

В. Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО¹, А. С. ИВАЩЕНКО², С. А. САМАРИН³, С. А. ВОЛИК⁴

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОККЛЮЗИИ ВЕН СЕТЧАТКИ ПО ДАННЫМ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ГЛАЗА

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра общей хирургии, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия, 295051.

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, кафедра офтальмологии, проспект Ленинский, 47, Донецк, ДНР, 83045.

³Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия, 295051.

⁴КБУЗ «Клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В.К. Красовитова», отделение офтальмологии, ул. Кирова, 9, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить эффективность применения анти-VEGF терапии при лечении окклюзий вен сетчатки.

Материалы и методы. В исследование было включено 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем 54,3±8,9 лет, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в офтальмологическом отделении ИНВХ им. В.К. Гусака с 2011 по 2016 года. Нами было сформировано две группы. В группу сравнения вошли 66 пациентов, которые получали стандартную терапию в виде местной антикоагулянтной и противоотечной терапии, дезагрегантов. Для улучшения микроциркуляции и с противоотечной целью назначали внутривенно реополиглюкин, с антигипоксической целью назначали внутримышечные инъекции актовегина. При отеке макулы и развитии новообразованных сосудов – лазеркоагуляция, интравитреальное или субтеноновое введение тримацинолона. В основную группу вошли 58 пациентов, которым, помимо стандартной терапии, вводили препарат Эйлия (афлиберцепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. Лечение раствором афлиберцепта для интравитреальных инъекций начинали с одной инъекции 1 раз в месяц в течение последующих пяти месяцев, с дальнейшим переходом на одну инъекцию один раз в два месяца, при этом в период между инъекциями мониторинг не требовался.

Результаты. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация TGF α в слезной жидкости возрастала в 1,7, а TGF β – в 28 раз. При окклюзии ветви центральной вены сетчатки по ишемическому типу отмечается снижение систолической и диастолической скорости кровотока в сетчатке. При когерентной оптической томографии с функцией ангиографии при поступлении в обеих группах отмечался достоверный макулярный отек, зоны неперфузии сетчатки, снижение плотности капиллярной сети во внутренних слоях сетчатки на ангио-ОКТ, у 3 пациентов на ангио-ОКТ визуализировались новообразованные сосуды в зоне неперфузии.

Заключение. В группе с применением антиангиогенных препаратов отмечалось более раннее восстановление полей зрения и снижение неоваскуляризации.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, антиангиогенная терапия, неоваскуляризация

Для цитирования: Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С., Самарин С.А., Волик С.А. Патофизиологическое обоснование эффективности антиангиогенной терапии при окклюзии вен сетчатки по данным когерентной томографии глаза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 108-114. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-108-114.

For citation: Mykhaylichenko V.Yu., Ivashchenko A.S., Samarin S.A., Volik S.A. Pathophysiological reasoning of the efficiency of anti-angiogenic therapy in the retinal vein occlusion by the coherent eye tomography. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(2): 108-114. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-108-114.

V. YU. MYKHAYLICHENKO¹, A. S. IVASHCHENKO², S. A. SAMARIN³, S. A. VOLIK⁴

PATHOPHYSIOLOGICAL REASONING OF THE EFFICIENCY OF ANTI-ANGIOGENIC THERAPY IN THE RETINAL VEIN OCCLUSION BY THE COHERENT EYE TOMOGRAPHY

¹S. I. Georgievskiy Medical Academy of V. I. Vernadskiy Crimean Federal University, Department of General Surgery, Lenina Boulevard, 5/7, Simferopol, Russia, 295051.

²V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Department of Ophthalmology, Leninsky prospect 47, Donetsk, DNR, 83045.

³S. I. Georgievskiy Medical Academy of V. I. Vernadskiy Crimean Federal University, Department

ABSTRACT

Aim. The main aim of our research is to study the effectiveness of anti-VEGF therapy in the treatment of retinal vein occlusions.

Materials and methods. The study included 124 patients aged between 23 to 66, an average of 54.3±8.9 years old who were on an outpatient and inpatient treatment in the ophthalmologic department of the V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery from 2011 to 2016. We have formed two groups. The comparison group included 66 patients who received standard therapy in the form of local anticoagulant and anti-edematous therapy, disaggregants. To improve microcirculation and with a decongestant purpose, rheopolyglucin was administered intravenously, and intramuscular injections of actovegin were prescribed with an antihypoxic purpose. With edema of the macula and the development of newly formed vessels – laser coagulation, intravitreal or subtenon introduction of trimacionolone. The main group included 58 patients who, in addition to standard therapy, were given the drug Eilia (aflibercept) intravitreally 2 mg in 0.05 ml. Treatment with aflibercept for intravitreal injections started with one injection once a month for the next five months, with a further transition to one injection every two months, with no monitoring required between the injections.

Results. When post-thrombotic neovascular glaucoma occurred, the concentration of TGF α in the lacrimal fluid increased by 1.7, and TGF β by 28-fold. When the branch of the central vein of the retina is occluded according to the ischemic type, the systolic and diastolic blood flow velocity in the retina decreases. With coherent optical tomography with the function of angiography, admission in both groups showed significant macular edema, non-perfusion zones of the retina, a decrease in the density of the capillary network in the inner layers of the retina in angio-OCT, and 3 patients with angio-OCT visualized newly formed vessels in the nonperfusion zone.

Conclusion. In the group with the use of anti-angiogenic drugs, earlier restoration of the visual fields and reduction of neoangiogenesis were noted.

Keywords: retinal vein occlusion, anti-angiogenic therapy, neoangiogenesis

Введение

Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) или ее ветвей – одно из самых распространенных сосудистых заболеваний сетчатки [1]. Наиболее частые осложнения окклюзии ЦВС или ее ветвей, угрожающие зрению, включают в себя кистозный макулярный отек, ишемическую макулопатию, а также геморрагии в стекловидное тело [2]. Отек сетчатки является главной причиной временной или постоянной потери зрения при окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей в зависимости от степени поражения интратретиальных нейрональных связей [3, 4, 5].

Несмотря на распространенность патогенез окклюзий ЦВС и ее ветвей до конца не ясен. Совокупность анатомических, сосудистых и воспалительных факторов может влиять на течение данного патологического процесса [6].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) с функцией ангиографии представляет собой новейший неинвазивный способ визуализации, позволяющий отображать структуры сетчатки, а также структуру сосудистой сети сетчатки, скорость кровотока и плотность капиллярной сети без введения внутривенно контрастного вещества [7, 8]. ОКТ диагностика с функцией ангиографии является стандартным и наиболее объективным методом для мониторинга и оценки эффективности лечения окклюзий вен сетчатки путем количественного анализа разрешения макулярного отека и запустевания новообразованных сосудов [9].

Для лечения посттромботических макулярных отеков и неоваскуляризации применяют интравитреальные введения стероидных препаратов, лазерное лечение, а также интравитреальное введение анти-VEGF препаратов [10-13].

В последнее время в литературе уделяется большое внимание VEGF при различной патологии, который играет важную роль в запуске неоангиогенеза, поэтому применение антиVEGFтерапии при тромбозе ветвей вен сетчатки глаза является патофизиологически обоснованным и эффективным современным методом лечения [14-17].

Цель исследования: изучить эффективность применения анти-VEGF терапии при лечении окклюзий вен сетчатки.

Материалы и методы

В исследование было включено 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем 54,3±8,9 лет, которые обращались и находились на амбулаторном и стационарном лечении в офтальмологическом отделении ИНВХ им. В.К. Гусака с 2011 по 2016 год. В группы исследования вошли пациенты, поступившие в течение первых 10 дней от начала заболевания, т.е. в стадию острого тромбоза и с ишемическим вариантом. Офтальмологическое обследование проводилось по стандарту и включало определение остроты зрения с коррекцией и без, рефрактометрию на авторефрактометре HRK-7000A (Huvitz, Южная Корея), тонометрию по Маклакову, В- сканирование на ультразвуко-

вом сканере B-scan plus (Accutome, США), исследование светочувствительности сетчатки по программе пороговой стратегии на автоматическом периметре PTS 100 (Ortopol, Польша), биомикроскопию, прямую и непрямую офтальмоскопию. Из дополнительных офтальмологических методов исследования применялась оптическая когерентная томография сетчатки с ангиографией. При обследовании пациентов уделяли внимание наличию длительно существующей артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперхолестеринемии, системных заболеваний, заболеваний крови, а также наличию в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких или поверхностных вен нижних конечностей. У пациентов также уточнялся лекарственный анамнез на предмет приема препаратов, влияющих на свертывающую систему крови (диуретики, пероральные контрацептивы). Нами было сформировано две группы. В группу сравнения вошли 66 пациентов, которые получали стандартную терапию в виде местной антикоагулянтной и противоотечной терапии (плазминоген (диаплазмин) 5000 ЕД 2 раза в день № 10, триамцинолона 4 мг № 7), дезагрегантов (пентоксифиллин 200 мг в/в капельно № 5-10). Для улучшения микроциркуляции и с противоотечной целью назначали внутривенно реополиглюкин 200-400 мл № 5. С антигипоксической целью назначали внутримышечные инъекции актовегина 200 мг № 10. При отеке макулы и развитии новообразованных сосудов – лазеркоагуляция, интравитреальное или субтеноновое введение тримацинолона, лечение первичных терапевтических заболеваний. В основную группу вошли 58 пациентов, которым, помимо стандартной терапии, вводили препарат Эйлия (афлиберцепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. Лечение раствором афлиберцепта для интравитреальных инъекций начинали с одной инъекции один раз в месяц в течение последующих пяти месяцев, с дальнейшим переходом на одну инъекцию один раз в два месяца, при этом в период между инъекциями мониторинг не требовался. Через 12 месяцев после начала лечения

интервал между инъекциями можно увеличивать в зависимости от показателей остроты зрения и анатомических показателей.

Оптическая когерентная томография сетчатки проводилась на оптическом когерентном томографе RTVue-100 XR с функцией ангиографии (Optovue, США) сразу при первичном обращении, далее через неделю после введения анти-VEGF, через месяц после первичного обращения, далее после каждого введения препарата, обязательно проведение сравнительного контроля по всем позициям. В лаборатории фундаментальных исследований института с помощью ИФА определяли в динамике концентрацию TGF α и β в слезной жидкости. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов глаза и исследование регионарной гемодинамики проводились на многоцелевой доплеровской системе Sequoia 512 корпорации Acuson (США). Использовали датчик 10 МГц. Параметры кровотока изучали в режимах цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии. Определяли скоростные показатели (систолическую – Vs и диастолическую – Vd скорости) и индексы периферического сопротивления кровотока (пульсационный индекс – PI и индекс резистентности – RI) в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), верхней глазничной вене (ВГВ) и ЦВС. Контролем при УЗДГ сосудов глаза и орбиты служили пациенты без глазной патологии (норма).

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка (W) для небольшой выборки ($n < 30$). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли парный критерий Стьюдента для независимых выборок, данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных с окклюзией вен сетчатки, поступивших на обследование в стационар в первую неделю, хотя для достоверности данного факта

Таблица / Table

Показатели концентрации трансформирующих факторов роста в слезной жидкости у пациентов с тромбозом ветвей вен сетчатки глаза

Indicators of transforming growth factors concentration in tear fluid in patients with thrombosis of the branches of the retina veins

Группа	TGF α , пкг/мл	TGF β , пкг/мл
Норма	18,4 \pm 2,1	23,4 \pm 3,3
Тромбоз вен сетчатки	28,7 \pm 4,9*	646 \pm 112*
группа сравнения через 4 недели лечения	24,9 \pm 2,4*	422 \pm 85*
основная группа через 4 недели лечения	19,8 \pm 3,1	284 \pm 38*

Примечание: * - разница между нормой и показателем исследуемой группы достоверна ($p < 0,05$)

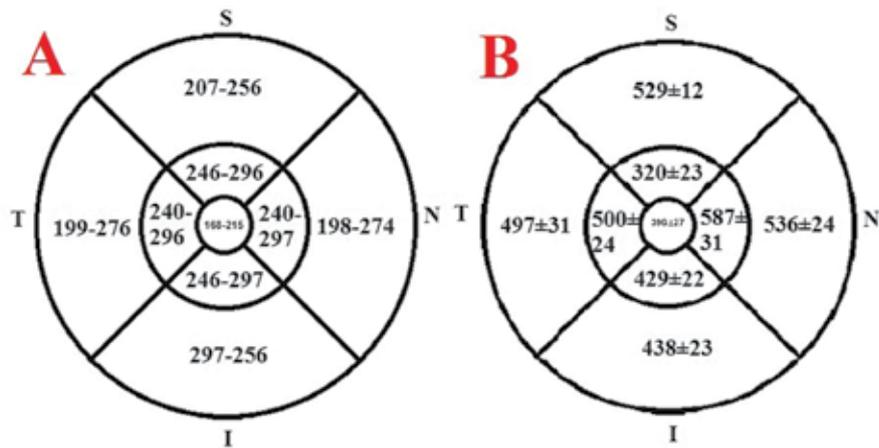


Рис. 1. А – Средняя толщина макулы в отдельных субполях в норме. В – Толщина макулы в отдельных субполях при окклюзии вен сетчатки.

Fig. 1. A – Average thickness of the macula in individual subfields in health is normal. B – Thickness of the macula in individual subfields in retinal vein occlusion.

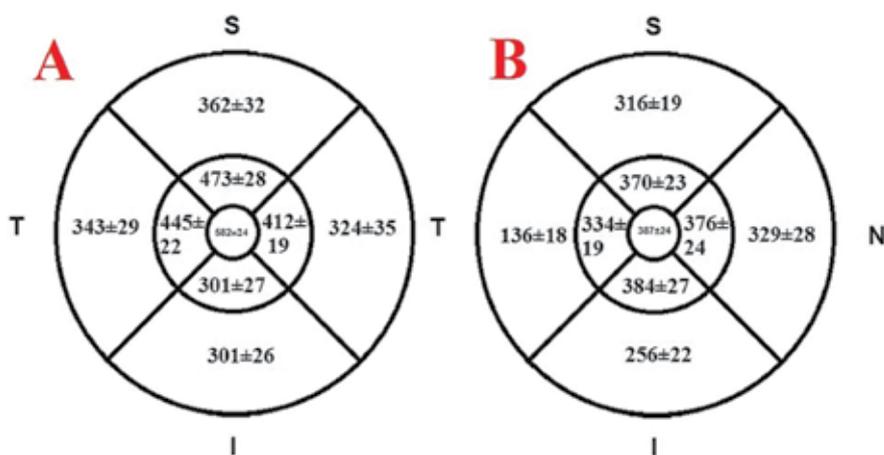


Рис. 2. А – Средняя толщина макулы в отдельных субполях через 2 месяца после окклюзии вен сетчатки при стандартном консервативном лечении. В – Толщина макулы в отдельных субполях через 2 месяца после окклюзии вен сетчатки после 2-х кратного введения интравитриально анти-VEGF препарата.

Fig. 2. A – Average thickness of the macula in individual subfields 2 months after retinal vein occlusion with standard conservative treatment. B – Thickness of the macula in individual subfields 2 months after retinal vein occlusion after a double intravitreal introduction of anti-VEGF medication.

у нас было мало больных в ранние сроки, тем не менее уровень $TGF\alpha$ не изменялся, тогда как $TGF\beta$ повышался в 10 и более раз. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация $TGF\alpha$ в слезной жидкости возрастала в 1,7, а $TGF\beta$ – в 28 раз (таблица). Необходимо отметить, что степень рубцевания при субретинальной неоваскулярной мембране (СНМ) напрямую зависит от взаимодействия цитокинов, влияющих на неоваскуляризацию, одним из которых является трансформирующий фактор роста ($TGF-\alpha$ и особенно β).

Следует отметить, что в группе сравнения со стандартным лечением мы наблюдали через 4 недели после лечения снижение концентрации $TGF\alpha$ с $28,7\pm 4,9$ пкг/мл до $24,9\pm 2,4$ пкг/мл, а $TGF\beta$ с 646 ± 112 до 422 ± 85 пкг/мл. В основной группе с применением антиангиогенной терапии $TGF\alpha$ снизился с $28,7\pm 4,9$ пкг/мл до $19,8\pm 3,1$ пкг/мл и не отличался от нормы, а $TGF\beta$ с 646 ± 112 до 284 ± 38 пкг/мл.

При окклюзии ветви центральной вены сет-

чатки по ишемическому типу отмечается снижение систолической и диастолической скорости кровотока в ГА, ЦАС и максимальной скорости в ВГВ и ЦВС. При этом V_s по ГА снижалась с $32,8\pm 3,2$ см/с (норма) до $29,6\pm 0,6$ см/с, V_d по ГА с $9,2\pm 1,8$ до $6,7\pm 0,2$ см/с (при $p<0,05$). Индекс RI практически не менялся, а RI повышался с $1,3\pm 0,05$ до $2,3\pm 0,4$. V_s по ЦАС снижалась с $10,7\pm 0,9$ см/с (норма) до $7,9\pm 0,2$ см/с, V_d по ГА с $3,1\pm 1,6$ до $2,1\pm 0,3$ см/с ($p<0,05$). Индекс RI также практически не менялся, а RI повышался с $1,4\pm 0,07$ до $3,2\pm 0,05$. При этом V_{max} по ВГВ снижалась с $8,4\pm 1,6$ до $5,1\pm 1,5$ см/с, а по ЦВС с $4,4\pm 0,68$ до $2,8\pm 0,04$ см/с (при $p<0,05$). При проведении антиангиогенной терапии значительно улучшались все исследуемые показатели по сравнению с группой, где пациенты получали стандартную терапию.

При когерентной оптической томографии с функцией ангиографии при поступлении в обеих группах отмечался достоверный макулярный отек, зоны неперфузии сетчатки, снижение плотности капиллярной сети во

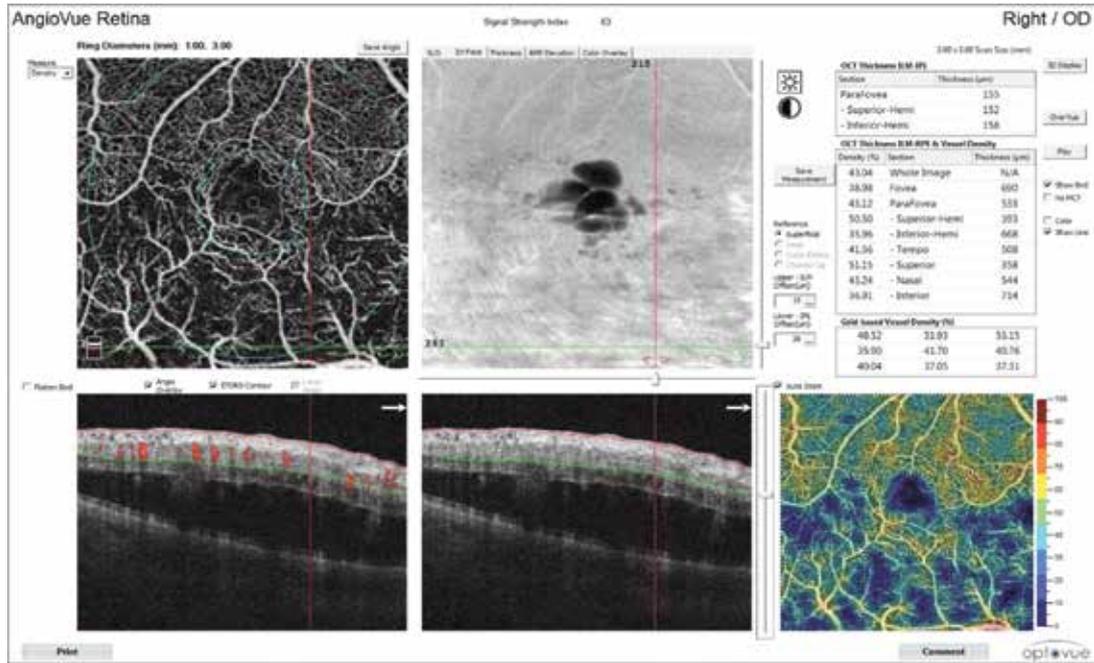


Рис. 3. Состояние после тромбоза нижней височной ветви ЦВС. Диффузное разряжение капиллярного рисунка, снижение плотности сосудов по ходу нижней височной ветви ЦВС, отслойка нейроэпителия, выраженный отек сетчатки, внутренние слои плохо дифференцируются и выглядят оптически плотными, что также указывает на ишемию данной области. При поступлении до введения анти VEGF препарата высота отека сетчатки до 427 мкм в фовеа, до 630 парафовеально с назальной стороны, многочисленные кисты, нарушение дифференцировки в наружных слоях сетчатки, отслойка нейроэпителия, выходящая за зону макулы.

Fig. 3. Condition after thrombosis of the lower temporal branch of the CRV. Diffuse discharge of the capillary pattern, a decrease in the density of the vessels along the lower temporal branch of the CRV, the detachment of the neuroepithelium, significant retinal edema, the inner layers poorly differentiate and appear optically dense, which also indicates ischemia of this region. At admission before the introduction of anti-VEGF medication, the height of the retinal edema up to 427 microns in the fovea, up to 630 parafoveal from the nasal side, numerous cysts, impairment of differentiation in the outer layers of the retina, neuroepithelial detachment extending beyond the macula zone.

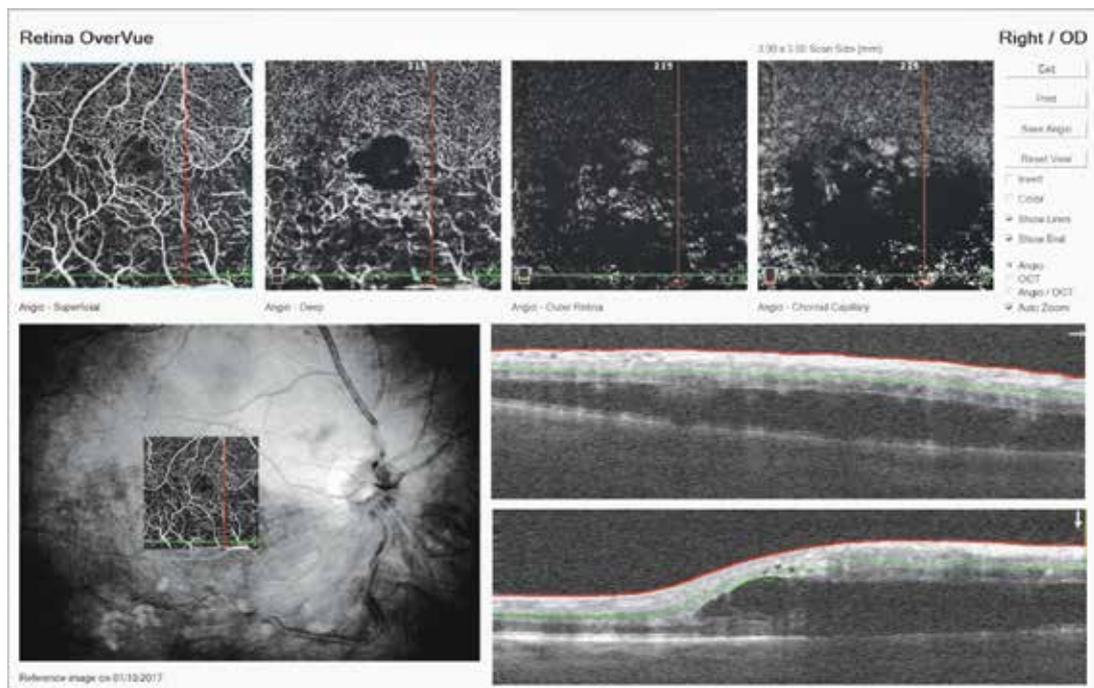


Рис. 4. Неделю спустя после введения препарата визуализируются сосудистые петли, микроаневризмы, также извитость сосудов, новообразованные сосуды в наружных слоях сетчатки (Angio Outer Retina). Все слои прилегли, единичная киста парафовеально в средних слоях сетчатки, нарушение дифференцировки слоя IS/OS в зоне фовеа, высота отека в фовеа в центре снизилась на 105 мкм, парафовеально с назальной стороны на 234 мкм.

Fig. 4. One week after the administration of the drug, vascular loops, microaneurysms, also crimps of the vessels, newly formed vessels in the outer layers of the retina (Angio Outer Retina) are visualized. All layers were adhered, the single cyst was parafoveal in the middle layers of the retina, a violation of the differentiation of the IS/OS layer in the fovea, the edema in the fovea in the center decreased by 105 µm, parafoveal from the nasal side by 234 µm.

внутренних слоях сетчатки на ангио-ОКТ, у 3 пациентов на ангио-ОКТ визуализировались новообразованные сосуды в зоне неперфузии (рис. 1 А, В).

Через один месяц лечения в группе сравнения отмечалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения отека сетчатки, однако не во всех полях. Через 2 месяца в данной группе наблюдалось частичное уменьшение отека, что отражено на рисунке 4. В основной группе в срок через один месяц после начала антиVEGF терапии во всех участках сетчатки отмечается выраженная положительная динамика, которая поддерживает данную тенденцию в срок до 2-х месяцев (рис. 2 А, В).

При сравнительном анализе изучаемых показателей в срок один и 2 месяца мы видим значительное преимущество в основной группе, что соответственно нашло отражение и в качестве зрения у пациентов с окклюзией ветви центральной вены сетчатки или ее ветвей. На рисунке 3 и 4 представлен клинический случай эффективности антиангиогенной терапии окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Так на рис. 3 – при поступлении и рис. 4 – через неделю после лечения, причем острота зрения с 0,03 н/к увеличилась до 0,5-0,6 н/к.

Заключение

Применение антиVEGF терапии позволяет значительно уменьшить отек сетчатки в срок один месяц после начала лечения в Fovea до 452 ± 31 , эффективность подтверждается тем, что в группе стандартной схемой терапии отек сетчатки соответствовал 640 ± 35 мкм. В срок 2 месяца в группе сравнения данный показатель соответствовал 582 ± 24 мкм, а в основной группе – 387 ± 24 мкм. Улучшение эффективности проведенной антиVEGF терапии сопровождается нормализацией показателей гемодинамики глаза и восстановления цитокинового баланса фракций TGF в слезной жидкости. Таким образом, нами продемонстрирована патофизиологически обоснованная эффективность применения антиVEGF терапии у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или ее ветвей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Rogers S., McIntosh R.L., 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), P. 313-319.

1. Захаров В.Д., Каштан О.В., Соломин В.А., Осокин И.Г. Среднесрочные результаты хирургического лечения исходов тромбозов центральной вены сетчатки на основе малоинвазивной (25G) витрэктомии с эндолазерным индуцированием хориоретинальных венозных анастомозов. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 14(133): 148-150. [Zakharov V.D., Kashtan O.V., Solomin V.A., Osokin I.G. Medium-term results of surgical treatment of outcomes of central retinal vein thrombosis based on minimally invasive (25G) vitrectomy with endolaser induction of chorioretinal venous anastomoses. *Bulletin*

of Orenburg State University. 2011; 14(133): 148-150. (In Russ., English abstract)].

2. Борискина Л.Н., Потапова В.Н., Мелихова И.А., Полякова В.Р. Интравитреальное введение Луцентиса в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки в лечении макулярного отека вследствие тромбоза ветви центральной вены сетчатки. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2014; 19(4): 1092-1093. [Borisikina L.N., Potapova V.N., Melikhova I.A., Polyakova V.R. Intravitreal administration of Lucentis in combination with laser coagulation of the retina in the treatment of macular edema due to thrombosis of the branch of the central vein of the retina. *Bulletin of Tambov University. Series: Natural and technical sciences*. 2014; 19(4): 1092-1093. (In Russ., English abstract)].

3. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. *Национальное руководство по офтальмологии*. М.; 2008. 599-609. [Avetisova S.E., Egorova EA, Moshetova LK, Neroeva VV, Takhchidi Kh.P. *Natsionalnoe rukovodstvo po oftalmologii* [National guidelines on ophthalmology]. Moscow: 2008. 599-609 p. (In Russ)].

4. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am. J. Ophthalmology*. 1994; 98: 271-282.

5. Green W.R., Chan C.C., Hutchins G.M., Terry J.M. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981; 79: 371-422.

6. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica*. 2010; 224: 333-340.

7. Liu X., Kirby M., Zhao F. Motion analysis and removal in intensity variation based OCT angiography. *Biomed Opt Express*. 2014; 5: 3833-3847.

8. Rodolfo M., Luca D. A., Silvio D. S., et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vascular Diseases and Choroidal Neovascularization. *Journal of Ophthalmology*. 2015, Article ID 343515, 8 pages. DOI:10.1155/2015/343515.

9. Захаров В.Д., Каштан О.В., Осокин И.Г. Лазерное и хирургическое лечение исходов тромбозов ретинальных вен. *Современные технологии в медицине*. 2012; 1: 101-107. [Zakharov V.D., Kashtan O.V., Osokin I.G. Laser and surgical treatment of outcomes of thrombosis of retinal veins. *Modern technologies in medicine*. 2012; 1: 101-107. (In Russ.)].

10. Ip M.S., Gottlieb J.L., Kahana A. et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch of Ophthalmol*. 2004; 122: 1131-1136.

11. Batioglu F., Ozmert E., Akmese E. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*. 2007; 39(4): 307-311.

12. Ramchandran R.S., Fekrat S., Stinnett S.S., Jaffe G.J. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 285-291.

13. Mykhaylichenko V.Yu., Kubyshekin A.V., Fomochkina I.I., Anisimova L.V., Samarin S.A. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016; 23(2): 95-104. DOI:10.1016/j.pathophys.2016.04.002.

14. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С. Патофизиологические факторы прогнозирования течения тромбоза вен сетчатки глаза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014; 2(66): 94-98. [Mykhaylichenko V.Yu. Ivashchenko A.S. Pathophysiological factors predicting the course of venous thrombosis of the retina of the eye. *Taurian medical and biological bulletin*. 2014; 2(66): 94-98. (In Russ., English abstract)].

15. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С., Чурилов А.В., Иванцова Н.П. Клиническое основание применения антиангиогенной терапии при тромбозе вен сетчатки глаза у человека. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014; 4:

65-69. [Mykhaylichenko V.Yu., Ivashchenko A.S., Churilov A.V., Ivantsova N.L. Clinical basis for the use of anti-angiogenic therapy for thrombosis of the retina of the eye in humans. *Taurian medical and biological bulletin*, 2014; 4: 65-69. (In Russ., English abstract)].

16. Rouvas A., Petron P., Ntouraki A. et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion – induced macular edema: nine-month results of prospective study. *Retina*. 2010; 30(6): 893-902.

Поступила / Received 25.10.2017

Принята в печать / Accepted 29.03.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Михайличенко Вячеслав Юрьевич; тел.: +7 (978) 221-88-96; e-mail: pancreas1978@mail.ru; Россия, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

Corresponding author: Vyacheslav Y. Mykhaylichenko; tel.: +79782218896; e-mail: pancreas1978@mail.ru; 5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051.