

Эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки и сопутствующей первичной глаукомой

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий отделением¹;
Дроздова Е.А., д.м.н., профессор кафедры²;
Хохлова Д.Ю., врач-офтальмолог³.

¹НУЗ «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», офтальмологическое отделение, 125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, 84;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра глазных болезней, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64;

³МАУЗ Городская клиническая больница № 11, 454129, Российская Федерация, Челябинск, ул. Дзержинского, 17а.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Лоскутов И.А., Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю. Эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки и сопутствующей первичной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(1):10-19.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки на фоне первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование был включен 61 пациент с макулярным отеком (МО) при окклюзии вен сетчатки. Из них у 27 (44%) пациентов МО развился на фоне ПОУГ: I стадии ПОУГ — у 11 (41%) из 27 пациентов, II стадии — у 16 (59%) из 27 пациентов. Другие 34 (56%) из 61 пациента с МО без ПОУГ составили группу сравнения. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое исследование, спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны и диска зрительного нерва (ДЗН). Все офтальмологические методы исследования выполнялись до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев на фоне интравитреального введения ранибизумаба, которое проводили по стандартной методике в дозировке 0,05 мл (0,5 мг). Был проведен статистический анализ данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На фоне интравитреального введения ранибизумаба у пациентов как без сопутствующей ПОУГ,

так и у больных с наличием ПОУГ было зарегистрировано достоверное повышение максимально регистрируемой остроты зрения от исходных значений, снижение толщины и объема сетчатки в фовеа, без статистически значимой разницы указанных параметров между исследуемыми группами. Достоверного повышения уровня внутриглазного давления от исходных значений на фоне интравитреального введения ранибизумаба в обеих исследуемых группах зарегистрировано также не было. Параметры ДЗН, толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток на фоне терапии ранибизумабом в среднем оставались стабильными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интравитреальное введение ранибизумаба является эффективным и безопасным методом лечения МО у пациентов с окклюзией вен сетчатки и сопутствующей ПОУГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макулярный отек, окклюзия вен сетчатки, ранибизумаб, спектральная оптическая когерентная томография, антиангиогенная терапия, глаукома, внутриглазное давление.

Для контактов:

Хохлова Дарья Юрьевна, e-mail: xoxlova.d@yandex.ru

ENGLISH

Efficacy of ranibizumab intravitreal injections in patients with macular edema due to retinal vein occlusion and primary glaucoma

LOSKUTOV I.A., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department¹;

DROZDOVA E.A., Med.Sc.D., Professor²;

KHOKHLOVA D.YU., Ophthalmologist³.

¹Ophthalmology Department, Research Clinical Center of JSC «Russian Railways», 84 Volokolamsk Highway, Moscow, Russian Federation, 125367;

²«South-Ural State Medical University» of the Ministry of Health Russian Federation, Department of Ophthalmology, 64 Vorovsky st., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092;

³City Clinical Hospital N 11, 17a Dzerzhinsky st., Chelyabinsk, Russian Federation, 454129.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Loskutov I.A., Drozdova E.A., Khokhlova D.Yu. Efficacy of ranibizumab intravitreal injections in patients with macular edema due to retinal vein occlusion and primary glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(1):10-19.

Abstract

PURPOSE: To study the efficacy of ranibizumab intravitreal injections in patients with macular edema due to retinal vein occlusion and primary glaucoma.

MATERIALS AND METHODS: The study group included 61 patients with macular edema due to retinal vein occlusion. 27 (44%) patients with macular edema had primary open-angle glaucoma (POAG): 11 (41%) of 27 patients were diagnosed stage I POAG, other 16 (59%) — with stage II. The remaining 34 (56%) of 61 patients with macular edema without POAG comprised a comparison group. All patients underwent a standard ophthalmic examination, spectral optical coherence tomography of the macular zone and the optic nerve head prior to treatment and after the intravitreal injections. We performed ranibizumab intravitreal injections according to the standard protocol. A statistical analysis was conducted.

RESULTS: Patients of both study groups showed a significant increase of the best corrected visual acuity compared to baseline and a decrease of both foveal thickness and volume, without a statistically significant difference between groups after intravitreal injections of ranibizumab. We did not register a significant increase in the level of intraocular pressure from baseline, or a decrease of optic nerve head parameters after intravitreal injections of ranibizumab.

CONCLUSION: Intravitreal injections of ranibizumab are an effective and safe treatment for macular edema in patients with retinal vein occlusion and POAG.

KEYWORDS: macular edema, retinal vein occlusion, ranibizumab, spectral optical coherence tomography, anti-angiogenic therapy, glaucoma, intraocular pressure.

У пациентов с окклюзией вен сетчатки наиболее частая причина снижения зрения — макулярный отек (МО) [1-5], основным методом лечения которого на сегодняшний день является антиангиогенная терапия, в частности, интравитреальное введение (ИВВ) ранибизумаба. По данным рандомизированных клинических исследований, целью которых было определить эффективность данного препарата у пациентов с постокклюзионным МО, было доказано достоверное повышение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) и снижение толщины сетчатки в фовеа, по данным спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ), по сравнению с исходными показателями [6, 7]. Кроме того, по данным

проспективных исследований была доказана безопасность длительного применения ранибизумаба с минимальной частотой местных осложнений и системных побочных эффектов [8].

На сегодняшний день актуальной проблемой в современной офтальмологии является полиморбидность, когда у пациента при клиническом обследовании диагностируется несколько заболеваний, взаимодействие которых может влиять на течение друг друга, ухудшать прогноз и снижать эффективность лечения. Как известно, окклюзия вен сетчатки может развиваться на фоне как системных, так и локальных заболеваний, в частности на фоне первичной глаукомы, которая, по данным литературы, встречается в 13-19% случаев у пациентов

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов
 Table 1. Characteristics of the studied patient groups

Параметр Parameter	Макулярный отек с ПОУГ Macular edema with POAG n=27	Макулярный отек Macular edema n=34
Возраст, лет / Age, years	67,4±2,1	60,0±1,5
Женщины / Women, n	18	20
Мужчины / Men, n	9	14
Окклюзия ЦВС Central retinal vein occlusion, n	7	8
Окклюзия ветвей ЦВС Branch retinal vein occlusion, n	20	26

с ретинальной венозной окклюзией [9-13]. В связи с широким распространением как глаукомы, так и окклюзии вен сетчатки, а также сочетания данных патологий, интерес представляет изучение течения постокклюзионного МО при сопутствующей первичной глаукоме на фоне проводимого патогенетического лечения, в частности ИВВ ранибизумаба. Также недостаточно изученным остается результативность данного вида терапии МО при сопутствующей глаукоме. Кроме того, несмотря на доказанную эффективность и безопасность ИВВ ранибизумаба, интерес для изучения представляет течение глаукомы на фоне антиангиогенной терапии.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с МО при окклюзии вен сетчатки на фоне первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Материалы и методы

Было проведено открытое проспективное исследование на клинической базе кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России — в офтальмологическом отделении областной клинической больницы № 3 г. Челябинска.

В соответствии с поставленной задачей критериями включения в исследование были: пациенты с МО при окклюзии вен сетчатки с МКОЗ 0,5 и ниже, давностью МО не более 3 месяцев. Если больные имели сопутствующий диагноз первичной глаукомы, то в исследование мы включали пациентов с наличием открытоугольной глаукомы I-II стадий, установленной или подтвержденной в глаукомном центре.

Критериями исключения из исследования были: МКОЗ более 0,5, отсутствие МО по данным спектральной ОКТ, давность МО более 3 месяцев, острые воспалительные и другие сосудистые заболевания

органа зрения, закрытоугольная глаукома, непрозрачность оптических сред, которая делает невозможным проведение офтальмоскопии и спектральной ОКТ, интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца, антиглаукомные, витреоретинальные операции и операции пломбирования на исследуемом глазу в анамнезе, наличие острых или декомпенсированных системных заболеваний, онкологических заболеваний, наличие в анамнезе инсульта; отказ пациента от участия в исследовании.

В соответствии с критериями включения и исключения было проведено обследование 61 пациента с МО при окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей. Из них 27 (44%) пациентов находились на диспансерном учете у офтальмолога с подтвержденным диагнозом ПОУГ: I стадия ПОУГ была выставлена у 11 (41%) из 27 пациентов, II стадия — у 16 (59%) из 27 пациентов. Другие 34 (56%) из 61 пациента с МО без ПОУГ составили группу сравнения для подтверждения эффективности антиангиогенной терапии. Качественная характеристика указанных групп пациентов представлена в *табл. 1*.

Всем пациентам были проведены сбор жалоб, анамнеза, офтальмологическое обследование до лечения и на фоне ИВВ ранибизумаба. Если у пациента по данным медицинской документации (амбулаторных карт, выписок из историй болезни, заключений глаукомного центра) была установлена сопутствующая ПОУГ, то учитывали ее стадию, данные МКОЗ и компьютерной периметрии до развития ретинальной венозной окклюзии, уровень внутриглазного давления (ВГД), группы гипотензивных лекарственных средств, которые применяли пациенты, эффективность данной терапии.

Нами было проведено следующее офтальмологическое обследование пациентов: определение остроты зрения без коррекции и МКОЗ с учетом данных авторефрактометрии (рабочее место офтальмолога Topcon IS 600, Япония), тонометрия

тонометром Маклакова массой 10,0 г, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия с помощью щелевой лампы (рабочее место офтальмолога Topcon IS 600, Япония) и трехзеркальной линзы Гольдмана, компьютерная периметрия (Oculus Centerfield, Германия). Спектральная ОКТ была выполнена на аппарате RTVue 100/CA («Optovue Inc.», США) с определением морфометрических показателей макулярной зоны по протоколу 3D Macular, MM5. Оценку изменений диска зрительного нерва (ДЗН) проводили по протоколу 3D Disk, Optic Nerve Head Map, комплекса ганглиозных клеток в макулярной зоне (слой нервных волокон, ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) — по протоколу Ganglion Cell Complex. Все офтальмологические методы исследования выполняли до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев на фоне ИВВ ранибизумаба.

ИВВ ранибизумаба проводили в соответствии с инструкцией, в дозировке 0,05 мл (0,5 мг) с интервалом в 1 месяц в количестве трех последовательных введений, далее по необходимости.

Статистическая обработка данных. Анализ результатов проводился с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics v 20.0. Для переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ). Для переменных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану, 25- и 75-перцентили (Me [P25; P75]), критерий Манна - Уитни, Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По данным медицинской документации было определено, что у пациентов с ПОУГ до развития окклюзии вен сетчатки острота зрения с максимальной коррекцией находилась в пределах 0,9-1,0 у 22 (81%) из 27 пациентов, 0,7-0,8 — у 5 (19%) из 27. При развитии ретинальной венозной окклюзии МКОЗ заметно снизилась и находилась при обращении в пределах 0,3-0,4 — у 9 (33%) из 27 пациентов, 0,1-0,2 — у 13 (48%) из 27, менее 0,1 — у 5 (19%) из 27 пациентов, составив в среднем 0,1 [0,08; 0,3]. Пациенты с МО без ПОУГ также отметили значимое снижение остроты зрения, однако провести сравнение с исходными значениями не представлялось возможным, так как большинство пациентов не обращались к офтальмологу в последнее время. МКОЗ у данной группы пациентов до лечения составила в среднем 0,1 [0,1; 0,3].

Также у пациентов с ПОУГ был исследован уровень ВГД, измеренный на предыдущем приеме у офтальмолога. Так, уровень ВГД находился в пределах 15-16 мм рт.ст. у 4 из 27 пациентов, 17-19 мм рт.ст. — у 10 из 27 пациентов, 20-23 мм рт.ст. — у 7 из

27 пациентов, 24-26 мм рт.ст. — у 6 из 27 пациентов, составив в среднем 22,0 [18,5; 24,0] мм рт.ст. Было известно, что до развития окклюзии вен сетчатки 13 (48%) из 27 пациентов получали гипотензивную монотерапию, из них в 26% случаев применялись простагландины, в 11% — ингибиторы карбоангидразы, в 11% — β -блокаторы. Комбинированную гипотензивную терапию в виде фиксированных комбинаций лекарственных средств получали 14 (52%) из 27 пациентов, из них в 30% случаев применялась комбинация простагландинов и β -блокаторов, в 22% случаев — комбинация ингибиторов карбоангидразы и β -блокаторов. Целевое ВГД до развития окклюзии вен сетчатки было достигнуто у 20 (74%) из 27 пациентов, у 7 (26%) из 27 пациентов ВГД цели достигнуто не было, что чаще было связано с нерегулярной инстилляцией глазных капель или недостаточностью режима гипотензивной терапии. При обращении пациентов в связи с развитием ретинальной венозной окклюзии распределение их количества по уровню ВГД практически не изменилось. Так, уровень ВГД находился в пределах 15-16 мм рт.ст. у 2 из 27 пациентов, 17-19 мм рт.ст. — у 8 из 27 пациентов, 20-23 мм рт.ст. — у 10 из 27 пациентов, 24-26 мм рт.ст. — у 7 из 27 пациентов, составив в среднем 22,0 [18,0; 24,0] мм рт.ст. Схема терапии ПОУГ не изменялась, за исключением пациентов, которые применяли простагландины как в моно-, так и в комбинированной терапии (инстилляцией простагландинов были заменены на препараты ингибиторов карбоангидразы), а также пациентов с отсутствием компенсации ВГД (режим гипотензивной терапии был разъяснен и усилен медикаментозно). При дальнейшем наблюдении уровень ВГД варьировал, но выше исходных цифр не поднимался. У пациентов с МО без ПОУГ средний уровень ВГД при обращении составил 19,0 [18,0; 20,0] мм рт.ст.

По данным компьютерной периметрии, до развития окклюзии вен сетчатки у пациентов с ПОУГ определялось сужение границ поля зрения, характерное для соответствующей стадии глаукомы, расширение слепого пятна, наличие дугообразной скотомы в зоне Бьеррума. При развитии окклюзии вен сетчатки с МО кроме указанных изменений появились центральные, парacentральные относительные скотомы в поле зрения. Наличие относительных скотом в центральной зоне также было выявлено при периметрии и у пациентов без ПОУГ.

В соответствии с поставленной задачей исследования — для оценки эффективности ИВВ ранибизумаба у пациентов с постокклюзионным МО в сочетании с ПОУГ, нами была изучена динамика морфофункциональных параметров у пациентов как в данной группе, так и у пациентов без сопутствующей глаукомы в качестве сравнения. Динамика МКОЗ в исследуемых группах представлена

Таблица 2. Динамика максимально скорректированной остроты зрения в исследуемых группах (Me [P25; P75])
 Table 2. Best-corrected visual acuity mean change from baseline in the studied groups (Me [P25; P75])

Срок наблюдения Observation period	Макулярный отек с ПОУГ Macular edema with POAG n=27	Макулярный отек Macular edema n=34	Значимость между исследуемыми группами, p (критерий Манна - Уитни) Significance between study groups, p (Mann - Whitney test)
До лечения / Baseline	0,1 [0,08; 0,3]	0,1 [0,1; 0,3]	0,3
Через 1 мес. / Month 1	0,3 [0,2; 0,4]*	0,4 [0,3; 0,6]*	0,06
Через 3 мес. / Month 3	0,4 [0,2; 0,5]*	0,5 [0,3; 0,6]*	0,005
Через 6 мес. / Month 6	0,4 [0,3; 0,5]*	0,5 [0,4; 0,6]*	0,02

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверная разница значений с показателями до лечения (критерий Вилкоксона).
 Note: * — $p < 0,05$, significant difference in respect to «baseline» (Wilcoxon test).

Таблица 3. Динамика уровня ВГД в исследуемых группах (Me [P25; P75])
 Table 3. Intraocular pressure mean change from baseline in the studied groups (Me [P25; P75])

Срок наблюдения Observation period	Макулярный отек с ПОУГ Macular edema with POAG n=27	Макулярный отек Macular edema n=34	Значимость между исследуемыми группами, p (критерий Манна - Уитни) Significance between study groups, p (Mann - Whitney test)
До лечения / Baseline	22,0 [18,0; 24,0]	19,0 [18,0; 20,0]	0,03
Через 1 мес. / Month 1	21,0 [19,0; 23,0]	20,0 [19,0; 21,0]	0,01
Через 3 мес. / Month 3	20,0 [19,0; 22,0]	20,0 [19,0; 21,0]	0,02
Через 6 мес. / Month 6	21,0 [20,0; 23,0]	20,0 [19,0; 20,0]	0,007

Таблица 4. Динамика толщины сетчатки в фовеа в исследуемых группах (Me [P25; P75])
 Table 4. Central foveal thickness mean change from baseline in the studied groups (Me [P25; P75])

Срок наблюдения Observation period	Макулярный отек с ПОУГ Macular edema with POAG n=27	Макулярный отек Macular edema n=34	Значимость между исследуемыми группами, p (критерий Манна - Уитни) Significance between study groups, p (Mann - Whitney test)
До лечения / Baseline	526,0 [421,0; 650,0]	554,0 [417,0; 637,0]	0,9
Через 1 мес. / Month 1	300,0 [250,0; 320,0]*	305,0 [214,0; 390,0]*	0,8
Через 3 мес. / Month 3	280,0 [222,0; 348,0]*	295,0 [210,0; 393,0]*	0,8
Через 6 мес. / Month 6	270,0 [210,0; 390,0]*	270,0 [200,0; 302,0]*	0,5

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверная разница значений по сравнению с показателями до лечения (критерий Вилкоксона).
 Note: * — $p < 0,05$, significant difference in respect to «baseline» (Wilcoxon test).

Таблица 5. Динамика объема фовеа в исследуемых группах (Me [P25; P75])
 Table 5. Fovea volume mean change from baseline in the studied groups (Me [P25; P75])

Срок наблюдения Observation period	Макулярный отек с ПОУГ Macular edema with POAG n=27	Макулярный отек Macular edema n=34	Значимость между исследуемыми группами, p (критерий Манна - Уитни) Significance between study groups, p (Mann - Whitney test)
До лечения / Baseline	0,3 [0,3; 0,5]	0,3 [0,2; 0,5]	0,3
Через 1 мес. / Month 1	0,1 [0,1; 0,2]*	0,1 [0,1; 0,2]*	0,6
Через 3 мес. / Month 3	0,1 [0,1; 0,2]*	0,1 [0,1; 0,3]*	0,4
Через 6 мес. / Month 6	0,1 [0,1; 0,1]*	0,1 [0,1; 0,3]*	0,09

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверная разница значений по сравнению с показателями до лечения (критерий Вилкоксона).
Note: * — $p < 0,05$, significant difference in respect to «baseline» (Wilcoxon test).

в табл. 2, из которой следует, что в обеих исследуемых группах на фоне ИВВ ранибизумаба было зарегистрировано достоверное повышение МКОЗ от исходных значений. У пациентов с МО без ПОУГ через 1 месяц после начала лечения было зарегистрировано повышение МКОЗ на 0,3 [0,2; 0,4] ($p=0,03$), после трех инъекций ранибизумаба — на 0,4 [0,3; 0,5]) ($p=0,01$), которое сохранилось практически на том же уровне до 6 месяца наблюдения. В группе с ПОУГ через 1 месяц после первой инъекции ранибизумаба было зарегистрировано повышение МКОЗ на 0,2 [0,1; 0,3] ($p=0,02$), после трех инъекций — на 0,4 [0,2; 0,4]) ($p=0,01$), которое сохранилось практически на том же уровне до 6 месяца наблюдения. Причем отмечено, что средняя МКОЗ у пациентов с ПОУГ была достоверно ниже, чем у пациентов без ПОУГ. Однако само повышение МКОЗ по количеству строк после трех инъекций ранибизумаба статистически не отличалось между исследуемыми группами.

Далее нами была изучена динамика уровня ВГД на фоне ИВВ ранибизумаба. Данные представлены в табл. 3. В обеих исследуемых группах на фоне ИВВ ранибизумаба не было зарегистрировано достоверного повышения уровня ВГД от исходных значений. Однако у пациентов с сопутствующей ПОУГ уровень ВГД на всем периоде наблюдения был достоверно выше, чем у пациентов без ПОУГ.

Аналогично была изучена динамика толщины сетчатки в фовеа на фоне ИВВ ранибизумаба. Данные представлены в табл. 4.

У пациентов как с наличием ПОУГ, так и без ПОУГ после одной и после трех инъекций ранибизумаба было зарегистрировано достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа практически в 2 раза с сохранением данной тенденции на последующих сроках наблюдения ($p < 0,001$). Однако статистически

значимой разницы значений толщины сетчатки в фовеа между исследуемыми группами на всех сроках наблюдения зарегистрировано не было.

Далее была изучена динамика объема фовеа на фоне ИВВ ранибизумаба. Данные представлены в табл. 5.

У пациентов как с наличием ПОУГ, так и без ПОУГ после одной и после трех инъекций ранибизумаба было зарегистрировано достоверное снижение объема фовеа практически в 2 раза с сохранением данной тенденции на последующих сроках наблюдения ($p < 0,01$). Однако статистически значимой разницы значений объема фовеа между исследуемыми группами на всех сроках наблюдения зарегистрировано не было.

Далее была проведена оценка параметров ДЗН, толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток в обеих исследуемых группах и их динамики на фоне ИВВ ранибизумаба. Данные представлены в табл. 6.

У пациентов с наличием первичной глаукомы параметры ДЗН, толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и толщины комплекса ганглиозных клеток были достоверно более изменены, чем у пациентов с МО без сопутствующей глаукомы. Данная разница показателей была выявлена как в начале заболевания, так и в динамике на фоне ИВВ ранибизумаба. Причем в обеих исследуемых группах значимого изменения исследуемых параметров на фоне проводимой терапии зарегистрировано не было. Однако в отдельных случаях в группе пациентов с сопутствующей глаукомой было отмечено незначительное снижение толщины комплекса ганглиозных клеток и повышение процента фокальных потерь ганглиозных клеток при проведении спектральной ОКТ в динамике, но эти данные не были подтверждены статистикой в общей группе.

Таблица 6. Динамика параметров ДЗН, толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток (Me [P25; P75])

Table 6. Optic nerve head parameters, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell complex thickness mean change from baseline, in the studied groups (Me [P25; P75])

Параметр Parameter	Группа Group	Срок наблюдения / Observation period			
		до лечения baseline	через 1 мес. month 1	через 3 мес. month 3	через 6 мес. month 6
Объем экскавации, мм ³ Cup volume, mm ³	1	0,23 [0,1; 0,4]*	0,22 [0,1; 0,4]*	0,24 [0,1; 0,4]*	0,24 [0,1; 0,4]*
	2	0,1 [0,1; 0,2]	0,12 [0,1; 0,2]	0,13 [0,1; 0,2]	0,12 [0,1; 0,2]
Площадь экскавации, мм ² Cup area, mm ²	1	0,5 [0,4; 0,6]*	0,5 [0,4; 0,6]*	0,5 [0,4; 0,6]*	0,5 [0,4; 0,6]*
	2	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]
Объем нейроретинального пояска, мм ³ Rim volume, mm ³	1	0,08 [0,1; 0,2]*	0,09 [0,1; 0,2]*	0,07 [0,1; 0,2]*	0,08 [0,1; 0,2]*
	2	0,26 [0,2; 0,3]	0,22 [0,2; 0,3]	0,24 [0,2; 0,3]	0,27 [0,2; 0,3]
Площадь нейроретинального пояска, мм ² Rim area, mm ²	1	0,19 [0,1; 0,3]*	0,18 [0,1; 0,3]*	0,2 [0,1; 0,3]*	0,2 [0,1; 0,3]*
	2	1,64 [1,4; 1,8]	1,6 [1,4; 1,8]	1,5 [1,4; 1,8]	1,5 [1,4; 1,8]
Соотношение площади экскавации к площади диска Cup/disc area ratio	1	0,4 [0,4; 0,5]*	0,4 [0,4; 0,5]*	0,5 [0,4; 0,6]*	0,5 [0,4; 0,6]*
	2	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]
Средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон, мм Mean RNFL thickness, mm	1	77,0 [94,5; 110,7]*	79,0 [92,5; 115,2]*	80,0 [92,5; 120,3]*	70,0 [57,5; 122,4]*
	2	130,4 [127,5; 147,8]	133,2 [128,5; 145,2]	147,3 [111,2; 134,0]	130,3 [110,5; 150,5]
Средняя толщина комплекса ганглиозных клеток, мм Mean GCC thickness, mm	1	85,5 [75,5; 91,6]*	79,0 [70,5; 90,4]*	80,5 [74,5; 92,4]*	81,0 [70,5; 80,5]*
	2	95,0 [91,7; 115,5]	94,0 [95,5; 116,4]	90,0 [97,5; 120,0]	90,0 [96,5; 119,0]
Процент фокальных потерь ганглиозных клеток, % FLV, %	1	5,0 [4,5; 7,0]*	7,0 [4,5; 10,4]*	8,5 [5,5; 10,4]*	7,9 [5,5; 10,1]*
	2	0,7 [0,6; 1,7]	1,2 [1,0; 1,7]	1,7 [1,4; 1,9]	1,3 [1,1; 2,1]
Процент глобальных потерь ганглиозных клеток, % GLV, %	1	11,0 [9,2; 14,0]*	12,9 [9,5; 14,9]*	13,3 [10,5; 14,0]*	12,0 [10,5; 13,8]*
	2	0,6 [0,6; 4,8]	1,0 [0,9; 5,1]	1,5 [1,3; 5,6]	1,3 [1,1; 5,2]

Примечание: 1-я группа — пациенты с МО и ПОУГ (n=27), 2-я группа — пациенты с МО без ПОУГ (n=34);

* — p<0,05, значимость между исследуемыми группами, p (критерий Манна - Уитни).

Note: 1 group — patients with macular edema and POAG, 2 group — patients with macular edema;

* — p<0,05, significance between study groups, p (Mann - Whitney test).

Обсуждение

Для изучения подробной клинической картины развития ретинальной венозной окклюзии на фоне первичной глаукомы и представления групп пациентов, которые принимали участие в нашем исследовании, нами было проведено комплексное офтальмологическое обследование. Так, было установлено, что при развитии окклюзии вен сетчатки в обеих исследуемых группах наблюдалось снижение МКОЗ, наличие центральных и/или парацентральных относительных скотом, что соответствует основным про-

явлениям МО и было описано в ранее проведенных фундаментальных исследованиях [14-20]. У пациентов с сочетанием постокклюзионного МО и первичной глаукомы данные изменения на компьютерной периметрии сочетались с уже имеющимися, соответствующими определенной стадии глаукомы, что субъективно ухудшало качество жизни пациентов.

Уровень ВГД при развитии ретинальной венозной окклюзии у пациентов без глаукомы был не более 21 мм рт.ст., у пациентов с глаукомой на фоне

окклюзии также не было зарегистрировано достоверного повышения уровня ВГД. На отсутствие повышения уровня ВГД при развитии ретинальной венозной окклюзии указывали и другие исследования [14-16, 19].

В соответствии с поставленной задачей исследования — для оценки эффективности ИВВ ранибизумаба у пациентов с постокклюзионным МО в сочетании с первичной глаукомой, нами была изучена динамика морфофункциональных параметров у пациентов как в данной группе, так и у пациентов без сопутствующей глаукомы в качестве сравнения. Так, в обеих исследуемых группах было зарегистрировано достоверное повышение МКОЗ от исходных значений, на что также указывали рандомизированные клинические испытания и другие исследования [6, 7, 21-25]. Кроме того, нами определено, что на фоне терапии средняя МКОЗ у пациентов с сопутствующей глаукомой была достоверно ниже, чем у пациентов без глаукомы. Однако само повышение МКОЗ по количеству строк после трех инъекций ранибизумаба статистически не отличалось между исследуемыми группами. Данный факт свидетельствует об эффективности антиангиогенной терапии и у пациентов с сопутствующей ПОУГ, которая может быть равнозначна эффекту лечения пациентов без глаукомы.

При изучении динамики уровня ВГД на фоне проводимой антиангиогенной терапии в обеих исследуемых группах не было зарегистрировано достоверного повышения его уровня, на что также указывают ранее проводимые клинические исследования [6-8, 19]. Кроме того, отсутствие эффекта повышения ВГД на фоне интравитреального введения ранибизумаба свидетельствует о возможности его применения у пациентов с первичной глаукомой и является безусловно важным в стабилизации течения глаукомы и опосредованно ретинальной венозной окклюзии путем снижения вероятности усиления нарушенной капиллярной перфузии, которое может возникнуть при повышении ВГД.

При проведении спектральной ОКТ на фоне ИВВ ранибизумаба в обеих исследуемых группах было зарегистрировано достоверное снижение толщины и объема сетчатки в фовеа без статистически значимой разницы между группами, что может свидетельствовать о равнозначной эффективности данного препарата у пациентов как без первичной глаукомы, так и при ее наличии. Уменьшение толщины и объема сетчатки в фовеа с последующим повышением МКОЗ на фоне антиангиогенной терапии связано с основным патогенетическим эффектом ранибизумаба, который, предотвращая взаимодействие фактора роста эндотелия сосудов с его рецеп-

торами на поверхности эндотелиальных клеток, приводит к снижению проницаемости эндотелия и, соответственно, к резорбции макулярного отека.

При изучении параметров ДЗН, толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и толщины комплекса ганглиозных клеток установлено, что у пациентов с первичной глаукомой данные показатели были более изменены, чем у пациентов только с окклюзией вен сетчатки. Полученные нами изменения исследуемых показателей при первичной глаукоме были также описаны и другими авторами [26-28]. При изучении динамики толщины перипапиллярного слоя нервных волокон, толщины комплекса ганглиозных клеток, параметров ДЗН на фоне ИВВ ранибизумаба у пациентов как без первичной глаукомы, так и с ее наличием достоверного изменения данных показателей от исходных установлено не было, что может свидетельствовать об отсутствии отрицательного влияния данного препарата на течение глаукомы. Однако у некоторых пациентов с сопутствующей глаукомой были отмечены незначительное снижение толщины комплекса ганглиозных клеток и повышение процента фокальных потерь ганглиозных клеток через 6 месяцев от начала лечения, но эти изменения трудно связать именно с отрицательным влиянием самого препарата на течение глаукомы, вероятнее, это могло быть вызвано сопутствующей ишемией вследствие окклюзии вен сетчатки или иным системным сосудистым генезом [29, 30].

Полученные нами данные основаны на наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев от начала лечения, поэтому исследование является перспективным и может стать основой для дальнейшего изучения проблемы. Работы в этом направлении могут быть продолжены для увеличения количества обследуемых и сроков наблюдения.

Заключение

ИВВ ранибизумаба является эффективным методом лечения МО у пациентов с окклюзией вен сетчатки и сопутствующей ПОУГ, что заключается в достоверном повышении МКОЗ, уменьшении толщины и объема сетчатки в фовеа. ИВВ ранибизумаба у пациентов с первичной глаукомой можно считать довольно безопасным методом терапии МО, так как достоверного повышения уровня ВГД и изменения параметров ДЗН на фоне лечения данным препаратом в течение 6 месяцев наблюдения нами зарегистрировано не было. Однако для оценки течения глаукомы в отдаленном периоде на фоне окклюзии вен сетчатки и антиангиогенной терапии необходимо проводить мониторинг морфофункциональных показателей.

Литература

1. Groneberg T., Trattng J.S., Feucht N., Lohmann C.P. et al. Morphologic patterns on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) as a prognostic indicator in treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016; 233(9): 1056-1062. doi: 10.1055/s-0041-108680
2. Scholl S., Augustin A., Loewenstein A., Rizzo S. et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2011; 21 Suppl. 6:S10-19. doi:10.5301/EJO.2010.6050
3. Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L., Mitchell P. 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
4. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L. 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. Будзинская М.В., Мазурина Н.К., Егоров А.Е., Куроедов А.В. и др. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отек. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131(6):57-66.
6. Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., Li Z. et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117(6):1124-1133. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.022
7. Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L., Gray S. et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117(6):1102-1112. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.021
8. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J., Brown D.M. et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology.* 2014; 121(1):209-219. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.038
9. Kida T., Fukumoto M., Sato T. et al. Clinical features of Japanese patients with central retinal vein occlusion complicated by normal-tension glaucoma: a retrospective study. *Ophthalmologica.* 2017; 237(3):173-179. doi.org/10.1159/000459636
10. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014; Article ID: 724780. doi: 10.1155/2014/724780
11. Martínez F., Furió E., Fabiá M.J., Pérez A.V. et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(7):871-881. doi:10.1111/ijcp.12390
12. Park H.L., Jung Y., Han K., Lee M.Y. et al. Health care claims for primary open-angle glaucoma and retinal vein occlusion from an 11-year nationwide dataset. *Sci Rep.* 2017; 7(1):80-38. doi: 10.1038/s41598-017-07890-6
13. Schwaber E.J., Fogelman N., Sobol E.K., Mehrotra D. et al. Associations with retinal vascular occlusions in a diverse, urban population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018; 25(3):220-226. doi:10.1080/0928658.2017.1406530
14. Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol.* 1994; 42(3): 109-132. doi:10.1001/archophth.1980.01020040452011
15. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman M.B. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011; 118(1):119-133. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.019
16. Ogura Y., Kondo M., Kadonosono K., Shimura M. et al. Current practice in the management of branch retinal vein occlusion in Japan: Survey results of retina specialists in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2019; 63(5):365-373. doi: 10.1007/s10384-019-00685-4
17. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P.A. Retinal vein occlusion and the optic disk. *Retina.* 2012; 32(10):2108-2118. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825620f2
18. Jaulim A., Ahmed B., Khanam T., Chatziralli I.P. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina.* 2013; 33(5):901-910. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15
19. Querques G., Sacconi R., Borrelli E., Bandello F. Management of patients with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: new findings from SCORE2 and LEAVO studies. *Eye (Lond).* 2020; 34(2): 215-216. doi: 10.1038/s41433-019-0708-4
20. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F. et al. Management of retinal vein occlusion-consensus document. *Ophthalmologica.* 2011; 226(1):4-28. doi: 10.1159/000327391

References

1. Groneberg T., Trattng J.S., Feucht N., Lohmann C.P. et al. Morphologic patterns on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) as a prognostic indicator in treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016; 233(9): 1056-1062. doi: 10.1055/s-0041-108680
2. Scholl S., Augustin A., Loewenstein A., Rizzo S. et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2011; 21 Suppl. 6:S10-19. doi:10.5301/EJO.2010.6050
3. Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L., Mitchell P. 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
4. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L. 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. Budzinskaya M.V., Mazurina N.K., Egorov A.E., Kuroedov A.V. et al. Retinal vein occlusion management algorithm. Part 2. Macular edema. *Vestnik oftalmologii.* 2015; 131(6):57-66. doi: 10.17116/oftalma2015131657-66
6. Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., Li Z. et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117(6):1124-1133. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.022
7. Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L., Gray S. et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117(6):1102-1112. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.021
8. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J., Brown D.M. et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology.* 2014; 121(1):209-219. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.038
9. Kida T., Fukumoto M., Sato T. et al. Clinical features of Japanese patients with central retinal vein occlusion complicated by normal-tension glaucoma: a retrospective study. *Ophthalmologica.* 2017; 237(3):173-179. doi.org/10.1159/000459636
10. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014; Article ID: 724780. doi: 10.1155/2014/724780
11. Martínez F., Furió E., Fabiá M.J., Pérez A.V. et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(7):871-881. doi:10.1111/ijcp.12390
12. Park H.L., Jung Y., Han K., Lee M.Y. et al. Health care claims for primary open-angle glaucoma and retinal vein occlusion from an 11-year nationwide dataset. *Sci Rep.* 2017; 7(1):80-38. doi: 10.1038/s41598-017-07890-6
13. Schwaber E.J., Fogelman N., Sobol E.K., Mehrotra D. et al. Associations with retinal vascular occlusions in a diverse, urban population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018; 25(3):220-226. doi:10.1080/0928658.2017.1406530
14. Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol.* 1994; 42(3): 109-132. doi:10.1001/archophth.1980.01020040452011
15. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman M.B. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011; 118(1):119-133. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.019
16. Ogura Y., Kondo M., Kadonosono K., Shimura M. et al. Current practice in the management of branch retinal vein occlusion in Japan: Survey results of retina specialists in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2019; 63(5):365-373. doi: 10.1007/s10384-019-00685-4
17. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P.A. Retinal vein occlusion and the optic disk. *Retina.* 2012; 32(10):2108-2118. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825620f2
18. Jaulim A., Ahmed B., Khanam T., Chatziralli I.P. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina.* 2013; 33(5):901-910. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15
19. Querques G., Sacconi R., Borrelli E., Bandello F. Management of patients with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: new findings from SCORE2 and LEAVO studies. *Eye (Lond).* 2020; 34(2): 215-216. doi: 10.1038/s41433-019-0708-4
20. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F. et al. Management of retinal vein occlusion-consensus document. *Ophthalmologica.* 2011; 226(1):4-28. doi: 10.1159/000327391

21. Kamei M., Terasaki H., Yoshimura N., Shiraga F. et al. Short-term efficacy and safety of ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion in Japanese patients. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(1):e29-e35. doi: 10.1111/aos.13196
22. Minami Y., Nagaoka T., Ishibazawa A., Yoshida A. Correlation between short- and long-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observational study. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1):90. doi: 10.1186/s12886-017-0485-4
23. Pichi F., Elbarky A.M., Elhamaky T.R. Outcome of "treat and monitor" regimen of aflibercept and ranibizumab in macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(1):145-153. doi: 10.1007/s10792-017-0798-6
24. Larsen M., Waldstein S.M., Boscia F., Gerding H. et al. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology.* 2016; 123(5):1101-1111. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.011
25. Berger A.R., Cruess A.F., Altomare F., Chaudhary V. et al. Optimal treatment of retinal vein occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica.* 2015; 234(1):6-25. doi: 10.1159/000381357
26. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В., Решичкова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома.* 2015; 14(3):72-79.
27. Курышева Н.И., Паршунина О.А. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 1. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(1):86-96.
28. Курышева Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 2. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(3):60-70.
29. Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2018; 18(3):140-145.
30. Muraoka Y., Tsujikawa A., Murakami T., Ogino K. et al. Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2013; 120(1):91-99. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.054
21. Kamei M., Terasaki H., Yoshimura N., Shiraga F. et al. Short-term efficacy and safety of ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion in Japanese patients. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(1):e29-e35. doi: 10.1111/aos.13196
22. Minami Y., Nagaoka T., Ishibazawa A., Yoshida A. Correlation between short- and long-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observational study. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1):90. doi: 10.1186/s12886-017-0485-4
23. Pichi F., Elbarky A.M., Elhamaky T.R. Outcome of "treat and monitor" regimen of aflibercept and ranibizumab in macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(1):145-153. doi: 10.1007/s10792-017-0798-6
24. Larsen M., Waldstein S.M., Boscia F., Gerding H. et al. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology.* 2016; 123(5):1101-1111. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.011
25. Berger A.R., Cruess A.F., Altomare F., Chaudhary V. et al. Optimal treatment of retinal vein occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica.* 2015; 234(1):6-25. doi: 10.1159/000381357
26. Eriчев V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2015; 14(3):72-79.
27. Kurysheva N.I., Parshunina O.A. Optical coherence tomography in glaucoma optic neuropathy diagnostics. Part 1. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2016; 15(1):86-96.
28. Kurysheva N.I. Optical coherence tomography in glaucoma optic neuropathy diagnostics. Part 2. *Natsional'nyi Zhurnal Glaucoma.* 2016; 15(3):60-70.
29. Egorov E.A., Eriчев V.P., Onishchenko A.L. et al. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2018; 18(3):140-145.
30. Muraoka Y., Tsujikawa A., Murakami T., Ogino K. et al. Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2013; 120(1):91-99. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.054

Поступила / Received / 03.02.2020