболочки, а трехмерная ОКТ позволяет диагностировать объемные патологические процессы.

Для лечения макулярного отека (МО) применяют: интравитреальное введение кортикостероидов, ингибиторов ангиогенеза, проводят лазерную коагуляцию сетчатки, в настоящее время широко обсуждается использование хирургических методов, но большого контролируемого рандомизированного исследования в поддержку их пока не проведено. Интраокулярное введение лекарственных веществ в настоящее время - единственный способ, при котором создается высокая интравитреальная и интратретинальная концентрация препарата, а перспективным направлением для поддержания интраокулярной терапевтической концентрации лекарственного препарата является использование специализированных недеградируемых и биодеградируемых устройств.

При написании данного труда мы попытались описать логический метод анализа и интерпретации полученных данных при обследовании, а также алгоритм ведения данных пациентов ссылаясь на литературные источники и собственные наблюдения, с целью помочь врачам оценивать, классифицировать и лечить патологию, что приведет к повышению качества уровня жизни этой категории больных.

На сегодняшний день лечение ОВС остается достаточно сложной проблемой. В настоящее время разработано множество различных методов лечения тромбозов ретинальных вен, включающее: как основополагающее это определение факторов риска и их компенсация, и вторым этапом выявление и лечение осложнений окклюзий вен сетчатки с помощью медикаментозных препаратов, лазерных и хирургических вмешательств.

Лечение должно быть направленно на диагностику и лечение системных факторов риска (в частности гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, патологии крови, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, воспалительных заболеваний) и терапию сопутствующих глазных заболеваний (глаукома, наличие воспалительных и онкологических заболеваний глаз и орбиты) Это необходимо для предотвращения внеглазных сосудистых нарушений как (инфаркт миокарда, инсульт), так и для снижения риска окклюзии на парном глазу. При отсутствии компенсации основного заболевания по данным Central Vien Occlusion Stydy Group (1995г) появившиеся в последствии осложнения подвергаются гораздо сложнее регрессии.

Тромбозы вен сетчатки приводят не только к снижению остроты зрения, но и к развитию таких осложнений, как неоваскулярная глаукома, рецидивирующие геморрагии, тракционная отслойка сетчатки и, как следствие, к инвалидизации и потере профессиональной пригодности лиц трудоспособного возраста [1-3].

Медикаментозная терапия

Тромбоз ЦВС является показанием к срочной госпитализации в офтальмологическое отделение широкопрофильного лечебного учреждения для проведения консервативной терапии и локального рассасывания возникшего тромба, а также консультация смежных специалистов (кардиолог, эндокринолог, гематолог и т.д.) и коррекция нарушений, приведшая к ОВС.

В настоящее время разработано множество различных методов лечения тромбозов вен сетчатки. Медикаментозная терапия заключается в назначении антикоагулянтов, тромболитиков, дезагрегантов, фибринолитиков, кортикостероидов, антиоксидантов и сосудорасширяющих препаратов. Однако взгляд на консервативную терапию тромбозов вен сетчатки не всегда однозначен. Большинство авторов признают, что консервативная терапия эффективна лишь на ранних стадиях заболевания и результаты ее нестабильны.[4]

В остром периоде возможно применение фибринолитика ингибитора проурокиназы (гемазы) с возможным ее введением субконъюнктивально 5000 МЕ до 10 инъекций, или парабулбарно 5000 МЕ до 10 инъекций, или интравитреально 500 МЕ однократно.

При выявлении повышенной вязкости крови в комплекс лечения необходимо включить гемодилюцию — метод трансфузионной терапии, предусматривающий дозированное разбавление крови плазмозамещающими растворами. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что применение данного метода на ранних сроках заболевания способствует улучшению ретинального кровотока, сохранению более высоких функций и уменьшению частоты осложнений. Положительное воздействие от гемодилюции при лечении окклюзии вен сетчатки появляется при снижении уровня гематокрита до 30-35%, это предотвращает замедление ретинального кровотока. Наиболее безопасным, простым в использовании и эффективным способом гемодилюции служит внутривенное капельное введение коллоидных и солевых растворов без одновременного забора крови, что приводит к увеличению внутрисосудистого объема крови. Противопоказаниями для проведения нормоволемической гемодилюции является некомпенсированный сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая сердечная и почечная недостаточность, анемия и серповидноклеточная анемия, ишемическая форма окклюзии центральной вены сетчатки, требующая выполнения панретинальной лазерной коагуляции

Другое направление в лечении окклюзий вен сетчатки - максимальное снижение ВГД, в результате чего значительно улучшается капиллярная пер-

фузия. Для достижения этого эффекта в первую неделю после возникновения тромбоза назначают бетта-адреноблокаторы в виде глазных капель и ингибитор карбоангидразы - ацетазоламид. Ацетазоламид применяют по схеме: по 1 таблетке (0,25 г) один раз в день утром натошак 3 дня подряд, затем делают трёхдневный перерыв и повторяют приём в течение 3 дней. Можно использовать другую схему лечения: по 1 таблетке через день (в неделю не более 4 таблеток). Лечение необходимо сочетать с приёмом препаратов калия.

В случаях ишемического типа ОЦВС при отсутствии перфузии в макулярной зоне по данным флуоресцентной ангиографии (ФАГ) лечение данной макулопатии бесперспективно.

Учитывая высокую частоту спонтанной ремиссии макулярного отека при окклюзиях ветвей центральной вены сетчатки по данным BranchVien Occlusion Study (1984), лечение необходимо проводить лишь в случаях доказанного по данным ОКТ увеличения макулярного объема, т.к. только в 20% случаев острота зрения снижается, а в 50% повышается до 0,5 и выше в течении полугода. [5]

С фундаментальных работ Габриэля Коскаса (1995г) и Сохана Сингх Хайреха (1996г.) началась эра интравитреального лечения окклюзий вен сетчатки.

Лечение макулярного отека

На сегодняшний день в лечении макулярного отека используются две основные группы интравитреальных препаратов: кортикостероиды и ингибиторы ангиогенеза (анти VEGF препараты).

Исследование SCORE включало два отдельных направления: эффективность и безопасность применения различных доз триамцинолона ацетонида 1 и 4 мг, второе – применение кортикостероидов и лазеркоагуляции сетчатки. В выводах данного исследования было отмечено, что при лечении окклюзий центральной вены триамцинолон повышает зрительные функции и способствует дальнейшему сохранению зрения; при лечении окклюзии ветви ЦВС лазерное лечение является более безопасным при одинаковой эффективности лечения кортикостероидами.

Выполнение интравитреальной инъекции триамцинолона стало рутинным методом лечения макулярного отека, развившегося на фоне ОЦВС. Препарат способствует снижению продукции эндотелиального сосудистого фактора роста и уменьшению макулярного отека. [6]

Анализ результатов одномоментного введения триамцинолона ацетата (ТА) и активатора тканевого плазминогена (АТП) с точки зрения безопасности и эффективности лечения показал, что комбинация этих препаратов может способствовать повышению остроты зрения у пациентов с ОЦВС. Инъекция АТП обеспечивает лизис сгустков крови и уменьшает макулярный отек. Интравитреальное введение (ИВВ) АТП исключает развитие осложнений, связанных с системным введением этого препарата.

В исследовании приняли участие 20 пациентов (20 глаз) с ОЦВС (острота зрения — 0,4 и ниже, толщина сетчатки, по данным оптической когерент-

ной томографии — более 400 мкм). Средний возраст больных составил $63,4 \pm 9,9$ года, продолжительность заболевания — в среднем $7,4 \pm 6,9$ месяца, срок наблюдения — в среднем $11,1 \pm 2,2$ месяца. Пациенты с гемофтальмом, сочетанной патологией сетчатки, после хирургических вмешательств, а также моложе 40 лет в исследование включены не были. Всем пациентам провели тщательное обследование до лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после него. Интравитреальную инъекцию ТА и АТП выполнили под местной анестезией. Через 1 месяц после проведенного лечения острота зрения с максимальной коррекцией повысилась на три строчки и больше у 65% пациентов, через 3 месяца — у 55% пациентов, через 6 месяцев — у 55% пациентов, через 12 месяцев — у 53% пациентов. Толщина сетчатки до лечения составила 1072 мкм, через 1 месяц после него — 455 мкм, через 3 месяца — 450 мкм, через 6 месяцев — 480 мкм, через 12 месяцев — 409 мкм. Пятнадцати пациентам выполнили дополнительную инъекцию с целью профилактики рецидивирования макулярного отека. Повышение уровня внутриглазного давления отметили на 4 глазах. Анализ результатов интравитреальной инъекции ТА и АТП острота зрения повысилась на три строчки примерно у 50% пациентов, а толщина сетчатки уменьшилась почти в четыре раза без возникновения побочных эффектов. По мнению авторов, необходимо проведение дальнейших исследований для оценки эффективности предложенного метода лечения. [7]

Многочисленные исследования показали значительное уменьшение МО и повышение зрительных функций после ИВВ триамцинолона ацетонида - «Кеналога» даже при выраженных кистозных изменениях сетчатки [8]. По данным различных авторов, после введения препарата толщина сетчатки уменьшается в среднем в два раза, а острота зрения повышается на 2 строчки [9]. Длительность действия триамцинолона ацетонида составляет примерно 3-6 недель, и значительной части пациентов требуются повторные инъекции, что повышает риск развития побочных эффектов [10, 11].

Исследования, проводимые для создания пролонгированных препаратов с целью уменьшения повторных инъекций, привели к синтезу интравитреальных имплантов с медленным высвобождением препарата. Существуют на сегодняшний день три системы для интравитреальной доставки лекарственных веществ: наносистемы, недеградируемые (матриксные или по типу «резервуаров») и биodeградируемые имплантаты на основе полимеров и сополимеров молочной и гликолиевой кислот. Липосомы и полимерные наночастицы, ограничены к применению в связи с трудностью подбора высвобождаемой терапевтической концентрации лекарственного вещества. Недостатком недеградируемых имплантатов является необходимость их последующего удаления, что повышает риск развития послеоперационных осложнений.

Разработка кортикостероидной терапии привела к появлению на фармацевтическом рынке препарата

Озурдекс (Allergan, Inc., Irvine, USA). На сегодняшний день этот кортикостероидный препарат является единственным разрешенным в Российской Федерации для ИВВ при окклюзиях вен сетчатки (FDA зарегистрировано применение при неинфекционных увеитах и диабетическом макулярном отеке).

Результаты исследования GENEVA показали, что максимальный эффект наблюдается через 2 месяца после ИВВ Озурдекса, улучшается максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на 15 букв в 29% случаев и уменьшается толщина сетчатки в среднем на 50% с последующим постепенным снижением терапевтического эффекта после первого введения препарата. Динамика МКОЗ и анатомических данных после повторного введения препарата совпадала с показателями после первого введения.

Анализ данных, полученных в исследовании GENEVA, показал, что МКОЗ была выше у тех пациентов, которым озурдекс был введен в первые 90 дней после выявления МО, нежели у пациентов с более поздним началом интравитреальной терапии. По данным Сароне А. с соавторами 2014г, при многократном ИВВ Озурдекса средний интервал между введениями составил, 5,6 мес., повышение МКОЗ на 2 и более строки наблюдалось у 66,7% пациентов с МО.

Наблюдались нежелательные явления присущие всем кортикостероидам такие, как повышение ВГД, чаще ко второму месяцу после ИВВ озурдекса выше 25мм рт.ст. у 12,6% (купирование офтальмогипертензии возникало на гипотензивных препаратах); частота прогрессирования катаракты -29,8% после первого ИВВ, и 10,8% после повторного.

В ряде клинических исследований показано, что анти-VEGF препараты в качестве монотерапии и дексаметазон различаются по широте спектра подавления провоспалительных молекул.

Различие между анти-VEGF препаратами и дексаметазоном заключается в широте спектра подавления провоспалительных молекул. Стероиды снижают концентрацию множества цитокинов и хемокинов, в то время как антивазопротрофирующие препараты воздействует исключительно на VEGF.

В отличие от VEGF, концентрация IL-6 определяет вариацию толщины сетчатки приблизительно в 50% случаев. Это указывает на то, что провоспалительные цитокины играют решающую и, возможно, более важную, чем VEGF, роль в развитии отека макулы.

Дексаметазон способствует восстановлению гомеостаза связываясь со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности клеток мюллера, которые индуцируют открытие альтернативных калиевых каналов, создавая альтернативный путь выведения накопившихся ионов калия и сопутствующее выведение воды через аквапориновые каналы. Прямое воздействие кортикостероидов на клетки Мюллера приводит к восстановлению эндогенной дренажной системы сетчатки и способствует быстрому разрешению отека обеспечивая защиту ткани от дальнейшего повреждения. [12]

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что данный вид терапии дексаметазоном является методом первого выбора в лечении макулярного отека при неишемической окклюзии вен сетчатки.

Дальнейшее продолжение разработок интравитреальных имплантатов привело к разработке более пролонгированного по времени действия препарата.

В сентябре 2014 года в США начато применение имплантата флюоцинолон ацетонида 0,19 мг. Торговое название препарата Илувейн (Iluvein, Alimera Science, USA).

В настоящее время проводятся клинические испытания металлического импланта с оболочкой из полимера и триамцинолона ацетонида «I-vation» (SurModics, США)

Результаты исследования I фазы показали [13] эффективность такой терапии у пациентов с макулярным отеком.

Имплант, содержащий триамцинолона ацетонид, «Verisome» (Icon Bioscience Inc., США) также проходит сейчас первые фазы клинических испытаний.

Доклинические исследования выявили, что его применение позволяет поддерживать определенную концентрацию триамцинолона в стекловидном теле в течение 6-12 месяцев [14].

ЛУЦЕНТИС-является рекомбинантным гуманизированным фрагментом Ig G-1, (капа) -изотопа моноклонального антитела к эндотелиальному фактору роста, относится к группе ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), содержит 2,3 мг ранибизумаба.

Эффективность и безопасность применения ранибизумаба при ОРВС изучалась в исследованиях BRAVO, CRUISE и HORIZON, RETAIN.

В исследовании CRUISE ежемесячные инъекции проводимые в течении первых 6 мес., приводили к значительному повышению остроты зрения и анатомическому результату, но при переходе на режим введения «pro renata» эффект от терапии удавалось удерживать только в течении 6-11 мес, с последующим ускользанием эффекта. Более убедительно данный эффект был получен в 12-месячном исследовании HORIZON у пациентов достигших повышения МКОЗ на фоне более частых введений лувентиса, переход на ИВВ препарата 1 раз в 3 месяца привел к частичному ускользанию положительного результата. Продолжением BRAVO и HORIZON стало исследование RETAIN в, котором было показано, что при длительном наблюдении (в среднем 49,7 мес) на режиме введения препарата “по необходимости”, для улучшения функциональных показателей и уменьшения толщины сетчатки в фовеолярной зоне в среднем потребовалось 19,2 ИВВ. У части пациентов с ОЦВС наблюдалось персистирующее течение макулярного отека, что потребовало 5,9 ИВВ ранибизумаба за 4-й год лечения. В результате половина пациентов уменьшили отек, который оценивали, как его отсутствие в течении 6 месяцев. Среднее число инъекций без разрешения отека составило 3,2 за 4 года исследования. В глазах с купированным отеком максимально скорректированная

острота зрения составила 25,9 букв по сравнению с 17,1 при сохраняющемся отеке. Из всех пациентов, входивших в исследование 80% глаз получили зрение выше 0,5. [15]

По мнению исследователей, повторное введение целесообразно проводить при нарастании макулярного объема, даже без значительного снижения максимально корригируемой остроты зрения, однако лечение ранибизумабом требует более частых интравитреальных инъекций, чем при имплантации дексаметазона.

АФЛИБЕРЦЕПТ - торговое название Айлея (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals Inc и Bayer HealthCare) – это гибридный белок, состоящий из частей внеклеточных доменов рецепторов VEGF человека 1-го и 2-го типов, слитых с Fc-фрагментом человеческого IgG 1, производимой с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Афлиберцепт действует, как растворимый белок ловушка (VEGF-Trap), связывающийся не только с VEGF-A, но и с плацентарным фактором PlGF с более высокой степенью сродства, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, ингибирующий связывание и активацию этих нативных рецепторов VEGF.

В опубликованных данных исследований COPENICUS и GALLILEO, была показана высокая эффективность данного перпарата, в конце исследования зрение удалось сохранить 95% пациентов. В Российской Федерации пока продолжается клиническое исследование афлиберцепта и планируется публикация результатов.

В литературе имеются отдельные сообщения (Spaide R.F. с соавт. 2008, Matus Rehak с соавт. 2013) о проведении комбинированного лечения посттравматических макулярных отеков, целью которых является, как улучшение функциональных и анатомических результатов за счет блокирования неперфузируемых зон сетчатки, так и сокращение частоты ИВВ. В целом результаты исследований показывают, что эффект афлиберцепта аналогичен действию ранибизумаба (луцентиса). Препарат достаточно эффективен в снижении накопления жидкости в сетчатке, улучшает остроту зрения и удерживает эти эффекты в течении длительного промежутка времени. Афлиберцепт хорошо переносится пациентами, осложнения возникающие в процессе лечения, аналогичны нежелательным явлениям, возникающим при лечении другими VEGF препаратами. Преимуществом является то, что для достижения стабильного эффекта требуется несколько меньшее количество инъекций. [16, 17]

Лазеркоагуляция сетчатки

По данным BranchVien Occlusion Study (1984) лазерная коагуляция сетчатки, достоверно улучшает показатели остроты зрения, длительное время считалась “стандартом лечения” при макулярных отеках.

По мнению одних исследователей (Heier J. S., 1972) фокальные коагуляты способствуют облитерации микроаневризм с патологическим просачиванием, что сопровождается минимальным воздей-

ствием на подлежащий пигментный эпителий сетчатки. Облитерация микроаневризм приводит к уменьшению МО.

Другие исследователи (Meyer-Schwickerath G., Schott K, et al. 1989., Whitelocke R. с соавт. 1988) полагают, что лазерное лечение разрушает часть фоторецепторов, которые потребляют больше всего кислорода, необходимого для нормального функционирования сетчатки. Рубцевание после воздействия вызывает истончение сетчатки, которое облегчает диффузию кислорода из сосудистой оболочки. Таким образом, лазерное воздействие уменьшает потребность сетчатки в кислороде и увеличивает его поступление из хориоидеи. Калибр капилляров в макулярной зоне уменьшается после лазерного воздействия, что, возможно, приводит к уменьшению МО. Существует также теория, (Haller J. A. et al. 1990, Wallow I. H. L., 1984), что лазерное воздействие вызывает разрушение пораженного пигментного эпителия сетчатки, который затем замещается «здоровым», способным больше абсорбировать жидкость из сетчатки, что приводит к уменьшению отека. Воздействие лазерами на наружные отделы сетчатки, как было показано (Schrantz A. G., 2008), вызывает также пролиферацию эндотелия в капиллярах и венах во внутренних слоях сетчатки. Через «активизированные» сосуды идет меньшее протекание, что способствует уменьшению МО. Эффект максимален в зонах поражения, но проявляется также на участках, достаточно удаленных от места лазерного воздействия

Это может быть связано как с осложнениями лазерного лечения (развитие ползучей атрофии и субретинального фиброза), так и с резистентностью к воздействию (Балашевич Л. И., с соавт. 2004). Кроме этого, существует ряд ограничений в применении лазерной коагуляции: наличие высокого МО, фиброза внутренней пограничной мембраны сетчатки или витреомакулярного тракционного синдрома. Именно понимание того, что лазерная коагуляция не является идеальным способом воздействия, привело к активному поиску таких вариантов лечения МО, которые имели бы меньшие негативные последствия, чему в немалой степени способствовало развитие фармакологии и хирургических технологий.

Результаты исследования SCORE показали, что проведение «grid» лазерной коагуляции сопоставимо по эффективности с интравитреальным введением триамциналона ацетата (в дозах 1 и 4 мг) и имеет значительно меньшую частоту побочных эффектов, в частности случаев гипертензии, но риск появления парацентральных скотом и субретинальный неоваскулярной мембраны остается очень высоким. Опубликованные результаты проведенного в 2013г рандомизированного исследования, в котором сравнивалась терапевтическая значимость лазеркоагуляции по типу «решетки» и интравитреальное введение ранибизумаба при макулярном отеке на фоне окклюзии ветвей центральной вены сетчатки, показали улучшение остроты зрения в группе применения ранибизумаба (дизайн- 6 месяцев ИВВ ежемесячно, далее 6 месяцев в режиме «pro re nata») к концу года

наблюдения на 12 букв (ETDRS). В группе, где была проведена лазеркоагуляция острота зрения изменилась на 1,6 буквы (ETDRS). Средний показатель макулярного объема уменьшился в обеих группах, но в группе терапии ранибизумабом на 190 мкм больше, чем в группе лазеркоагуляции. G. Coscas с соавт. (2014) рекомендуют сочетать введение озурдекса и проведение лазерной коагуляции. [18]

По завершению исследования BRAVO были разработаны следующие рекомендации к выполнению лазеркоагуляции:

- проведение лазеркоагуляции целесообразно пациентам с резистентным течением макулярного отека после трех месяцев интравитреальной терапии;

- должна проводиться по данным ФАГ с точной топографией патологических участков при максимально скорректированной остроте зрения 0,5 и ниже, по данным ОКТ- толщина сетчатки в фовеолярной зоне более 250мкм;

- при регрессе отека менее чем на 50мкм по данным ОКТ, и улучшение остроты зрения не более чем на 5 букв (менее 1 строки таблицы Snellen). [19]

Сравнение эффективности лазеркоагуляции и интравитреального введения VEGF препаратов, а также их комбинации проводится в рамках исследований RABAMES и BRIGHTER результаты которых еще не опубликованы.

Техника проведения лазеркоагуляции по типу «решетки»

Для определения границы выполнения манипуляции наиболее оптимальным является предварительное проведение флюоресцентной ангиографии, выявляют зоны фильтрации, площадь отека, неперфузируемые участки сетчатки и точную локализацию фовеолярной зоны.

Лазерные аппликаты наносятся от границы бессосудистой зоны фовеа в области отека на расстоянии 1/2-1 диаметра коагулята друг от друга, размер пятна 50-200 мкм, экспозиция 0,1-0,2 секунды, энергия 100-300 мВт, длина волны предпочтительней 561-659нм, ожоги наносят I-II степени интенсивности.

В небольшом проспективном исследовании BVOS (1984) была показана слабая эффективность лазеркоагуляции макулы по типу решетки. Европейским обществом ретинологов рекомендуется динамическое наблюдение таких пациентов в течение 3-х месяцев из-за возможной спонтанной реканализации венул. Если улучшения зрения не происходит, а кровоизлияния рассосались рекомендуется провести флюоресцентную ангиографию. Если в результате проведения ФАГ обнаружены точки фильтрации или зоны экстравазации, то проводится лазеркоагуляция макулярной зоны по типу решетки. 3-х летнее наблюдение за группой больных с лазеркоагуляцией показала повышение зрения на 0,2-0,3 в 63% случаев, по сравнению с 36% улучшения у пациентов, не леченных лазером.

Не смотря на лазеркоагуляцию макулы, среднее увеличение зрения составляет около 1,33 строки. За 3-х летний период наблюдения 40% глаз имели остроту зрения ниже, чем 0,5 и 12% глаз имели остроту

зрения ниже 0,01. Если ФАГ выявляет неперфузируемые зоны в фовеолярной области, то лазеркоагуляция считается не оправданной. Д-р Финкельштейн (1992) сообщил, что наблюдаемые им пациенты с макулярной неперфузией имели хороший визуальный прогноз. По его данным средняя величина улучшения зрения составила 0,6. Таким образом, лазеркоагуляция по типу решетки остается стандартным методом лечения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки при условии хорошей перфузии в макулярной зоне.

Панретиальная коагуляция проводится на периферической части сетчатки. Начинать предпочтительнее с нижнего квадранта, должны оставаться свободными: перипапиллярная зона в 1 диаметр диска зрительного нерва (ДЗН), верхняя и нижняя границы начала постановки коагулятов по височным сосудистым аркадам верхней и нижней соответственно.

Полный объем панретиальной лазерной коагуляции может быть выполнен в несколько сеансов (2-5), как правило наносится 1500-3500 и более аппликаций от экватора до сосудистых аркад. Объем коагуляции зависит от диаметра аппликата 150-500мкм. Коагуляты располагаются на расстоянии между собой в один диаметр аппликата. Экспозиция 0,1-0,3 сек, мощность варьирует 100-300 мВт., в зависимости от длины волны, прозрачности оптических сред и типа используемой линзы. Критерием правильности выполнения процедуры является получение ожога бледно-белого цвета II степени по L'Esperance. Желательно избегать при коагуляции обширные кровоизлияния, зоны витреоретинальных тракций и локальных отслоек сетчатки.

В том же самом исследовании (BVOS) было продемонстрировано, что панретиальная лазеркоагуляция снижает риск развития неоваскуляризации сетчатки с 40% до 20 %. Однако, если панретиальная лазеркоагуляция (ПЛК) проводилась всем пациентам с неперфузией сетчатки, то у 60% из них никогда не развивалась неоваскуляризация. В то же время, если ПЛК проводится при наличии неоваскуляризации количество случаев витреальных кровоизлияний снижается с 60% до 30 %. Таким образом, рекомендуется выжидательная тактика при проведении ПЛК до появления явных признаков неоваскуляризации.

Хирургическое лечение окклюзии ретинальных вен

Целью хирургических методов лечения окклюзии вен сетчатки является восстановление проходимости пораженного участка вены, а также регрессия макулярного отека. В настоящее время использование хирургических методов широко обсуждается, нет большого контролируемого рандомизированного исследования в поддержку их проведения наиболее распространенными являются: парацентез роговицы, радиальная оптическая нейротомия, шитотомия в месте артериовенозного перекреста, транспупиллярная термотерапия, лазерный или хирургический хориоретинальный венозный анасто-

моз, витрэктомия с удалением внутренней пограничной мембран или без удаления, введение тканевого активатора плазминогена в пораженную вену.

Витрэктомия и артериовенозная декомпрессия

Почти все случаи окклюзии ветвей вен сетчатки происходят в местах артериовенозных перекрестов. Артериальная компрессия, как полагают, является основной причиной данного состояния, поэтому некоторые авторы (Uemura A, Yamamoto S., с соавт. 2009) предлагают подъем аттерии от подлежащей вены чтобы уменьшить компрессию. Несколько небольших, неконтролируемых исследований показали хороший результат в улучшении макулярной перфузии и уменьшении макулярного отека. В тоже время другими исследовательскими группами сообщается о недостаточной эффективности этой процедуры. Планируется проведение многоцентрового исследования. Некоторыми хирургами сообщается о купировании макулярного отека при окклюзиях ветвей вен сетчатки после проведения витрэктомии

с или без удаления задней гиалоидной мембраны и проведения пилинга внутренней пограничной мембраны. Введение триамцинолона после витрэктомии давало дополнительные преимущества. В некоторых случаях витрэктомия может приводить к транзиторному увеличению макулярного [21] при окклюзиях ветвей ЦВС. Такие отеки самостоятельно купируются и не оказывают влияния на остроту зрения.

На глазах с тракционной или регматогенной отслойкой сетчатки рекомендуется проведение микроинвазивной витрэктомии 25-27G в сочетании или без эписклерального пломбирования

Таким образом, офтальмологическое исследование включающее ОКТ и контроль внутриглазного давления необходимо проводить ежемесячно, после ИВВ, при увеличении макулярного объема принимается решения о повторном ИВВ лекарственного препарата. На каком препарате остановить свой выбор необходимо решать в каждом конкретном случае индивидуально.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Дфаниличев В.Ф. Обоснование и эффективность применения протеолитических ферментов при патологии глаз (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1983. С. 24.
- Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985. V.26, No. 4. P. 494-500.
- Brown C.A. Penicillin in Ophthalmology: The Bacteriological, Experimental, and Clinical Evidence of Its Value, Including a Personal Series of 125 Clinical Cases // Br. J. Ophthalmol. 1946. V.30, No. 3. P. 146-167.
- Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy // Br. J. Ophthalmol. 1948. V.32, No. 12. P. 857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
- Воронин Г.В., Будзинская М.В., Страховская М.Г., Халатян А.С. Резистентность к антибиотикам у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций // Вестник Офтальмологии. 2019. № 3. С. 109-112.
- Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // JAMA Ophthalmol. 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
- Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model // Ophthalmology. 2001. V.108, No. 3. P. 470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
- Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotrophylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2016. V.11, No. 6. P. e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
- Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. Comparison of 5% Povidone-Iodine Solution Against 1% Povidone-Iodine Solution in Preoperative Cataract Surgery Antisepsis: a Prospective Randomised Double Blind Study // Br. J. Ophthalmol. 2003. V.87, No. 2. P. 163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
- Deramo V.A., Lai J.C., Fastenberg D.M., Udell I.J. Acute Endophthalmitis in Eyes Treated Prophylactically with Gatifloxacin and Moxifloxacin // Am. J. Ophthalmol. 2006. V.142, No. 5. P. 721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
- Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates // Arch. Ophthalmol. 2006. V.124, No. 4. P. 479-483. DOI: 10.1001/archophth.124.4.479.
- Pozarowska D., Pozarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF Therapy // Cent. Eur. J. Immunol. 2016. V.41, No. 3. P. 311-316. DOI:10.5114/ceji.2016.63132.
- Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents // Br. J. Ophthalmol. 2011. V.95, No. 8. P. 1111-1114. DOI:10.1136/bjo.2010.180729.
- Mansour A.M., Shahin M., Kofoed P.K., et al. Insight Into 144 Patients with Ocular Vascular Events During VEGF Antagonist Injections // Clin. Ophthalmol. 2012. No. 6. P. 343-363. DOI:10.2147/OPHT.S29075.
- SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. The Link between Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections and Glaucoma // Curr. Opin. Ophthalmol. 2014. V.25, No. 2. P. 127-133. DOI:10.1097/ICU.000000000000036.
- Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? // Retina. 2015. V.35, No. 5. P. 841-858. DOI:10.1097/IAE.0000000000000520.
- Neely D.C., Bray K.J., Huisingh C.E., Clark M.E., McGwin G.Jr., Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care // JAMA Ophthalmol. 2017. V.135, No. 6. P. 570-575. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0830.
- Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study // Ophthalmology. 2011. V.118, No. 8. P. 1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
- Ciulla T.A., Huang F., Westby K., Williams D.F., Zaveri S., Patel S.C. Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States // Ophthalmol Retina. 2018. V.2, No. 7. P. 645-653. DOI:10.1016/j.oret.2018.01.006.
- Aref A.A. Management of Immediate and Sustained Intraocular Pressure Rise Associated with Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection Therapy // Curr. Opin. Ophthalmol. 2012. V.23, No. 2. P. 105-110. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
- Kiddee W., Monriwet M. Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents // PLoS One. 2015. V.10, No. 9. P. e0137833. DOI:10.1371/journal.pone.0137833.
- Xiong Q., Li Z., Li Z., et al. Anti-VEGF Agents with or Without Antimetabolites in Trabeculectomy for Glaucoma: a Meta-Analysis // PLoS One. 2014. V.9, No. 2. P. e88403. DOI:10.1371/journal.pone.0088403.
- Campochiaro P.A., Marcus D.M., Awh C.C., et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial // Ophthalmology. 2019. V.126, No. 8. P. 1141-1154. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.03.036.

REFERENCES

1. Danilichev V.F. Obosnovaniye i Effektivnost Primeneniya Proteoliticheskikh Fermentov pri Patologii Glaz (Kliniko-Eksperimentalnoye Issledovaniye) = Justification and Effectiveness of the Use of Proteolytic Enzymes in Eye Pathology (Clinical and Experimental Study): Avtoref. diss. ... doct. med. nauk. 1983. P. 24 (In Russ.).
2. Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985;26;4:494-500.
3. Brown C.A. Penicillin in Ophthalmology: The Bacteriological, Experimental, and Clinical Evidence of Its Value, Including a Personal Series of 125 Clinical Cases. *Br. J. Ophthalmol.* 1946;30;3:146-167.
4. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy. *Br. J. Ophthalmol.* 1948;32;12:857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
5. Voronin G.V., Budzinskaya M.V., Strakhovskaya M.G., Khalatyan A.S. Antibiotic Resistance in Patients after Serial Intravitreal Injections. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2019;3:109-112 (In Russ.).
6. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // *JAMA Ophthalmol.* 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
7. Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model. *Ophthalmology.* 2001;108;3:470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
8. Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotoprofylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11;6:e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
9. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. Comparison of 5% Povidone-Iodine Solution Against 1% Povidone-Iodine Solution in Preoperative Cataract Surgery Antisepsis: a Prospective Randomised Double Blind Study. *Br. J. Ophthalmol.* 2003;87;2:163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
10. Deramo V.A., Lai J.C., Fastenberg D.M., Udell I.J. Acute Endophthalmitis in Eyes Treated Prophylactically with Gatifloxacin and Moxifloxacin. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;142;5:721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
11. Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124;4:479-483. DOI:10.1001/archophth.124.4.479.
12. Pożarowska D., Pożarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF Therapy. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016;41;3:311-316. DOI:10.5114/ceji.2016.63132.
13. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents. *Br. J. Ophthalmol.* 2011;95;8:1111-1114. DOI:10.1136/bjo.2010.180729.
14. Mansour A.M., Shahin M., Kofoed P.K., et al. Insight Into 144 Patients with Ocular Vascular Events During VEGF Antagonist Injections. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:343-363. DOI:10.2147/OPTH.S29075.
15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. The Link between Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections and Glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014;25;2:127-133. DOI:10.1097/ICU.0000000000000036.
16. Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? *Retina.* 2015;35;5:841-858. DOI:10.1097/IAE.0000000000000520.
17. Neely D.C., Bray K.J., Huisinck C.E., Clark M.E., McGwin G.Jr., Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135;6:570-575. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0830.
18. Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology.* 2011;118;8:1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
19. Ciulla T.A., Huang F., Westby K., Williams D.F., Zaveri S., Patel S.C. Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina.* 2018;2;7:645-653. DOI:10.1016/j.oret.2018.01.006.
20. Aref A.A.. Management of Immediate and Sustained Intraocular Pressure Rise Associated with Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection Therapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012;23;2:105-110. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
21. Kiddee W., Montriwet M. Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *PLoS One.* 2015;10;9:e0137833. DOI:10.1371/journal.pone.0137833.
22. Xiong Q., Li Z., Li Z., et al. Anti-VEGF Agents with or Without Antimetabolites in Trabeculectomy for Glaucoma: a Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9;2:e88403. DOI:10.1371/journal.pone.0088403.
23. Campochiaro P.A., Marcus D.M., Awh C.C., et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2019;126;8:1141-1154. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.03.036.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 30.09.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 30.09.2022