

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕТИНАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ОККЛЮЗИЙ

Павел Львович ВОЛОДИН, Елена Владимировна ИВАНОВА,
Юлия Игоревна КУХАРСКАЯ

*МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а*

Тромбоз ретинальных вен – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое составляет около 60 % всей острой сосудистой патологии органа зрения, стоит на втором месте по тяжести поражения сетчатки и прогноза после диабетической ретинопатии, в 15 % случаев приводит к инвалидности по зрению. Главной причиной снижения зрения у больных с тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей, как правило, является развитие макулярного отека, степень выраженности которого зависит в основном от уровня и тяжести поражения сосудистого русла сетчатки. В статье приведен обзор литературы, посвященный аспектам этиологии и патогенеза, а также современных методам диагностики тромбозов ретинальных вен. Введение в практику высокоточного неинвазивного метода диагностики – оптической когерентной томографии – явилось существенным прогрессом в клинико-диагностических исследованиях макулярного отека при окклюзиях ретинальных вен. Подчеркнута необходимость мультимодального подхода к ведению пациентов с окклюзией вен сетчатки для улучшения клинико-функциональных результатов лечения. Описаны применяемые в настоящее время технологии лечения тромбозов ретинальных вен, их преимущества и недостатки, приведены данные об анатомическом и функциональном результате. Современные подходы к лечению разделены на лазерные и фармакологические. Рассмотрены перспективы дальнейшего совершенствования и использования комбинированных методик при лечении тромбозов ретинальных вен.

Ключевые слова: окклюзия ретинальных вен, макулярный отек, оптическая когерентная томография в ангиорежиме, лазерное лечение.

По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2013 г., сердечно-сосудистые заболевания – главная причина инвалидизации населения во всем мире. Офтальмология не является исключением: в настоящее время растет заболеваемость сосудистой патологией глазного дна, которая приводит к выраженному снижению зрительных функций. Тромбозы ретинальных вен стоят на втором месте после диабетической ретинопатии по тяжести поражения сетчатки и прогноза [7, 15, 40]. На территории Российской Федерации стойкая потеря трудоспособности вследствие острых нарушений в магистральных сосудах сетчатки возникает в 51,5 % случаев, из которых на долю тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей приходится около 60 %. Окклюзии вен сетчатки приводят не только к снижению зрительных функций, но и к

развитию таких осложнений, как неоваскулярная глаукома, рецидивирующие геморрагии. Их результатом является инвалидизация пациентов, приводящая к потере профессиональной пригодности у лиц трудоспособного возраста. В 15 % случаев от всей сосудистой патологии глаза тромбозы ретинальных вен служат причиной инвалидности по зрению [8].

В исследовании S. Rogers et al. [45] показано, что распространенность окклюзии вен сетчатки на территории США, Европы, Азии и Австралии составляет 5,20 на 1000 для любой формы заболевания. Эта работа объединила данные о 68 751 пациенте из 15 исследований, возраст участников находился в диапазоне от 30 до 101 года. Распространенность окклюзии ветви ЦВС сетчатки составляла 4,42 на 1000, в то время как окклюзия ЦВС – 0,80 на 1000. Распростра-

Володин П.Л. – д.м.н., зав. отделом лазерной хирургии сетчатки, e-mail: volodinpl@mntk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1460-9960>

Иванова Е.В. – к.м.н., врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии, e-mail: elena-mntk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9044-3400>

Кухарская Ю.И. – аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки, e-mail: yuliakuharskaya@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-6378>

ненность различалась по этническому признаку и увеличивалась с возрастом, но не отличалась по полу. Частота встречаемости окклюзии ЦВС была ниже окклюзии ветви ЦВС во всех этнических группах [45]. S. Nayreh et al. показали, что вероятность развития второго эпизода окклюзии на парном глазу в течение 4 лет составляет около 7 % [29]. Согласно исследованию Y. Chen et al., пациенты с окклюзией ретинальных вен имеют значительно больший риск развития ишемического и геморрагического инсульта, однако эта патология существенно не увеличивает риск смертности [21].

Этиология и патогенез формирования окклюзии вен сетчатки. Понятие окклюзии ветви ЦВС известно с 1896 г., однако существует противоречивая информация о результатах зрительных функций. S. Rogers et al. рассмотрели исходы данного заболевания в статьях, опубликованных на английском языке до 2010 г., и пришли к выводу, что острота зрения на глазах с окклюзией ветви ЦВС улучшалась без предшествующего вмешательства до 20/40 – клинический эффект довольно незначительный [45].

Существует значительное количество классификаций тромбозов вен сетчатки. По месту локализации патологического процесса различают три основных типа окклюзии вен сетчатки: окклюзия в месте артериовенозного перекреста, в области экскавации зрительного нерва и непосредственно в самом зрительном нерве. По типу патологического процесса окклюзии вен сетчатки делят на ишемическую и неишемическую ретинопатию, которые различными авторами обозначаются как геморрагическая ретинопатия и ретинопатия венозного стаза, перфузионная и неперфузионная ретинопатия. Пациенты с неишемическим типом ретинопатии имеют большую вероятностью реканализации просвета сосуда с восстановлением ретинопатии перфузии. При ишемическом тромбозе при тотальной обтурации просвета вены и полном прекращении ретинопатии перфузии развивается выраженная ишемия сетчатки. В основе многих зарубежных классификаций лежат данные флуоресцентной ангиографии (ФАГ), что показывает важность характеристик ретинопатии перфузии. Если определяются ишемические зоны площадью более 10 диаметров диска зрительного нерва, то этот тип называют ишемическим, если менее 10 – неишемическим.

В 90 % случаев пациенты с окклюзией ЦВС старше 50 лет. Основные факторы риска – системная артериальная гипертензия, открытоугольная глаукома, сахарный диабет и гиперлипидемия. Предрасполагающими факторами к данной патологии являются курение, гиперкоагуляционные

состояния (полицитемия, множественная миелома, криоглобулинемия, макроглобулинемия Вальденстрема, антифосфолипидный синдром, Лейденовская мутация, устойчивость фактора V к активированному протеину C, гипергомоцистемия, дефицит белка C и S, мутации антитромбина III и протромбина), сифилис, саркоидоз, афро-американская раса, серповидно-клеточная анемия, вирус иммунодефицита человека, васкулит, прием лекарственных препаратов, таких как оральные контрацептивы или диуретики, аномальная функция тромбоцитов [1]. К локальным факторам офтальмологического риска также относятся гиперметропия и глаукома [22].

Существуют различия в роли каждого отдельного фактора риска в патогенезе окклюзии ЦВС и окклюзии ветви. Например, гиперметропия, артериосклероз и повышенное артериальное давление чаще встречаются при окклюзии ветви ЦВС, тогда как повышенное внутриглазное давление – при окклюзии ЦВС [11], свидетельствуя о том, что окклюзия ветви ЦВС и окклюзия ЦВС представляют собой отдельные нозологические единицы с различным прогнозом и тактикой лечения [28]. Системная гипертензия и повышенный уровень эндотелина-1 являются известными факторами риска [25]. В эксперименте с лабораторными крысами T. Kida et al. подтвердили гипотезу о том, что эндотелин-1 может сужать просвет ретинальных вен, тем самым увеличивая венозное давление сетчатки, что способствует развитию окклюзии вен сетчатки [34].

Точный патогенез окклюзии ЦВС и ее ветвей остается неясным. Патология может быть связана с комбинацией трех системных изменений, известных как триада Вирхова: гемодинамические изменения (венозный застой), дегенеративные изменения стенки сосуда и гиперкоагуляция крови. Патогенез данного процесса имеет многофакторное происхождение и полностью не определен. Возможные механизмы включают сочетание механического сжатия и дегенеративных изменений стенок сосудов и/или гиперкоагуляции. Считается, что артериосклеротические изменения в области артериовенозного перекреста приводят к окклюзии вены через повреждение эндотелиальных клеток и тромбоз.

Связь между окклюзией ветви ретинальных вен и артериовенозным перекрестом была установлена в нескольких исследованиях. Сосуды имеют общую адвентициальную оболочку, толстостенная артерия находится перед тонкостенной веной. Артериосклероз увеличивает жесткость артерии, вследствие механической обструкции вены артерией на артериовенозных перекрестах возникает турбулентный кровоток,

что приводит к повреждению эндотелия вены, и это провоцирует развитие окклюзии вены.

В гистологических исследованиях окклюзии ветви ретинальных вен обнаружено, что эндотелий и структура интимы утолщены и изменены на артериовенозных перекрестках, при этом тромб крови не закрывает полностью венозный просвет, и это предполагает, что компрессия вены является основным фактором в патогенезе данной нозологии. Гистологические исследования на энуклеированных и трупных глазах показали утолщение общей адвентициальной ткани артерии и вены на артериовенозных перекрестках. P. Jefferies et al. не нашли гистологического доказательства ожидаемого сужения просвета венозного сосуда на пересечении [31]. R. Seitz et al. описали клинико-гистологическую картину на глазу с окклюзией ветви ЦВС через несколько часов после ее начала: эндотелий сосуда был поврежден, но отсутствовал тромб, закрывающий просвет вены [47].

При длительном течении заболевания после резорбции ретинальных геморрагий могут развиваться такие сосудистые осложнения, как капиллярная неперфузия, микроаневризмы, телеангиэктатические и коллатеральные сосуды. Неоваскуляризация сетчатки и диска зрительного нерва является наиболее серьезным осложнением, приводящим к кровоизлиянию в стекловидное тело, отслойке сетчатки и неоваскулярной глаукоме.

Макулярный отек является основной причиной потери зрения при окклюзии ветви ретинальных вен. Он представляет собой скопление жидкости и белковых отложений в макулярной области и может быть очаговым или диффузным. При макулярном отеке скопление жидкости происходит в наружном и внутреннем ядерном слоях сетчатки, а также возникает отек клеток Мюллера [9]. По данным литературы выделяют два вида макулярного отека вследствие окклюзии ретинальных вен – вазогенный и цитотоксический [16]. В первом случае увеличивается эндотелиальная проницаемость с трансудацией сосудистой жидкости, некроза ткани не происходит, во втором – развивается внутриклеточный отек с последующим некротизированием ткани и разрушением клеточных мембран, а далее образуется отек внеклеточного пространства. Считается, что патогенез макулярного отека является результатом многочисленных воспалительных каскадов. Анализ образцов стекловидного тела от пациентов с окклюзией ветви ЦВС установил повышенный уровень VEGF, IL-6, IL-8 и MCP-1 по сравнению с контрольной группой [24]. Избыток VEGF в условиях окклюзии ЦВС происходит в

результате его повышенной выработки эпителиальными клетками сетчатки, эндотелиальными клетками и клетками Мюллера, что способствует увеличению проницаемости сосудов и отеку макулярной зоны [38]. При неишемическом тромбозе ЦВС макулярный отек сохраняется более 15 мес. в 30 % случаев, а при нарушении капиллярной перфузии – в 70 % случаев [37]. Длительное существование отека приводит к развитию дистрофических изменений, которые сопровождаются дегенеративными изменениями в слоях сетчатки, уменьшением количества фоторецепторов и реактивными перестройками ретинального пигментного эпителия. Выраженность изменений в макуле зависит от локализации окклюзии, калибра пораженного сосуда и состояния перифовеолярных капилляров. В некоторых случаях отек может полностью резорбироваться, однако гораздо чаще принимает хроническое течение и осложняется образованием кистозных полостей, эпиретинального фиброза, а нередко и ламеллярного разрыва с резким снижением центральных зрительных функций. При длительной персистенции отека возникают необратимые изменения в структуре хориоретинального комплекса, приводящие к устойчивому снижению зрительных функций.

Диагностика. Для диагностики данной патологии используются стандартные офтальмологические методы, включающие визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, периметрию, офтальмоскопию, а также специальные исследования – проведение цветной фотографии глазного дна и компьютерной микропериметрии, ФАГ, оптической когерентной томографии в ангиорежиме (ОКТ-А).

Ранее основным методом диагностики и контроля исхода лечения окклюзии ЦВС и ее ветвей являлась ФАГ. К признакам тромбоза ветви ЦВС на ФАГ относятся отсутствие или замедление перфузии в области пораженного сосуда, очаги гипофлуоресценции при наличии интравитреальных кровоизлияний, области гиперфлуоресценции в поздних фазах, удлинение венозной перфузии, неравномерное контрастирование вен. Наличие в макулярной области в поздней фазе интенсивной гиперфлуоресценции с нечеткими краями, напоминающей фигуру цветка, может говорить о существовании кистозного макулярного отека. Тем не менее ФАГ не всегда может давать четкие изображения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), интактность которой имеет прогностическое значение. Широкое внедрение в практику неинвазивного метода исследования – ОКТ-А – позволяет получить более детальную характеристику ФАЗ, а также оценить состояние

поверхностного (ПСС) и глубокого (ГСС) сосудистого сплетения сетчатки. Анализ литературы по применению ОКТ-А при тромбозах ветви ЦВС, осложненных макулярным отеком, показал, что результаты ОКТ-А диагностики хорошо коррелируют с клиническими результатами и данными ФАГ. С помощью этих методов определяются зоны капиллярного просачивания, увеличение калибра сосудов, наличие шунтирующих сосудов, макулярного отека [33, 36, 49, 51]. Процедура проведения ОКТ-А, по сравнению с ФАГ, быстра, неинвазивна, лучше и точнее выявляет микрососудистые изменения. Благодаря использованию длинноволнового излучения ОКТ-А позволяет визуализировать микрососудистые аномалии, включая неоваскулярные зоны, сосудистые сплетения, более четко оценить размеры ФАЗ через интратретинальные кровоизлияния [23, 39, 44, 46, 48].

Микрососудистые изменения при окклюзиях вен сетчатки более заметны в ГСС, чем в ПСС, что, возможно, обусловлено архитектурой сосудов в этих сплетениях [10, 26, 32]. ГСС состоит из капилляров вихревой конфигурации, центр которых выровнен с ходом венул в ПСС, и кажется, что кровь из глубокого сплетения стекает в более крупные поверхностные вены [14]. Эта конфигурация сосудов ранее была выявлена у животных [41]. Таким образом, увеличение давления в ЦВС непосредственно передается в ГСС [41]. Прямая связь поверхностных капилляров с артериолами сетчатки позволяет защитить капилляры от ишемических изменений при повышении венозного давления и обеспечивает более высокое перфузионное давление и оксигенацию. В острой фазе окклюзии ретинальных вен, осложненной макулярным отеком, изменения локализуются в ГСС на границе нормальной сетчатки и со временем могут частично рассасываться. Выявляемые с помощью ОКТ-А микроаневризмы чаще встречаются в ГСС, чем в ПСС. Микроаневризмы внутри коллатеральных сосудов служат источником постоянной “утечки” и могут приводить к рецидиву макулярного отека после снижения повышенного венозного давления. Важным фактором, связанным с целостностью фоторецепторов и остротой зрения, является плотность сосудистой перфузии. При проведении исследования, включающего измерение зоны неперфузии в парафовеальной области (в ручном режиме), показано, что корреляции данного параметра с остротой зрения и светочувствительностью при микропериметрии более достоверны, чем корреляция остроты зрения и светочувствительности с непрерывностью эллипсоидной зоны.

Количественные измерения ФАЗ и зон неперфузии, сосудистой плотности, перфузии в ПСС и ГСС, анализ их корреляции с функцией макулы и изменения после лечения являются областью активных исследований. ОСТ-А не только поможет нам понять нарушения в сложном микроциркуляторном русле макулы после окклюзии вен, но и, безусловно, сыграет неоспоримую роль в выборе тактики лечения пациентов с окклюзией ретинальных вен в будущем.

Лечение. Консервативная терапия является одним из методов лечения окклюзии ветви ЦВС, включающим в себя применение тромбо- или фибринолитиков, дезагрегантов, антикоагулянтов, кортикостероидов. Тромболитические препараты целесообразно использовать только в первые семь дней от начала заболевания. Препараты вводятся субконъюнктивально, парабульбарно или интравитреально. Быстрое растворение фибриновой основы тромба дает возможность в кратчайшие сроки восстановить проходимость окклюзированной вены. Однако первопричиной появления тромба является нарушение целостности и функциональной способности эндотелия сосуда, поэтому тромболитическую терапию необходимо сочетать с использованием препаратов, обладающих эндотелиопротективным действием, а также воздействующих на агрегацию тромбоцитов, в противном случае тромб может появиться снова и, увеличиваясь в размере, вызвать реокклюзию.

В настоящее время одним из методов лечения окклюзии ветви ЦВС, осложненной макулярным отеком, является интравитреальное введение кортикостероидов. Эффективность дексаметазонового имплантата оценивалась в исследованиях SCORE и GENEVA [27, 30]. Обоснование применения интравитреальных стероидов для лечения макулярного отека при окклюзии ветви ЦВС связано с его патогенезом. В стекловидном теле пациентов с данной патологией, помимо VEGF, обнаружено значительное увеличение содержания разнообразных цито- и хемокинов. В отличие от анти-VEGF-препаратов, кортикостероиды ингибируют целый набор факторов роста, хемо- и цитокинов, однако не следует забывать об их неблагоприятном воздействии на внутриглазное давление и прогрессирование катаракты, а также о необходимости постоянного введения препарата.

Появление анти-VEGF-препаратов в последние годы позволило пересмотреть подход к лечению окклюзии ветви ЦВС, осложненной макулярным отеком. Учитывая результаты крупных клинических испытаний, они быстро стали методом первой линии при лечении данной патологии.

Согласно исследованиям SHORE и HORIZON, нет достоверного различия в клиническом эффекте при применении данной группы препаратов в режиме «по потребности» (PRN) по сравнению с ежемесячным введением [18, 20]. Режим лечения «по потребности» представляет собой наиболее популярный вариант в клинической практике и также способствует уменьшению сопутствующих расходов на лечение. Однако данные долгосрочных наблюдений из исследования RETAIN показали, что 50 % глаз нуждаются в постоянных инъекциях анти-VEGF-препаратов через регулярные промежутки времени, и это рождает вопрос о сроках данного лечения [19].

Что касается сравнительного действия различных анти-VEGF-препаратов, то этот вопрос является дискуссионным. Сравнение результатов мультицентровых исследований BRAVO и VIBRANT не позволяет сделать выводы из-за разной методологии исследований. Ретроспективный анализ, сравнивающий эффект бевацизумаба с афлиберцептом на глазах с макулярным отеком при тромбозе ветви ЦВС с группой контроля, выявил сходную эффективность и длительность применения препаратов.

Медикаментозная терапия ингибиторами ангиогенеза, кортикостероидами не всегда приводит к достаточному клиническому эффекту, так как не воздействует на улучшение кровообращения в зоне неперфузии, и при снижении концентрации действующего вещества отек может возникать вновь. Известно, что VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров и оказывает нейропротекторный эффект при ишемии сетчатки [35]. В связи с этим неясно, насколько оправдано применение анти-VEGF-препаратов при ишемических вариантах окклюзий вен сетчатки, в таких случаях возможно комбинированное (лазерное и / или хирургическое) лечение [43].

Исторически, лазеркоагуляция или хирургическое лечение (радиальная оптическая нейротомия, формирование ретинохориоидального анастомоза, артериовенозная шееотомия) представляли собой единственные доступные варианты лечения данной патологии, однако эти методы сопряжены с высоким риском осложнений [2, 12, 42].

Способом лечения тромбоза ветви ЦВС, осложненного макулярным отеком, также является лазерная коагуляция сетчатки. Многоцентровое проспективное исследование The Branch Vein Occlusion Study (BVOS) показало, что после трех лет наблюдения за 43 участниками у 28 человек (63 %), подвергшихся лазерному лечению, острота зрения увеличилась на две строки. В послед-

них клинических рекомендациях (2015 г.) показанием к лазерной коагуляции является срок более 3 мес. после начала заболевания, острота зрения 0,5 и ниже, отсутствие кровоизлияний в макулярной зоне, отсутствие клинически значимого макулярного отека и отека в ФАЗ, что значительно снижает количество пациентов для данного вида лечения. При применении непрерывного лазерного излучения происходит разрушение неперфузируемых зон сетчатки и уменьшение выделения вазопротрофиеративного фактора, также увеличивается обмен между хориоидеей и сетчаткой, что способствует оттоку жидкости через сосудистую оболочку и уменьшению ретинального отека. При лазерной коагуляции сетчатки неизбежно происходит термическое повреждение нейроэпителия, что может приводить к хориоретинальной атрофии и появлению скотом в поле зрения, что недопустимо для воздействия в ФАЗ. Однако, если не проводить лечение в этой зоне, эффект от лечения может быть неполным. Максимальное воздействие на ретинальный пигментный эпителий и минимальное повреждение прилежащих структур в ФАЗ возможно при применении лазерного излучения в микроимпульсном режиме [3–6]. В зоне лазерного воздействия клетки пигментного эпителия пролиферируют, мигрируют, восстанавливается их наносная и барьерная функция, что опосредованно влияет на улучшение микроциркуляции в данной области.

Прямая лазеркоагуляция зон капиллярной неперфузии, а также лазеркоагуляция по типу «решетки» обычно используются в дополнение к анти-VEGF-инъекциям, однако возможное преимущество такого комбинированного лечения не было тщательно изучено. В ряде работ высказано предположение, что добавление лазеркоагуляции сетчатки по типу «решетки» к анти-VEGF-терапии для лечения макулярного отека вследствие окклюзии вен сетчатки может привести к улучшению зрительных функций и уменьшению количества инъекций, необходимых для стабилизации процесса. Недавнее исследование показало, что добавление лазеркоагуляции к интравитреальному введению ранибизумаба может уменьшить прогрессирование зон неперфузии сетчатки у пациентов с окклюзией ветви ЦВС [13]. Таким образом, перспективным является использование комбинации лазерного лечения с интравитреальным введением анти-VEGF-препаратов [17, 50].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2004. 3. (4). 39–42.
2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Попов С.Н., Володин П.Л., Шкворченко Д.О., Голенков А.К. Экспериментальное обоснование проведения радиальной оптической нейротомии при тромбозе центральной вены сетчатки // Офтальмохирургия. 2004. (3). 13–17.
3. Володин П.Л., Дога А.В., Иванова Е.В., Письменная В.А., Кухарская Ю.И., Хрисанфова Е.С. Персонализированный подход к лечению хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе навигационной технологии микроимпульсного лазерного воздействия // Офтальмология. 2018. 15. (4). 394–404.
4. Володин П.Л., Желтов Г.И., Иванова Е.В., Соломин В.А. Калибровка параметров микроимпульсного режима лазера IRIDEX IQ 577 с помощью компьютерного моделирования и методов диагностики глазного дна // Современ. технологии в офтальмологии. 2017. (1). 52–54.
5. Володин П.Л., Иванова Е.В. Компьютерное моделирование лазерного воздействия в режиме единичного микроимпульса и реакции белков хориоретинального комплекса для селективного и эффективного воздействия на клетки ретинального пигментного эпителия // Лазерная медицина. 2018. (1). 61–66.
6. Желтов Г.И., Глазков В.Н., Иванова Е.В. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы // ARS-MEDICA. 2012. 58. (3). 78–85.
7. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С. Патология сетчатой оболочки глаза // Рос. мед. журн. 1999. (3). 45–49.
8. Танковский В.Э. Тромбоз вен сетчатки. М., 2000. 263 с.
9. Тульцева С.Н. Плазмокоагуляционная тромбофилия и ее роль в развитии окклюзии вен сетчатки // Современ. оптометрия. 2012. (1). 27–32.
10. Adhi M., Filho M.A., Louzada R.N., Kuehlein L., de Carlo T.E., Baumal C.R. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiography retinal capillary network and FAZ in RVO with OCTA // Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016. 57. 486–94.
11. Appiah A.P., Trempe C.L. Differences in contributory factors among hemicentral, central, and branch retinal vein occlusions // Ophthalmology. 1989. 96. (3). 364–366.
12. Arevalo J.F., Garcia R.A., Wu L., Rodriguez F.J., Dalma-Weiszhausz J., Quiroz-Mercado H., Morales-Canton V., Roca J.A., Berrocal M.H., Graue-Wiechers F., Robledo V., Pan-American Collaborative Retina Study Group. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the PanAmerican Collaborative Retina Study Group (PACORES) // Retina. 2008. 28. (8). 1044–1052.
13. Azad R., Vivek K., Sharma Y. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion // Indian J. Ophthalmol. 2012. 60. (4). 263–266.
14. Bonnin S., Mane V., Couturier A., Julien M., Paques M., Tadayoni R. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography // Retina. 2015. 35. 2347–2352.
15. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion // Arch. Ophthalmol. 1986. 104. 34–41.
16. Browning David J. Retinal vein occlusions: Evidence-based management. N.Y.: Springer-Verlag, 2012. 265–275.
17. Buyru Özkurt Y., Akkaya S., Aksoy S., Şimşek M.H. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion // Eur. J. Ophthalmol. 2018. 28. (6). 690–696.
18. Campochiaro P.A., Brown D.M., Awh C.C., Lee S.Y., Gray S., Saroj N., Murahashi W.Y., Rubio R.G. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study // Ophthalmology. 2011. 118. (10). 2041–2049. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.038.
19. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J., Brown D.M., Boyer D.S., Heier J.S., Marcus D.M., Feiner L., Patel A. RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study // Ophthalmology. 2014. 121. (1). 209–219.
20. Campochiaro P.A., Wyckoff C.C., Singer M., Johnson R., Marcus D., Yau L., Sternberg G. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study // Ophthalmology. 2014. 121. (12). 2432–2442. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.06.011.
21. Chen Y.Y., Yen Y.F., Lin J.X., Feng S.C., Wei L.C., Lai Y.J., Shen Y.C. Risk of ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and all-cause mortality in retinal vein occlusion: A nationwide population-based cohort study // J. Ophthalmol. 2018. 2018. ID 8629429.
22. David R., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure // Ophthalmologica. 1988. 197. (2). 69–74.
23. De Carlo T.E., Bonini Filho M.A., Baumal C.R., Reichel E., Rogers A., Witkin A.J. Evaluation of preretinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography

- angiography // *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina*. 2016. 47. 115–119.
24. Ehlken C., Grundel B., Michels D., Junker B., Stahl A., Schlunck G., Hansen L.L., Felgen N., Martin G., Agostini H.T., Pielen A. Increased expression of angiogenic and inflammatory proteins in the vitreous of patients with ischemic central retinal vein occlusion // *PLoS One*. 2015. 10. (5). ID e0126859.
25. Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin // *EPMA J*. 2015. 6. ID 21.
26. Glacet-Bernard A., Sellam A., Coscas F., Coscas G., Souied E.H. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant: A new test for follow-up evaluation // *Eur. J. Ophthalmol*. 2016. 26. 460–468.
27. Haller J.A., Bandello F., Belfort R.Jr., Blumenkranz M.S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y.H., Jacques M.L., Jiao J., Li X.Y., Whitcup S.M. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. 2010. 117. (6). 1134–1146.
28. Hayreh S.S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders // *Prog. Retin. Eye Res*. 2005. 24. (4). 493–519.
29. Hayreh S.S., Klugman M.R., Beri M., Kimura A.E., Podhajsky P. 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.
30. Ip M.S., Scott I.U., van Veldhuisen P.C., Oden N.L., Blodi B.A., Fisher M., Singerman L.J., Tolentino M., Chan C.K., Gonzalez V.H. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. The SCORE Study Research Group // *Arch. Ophthalmol*. 2009. 127. (9). 1101–1114.
31. Jefferies P., Clemett R., Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions // *Aust. N. Z. J. Ophthalmol*. 1993. 21. (4). 213–217.
32. Kang J.W., Yoo R., Jo Y.H., Kim H.C. Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion // *Retina*. 2017. 37. 1700–1709.
33. Kashani A.H., Lee S.Y., Moshfeghi A., Durbin M.K., Puliafito C.A. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion // *Retina*. 2015. 35. 2323–2331.
34. Kida T., Flammer J., Oku H., Konieczka K., Morishita S., Horie T., Ikeda T. Data on the involvement of endothelin-1 (ET-1) in the dysregulation of retinal veins // *Data Brief*. 2018. 21. 59–62.
35. Kofoed P.K., Munch I.C., Larsen M. Profound retinal ischaemia after ranibizumab administration in an eye with ocular ischaemic syndrome // *Acta Ophthalmol*. 2010. 88. (7). 808–810.
36. Matsunaga D., Yi J., Puliafito C.A., Kashani A.H. OCT angiography in healthy human subjects // *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina*. 2014. 45. 510–515.
37. McIntosh R.L., Rogers S.L., Lim L., Cheung N., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wong T.Y. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology*. 2010. 117. (6). 1113–1123.
38. Noma H., Mimura T., Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion // *JAMA Ophthalmol*. 2013. 131. (2). 160–165.
39. Novais E.A., Adhi M., Moul E.M., Louzada R.N., Cole E.D., Husvogt L. Choroidal neovascularization analyzed on ultrahigh-speed swept-source optical coherence tomography angiography compared to spectral-domain optical coherence tomography angiography // *Am. J. Ophthalmol*. 2016. 164. 80–88.
40. Orth D.H., Patz A. Retinal branch vein occlusion // *Surv. Ophthalmol*. 1978. 22. 357–376.
41. Paques M., Tadayoni R., Sercombe R., Laurent P., Genevois O., Gaudric A. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003. 44. 4960–4967.
42. Peyman G.A., Kishore K., Conway M.D. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischemic central retinal vein occlusion // *Ophthalmic. Surg. Lasers*. 1999. 30. 605–614.
43. Quaggin S.E. Turning a blind eye to anti-VEGF toxicities // *J. Clin. Invest*. 2012. 122. (11). 3849–3851.
44. Rispoli M., Antonio L., Mastropasqua L., Lumbroso B. Angiography Version 2.0 // *Retina Today*. 2016. (6). 74–82.
45. Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L., Mitchell P., Cheung N., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wang J.J., Wong T.Y. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology*. 2010. 117. (6). 1094–1101.
46. Salz D.A., de Carlo T.E., Adhi M., Moul E., Choi W.J., Baumal C.R. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes // *JAMA Ophthalmol*. 2016. 134. 644–650.
47. Shock D. The retinal vessels: Comparative ophthalmoscopic and histologic studies on healthy and diseased eyes // *JAMA*. 1965. 192. 427.
48. Stanga P.E., Papayannis A., Tsamis E., Stringa F., Cole T., D'Souza Y. New findings in diabetic maculopathy and proliferative disease by swept-source optical coherence tomography angiography // *Dev. Ophthalmol*. 2016. 56. 113–121.
49. Suzuki N., Hirano Y., Yoshida M., Tomiyasu T., Uemura A., Yasukawa T. Microvascular abnormalities

on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion // *Am. J. Ophthalmol.* 2016. 161. 126–32.

50. *Terashima H., Hasebe H., Okamoto F., Matsuoka N., Sato Y., Fukuchi T.* Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micro-

pulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-months result // *Retina.* 2018. doi: 10.1097/IAE.0000000000002165.

51. *Waheed N.K., de Carlo T.E., Chin A.T., Duker J.S.* OCT angiography in retinal diagnosis and treatment // *Retinal. Phys.* 2015. 12. 26–42.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RETINAL VEIN OCCLUSION

Pavel Lvovich VOLODIN, Elena Vladimirovna IVANOVA, Yuliya Igorevna KUKHARSKAYA

*The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia
127486, Moscow, Beskudnikovsky blvd. 59a*

Retinal vein occlusion is the one of the most common diseases, which amounts to 60 % of all acute vascular ocular pathology, and takes second place in the severity of retinal lesions and prognosis after diabetic retinopathy. It causes the visual disability in 15 % of cases. The main reason for the decrease vision in patients with occlusion of the central retinal vein and its branches is the development of macular edema, the degree of intensity of which depends mainly on the level and severity of the retinal vascular bed lesion. The article provides a review on the current aspects of retinal vein occlusion etiology and pathogenesis, and novel methods of diagnostics. The implementation into practice of highly precise non-invasive diagnostic method – optical coherence tomography angiography was a significant progress in clinical and diagnostic studies of macular edema as a result of retinal vein occlusions. The necessity of multimodal approach to management of patients with retinal vein occlusion for improvement of the treatment clinical and functional results is emphasized. The modern techniques for the treatment of retinal vein occlusion, their advantages and disadvantages are described; data on the anatomical and functional results of the use of these techniques are given. Actual approaches to treatment are divided into laser and pharmacological methods. The prospects of further improvement and development of combined treatment for retinal vein occlusion are considered.

Key words: retinal vein occlusion, macular edema, optical coherence tomography angiography, laser treatment.

*Volodin P.L. – doctor of medical sciences, head of the laser retinal surgery department,
e-mail: volodinpl@mntk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1460-9960>*

*Ivanova E.V. – candidate of medical sciences, ophthalmologist of the laser retinal surgery department,
e-mail: elena-mntk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9044-3400>*

*Kukharskaya Yu.I. – postgraduate student of the laser retinal surgery department,
e-mail: yuliakuharskaya@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-6378>*