

ПАТОЛОГИЯ СЕТЧАТКИ, СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА PATHOLOGY OF RETINA, CHOROID AND OPTIC NERVE

Научная статья
УДК 616.145.154-005.6
doi: 10.25276/0235-4160-2022-2-31-37

Оценка эффективности комбинированной терапии постокклюзионных изменений сетчатки

А.Г. Щуко¹⁻³, С.И. Жукова¹, М.В. Акуленко¹

¹НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутский филиал, Иркутск

²ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО Минздрава России, Иркутск

³Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить объем лечебных мероприятий, необходимых для купирования макулярного отека у больных с окклюзией ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС), в зависимости от исходной макулярной ишемии. **Материал и методы.** В исследование были включены 142 пациента с макулярным отеком на фоне перенесенной ОВЦВС. Все пациенты получали интравитреальные инъекции ингибитора ангиогенеза ранибизумаба по схеме 1+PRN, лазерную коагуляцию при необходимости. Все пациенты прошли обследование, включающее визометрию, электроретинографию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ОКТ-ангиографию. Учитывали количество инъекций и лазерных манипуляций за весь период наблюдения. Сравнительный анализ полученных результатов проводился в трех группах, сформированных в зависимости от площади исходной макулярной ишемии. Уровень значимости составил $p < 0,0125$.

Результаты. Установлено, у пациентов 1-й группы с исходной площадью макулярной ишемии от 0,3 до 1,5 мм² для резорбции макулярного отека и повышения остроты зрения более чем в 2 раза потребовалось $1,5 \pm 0,7$ инъекции ранибизумаба. У пациентов 2-й группы с площадью макулярной ишемии от 1,5 до 1,8 мм² для купиро-

вания макулярного отека потребовалось в среднем $7,2 \pm 2,2$ инъекции ранибизумаба, в 62% случаев секторальная лазерная коагуляция, в 15% – панретинальная лазерная коагуляция сетчатки, при этом острота зрения улучшилась недостоверно ($p > 0,05$). У пациентов 3-й группы с исходной площадью макулярной ишемии более 1,8 мм², несмотря на проведение в среднем $3,6 \pm 1,4$ инъекции ранибизумаба и в 58% случаев панретинальной лазерной коагуляции, острота зрения достоверно не изменилась ($p > 0,05$), а площадь капиллярной неперфузии увеличилась в периферической зоне и на периферии сетчатки. **Заключение.** Объем лечебных мероприятий у пациентов с макулярным отеком на фоне перенесенной ОВЦВС и возможность улучшения зрительных функций зависят не только от степени ишемии периферической сетчатки, но и от исходной площади ишемии макулярной зоны по данным ОКТ-ангиографии, амплитуды b-волны электроретинографии и осцилляторных потенциалов, которые можно рассматривать в качестве маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность комбинированной терапии постокклюзионных изменений сетчатки.

Ключевые слова: окклюзия ветвей центральной вены сетчатки, ишемия сетчатки, макулярная ишемия, анти-VEGF-терапия, ОКТ, ОКТ-ангиография ■

Для цитирования: Щуко А.Г., Жукова С.И., Акуленко М.В. Оценка эффективности комбинированной терапии постокклюзионных изменений сетчатки. Офтальмохирургия. 2022;2: 31–37. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-2-31-37>

Автор, ответственный за переписку: Светлана Ивановна Жукова, zhukswetlana@yandex.ru

ABSTRACT

Original article

Evaluation of the effectiveness of combination therapy for post-occlusive retinal changes

A.G. Shchuko¹⁻³, S.I. Zhukova¹, M.V. Akulenko¹

¹Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk Branch, Irkutsk, Russian Federation

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Purpose. To evaluate the volume of therapeutic measures necessary for the relief of macular edema in patients with Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) depending on the initial macular ischemia. **Material**

and methods. 142 patients with macular edema on the background of BRVO were included in the study. All patients received intravitreal injection of ranibizumab in 1+PRN regimen, laser coagulation if necessary. All

patients underwent examination, including visometry, electroretinography, optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography. The number of injections and laser manipulations over the entire follow up period was taken into account. The comparative analysis of the obtained results was carried out in 3 groups formed depending on the area of the initial macular ischemia. The significance level was $p < 0.0125$. **Results.** It was found that in group 1 patients with an initial area of macular ischemia from 0.3 to 1.5 mm², 1.5 ± 0.7 injections of ranibizumab were required to resorb macular edema and increase visual acuity by more than 2 times. In group 2 patients with an area of macular ischemia from 1.5 to 1.8 mm², an average of 7.2 ± 2.2 injections of ranibizumab were required to relieve macular edema, in 62% of cases, sectoral laser coagulation, in 15% – panretinal laser coagulation of the retina, while visual acuity improved unreliably ($p > 0.05$). In group 3 patients with an initial area of macular

ischemia more than 1.8 mm², despite an average of 3.6 ± 1.4 injections of ranibizumab and in 58% of cases of panretinal laser coagulation, visual acuity did not significantly change ($p > 0.05$), and the area of capillary nonperfusion increased in the perifoveal zone and on the periphery of the retina. **Conclusion.** The volume of therapeutic measures in patients with macular edema on the background of BRVO and the possibility of improving visual functions depends not only on the degree of ischemia of the peripheral retina, but also on the initial area of ischemia of the macular zone according to OCT angiography, the amplitude of the b-wave ERG and oscillatory potentials, which can be considered as markers that allow predicting the effectiveness of combined therapy of post-occlusive retinal changes.

Key words: central retinal vein branch occlusion, retinal ischemia, macular ischemia, anti-VEGF therapy, OCT, OCT angiography ■

For quoting: Shchuko A.G., Zhukova S.I., Akulenko M.V. Evaluation of the effectiveness of combination therapy for post-occlusive retinal changes. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;2: 31–37. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-2-31-37>

Corresponding author: Svetlana I. Zhukova, zhukswetlana@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) является одной из наиболее значимых и частых причин потери зрения при сосудистых заболеваниях глаз [1–3]. Популяционные исследования показали, что распространенность окклюзии ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) составляет от 0,6 до 1,1%, а распространенность окклюзии центральной вены – от 0,1 до 0,4% [2, 4]. Это означает, что, данному заболеванию подвержены около 16,4 млн человек во всем мире (13,9 млн приходится на окклюзию ветвей и 2,5 млн на окклюзию центральной вены). Процент пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) одинаков среди мужчин и женщин и составляет примерно 0,44% для окклюзии ветвей и 0,08% для окклюзии ЦВС [5]. Глобальная распространенность заболевания почти не зависит от географического фактора: так, среди взрослого населения Японии заболевание встречается в 2,1% случаев, Австралии – в 1,6%, несколько в меньшей степени среди населения Европы (0,8%) и Сингапура (0,7%) [2, 4]. По результатам демографического прогнозирования, прирост заболеваемости в ближайшие годы может составить около 600 новых случаев на миллион населения ежегодно [4–7], при этом риск рецидива окклюзии составляет 6,3–6,4%, а вероятность поражения парного глаза – 0,9% [1, 8, 9]. Кроме того, отмечается тенденция к «омоложению» заболевания [10].

Окклюзия ветви ЦВС в своем патогенезе имеет важные отличия от окклюзии ЦВС, так как возникает вторично по отношению к закупорке в артериовенозном перекресте склерозированно измененной артериолой. Анатомические факторы в виде общей адвентиции артерии и вены в месте артериовенозного пересечения, передне-заднее положение артерии и вены в 97–99% слу-

чаев, патологические изменения или воспаление самой вены, например, при токсоплазмозе, коллагенозе, болезни Илза или болезни Бехчета и пр., усугубляют артериоларный склероз, в конечном счете приводя к окклюзии.

Деформация и компрессия вены артериолой индуцирует локальное турбулентное изменение кровотока, повреждение эндотелия сосудов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, внутрисосудистое тромбообразование и окончательную окклюзию вены. Данные острые нарушения гемодинамики в бассейне пораженной ветви сопровождаются застоем крови, гипоксией и ишемией ретинальной ткани, транссудацией жидкости через поврежденный эндотелий с развитием макулярного отека (МО) в центральных отделах глазного дна.

МО может развиваться у 100% пациентов с ОВС в любой момент клинического течения и является главной причиной снижения зрения. Он характеризуется накоплением жидкости во внешнем плексиформном и внутреннем ядерных слоях сетчатки с образованием кист, которые при хронизации процесса приводят к истончению сетчатки и развитию фиброза. МО при ОВС имеет сложную многофакторную патофизиологию. Повышение гидростатического давления за местом окклюзии вызывает повреждение плотных соединений эндотелиальных клеток капилляров и приводит к нарушению гематоофтальмического барьера, экссудации жидкой части крови и белка в месте окклюзии и развитию отека. Повреждение ткани и ишемия запускают каскад биохимических реакций, включающих выработку медиаторов воспаления (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа, простагландины и интегрины), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и С-реактивного белка. Медиаторы воспаления в свою очередь активируют макрофаги, активацию и миграцию лейкоцитов, высвобождение воспалительных цитокинов и факторов внутриклеточной адгезии, которые увеличивают

витреоретинальную адгезию и способствуют прогрессированию МО [3].

Многофакторная патофизиология МО дополнительно подтверждается разработанными многогранными подходами к лечению данного осложнения, и на сегодняшний день в лечении МО используют интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, кортикостероидов и лазерную коагуляцию сетчатки [6, 7, 9]. Лазерная коагуляция при ОВС успешно используется с 70-х годов прошлого века и преследует следующие цели: предупреждение развития неоваскуляризации или борьба с ней, а также уменьшение МО. В исследовании BVOS (Branch Vein Occlusion Study Group, 1984) доказана эффективность лазеркоагуляции по типу «решетки» при персистирующем неишемическом МО при ОВС через 3–6 месяцев от начала заболевания [11].

Тяжесть постокклюзионных изменений напрямую зависит от исходной степени ишемии сетчатки, которая определяется площадью ее поражения, что и послужило разделению ОВС на две основные формы – ишемическую и неишемическую [12–14]. Однако до сих пор нет достаточных данных о влиянии различной степени макулярной ишемии на характер течения патологического процесса, эффективность и резистентность лечебных мероприятий, а также на возможность восстановления остроты зрения [15–17].

ЦЕЛЬ

Оценить объем лечебных мероприятий, необходимых для купирования МО у больных с окклюзией ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС) в зависимости от исходной макулярной ишемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Информированное согласие на проведение операции, а также использование данных исследования в научных целях было получено от каждого пациента.

В период с 2018 по 2021 г. было проведено проспективное нерандомизированное наблюдательное исследование 142 пациентов с перенесенной ОВЦВС в возрасте от 60 до 80 лет (средний возраст $60,3 \pm 7,2$ года). Соотношение мужчин к женщинам составило 1:2,2. Основными критериями включения в исследование были наличие МО на фоне окклюзии темпоральных ветвей ЦВС, по длительности не превышающей 3 месяцев, и отсутствие какого-либо предшествующего лечения. Всем пациентам с лечебной целью выполнялись интравитреальные инъекции ингибитора ангиогенеза ранибизумаба в

режиме 1+PRN (pro re nata (лат.) – 1 обязательная инъекция и далее по потребности) в дозе 0,5 мг и лазерная коагуляция, в случае необходимости или в качестве терапии «спасения».

Лазерная паттерн-коагуляция проводилась в режиме «секторальной» коагуляции в проекции пораженной вены по всей площади ишемии от центра к периферии или в режиме «панретиальной» при наличии показаний, диодным лазером длиной волны 561 нм. Диаметр пятна – 200 мкм, экспозиция – 0,02 с, мощность – 230–350 мВт, расстояние между коагулятами – 0,5–0,75, количество коагулятов зависело от площади поражения, но в среднем составляло 950–1300 коагулятов.

В зависимости от площади исходной макулярной ишемии, были сформированы 3 клинические группы исследования. 1-ю группу (37 человек) составили пациенты с площадью макулярной ишемии от 0,3 до 1,5 мм²; 2-ю группу (56 человек) – с площадью от 1,5 до 1,8 мм²; 3-ю группу (51 человек) – с площадью более 1,8 мм². Основными критериями лечебной эффективности являлись купирование МО и улучшение остроты зрения. Контрольную группу составили 49 человек (49 глаз) в возрасте от 49 до 71 года (средний возраст $60 \pm 6,1$ лет) без серьезных сопутствующих глазных заболеваний с остротой зрения $\geq 0,8$, соотношение мужчин к женщинам – 1:1,8.

В течение 12 месяцев осуществлялся ежемесячный контроль офтальмологического статуса с применением необходимого объема анти-VEGF-терапии или лазерной коагуляции.

Всем пациентам и лицам контрольной группы проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее определение максимальной скорректированной остроты зрения, спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ОКТ-ангиографию (ОКТ-А) (RTVue XR Avanti (Optovue, США), электрофизиологические исследования (ЭФИ) – запись зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) и электроретинографию (ЭРГ) (Tomey EP1000, Япония).

На сканах SD-ОКТ производилась оценка центральной толщины сетчатки в макуле, наличия субретиальной жидкости. Сканирование центральных отделов сетчатки выполнялось в пределах 30 градусов от точки фиксации. Использовался стандартный протокол сканирования Retina Map через центр фovea. С помощью кодированной карты проводилась оценка толщины сетчатки от ретинального пигментного эпителия до внутренней пограничной мембраны (ВПМ). Толщина сетчатки в фovea определялась в автоматическом режиме соответственно центральному сегменту кодированной карты. При наличии отслойки нейроэпителия сетчатки измерение толщины производилось в «ручном» режиме, с учетом отслоенного участка, от пигментного эпителия до ВПМ.

Состояние капиллярного кровотока в макулярной области оценивалось при помощи ОКТ-А. Проводилась количественная оценка состояния перфузии в пределах

зоны перифовеа с величиной сканов 6×6 и 3×3 мм как в поверхностном внутреннем сосудистом сплетении – сосудистой сети слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток, так и в глубоком внутреннем сосудистом сплетении – сосудистой сети внутреннего ядерного слоя. Протокол сканирования Angiovue позволил в автоматическом режиме получить математические индексы плотности капиллярной сети и площади неперфузируемых зон сетчатки.

При регистрации показателей ЭРГ учитывали амплитуды и латентности волн « α », « β » и осцилляторные потенциалы (ОП) общей ЭРГ. Регистрацию проводили в условиях темновой или световой адаптации при расширенном зрачке, используя стандартный белый стимул, предъявляемый с интервалом через каждые 15 с при темновой и 1,5 с при световой адаптации. Среди регистрируемых основных пяти (Q1–Q5) волн ОП в исследовании получали ранние осцилляции (волны Q1–Q3) и, путем вычисления средней, определяли осцилляторный индекс.

Через 12 месяцев оценивались офтальмологические показатели, а также количество интравитреальных инъекций ранибизумаба и лазерных процедур, выполненных за этот период.

Статистический анализ проводился с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 8.0 и включал дескриптивный анализ (описательная статистика результатов исследований) с определением среднего значения (Me) и межквартильного размаха (IQR). Вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна–Уитни, критерия Уилкоксона с поправкой Холмса–Бонферрони на количество групп. Выбранный критический уровень значимости составил $p < 0,0125$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что исходно ЦТС (центральная толщина сетчатки) у пациентов 1-й группы варьировала от 264 до 586 мкм, при этом в 10% случаев этот показатель превышал 500 мкм. У пациентов 2-й группы ЦТС варьировала от 320 до 1140 мкм. У пациентов 3-й группы не было ни одного случая с ЦТС менее 460 мкм, в 50% случаев толщина сетчатки варьировала от 701 до 1000 мкм. При этом в 55% показатели толщины сетчатки во 2-й и 3-й группах были сопоставимы (табл. 1).

Изменение конфигурации фовеолярного профиля при первичном обследовании сопровождалось нарушением сегментации сетчатки. Дезорганизация внутренних слоев сетчатки выявлена у 5 пациентов 3-й группы с ЦТС более 800 мкм и характеризовалась наличием крупных интравитреальных кист, множественными мягкими и твердыми экссудатами. Нарушение целостности наружной пограничной мембраны определялось у пациентов 2-й и 3-й групп в 32 и 54% случаев соответственно.

Проведение ОКТ-А позволило не только выявить, но и

количественно оценить изменения макулярного кровотока в отдельных сегментах и слоях сетчатки (табл. 1). У пациентов 1-й группы установлено снижение плотности капиллярной сети в поверхностном и глубоком сплетении на 16 и 18% по сравнению с группой контроля. Площадь парафовеальной неперфузии была больше в 2,5 раза по сравнению с контролем, соответствовала по площади $\frac{1}{4}$ перифовеолярного ложа, не превышая 1,5 мм². Пациенты 2-й группы имели значительное ухудшение показателей микроциркуляции сетчатки на 27,7–29% и увеличение площади неперфузии в парафовеа почти в 4 раза по сравнению с контролем. У пациентов 3-й группы снижение плотности капиллярной сети составляло уже более 37%, а также сопровождалось увеличением площади парафовеальной неперфузии в 4,5 раза по сравнению с контролем, во всех случаях превышая половину перифовеолярного ложа и выходя за его пределы.

Подобное ухудшение макулярного кровотока сопровождалось снижением функциональной активности фоторецепторов и глиальной ткани, о чем свидетельствовали данные изменения остроты зрения и ЭРГ (табл. 2). При анализе данных ЭРГ, наиболее показательными были изменения амплитуд β -волны ЭРГ и ОП, которые являются основными маркерами ретиальной ишемии.

Таким образом, проведенный анализ показал значительную вариабельность клинических и электрофизиологических параметров у пациентов с ОВЦВС. Через 12 месяцев от начала анти-VEGF-терапии у пациентов 1-й группы во всех случаях было достигнуто улучшение остроты зрения более чем в 2 раза – с 0,26 до 0,6 ($p = 0,0001$) и полная резорбция МО. Для этого потребовалось в среднем $1,5 \pm 0,7$ инъекции ранибизумаба. В 59% случаев лечение ограничивалось единственной инъекцией. В 11% выполнена секторальная лазерная коагуляция сетчатки при выявлении распространенной периферической ишемии. Площадь макулярной ишемии в течение года практически не изменилась.

У пациентов 2-й группы для достижения полного эффекта понадобилось в среднем $7,2 \pm 2,2$ инъекции ингибитора ангиогенеза в течение года. Из-за наличия распространенной ишемии периферической сетчатки в 62% случаев была проведена секторальная лазерная коагуляция, в 15% – панретинальная. Коагуляция макулы по типу «решетки» при персистирующем МО выполнялась в 18% случаев в качестве терапии «спасения». Использование данного подхода позволило в течение года добиться полной резорбции МО и компенсации патологического процесса у всех пациентов. Однако на фоне имеющейся макулярной ишемии острота зрения увеличилась незначительно – с 0,16 до 0,2 ($p > 0,05$). Также произошло умеренное увеличение площади капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-А с $1,68$ до $1,88$ мм² ($p > 0,05$).

У пациентов 3-й группы было выполнено в среднем $3,6 \pm 1,4$ инъекции ранибизумаба. Расширение ишемических зон на периферии сетчатки и появление неоваскуляризации являлось показанием для выполнения панре-

Таблица 1

Характеристики структурных и ангиографических изменений сетчатки у пациентов с ОВЦВС

Table 1

Characteristics of structural and angiographic retinal changes in patients with BRVO

Параметр Parameter	1-я группа 1st group (n=37)	2-я группа 2nd group (n=56)	3-я группа 3rd group (n=51)	Контрольная группа Control group (n=49)	U-критерий Манна – Уитни Mann-Whitney U test
	1	2	3	4	
Толщина сетчатки в области фовеа (Me (IQR))					
Толщина сетчатки в области фовеа, мкм Central Subfield Thickness, μm	412,24 (282-571)	597,15 (320-1140)	875,66 (473-1497)	192,8 (180,21-197)	1-2=0,0001 1-3,4=0,0001 2-3,4=0,0001 3-4=0,0001
Параметры ОКТ-ангиографии в макулярной области (Me (IQR))					
Плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения,% Superficial Vessels Density,%	45,55 (42,37-49,01)	38,75 (36,56-42,12)	34,02 (33,21-36,41)	54,17 (53,14-57,69)	1-2,3 = 0,0049 1,2,3-4 = 0,0001 2-3 = 0,0005
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения,% Deep Vessels Density,%	45,91 (43,14-47,21)	39,45 (37,37-42,01)	34,52 (33,17-36,75)	55,64 (52,97-56,75)	1-2,3 = 0,0001 1,2,3-4 = 0,0001 2-3 = 0,0001
Капиллярная ишемия парафовеолярной сетчатки, мм² Non flow area, mm²	1,23 (0,99-1,33)	1,84 (1,64-2,07)	2,21 (2,11-2,23)	0,48 (0,37-0,51)	1-2,3 = 0,0001 1,2,3-4 = 0,0001 2-3 = 0,0003

Таблица 2

Характеристика изменений зрительных функций у пациентов с ОВЦВС (M $\pm$ s)

Table 2

Characteristics of visual functions changes in patients with BRVO (M $\pm$ s)

Параметр Parameter	1-я группа 1st group (n=37)	2-я группа 2nd group (n=56)	3-я группа 3rd group (n=51)	Контрольная группа Control group (n=49)	U-критерий Манна – Уитни Mann-Whitney U test
	1	2	3	4	
Острота зрения Visual acuity	0,26 $\pm$ 0,12	0,16 $\pm$ 0,14	0,04 $\pm$ 0,05	0,91 $\pm$ 0,11	1-2,3=0,0002 1,2,3-4=0,0001 2-3=0,0001
Амплитуда α -волны ЭРГ, мкВ ERG α -wave amplitude, μV	58,66 $\pm$ 7,31	57,42 $\pm$ 8,12	52,36 $\pm$ 7,17	65,43 $\pm$ 12,35	1-2,3,4=0,005 2-3,4=0,009 3-4=0,0001
Латентность α -волны ЭРГ, мс ERG α -wave latency, ms	17,39 $\pm$ 0,68	17,28 $\pm$ 1,48	17,22 $\pm$ 0,76	17,82 $\pm$ 2,44	
Амплитуда β -волны ЭРГ, мкВ ERG β -wave amplitude, μV	111,55 $\pm$ 11,52	98,67 $\pm$ 12,26	87,95 $\pm$ 13,36	148,62 $\pm$ 16,8	1-2,3<0,05 1,2,3-4<0,01 2-3<0,05
Латентность β -волны ЭРГ, мс ERG β -wave latency, ms	38,49 $\pm$ 1,19	37,98 $\pm$ 0,88	37,33 $\pm$ 1,69	38,20 $\pm$ 1,39	
Осцилляторный индекс, мкВ Oscillatory index, μV	22,76 $\pm$ 4,35	16,84 $\pm$ 3,52	11,76 $\pm$ 2,37	67,65 $\pm$ 12,24	1-2,3=0,0002 1,2,3-4=0,0001 2-3<0,005
Амплитуда (P100) ЗВП, мкВ VEP amplitude (P100), μV	8,44 $\pm$ 1,36	7,98 $\pm$ 1,62	7,32 $\pm$ 1,79	13,05 $\pm$ 4,02	1,2,3-4=0,0001 1-2-3=0,0009

Таблица 3

Изменение зрительных функций и капиллярной ишемии в перифовеолярной области
у пациентов с ОВЦВС через 12 месяцев наблюдения ($M \pm s$)

Table 3

Changes in visual functions and capillary nonperfusion area in perifovea
in patients with BRVO in 12 months of follow-up ($M \pm s$)

Параметр Parameter	1-я группа 1st group (n=37)			2-я группа 2nd group (n=56)			3-я группа 3rd group (n=51)		
	до лечения before treatment	через 12 месяцев after 12 months	критерий Уилкоксона Wilcoxon test p	до лечения before treatment	через 12 месяцев after 12 months	критерий Уилкоксона Wilcoxon test p	до лечения before treatment	через 12 месяцев after 12 months	критерий Уилкоксона Wilcoxon test p
Острота зрения Visual acuity	0,26±0,12	0,6±0,18	0,001	0,16±0,14	0,2±0,18	0,01	0,04±0,05	0,05±0,03	0,01
Капиллярная ишемия парафовеолярной сетчатки, мм ² Non flow area, mm ²	1,25±0,29	1,28±0,41	0,01	1,68±0,34	1,88±0,26	0,05	2,24±0,18	2,64±0,28	0,01

тиальной лазерной коагуляции в 58% случаев. У каждого третьего пациента проводилась секторальная коагуляция. Несмотря на полноценную анти-VEGF- и лазерную терапию, острота зрения у этих пациентов достоверно не изменилась ($p > 0,05$). Отмечалось существенное увеличение площади капиллярной неперфузии как в перифовеолярной зоне – с 2,24 до 2,64 мм² ($p = 0,0001$), так и на периферии сетчатки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из ключевых задач данного исследования было сравнить параметры исходного офтальмологического статуса пациентов в клинических группах и определить влияние исходного состояния на лечебный эффект.

Проведенный анализ показал значительную вариабельность исходных клинических и электрофизиологических параметров у пациентов с ОВЦВС, которые в дальнейшем определили объем лечебных мероприятий и эффективность проводимого лечения. Стойкая резорбция МО у пациентов всех групп была достигнута в 82% случаев при комбинации методов лечения – анти-VEGF-терапии и лазерной коагуляции.

При минимальной площади капиллярной неперфузии в перифовеолярной зоне, занимающей менее одного квадранта (от 0,3 до 1,5 мм²), при умеренном, но достоверном снижении амплитуды β -волны ЭРГ на 25% и индекса амплитуд ОП на 66% по сравнению с группой контроля, анти-VEGF-терапия позволила получить полный эффект при минимальном количестве инъекций.

В случаях исходной капиллярной неперфузии в области перифовеа, занимающей от 1 до 2 квадрантов (от

1,5 до 1,8 мм²), при снижении амплитуды β -волны ЭРГ на 33% от группы контроля и ОП на 75%, кроме регулярных инъекций анти-VEGF в режиме 1+PRN – 1 обязательная инъекция и далее по потребности, которые по нашим данным, потребовались в количестве 5–9 в течение года, и проведения дополнительной лазерной коагуляции, возможна полная резорбция МО при отсутствии функционального эффекта на фоне сохранения капиллярной неперфузии в макулярной зоне.

В случаях исходной капиллярной неперфузии в перифовеа, занимающей более 2 квадрантов перифовеолярного ложа ($> 1,8$ мм²), практически двукратное угнетение амплитуды β -волны ЭРГ на 40% и ОП на 82% от группы контроля, можно прогнозировать неблагоприятное течение клинического процесса с постепенным нарастанием ретинальной ишемии как в перифовеолярной зоне, так и на периферии сетчатки. В этих случаях, с целью профилактики постокклюзионных осложнений, в алгоритм лечебных мероприятий включают проведение панретинальной лазерной коагуляции сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем лечебных мероприятий у пациентов с МО на фоне перенесенной ОВЦВС и возможность улучшения зрительных функций зависят не только от степени ишемии периферической сетчатки, но и от исходной площади ишемии макулярной зоны по данным ОКТ-А, амплитуды β -волны ЭРГ и ОП, которые можно рассматривать в качестве маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность комбинированной терапии постокклюзионных изменений сетчатки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6): 1094–1101. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058
2. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5): 726–732. doi: 10.1001/archophth.124.5.726
3. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120(4): 795–802. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.032
4. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2): 313–319. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017
5. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye*. 2011;25(8): 981–988. doi: 10.1038/eye.2011.92
6. Lanzetta P, Loewenstein A. The Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7): 1259–1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
7. Будзинская М.В., Мазурина Н.К., Егоров А.Е. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отек. *Вестник офтальмологии*. 2015;6: 57–66. [Budzinskaya MV, Mazurina NK, Yegorov AE. Algorithm of management of patients with retinal venous occlusions. Message 2. Macular edema. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2015;6: 57–66. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2015131657-66
8. Rehak M. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9): 1886–1894. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03909.x
9. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ*. 2012;344: 499. doi: 10.1136/bmj.e499
10. Hamid S, Mirza SA, Shokh I. Etiology and management of branch retinal vein occlusion. *World Appl Sci J*. 2009;6(1): 94–99.
11. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(3): 271–282.
12. Hayreh SS. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(3): 201–217.
13. Bloom SM, Brucker AJ. Laser surgery of the posterior segment. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991.
14. Kanski JJ. Clinical ophthalmology: a systematic approach. London: Butterworth-Heinemann; 2007.
15. Berger AR. Optimal treatment of retinal vein occlusion: canadian expert consensus. *Ophthalmologica*. 2015;234: 6–25. doi: 10.1159/000381357
16. Шуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Михалевич И.М. Комплексная оценка факторов риска окклюзии ретинальных вен и разработка классификационных критериев ишемии сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2014;5: 54–59. [Shchuko AG, Zlobin IV, Iureva TN, Mikhalevich IM. Comprehensive assessment of risk factors for retinal vein occlusion and development of classification criteria for retinal ischemia. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;5: 54–59. (In Russ.)]
17. Shchuko A, Zlobin I, Iureva T. Prognostic criteria of anti-VEGF therapy efficacy in retinal vein occlusion. Abstracts, ESASO (16th) Retina Academy, Estoril Portugal, 2016. *Ophthalmic Research*. 2016;56: 18.

Информация об авторах

Андрей Геннадьевич Шуко, д.м.н., профессор, врач-офтальмолог высшей категории, nauka@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Светлана Ивановна Жукова, к.м.н., врач-офтальмолог высшей категории, zhuksvetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Михаил Владимирович Акуленко, к.м.н., врач-офтальмолог высшей категории, mikhail.akulenko1979@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4905-3835>

Information about the authors

Andrey G. Shchuko, Doctor of Science (Medicine), Professor, ophthalmologist of the highest category, nauka@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Svetlana I. Zhukova, PhD in Medical Science, ophthalmologist of the highest category, zhuksvetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Mikhail V. Akulenko, PhD in Medical Science, ophthalmologist of the highest category, mikhail.akulenko1979@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4905-3835>

Вклад авторов в работу:

А.Г. Шуко: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

С.И. Жукова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование.

М.В. Акуленко: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Authors' contribution:

A.G. Shchuko: significant contribution to the concept and design of the work, final approval of the version to be published.

S.I. Zhukova: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing.

M.V. Akulenko: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Получено.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: Accepted.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 09.02.2022

Переработана: 13.03.2022

Принята к печати: 25.03.2022

Originally received: 09.02.2022

Final revision: 13.03.2022

Accepted: 25.03.2022