



РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

© С. Н. Тульцева, Ю. С. Астахов

Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ В обзоре литературы представлена современная концепция посттромботического макулярного отека (МО). Даны общие характеристики и описана роль различных медиаторов воспаления в патогенезе заболевания. Анализируются данные результатов клинических исследований, направленных на изучение влияния на посттромботический МО препаратов, относящихся к группе кортикостероидов.

✧ **Ключевые слова:** окклюзия вен сетчатки; макулярный отек; интравитреальный имплантат Озурдекс.

ВВЕДЕНИЕ

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) занимает одно из лидирующих мест среди причин стойкого снижения зрения.

Уровень распространенности окклюзий ветвей ЦВС среди взрослого населения составляет 1,8 %, окклюзий ЦВС — 0,2 % [34]. По данным экспертов в мире ежегодно регистрируется 16,4 миллионов случаев заболевания [52].

Лечение окклюзий вен сетчатки и последствий, вызванных заболеванием, требует значительных средств и является серьезной социально-экономической проблемой. Так, по данным исследования Smiddy W.E. et al. (2011) на лечение одного пациента с окклюзией ЦВС в США затрачивается от 1572 до 25 566 \$ США. При этом наилучшие результаты (прибавка остроты зрения в течение года на 2,2 строки) достигается именно с помощью самых высокотехнологичных методик — интравитреальных инъекций ранибизумаба и обладающих пролонгированным действием кортикостероидов [55].

Стоимость лечения в первую очередь зависит от медикаментов, сложности и частоты необходимых процедур, а также кратности требующихся исследований и осмотров. В связи с этим будущее будет принадлежать методам, позволяющим добиться максимально-стойкого лечебного эффекта, не вызывающих осложнений и в связи с этим не требующих постоянного динамического наблюдения за больным.

Условно все методы лечения ОВС можно подразделить на две группы: борьба с главной причиной основных клинических проявлений — тромбозом вены и воздействие непосредственно на основной симптом — макулярный отек. К первой группе относят все варианты тромболитической терапии, ко второй — лечение ингибиторами ангиогенеза, стероидами и лазеркоагуляцией сетчатки.

МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК

Макулярный отек (МО) является неспецифическим признаком многих заболеваний глазного яблока и клинически проявляется безболезненным снижением центрального зрения на одном глазу. Гистологически МО представляет собой скопление жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях сетчатки, а также отеком клеток Мюллера.

Жидкость скапливается в расширенных межклеточных пространствах сетчатки (иногда связанных с внутриклеточным пространством) в макулярной области.

Согласно имеющейся классификации макулярный отек подразделяется на диффузный, кистозный и фокальный.

Кистозный и диффузный отек макулы чаще связаны с общим просачиванием жидкости из расширенных парафовеальных капилляров сетчатки. Эти виды отека характерны для посттромботической ретинопатии.

Фокальный МО вызывается очаговыми сосудистыми нарушениями: микроаневризмами, интравитреальными сосудистыми аномалиями и др. Считается, что он более характерен для диабетической ретинопатии.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Макулярный отек является основным и практически постоянным клиническим признаком ОВС. У 18–41 % пациентов с окклюзией ветви ЦВС в течение первых трех месяцев наблюдается полная резорбция МО [53], однако примерно в 15 % случаев он сохраняется более года [52]. При неишемической окклюзии ЦВС МО сохраняется более 15 месяцев в 30 % случаев, а при нарушении капиллярной перфузии — в 70 % случаев [40].

Патогенез отека сложен, многогранен и, несмотря на множество исследований, не достаточно понятен [23, 37].

Schröder S. с соавт., выполнив ряд экспериментальных исследований, впервые описали внутрисосудистые изменения, характерные для ранней стадии ОВС. Первой реакцией на повреждение эндотелия вен является — пристеночное стояние (роллинг) лейкоцитов [54]. Этому способствует повышенная экспрессия таких молекул адгезии как ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, Р-селектин и т.п [41, 47]. Адгезия лейкоцитов приводит к дальнейшей потере эндотелиальных клеток, нарушению внутреннего гематоретинального барьера и как итог — выходу элементов крови за пределы пораженного сосуда [24, 35, 64]. На поверхности сетчатки скапливаются нейтрофилы и моноциты. При этом наибольшая плотность воспалительных клеток наблюдается во круг диска зрительного нерва и макулы [28].

Активированные макрофаги являются главным источником ряда провоспалительных цитокинов, а также сосудистого эндотелиального фактора роста. Вступая между собой в сложные взаимодействия (цитокиновые сети) цитокины способны изменять проницаемость сосудов за счет фосфорилирования белков межклеточных контактов, таких как occludin и zonula occluden-1, отвечающих за непроницаемость мембран [15].

Изменения внутреннего гематоретинального барьера, вызванные цитокинами являются основной причиной макулярного отека при ОВС [46]. В связи с этим именно цитокины являются главными предикторами ретинального отека при тромбозе вен.

Концентрация каких цитокинов в стекловидном теле коррелирует с тяжестью окклюзий, длительностью и выраженностью макулярного отека?

По этому поводу существует несколько мнений. Суммируя результаты большого количества исследований, выполненных в этом направлении можно выделить основные провоспалительные факторы: интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли (TNF- α), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) [63].

Существует предположение, что основная роль в патогенезе отека сетчатки принадлежит VEGF. Однако многие офтальмологи с этим не согласны, утверждая, что этот постулат верен только в отношении заболеваний, сопровождающихся выраженной ишемией сетчатки.

В связи с тем, что количество VEGF в стекловидном теле соответствует количеству других цитокинов, можно предположить, что он инициирует каскад этих факторов или наоборот его выброс зависит от ко-

личества цитокинов [11]. При тяжелых гипоксических состояниях (пролиферативная диабетическая ретинопатия, ишемическая окклюзия вен сетчатки) VEGF может играть самостоятельную роль. Это связано с тем, что в отличии от других цитокинов его источником являются не только макрофаги, но и ряд других клеток: пигментный эпителий сетчатки, клетки Мюллера, астроциты, перициты и эндотелиоциты. Выработка VEGF может активироваться гипоксия-индуцированным фактором при ишемии независимо от воспаления [14, 27, 30, 49, 56].

Рассмотрим основные характеристики цитокинов, участвующих в патогенезе макулярного отека при ОВС.

Интерлейкин 1 (Interleukin-1, IL-1) — цитокин, медиатор воспаления и иммунитета, синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, эндотелием сосудов, кератиноцитами кожи, стимулированными В-клетками и фибробластами. IL-1 оказывает воздействие на многие органы и системы. Клетками-мишенями этого цитокина являются иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласты и др. Он *стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы*, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, повышает фагоцитоз, гемопоэз, *проницаемость сосудистой стенки*, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулирует продукцию АКТГ.

Ряд исследований показал значительное увеличение концентрации IL-1 α в стекловидном теле пациентов с окклюзиями вен сетчатки. Так по данным Funk M с соавт. (2009) у пациентов с окклюзией ветви ЦВС данный цитокин определяется в концентрации 39,3 pg/ml, а при окклюзии ЦВС — 42,2 pg/ml, в норме же его выявить не удастся. Уровень IL-1 при ОВС коррелирует с давностью заболевания и степенью выраженности ишемии сетчатки [15].

Интерлейкин-6 (Interleukin-6, IL-6) — один из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении. Он оказывает разнообразное и очень существенное влияние на многие органы и системы. При воспалении цитокины секретируются последовательно: сначала фактор некроза опухоли- α (TNF- α), позже IL-1 и IL-6. Затем IL-6 начинает подавлять секрецию TNF- α и IL-1, активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса. В этом смысле IL-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин.

Источниками IL-6 являются не только моноциты, макрофаги, лимфоциты, эндотелиоциты, астроциты и клетки микроглии, но также многие клетки, не имеющие прямого отношения к иммунной системе.

Повышение продукции IL-6 часто связывают с повреждением тканей при травмах или обширных хирургических операциях, ишемии, ожогах, злокачественных опухолях, воздействии ядов и асептических раздражителей, инфекциях, иммунных реакциях гиперчувствительности и аутоиммунных заболеваниях.

IL-6 — один из главных медиаторов таких клинических и лабораторных проявлений повреждения тканей, как лихорадка, кахексия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение в крови уровня белков острой фазы воспаления и снижение уровня альбумина [58].

Содержание IL-6 в сыворотке крови больных с венозной тромбемболией значительно выше, чем у здоровых людей. Это косвенно свидетельствует о возможной роли данного цитокина в развитии тромбоза. Однако причинно-следственная связь между воспалением и тромбозом в настоящее время изучена недостаточно.

Повышение уровня IL-6 может являться «ответом острой фазы» на гипоксию тканей. При этом этот цитокин, являясь одним из главных медиаторов воспаления, может сам являться прокоагулянтным фактором и участвовать в различных процессах: пролиферации, дифференцировке клеток и апоптозе. Повышение концентрации IL-6 может играть важную роль в посреднической активации коагуляции, и вызывать сбой в системе фибринолиза при тромбозах [36].

Повышенное содержание IL-6 в камерной влаге и стекловидном теле регистрируется при многих сосудистых заболеваниях глаза: пролиферативной диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, окклюзии вен сетчатки и посттромботической ретинопатии, осложненной неоваскуляризацией. Что же является источником или источниками IL-6 в глазном яблоке?

В эксперименте было показано, что многие ткани глаза способны выделять данный цитокин в пробирке и в естественных условиях: культура эпителиальных, стромальных и эндотелиальных клеток роговицы, клетки радужной оболочки и цилиарного тела, индуцированные ишемией клетки пигментного эпителия сетчатки, индуцированные гипоксией и цитокин-стимулированные сосудистые эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов. Воспалительные клетки, особенно тучные клетки, как известно, способны стимулировать секрецию IL-6 из лейкоцитов и эндотелиальных клеток сосудов при ишемических и воспалительных состояниях.

Отмечено, что наибольшая концентрация всех цитокинов и в частности IL-6 в жидких средах глаза определяется у лиц с посттромботической ретинопатией, осложненной неоваскуляризацией, то есть при выраженном ишемическом процессе.

Однако имеется корреляция и с площадью поражения сетчатки. Так наибольшая концентрация IL-6 наблюдается у лиц с окклюзией ЦВС ($64,7 \text{ ng/ml SD} \pm 115,8$), далее следует гемисферический тромбоз ЦВС ($59,9 \text{ ng/ml SD} \pm 97,5$) и меньше всего IL-6 выявляется у лиц с окклюзией ветви ЦВС ($23,2 \text{ ng/ml SD} \pm 48,8$). При всех ОВС показатели IL-6 отличаются от нормы ($6,2 \pm 3,4 \text{ ng/ml}$) [30].

Фактор некроза опухоли (TNF- α , tumor necrosis factor) — внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, образующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину и функционирование эндотелия. В высокой концентрации TNF- α способен повреждать клетки эндотелия и *увеличивать микроваскулярную проницаемость, вызывает активирование системы гемостаза и комплемента*, за которым следует аккумуляция нейтрофилов и внутрисосудистое микротромбообразование (ДВС-синдром).

В настоящее время нет четких доказательств того, что уровень TNF- α в стекловидном теле напрямую влияет на появление и хронизацию макулярного отека при ОВС [6]. Однако публикации, описывающие уменьшение макулярного отека в ответ на подкожную инъекцию этанерцепта и инфликсимаба (анти-TNF- α препараты) дают основания предполагать, что роль TNF- α в патогенезе МО достаточно весома [13, 25, 26, 61].

TNF- α способен активировать макрофаги, находящиеся на поверхности внутренней пограничной мембраны сетчатки [17] и тем самым увеличивать экспрессию VEGF этими клетками [50].

Снижение количества макрофагов и VEGF на фоне терапии анти-TNF- α препаратами доказывает, что при данном виде лечения уменьшение проницаемости сосудов сетчатки связано не с прямым действием препарата, а опосредованно — за счет уменьшения экспрессии VEGF и других провоспалительных белков [8].

В настоящее время разработаны несколько ингибиторов TNF- α : химерные (инфликсимаб) и человеческие моноклональные антитела к TNF- α (адалимумаб и этанерцепт) [1, 2, 60].

Инфликсимаб конкурентно ингибирует связывание TNF- α и TNF- β с мембранным рецептором, отменяя тем самым биологический эффект цитокина [59]. Разрабатываются формы лекарственных средств анти-TNF- α препаратов для интравитреального введения. Также ведутся разработки комбинированных ингибиторов, блокирующих действия сразу двух цитокинов VEGF и TNF- α .

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) — это сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза.

Экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и IL-1. Кроме того, уровень VEGF зависит от pH, давления и концентрации кислорода в окружающих тканях.

VEGF, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их, влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка). Указанные рецепторы экспрессируются эндотелиоцитами кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию.

Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов — капилляров, вен и артерий.

VEGF увеличивает проницаемость мелких кровеносных сосудов. Повышенная проницаемость ведет к просачиванию белков плазмы через стенку сосуда и формированию экстравазального фибринового геля. Этот гель представляет собой подходящую среду для роста клеток эндотелия.

Наибольшая концентрация VEGF наблюдается при окклюзии ЦВС. Количество VEGF при окклюзии ветвей ЦВС значимо меньше [48].

Моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) моноцит-специфический хемоаттрактант. Главным источником MCP-1 являются макрофаги, активированные широким спектром таких цитокинов, как IL-6, TNF-α и IL-1β.

MCP-1 активирует клетки, и проявляет хемотаксические свойства. За счет этого происходит избирательная регуляция перемещения лейкоцитов, как у поверхностного эндотелия, так и в тканях. Экспериментально доказано, что в условиях длительной гипоксии сетчатки концентрация MCP-1, увеличивается и это состояние сопровождается выраженным лейкостазом, лейкоцитарной инфильтрацией внутренних слоев сетчатки и повреждением ганглиозных клеток и других нейронов [20].

Количество MCP-1 в стекловидном теле при диабетической и посттромботической ретинопатиях коррелирует с выраженностью ишемии и является предиктором пролиферативных процессов [31, 42].

Наибольшая концентрация хемоаттрактанта наблюдается при окклюзии центральной вены сетчатки ($1015,8 \pm 970,1$ pg/ml), затем следуют окклюзия гемицентральной ($938,8 \pm 561,1$ pg/ml) и основной ветвей ЦВС ($602,6 \pm 490,3$ pg/ml). В стекловидном теле лиц, не имеющих сосудистых заболеваний сетчатки, количество MCP-1 обычно не превышает 253 ± 74 pg/ml. Если зависимость между количеством IL-6, VEGF и площадью поражения сетчатки существует только в острый период заболевания, то разница в содержании MCP-1 при различных вариантах окклюзии ретинальных вен прослеживается даже спустя 7 месяцев от начала заболевания. Это дает возможность предполагать, что MCP-1 является маркером воспаления [31].

ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

В настоящее время для лечения макулярного отека, развившегося в результате окклюзии центральной вены сетчатки рекомендовано использовать лишь два лекарственных средства — Lucentis® (Ranibizumab, NovartisPharma) и Ozurdex® (AllerganInc., США). Лазерную коагуляцию сетчатки по типу «решетки» целесообразно выполнять лишь в случае окклюзии ветви ЦВС (рис. 1) [12].

АНТИ-VEGF-ПРЕПАРАТЫ

Фармакологическое ингибирование VEGF является новым перспективным направлением в лечении заболеваний, сопровождающихся МО. Существуют три основных механизма ингибирования ангиогенеза: ингибирование VEGF путем прямого связывания, ингибирование синтеза VEGF и ингибирование VEGF-сигналикации.

При ингибировании лиганда-VEGF с помощью антител к VEGF (анти-VEGF препараты) происходит связывание VEGF, устраняется его свободно циркулирующая фракция и предотвращается ее связывание с рецепторами.

Целенаправленное воздействие на это звено с помощью антител имеет несколько преимуществ: специально разработанные антитела высоко специфичны и связываются только с VEGF ингибируя его, антитела могут подавлять активность VEGF в отношении всех рецепторов, с которыми взаимодействует данный лиганд. Вследствие этого, прицельно воздействуя на VEGF, можно ингибировать все его проангиогенные эффекты, опосредованные через рецепторы, с которыми он связывается [43].

Одним из первых препаратов, ингибирующих активность VEGF стал Pegaptanib (Macugen, VEGF Pharmaceuticals и Pfizer). Macugen — олигонуклео-



Рис. 1. Алгоритм лечения окклюзии центральной вены сетчатки

ОЗ — острота зрения

тидный аптамер, ингибирующий биологическую активность VEGF165.

В 2004 г. на фармакологическом рынке появился препарат Avastin™ (Bevacizumab, Genentech/Roche). Avastin представляет собой полноразмерное антитело против всех изоформ VEGF. Препарат активно используется в онкологии для лечения рака толстого кишечника и прямой кишки. В офтальмологии бевацизумаб используется «off-label».

Другой препарат — Lucentis® (Ranibizumab, NovartisPharma), также представляет собой антиген-связывающий фрагмент мышинового антитела к VEGF-A. В отличие от Bevacizumab, имеющего два связывающих домена, Lucentis имеет только один домен, не смотря

на это сродство к VEGF-A у препарата выражено больше, чем у Avastin. Препарат зарегистрирован в России как средство для лечения хориоидальной неоваскуляризации, связанной с ВМД и как средство борьбы с макулярным отеком, возникшим в результате диабетической ретинопатии и ОВС [4, 7, 16].

В настоящее время проходят завершающую стадию клинические исследования, посвященные изучению рекомбинантного белка VEGF-Trap (Aflibercept (VEGF Trap-Eye), BayerHealthCare). VEGF-Trap отличается от Ranibizumab и Bevacizumab более высоким сродством ко всем изоформам VEGF-A. Препарат представляет собой ловушку для биологически активных форм VEGF. В отличие от Avastin (период

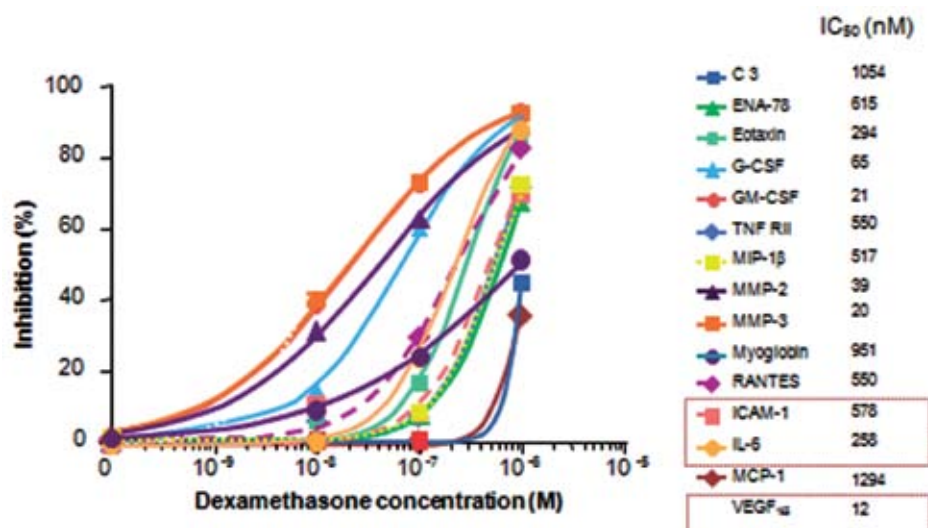


Рис. 2. Ингибирование различных медиаторов воспаления при применении различных доз дексаметазона [Nehmé A., 2008]

полураспада составляет 17–21 день) и *Lucentis* (период полураспада 28–30 дней) продолжительность связи *VEGF-Trap* с молекулой VEGF достигает 150 дней, что увеличивает интервалы между интравитреальными инъекциями препарата [52].

Наука не стоит на месте и с 2007 г. ведутся разработки нового лекарственного средства *Bevasiranib* (AcuityPharmaceuticals), представляющего собой синтетические малые молекулы РНК (siRNA), обеспечивающие «молчание» гена, отвечающего за синтез VEGF. Однако препарат пока далек от совершенства и обладает целым рядом нежелательных побочных эффектов.

Помимо очевидных положительных эффектов от использования анти-VEGF-препаратов, таких как быстрое улучшение зрительных функций, уменьшение толщины макулярного отека, эффект ангиогенеза и др. существуют и нежелательные действия, связанные с подавлением VEGF. Известно, что VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров и обладает нейропротективным эффектом при ишемии сетчатки [29]. В связи с этим не ясно насколько оправдано использование анти-VEGF-препаратов при ишемических формах ОВС [51]. Не дают ответа на этот вопрос и проведенные клинические исследования.

КОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Основной причиной посттромботического макулярного отека является нарушение функции внутреннего гематоретинального барьера, вызванного повышенной экспрессией VEGF и других медиаторов воспаления. Самым мощным противовоспалительным эффектом, связанным с быстрым подавлением выработки практически всех цитокинов обладают препараты из группы кортикостероидов [9, 10, 19, 21, 22, 32, 45].

При интравитреальном введении дексаметазона ингибируется практически 80 % MCP-1, на 70 % уменьшается секреция IL-8. Существенно ингибируется выработка TNF- α и еще 17-ти медиаторов воспаления HRMPs. Особое влияние оказывается на IL-1, VEGF165, ICAM-1, IL-6 и др. (рис. 2).

В офтальмологии используют целый ряд лекарственных средств, являющихся кортикостероидами. К ним относят триамцинолона ацетонид *Kenalog-40* (KRKA, Словения), *Trivaris* (AllerganInc., США), препараты, содержащие дексаметазон (*Ozurdex*, AllerganInc., США) и лекарственные вещества действующим началом которых является синтетических стероид флуоцинолона ацетонида (*Retisert*, BauschandLomb, США, *Iluvien*, AlimeraSciences, США, *I-vation*, SurModics, США, *Verisome*, IconBioscienceInc., США). Эти препараты имеют различные показания к при-

менению. Это связано и с дозой стероида, и с длительностью терапевтического воздействия, и с количеством и тяжестью побочных эффектов.

Лекарствами, официально зарегистрированными для лечения посттромботического макулярного отека, являются только «Trivaris» и «Ozurdex». Первый из них прошел клинические исследования, одобрен FDA, но в настоящее время используется только в США. Второй — с успехом применяется в США и странах Европейского Содружества. В ближайшее время ожидается его появление на фармакологическом рынке России.

Используя данные доказательной медицины, остановимся на основных особенностях применения стероидных препаратов в лечении посттромботического МО.

ТРИАМЦИНОЛОН АЦЕТОНИД

В феврале 2009 года закончилась завершающая фаза многоцентрового рандомизированного исследования SCORE, организованного с целью оценки эффективности и безопасности применения интравитреальных инъекций триамцинолона ацетонида (ТА) для лечения МО, возникшего на фоне окклюзии центральной вены сетчатки и ветви ЦВС.

В исследовании приняли участие 628 пациентов с различными вариантами венозной окклюзии (окклюзия ЦВС и ветви ЦВС, а также гемиретинальная венозная окклюзия). Давность заболевания не превышала 24 месяцев, допустимая острота зрения колебалась в пределах от 0,05 до 0,5. Толщина сетчатки в макулярной зоне ≥ 250 мкм.

Пациенты с окклюзией ветви ЦВС (411 человек) были разделены на три равные группы: группа контроля (выполнялась ЛКС по типу «решетки»), группа, получавшая интравитреальные инъекции 1 мг ТА и группа, получавшая 4 мг ТА. Пациенты с окклюзией ЦВС (217 человек) также делились на аналогичные группы, но группа контроля не получала лечения, в ней лишь проводилось наблюдение за естественным течением заболевания.

Всем пациентам 2-й и 3-й групп вводился препарат «Trivaris», не содержащий бензилового спирта, вызывающего негативное воздействие на сетчатку. В течение первых 12 месяцев наблюдения пациенты 2-х и 3-х групп получили в среднем по 2 интравитреальные инъекции ТА.

В группе окклюзий ветви ЦВС через 12 месяцев острота зрения в равной степени повысилась у 29 % больных группы контроля, 26 % — второй и 27 % — третьей групп. Разница была не значимой, а количество нежелательных явлений явно превалировало в группе пациентов, получавших инъекции ТА.

Другие данные были получены в группе окклюзий ЦВС. Через 12 месяцев после начала лечения острота зрения превышала 0,2 у 6,8 % пациентов группы контроля, 26,5 % пациентов получивших инъекцию 0,1 мг ТА и 25,6 % больных получивших ТА в дозе 0,4 мг. Таким образом, использование ТА увеличивало шанс улучшить остроту зрения практически в 5 раз. Однако при использовании 4 мг ТА была отмечена самая высокая частота развития катаракты и офтальмогипертензии. За 12 месяцев наблюдения прогрессирование катаракты было отмечено у 18 % больных из группы контроля, 26 % больных, получивших инъекцию 1 мг ТА и 33 % — 4 мг ТА.

Офтальмогипертензия наблюдалась соответственно в 8 %, 20 % и 35 % случаев [57, 62]. Риск развития инфекционного эндофтальмита не превышал 0,05 % [3].

Не смотря на положительный эффект от введения ТА при окклюзии ЦВС, препарат не нашел широкого применения. Это связано с большим количеством нежелательных побочных эффектов. Часть из них вполне объяснима и является дозозависимой. Вторая же часть — связана с токсическим влиянием растворимых и нерастворимых фракций ТА на сетчатку. При непосредственном контакте ТА с сетчаткой наблюдается апоптоз и некроз клеток ПЭС. Этот эффект усиливается при наличии в препарате бензилового спирта (Kenalog®-40 INJECTION triamcinolone acetonide injectable suspension, USP) и может привести к развитию так называемого «стерильного эндофтальмита».

ОЗУРДЕКС

Дексаметазон является одним из самых сильных кортикостероидов и по своей мощности значительно превосходит ТА. Из-за короткого периода полураспада в стекловидном теле (около 3 часов) препарат не целесообразно использовать в виде растворов [33, 38, 44].

Чтобы обеспечить высокую концентрацию кортикостероида, а также длительный терапевтический эффект был создан интравитреальный имплантат «Ozurdex», содержащий 700 мкг дексаметазона. Имплантат представляет из себя биоразлагаемый полимер (распадается до диоксида углерода и воды),

способный дозированно выделять дексаметазон в течение 6 месяцев. Затем имплантацию можно повторять. Процедура представляет собой интравитреальную инъекцию с использованием специального одноразового аппликатора, содержащего интравитреальный имплантат.

В настоящее время закончены крупномасштабные исследования, доказывающие эффективность и безопасность использования Ozurdex для лечения МО, возникшего в результате ОВС. Препарат одобрен FDA и уже с успехом применяется в США и странах, входящих в Евросоюз.

Опыта использования интравитреального имплантата Ozurdex в России еще нет. Однако мы имеем возможность ознакомиться с результатами III фазы клинического исследования GENEVA, опубликованных в зарубежных периодических изданиях [18].

В исследовании приняло участие 1256 пациентов, имевших в анамнезе ОВС. Критерием отбора являлись: давность макулярного отека (от 6 недель до 12 месяцев — для окклюзии ветви ЦВС и от 6 недель до 9 месяцев для окклюзии ЦВС), острота зрения в пределах от 0,1 до 0,4 и толщина сетчатки в макулярной зоне не менее 300 мкм. Путем рандомизации пациенты были разделены на три равные группы. Первая группа являлась контрольной, в ней проводилась имитация имплантации, второй группе — интравитреально вводился имплантат, содержащий 0,35 мг, а третьей группе — 0,7 мг дексаметазона. На 60, 90 и 180 день выполнялось исследование зрительных функций, измерение толщины сетчатки, биомикроскопия с целью оценки состояния хрусталика и тонометрия.

На 180-й день острота зрения превышала 0,2 у 23 % больных группы контроля, 40 % больных, в лечении которых использовался интравитреальный имплантат, содержащий 0,35 мг дексаметазона и 41 % пациентов, получивших 0,7 мг кортикостероида. Динамика изменения остроты зрения в группе больных, получивших «Ozurdex-0,7 мг», в сравнении с группой контроля представлена в таблице 1.

Что касается динамики толщины сетчатки, то эффект от использования стероида сохранялся не менее 90 дней (-85 ± 173 мкм в группе контроля;

Таблица 1

Динамика улучшения остроты зрения на 10–14 букв относительно начального значения

День наблюдения	Количество глаз (%)			
	30	60	90	180
Доза препарата	0,7 мг	0,7 мг	0,7 мг	0,7 мг
≥ 10 букв	44 %**	51 %**	44 %**	37 %**
≥ 11 букв	40 %**	47 %**	40 %**	32 %
≥ 12 букв	34 %**	42 %**	34 %**	30 %**
≥ 13 букв	29 %**	38 %**	30 %**	27 %**
≥ 14 букв	24 %**	33 %**	27 %**	25 %**
Достоверность различий с группой контроля: * — $p < 0,5$, * — $p < 0,01$				

— 177 ± 197 мкм и -208 ± 201 мкм в группах, с выполненной имплантацией 0,35 и 0,7 мг дексаметазона соответственно). Разница в показателях группы контроля и групп наблюдения была достоверной ($p < 0,001$). Далее наблюдалось постепенное уменьшение противоотечного действия и на 180 день данные ОКТ во всех трех группах практически не отличались.

Количество больных с ВГД, превышающим исходный уровень на 10 мм рт. ст. на 60 день после имплантации составлял 26,6 % случаев. Офтальмогипертензия была транзиторной и хорошо купировалась гипотензивными препаратами. К 180 дню частота случаев повышения ВГД в трех группах различалась незначительно (0,7 % — контроль; 3,9 % — 0,35 мг и 4 % — 0,7 мг дексаметазона).

Прогрессирование катаракты к 180 дню наблюдения было выявлено у 4,5 % больных в первой группе и 4,1 % и 7,3 % больных 2-й и 3-ей групп (разница не достоверная). Необходимость хирургического лечения катаракты возникла только у трех человек (по одному из каждой группы). Случаев других нежелательных явлений (эндофтальмитов и т. п.) отмечено не было.

Так как наилучшие результаты лечения были достигнуты именно при использовании интравитреального имплантата, содержащего 0,7 мг дексаметазона именно эта доза была одобрена FDA для лечения МО, вызванного ОВС. В рекомендациях указано, что при необходимости введение имплантата «Ozurdex» можно повторять с интервалом 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окклюзия вен сетчатки — заболевание с острым началом, но длительным течением. Развитие посттромботической ретинопатии связано с хроническим субклиническим воспалением, характеризующимся лейкостазом, повышенной экспрессией молекул адгезии и продукцией цитокинов, увеличивающих проницаемость капилляров сетчатки. Доказана связь между выраженностью МО и концентрацией в стекловидном теле таких медиаторов воспаления как IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 и VEGF.

В связи с этим, при лечении МО используются две основные группы препаратов: ингибиторы ангиогенеза и кортикостероиды. Первые воздействуют исключительно на VEGF, вторые — подавляют выработку практически всех цитокинов, в том числе и VEGF.

На каком препарате остановить свой выбор необходимо решать в каждом конкретном случае индивидуально, принимая во внимание все особенности течения заболевания.

При наличии неоваскуляризации и офтальмогипертензии, на наш взгляд, предпочтительнее использовать интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов.

При выраженной ишемии сетчатки, значительном макулярном отеке, невозможности выполнения ежемесячных интравитреальных инъекций — препаратом выбора является «Ozurdex».

В некоторых случаях, особенно это касается ишемических ОВС, терапия может быть комбинированной и включать в себя как лекарственное воздействие, так и лазеркоагуляцию сетчатки.

Сочетать при лечении одного больного инъекции анти-VEGF препаратов и инъекции Ozurdex, как показывают исследования, не целесообразно. Эффект от инъекций интравитреальных имплантатов в монотерапии не менее выражен, а в ряде случаев даже превосходит действие указанной комбинации [39].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е. Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли // РМЖ. — 2001. — № 9. — С. 7–9.
2. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Клини. Фармакол. Терапия. — 2001. — № 1. — С. 64–70.
3. Bhavsar A. R., Ip M. S., Glassman A. R. DRCRnet and the SCORE Study Groups. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials // Am. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 144(3). — P. 454–456.
4. Brown D. M., Campochiaro P. A., Singh R. P., Li Z., Gray S., Saroj N., Rundle A. C., Rubio R. G., Murahashi W. Y. CRUISE Investigators Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study // Ophthalmology. — 2010. — Vol. 117(6). — P. 1124–1133.
5. Brown D. M., Heier J. S., Clark W. L. et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPENICUS Study // Am. J. Ophthalmol. — 2012. — Dec 3. pii: S0002-9394 (12)00682-4. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.026. [Epub ahead of print].
6. Campochiaro P. A., Choy D. F., Do D. V. et al. Monitoring ocular drug therapy by analysis of aqueous samples // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — P. 2158–2164.
7. Campochiaro P. A., Heier J. S., Feiner L., Gray S., Saroj N., Rundle A. C., Murahashi W. Y., Rubio R. G. BRAVO Investigators Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study // Ophthalmology. — 2010. — Vol. 117(6). — P. 1102–1112.
8. Canete J. D., Pablos J. L., Sanmarti R. et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 1636–1641.
9. Cekic O., Chang S., Tseng J. J. et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion // Retina. — 2005. — Vol. 25. — P. 846–850.
10. Chen S. D., Sundaram V., Lochhead J., Patel C. K. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 141. — P. 876–883.

11. Cohen T., Nahari D., Cerem L. W. et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 736–741.
12. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A. et al. Management of Retinal Vein Occlusion — Consensus Document // Ophthalmologica. — 2011. — Vol. 226. — P. 4–28.
13. Diniz B., Barbosa C. P., Regatieri C. V., Rodrigues E. B. Branch retinal vein occlusion following infliximab treatment: case report // Arq Bras Oftalmol. — 2011. — Vol. 74(3). — P. 214–216.
14. Forsythe J. A., Jiang B. H., Iyer N. V. et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 // Mol Cell Biol. — 1996. — Vol. 16. — P. 4604–4613.
15. Funk M., Kriechbaum K., Prager F., Benesch T. et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab // Invest Ophthalmol. Vis Sci. — 2009. — Vol. 50(3). — P. 1025–1032.
16. Funk M., Schmidinger G., Maar N. et al. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab // Retina. — 2010. — Vol. 30. — P. 1412–1419.
17. Gandorfer A., Rohleder M., Grosselfinger S. et al. Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 139. — P. 638–652.
18. Haller J. A., Bandello F., Belfort R. et al. for the OZURDEX GENEVA* Study Group Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion // Ophthalmology. — 2010. — Vol. 117(6). — P. 1134–1146.
19. 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 Ophthalmol. — 2004. — Vol. 122. — P. 1131–1136.
20. Jo N., Wu G. S., Rao N. A. Upregulation of chemokine expression in the retinal vasculature in ischemia-reperfusion injury // Invest Ophthalmol. Vis Sci. — 2003. — Vol. 44(9). — P. 4054–4060.
21. Jonas J. B., Akkoyun I., Kamppeiter B. et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide // Eye (Lond). — 2005. — Vol. 19. — P. 65–71.
22. Jonas J. B., Akkoyun I., Kamppeiter B. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion // Eur. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 15. — P. 751–758.
23. Jonson M. W. PERSPECTIVE Etiology and Treatment of Macular Edema // Am J of Ophthalm. — 2009. — Vol. 147(1). — P. 11–21.
24. Joussen A. M., Murata T., Tsujikawa A. et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 158. — P. 147–152.
25. Kachi S., Kobayashi K., Ushida H. et al. Regression of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis // ClinOphthalmol. — 2010. — Vol. 30(4). — P. 667–670.
26. Kachi S., Kobayashi K., Ushida H. et al. Regression of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis // ClinOphthalmol. — 2010. — Vol. 4. — P. 667–670.
27. Kaneda S., Miyazaki D., Sasaki S., Yakura K. et al. Multivariate analyses of inflammatory cytokines in eyes with branch retinal vein occlusion: relationships to bevacizumab treatment // Invest Ophthalmol. Vis Sci. — 2011. — Vol. 52(6). — P. 2982–2988.
28. Kim S. Y., Johnson M. A., McLeod D. S. et al. Neutrophils are associated with capillary closure in spontaneously diabetic monkey retinas // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 1534–1542.
29. Kofoed P. K., Munch I. C., Larsen M. Profound retinal ischaemia after ranibizumab administration in an eye with ocular ischaemic syndrome // ActaOphthalmol. — 2010. — Vol. 88(7). — P. 808–810.
30. Koss M. J., Pfister M., Koch F. H. Inflammatory and Angiogenic Protein Detection in the Human Vitreous: Cytometric Bead Assay // J. Ophthalmol. — 2011. — 2011: 459251.
31. Koss M. J., Pfister M., Rothweiler F. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion // ActaOphthalmol. — 2012. — Vol. 90(2). — P. 98–103.
32. Krepler K., Ergun E., Sacu S. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema due to central retinal vein occlusion // ActaOphthalmol. Scand. — 2005. — Vol. 83. — P. 71–75.
33. Kwak H. W., D'Amico D. J. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection // Arch Ophthalmol. — 1992. — Vol. 110. — P. 259–266.
34. Laouri M., Chen E., Looman M., Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature // Eye (Lond). — 2011. — Vol. 25(8). — P. 981–988.
35. Luna J. D., Chan C. C., Derevanik N. L. et al. Blood-retinal barrier (BRB) breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis: comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1beta-mediated breakdown // J. Neurosci. Res. — 1997. — Vol. 49(3). — P. 268–280.
36. Mahemuti A., Abudurehman K., Aihemaiti X. et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism // Chin. Med. J. (Engl.). — 2012. — Vol. 125(22). — P. 3997–4002.
37. Marmor M. F. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema // Documenta Ophthalmologica. — 1999. — Vol. 97. — P. 239–249.
38. Maxwell D. P., Brent B. D., Diamond J. G., Wu L. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 1370–1375.
39. Mayer W. J., Remy M., Wolf A. et al. Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema // Ophthalmologica. — 2012. — Vol. 228(2). — P. 110–116.
40. McIntosh R. L., Rogers S. L., Lim L. et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // Ophthalmology. — 2010. — Vol. 117(6). — P. 1113–1123.
41. McLeod D. S., Lefer D. J., Merges C., Luffy G. A. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid // Am. J. Pathol. — 1995. — Vol. 147. — P. 642–653.
42. Meleth A. D., Agrón E., Chan C. C. et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy // Invest Ophthalmol. Vis Sci. — 2005. — Vol. 46(11). — P. 4295–4301.
43. Miller J. W., Le Couter J., Strauss E. C., Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor A in Intraocular Vascular Disease // Ophthalmology. — 2012. — Sep 29. pii: S0161-6420(12)00673-2. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.038. [Epub ahead of print].

44. Nabih M., Peyman G. A., Tawakol M. E., Naguib K. Toxicity of high-dose intravitreal dexamethasone // *IntOphthalmol.* — 1991. — Vol. 15. — P. 233–235.
45. Nehmé A., Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF- α -, and IL-1 β -induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes // *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* — 2008. — Vol. 49(5). — P. 2030–2038.
46. Noma H., Funatsu H., Mimura T. et al. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular edema and central retinal vein occlusion // *Acta Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 88(6). — P. 646–651.
47. Noma H., Funatsu H., Harino S. et al. Vitreous inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 55(3). — P. 248–255.
48. Noma H., Funatsu H., Mimura T., Eguchi S., Shimada K. Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion // *Ophthalmologica.* — 2012. — Vol. 227(3). — P. 146–152.
49. Pages G., Pouyssegur J. Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene—a concert of activating factors // *Cardiovasc. Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 564–573.
50. Perez-Ruiz M., Ros J., Morales-Ruiz M. et al. Vascular endothelial growth factor production in peritoneal macrophages of cirrhotic patients: Regulation by cytokines and bacterial lipopolysaccharide // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 29. — P. 1057–1063.
51. Quaggin S. E. Turning a blind eye to anti-VEGF toxicities // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122(11). — P. 3849–3851.
52. 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. — Vol. 117(2). — P. 313–319.
53. 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. — Vol. 117(6). — P. 1094–1101.
54. Schröder S., Palinski W., Schmid-Schönbein G. W. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion and neovascularization in diabetic retinopathy // *Am. J. Pathol.* — 1991. — Vol. 139. — P. 81–100.
55. Smiddy W. E. Economic considerations of macular edema therapies // *Ophthalmology.* — 2011. — Vol. 118(9). — P. 1827–1833.
56. Suzuki Y., Nakazawa M., Suzuki K. et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 55(3). — P. 256–263.
57. The SCORE Study Research Group, * Ip M. S., Scott I. U. et al. A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Observation to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 5 // *Arch Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 127(9). — P. 1101–1114.
58. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease (An edited summary of a Clinical Staff Conference held on 13 March 1996 at the National Institutes of Health, Bethesda, MD). *Ann Intern Med* 1998; 128:127–37.
59. Tracey D., Klareskog L., Sasso E. H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review // *Pharmacol Therapeut.* — 2008. — Vol. 117. — P. 244–279.
60. Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1063–1074.
61. Vergou T., Moustou A. E., Maniatis A. et al. Central retinal vein occlusion following infliximab treatment for plaque-type psoriasis // *Int. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 49(10). — P. 1215–1217.
62. Williamson T. H., O'Donnell A. Intravitreal triamcinolone acetate for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 139. — P. 860–866.
63. Yoshimura T., Sonoda Koh-Hei, Sugahara M. et al. Comprehensive Analysis of Inflammatory Immune Mediators in Vitreoretinal Diseases // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4(12). — e8158.
64. Yuuki T., Kanda T., Kimura Y., Kotajima N. et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy // *J. Diabetes Complications.* — 2001. — Vol. 15. — P. 257–259.

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF MACULAR EDEMA. MODERN TRENDS OF MEDICAL TREATMENT

Tultseva S. N., Astakhov Yu. S.

✧ **Summary.** This article reviews the recent literature on the treatment of macular edema (ME) after thrombosis of retinal veins. The role of different inflammatory mediators in the disease pathogenesis is described. The outcomes of clinical trials are analyzed concerning the influence of corticosteroids on the post-thrombotic ME.

✧ **Key words:** retinal vein occlusion; macular edema; Ozurdex intravitreal implant.

Сведения об авторе:

Тутьцева Светлана Николаевна — к. м. н., доцент, кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: jackdupre@rambler.ru.

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Tultseva Svetlana Nikolayevna — candidate of medical science, assistant, professor, Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, building 16. E-mail: jackdupre@rambler.ru.

Astakhov Yuriy Sergeevich — MD, doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.