

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ ПРИ ТРОМБОЗЕ ВЕН СЕТЧАТКИ ПО ДАННЫМ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ГЛАЗА

Михайличенко В.Ю.¹, Иващенко А.С.², Самарин С.А.¹

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, отделение офтальмологии, Донецк, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Пациентов с тромбозом вен сетчатки ежегодно становится все больше, и вопрос их эффективного лечения является актуальной задачей современной офтальмологии. Антиангиогенная терапия является современным, клинически наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения тромбоза вен сетчатки за счет выраженного клинического эффекта и малоинвазивности методики. Цель исследования: оценить клиническую эффективность анти-VEGF терапии при центральном тромбозе вен сетчатки. Нами проанализирован исход лечения 124 пациентов в возрасте 54,3±8,9 года. Нами были сформированы две группы пациентов, в 1-й группе (n=66) представлены пациенты, которые получали стандартную терапию тромбоза вен сетчатки; во 2-ю группу вошли 58 пациентов, которым на фоне стандартной терапии вводили препарат афлиберцепт интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. В послеоперационном периоде больным определяли концентрацию TGF- α и - β в слезной жидкости, выполняли УЗДГ сосудов глаза и когерентную томографию с ангиографией. При анализе концентрации TGF- α и TGF- β в слезной жидкости пациентов с возникшей посттромботической неоваскулярной глаукомой наблюдалось увеличение показателей в 1,7 и 28 раз соответственно. Эффективность антиангиогенной терапии заключалась в улучшении кровотока, уменьшении отека сетчатки, в частности значительно улучшались показатели систолической и диастолической скорости кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС), глазничной артерии (ГА) и максимальная скорость кровотока в верхней глазничной вене (ВГВ) и центральной вене сетчатки (ЦВС) по сравнению с 1-й группой пациентов. По данным когерентной томографии отмечались значительное снижение макулярного отека, запустевание и разрежение новообразованных сосудов, через 2–3 недели – значительное снижение количества вновь образованных сосудов. Анти-VEGF терапия при тромбозе вен сетчатки приводит к нормализации показателей кровотока по сосудам глаза, останавливает неоваскуляризацию, что способствует возникновению положительного клинического эффекта.

Ключевые слова: тромбоз вен сетчатки, антиангиогенная терапия, когерентная томография

THE EFFECTIVENESS OF USING ANTI-VEGF AGENTS WITH PATIENTS SUFFERING FROM RETINAL VEIN OCCLUSION USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Mykhaylichenko V.Y.¹, Ivashenko A.S.², Samarin S.A.¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

²Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. VC. Gusaka, Donetsk, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Treatment of patients with retinal vein occlusion with anti-angiogenic therapy is increasing in popularity every year not only due to effective clinical results but because it is minimally invasive. Purpose: to see how effective anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy is in the treatment of central retinal vein occlusion (CRVO). The study included 124 patients aged from 23 to 66 years of age with an average of 54.3 \pm 8.9 years. We formed two groups: Our first group had 66 patients who received standard therapy. In our second group which consisted of 58 patients, they received intravitreal injections of Eylea (Aflibercept) 2mg in 0.05ml, in addition to receiving standard therapy. Shortly after treatment, patients had their TGF- α and TGF- β concentrations measured from the lacrimal fluid. Vessels of the eye were assessed using ultrasound and optical coherent tomography angiography (OCTA). 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 anti-angiogenic therapy was given, the systolic and diastolic blood flow rates in the ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and the maximum velocity in the superior ophthalmic vein (SOV) and central retinal vein (CRV) were significantly improved compared to the group of patients who received standard therapy. Neovascularization which as a result, leads to a better clinical outcome for the patient.

Keywords: central retinal vein occlusion, anti-angiogenic therapy, optical coherent tomography angiography

Нарушение венозного оттока является второй по распространенности сосудистой патологией глазного дна после диабетической ретинопатии. Каждый год в мире у 16,4 млн человек развиваются тромбозы центральной вены сетчатки (ТЦВС), а также ее ветвей. Распространенность ТЦВС составляет 0,8 на 1000 человек [1]. Если в результате тромбоза и его лечения не происходит реканализация вены, то в результате образуются очаги ишемии сетчатки, являющиеся стартом неоваскулогенеза [2–4] и, как следствие, развития таких осложнений, как посттромботическая ретинопатия, вторичная неоваскулярная глаукома, гемофтальм и пр. [5–7]. Макулярный отек, возникающий в результате тромбоза ветвей центральной вены сетчатки, является основной причиной снижения зрения, вплоть до полной его потери [8–10]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных терапии данной патологии, до сих пор нет общепринятой схемы лечения. Так, ряд авторов заявляет о клинической эффективности кортикостероидных препаратов при интравитреальном введении (триамцинолона ацетонид), а также ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (ранибизумаб, бевацизумаб) [11–13]. Что же касается хирургических методик (шитотомия, радиальная оптическая нейротомия), то в связи с низкой эффективностью они фактически не используются в клинической практике [14–16]. В последнее время в литературе уделяется большое внимание фактору роста эндотелия сосудов (vessel endothelial growth factor, VEGF) при различной патологии [17, 18], который является ключевым в запуске неоангиогенеза, поэтому применение анти-VEGF терапии при тромбозе ветвей вен сетчатки глаза является патогенетически обоснованным и клинически эффективным методом лечения [19–21].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность анти-VEGF терапии при центральном тромбозе вен сетчатки.

Материал и методы исследования. Нами проанализирован результат лечения 124 пациентов в возрасте от 23 до 66 лет (средний возраст $54,3 \pm 8,9$ года), которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в офтальмологическом отделении ИНВХ им. В.К. Гусака с 2010 по 2015 гг. В исследование вошли пациенты, поступившие в первые 10 дней заболевания, т.е. в стадию острого тромбоза, и с ишемическим вариантом. Во время сбора анамнеза уделяли внимание наличию сопутствующей патологии: длительно существующей артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперхолестеринемии, а также наличию острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбофлебита глубоких поверхностных или вен нижних конечностей и др. Нами было сформировано две группы: 1-я группа (n=66) – пациенты, которые получали стандартную терапию в виде местной антикоагулянтной терапии (дексаметазон с гепарином) или плазминоген (диаплазмин) по 5000 ед 2 раза в день № 5–10, дезагреганты (трентал, моксипин). Внутривенно –

реополиглюкин 200–400 мл с дексаметазоном 4–8 мг, внутримышечно актовегин 80 мг. При отеке макулы и неоваскуляризации производили лазерную коагуляцию, интравитреальное или субтеноновое введение тримацинолона. Помимо лечения центрального тромбоза вен сетчатки, проводили коррекцию сопутствующей патологии. Во 2-ю группу вошли 58 пациентов, которым, помимо стандартной терапии, вводили препарат афлиберцепт интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. Раствор афлиберцепта для интравитреальных инъекций вводили однократно в течение пяти первых месяцев, а в дальнейшем переходили на одну инъекцию один раз в два месяца. В период между инъекциями мониторинг не проводился. Через 1 календарный год после начала терапии временной интервал между интравитреальными инъекциями увеличивали в зависимости от анатомических показателей и остроты зрения.

При поступлении всем пациентам выполняли оптическую когерентную томографию, контроль осуществляли через неделю после введения анти-VEGF, через месяц после первичного обращения, далее после каждого введения препарата. В обязательном порядке проводился сравнительный контроль по всем позициям. TGF- α и - β в слёзной жидкости определяли с помощью стандартных наборов согласно инструкции производителя с помощью иммуноферментного анализа. Исследование регионарной гемодинамики выполняли с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов глаза аппаратом Sequoia 512 («Acuson», США) с датчиком 10 МГц в режимах спектральной доплерографии и цветового доплеровского картирования. Определялись скоростные показатели систолической (V_s) и диастолической (V_d) скорости, а также индексы периферического сопротивления кровотока: пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI) в центральной артерии сетчатки (ЦАС), глазной артерии (ГА), верхней глазничной вене (ВГВ) и ЦВС. В группу контроля (для определения нормы изучаемых показателей среди населения) вошли здоровые пациенты, проходившие профилактический осмотр в поликлинике. Когерентную оптическую томографию выполняли на аппарате RTVue-XR 100 с функцией ОКТ-ангиографии Optovue (США).

Учитывая небольшую выборку, для статистической достоверности определяли критерии Шапиро–Уилка (W) и Стьюдента для двух независимых выборок при сравнении с использованием лицензионной программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех пациентов, поступивших в первые 10 дней заболевания, отмечался нормальный уровень TGF- α , а уровень TGF- β повышался не менее чем в 10 раз. Следует отметить, что концентрации TGF- α и TGF- β в слёзной жидкости пациентов с возникшей посттромботической неоваскулярной глаукомой наблюдалось увеличение показателей в 1,7 и 28 раз соответственно (табл. 1).

Трансформирующий фактор роста α и особенно β играют ключевую роль в степени рубцевания субретинальной неоваскулярной мембраны.

Таблица 1

Концентрации TGF- α и TGF- β в слёзной жидкости у пациентов с тромбозом ветвей вен сетчатки глаза

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*
1-я группа через 4 недели лечения	24,9 \pm 2,4*	422 \pm 85*
2-я группа через 4 недели лечения	19,8 \pm 3,1	284 \pm 38*

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

В 1-й группе со стандартным лечением через 4 недели отмечалось снижение концентрации TGF- α с 28,7 \pm 4,9 пкг/мл до 24,9 \pm 2,4 пкг/мл, а TGF- β – с 646 \pm 112 до 422 \pm 85 пкг/мл. Во 2-й группе с применением антиангиогенной терапии TGF- α снизился с 28,7 \pm 4,9 пкг/мл до 19,8 \pm 3,1 пкг/мл и был в пределах нормы, а TGF- β – с 646 \pm 112 до 284 \pm 38 пкг/мл.

При ишемическом типе тромбоза ветви центральной вены сетчатки отмечается снижение систолической и диастолической скорости кровотока в ЦАС, ГА и максимальной скорости в ВГВ и ЦВС. При этом Vs по ГА снижалась с 32,8 \pm 3,2 см/с (норма) до 29,6 \pm 0,6 см/с, Vd 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 PI повышался с 1,3 \pm 0,05 до 2,3 \pm 0,4. Vs по ЦАС снижалась с 10,7 \pm 0,9 см/с (норма) до 7,9 \pm 0,2 см/с, Vd 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 PI повышался с 1,4 \pm 0,07 до 3,2 \pm 0,05. При этом Vmax 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 $p < 0,05$). Вышеописанные факты подтверждают эффективность применения антиангиогенной терапии в комплексном лечении тромбоза вен сетчатки.

При поступлении во время выполнения когерентной томографии в обеих группах отмечался достоверный макулярный отек. Через 1 месяц лечения (табл. 2) в 1-й группе наблюдалось уменьшение отека сетчатки в некоторых полях, что отражено в таблице 2. Через 2 месяца в 1-й группе отмечалось частичное уменьшение отека. Во 2-й группе через 1 месяц после начала анти-VEGF терапии во всех участках сетчатки отмечается выраженное снижение толщины сетчатки на протяжении 2 месяцев после начала лечения.

Таблица 2

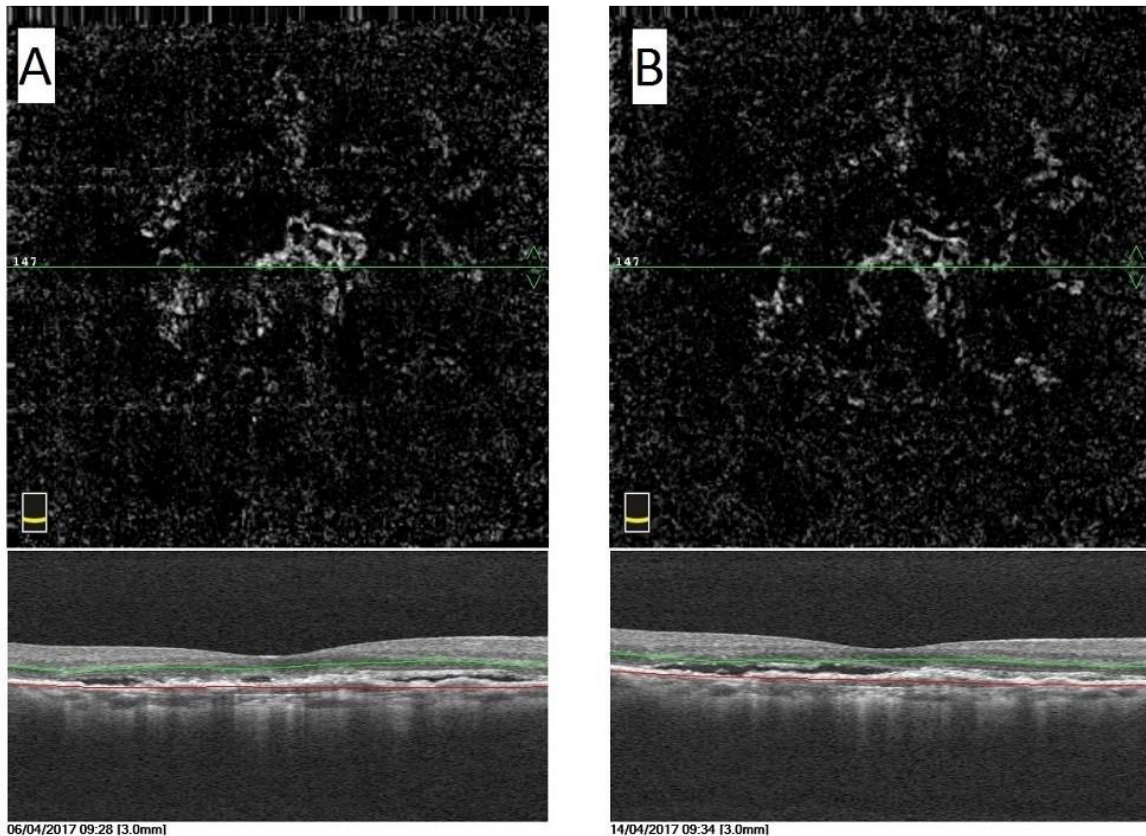
Данные когерентной томографии сетчатки в различные сроки исследования

Область измерения	Норма, μm	При поступлении	1-я группа		2-я группа	
			Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Минимальная толщина центральной ямки	135-215	687 \pm 34	612 \pm 29	513 \pm 31**	440 \pm 25*	390 \pm 26**
Центральная ямка	168-239	396 \pm 27	640 \pm 35*	582 \pm 24	452 \pm 31*	387 \pm 24
Височная внутренняя макула	240-294	586 \pm 24	507 \pm 41*	445 \pm 22	371 \pm 27*	334 \pm 19
Верхняя внутренняя макула	243-296	320 \pm 23	588 \pm 33*	473 \pm 28**	401 \pm 29*	370 \pm 23**
Носовая внутренняя макула	240-297	587 \pm 31	547 \pm 25	412 \pm 19	396 \pm 15*	376 \pm 24
Нижняя внутренняя макула	246-297	429 \pm 22	378 \pm 24	301 \pm 27	426 \pm 22*	384 \pm 27**
Височная внешняя макула	199-276	479 \pm 31	438 \pm 25	343 \pm 29	138 \pm 17*	136 \pm 18
Верхняя внешняя макула	207-256	529 \pm 12	475 \pm 29	362 \pm 32	346 \pm 12*	316 \pm 19**
Носовая внешняя макула	198-274	536 \pm 24	474 \pm 22*	325 \pm 37	324 \pm 35*	329 \pm 28
Нижняя внешняя макула	207-256	438 \pm 28	378 \pm 18	301 \pm 26	290 \pm 21*	256 \pm 22**

Примечание: * – достоверная разница между изучаемым показателем и данными при поступлении;

** – достоверная разница между показателями 2 и 1 месяцев от начала лечения.

Во 2-й группе через 1 и 2 месяца отмечается более быстрое и эффективное восстановление толщины сетчатки, остроты зрения, что позволило добиться более ранней реабилитации пациентов по сравнению с пациентами 1-й группы. При ОКТ-ангиографии отмечается положительная динамика анти-VEGF терапии: через неделю от начала лечения (рис.) запустевание и разрежение новообразованных сосудов, через 2–3 недели – значительное снижение количества вновь образованных сосудов. Таким образом, основным эффектом анти-VEGF терапии заключается в остановке неоваскуляризации, что соответственно ведет к снижению отека сетчатки, восстановлению кровоснабжения и остроты зрения у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки.



ОКТ-ангиография пациента с тромбозом ветви центральной вены сетчатки до (А) и через 8 суток после анти-VEGF терапии (В). Отмечается положительная динамика в виде частичного запустевания и разрежения новообразованных сосудов

Итак, нами проанализирован результат лечения пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки, продемонстрирована эффективность применения анти-VEGF терапии в виде снижения интенсивности неоваскуляризации, макулярного отека, что выразилось в более выраженном восстановлении остроты зрения и снижении инвалидизации пациентов.

Ключевая роль в индукции неоваскуляризации принадлежит избыточной концентрации VEGF в ретинальной ткани. Общим для всех типов интраокулярной неоваскуляризации является неполноценность новообразованных сосудов, заключающаяся в отсутствии эндотелиальной базальной мембраны, вследствие чего в сосудистой стенке имеются множественные фенестры, приводящие к транссудации, экссудации и геморрагии. Подобные изменения характерны и для любого раневого или воспалительного процесса, когда есть нарушение целостности ткани. Вслед за повреждением (альтерацией) следует экссудативная реакция, а далее начинается этап рубцевания — еще один универсальный алгоритм в организме, направленный на восстановление целостности структуры ткани путем интенсивной пролиферации соединительной ткани и сопровождающийся частичной или полной утратой специфической тканевой функции. Рубцевание как на поверхности сетчатки,

под ней, так и в самой сетчатке неизбежно сопровождается утратой функции зрения. Тем самым предназначенный для устранения ишемии компенсаторный механизм интраокулярной неоваскуляризации становится губительным с точки зрения функциональной состоятельности органа [22]. В литературе встречаются данные обширных рандомизированных исследований с доказанной эффективностью патогенетической анти-VEGF терапии макулярного отека (интравитреальное введение ранибизумаба), возникшего из-за окклюзии вен сетчатки [23–25]. Однако остается ряд нерешенных вопросов, связанных с дозой вводимого препарата и влиянием различных сопутствующих заболеваний. В ряде случаев у пациентов с гипертоническим ангиосклерозом происходит повышение внутрисосудистого давления за счет нарушения микроциркуляции, что приводит к повреждению гематоретинального барьера и повышению проницаемости сосудов [26, 27]. Длительно неконтролируемая артериальная гипертензия вызывает еще более значимые нарушения в микроциркуляторном русле. Большинство пациентов страдают гипертонической болезнью, что следует учитывать в дальнейших исследованиях [28].

Таким образом, современная антиангиогенная терапия является инвазивной – единственным способом доставки ингибиторов ангиогенеза в безопасных и эффективных дозах в настоящее время служит интравитреальная инъекция. Несмотря на небольшое количество офтальмологических осложнений и побочных эффектов, подавляющее большинство из них обусловлено необходимостью хирургического внедрения внутрь глазного яблока. Решением этой проблемы может стать создание в будущем инсталляционных или других лекарственных форм ингибиторов ангиогенеза. Несмотря на эффективность, антиангиогенная терапия не является радикальным методом лечения. Время действия введенного внутрь глаза ингибитора ангиогенеза ограничено временем его выведения из глазного яблока, после чего патогенетический механизм заболевания нередко возобновляется. Это приводит к необходимости многократного повторения процедуры интравитреального введения антиангиогенного препарата, что увеличивает риск осложнений и создает дополнительное ухудшение качества жизни пациента [29, 30].

Выводы

1. Применение антиангиогенной терапии при тромбозе вен сетчатки по ишемическому типу позволяет быстрее добиться уменьшения толщины сетчатки по сравнению со стандартным методом лечения как в ранние, так и в поздние сроки заболевания.
2. Проведение анти-VEGF терапии приводит к нормализации цитокинового баланса, в частности отмечаются нормализация фракций TGF в слезной жидкости и нормализация показателей гемодинамики глаза.
3. При изучении патогенеза тромбоза вен сетчатки установлена ключевая роль

неоангиогенеза как механизма, запускающего каскад патологических механизмов, в связи с чем применение антиангиогенной терапии является обоснованным.

Список литературы

1. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H., Wong T.Y. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. no.2. P. 313-319. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
2. Bradshaw S.E., Gala S., Nanavaty M., Shah A., Mwamburi M., Kefalas P. Systematic literature review of treatments for management of complications of ischemic central retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmology*. 2016. Vol. 16. P. 104. DOI: 10.1186/s12886-016-0282-5.
3. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Назарова Н.С., Мелехина Е.Е. Антиангиогенная терапия неоваскулярных заболеваний макулярной области (отдаленные результаты) // *Вестник офтальмологии*. 2016. Т. 132. №.1. С. 76-84. DOI: 10.17116/oftalma2016132176-84.
4. Бобыкин Е.В. Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации // *Вестник офтальмологии*. 2014. Т. 130. № 4. С. 88-96.
5. Гаджиева Б.К. Неоваскулярные заболевания глаза: иммунологические механизмы развития и возможности антиангиогенной терапии // *Офтальмологические ведомости*. 2016. Т. 9. № 4. С. 58-67. DOI: 10.17816/OV9458-67.
6. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А., Рамазанова К.А. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке // *Вестник офтальмологии*. 2018. Т. 4. № 134. С. 3-10. DOI: 10.17116/oftalma20181340413.
7. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Плюхова А.А., Нуриева Н.М., Фомин А.В. Изменения центральной зоны глазного дна при ретинальных венозных окклюзиях по данным оптической когерентной томографии-ангиографии // *Вестник офтальмологии*. 2016. Т. 5. №.132. С. 15-22. DOI: 10.17116/oftalma2016132515-22.
8. Gerding H., Monés J., Tadayoni R., Boscia F., Pearce I., Priglinger S. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *The British Journal of Ophthalmology*. 2015. Vol. 99. no.3. P. 297-304. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305041.
9. Reshak J., Reshak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eyes Res*. 2008. Vol. 33. P. 111-131. DOI: 10.1080/02713680701851902.

10. Mohamed Q., McIntosh R.L., Saw S.M., Wong T.Y. Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114. P. 507–519,524. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.11.011.
11. Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Никулич И.Ф., Васильева М.А., Гусаревич О.Г. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека. От теории к клинической практике // *Вестник офтальмологии*. 2018. Т. 2. № 134. С. 12-22. DOI: 10.17116/oftalma2018134212-22.
12. Мошетьова Л.К., Сычев Д.А., Османова Э.Р., Туркина К.И. Роль генетических маркеров в персонализации антиангиогенной терапии экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации // *Вестник офтальмологии*. 2017. Т. 6. № 133. С. 120-125. DOI: 10.17116/oftalma20171336120-125.
13. Demir M., Dirim B., Acar Z., Sendul Y., Oba E. Comparison of the effects of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014. Vol. 62. no. 3. P. 279-283. DOI: 10.4103/0301-4738.105769.
14. Senturk F., Ozdemir H., Karacorlu M., Karacorlu S.A., Uysal O. Retinal sensitivity improvement after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2013. Vol. 61. no. 1. P. 3-7. DOI: 10.4103/0301-4738.105048.
15. Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбенив И.О., Ципящук А.Ф., Андрейченко О.А., Гилева Е.В., Васильева Т.В., Захарова Н.Б. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. Т. 13. № 2. С. 383-388.
16. Mykhaylichenko V.Y., Kubyshkin A.V., Samarin S.A., Fomochkina I.I., Anisimova L.V. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016. Vol. 23. no. 2. P. 95-104. DOI: 10.1016/j.pathophys.2016.04.002.
17. Fong A.H., Lai T.Y. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clinical Interventions in Aging*. 2013. Vol. 8. P. 467-483. DOI: 10.2147/CIA.S36811.
18. Mansour A.M., Ghadban S.I., Yunis M.H., Sabban M.E. Ziv-aflibercept in macular disease. *The British Journal of Ophthalmology*. 2015. Vol. 99. no. 8. P. 1055-1059. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306319.
19. Campochiaro P.A., Clark W.L., Boyer D.S. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study.

Ophthalmology. 2015. Vol. 122. no. 3. P. 538-544. DOI: 10.1016/j.opthta.2014.08.031.

20. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Сорокин П.А. Резистентность к анти-vegf-терапии при экссудативной возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. 2017. Т. 4. № 133. С. 103-108. DOI: 10.17116/oftalma20171334103-108.

21. Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний // Клиническая офтальмология. 2015. № 11. С. 32-37.

22. Li J., Paulus Y.M., Shuai Y., Fang W., Liu Q., Yuan S. New Developments in the Classification, Pathogenesis, Risk Factors, Natural History, and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. Journal of Ophthalmology. 2017. P. 4936924. DOI: 10.1155/2017/4936924.

23. Hikichi T., Higuchi M., Matsushita T., Kosaka S., Matsushita R., Takami K., Ohtsuka H., Kitamei H., Shioya S. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. The British Journal of Ophthalmology. 2014. Vol. 98. no. 2. P. 195-199. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303121.

24. Gallego-Pinazo R., Dolz-Marco R., Marín-Lambies C., Díaz-Llopis M. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Macular Edema following Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology and Eye Diseases. 2012. Vol. 4. P. 15-21. DOI: 10.4137/OED.S7264.

25. Song W., Xia X. Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. BMC Ophthalmology. 2015. Vol. 15. P. 31. DOI: 10.1186/s12886-015-0017-z.

26. Yoo S.J., Kim J.H., Lee T.G., Kim J.W., Cho S.W., Han J.I. Natural Short-term Course of Recurrent Macular Edema Following Intravitreal Bevacizumab Therapy in Branch Retinal Vein Occlusion. Korean Journal of Ophthalmology: KJO. 2017. Vol. 31. no. 2. P. 95-101. DOI: 10.3341/kjo.2017.31.2.95.

27. Phipps J.A., Clermont A.C., Sinha S., Chilcote T.J., Bursell S.-E., Feener E.P. Plasma kallikrein mediates angiotensin at1 receptor stimulated retinal vascular permeability. Hypertension (Dallas, Tex: 1979). 2009. Vol. 53. no. 2. P. 175-181. DOI:10.1161/hypertensionaha.108.117663.

28. Hayreh S.S. Ocular vascular occlusive disorders: Natural history of visual outcome. Progress in retinal and eye research. 2014. P. 1-25. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.04.001.

29. Pożarowska D., Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. Central-European Journal of Immunology. 2016. Vol. 41. no. 3. P. 311-316. DOI: 10.5114/ceji.2016.63132.

30. Hanhart J., Rozenman Y. Comparison of Intravitreal Ranibizumab, Aflibercept, and Dexamethasone Implant after Bevacizumab Failure in Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Occlusions. Ophthalmologica. 2017. Vol. 238. P. 110-118. DOI: 10.1159/000473864.