

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КРЫЛОВА АННА АНДРЕЕВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ И ЕЕ ВЕТВЕЙ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.03.03 – патологическая физиология

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН

О.И. Уразова

доктор медицинских наук,

профессор О.И. Кривошеина

Томск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы	14
1.1 Эпидемиология тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.....	14
1.2 Современные аспекты этиологии и патогенеза окклюзии ретинальных вен	16
1.3 Классификация тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, обоснованность ее применения в клинической практике.....	26
1.4 Современные принципы лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.....	27
1.4.1 Фармакотерапия обтурации ретинальных вен.....	27
1.4.2 Лазерные методы лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.....	32
1.4.3 Хирургические способы лечения окклюзии ретинальных вен	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
2.1 Объект и методы экспериментальных исследований на модели фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей	47
2.2 Методы гистологических исследований	53
2.3 Объект и методы клинических исследований	54
2.3.1 Новый комбинированный метод хирургического лечения тромбоза ретинальных вен.....	57
2.3.2 Метод эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии тромбоза ретинальных вен	59
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	60
3.1 Результаты экспериментальных исследований.....	61
3.1.1 Закономерности течения фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен в эксперименте <i>in vivo</i>	61

3.1.2 Архитектоника хориоретинальных структур после массажа вен сетчатки	65
3.1.3 Особенности патогенеза фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен после проведения механического массажа сосуда в сравнении с ферментным тромболизисом	68
3.2 Результаты клинических исследований	75
3.2.1 Состояние зрительных функций	77
3.2.2 Динамика офтальмоскопической картины, результатов флуоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии	87
3.2.3 Результаты электрофизиологических исследований.....	99
3.2.4 Динамика изменения внутриглазного давления	104
3.2.5 Динамика показателей коагулограммы.....	104
3.2.6 Послеоперационные осложнения	106
3.3 Клинические случаи	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	130
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК ПРИНЯТЫХ В ДИССЕРТАЦИИ СОКРАЩЕНИЙ:	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Оклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей известна более 150 лет назад [198, 199], однако и в настоящее время некоторые аспекты патогенеза заболевания остаются спорными, в частности, существуют две теории, объясняющие локализацию тромба в определенном месте сосудистого русла вен сетчатки. Согласно механической теории тромбообразования, патологический процесс запускается на месте компрессии вены склерозированной артериолой в области артериовенозного перекреста при обтурации ветви ЦВС и за решетчатой пластинкой при поражении ствола ЦВС [96, 136, 160, 291, 292]. Однако данная теория возникновения окклюзии ретинальных вен не объясняет, каким образом обтурация сосудов сетчатки развивается вне области пересечения вены с артериолой и почему большинство артериовенозных перекрестов при тромбозе ЦВС и ее ветвей остается интактным. Кроме того, при проведении ультразвуковых исследований пре- и ретроламинарного отделов зрительного нерва не выявлено разницы в их диаметрах, которое могло бы наблюдаться при наличии гипотетически узкого места в диске зрительного нерва (ДЗН), способствующего тромбообразованию при поражении ствола ЦВС [164]. В ходе гистологических исследований зон патологических артериовенозных перекрестов не выявлено описываемой ранее компрессии вены склеротически измененной артериолой, обнаружено лишь незначительное вдавливание вены на данном участке в слой ретинальных нервных волокон [167].

Другая теория – теория коагулопатий, согласно которой окклюзию ЦВС и ее ветвей вызывает дисбаланс между тромбогенными и антитромбогенными факторами, вызывает гораздо меньше противоречий [60, 74, 106, 166, 171, 189, 238].

Известно, что поражение вен сетчатки чаще всего возникает на фоне имеющихся у пациента сердечно-сосудистых заболеваний [63, 72, 80, 82, 105, 125, 154, 225, 239, 271, 275] и нарушений системы гемостаза, в том числе

бессимптомных [77, 106, 166, 189, 217, 234]. Длительное латентное существование тромбофилии увеличивает риск развития ретромбозов и способствует прогрессированию кардиоваскулярной патологии в ближайшие 5 лет после первого эпизода окклюзии [70]. Кроме того, в течение 4-х лет после возникновения заболевания у 2,5% пациентов возможно развитие ретромбоза ретинальных вен, а у 44,9% – возникновение окклюзии вен сетчатки в парном глазу [157, 158].

Необходимо отметить медико-социальную значимость тромбоза ЦВС и ее ветвей как маркера более серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в будущем. Наличие в анамнезе окклюзии вен сетчатки сочетается с высоким риском развития ишемической болезни сердца [97, 115, 195] и летального исхода от cerebro- и кардиоваскулярных заболеваний [204, 239]. Согласно данным S. Cugati [239] и M. Aghamirsalim et al. [204] в первые 5 лет после перенесенного тромбоза ЦВС и ее ветвей 5,3% пациентов умирают от инсульта, а 26% больных – от острого инфаркта миокарда; у пациентов моложе 69 лет более чем в два раза увеличивается риск развития тромбоэмболий с последующим неблагоприятным исходом.

С другой стороны, окклюзия вен сетчатки приводит к значительному снижению зрительных функций вплоть до слепоты. Для прогноза исхода заболевания большое значение имеет тип тромбоза. В зависимости от степени обтурации просвета сосуда тромбом выделяют ишемический («полный») и неишемический («неполный») типы тромбоза вен сетчатки. При полном тромбозе происходит резкий подъем давления в пораженной ретинальной вене, возникает отек сетчатки, капилляры заполняются агрегатами эритроцитов, наступает их облитерация, что приводит к изменениям в бассейне центральной артерии сетчатки, ишемии и мелкоочаговому некрозу ретинальной ткани [6, 7, 79, 80, 156, 191, 214, 217, 227, 292].

В настоящее время существуют терапевтические, лазерные и хирургические способы лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей, имеющие свои преимущества и недостатки. Традиционная консервативная терапия окклюзии вен сетчатки,

использующая дезагреганты, фибринолитики, антикоагулянты, кортикостероиды, антиоксиданты и витамины, доступна и широко распространена в клинической практике [2, 3, 11, 16, 23, 34, 35, 46, 49, 80, 112, 151, 128, 259]. Особенного внимания из перечисленных средств заслуживают тромболитики, позволяющие бороться с непосредственной причиной поражения ретинальных вен [118, 296]. Однако системный тромболитический эффект часто осложняется аллергическими реакциями и кровотечениями, а местное применение лекарственных средств с тромболитической активностью характеризуется низкой биодоступностью [23].

Лазеркоагуляция сетчатки при обтурации ЦВС и ее ветвей эффективна [1, 45], однако ее проведение затруднено при наличии массивных интравитреальных геморрагий и гемофтальма [39; 202].

Оперативные способы лечения тромбоза ретинальных вен, такие как интраокулярное введение препаратов, радиальная оптическая нейротомия, рассечение общей адвентиции в области артериовенозного перекреста, канюлирование ретинальных вен с последующим введением тромболитиков, создание хориоретинальных анастомозов и т.д., являются наиболее прогрессивными и быстродействующими [2, 4, 13, 37, 38, 50, 70, 107, 108, 121, 129, 133, 137, 150, 178, 185, 193, 201, 208, 230, 243, 248, 253, 278, 280, 288]. Вместе с тем, при их использовании возможно развитие таких осложнений, как гемофтальм, эндофтальмит, отслойка сетчатки [131, 175, 193, 222].

Медико-социальная значимость окклюзии ретинальных вен, недостаточная эффективность существующих на сегодняшний день методов лечения данного заболевания обуславливают необходимость разработки нового, патогенетически ориентированного подхода к лечению тромбоза ЦВС и ее ветвей, обеспечивающего быстрый тромболитический эффект за счет одновременного прямого и опосредованного действия на тромб.

Степень разработанности темы исследования. Одним из перспективных, патогенетически обусловленных методов лечения обтурации ЦВС и ее ветвей является применение тромболитиков, в частности препаратов последнего поколения – рекомбинантных активаторов плазминогена тканевого или

урокиназного типов (рекомбинантная проурокиназа). Предпочтение отдается введению лекарственных средств максимально близко к месту окклюзии, что позволяет повысить локальную концентрацию препарата и усилить тем самым оказываемый им тромболитический эффект, а также значительно снизить риск развития аллергических проявлений, геморрагического диатеза, нередко наблюдаемых при их системном применении [11, 23]. Кроме того, локальное введение тромболитиков позволяет отказаться от назначения антикоагулянтов и дополнительных исследований свертывающей системы крови для коррекции их дозировки [24, 73].

Вариантами таких локальных способов введения фармакологических средств является интравитреальное [14, 55, 81, 119, 179, 180, 193, 278 Bertelmann T. et al., 2015] и эпиретинальное введение [58, 59] ферментов-тромболитиков. В работах Т.С. Варгановой [14], С.А. Pielen et al. [179], С.Н. Тульцевой [82], О. Kotake et al. [127] отмечается выраженный клинический эффект после применения вышеописанных способов хирургического лечения тромбоза ретинальных вен. N. Feltgen объясняет положительную динамику заболевания значительным повышением содержания плазминогена в стекловидном теле в непосредственной близости к месту поражения [129], что существенно ускоряет лизис тромба. Другим преимуществом подобного применения энзимных препаратов является хорошее проникновение через сосудистую стенку даже в условиях нарушения гемодинамики [129, 179] и отсутствие токсического влияния на сетчатку и зрительный нерв [2, 3, 59, 81]. Однако применение ферментных тромболитиков в лечении тромбоза ЦВС и ее ветвей ограничено временными рамками – данные препараты целесообразно использовать в первые 7 дней после обтурации вен сетчатки, до того, как фибрин в тромбе начинает замещаться коллагеном, на который активаторы плазминогена не оказывают влияния [80, 81, 82].

Другим патогенетически ориентированным хирургическим методом лечения тромбоза ретинальных вен является механическое воздействие на тромб, позволяющее уменьшить степень прикрепления тромба к сосудистой стенке, и,

как следствие, восстановить проходимость пораженного сосуда. В настоящее время существует методика массажа ЦВС при помощи градиента давления, создаваемого кончиком витреотома во время витрэктомии при тромбозах ретинальных вен [56]. Однако удаление стекловидного тела при окклюзии вен сетчатки показано только при наличии макулярного отека, гемофтальма и витреомакулярных тракций [2, 3, 57, 88], что значительно ограничивает применение данного способа лечения. Разработан также экспериментальный метод бесконтактного прямого разрушения тромба с помощью энергии фемтосекундного лазера, но в настоящее время отсутствуют данные о его клинической эффективности [76, 146, 147, 172].

Перспективным направлением в лечении тромбоза ретинальных вен, на наш взгляд, является сочетание эпиретинального введения ферментных тромболитиков с последующим механическим воздействием на тромб. Наряду с этим, в научной литературе до настоящего времени отсутствуют данные о применении подобного метода в лечении окклюзии ЦВС и ее ветвей, что обуславливает актуальность проведения экспериментальных и клинических исследований для оценки эффективности предлагаемого метода лечения.

Цель исследования: установить закономерности течения фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей в эксперименте *in vivo* и обосновать эффективность применения механического массажа пораженного сосуда и ферментного тромболизиса для лечения окклюзии вен сетчатки.

Задачи исследования:

1. Выявить основные патогенетические факторы ретинальных расстройств при фотоиндуцированном тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей в эксперименте *in vivo*.

2. Оценить влияние механического массажа ретинальных вен на состояние сосудов микроциркуляторного русла сетчатки и архитектуру хориоретинальных структур в эксперименте *in vivo*.

3. Сравнить влияние механического массажа пораженного сосуда и

эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы на скорость ретиновенозной перфузии, время резорбции плазморрагий и кровоизлияний в сетчатке в эксперименте *in vivo*.

4. Проанализировать клиническую эффективность и риск осложнений механического массажа пораженной вены на фоне ферментного тромболитика при эпиретинальном введении рекомбинантной проурокиназы у больных с тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей.

Научная новизна. Впервые в эксперименте выявлены основные закономерности течения тромбоза вен сетчатки при моделировании фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей *in vivo*. Установлено, что уже на 3-й день после введения фотосенсибилизатора и лазерного облучения ретинальных сосудов в 100% случаев в просвете пораженной вены формируется смешанный тромб с развитием выраженных нарушений гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла сетчатки. При этом в 52,5% случаев развивается ишемия сетчатки, о чем свидетельствует (по данным флуоресцентной ангиографии) сужение просвета артериол с формированием неперфузируемых участков и микроинфарктов сетчатки.

Экспериментально подтверждено, что выполнение механического массажа вен сетчатки не оказывает повреждающего действия на сосудистую стенку и сохраняет нормальную архитектуру прилежащих хориоретинальных структур.

Впервые в эксперименте на фотоиндуцированной модели рассмотрены особенности гемодинамики в микроциркуляторном русле сетчатки при проведении механического массажа ретинальных вен. Установлено, что быстрое восстановление и последующее улучшение ретинального кровотока после его применения способствует эффективной резорбции кровоизлияний и уменьшению отека в заднем отрезке глаза, сокращая продолжительность и выраженность патологических изменений.

Впервые разработан и апробирован в клинике патогенетически обоснованный метод лечения тромбоза ретинальных вен, обеспечивающий быстрое восстановление кровотока в пораженном сосуде за счет создания

локально высокой – в непосредственной близости к месту окклюзии – концентрации тромболитика в сочетании с механическим воздействием на венозную стенку. Доказана его клинико-функциональная эффективность и минимальный риск развития осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты экспериментальных исследований *in vivo* расширяют имеющиеся представления о патогенезе тромбоза ретинальных вен. Выявлено, что при обтурации тромбом более половины просвета ретинальной вены возникает сужение артериол сетчатки и прекращение капиллярной перфузии.

Офтальмоскопическая картина, степень деформации ретинального профиля и увеличение его толщины, замедление ретиновенозной перфузии при тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей у офтальмологических пациентов и при *in vivo* моделировании фотоиндуцированной окклюзии ретинальных вен у экспериментальных животных являются сходными.

Экспериментальные исследования *in vivo* позволили определить реакцию сосудов микроциркуляторного русла сетчатки и окружающих хориоретинальных структур на проведение массажа ретинальной вены. Доказано, что применение массажа пораженной вены сетчатки при фотоиндуцированном тромбозе ретинальных вен восстанавливает гемодинамику в пораженном сосуде микроциркуляторного русла, сокращает сроки рассасывания отека центральных отделов сетчатки в 1,5-2,0 раза и время ретиновенозной перфузии в 1,3-1,4 раза.

Исследования проведены по плану НИР ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в рамках комплексной темы «Синдром фиброваскулярной пролиферации при патологии органа зрения» (регистрационный номер № 01201152364 от 17.02.2011 г.) и при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации в рамках грантов для молодых ученых № МК-2650.2012.7, № МД-6207.2016.7 и научных школ № НШ-2690.2018.7.

Получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей» №2559939 от 20.08.2015 г.

Результаты, основные положения и выводы диссертации внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России на кафедрах патофизиологии (в тематических разделах «Патофизиология периферического кровообращения и микроциркуляции», «Воспаление», «Патофизиология системы гемостаза») и офтальмологии (в тематическом разделе «Патология сетчатки») для обучения студентов и клинических ординаторов. Разработан и внедрен в практику офтальмологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России новый, патогенетически обоснованный метод хирургического лечения тромбоза ретинальных вен, обеспечивающий высокие и стабильные клинико-функциональные результаты в послеоперационном периоде.

Методология и методы исследования. Для реализации поставленных задач использованы современные высокоинформативные методы исследования, включающие:

1. Моделирование фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен *in vivo* (на кроликах породы Шиншилла).
2. Микроскопические методы исследования – световая микроскопия окрашенных гематоксилином и эозином препаратов заднего отрезка глазного яблока экспериментальных животных.
3. Клинические методы исследования – сбор жалоб и анамнеза заболевания.
4. Инструментальные и лабораторные методы исследования – визометрия, периметрия, биомикроскопия, бинокулярная офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна с проведением калиброметрии ретинальных сосудов, тонометрия по Маклакову, электроретинография (ЭРГ), определение порога фосфена, лабильности зрительного нерва, оптическая когерентная томография (ОКТ), флуоресцентная ангиография (ФАГ), измерение артериального давления, анализ коагулограммы.
5. Статистический анализ результатов с использованием программного обеспечения SPSS и IBM SPSS Statistics 20.

Положения, выносимые на защиту:

1. Моделирование в эксперименте *in vivo* фотоиндуцированного тромбоза

центральной вены сетчатки и ее ветвей сопровождается формированием смешанного тромба в просвете пораженной вены с развитием окклюзии ретинальной вены, приводящей к сужению просвета артериол сетчатки, прекращению капиллярной перфузии и отеку ретинальной ткани.

2. Механический массаж ретинальных вен не оказывает повреждающего действия на сосуды микроциркуляторного русла сетчатки. Его применение при экспериментальном фотоиндуцированном тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей *in vivo* улучшает ретиновенозную перфузию (в 1,3-1,4 раза), сокращает время рассасывания кровоизлияний и отека центральных отделов сетчатки (в 1,5-2,0 раза) по сравнению с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы.

3. Индукция тромболизиса путем сочетания эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и механического массажа пораженной вены у больных тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей оптимизирует сроки восстановления кровотока в зоне окклюзии, способствует улучшению биоэлектрической активности сетчатки и зрительных функций, не осложняется развитием тромбоза эмболии, эндофтальмита, отслойки сетчатки и гемофтальма.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов основывается на соблюдении правил доказательной медицины: использованы апробированные способы сбора экспериментального (с моделированием *in vivo*) и клинического материала с применением современных методов исследования и высокотехнологичного оборудования. Объем данных, полученных в ходе проведения научно-исследовательской работы, являлся достаточным для проведения адекватного статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на заседаниях Томского общества офтальмологов (Томск, 2013-2017 гг.), на XII и XIII Международных научно-практических конференциях «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2014, 2015 гг.), на X Юбилейном съезде офтальмологов России (Москва, 2015 г.), V Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад-2014»

(Уфа, 2014 г.), VII Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад-2014» (Уфа, 2017 г.), на I Российском конгрессе с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2014 г.), на Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 20-летию курса офтальмологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ (Томск, 2014 г.), на X Юбилейном съезде офтальмологов России (Москва, 2015 г.), X, XI, XII Всероссийских научных конференциях молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2015, 2016, 2017 гг.), на заседаниях проблемной комиссии «Актуальные проблемы патофизиологии и общей патологии» ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск, 2017, 2018 гг.)

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 43 рисунками. Список литературы содержит 297 источников, в том числе 96 отечественных и 201 зарубежных авторов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 22 научные статьи, в том числе 6 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Соискатель принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и планировании научного исследования. Им лично выполнена серия экспериментов *in vivo* с забором и подготовкой энуклеированных глаз экспериментальных животных для световой микроскопии, проведены гистологические исследования. Самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов с тромбозом ретинальных вен. Статистическая обработка и обсуждение результатов, оформление диссертации и автореферата выполнены непосредственно автором.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей

Согласно современным статистическим данным, общая заболеваемость тромбозом центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей варьирует от 0,8 до 6,9 случаев на 1000 человек [43, 80, 130, 210, 268, 271, 272, 274]. Однако в абсолютных цифрах данный показатель выглядит иначе: 16,4 миллиона взрослого населения страдает тромбозом ретинальных вен, при этом у 2,5 миллионов пациентов диагностируется окклюзия основного ствола ЦВС, в 13,9 миллионов случаев обнаруживается обтурация ее ветви [80, 162, 245].

Как правило, поражение ветвей ЦВС встречается в 3 раза чаще, чем окклюзия основного ствола [245]. В 45,7% случаев в патологический процесс вовлекается верхне-височная ветвь ЦВС, окклюзия нижневисочной ветви выявляется у 17,8% пациентов с обтурацией вен сетчатки, поражение носовых ветвей ЦВС составляет до 0,8%, тромбоз макулярной ветви диагностируется у 1,6% больных [64]. Однако необходимо отметить, что острые нарушения кровообращения в бассейне носовых ветвей ЦВС обычно не оказывают существенного влияния на состояние центрального зрения. Как следствие, пациенты реже обращаются к офтальмологам, что искусственно снижает частоту встречаемости тромбоза данной локализации [236]. Обтурация основного ствола ЦВС наблюдается в 27,1% случаев, на долю гемисферических и гемицентральных поражений приходится 6,2% [64].

Из литературных источников известно, что данная нозология встречается повсеместно, однако исследователями отмечены расовые и национальные особенности распространенности тромбоза ретинальных вен среди пациентов разных стран [274]. Так, обтурация вен сетчатки среди белого населения наблюдается в 3,7 случаев на 1000 человек, среди представителей негроидной расы окклюзия ретинальных вен выявляется у 3,9 пациентов на 1000 человек, среди монголоидов – 5,7 больных на 1000 человек [274].

Данная патология чаще встречается у людей старших возрастных групп [63, 72, 80, 130, 162, 274]. Так, среди лиц от 40 до 64 лет в среднем выявляется 2,14 случаев окклюзии вен сетчатки на 1000 человек, а в группе старше 64 лет – уже у 5,36 больных на 1000 человек [143]. Однако в настоящее время отмечается тенденция к развитию заболевания у пациентов более молодого возраста. По данным С.Н. Тульцевой [80], в 2000 г. в Северо-Западном регионе России 74% случаев поражения ретинальных вен приходилось на пациентов старше 60 лет, 25% – на лиц в возрасте от 41 до 60 лет, и всего 1% окклюзий вен сетчатки наблюдался среди лиц младше 40 лет. Через 9 лет данная патология была выявлена уже у 2% пациентов до 40 лет и у 39% больных в возрасте от 41 до 60 лет. Аналогичная закономерность прослеживается и другими исследователями [32, 63]. Кроме того, в литературе представлен случай тромбоза ЦВС у годовалого ребенка [265] и 14-летнего подростка [158].

По данным зарубежной литературы [271], соотношение мужчин и женщин, страдающих обтурацией ЦВС и ее ветвей, примерно одинаково. Из отечественных источников следует, что окклюзия ретинальных вен на 4-16% чаще встречается у женщин [63, 80], что отчасти может быть обусловлено, например, приемом комбинированных оральных контрацептивов, способствующих гиперкоагуляции крови [63, 80, 234, 246, 267].

Как правило, тромбоз ЦВС и ее ветвей представляет собой одностороннее заболевание [80, 120, 268]. Двусторонняя окклюзия ветвей ЦВС встречается редко (в 5% случаев) [162]. Однако, у 5-17% пациентов, перенесших тромбоз ретинальных вен, через некоторое время нарушение кровообращения в венах сетчатки обнаруживается и в парном глазу [120, 158, 271]. Так, в ходе 5-летнего наблюдения за 79 больными с обтурацией ЦВС в 30% случаев окклюзия ретинальных вен выявлялась и в парном глазу, при этом поражение ветви ЦВС составило 59% [257].

Ретромбоз вен сетчатки развивается у 0,9-2,2% пациентов с данной патологией в течение 2,5-5 лет после первичной окклюзии [130, 268]. Вероятно, это связано с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и

сохранением факторов риска развития тромбоза ЦВС и ее ветвей, приводящих к гиперкоагуляции и гипофибринолизу крови [79, 92, 215, 239]. Кроме того, наличие в анамнезе перенесенной обтурации вен сетчатки увеличивает риск появления острой патологии кардиоваскулярной системы в будущем. Согласно исследованиям S. Cugati, 26% таких больных в течение 5 лет умирают от острого инфаркта миокарда, 5,3% – от цереброваскулярных заболеваний [239].

Учитывая, что нарушения кровообращения в венозных сосудах сетчатки могут сопровождаться значительным необратимым снижением зрительных функций [34, 35, 245, 274], ухудшая медико-социальную адаптацию пациентов [159, 211], возникает необходимость более детального изучения этиологии и патогенеза обтурации ретинальных вен для разработки мер своевременной профилактики и эффективного лечения данной патологии.

1.2 Современные аспекты этиологии и патогенеза окклюзии ретинальных вен

Известно, что тромбоз ретинальных вен чаще всего происходит на фоне имеющихся у пациента нарушений системы гемостаза [106, 166, 271], включая бессимптомные мутации рецепторов тромбоцитов и факторов свертывания [217, 234], а также при наличии кардиоваскулярной патологии [63, 72, 80, 114], в том числе и артериальной гипертензии [63, 72, 80, 105, 125, 225, 294]. К другим факторам риска развития тромбоза ЦВС и ее ветвей относят антифосфолипидный синдром [80, 114], нарушения обмена веществ (сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, атеросклероз, гипергомоцистеинемия) [29, 79, 80, 114, 215, 225], ревматологические, эндокринологические и онкологические заболевания [80, 105], хронические вирусные инфекции [84, 85], гипо- и авитаминозы [79, 80], гиподинамию [240], воспалительные заболевания сетчатки и зрительного нерва [294], врожденные и приобретенные аномалии развития ретинальных сосудов [80] и глаукому [114, 177, 294], а также (как способствующий, или средовой фактор) курение [294].

Влияние кардиоваскулярной патологии на риск развития острого нарушения кровообращения в венах сетчатки сложно переоценить: у пациентов с артериальной гипертензией частота возникновения окклюзии ретинальных вен увеличивается в 5,43 раза [239]. В работе, опубликованной В.Э. Танковским, показано, что среди 1576 пациентов с гипертонической болезнью и атеросклерозом в возрасте от 35 до 79 лет тромбоз вен сетчатки или его последствия выявляются у 4,6% больных [72]. В 12,4-20,5% случаев нарушения кровообращения в бассейне ЦВС пациенты страдали гиперлипидемией, 9-25% – мигренью и у большинства наблюдаемых обнаруживались гиперкоагуляция крови и угнетение фибринолиза [80]. При составлении врачебных рекомендаций для данной категории больных необходимо учитывать, что гиподинамия увеличивает риск возникновения окклюзии вен сетчатки [240], поэтому в план лечебных мероприятий необходимо включение регулярных физических упражнений.

Метаболический синдром и вызываемые им заболевания также играют большую роль в развитии окклюзии ретинальных вен. Согласно статистическим данным, у пациентов, страдающих сахарным диабетом, риск тромбоза ЦВС и ее ветвей увеличивается в 2,43 раза [239]. Отчасти это связано с эндотелиальной дисфункцией сосудов, которая сопровождает обменные нарушения [93].

Кроме того, доказано, что дислипидемия оказывает влияние и на систему гемостаза: избыток липопротеина а – Lp(a), состоящего из липопротеинов низкой плотности, связанных с гликопротеином аполипопротеином (а), блокирует рецепторы плазминогена, тем самым затрудняя связь с тканевым активатором плазминогена и фибринолиз [106, 166].

Большое значение для развития венозных тромбозов имеет гипергомоцистеинемия, которая вызывает повреждение эндотелиальных клеток с последующей активацией тромбоцитов и экспрессией тканевых факторов, запускающих каскад гемокоагуляции и перекисное окисление липидов [79, 80]. Данное патологическое состояние стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и ослабляет вазодилатацию за счет уменьшения выработки оксида азота и простациклина [5, 80]. Повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается при

наследственных мутациях генов, кодирующих синтез цистатион-синтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы [79, 80]. Приобретенную гипергомоцистеинемию может вызывать дефицит кофакторов ферментов, необходимых для метаболизма гомоцистеина: фолата, кобаламина и пиридоксина [79, 80]. Хроническая почечная недостаточность, гипо- и авитаминозы, эндокринные и онкологические заболевания, прием противосудорожных, антигистаминных препаратов, метотрексата и метформина, влияющих на содержание фолиевой кислоты в организме, эуфиллина и больших количеств кофеина, снижающих уровень витамина В₆, курение, алкоголизм также приводят к гипергомоцистеинемии [80].

Большое влияние на частоту развития тромбозов ЦВС и ее ветвей оказывают местные факторы: врожденные или приобретенные аномалии развития сосудов сетчатки – микро- и макроаневризмы, ангиоматоз, сосудистые мальформации, патологические шунты, телеангиоэктазии, которые предрасполагают к возникновению турбулентных потоков внутри пораженного сосуда, что в комплексе с неполноценно функционирующим эндотелием приводит к формированию тромба [80].

У молодых пациентов окклюзия ретинальных вен часто наблюдается на фоне воспалительных заболеваний зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи [7, 72, 80, 149]. В литературе даже существует термин «папиллофлебит», использующийся для описания тромбоза ЦВС у молодых пациентов [219]. При данном состоянии диагностируется выраженный отек диска зрительного нерва (ДЗН) и сравнительно небольшое количество ретинальных геморрагий, располагающихся только в заднем полюсе [219]. Ряд исследователей считает, что при папиллофлебите поражение сосудов сетчатки возникает вторично: отек ДЗН вызывает компрессию основного венозного ствола, создавая препятствие оттоку крови из бассейна ретинальных вен, что клинически сопровождается появлением кровоизлияний вдоль сосудов, тогда как у пожилых пациентов при окклюзии ЦВС тромб, как правило, образуется на уровне решетчатой пластинки [219]. Кроме неврита зрительного нерва, отек ДЗН с картиной папиллофлебита у молодых больных может развиваться на фоне приема оральных контрацептивов, во

время беременности и при язвенном колите [191, 219]. Также выявлены случаи окклюзии ретинальных вен, связанные с перифлебитами, тромбозом кавернозного синуса, офтальмогерпесом, инфицированием хламидиями и вирусом Эпштейна-Барр [80, 84, 265, 294].

Взаимосвязь первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и тромбоза ЦВС отмечается рядом исследователей [177, 240, 241, 242, 294]. Окклюзия ретинальных вен диагностируется в 4-4,5% случаев ПОУГ, а первичная глаукома или офтальмогипертензия выявляются в 4-43% случаев обтурации вен сетчатки [64, 242, 294]. Обычно непосредственно после поражения ЦВС обнаруживается непродолжительная гипотония [177], однако в отдаленном периоде наблюдения отмечается офтальмогипертензия, в том числе связанная с развитием вторичной неоваскулярной глаукомы [117, 294].

Наличие зависимости между частотой развития окклюзии вен сетчатки и видом клинической рефракции в настоящее время подвергается сомнению. Ранее считалось, что обтурация ретинальных вен чаще развивается у пациентов, имеющих гиперметропию либо длину переднезадней оси глаза менее 24 мм [255]. Однако последние исследования показали, что размер переднезадней оси глаза не является фактором риска развития окклюзий ЦВС и ее ветвей [130, 237].

На развитие тромбоза ретинальных вен существенное влияние оказывают факторы окружающей среды. Некоторые авторы отмечают, что чаще всего данная патология наблюдается в холодное время года, с сентября по февраль, объясняя данную закономерность сезонными изменениями гемостаза и экзогенными изменениями окружающей среды [294], другие авторы описывают 2 пика заболеваемости – в апреле и декабре, связывая их с циркадными изменениями гемодинамики [80]. Кроме того, увеличивают риск тромбоза вен сетчатки геомагнитные возмущения на фоне имеющейся у пациента гипертонической болезни [61].

Вышеперечисленные гемодинамические, метаболические, иммунные и механические факторы создают условия, способствующие образованию тромба, который является причиной окклюзии ретинальных вен [72, 80, 294]. Данный

факт подтверждается гистологическими исследованиями посмертно энуклеированных глаз пациентов с поражением вен сетчатки, обнаруживающими тромб в месте окклюзии [111, 118]. Кроме того, создание индуцированной модели тромбоза у экспериментальных животных приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и развитию отека сетчатки [168].

Вместе с этим, на сегодняшний день не существует единой концепции, объясняющей причины тромбообразования в том или ином участке русла ретинальной вены. Наиболее обоснованными теориями патогенеза окклюзии ЦВС и ее ветвей является механическая теория и теория коагулопатий [63]. Некоторые исследователи также предлагают воспалительную теорию развития тромбоза ретинальных сосудов [84, 85, 253, 265], однако роль инфекционного фактора как главного этиологического фактора обтурации вен сетчатки доказана только у молодых больных с окклюзиями ретинальных вен, возникших на удалении от артериовенозного перекреста или сужения ЦВС в области решетчатой пластинки [294].

Согласно механической теории тромбообразования, артериальный и венозные сосуды имеют общую адвентицию в области сосудистых аркад и за решетчатой пластинкой ДЗН [291]. Предполагается, что при артериальной гипертензии и атеросклеротическом уплотнении стенок ретинальных артерий расположенная рядом венула сдавливается артериолой, что создает условия для последующего нарушения венозного кровотока и формирования тромба [96, 136, 160, 292]. Предпосылками для создания механической теории послужили результаты гистологических исследований, согласно которым в зоне патологических артериовенозных перекрестов артериола, чаще всего, располагается над венулой и имеет различной степени выраженности склеротические изменения сосудистой стенки [111, 160]. На основании данной теории разработаны такие методы хирургического лечения тромбоза ретинальных вен, как радиальная оптическая нейротомия и шитотомия, направленные на рассечение структур, окружающих пораженный участок венулы для декомпрессии тромбированного сосуда [13, 214, 243, 256]. Но механическая

теория возникновения окклюзии ЦВС и ее ветвей не объясняет, почему большинство артериовенозных перекрестов при тромбозе вен сетчатки остается интактным, и каким образом окклюзия ретинальной вены нередко развивается в атипичном месте – вне области перекреста. Кроме того, не выявлено разницы в диаметре пре- и ретроламинарного отделов зрительного нерва как подтверждения наличия гипотетически узкого места в ДЗН [164]. В ходе гистологических исследований зон патологических артериовенозных перекрестов не выявлено описываемой ранее компрессии венулы склеротически измененной артериолой, обнаружено лишь незначительное вдавливание вены на данном участке в слой ретинальных нервных волокон [167]. Однако у 90% гистологических препаратов в области перекреста были выявлены гипертрофия интимы и трофические изменения эндотелия венулы, что и могло послужить пусковым фактором механизма тромбообразования [167].

Значительно меньшее количество противоречий вызывает теория коагулопатий, в основе которой лежит дисбаланс между факторами, способствующими тромбозу, и антитромбогенной защитой [74, 106, 166, 171].

Согласно учению Вирхова, непременным условием для тромбообразования является замедление движения крови, альтерация сосудистой стенки и нарушения свертывающей системы [134, 287].

Очевидно, что изменение реологических показателей крови имеет большое значение [162, 292, 297]. Повышение вязкости крови отмечается при увеличении количества форменных элементов в крови (эритроцитоз, тромбоцитоз), при набухании, нарушении деформируемости и внутрисосудистой агрегации и агглютинации эритроцитов, вызванных ацидозом, продуктами катаболизма, вирусной и бактериальной инфекцией, интоксикацией, нарушениями структурной организации мембраны эритроцитов, в частности, при наследственном и приобретенном (в том числе аутоиммунного генеза) сфероцитозе, а также при гемоглобинопатиях с внутрисосудистым разрушением эритроцитов. Повышение вязкости крови может быть обусловлено увеличением концентрации высокомолекулярных белков в плазме в ответ на инфекционное воздействие и при

парапротеинемических гемобластозах [80, 297]. Вышеперечисленные состояния, изменяя реологические свойства крови, запускают процесс тромбообразования. Необходимо помнить, что реологические показатели общего кровотока могут существенно отличаться от таковых в бассейне ЦВС и ее ветвей [162], что может предопределять развитие окклюзии именно в венах сетчатки.

Влияние вязкости крови на тромбообразование подтверждается эффективностью применения изоволемической гемодилюции для лечения пациентов с тромбозами ретинальных вен [162]. Кроме того, по данным флуоресцентной ангиографии (ФАГ), после нормализации вязкости крови значительно сокращается время максимального заполнения ЦВС и ее ветвей [162].

Другой причиной обтурации вен сетчатки является уменьшение скорости потока крови в сосудах, вследствие чего тромбоциты оттесняются в пристеночный слой. Длительный контакт тромбоцитов друг с другом и поврежденным эндотелием запускает процесс тромбообразования [80]. Замедлению скорости кровотока также способствуют стеноз и спазм артериол, локальные воспалительные и пролиферативные процессы, микро- и макроаневризмы [72, 80, 149, 219]. Нарушение скорости кровотока также наблюдается при артериальной гипертензии, сахарном диабете, атеросклеротических изменениях внутренних сонных артерий, системных васкулитах, при гипотонии и на фоне резкого снижения артериального давления после приема гипотензивных препаратов [80].

Патология гемостаза играет большую роль в тромбогенезе, причем нарушения в свертывающей системе крови могут возникать на уровне функционирования тромбоцитов, факторов свертывания, скорости образования и разрушения тромба (тромбоцитарная, плазмокоагуляционная и сосудистая формы тромбофилии) [74].

Повышенной агрегации тромбоцитов способствуют тромбоцитопатии. При тромбоцитарной форме тромбофилии наблюдается наследственное или приобретенное нарушение работы рецепторов кровяных пластинок, приводящее к

повышению адгезивной и агрегаторной активности тромбоцитов, выделению vasoактивных веществ, прокоагулянтов, факторов роста и их внутрисосудистой агрегации [80]. У пациентов, имеющих полиморфизм $434C \rightarrow T$ гена рецептора тромбоцита GpIb, (является рецептором для фактора Виллебранда), $1565T \rightarrow C$ гена рецептора тромбоцита GpIIa (взаимодействует с фибриногеном, связывая тромбоциты между собой в виде «мостика»), $807T \rightarrow T$ гена рецептора тромбоцита GpIa (при связывании этого рецептора с коллагеном контакт тромбоцитов с сосудистой стенкой становится более прочным) значительно чаще развивается ишемическая окклюзия ретинальных вен [80, 223]. Исследование 182 пациентов с обтурацией ЦВС выявило, что сумма активных форм тромбоцитов при ишемическом тромбозе ретинальных вен увеличивается в 2,5 раза по сравнению с нормальными значениями, при неишемическом – в 2,0 раза. Также у пациентов с ишемическим типом тромбоза ЦВС количество больших и средних агрегатов тромбоцитов увеличивается в среднем в 4-5 раз [80].

К плазмокоагуляционной форме тромбофилии относится дефицит антикоагулянтов – антитромбина III, протеина C, протеина S, резистентность фактора V к активной форме протеина C (мутации Лейден, Кембридж) и избыточное образование прокоагулянтов (мутации гена протромбина) [80, 234]. У 12% пациентов с поражением ствола ЦВС выявлена резистентность к активированному протеину C, тогда как в общей популяции данная мутация встречается лишь у 5% населения [295, 297]. Приобретенная недостаточность антикоагулянтов в организме развивается при нефротическом синдроме, болезнях печени и кишечника, приеме оральных контрацептивов, длительном лечении гепарином и ингибиторами фибринолиза [80, 106, 166, 246, 267].

Как правило, гиперкоагуляция часто сочетается с гипофибринолизом. Снижение содержания активаторов плазминогена наблюдается при сахарном диабете, атеросклерозе, окклюзии сосудов нижних конечностей и повышении концентрации ингибитора активатора плазминогена (РАI-I) [80, 106]. Также встречаются наследственные дефекты РАI-I, которые приводят к снижению или утрате способности организма синтезировать плазмин. Чаще всего данная

патология наблюдается у гомозигот *4G/4G*, при этом риск развития тромбоза увеличивается в 1,7-6 раз [106, 166]. Комбинация полиморфизма *4G/4G* гена PAI-I и *D/D* гена ангиотензинпревращающего фермента признаны независимыми факторами риска развития ретинальных окклюзий, требующими проведения профилактической терапии [142]. К другим причинам, вызывающим гипофибринолиз, относят мутацию *20210A* в гене протромбина и дефицит фактора XII [80].

Важным звеном в тромбогенезе является повреждение сосудистой интимы [118]. Из литературных источников известно, что частая локализация тромба – область веноулярных сфинктеров и решетчатой пластинки, однако тромб может формироваться и в любом другом участке микроциркуляторного русла, где имеется повреждение эндотелия [118, 294]. К травмированию интимы сосуда может привести геометрическое изменение просвета вены и турбулентное движение крови в ней [17, 27, 96]. Поскольку эндотелиоциты в венах фиксированы к базальной мембране менее прочно, чем в артериолах, любое механическое воздействие на внутреннюю оболочку ретинальных вен может сопровождаться изменением формы, размеров и расположения эндотелиоцитов с последующим их слущиванием и локальной агрегацией тромбоцитов в зоне повреждения [27]. При возникновении турбулентного кровотока на месте разветвлений сосудов существенно затрудняется локальная гемодинамика, так как кровь перемещается не только параллельно оси сосуда, но и перпендикулярно ей, дополнительно повреждая при этом эндотелий стенки вены [17, 80, 96]. Новообразованный тромб, постепенно увеличиваясь в объеме, затрудняет отток крови из капилляров, вследствие чего повышается посткапиллярное сосудистое сопротивление, и вены дистальнее места окклюзии растягиваются [27, 80]. Повышенное давление внутри ретинальных вен способствует выходу плазмы и форменных элементов крови за пределы сосуда, что клинически проявляется плазмо- и геморрагиями, отеком сетчатки [27]. В результате резко возрастает тканевое давление в сетчатке, что ведет к дальнейшему ухудшению гемодинамики [27]. За счет механизма миогенной ауторегуляции кровотока

происходит сужение артериол, и развивается ишемия сетчатки различной степени выраженности [27].

Выраженность повреждения сетчатки при тромбозе ЦВС и ее ветвей зависит, в основном, от скорости развития окклюзии ретинальной вен, ее степени, наличия венозных коллатералей и вовлеченности макулярной области в патологический процесс [72, 80, 122, 294]. Если повреждение эндотелия капилляров незначительное и степень окклюзии небольшая, то отек сетчатки не сопровождается ишемическими изменениями ее ткани (неишемический тип тромбоза ретинальных вен). После реканализации пораженного сосуда и формирования коллатералей происходит постепенная резорбция плазмо- и геморрагий, при этом наблюдается улучшение зрительных функций [80, 140, 273]. В случае значительной обтурации просвета вены сетчатки возникает ишемический тип тромбоза ЦВС [80], при котором, даже после восстановления кровотока, сетчатка длительное время остается отечной, в области желтого пятна вследствие вторичного ишемического поражения возможно развитие постишемической макулопатии [239]. Кроме того, ряд исследователей указывает на взаимосвязь изменений стенки артерий и соотношения кровотока между венозной и артериальной системами в глазу [241, 247, 297] и считает, что даже кратковременные нарушения кровообращения в артериях повышают вероятность возникновения венозной обструкции с обширным повреждением сетчатки [155, 158, 161].

Несомненно, изучение этиологии и патогенеза тромбоза ЦВС и ее ветвей на сегодняшний день представляет большой интерес. Учитывая многообразие факторов риска развития окклюзии вен сетчатки, для достижения более высоких результатов лечения данной патологии необходима совместная курация пациентов данной категории офтальмологами, терапевтами, гематологами, эндокринологами, кардиологами и неврологами [21].

1.3 Классификация тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, обоснованность ее применения в клинической практике

Несмотря на то, что тромбоз ЦВС был открыт 150 лет назад, в настоящее время продолжают споры исследователей о правильном названии патологии. R. Liebreich, впервые описавший изменения глазного дна при обтурации вен сетчатки, привел название данной патологии – «ретиальная апоплексия» [201], а T. Leber в своих работах обозначил поражение ЦВС как «геморрагический ретинит» [200]. В настоящее время в иностранной литературе чаще используется термин «окклюзия ретиальных вен» [152, 294, 296], подчеркивающий, что основное звено патогенеза – это препятствие току крови в ЦВС на уровне решетчатой пластинки. Учитывая, что непроходимость вен сетчатки чаще всего обусловлена тромбом [118, 296], ряд зарубежных исследователей и офтальмологи Российской Федерации применяют термин «тромбоз» [35]. Также в литературе встречаются другие варианты названия заболевания: «ретинопатия венозного стаза» и «геморрагическая ретинопатия».

В настоящее время не существует единой классификации поражения вен сетчатки. Наиболее распространена классификация по анатомической локализации тромба: тромбоз ЦВС и тромбоз ее ветвей, отдельно выделяется гемицентральная ретиальная окклюзия [72, 80]. Необходимость разделения поражения ствола ЦВС от обтурации ее ветвей существует потому, что наблюдается четкое различие клинических проявлений при тромбозах данных локализаций. Окклюзия ветви ЦВС, как правило, более благоприятный вариант заболевания [63, 72, 80, 239, 272], при котором зрительные функции восстанавливаются до 0,5 в течение первого года у половины пациентов [158, 238, 265] и реже наблюдается неоваскуляризация структур глаза [217].

Ряд исследователей предлагают выделять «ишемический» и «неишемический» типы тромбоза ЦВС, которые различаются между собой степенью снижения зрительных функций, клинической картиной и данными флуоресцентной ангиографии (ФАГ), оптической когерентной томографии (ОКТ)

и другими инструментальными методами исследования [135, 156, 158]. При неишемической форме окклюзии ретинальных вен зрение восстанавливается до 0,5 или выше даже без лечения в 51% случаев [156, 158, 161, 212, 245, 273], тогда как при выраженной ишемии прогноз заболевания неблагоприятный [80, 156, 212, 245, 273]. Кроме того, последние исследования выявили, что по данным ОКТ при неишемическом типе тромбоза ЦВС преобладает кистовидный отек фовеолярной области, а при ишемическом – диффузно-кистозный макулярный отек [25, 31].

В настоящее время различают следующие стадии развития окклюзии ретинальных вен: претромбоз, тромбоз, посттромботическая ретинопатия и повторный тромбоз [64].

Кроме того, в литературе существуют понятия: «частичные» или «неполные» тромбозы и «угрожающий» тромбоз; «перфузируемый и неперфузируемый тромбоз» [152], первичный и вторичный тромбоз вен сетчатки [224], а также имеются классификации, отражающие наличие сопутствующей патологии и осложнений окклюзии ретинальных вен.

1.4 Современные принципы лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей

1.4.1 Фармакотерапия обтурации ретинальных вен

Традиционная фармакотерапия окклюзий ЦВС и ее ветвей обладает широким арсеналом лекарственных средств и способов их доставки в организм пациента. Так как основным звеном патогенеза окклюзии ретинальных вен является тромбоз, медикаментозное лечение нарушения кровообращения в венах сетчатки должно быть направлено на лизис тромба, быстрое и максимально полное восстановление перфузии и предотвращение ретромбоза. Для выполнения данных задач используются тромболитики, антикоагулянты, дезагреганты, гемодилюция, гирудотерапия, эндотелиопротекторы, глюкокортикостероиды, антиоксиданты и витамины [11, 16, 22, 34, 35, 46, 49, 80, 151, 259].

Тромболитики (фибринолитики) – мощное средство для борьбы с острыми нарушениями кровообращения в бассейне ЦВС, однако эффективность лечения зависит от давности тромбоза [23, 80]. Данную фармакологическую группу целесообразно применять в первые 7 дней после обтурации вен сетчатки, так как препараты индуцируют лизис тромба, но не воздействуют на коллаген, образующийся в зоне окклюзии на 7-й день с момента обтурации сосуда [80]. В настоящее время для тромболизиса используются фибринолитики и активаторы фибринолиза, которые применяются для внутривенного и местного введения: фибринолизин, стрептокиназа, террилитин, трипсин, химотрипсин, тромболитин, плазмин, стрептокиназа, стрептодеказа, протолизин, офтаза, коллализин, тканевой активатор пламиногена (ТАП), урокиназа, проурокиназа [46, 59, 73, 80, 91, 151]. При этом необходимо учитывать, что при системном введении фибринолитиков возникает рефлекторная гиперкоагуляция крови, в связи с чем необходимо одновременное применение антикоагулянтов (гепарина) [62, 73], а также повышается риск развития аллергических реакций и геморрагического синдрома [110, 257]. Для уменьшения риска развития этих осложнений предложены комбинированные методы лечения тромбоза ЦВС [197, 226], сочетающие в себе системное и местное применение лекарственных средств различных фармакологических групп [22, 41]. Так, например, рекомендуется как системное назначение препарата вобэнзим в виде монотерапии, либо в сочетании с парабульбарными инъекциями дексаметазона, гепарина и дексазона. При использовании указанного способа лечения выявлено достоверно более быстрое восстановление остроты зрения и отсутствие случаев ретромбоза [23, 41]. Профессор В.Ф. Даниличев предлагает использовать комбинацию местного и системного введения тромболитиков [22]: под тенонову капсулу выполняются инъекции фибринолизина или террилитина и внутривенно вводится фибринолизин. При сравнительном анализе полученных результатов обнаружено, что подобный комбинированный метод лечения окклюзии вен сетчатки более эффективен, чем системная фармакотерапия [22]. Также разработан оригинальный способ лечения обтурации ЦВС и ее ветвей, при котором на фоне

внутривенного введения стрептокиназы проводится транспальпебральное ультразвуковое воздействие на тромб, что позволяет сократить дозу фибринолитика в 2 раза [196].

Другим способом проведения тромболитической терапии является исключительно местное введение лекарственных средств, что позволяет значительно снизить дозу вводимого препарата и уменьшить риск развития геморрагического синдрома [11, 16, 22, 23, 34, 35, 46, 151]. Так, например, получены положительные результаты лечения тромбоза ЦВС после курса субконъюнктивальных и парабульбарных инъекций фибринолизина [67, 75]. Однако закономерным недостатком местного использования ферментных препаратов является недостаточная концентрация тромболитика в зоне окклюзии. В ходе исследований *in vivo* установлено, что при ретробульбарном введении ферментов-фибринолитиков их концентрация в ретинальной ткани составляет лишь 9,3% от введенной дозы [23]. Кроме того, при окклюзии вен сетчатки имеются значительное нарушение гемодинамики не только в бассейне ЦВС, но и в артериальных сосудах сетчатки, что еще в большей степени снижает биодоступность лекарственных препаратов [124, 135, 247, 293, 295, 296, 297].

Перспективным ферментным препаратом группы тромболитиков для лечения окклюзий ретинальных вен является рекомбинантная проурокиназа, обладающая высокими фибринолитическими свойствами и низкой аллергенностью. Специфическая активность фермента составляет не менее 85 000 МЕ на 1 мг белка. Клиническими исследованиями доказана эффективность применения рекомбинантной проурокиназы в дозе 5000 МЕ для субконъюнктивальных и парабульбарных инъекций при лечении тромбоза ЦВС [16, 22, 23]. Противопоказаниями к применению рекомбинантной проурокиназы являются геморрагические диатезы, индивидуальная непереносимость компонентов препарата, бактериальный эндокардит, туберкулез в активной форме, пролиферативная диабетическая ретинопатия, артериальная гипертензия с высоким диастолическим давлением (более 100 мм рт. ст.), некупированный гипертонический криз, хроническая почечная недостаточность (при уровне

мочевины более 0,5 г/л и креатинина более 0,02 г/л в сыворотке крови) и тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность [23, 68].

Использование прямых антикоагулянтов для лечения окклюзии ретинальных вен является спорным вопросом. С целью предупреждения прогрессирования тромбоза или ретромбоза рекомендуется системное назначение антикоагулянтов, в частности гепарина [73, 294]. Однако при использовании данного препарата могут наблюдаться такие побочные явления, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения, геморрагический синдром, и (при длительном использовании препарата) – угнетение синтеза альдостерона и остеопороз [8, 9, 73]. Кроме того, установлено, что даже на фоне приема антикоагулянтов по поводу других заболеваний возможно развитие тромбоза ЦВС [66, 257]. Вероятно, низкая эффективность препаратов данной группы, в частности гепарина, связана с поздним началом лечения, когда в месте окклюзии уже происходят процессы организации тромба. С другой стороны, дозы, используемые для местного применения в офтальмологии, не оказывают положительного терапевтического влияния, так как эффективный тромболизис возможен только при удлинении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5-2,5 раза, что достигается лишь при системном применении прямых антикоагулянтов и требует точной и постоянной лабораторной диагностики во избежание геморрагических осложнений в случае передозировки [66, 80, 142].

Другим способом лечения окклюзии ретинальных вен является изоволемическая гемодилюция [80, 99, 138, 253]. По мнению авторов, положительный эффект лечения обусловлен снижением гематокрита, нормализацией вязкости крови, что способствует улучшению перфузии сетчатки и растворению тромба [99, 138, 139, 253]. Данная процедура рекомендуется при лечении тромбоза ЦВС и ее ветвей давностью не более двух недель, преимущественно, у молодых пациентов под строгим медицинским контролем, при этом необходимо достигнуть снижения уровня гематокрита до 30-35% [80, 294]. Гемодилюция противопоказана больным с сопутствующей почечной,

легочной и кардиоваскулярной патологией [212] и не предотвращает развития ишемии и неоваскуляризации сетчатки, в связи с чем рекомендовано применение данного способа лечения только в комплексе с лазеркоагуляцией сетчатки [99, 139].

В настоящее время для профилактики ретромбоза широко используются эндотелиопротекторы и дезагреганты, так как даже после полного растворения тромба сохраняется повреждение эндотелия сосуда и склонность тромбоцитов к агрегации на этом участке сосудистой стенки [14, 80]. Одним из рекомендуемых препаратов, сочетающих в себе свойства антиагреганта, эндотелиопротектора и стимулятора выработки эндогенного ТАП, является сулодексид (Вессел Дуэ Ф) [14, 80]. Данное лекарственное средство усиливает синтез простаглицина и снижает концентрацию фибриногена и триацилглицеролов в крови [14, 80]. Также сулодексид улучшает репарацию клеток эндотелия сосудов, способствует нормализации плотности отрицательного заряда пор базальной мембраны и уменьшает вязкость крови [41, 80]. Монотерапия сулодексидом рекомендуется при лечении неишемического тромбоза ретинальных вен у лиц с изначально высокими зрительными функциями, а также всем пациентам, перенесшим окклюзию вен сетчатки для профилактики ретромбоза [14].

Применение других видов дезагрегантов является спорным. Длительные широкомасштабные исследования [272] показали отсутствие корреляции между приемом аспирина и частотой возникновения тромбоза ЦВС. Кроме того, при лечении ацетилсалициловой кислотой повышается риск развития обширных ретинальных геморрагий [152, 159].

Еще одно направление в лечении окклюзии вен сетчатки – использование глюкокортикостероидов – активно обосновывается сторонниками воспалительной теории развития обтурации ЦВС и ее ветвей. Назначение синтетических аналогов гормонов коры надпочечников рекомендовано пациентам с тромбозом ЦВС и ее ветвей на фоне системных васкулитов и при папиллофлебитах [253, 254]. Препараты данной группы стабилизируют мембраны эндотелиальных клеток и подавляют активность фосфолипазы A_2 , уменьшают гидролиз фосфолипидов с

высвобождением арахидоновой кислоты, способствуют рассасыванию отека сетчатки [80]. Однако, учитывая существенное число осложнений, развивающихся при приеме кортикостероидов, системное назначение данных средств возможно только в исключительных случаях.

При тромбозе ретинальных вен широко распространено проведение местной гипотензивной терапии, которая должна приводить к улучшению кровообращения сетчатки. Однако, согласно проведенным исследованиям [177], в глазах с венозной обструкцией и ухудшением оттока внутриглазной жидкости снижение внутриглазного давления (ВГД) не влияет на состояние ретинального кровообращения. Также известно, что в ранние сроки при окклюзии ЦВС ВГД снижается и без применения каких-либо гипотензивных препаратов [177]. Кроме того, гипотония при обтурации вен сетчатки может усиливать макулярный отек. Следовательно, назначение местных гипотензивных средств не является рациональным и обоснованным в терапии данного заболевания, кроме случаев лечения офтальмогипертензии и неоваскулярной глаукомы [177].

Таким образом, при консервативном лечении тромбоза ЦВС и ее ветвей, помимо эффективности существующих способов лечения заболеваний, необходимо учитывать особенности патогенеза, клиническую картину окклюзии ретинальных вен, давность поражения сосуда и потенциально высокий риск развития осложнений при системном назначении многих фармакологических препаратов.

1.4.2 Лазерные методы лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей

В настоящее время широкое распространение получили лазерные методы лечения окклюзии ретинальных вен, используемые для профилактики развития таких осложнений, как кистозный макулярный отек, гемофтальм, неоваскуляризация структур глазного яблока [53, 80]. Как правило, лазерная манипуляция проводится через 3-4 мес. после начала заболевания при сохранении

интратинальных кровоизлияний, отека сетчатки и микроангиопатий [35, 42, 102]. Однако в настоящее время появляются сообщения о более раннем назначении лазеркоагуляции сетчатки – на 10-21-й день после возникновения тромбоза ретинальных вен – для предупреждения развития осложнений обтурации данного заболевания [39, 52, 58, 59].

Методика нанесения лазеркоагулятов зависит от места окклюзии сосуда, степени его поражения, клинических проявлений тромбоза вен сетчатки и данных ФАГ. В настоящее время используют панретинальную лазеркоагуляцию, парамакулярный барраж, периферическую лазеркоагуляцию сетчатки, паравенозную коагуляцию по ходу пораженной вены в шахматном порядке, коагуляцию зон перфузии флуоресцеина по результатам ФАГ [80].

Одним из широко распространенных методов лечения тромбоза ЦВС является панретинальная лазеркоагуляция, позволяющая предотвратить неоваскуляризацию структур глаза [42, 144, 212, 294]. Недостатками данного метода является значительное сужение полей зрения и появление скотом. Кроме того, ряд исследователей ставит под сомнение эффективность панретинальной лазеркоагуляции, так как не выявлено статистически значимой разницы по частоте развития неоваскулярной глаукомы и повышения остроты зрения среди пациентов с панлазеркоагуляцией сетчатки и без использования данного метода [161]. Кроме того, проведение данной манипуляции зачастую не обеспечивает профилактического эффекта в плане предотвращения развития неоваскуляризации радужки и угла передней камеры. Согласно мультицентровым клиническим исследованиям «Branch Vein Occlusion Study Group» [103] и «Central Vein Occlusion Study Group» [144] обнаружено, что профилактическая панретинальная лазеркоагуляция предотвращает развитие рубеоза и неоваскуляризации угла передней камеры только у 50% пациентов с тромбозом ретинальных вен, в связи с чем экспертами сделан вывод, что проведение данной процедуры целесообразно лишь в случае развития неоваскуляризации угла передней камеры и радужки в сторе более 2 часов [144].

Более щадящим вариантом лазерной манипуляции является периферическая

лазеркоагуляция сетчатки [42, 80, 104], которая показана при неоваскуляризации сетчатки и/или ДЗН [80] и выполняется с использованием большого диаметра лазеркоагулята, создаваемого лазерной установкой (500 мкм для линзы Goldmann и 300 мкм для линзы Mainster 160⁰). При этом за 2-3 сеанса наносится 1500-2000 лазеркоагулятов, не затрагивая зону на расстоянии 1,0 диаметра ДЗН от носового края ДЗН, 3,0 диаметров ДЗН кверху и книзу от центра макулярной области и 4,0 диаметров ДЗН с височной стороны от центра макулярной области [80]. После манипуляции в обязательном порядке местно назначаются гипотензивные препараты, так как потенциальное повышение ВГД может усилить ишемию сетчатки, индуцируя неоваскуляризацию структур глаза [80]. При прогрессировании неоваскуляризации данную процедуру повторяют [42, 80].

При тромбозе ветви ЦВС выполняется лазеркоагуляция сетчатки в зоне поражения [42, 80].

Парамакулярный барраж, как способ лечения отека центральных отделов сетчатки, официально признан с 1984 г. В ходе исследования «The Branch Vein Occlusion Study Group» была доказана высокая эффективность данной лазерной манипуляции [103]. Показаниями для проведения барража при тромбозе ЦВС и ее ветвей является умеренное увеличение толщины сетчатки по данным ОКТ, острота зрения не выше 0,5 и давность заболевания – 3-6 мес. [80]. Перед манипуляцией рекомендуется проведение ФАГ для определения границ фовеолярной аваскулярной зоны и наличия зон пропотевания. Обнаружение эпиретинального фиброза и отсутствие макулярной перфузии являются противопоказаниями к лазеркоагуляции сетчатки [80]. Через 3 мес. после процедуры целесообразно повторять ФАГ и при выявлении зон перфузии флуоресцеина осуществлять повторную лазеркоагуляцию в этих зонах [80]. Необходимо отметить, что даже повторные лазерные процедуры не всегда способствуют рассасыванию персистирующего макулярного отека при тромбозе ретинальных вен [80, 144].

На сегодняшний день также активно разрабатываются комбинированные методы лечения окклюзии ретинальных вен, включающие в себя лазеркоагуляцию

сетчатки в сочетании с интравитреальным введением препаратов либо традиционной фармакотерапией [17, 53].

Относительно новым методом лазерного лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей является формирование хориоретинальных венозных анастомозов посредством аргонового лазера [36, 113, 145, 207, 286]. В ходе манипуляции на одну из ветвей ЦВС на «ближней» периферии сетчатки в 3,0 диаметра диска от ДЗН наносится лазеркоагулят высокой мощности. В месте коагулята формируется венозный хориоретинальный анастомоз, обеспечивающий отток крови в обход места окклюзии. Однако, согласно проведенным исследованиям, активно функционирующий анастомоз образуется всего в 33-54% случаев [100, 197, 207]. Особенно сложно хориоретинальный венозный анастомоз формируется при ишемической форме тромбоза ЦВС вследствие повреждения эндотелиального слоя сосудистой стенки [192]. Хотя успешное образование анастомоза и предотвращает дальнейшее развитие ишемии, улучшение зрительных функций отмечается редко [145, 197, 207]. Не определены оптимальные сроки для проведения подобной манипуляции, так как анастомоз начинает функционировать в среднем через 6,7 недель [197]. Необходимо отметить и высокую частоту развития осложнений в послеоперационном периоде: гемофтальм – в 40-42% случаев, преретинальные геморрагии – у 7%, субретинальные геморрагии – у 5%, сегментарная ретинальная ишемия – у 11%, преретинальный фиброз – у 8-12% (в 4% случаях отмечено развитие тракционной отслойки сетчатки), субретинальный фиброз – у 5%, хориоидальная неоваскуляризация – у 21% [113, 145, 197, 207].

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что лазеркоагуляция сетчатки при лечении окклюзии ЦВС и ее ветвей является достаточно эффективным методом, однако процедура не всегда выполнима из-за массивных интравитреальных геморрагий [39]. Кроме того, данная манипуляция является только профилактикой осложнений тромбоза ретинальных вен и не влияет на процесс лизиса тромба [39]. Использование таких методов лазерного лечения обтурации вен сетчатки, как, например, формирование лазер-индуцированных хориоретинальных анастомозов, в настоящее время ограничено в связи с высоким

риском развития послеоперационных осложнений, в то время как клиническая эффективность метода не доказана [197, 207].

1.4.3 Хирургические способы лечения окклюзии ретинальных вен

В настоящее время предложено большое количество хирургических способов лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей. Многие офтальмологи отдают предпочтение именно оперативным вмешательствам при лечении окклюзии ретинальных вен – как наиболее прогрессивным, позволяющим достаточно эффективно воздействовать на основное звено патогенеза заболевания – формирование тромба. Опубликованы сообщения о положительных результатах интравитреального и эпиретинального введения различных фармакологических препаратов [4, 17, 19, 37, 38, 50, 65, 70, 95, 107, 108, 141, 178, 179, 185, 190, 193, 253, 278], декомпрессии зрительного нерва [133, 290], радиальной оптической нейротомии [121, 150, 163, 213, 216, 229, 230, 231, 232, 233, 249], в том числе с одновременной установкой магнитного имплантата [10, 40], ламинопунктуры [131, 194], рассечения общей адвентиции в области артериовенозных перекрестов [208, 215, 243, 252], формирования хориоретинальных анастомозов [137, 175, 263], канюлирования вен сетчатки с интравенулярным тромболизом [165], катетеризации глазничной артерии с последующим введением тромболитика [126, 261, 262], транссклеральной криоретинопексии как альтернативы лазеркоагуляции сетчатки [24], витрэктомии с удалением задней гиалоидной мембраны [51, 169, 205], витрэктомии с массажем ЦВС градиентом давления [56].

На сегодняшний день среди хирургических вмешательств при тромбозе ЦВС широко применяется интравитреальное введение лекарственных средств. В последнее время опубликовано много работ по исследованию эффективности интравитреального введения кортикостероидов при окклюзии ретинальных вен [69, 176, 183, 184, 185, 187, 190, 211, 219]. Манипуляция характеризуется технической простотой и может выполняться в амбулаторных условиях. Кроме

того, при местном введении кортикостероидов отсутствуют осложнения стероидной терапии, наблюдаемые при их системном применении [176, 184].

В экспериментах *in vitro* установлено, что ингибирование кортикостероидами фактора роста эндотелия сосудов – vascular endothelial growth factor (VEGF) [279, 282, 283] предотвращает развитие неоваскулярных осложнений тромбоза ретинальных вен и уменьшает отек сетчатки, вызванный действием данного ростового фактора [132, 170, 185, 209, 250, 284, 285]. Чаще всего для интравитреального введения используют дексаметазон, дексаметазон-импланты и глюкокортикостероид длительного действия – триамцинолон (кеналог) [26, 50, 46, 69, 182, 183, 186, 188, 206, 254]. Согласно клиническим наблюдениям, в послеоперационном периоде отмечаются уменьшение макулярного отека и повышение зрительных функций. Стероиды также являются препаратами выбора для лечения макулярного отека у пациентов, которым противопоказана лазеркоагуляция сетчатки или у лиц с сохранением макулярного отека после проведения лазерного лечения.

Учитывая положительные результаты применения лекарственных средств данной группы, предложено использование интравитреального импланта, содержащего 700 мг дексаметазона (Озурдекс), для лечения посттромботического макулярного отека [4, 37, 38, 83, 86]. Клинический эффект достигается благодаря дозированному высвобождению кортикостероида и созданию необходимой лечебной концентрации гормона в полости стекловидного тела в течение 90 дней. Так выявлено, что через 2 мес. после интравитреального введения Озурдекса зрительные функции пациентов с тромбозом ретинальных вен повысились в 3,4 раза, а толщина сетчатки в фовеолярной области уменьшилась в 1,8 раза [37].

Недостатками интравитреального введения стероидов является кратковременный лечебный эффект и риск повышения ВГД [183, 254]. Кроме того, возможно развитие ишемического инфаркта сетчатки [187] и рефрактерной глаукомы [176].

В последнее время для лечения окклюзий ретинальных вен активно применяется интравитреальное введение ингибиторов VEGF – ранибизумаба

(Луцентис), бевацизумаба (Авастин) и афлиберцепта (Эйлеа) [12, 20, 30, 107, 109, 123, 181, 221]. Рассасывание макулярного отека и восстановление толщины сетчатки происходят при ингибировании VEGF, благодаря снижению проницаемости стенок новообразованных сосудов сетчатки и хориоидеи, а также значительной регрессии неоваскуляризации [174]. Результаты клинических исследований показали эффективность анти-VEGF терапии, отметили быстрые и выраженные положительные функциональные результаты и отсутствие специфических системных и местных осложнений [20, 107, 109, 123, 181]. Кроме того, при рецидивах макулярного отека возможны повторные инъекции препарата.

При сравнительном анализе лечебного эффекта, оказываемого интравитреальным введением Луцентиса (анти-VEGF препарат) и Озурдекса (глюкокортикостероид), установлено, что однократное введение Озурдекса обеспечивает более длительный, до 5-6 мес. эффект, чем при использовании Луцентиса. При этом Озурдекс способен повышать ВГД у части пациентов, что ограничивает его применение у пациентов с глаукомой [20].

Разновидностью интравитреального введения препаратов при окклюзии ЦВС и ее ветвей является интравитреальный тромболизис, для проведения которого широко используется тканевой активатор плазминогена (ТАП) [243]. В ходе клинических исследований J. Lahey с соавторами отмечено повышение остроты зрения до 0,5 и выше через 3 мес. после применения данного препарата, причем до вмешательства зрительные функции не превышали 0,05 [193].

Необходимо отметить, что эффективность лечения окклюзии ретинальных вен во многом зависит от давности тромбоза. В экспериментах *in vivo* показано, что введение ТАП наиболее эффективно на раннем этапе тромбообразования [275]. Наилучший клинический результат наблюдается при назначении ТАП для лечения неишемической венозной окклюзии в ранние сроки от начала заболевания [20]. Однако на фоне интравитреального тромболизиса ТАП возможно развитие таких осложнений, как кровоизлияния в стекловидное тело и увеличение отека сетчатки в макулярной области [193, 278].

Другой разновидностью интравитреального введения препаратов при тромбозе ретинальных вен является эпиретинальная инъекция лекарственных средств, обеспечивающая более эффективный тромболизис за счет создания локально высокой концентрации тромболитика [58]. В ходе клинических исследований доказано, что эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии обеспечивает значительное (в 7-10 раз) и стабильное повышение зрительных функций, а также улучшает электрофизиологические функции сетчатки и зрительного нерва [58, 59]. Кроме того, данный фермент при эпиретинальном введении не повышает уровень ВГД в интра- и послеоперационном периоде [58, 59] и не изменяет показатели гемостаза в ранние и отдаленные сроки наблюдения. Процент развития осложнений при данной манипуляции сопоставим с таковым при интравитреальных инъекциях и существенно ниже, чем при других оперативных методах лечения тромбоза ретинальных вен [59, 203, 289].

Одним из достаточно распространенных видов хирургического лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей является декомпрессия зрительного нерва. Существуют две методики проведения операции: «радиальная оптическая нейротомия» с использованием трансквитреального доступа (*ab interno*) [276]; рассечение наружных оболочек зрительного нерва в области его диска при экстраокулярном доступе. Недостатком второго варианта являются значительный перегиб и тракции зрительного нерва, которые могут вызвать нарушения кровообращения в сосудах сетчатки [133, 205].

Для предотвращения развития данного осложнения офтальмохирургами осуществлен ряд экспериментов, в ходе которых разработан трансквитреальный доступ для проведения декомпрессии ЦВС [231]. Предполагается, что после радиальной оптической нейротомии уменьшается давление на тромбированную вену в области склерального кольца и ускоряется кровоток в пораженном сосуде, способствуя более быстрому растворению тромба [232, 253].

При проведении данной операции сначала выполняется стандартная витрэктомия и создается офтальмогипертензия для снижения риска развития

кровотечения, после чего с носовой стороны ДЗН (для предотвращения повреждения папилломакулярного пучка) проводится радиальная насечка зрительного нерва [163, 164, 230, 231, 232].

В ходе нерандомизированных исследований эффективности радиальной оптической нейротомии установлено, что хирургическая декомпрессия при тромбозе ЦВС способствует резорбции ретинальных геморрагий, увеличению кровотока и улучшению зрительных функций [230, 290]. Однако в исследованиях отсутствуют данные о корреляции конечной остроты зрения с давностью тромбоза или наличием каких-либо системных заболеваний.

Ряд офтальмологов подвергает серьезной критике данный вид хирургического лечения тромбоза ретинальных вен [163], так как в ходе анатомических, гистологических и прижизненных ультразвуковых исследований не выявлено разницы диаметра пре- и ретроламинарного отдела зрительного нерва, что могло бы объяснить наличие гипотетически узкого места в ДЗН [229]. Кроме того, ЦВС располагается с височной стороны по отношению к центральной артерии сетчатки и находится вместе со зрительным нервом в фиброзной капсуле. Следовательно, радиальная нейротомия зрительного нерва с носовой стороны ДЗН не приводит к декомпрессии ЦВС [164]. В ходе доплерографических исследований также не выявлено повышения относительной скорости кровотока после проведения радиальной оптической нейротомии при тромбозе ЦВС. Данный факт ставит под сомнение эффективность указанного хирургического вмешательства [292]. Тем не менее, ряд исследователей [121, 150, 214, 256] объясняет положительный эффект радиальной декомпрессии ЦВС формированием хориоретинальных анастомозов и коллатералей на уровне ДЗН, а не механическим ослаблением склерального кольца. Хориоретинальные анастомозы после проведения радиальной оптической нейротомии при тромбозе ЦВС формируются в 51% случаев [232].

Возможные осложнения при проведении радиальной оптической нейротомии включают в себя повреждение зрительного нерва, разрыв центральной артерии сетчатки, перфорацию и отслойку сетчатки. Выпадение

полей зрения может наблюдаться при ишемии ДЗН вследствие повреждения артериального круга Цинна-Галлера или при пересечении нервных волокон [98, 249]. Кроме того, у пациентов остаются участки атрофии хориоидеи в результате пересечения или тромбоза задних коротких цилиарных артерий с назальной стороны ДЗН [244].

В настоящее время существует ряд работ по успешному применению декомпрессии ДЗН *ab externo* [101, 280] при тромбозе ЦВС. А. Arciniegas с соавторами выполнили операцию наружного рассечения склерального кольца у 44 пациентов [101]. В послеоперационном периоде острота зрения улучшилась у 39% пациентов, осталась неизменной в 48% случаев и снизилась у 13%. Однако представленные результаты сложно интерпретировать, так как в исследование были включены пациенты различных возрастных групп.

Е. Lit с соавторами предложен хирургический метод лечения окклюзий ретинальных вен, получивший название ламинопунктура, при котором создаются отверстия в lamina cribrosa рядом с ЦВС, благодаря чему появляется дополнительное пространство для расширения тромбированного сосуда [194]. Увеличение диаметра ЦВС может способствовать продвижению тромба и облегчить процесс резорбции тромба. Согласно клиническим исследованиям, после оперативного вмешательства улучшается кровоток на уровне lamina cribrosa, способствуя увеличению перфузии сетчатки даже при сохранении тромба [194]. Но существенного улучшения остроты зрения у больных после проведения ламинопунктуры не отмечено, в то время как возможно развитие ряда осложнений: неоваскуляризации радужки, гемофтальма и эндофтальмита [131].

Как отмечалось выше, тромбоз ветви ветвей ЦВС чаще всего происходит в области артериовенозных перекрестов, вследствие вероятной компрессии венулы склерозированной артериолой. При этом оказываемое давление, по мнению ряда хирургов, может быть уменьшено при пересечении общей адвентии в месте перекреста – шитотомии [13, 208]. Существует ряд клинических исследований, показавших высокую эффективность данной операции при тромбозе ветви ЦВС [208, 243, 252, 269]. Однако исследования проводились среди небольших групп

пациентов без сравнительного анализа. Основываясь на клинически видимом улучшении, авторы предположили, что благодаря рассечению общей артериовенозной адвентиции в месте формирования тромба достигается декомпрессия вены. При этом авторы не коррелируют полученные результаты с давностью тромбоза, исходными зрительными функциями, степенью отека и ишемии ретинальной ткани [217]. В 13% случаев наблюдалось развитие таких осложнений, как гемофтальм, катаракта, разрыв и отслойка сетчатки, послеоперационный глиоз [217].

Оптимальные сроки выполнения шитотомии до настоящего времени четко не определены. В ряде работ отмечены положительные результаты операции, выполненной через 6 мес. от начала заболевания [217]. По мнению других исследователей, давность окклюзии вен сетчатки более 3 мес. является противопоказанием для данного вида вмешательства [217].

Е.Л. Сbung проведено сравнительное исследование эффективности шитотомии и интравитреального введения триамцинолона, в ходе которого выявлена практически одинаковая клинико-анатомическая результативность обеих операций в течение 6 мес. наблюдения [116]. Через 1 и 3 мес. после оперативных вмешательств более существенное улучшение зрительных функций и восстановление нормальной толщины сетчатки макулярной области, по данным ОКТ, наблюдалось у пациентов после интравитреальной инъекции глюкокортикостероида, однако через 6 мес. после лечения в обеих группах не было выявлено статистически значимых отличий. В связи с этим, учитывая риск развития осложнений при рассечении адвентиции артериовенозного перекреста, авторами исследования рекомендовано применение интравитреальных инъекций кеналога без шитотомии при лечении окклюзии ретинальных вен [116].

Среди хирургических методов лечения тромбоза ЦВС необходимо отметить и такой, как формирование хориоретинального венозного анастомоза [48, 121, 137, 222, 263]. В ходе оперативного вмешательства после предварительной витрэктомии пунктируется одна из ветвей ЦВС, визуализируемая наилучшим образом. Далее создаются сквозные каналы через мембрану Бруха и пигментный

эпителий, через которые вводится шовный материал для поддержания каналов в открытом состоянии. Благодаря этому, в обход пораженного участка вены формируется сосудистый анастомоз, через который осуществляется сброс крови в систему хориоидальных вен [222, 263]. Предполагается, что в дальнейшем в данных участках формируются венозные коллатерали. Осложнениями данного оперативного вмешательства являются: отслойка сетчатки в 10-30% случаев, катаракта (10%) и гемофтальм (10%) [175, 222, 263].

Другим хирургическим методом лечения тромбоза ЦВС является канюлирование ретинальных сосудов с целью интравенулярного введения лекарственных препаратов. Впервые «эндоваскулярную хирургию сетчатки» осуществили В.Ф. Алл и Jr.Е. Juan в эксперименте и J.N. Weiss в клинической практике [289]. После проведения стандартной витрэктомии под офтальмоскопическим контролем проводится канюлирование вены и внутрисосудистое введение ТАП в непосредственной близости от места тромбоза. Авторы считают, что предложенный метод позволяет достичь высокой локальной концентрации препарата в зоне окклюзии и одновременно осуществить механическое воздействие на тромб за счет «вымывания» его струей фибринолитика [108].

Несмотря на очевидные преимущества данного способа лечения тромбозов ретинальных вен, его применение сопровождается высоким риском развития осложнений. L.A. Вупое и J.N. Wess, проанализировавшие в 2002 г. на ретинальной сции American Academy of Ophthalmology 167 случаев эндоваскулярного лечения тромбоза ретинальных вен, выявили следующие осложнения операции: рецидивирующий или персистирующий кистозный макулярный отек – в 17% случаев, рубеоз – у 9%, ретромбоз – у 3,5%, отслойка сетчатки – у 5%, гемофтальм в позднем послеоперационном периоде – у 11%, формирование эпимакулярного фиброза – у 2%, макулярный разрыв – у 1% пациентов [165, 289].

В настоящее время в арсенале хирургических способов лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей у офтальмохирургов появилась селективная катетеризация

глазничной артерии с последующим введением фибринолитиков [126, 261, 262]. В ходе операции через бедренную артерию микрокатетер проводится в бассейн внутренней сонной артерии, после чего выполняется ангиограмма для определения положения микрокатетера, после чего вводится фибринолитик. В послеоперационном периоде назначаются антикоагулянты и дезагреганты для профилактики ретромбоза [126, 261, 232]. Осложнения артериолярного тромболизиса включают в себя ретинальные геморрагии, приводящие к значительному снижению зрения [126].

Из литературных источников известно об успешном применении закрытой витрэктомии с удалением задней гиалоидной мембраны для лечения макулярного отека, ассоциированного с тромбозом ЦВС [51, 88, 205, 258, 264]. По мнению авторов, витрэктомия ликвидирует тракции в центральных отделах сетчатки со стороны задней гиалоидной мембраны, в результате чего уменьшаются и явления макулярного отека [108, 251]. Кроме того, вместе с патологически измененным стекловидным телом в ходе витрэктомии эвакуируются цитокины и VEGF [205], вызывающие развитие макулярного отека [98, 200, 270].

Согласно клиническим исследованиям, несмотря на рассасывание макулярного отека, повышение остроты зрения после данного хирургического вмешательства является кратковременным [28, 169, 253, 264] и в отдаленном периоде статистически не отличается от показателей до операции.

Тем не менее, улучшение остроты зрения после витрэктомии наблюдается в случае лечения гемофтальма, развившегося как осложнение тромбоза ЦВС [218]. Перспективным методом хирургического лечения окклюзии ретинальных вен является двукратное введение рекомбинантной проурокиназы на сетчатку в проекции решетчатой пластинки склеры (над ДЗН) и проведение массажа пораженного сосуда за счет градиента давления, создаваемого наконечником витреотома [56]. Метод обеспечивает быстрое проникновение тромболитика в просвет ЦВС, что способствует полноценному лизису тромба на уровне решетчатой пластинки с одновременным частичным его разрушением и отделением от сосудистой стенки [56].

Особого внимания заслуживают экспериментальные способы хирургического лечения окклюзии ретинальных вен. Прямое механическое интраваскулярное разрушение тромба ЦВС предложено W.M. Tang и D.P. Han, впервые описавшими катетеризацию ветви ЦВС на кадаверных глазах с помощью 10-0-монофиламентового нейлонового волокна [266]. Однако в ходе эксперимента *in vivo* флеботомия, выполняемая для обеспечения доступа в просвет обтурированной вены, сопровождается массивными геморрагиями. Кроме того, при проведении вмешательства высок риск повреждения эндотелия сосуда, что способствует дальнейшему тромбообразованию. В связи с выявленными осложнениями клиническая апробация предлагаемого метода не состоялась [266].

Более перспективным способом лечения окклюзии вен сетчатки, апробированным в ходе экспериментальных исследований, является бесконтактное прямое немеханическое разрушение тромба с помощью энергии фемтосекундного лазера [76, 146, 147, 172, 260]. Луч лазера Titanium-Sapphire фокусируется в проекции тромба внутри сосуда. Под действием энергии импульса образуется плазма, расширение которой приводит к кавитации, и появившаяся ударная волна вызывает разрушение тромба. Данный метод позволяет осуществлять воздействие в нанометровом диапазоне, что делает хирургическое лечение обтурации вен сетчатки дозированным, сверхточным и контролируемым [38, 148]. Кроме того, практически исключена вероятность термического повреждения окружающих тканей – стенка сосуда не успевает нагреться за время прохождения импульса [260]. Результаты применения данного хирургического вмешательства в клинической практике ожидаются в ближайшем будущем.

В заключение следует отметить, что оперативные методы лечения при окклюзии ЦВС и ее ветвей являются наиболее перспективными, так как направлены на быстрое и максимально полное восстановление кровотока в вене, обеспечивая высокие клинические результаты. Наряду с этим, хирургические способы лечения тромбоза ретинальных вен сопряжены с опасностью развития осложнений в интра- и послеоперационном периоде, что может значительно

ухудшить прогноз заболевания. Например, частота развития эндофтальмита составляет 10%, гемофтальм может появляться у 10-25% пациентов, отслойка сетчатки встречается у 10-30% больных [131, 175, 193, 222, 263, 278, 289], в связи с чем в настоящее время продолжается поиск менее травматичных и более эффективных способов хирургического лечения окклюзии вен сетчатки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объект и методы экспериментальных исследований на модели фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей

Представленная научно-исследовательская работа, включающая в себя экспериментальный и клинический этапы, выполнена на базе ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ, г. Томск) после утверждения протокола исследования локальным этическим комитетом (регистрационный номер № 3506 от 11.11.2013 г.).

Экспериментальная часть работы проведена на базе лаборатории биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, руководитель – канд. биол. наук В.В. Иванов. Всего в экспериментах использованы 60 кроликов породы Шиншилла массой 1,5-2,0 кг, содержание, питание и уход которых соответствовали требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1968 г.) и «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказами МЗ СССР №742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных».

До начала научно-исследовательской работы все животные проходили 2 недели карантина в условиях вивария с соблюдением требований к их содержанию. Кролики получали брикетированное вскармливание с добавлением овощей со свободным доступом к воде и пище. Ежедневно производили осмотр экспериментальных животных и оценку их общего состояния, данные заносили в дневник наблюдений.

На первом этапе экспериментальных исследований воспроизводили тромбоз ретинальных вен у 40 кроликов породы Шиншилла (40 глаз) массой 1,5-2,0 кг с применением фотоиндуцированной модели заболевания по Д.С. Велибековой

[15]. Данная модель предложена в 2012 г., однако при ее использовании впервые исследованы закономерности патогенеза фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей на основе применения инструментальных методов и (см. далее второй и третий этапы эксперимента) оценена эффективность механического массажа для восстановления проходимости тромбированного сосуда.

На втором этапе эксперимента на интактных животных (20 кроликов породы Шиншилла, 20 глаз) изучено состояние ретинальных сосудов и хориоретинальных структур после выполнения механического массажа вены сетчатки.

На третьем этапе изучали патогенетические особенности тромбоза ретинальных вен после проведения массажа пораженного сосуда в сравнении с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы. Для реализации третьего этапа эксперимента было сформировано 2 группы животных:

– основная группа – животные с воспроизведенным на первом этапе эксперимента фотоиндуцированным тромбозом ЦВС (20 кроликов породы Шиншилла, 20 глаз), которым проводили механический массаж пораженной ретинальной вены;

– группа сравнения – животные с воспроизведенным на первом этапе эксперимента фотоиндуцированным тромбозом ЦВС (20 кроликов породы Шиншилла, 20 глаз), которым эпиретинально вводили 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

Перед экспериментом всех животных выдерживали на протяжении недельного карантинного срока в условиях вивария на обычном пищевом режиме.

Модель фотоиндуцированной окклюзии ЦВС и ее ветвей животным основной группы и группы сравнения воспроизводили путем внутривенного введения фотосенсибилизатора «Фотодитазин» с последующим лазерным облучением ретинальных сосудов. Для этого 40 кроликам породы Шиншилла под общим наркозом, включающим внутримышечные инъекции раствора калипсола (6-8 мг/кг массы тела животного) и раствора сибазона (0,2 мг/кг массы тела

животного), в условиях операционной внутривенно вводили раствор «Фотодитазина» из расчета 2,5 мг/кг веса животного [15]. Через 15 мин после введения фотосенсибилизатора в условиях медикаментозного мидриаза, вызванного инстилляциями 1% раствора тропикамида, под офтальмоскопическим контролем с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа животным основной группы и группы сравнения проводили транспупиллярное лазерное облучение ретинальных сосудов на диске зрительного нерва (ДЗН) правого глаза с помощью аппарата «АЛОД-Алком» («Алком-Медика», г. Санкт-Петербург) в течение 0,3-0,4 с при плотности воздействия 200 Дж/см^2 , длине волны 662 нм и диаметре пятна 3,0 мм (2 диаметра ДЗН кролика).

Необходимо отметить, что выбранная модель фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен сетчатки максимально приближена к реальным условиям возникновения обтурации вен сетчатки в клинике [15]. При использовании данной модели [15], синглетный кислород, образующийся внутри сосуда при воздействии лучом лазера на фотосенсибилизатор, вызывает разрушение мембран эндотелиоцитов, что запускает процесс тромбообразования. В ранее использовавшихся экспериментальных моделях окклюзии ЦВС и ее ветвей, таких как лазеркоагуляционная модель тромбоза ретинальных вен, заболевание инициировалось повреждением всей толщи стенки сосуда [15].

Образующиеся в процессе фотохимической реакции свободные кислородные радикалы повреждают мембрану тромбоцитов, что способствует их агрегации, вызывают деструкцию цитолеммы эндотелиоцитов, что в конечном итоге запускает процесс фибринообразования по внешнему пути гемостаза. Одновременно активируется перекисное окисление липидов, что усугубляет повреждение мембраны тромбоцитов и эндотелиоцитов [71]. Аналогичные изменения в организме наблюдаются у пациентов с метаболическим синдромом, дислипидемией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца вследствие активации свободнорадикального окисления липидов [71].

Кроме того, выбранная экспериментальная модель тромбоза ретинальных вен малотравматична, проста в исполнении, позволяет дозировать степень

воздействия на ретинальный сосуд во время проведения манипуляции [15]. Выбор «Фотодитазина» в качестве сенсibilизатора обусловлен его высокой фотохимической активностью, достигаемой введением низкой дозы препарата (0,8 мг/кг), высоким квантовым выходом синглетного кислорода – 75%, низкой световой токсичностью и полным отсутствием темновой токсичности, в отличие от ранее применявшихся фотосенсibilизаторов фталоцианинового ряда [15].

На втором этапе эксперимента (интактным животным) проводили механический массаж вен сетчатки.

Манипуляцию выполняли в условиях операционной под общим наркозом, достигаемым внутримышечным введением раствора калипсола (6-8 мг/кг массы тела животного) и раствора сибазона (0,2 мг/кг массы тела животного). После получения максимального мидриаза с помощью инстилляций 1% раствора тропикамида, стандартной обработки операционного поля, поверхностной анестезии 0,5% раствором алкаина и введения векорасширителя устанавливали два порта 25G в верхне-наружном и верхне-внутреннем сегментах глазного яблока в 3,5-4,0 мм от лимба. В верхне-внутренний порт вводили эндоосветитель, в верхне-наружный порт – витреоретинальный мембранный скраппер Tano 25G, которым выполняли манипуляцию. Визуальный контроль осуществляли с помощью витреоретинальной микрохирургической системы и операционного микроскопа для заднего отрезка фирмы «Carl Zeiss» (Германия) с возможностью видеозаписи. Скраппер проводили в эпиретинальное пространство (рис. 1) максимально близко к одной из ретинальных вен, после чего выполняли 5-7 аккуратных касательных движений силиконовым наконечником инструмента вдоль сосудистого ствола от дистального отдела к проксимальному (рис. 2). По окончании манипуляции инструмент и осветитель аккуратно извлекали из витреальной полости, удаляли склеральные порты без наложения швов. Осуществляли контроль герметичности склеральных разрезов. Субконъюнктивально вводили 0,5 мл раствора гентамицина. В послеоперационном периоде назначали инстилляционные препараты, содержащие антибиотик и кортикостероид (тобрадекс), по стандартной схеме.

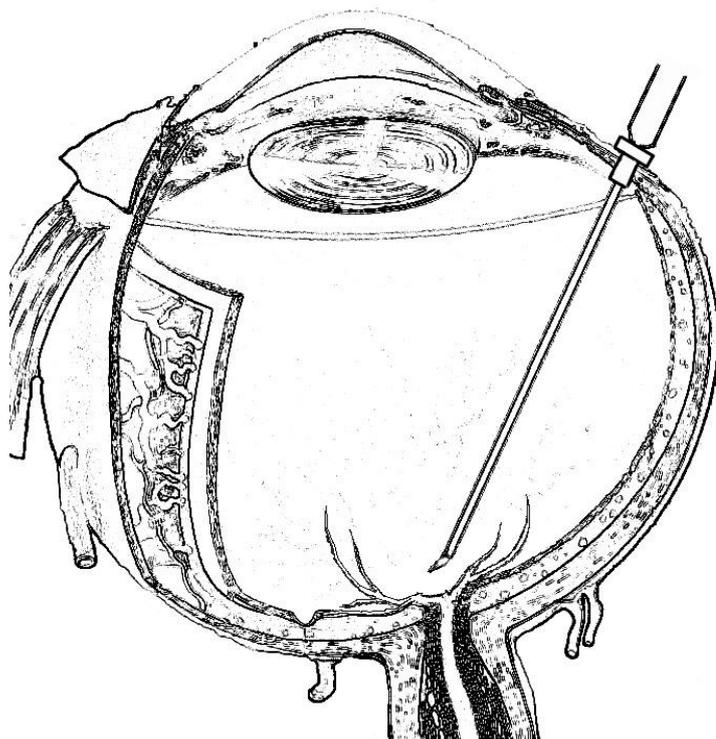


Рисунок 1 – Схема эпиретинального проведения инструмента.

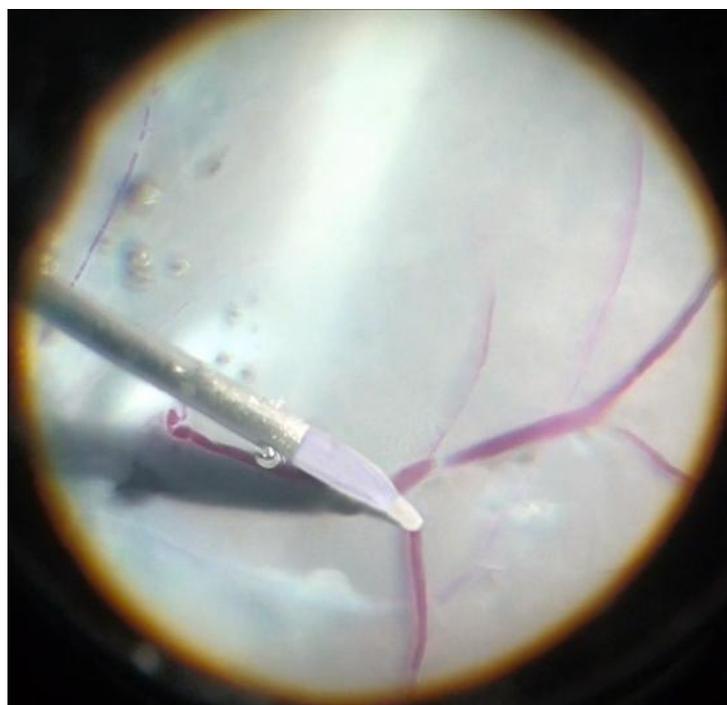


Рисунок 2 – Методика механического массажа ретинальной вены.

По окончании хирургического вмешательства 10 животных сразу выводили из эксперимента и выполняли энуклеацию глазных яблок. Оставшихся 10 кроликов выводили из эксперимента на 4-й день после операции. Интактные парные глаза данных животных (20 глаз) служили контролем. Полученный материал фиксировали, окрашивали гематоксилином и эозином для проведения световой микроскопии под 200- и 400-кратном увеличении на аппарате LEICA DM750 («Leica Biosystems», Германия) с возможностью фотосъемки.

На третьем этапе эксперимента животным с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен основной группы осуществляли механический массаж пораженной вены сетчатки. Животным с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен группы сравнения выполняли эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

Манипуляцию проводили в условиях операционной под общим наркозом после достижения медикаментозного мидриаза с помощью инстилляций 1% раствора тропикамида. Фермент разводили непосредственно перед манипуляцией изотоническим раствором хлорида натрия из расчета 5000 МЕ на 1,0 мл. Затем 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия, содержащего 500 МЕ препарата, набирали в инсулиновый шприц со стерильной одноразовой иглой длиной 0,5×25 мм калибра 25 G.

После стандартной обработки операционного поля с соблюдением правил асептики и антисептики устанавливали векорасширитель и проводили поверхностную анестезию. В верхне-наружном меридиане глазного яблока, отступя от лимба 3,5-4,0 мм, производили вкол иглы 25G. Под визуальным контролем с использованием витреоретинальной микрохирургической системы и операционного микроскопа иглу проводили в эпиретинальное пространство (рис. 1) максимально близко к тромбированной вене и вводили 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы. Далее иглу извлекали из витреальной полости, субконъюнктивально вводили 0,5 мл раствора гентамицина. В послеоперационном периоде назначали инстилляционные препараты, содержащих антибиотик и кортикостероид (тобрадекс), по стандартной схеме.

Животным с фотоиндуцированным тромбозом вен сетчатки основной группы и группы сравнения проводили офтальмоскопию перед выполнением хирургической манипуляции; а также через 1, 7, 14 и 21 день после вмешательства; оптическая когерентная томография (ОКТ) и флуоресцентная ангиография (ФАГ) – до начала лечения, а также через 7 и 21 день после вмешательства.

Из эксперимента выводили по 5 животных основной группы и группы сравнения перед выполнением хирургической манипуляции, а также на 7-й, 14-й и 21-й день после вмешательства. Выполняли энуклеацию, полученный материал фиксировали для световой микроскопии.

Умерщвление экспериментальных животных на всех этапах эксперимента осуществляли с соблюдением правил и норм Европейского общества (86/609ЕЕС), Хельсинской декларации и приказов Министерства здравоохранения СССР (№742 от 13.11.1984 г. и №48 от 23.01.1985 г.). Выведение животных из эксперимента выполняли методом декапитации после проведения общего наркоза. Все исследования во время эксперимента и взятие материала осуществляли в одно и то же время суток с 14 до 16 часов.

2.2 Методы гистологических исследований

Гистологические исследования выполнены совместно с кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Для подготовки к световой микроскопии энуклеированные глазные яблоки животных помещали в фиксирующую жидкость Карнуа на 2 ч на холод [44]. Затем материал обезвоживали в спиртах увеличивающейся концентрации и перекладывали из абсолютного спирта в смесь спирта с толуолом (1:1) на 2-3 ч, а потом в чистый толуол на 2-4 ч до просветления материала. Затем объекты помещали в смесь из равных частей толуола и мягкого парафина на 2-3 суток. После этого материал переносили в расплавленный чистый парафин на 2 ч. Далее материал помещали в

парафин-воск на 2 ч, после чего проводили ориентирование препаратов в парафине, затем помещали в холод на ночь.

На следующий день из затвердевшего парафина вырезали четырехугольные блоки, которые наклеивали на деревянные кубики. Для приготовления парафиновых срезов толщиной 5-6 мкм использовали санный микротом.

Окрашивание препаратов гематоксилином и эозином. После проведения предварительной депарафинизации полученных срезов, удаления лишней влаги вокруг срезов [44] накапывали раствор гематоксилина до полного покрытия препаратов. Через 5-7 мин красящий раствор с предметных стекол сливали и помещали их в дистиллированную воду на 30 мин с целью дифференцировки, после чего наносили раствор эозина с экспозицией 1-2 мин. Затем краситель сливали, срезы обрабатывали 96% спиртом, помещали в толуол на 10 мин, после чего наносили каплю канадского бальзама и закрывали покровным стеклом.

2.3 Объект и методы клинических исследований

Клинический раздел работы выполнен на базе офтальмологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Проведено клиническое обследование 96 больных (96 глаз) с тромбозом ретинальных вен.

В зависимости от тактики лечения пациенты были разделены на 2 группы:

- основную – 47 человек (47 глаз), лечение которых проводили с помощью нового комбинированного метода, включающего эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженного сосуда;
- сравнения – 49 человек (49 глаз) с эпиретинальным введением 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии.

Критериями включения пациентов в проводимую научно-исследовательскую работу являлись: подтвержденный диагноз тромбоза ЦВС или ее ветвей давностью 6-7 дней, возраст старше 18 лет.

Критериями исключения из клинического исследования служили: давность заболевания более 8 дней, наличие посттромботической ретинопатии, рецидив тромбоза ретинальных вен, наличие тяжелой сопутствующей патологии органа зрения (первичная и вторичная глаукомы, отслойка сетчатки, выраженное помутнение оптических сред, пролиферативная диабетическая ретинопатия и т.д.), беременность, возраст младше 18 лет.

Пациенты основной группы были ознакомлены с принципом нового метода хирургического лечения окклюзии вен сетчатки, возможными осложнениями и дали добровольное информированное согласие на его проведение.

При госпитализации пациентов обеих групп проводили сбор жалоб и анамнеза, выполняли общее офтальмологическое обследование, включающее визометрию, периметрию, биомикроскопию, бинокулярную офтальмоскопию, фоторегистрацию глазного дна при помощи фундус-камеры с проведением калиброметрии ретинальных сосудов, тонометрию по Маклакову, электрофизиологические исследования: электроретинография (ЭРГ), определение порога фосфена, лабильности зрительного нерва, ФАГ, ОКТ, анализ коагулограммы, контроль артериального давления, консультацию терапевта и, по показаниям, кардиолога, эндокринолога, гематолога, ревматолога, невролога.

Осмотр пациентов обеих групп проводили до оперативного лечения, а также на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 30-й день и через 3, 6, 12 мес. после хирургического вмешательства.

Периметрию и тонометрию выполняли при госпитализации, а также на 7-й, 14-й, 30-й день и через 3, 6, 12 мес. после лечения.

Определение биоэлектрической активности сетчатки и зрительного нерва проводили при госпитализации и на 14-й, 30-й день и через 6, 12 мес. после лечения.

ОКТ сетчатки макулярной области проводили до лечения, через 7, 14 дней, 1, 3, 6 и 12 мес. после операции, ФАГ – при госпитализации, а также через 7 дней, 1, 6 и 12 мес. после лечения.

Анализ коагулограммы выполняли при госпитализации и на момент выписки из стационара (на 12-14 дней после хирургического вмешательства).

Срок наблюдения пациентов обеих групп составил 12 мес.

Визометрию проводили по стандартной методике с использованием таблицы Сивцева-Головина, установленной в аппарате Рота, с применением оптической коррекции при наличии аметропии. При остроте зрения пациента менее 0,1 исследование проводили с помощью колец Ландольта, предъявляемых больному на разных расстояниях, при отсутствии предметного зрения – с использованием источника света для определения светопроекции.

Границы поля зрения и площадь скотом (при их наличии) определяли на периметре Ферстера с использованием объекта белого цвета величиной 5 мм в диаметре. Измерения проводили в 8 меридианах (вертикальном, горизонтальном и двух косых меридианах, наклоненных относительно вертикали на 45°), полученные численные данные суммировались. При наличии патологических скотом численные значения их границ по 8 меридианам складывались.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза выполняли при помощи щелевой лампы ЩЛ-2 согласно методикам, описанным Н.Б. Шульпиной [94] и в «Национальном Руководстве по офтальмологии» за 2008 г. [94].

Осмотр заднего отрезка глаза проводили с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа (НБО-2) с линзой +20,0 Д и фундус-камеры «Retinal camera TRC-NW7SF MarkII, type Ia», Торсон (Япония) с углом обзора 45° в условиях медикаментозного мидриаза, достигнутого инстилляциями мидриатиков (раствор тропикамида 1%, мидриацила 1%, ирифрина 2,5%) за 20-30 мин до исследования. Офтальмоскопию и интерпретацию полученных клинических данных проводили согласно методикам, изложенным в «Национальном Руководстве по офтальмологии» за 2008 г. и «Атласе патологии глазного дна» [33, 54]. Измерение диаметра ретинальных сосудов выполняли по методу А.А. Тряскова [78]; рассчитывали величину артериоловеноулярного коэффициента, равного отношению площади поперечного сечения артериолы к площади поперечного сечения вены.

Для определения внутриглазного давления (ВГД) выполняли аппланационную тонометрию по методике А.Н. Маклакова с использованием тонометра массой 10 г.

Биоэлектрическую активность сетчатки (максимальная и локальная хроматическая ЭРГ) измеряли на комплексе аппаратно-программной регистрации вызванных зрительных потенциалов «ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФ» (Россия) [90]. Определение порога фосфена и лабильности зрительного нерва проводили на электростимуляторе ESO 01.

Фоторегистрацию офтальмоскопической картины с проведением калибromетрии ретинальных сосудов осуществляли бесконтактным способом на фундус-камере «Retinal camera TRC-NW7SF MarkII, type Ia», Topcon (Япония) с углом обзора 45⁰.

Видеорегистрацию оперативного вмешательства выполняли с использованием витреоретинальной микрохирургической системы и операционного микроскопа для заднего отрезка фирмы «Carl Zeiss» (Германия) с возможностью видеозаписи.

Для ФАГ использовали 5 мл 10% раствора флуоресцеина-натрия (Novartis, Швейцария), вводимого внутривенно по стандартной методике. Фоторегистрацию выполняли на фундус-камере «Retinal camera TRC-NW7SF MarkII, type Ia», Topcon (Япония) с углом обзора 45⁰. При выполнении ФАГ дополнительно проводили калибromетрию ретинальных сосудов.

ОКТ сетчатки проводили с использованием оптического когерентного томографа RTVue-100 фирмы Optovue (США).

2.3.1 Новый комбинированный метод хирургического лечения тромбоза ретинальных вен

Всем пациентам основной группы лечение тромбоза ЦВС и ее ветвей осуществляли с помощью нового метода хирургического вмешательства, включающего эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы и

механический массаж пораженного сосуда. Предлагаемый метод оперативного лечения проводили следующим образом. За 30 мин до операции пациентам с целью достижения медикаментозного мидриаза трехкратно инстиллировали препараты из группы мидриатиков (тропикамид 1%, цикломед 1%, ирифрин 2,5%, мидримакс). За 10-15 мин до хирургического вмешательства выполняли поверхностную анестезию с помощью препаратов из группы анестетиков (алкаин 0,5%). Непосредственно перед операцией разводили рекомбинантную проурокиназу из расчета 5000 МЕ в 1,0 мл изотонического раствора хлорида натрия. Затем 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия, содержащего 500 МЕ фермента, набирали в инсулиновый шприц, на который надевали стерильную одноразовую иглу длиной 0,5×25 мм, калибра 25 G. Согласно результатам проведенных исследований [58, 59], токсического действия рекомбинантной проурокиназы в указанной концентрации на хориоретинальные структуры и зрительный нерв не было выявлено.

В условиях операционной после стандартной обработки операционного поля с соблюдением правил асептики и антисептики устанавливали векорасширитель. После достижения поверхностной анестезии при помощи троакаров диаметром 0,5 мм трансконъюнктивально производили установку двух склеральных портов 25G в верхне-наружном и верхне-внутреннем сегментах глазного яблока, отступя от лимба 3,5-4,0 мм. В верхне-внутренний порт вводили эндоосветитель, в верхне-наружный порт – иглу, надетую на инсулиновый шприц с изотоническим раствором хлорида натрия, содержащим 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы. Под визуальным контролем с использованием витреоретинальной микрохирургической системы и операционного микроскопа для заднего отрезка фирмы «Carl Zeiss» (Германия) иглу проводили в эпиретинальное пространство, максимально близко к тромбированной вене и вводили 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы. Далее иглу извлекали из витреальной полости, в верхне-наружный порт вводили витреоретинальный мембранный скраппер Тапо 25G, силиконовым наконечником которого выполняли 5-7 аккуратных касательных движений вдоль пораженного

сосудистого ствола в направлении от дистального отдела к проксимальному в течение 20-30 с. После манипуляции инструмент и осветитель аккуратно извлекали из витреальной полости, пинцетом удаляли склеральные порты без наложения швов. Осуществляли контроль герметичности склеральных разрезов. Субконъюнктивально вводили 0,5 мл раствора гентамицина и накладывали монокулярную повязку на 1 сутки. В послеоперационном периоде назначали инстилляционные комбинированных препаратов, содержащих антибиотик и кортикостероид (тобрадекс), по стандартной схеме.

2.3.2 Метод эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии тромбоза ретинальных вен

Эпиретинальное введение рекомбинантной проурокиназы в сочетании с фармакотерапией при лечении тромбоза ЦВС и ее ветвей, согласно результатам ранее проведенных исследований, зарекомендовало себя как эффективный метод лечения окклюзии ретинальных вен [58, 59]. В схему традиционной фармакотерапии окклюзии вен сетчатки, согласно современным клиническим рекомендациям [34, 35, 46, 59, 73], включены ежедневные парабульбарные инъекции 0,5 мл 0,4% раствора дексаметазона и 750 МЕ гепарина, 0,5 мл трентала №10-14, а также субконъюнктивальные инъекции 0,5 мл 1% раствора эмоксипина № 10. Местное лечение дополнялось внутривенными капельными инфузиями раствора 200 мл реополиглюкина 1 раз в день, 5-7 дней и пероральным приемом парацетама 0,6 г/сутки, циннаризина 0,075 г/сутки и винпоцетина 0,3 г/сутки.

Хирургическую манипуляцию проводили на 2-й день после госпитализации больного в стационар.

Непосредственно перед операцией рекомбинантную проурокиназу разводили изотоническим раствором хлорида натрия для получения 0,1 мл раствора, содержащего 500 МЕ фермента, по описанной выше методике. В условиях операционной после стандартной обработки операционного поля,

поверхностной капельной анестезии 0,5% раствором алкаина и установки векорасширителя выполняли «ступенчатый» вкол иглы через склеру в 5 мм от лимба в одном из наружных косых меридианов глазного яблока. Под визуальным контролем с использованием витреоретинальной микрохирургической системы и операционного микроскопа для заднего отрезка фирмы «Carl Zeiss» (Германия) иглу проводили в витреальную полость и эпиретинально вводили 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы, после чего иглу извлекали. Субконъюнктивально вводили 0,5 мл раствора гентамицина и накладывали монокулярную повязку на 1 сутки. В послеоперационном периоде назначали инстилляционные комбинированных препаратов, содержащих антибиотик и глюкокортикостероид (тобрадекс), по стандартной схеме.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Для статистического анализа полученных результатов применяли пакет IBM SPSS Statistics 20.

Для описания количественных переменных рассчитывали среднюю арифметическую величину выборки и ее стандартную ошибку. Для проверки нормальности распределения полученных данных применяли тест Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения выборочных данных различия между группами рассчитывали по t-критерию Стьюдента. При несоответствии распределения выборок нормальному закону для их сравнения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (для независимых выборок) и критерий Вилкоксона (для зависимых выборок). Для сравнения групп по качественным данным анализировали таблицы сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты экспериментальных исследований

3.1.1 Закономерности течения фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен в эксперименте *in vivo*

На первом этапе эксперимента в ходе изучения динамики течения фотоиндуцированного тромбоза вен сетчатки первые офтальмоскопические признаки обтурации центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей, проявляющиеся в виде извитости и полнокровия вен сетчатки, ступенчатости границ диска зрительного нерва (ДЗН), наличия единичных экссудатов в центральных отделах сетчатки, выявлялись уже на следующий день после воспроизведения модели заболевания. На 3-и сутки после индуцирования тромбоза ретинальных вен у всех животных (40 кроликов породы Шиншилла) обнаруживались выраженный отек ДЗН и центральных отделов сетчатки, плазмо- и геморрагии различной формы и величины вдоль пораженного сосуда. У 27,5% животных (11 кроликов из 40) выявлялись микроинфаркты сетчатки в виде единичных ватообразных очагов площадью от 0,5 до 2,0 диаметров ДЗН вдоль пораженного сосуда (рис. 3). При офтальмоскопии наблюдалось расширение вен сетчатки проксимальнее места окклюзии и компенсаторное сужение ретинальных артерий [27]. Кроме того, отмечались полнокровие, извитость, неравномерность калибра тромбированной вены сетчатки.

Согласно результатам калибromетрии ретинальных сосудов по методу А.А. Тряскова [78], артериовенозное соотношение приближалось к 1:2 (в норме 2:3). При этом отмечалось увеличение калибра пораженной вены в 1,6 раза по сравнению с диаметром интактной ретинальной вены (калибр тромбированной вены сетчатки составлял $182,0 \pm 23,0$ мкм при норме от 114 до 160 мкм) (рис. 3).

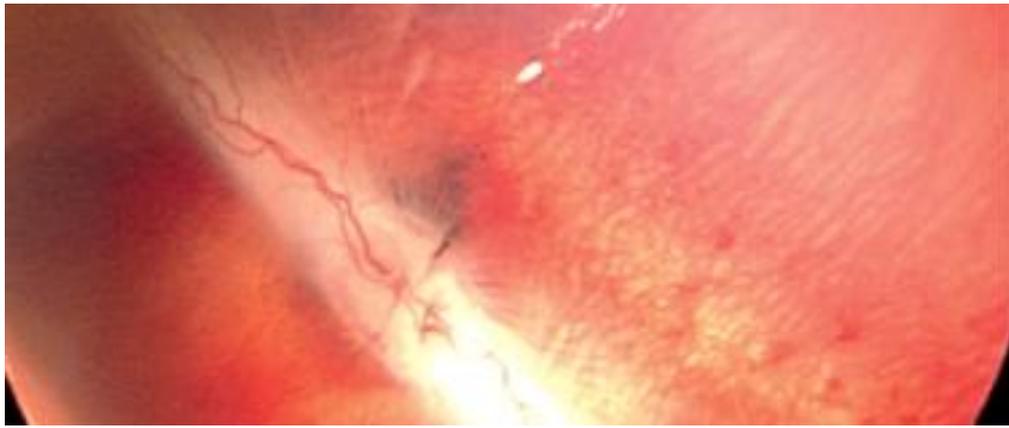


Рисунок 3 – Отек диска зрительного нерва, расширение и извитость вен сетчатки, геморрагии различной формы и величины на глазном дне экспериментального животного на 3-й день после развития фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен, увеличение $\times 10$.

Необходимо отметить, что сроки развития офтальмоскопических признаков фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен были сопоставимыми с таковыми при спонтанном течении окклюзии ЦВС и ее ветвей в клинической практике [212, 245, 273]. Это, в свою очередь, свидетельствует об адекватности выбранной экспериментальной модели заболевания.

Данные офтальмоскопии подтверждались результатами оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки: уже на 3-й день после развития тромбоза ретинальных вен у всех экспериментальных животных (40 кроликов) определялись участки отслойки нейроэпителия разной степени выраженности за счет интерстициального отека и геморрагий вблизи ДЗН (рис. 4). Кроме того, отмечалось увеличение толщины центральных отделов сетчатки в 2,0 раза по сравнению с нормой (толщина центральных отделов сетчатки при фотоиндуцированном тромбозе достигала 260 мкм при норме 132 мкм) [228].

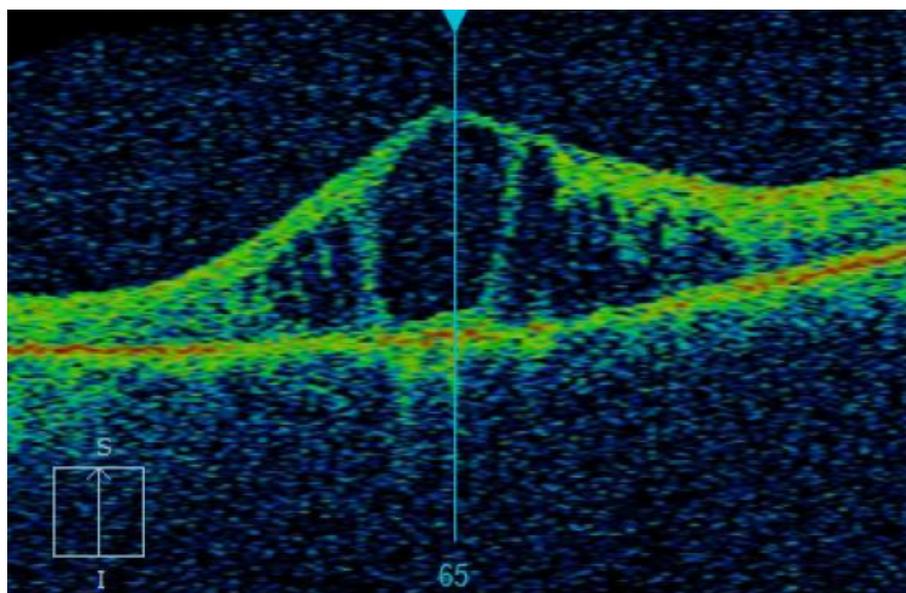


Рисунок 4 – Значительное увеличение толщины сетчатки и деформация ретинального профиля по данным оптической когерентной томографии сетчатки экспериментального животного на 3-й день после развития фотоиндуцированного тромбоза ретинальной вены.

Согласно результатам флуоресцентной ангиографии (ФАГ), на 3-й день после развития тромбоза ретинальных вен у всех экспериментальных животных (40 кроликов) отмечалось увеличение времени венозной перфузии, неравномерность контрастирования вен, зернистость кровотока и экстравазальный выход флуоресцеина. При этом у 52,5% животных (у 21 из 40 кроликов) пораженная вена сетчатки не заполнялась контрастом, и отсутствовала перфузия в капиллярах на границах ишемических зон сетчатки, что свидетельствовало о формировании ишемической формы тромбоза (рис. 5). Кроме того, отмечалось замедление прохождения флуоресцеина в бассейне пораженного сосуда. Так, время наступления ранней ретиновенозной фазы при фотоиндуцированной окклюзии увеличилось в 2,0 раза по сравнению с нормальными значениями ($20,83 \pm 3,01$ с при норме 10,0 с), продолжительность фазы ретиновенозной перфузии – в 2,3 раза ($13,25 \pm 2,60$ с при норме 5,7 с).



Рисунок 5 – Экстравазальный выход флуоресцеина, ранняя ретиновенозная фаза флуоресцентной ангиографии экспериментального животного на 3-й день после развития фотоиндуцированного тромбоза ретинальной вены.

По данным световой микроскопии, во всех образцах, взятых на 3-й день после развития тромбоза ретинальных вен, в ткани сетчатки и сосудах ее микроциркуляторного русла обнаруживались изменения, патогномоничные для данного заболевания. Так, например, в просвете пораженной вены в 100% случаев обнаруживался смешанный тромб, занимающий, как правило, более половины сосудистого просвета (рис. 6).

В структуре тромба обнаруживались агрегированные эритроциты, тромбоциты и волокна фибрина. Ближе к периферическим отделам тромба выявлялись лейкоциты с пикнотичными ядрами. В ткани сетчатки обнаруживались выраженный отек и скопления форменных элементов крови, преимущественно, в поверхностных слоях.

Таким образом, формирование тромба при воспроизведении экспериментального фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла сетчатки с развитием венозного стаза. При этом в 52,5% случаев развивается ишемический тип окклюзии вен сетчатки.

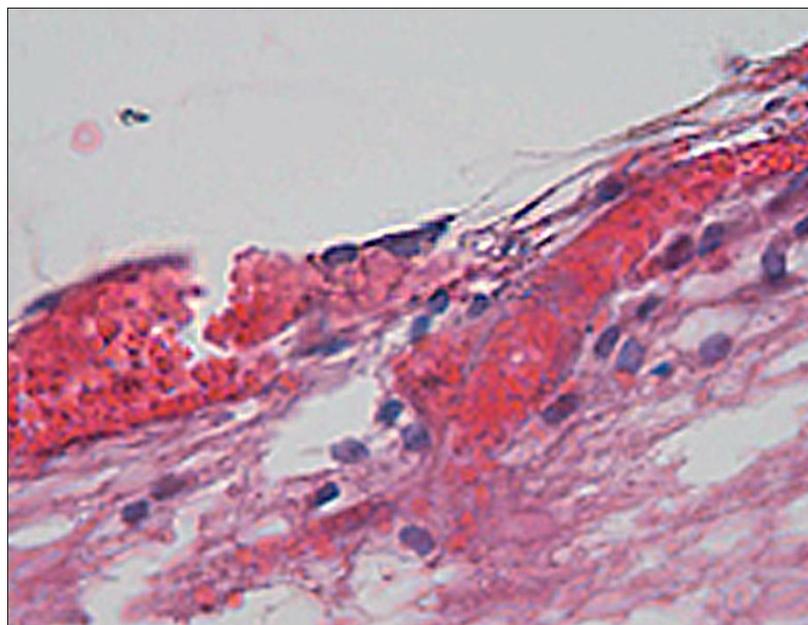


Рисунок 6 – Тромботические массы в просвете ретинальной вены экспериментального животного на 3-й день после развития фотоиндуцированного тромбоза ретинальной вены. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

3.1.2 Архитектоника хориоретинальных структур после массажа вен сетчатки

На втором этапе эксперимента оценивали состояние сосудов микроциркуляторного русла и прилежащих хориоретинальных структур после проведения механического массажа вен сетчатки в группе интактных животных (20 кроликов, 20 глаз).

В ходе гистологических исследований материала 10 экспериментальных животных (10 глаз), выведенных из эксперимента сразу после проведения хирургической манипуляции, было обнаружено, что стенки ретинальных вен сохраняли нормальную толщину на всем протяжении и не имели признаков повреждения. Эндотелий, равномерно выстилающий просвет ретинальных вен, хорошо визуализировался на всем протяжении. В просвете сосудов спущенные эндотелиоциты не обнаруживались. Кроме того, изменений диаметра сосудистого

просвета вен после манипуляции, что могло бы иметь место при выраженной компрессии сосуда (рис. 7), также не было выявлено.

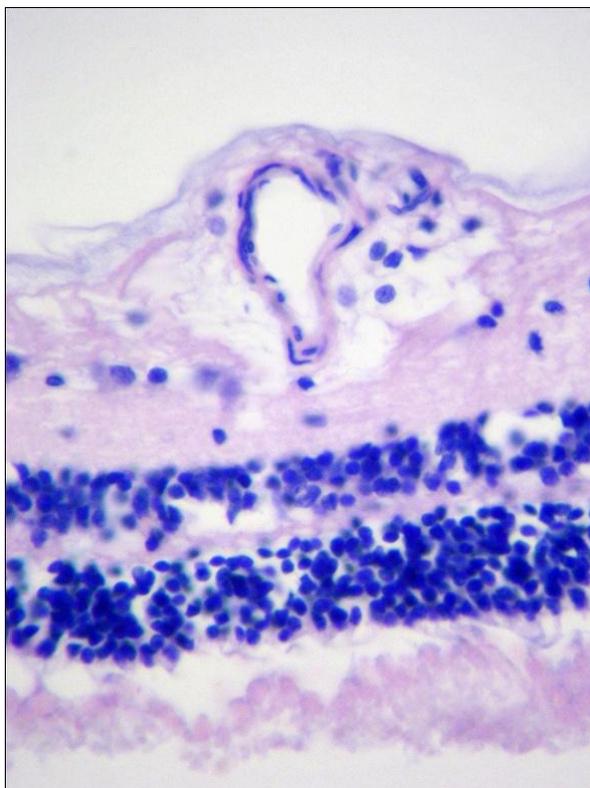


Рисунок 7 – Нормальное строение стенки ретинальной вены экспериментального животного после ее механического массажа. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

В ходе гистологических исследований хориоретинальных структур вблизи ретинальных вен после проведения их механического массажа не было выявлено повреждения внутренней пограничной мембраны (рис. 8). Внутренний сетчатый и ядерный слои визуализировались на всем протяжении и имели нормальное строение. Архитектоника наружного плексиформного и ядерных слоев также была сохранена, клетки указанных слоев были компактно расположены. Наружная пограничная мембрана визуализировалась в виде непрерывного слоя на всем протяжении. Фоторецепторы сетчатки располагались компактно и формировали широкий слой, что свидетельствовало о сохранении их целостности.

Слой пигментного эпителия был однородным и имел практически одинаковую толщину практически на всем протяжении. Ядра его клеток располагались в один ряд, плотно друг к другу. Разрушенных эпителиоцитов обнаружено не было.

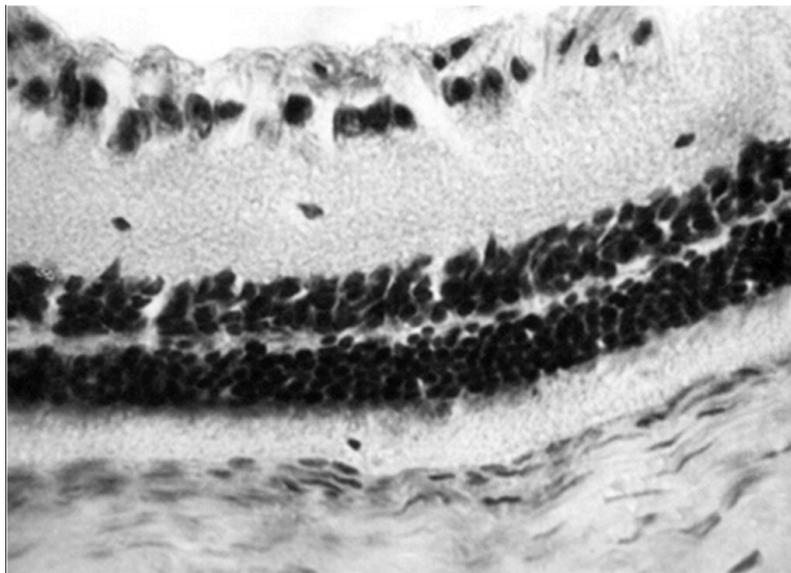


Рисунок 8 – Нормальная архитектура сетчатки экспериментального животного после массажа ретинальной вены. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$.

Согласно результатам световой микроскопии артериовенозных перекрестов, после хирургической манипуляции сосуды сохраняли общую адвентицию и нормальное гистологическое строение. При этом диаметр артерий и вен в области перекреста, а также толщина их стенок практически не отличались друг от друга (рис. 9).

В ходе гистологических исследований заднего отрезка 10 экспериментальных животных (10 глаз), выведенных из эксперимента на 4-й день после проведения массажа ретинальных вен, также не выявлено патологических изменений со стороны хориоретинальных структур и сосудов микроциркуляторного русла.

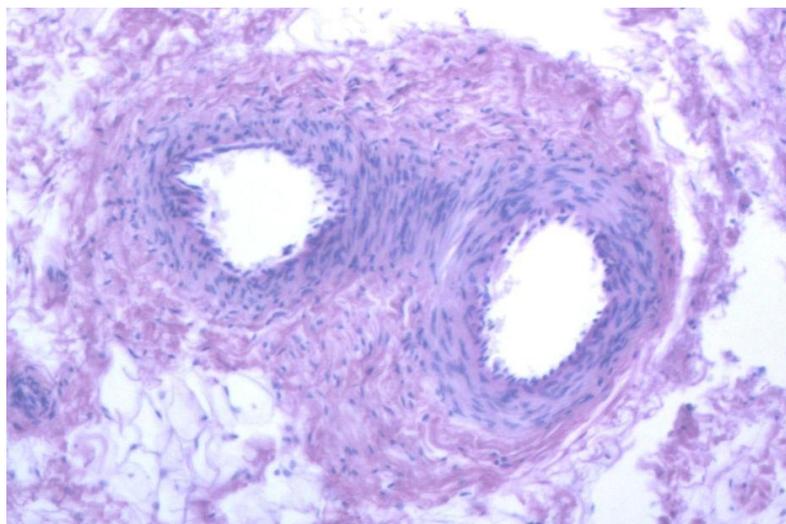


Рисунок 9 – Состояние сосудов в области артериовенозного перекреста экспериментального животного после механического массажа ретинальной вены. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

Ткань сетчатки сохраняла нормальное строение на всем ее протяжении. Изменений ее толщины или появления «просветов» между отдельными слоями ретинальной ткани (что могло бы наблюдаться при развитии реактивного отека сетчатки в раннем послеоперационном периоде в ответ на хирургическую травму) не выявлялось. Стенки сосудов микроциркуляторного русла сетчатки имели нормальную толщину и диаметр просвета.

Кроме того, не было выявлено выхода форменных элементов крови из сосудистого русла сетчатки, что могло бы иметь место при повреждении венозной стенки в интра- и послеоперационном периоде.

3.1.3 Особенности патогенеза фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен после проведения механического массажа сосуда в сравнении с ферментным тромболизисом

На третьем этапе эксперимента исследовались особенности течения фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен в зависимости от метода

хирургического лечения заболевания – массаж пораженной вены или эпиретинальное введение рекомбинантной проурокиназы.

Наличие тромбоза ретинальных вен перед началом лечения было подтверждено у всех экспериментальных животных в ходе офтальмоскопии, а также ОКТ и ФАГ (раздел 3.1.1, рис. 3, 4, 5).

Через 1 день после хирургического вмешательства у животных обеих групп при осмотре глазного дна обнаруживались отек центральных отделов сетчатки и ДЗН, множество плазморрагий и кровоизлияний вдоль извитых и расширенных вен сетчатки. Однако, уже на 7-й день у животных с тромбозом ретинальных вен после проведения массажа пораженной вены в 80,0% случаев (12 кроликов из 15) начались лизис кровоизлияний, рассасывание отека ДЗН и центральных отделов сетчатки (табл. 1).

У животных с фотоиндуцированным тромбозом после ферментного тромболизиса уменьшение отека ДЗН и окружающей сетчатки на 7-й день после лечения выявлялось в 66,7% случаев (10 кроликов из 15), а рассасывание геморрагий – лишь у 46,7% животных (7 кроликов из 15).

Полное рассасывание отека ДЗН и окружающей сетчатки отмечалось на 14-й день после лечения у животных основной группы; у животных группы сравнения – только на 21-й день после оперативного вмешательства. Кроме того, полная резорбция геморрагий регистрировалась у всех животных основной группы на 21-й день после механического массажа пораженной вены. После введения рекомбинантной проурокиназы – у 20,0% (4 кролика) кровоизлияния вдоль извитых вен сетчатки сохранялись на 21-й день после проведения лечения (табл. 1).

Таким образом, проведение механического массажа пораженной ретинальной вены при лечении фотоиндуцированного тромбоза вен сетчатки ускоряет лизис кровоизлияний в 2,0 раза и рассасывание отека ДЗН и центральных отделов сетчатки в 1,5 раза по сравнению с эпиретинальным введением 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

Таблица 1 – Динамика офтальмоскопической картины при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Офтальмоскопические признаки	Основная группа животных	Группа сравнения животных
Начало резорбций плазмо- и геморрагий	$7,0 \pm 2,5$ $p_1=0,044$	$9,0 \pm 3,5$ $p_1=0,029; p_2=0,045$
Окончание резорбций плазмо- и геморрагий	$14,0 \pm 3,0$ $p_1=0,023$	$21,0 \pm 3,5$ $p_1=0,037; p_2=0,038$
Начало рассасывания отека ДЗН	$7,0 \pm 3,0$ $p_1=0,039$	$10,0 \pm 5,0$ $p_1=0,041; p_2=0,039$
Окончание рассасывания отека ДЗН	$14,0 \pm 2,0$ $p_1=0,041$	$21,0 \pm 1,5$ $p_1=0,048; p_2=0,044$
Начало рассасывания отека центральных отделов сетчатки	$7,0 \pm 4,0$ $p_1=0,039$	$11,0 \pm 4,0$ $p_1=0,029; p_2=0,032$
Окончание рассасывания отека центральных отделов сетчатки	$14,0 \pm 5,0$ $p_1=0,035$	$21,0 \pm 3,0$ $p_1=0,047; p_2=0,028$

Примечание: ДЗН – диск зрительного нерва.

Здесь и далее в табл. 2 и 3: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными, p_2 – по сравнению с показателями у животных основной группы; M – выборочное среднее значение, m – ошибка среднего.

Основная группа – животные с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен после массажа пораженной вены, группа сравнения – животные с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен после введения проурокиназы.

Согласно данным ОКТ сетчатки, после развития фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен у животных обеих групп отмечалось увеличение толщины центральных отделов сетчатки в 2,0 раза по сравнению с нормой (на 100-130 мкм) [228], а также обнаруживались участки серозной отслойки нейроэпителия и кровоизлияния около ДЗН. Однако уже на 7-й день после операции отмечалось уменьшение отека сетчатки в центральных отделах глазного дна, более выраженное у животных основной группы (табл. 2).

Полное исчезновение отека сетчатки центральной области с достижением нормальной толщины отмечалось на 21-й день после оперативного вмешательства у 80,0% животных основной группы и лишь у 60,0% животных группы сравнения.

Таблица 2 – Динамика толщины центральных отделов сетчатки (мкм) при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения, $M \pm m$

Группы животных	Сроки наблюдения		
	До лечения	7-й день	21-й день
Основная группа животных	210,1±50,3	192,6±31,4 $p_1=0,044$	140,2±15,2 $p_1=0,039$
Группа сравнения животных	224,5±55,1	208,9±38,8 $p_1=0,035$	189,3±19,0 $p_1=0,030, p_2=0,049$

Таким образом, проведение механического массажа пораженной вены при лечении фотоиндуцированного тромбоза вен сетчатки в 1,45 раза ускоряет рассасывание отека в центральных отделах сетчатки по сравнению с эпиретинальным введением 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

Согласно данным ФАГ, до начала лечения у всех животных с фотоиндуцированной окклюзией ретинальных вен выявлялись увеличение времени венозной перфузии, неравномерность контрастирования вен и «зернистость» кровотока, участки экставазации флуоресцеина. При этом в 52,5% случаев (у 21 из 40 кроликов) диагностировался ишемический тип обтурации вен сетчатки, характеризующийся отсутствием перфузии капилляров сетчатки на границе ишемических зон и отсутствием заполнения пораженной вены контрастом на ангиограммах.

Однако уже на 7-й день после проведения механического массажа пораженной вены у 86,7% животных (13 кроликов) с фотоиндуцированным тромбозом отсутствовала экставазация флуоресцеина, время ретиновенозной

перфузии уменьшалось в 1,44 раза от первоначального уровня (табл. 3). У животных группы сравнения на 7-й день после ферментного тромболизиса только в 66,7% случаев (у 10 кроликов) время венозной перфузии сокращалось в 1,3 раза от исходного ($p=0,048$).

Таблица 3 – Динамика показателей флуоресцентной ангиографии (ФАГ) при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения, $M \pm m$

Показатель ФАГ	Группы животных	До лечения	Сроки наблюдения	
			7-й день	21-й день
Ранняя ретино-венозная фаза, секунды	Основная группа животных	20,83±3,01	15,14±2,47 $p_1=0,042$	10,21±0,49 $p_1=0,046$
	Группа сравнения животных	21,02±3,52	19,01±3,52 $p_1=0,039,$ $p_2=0,044$	11,54±0,50 $p_1=0,045,$ $p_2=0,037$
Время ретино-венозной перфузии, секунды	Основная группа животных	13,04±3,04	9,04±2,02 $p_1=0,030$	5,03±0,52 $p_1=0,045$
	Группа сравнения животных	13,51±2,48	10,46±2,51 $p_1=0,041,$ $p_2=0,048$	7,01±0,48 $p_1=0,038,$ $p_2=0,047$

К 21-му дню после хирургического лечения у 100% животных основной группы после механического массажа ретинальных вен полностью восстанавливалась проходимость пораженной вены; время ретиновенозной перфузии уменьшалось в 2,6 раза от начального уровня ($p=0,045$). После эпиретинального введения 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы у животных группы сравнения в 26,7% случаев (4 кролика) даже на 21-й день после вмешательства перфузия тромбированной вены сетчатки не восстанавливалась (табл. 3).

Таким образом, проведение массажа пораженной вены при лечении фотоиндуцированного тромбоза вен сетчатки в 100% случаев обеспечивает восстановление проходимости окклюзированной вены сетчатки с ускорением

времени ретиновенозной перфузии в 2,6 раза ($p=0,045$). Эпиретинальное введение рекомбинантной проурокиназы при фотоиндуцированном тромбозе ретинальной вены способствует реканализации обтурированного венозного сосуда лишь в 73,3% случаев, при этом время ретиновенозной перфузии сокращается в 1,9 раза от исходного показателя ($p=0,038$).

По данным световой микроскопии, до лечения у всех животных с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен в просвете пораженного сосуда обнаруживались пристеночный тромб, обширные пре- и интратинальные геморрагии, а также выраженный отек ДЗН и центральных отделов сетчатки (рис. 10, 11).

На 7-й день после проведения механического массажа ретинального сосуда у животных основной группы просвет пораженного сосуда был частично заполненным рыхлыми тромботическими массами, однако ни в одном случае не отмечалось плотного прикрепления тромба к стенке сосуда. У животных группы сравнения в 26,7% случаев (4 кролика из 15) просвет венозного сосуда оказался полностью обтурированным тромбом.

На 14-й день после проведения механического массажа пораженного сосуда у всех животных основной группы (100%) при гистологическом исследовании взятого материала регистрировались признаки резорбции кровоизлияний и частичного рассасывания отека сетчатки. У животных группы сравнения после ферментного тромболизиса, по данным гистологического исследования, только в 60,0% (6 кроликов) случаев обнаруживался частичный лизис геморрагий.

По данным световой микроскопии, на 21-й день после проведения механического массажа ретинальной вены просвет пораженной ветви ЦВС у всех животных основной группы был полностью свободным от тромботических масс, при этом в заднем полюсе отсутствовали кровоизлияния, отек ДЗН и сетчатки. У животных группы сравнения после эпиретинального введения фермента только на 21-й день после оперативного лечения отмечались частичная резорбция плазмо- и геморрагий, уменьшение отека центральных отделов сетчатки и ДЗН. При этом в

20,0% случаев (у 4 кроликов) обнаруживались гистологические признаки облитерации пораженной ретинальной вены (рис. 10, 11).



Рисунок 10 – Динамика состояния сосудов микроциркуляторного русла и прилежащих хориоретинальных структур глаз экспериментальных животных основной группы с тромбозом ретинальных вен после массажа пораженного сосуда. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

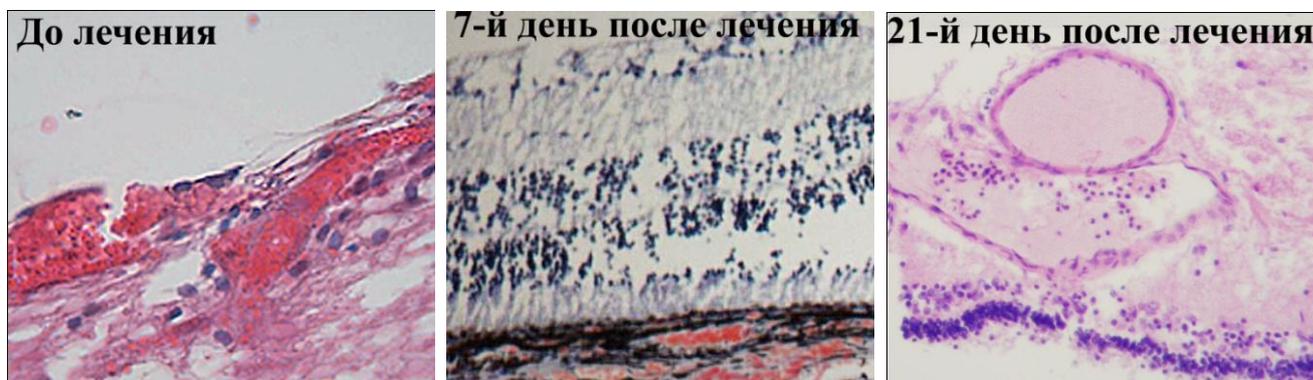


Рисунок 11 – Динамика состояния сосудов микроциркуляторного русла и прилежащих хориоретинальных структур глаз экспериментальных животных группы сравнения с тромбозом ретинальных вен после эпиретинального введения 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

Таким образом, проведение механического массажа окклюзированной вены при лечении фотоиндуцированного тромбоза вен сетчатки за счет деликатного опосредованного воздействия на тромб обеспечивает быстрое – на 7-й день после манипуляции – улучшение кровообращения в пораженной ретинальной вене, что сопровождается уменьшением времени ретиновенозной перфузии в 1,44 раза и ускорением рассасывания отека и кровоизлияний в 1,45 раза в отличие от ферментного тромболизиса. Полное восстановление просвета пораженной вены сетчатки при фотоиндуцированном тромбозе ретинальных вен отмечается в 100% случаев к 21-му дню после проведения массажа ретинальной вены.

Результаты экспериментального исследования позволили перейти к клиническому этапу научно-исследовательской работы.

3.2 Результаты клинических исследований

В клиническом исследовании приняли участие 96 больных (96 глаз) с тромбозом ретинальных вен. Из 47 пациентов основной группы тромбоз ствола ЦВС был выявлен у 26 больных (26 глаз) – 55,3%, окклюзия ветви ЦВС – у 21 человека (21 глаз) – 44,7%. В группе сравнения, состоящей из 49 больных, обтурация ствола ЦВС обнаруживалась у 25 пациентов (25 глаз) – 51,0%, поражение ветви ЦВС – у 24 человек (24 глаза) – 49,0% (табл. 4).

По типу тромбоза пациенты распределялись следующим образом: у 8 человек основной группы с поражением ствола ЦВС (17,0%) и у 7 человек группы сравнения с окклюзией ствола ЦВС (14,3%) отмечался ишемический тип тромбоза. У остальных больных имел место неишемический тип обтурации ретинальных вен.

Пациенты обеих групп были сопоставимыми по полу, возрасту и давности заболевания. Соотношение мужчин и женщин в основной группе составляло 17 (36,2%) / 30 (63,8%), а в группе сравнения – 25 (51,0%) / 24 (49,0%).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей

Группы исследования	Основная группа		Группа сравнения	
	Тромбоз ствола ЦВС (n=26)	Тромбоз ветви ЦВС (n=21)	Тромбоз ствола ЦВС (n=25)	Тромбоз ветви ЦВС (n=24)
Соотношение мужчин/женщин	10 (38%) / 16 (62%)	7 (34%) / 14 (66%)	11 (44%) / 14 (56%)	14 (58%) / 10 (62%)
Средний возраст, лет	62,3±2,1	65,7±2,8	57,3±2,2	55,1±1,9
Средние сроки обращаемости, дни	5,5±2,0	7,0±2,5	5,0±3,0	6,5±2,0

Примечание. Здесь и далее в табл. 5-21: основная группа – пациенты с тромбозом ретинальных вен, которым проведено эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы и массаж пораженного сосуда; группа сравнения – пациенты с тромбозом ретинальных вен, лечение которых заключалось в эпиретинальном введении 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы на фоне стандартной фармакотерапии.

Возраст больных основной группы варьировал от 38 до 75 лет (в среднем 64,0±2,9 года), группы сравнения – от 35 до 68 лет (в среднем 56,2±2,1 года). Пациенты основной группы госпитализировались на 4,5(±2,3)-ый день, а группы сравнения – на 4,25(±2,5)-ый день от начала заболевания.

Из системной патологии у пациентов обеих групп наиболее часто диагностировали гипертоническую болезнь – в 89,4% случаев в основной группе и в 87,8% в группе сравнения, которая, согласно общепризнанному мнению, является фоновым заболеванием для тромбоза ЦВС и ее ветвей [63, 72, 80, 105, 125, 225, 294] (табл. 5).

Из сопутствующей офтальмологической патологии у пациентов наиболее часто диагностировали начальную катаракту – 87,2% в основной группе и 73,5% в группе сравнения, а также аномалии рефракции.

Таблица 5 – Сопутствующая патология у пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей

Сопутствующая патология	Основная группа		Группа сравнения	
	Тромбоз ЦВС (n=26)	Тромбоз ветви ЦВС (n=21)	Тромбоз ЦВС (n=25)	Тромбоз ветви ЦВС (n=24)
Гипертоническая болезнь I – III стадии	22 (84,6%)	20 (95,2%)	19 (76,0%)	24 (100,0 %)
Сахарный диабет 2-го типа без диабетической ретинопатии	4 (15,4%)	2 (9,5%)	3 (12,0%)	2 (8,3%)
Миопия	8 (30,8%)	5 (23,8%)	6 (24,0%)	9 (37,5%)
Гиперметропия	9 (34,6%)	7 (33,3%)	5 (20,0%)	8 (33,3%)
Роговичный астигматизм более 1,0 Д включительно	12 (46,2%)	15 (71,4%)	13 (52,0%)	11 (45,8%)
Начальная катаракта	24 (92,3%)	17 (80,9%)	17 (68,0%)	19 (79,2%)

3.2.1 Состояние зрительных функций

При анализе зрительных функций выявлено, что до начала лечения острота зрения у 83,0% больных основной группы и 85,7% больных группы сравнения с неишемической формой тромбоза ствола ЦВС в обеих группах составляла $0,1 \pm 0,01$. У 17,0% больных основной группы и 14,3% больных группы сравнения с ишемической формой окклюзии ствола ЦВС острота зрения составляла $0,03 \pm 0,01$.

В послеоперационном периоде отмечено статистически значимое улучшение зрительных функций у пациентов обеих групп. Однако в основной группе данный показатель был значительно выше, чем в группе сравнения (табл. 6, рис. 12). Так, например, у 70,0% больных основной группы на 7-й день после оперативного вмешательства острота зрения увеличивалась в 10,0 раза по сравнению с исходными данными ($p=0,031$), тогда как у 72,0% больных группы сравнения – лишь в 3,0 раза ($p=0,033$).

На 14-й день после хирургического лечения данный показатель у 69,3% пациентов основной группы возрастал в 16,7 раза по сравнению с остротой зрения до начала лечения ($p=0,029$), у 68,0% больных в группе сравнения – в 6,7 раза от первоначального значения ($p=0,025$). Через 1 месяц в основной группе отмечалось увеличение данного показателя в 21,7 раза ($p=0,033$), тогда как в группе сравнения – в 13,4 раза от исходного уровня ($p=0,029$).

Кроме того, в основной группе, в отличие от группы сравнения, в отдаленном периоде наблюдалось дальнейшее повышение остроты зрения. Так, через 6 месяцев после операции показатель увеличивался в 23,3 раза от первоначального значения у 73,1% пациентов основной группы ($p=0,048$) и сохранялся на достигнутом уровне в течение всего периода наблюдений (12 мес.) ($p<0,05$).

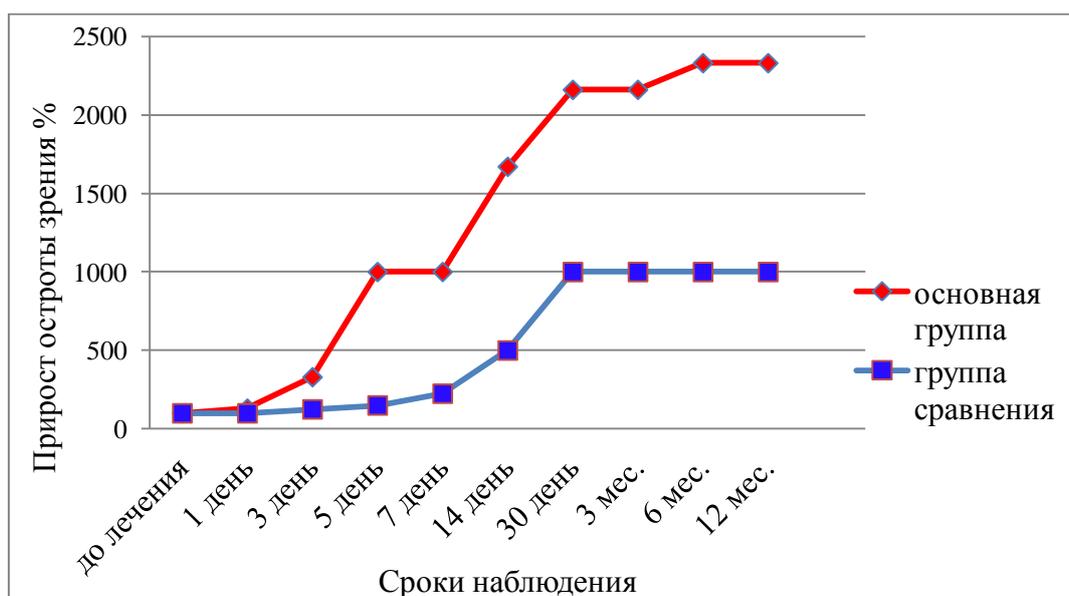


Рисунок 12 – Динамика остроты зрения у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения.

Примечание: Здесь и далее в рис. 13-16: основная группа – пациенты с тромбозом ретинальных вен, которым проведено эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы и массаж пораженного сосуда; группа сравнения – пациенты с тромбозом ретинальных вен, лечение которых заключалось в эпиретинальном введении 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы на фоне стандартной фармакотерапии.

**Таблица 6 – Динамика остроты зрения у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки
в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$**

Группа больных	До лечения	Сроки наблюдения								
		1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	14-й день	30-й день	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная группа	0,03±0,01	0,040±0,015 $p_1=0,059$	0,10±0,03 $p_1=0,027$	0,30±0,11 $p_1=0,053$	0,30±0,15 $p_1=0,031$	0,50±0,13 $p_1=0,029$	0,65±0,11 $p_1=0,033$	0,65±0,14 $p_1=0,046$	0,70±0,15 $p_1=0,048$	0,70±0,17 $p_1=0,043$
Группа сравнения	0,04±0,01	0,040±0,010 $p_1=0,031$; $p_2=0,068$	0,05±0,02 $p_1=0,031$; $p_2=0,043$	0,06±0,02 $p_1=0,026$; $p_2=0,038$	0,09±0,02 $p_1=0,033$; $p_2=0,039$	0,20±0,08 $p_1=0,035$; $p_2=0,048$	0,40±0,09 $p_1=0,026$; $p_2=0,044$	0,40±0,10 $p_1=0,029$; $p_2=0,037$	0,40±0,10 $p_1=0,033$; $p_2=0,041$	0,40±0,11 $p_1=0,051$; $p_2=0,049$

Примечание: здесь и далее в табл.7-19: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными, p_2 – по сравнению с показателями пациентов основной группы; M – выборочное среднее значение, m – ошибка среднего.

Тем не менее, необходимо отметить, что у 30% пациентов основной группы (8 человек из 26 пациентов с тромбозом ствола ЦВС) и у 28% больных в группе сравнения (7 человек из 25 пациентов с окклюзией ствола ЦВС) отсутствовала выраженная положительная динамика улучшения остроты зрения. Так, например, у 15,4% больных основной группы и у 16,0% больных группы сравнения острота зрения улучшалась в 5,0 раза (с 0,02 до 0,1), в то время как у 15,3% больных (4 человека из 26 пациентов с тромбозом ствола ЦВС) основной группы и у 12,0% пациентов группы сравнения (3 человека из 25 пациентов с тромбозом ствола ЦВС) острота зрения в послеоперационном периоде не изменялась и составляла 0,02-0,03 в течение всего периода наблюдений (12 мес.). Можно предположить, что низкие функциональные результаты лечения данных пациентов обусловлены наличием у них ишемической формы тромбоза ретинальных вен. Особенностью данной формы окклюзии ЦВС является вовлечение в патологический процесс артериальной системы кровоснабжения сетчатки [71, 79], что существенно утяжеляет течение заболевания.

Всем пациентам с отсутствием динамики зрительных функций были выполнены 3х-кратные инъекции (с интервалом в 1 месяц) антиVEGF-препаратов и лазеркоагуляция сетчатки, что позволило повысить остроту зрения у данных пациентов с 0,02-0,03 до 0,1-0,3.

При анализе динамики зрительных функций у пациентов с поражением одной из ветвей ЦВС выявлено, что наибольшее увеличение остроты зрения отмечалось в основной группе в течение первых 14 дней после хирургического вмешательства (табл. 7, рис. 13). Так, у 95,2% пациентов основной группы на 7-й день после операции данный показатель повышался в 5,5 раза от исходного значения ($p=0,035$), в то время как у 95,83% пациентов в группе сравнения – в 4,0 раза ($p=0,046$). На 14-й день острота зрения в основной группе возрастала в 6,36 раза от исходного уровня ($p=0,029$), в группе сравнения – в 5,0 раза от данных до начала лечения ($p=0,048$). На 30-й день в обеих группах отмечался дальнейший прирост показателя – в 6,8 раза от исходного значения в основной группе ($p=0,029$) и в 5,5 раза в группе сравнения ($p=0,031$).

Таблица 7 – Динамика остроты зрения у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Группа больных	До лечения	Сроки наблюдения								
		1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	14-й день	30-й день	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная группа	0,11±0,01	0,20±0,02 $p_1=0,029$;	0,30±0,03 $p_1=0,027$;	0,45±0,04 $p_1=0,026$;	0,60±0,09 $p_1=0,035$;	0,70±0,12 $p_1=0,033$;	0,75±0,15 $p_1=0,029$;	0,75±0,25 $p_1=0,047$;	0,75±0,18 $p_1=0,028$;	0,75±0,15 $p_1=0,034$;
Группа сравнения	0,10±0,02	0,20±0,02 $p_1=0,031$; $p_2=0,049$	0,30±0,04 $p_1=0,039$; $p_2=0,048$	0,30±0,06 $p_1=0,031$; $p_2=0,037$	0,40±0,10 $p_1=0,046$; $p_2=0,029$	0,50±0,11 $p_1=0,048$; $p_2=0,051$	0,55±0,13 $p_1=0,031$; $p_2=0,042$	0,55±0,20 $p_1=0,037$; $p_2=0,049$	0,55±0,23 $p_1=0,032$; $p_2=0,044$	0,55±0,20 $p_1=0,36$; $p_2=0,043$

В отдаленном периоде (12 мес.) у пациентов обеих групп острота зрения сохранялась на достигнутом уровне, однако в основной группе зрительные функции были достоверно выше, чем в группе сравнения ($p=0,049$).

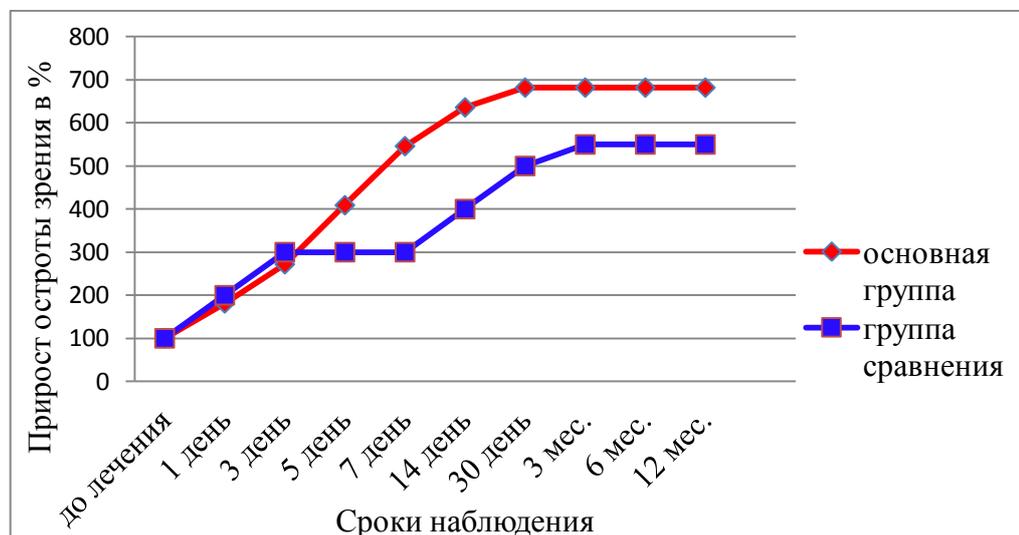


Рисунок 13 – Динамика остроты зрения у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения.

При анализе динамики данных периметрии и площади скотом у больных с тромбозом ствола ЦВС выявлено, что расширение границ поля зрения было более существенным у пациентов, пролеченных новым патогенетически ориентированным методом (табл. 8, рис. 14, 15).

На 7-й день после оперативного лечения у 69,3% больных основной группы показатель периметрии увеличивался в 2,0 раза от исходного значения ($p=0,031$), а у 72,0% пациентов в группе сравнения – в 1,4 раза ($p=0,029$). На 14-й день отмечалось возрастание данного показателя в 2,2 раза по сравнению с первоначальным уровнем в основной группе ($p=0,043$) и в 1,7 раза – в группе сравнения ($p=0,038$). Показатель периметрии достигал максимального значения к 30-му дню после лечения в обеих группах, при этом в основной группе он увеличивался в 2,5 раза от исходного уровня ($p=0,036$), а в группе сравнения – в 2,0 раза ($p=0,039$).

Таблица 8 – Динамика показателей периметрии у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, М±m

Группа больных		До лечения	Сроки наблюдения				
			7 дней	14 дней	30 дней	6 мес.	12 мес.
Основная группа	поле зрения	189±22 ⁰	378±52 ⁰ p ₁ =0,031	416±45 ⁰ p ₁ =0,043	472±49 ⁰ p ₁ =0,036	475±43 ⁰ p ₁ =0,048	479±53 ⁰ p ₁ =0,041
	скотомы	63±11 ⁰	41±9 ⁰ p ₁ =0,047	33±11 ⁰ p ₁ =0,033	29±9 ⁰ p ₁ =0,025	27±11 ⁰ p ₁ =0,047	25±9 ⁰ p ₁ =0,048
Группа сравнения	поле зрения	199±20 ⁰	279±33 ⁰ p ₁ =0,029; p ₂ =0,039	338±39 ⁰ p ₁ =0,038; p ₂ =0,044	398±41 ⁰ p ₁ =0,039; p ₂ =0,029	411±37 ⁰ p ₁ =0,034; p ₂ =0,047	410±42 ⁰ p ₁ =0,039; p ₂ =0,049
	скотомы	64±10 ⁰	56±11 ⁰ p ₁ =0,021; p ₂ =0,038	40±10 ⁰ p ₁ =0,039; p ₂ =0,048	35±11 ⁰ p ₁ =0,035; p ₂ =0,069	30±8 ⁰ p ₁ =0,024; p ₂ =0,078	27±9 ⁰ p ₁ =0,033; p ₂ =0,037

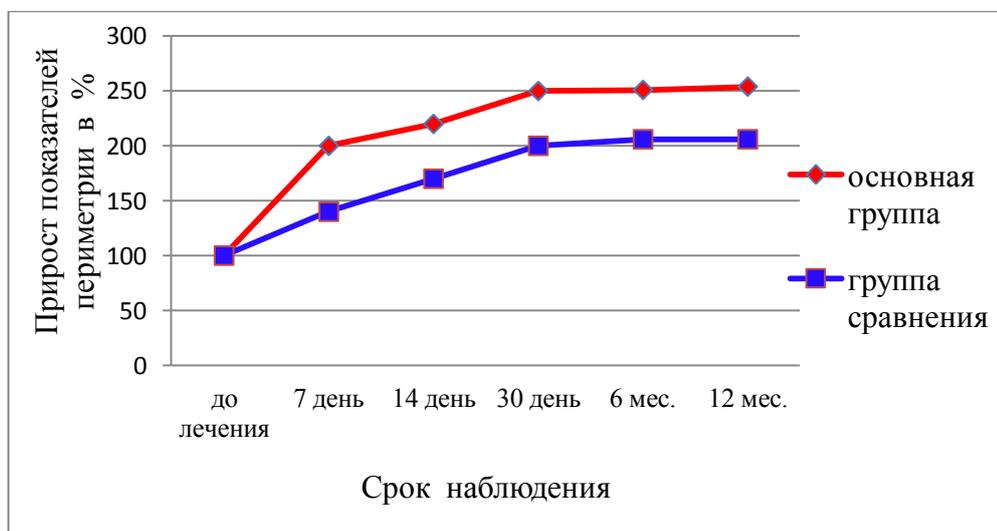


Рисунок 14 – Динамика изменения показателей периметрии у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения.

В позднем послеоперационном периоде (12 мес.) данный показатель сохранялся на достигнутом через 1 мес. после хирургического лечения уровне.

После проведенного оперативного вмешательства у пациентов обеих групп с поражением ствола ЦВС отмечалось постепенное уменьшение площади скотом (табл. 8, рис. 15).

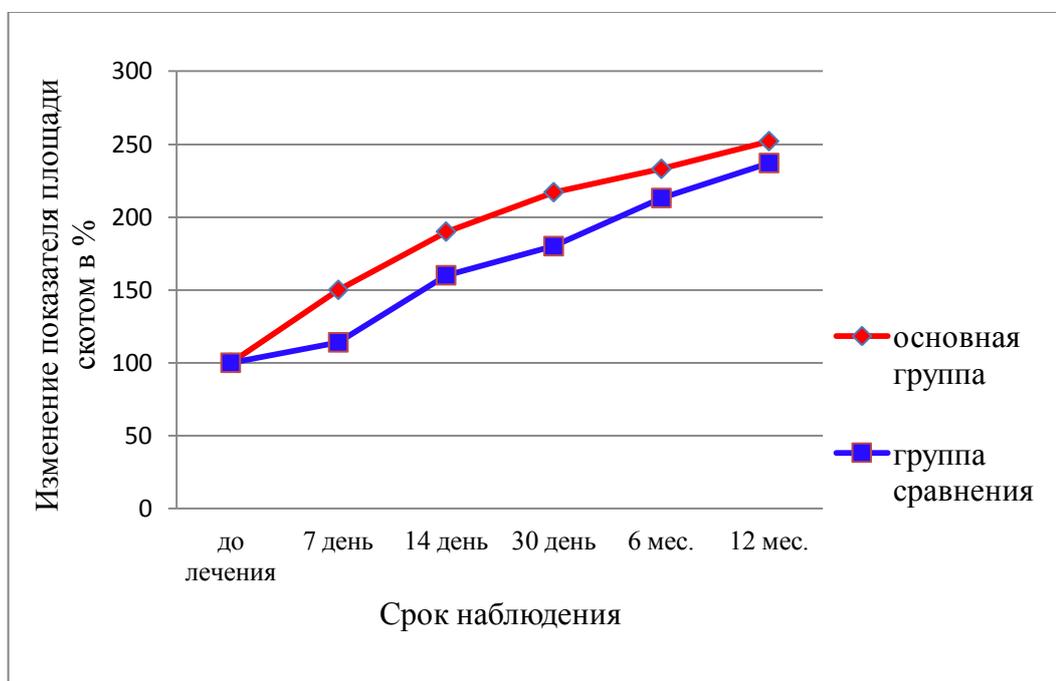


Рисунок 15 – Динамика изменения площади скотом у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения.

Через 7 дней после оперативного лечения у 69,36% пациентов основной группы площадь дефекта поля зрения сокращалась в 1,53 раза по сравнению с исходным значением ($p=0,047$), у 72,0% больных в группе сравнения – в 1,14 раза ($p=0,021$). Через 14 дней данный показатель улучшался в 1,9 раза от первоначального уровня в основной группе ($p=0,033$) и в 1,6 раза в группе сравнения ($p=0,039$). Через 30 дней после лечения площадь скотом в основной группе сокращалась в 2,17 раза от исходного показателя ($p=0,025$) и в 1,8 раза – в группе сравнения ($p=0,035$). В отдаленном периоде наблюдений (12 мес.) отмечалось дальнейшее улучшение исследуемого показателя, который в конечном итоге уменьшался в 2,3 раза от первоначального уровня в основной группе ($p=0,048$) и в 2,1 раза – в группе сравнения ($p=0,037$).

При сравнительном анализе данных периметрии у пациентов с поражением одной из ветвей ЦВС отмечалось достоверное расширение границ поля зрения у больных обеих групп, однако в основной группе исследуемый показатель был выше, чем в группе сравнения (табл. 9, рис. 16).

Таблица 9 – Динамика показателей периметрии у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Группа больных:		До лечения	Сроки наблюдения				
			7 дней	14 дней	30 дней	6 мес.	12 мес.
Основная группа	поле зрения	392 ± 47^0	470 ± 53^0 $p_1=0,029$	490 ± 48^0 $p_1=0,037$	495 ± 52^0 $p_1=0,045$	483 ± 37^0 $p_1=0,036$	485 ± 42^0 $p_1=0,024$
	Скотомы	65 ± 13^0	28 ± 7^0 $p_1=0,038$	17 ± 9^0 $p_1=0,029$	13 ± 7^0 $p_1=0,038$	13 ± 9^0 $p_1=0,033$	12 ± 8^0 $p_1=0,039$
Группа сравнения	поле зрения	391 ± 52^0	413 ± 49^0 $p_1=0,047$; $p_2=0,050$	430 ± 44^0 $p_1=0,024$; $p_2=0,046$	470 ± 39^0 $p_1=0,024$; $p_2=0,041$	471 ± 43^0 $p_1=0,038$; $p_2=0,045$	473 ± 40^0 $p_1=0,043$; $p_2=0,048$
	Скотомы	64 ± 11^0	35 ± 9^0 $p_1=0,038$; $p_2=0,065$	24 ± 8^0 $p_1=0,039$; $p_2=0,052$	15 ± 5^0 $p_1=0,035$; $p_2=0,044$	17 ± 6^0 $p_1=0,031$; $p_2=0,049$	17 ± 7^0 $p_1=0,045$; $p_2=0,051$

Максимальное увеличение показателей периметрии регистрировалось через 1 мес. после операции у пациентов с тромбозом ветви ЦВС обеих групп, при этом в основной группе отмечался рост показателя в 1,3 раза от исходного уровня ($p=0,045$) и в 1,2 раза – в группе сравнения ($p=0,024$).

Кроме того, на фоне проведенного лечения выявлялось уменьшение площади скотом в обеих группах (табл. 9, рис. 17).

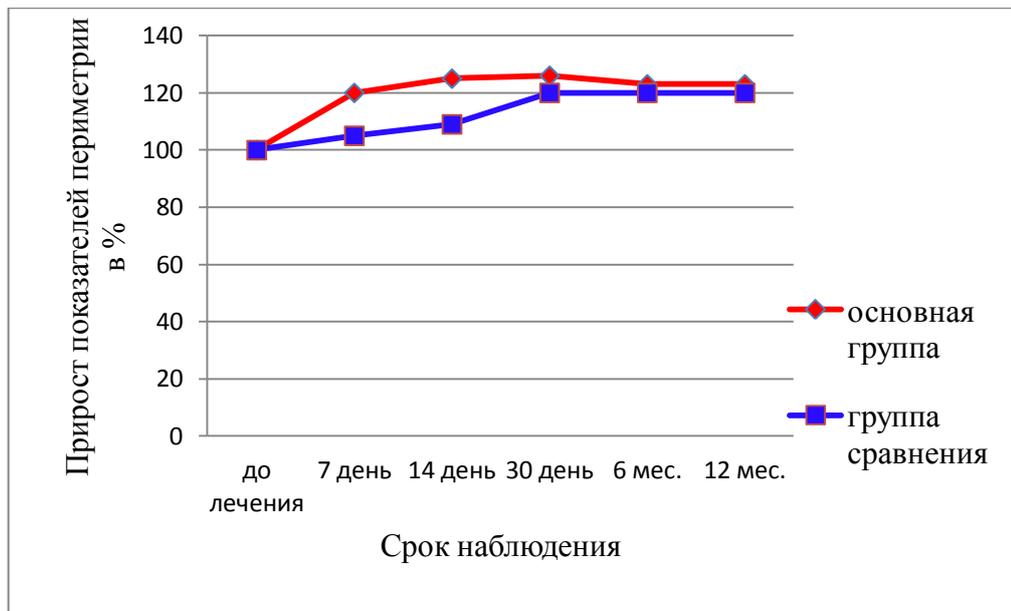


Рисунок 16 – Динамика изменения показателей периметрии у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения.

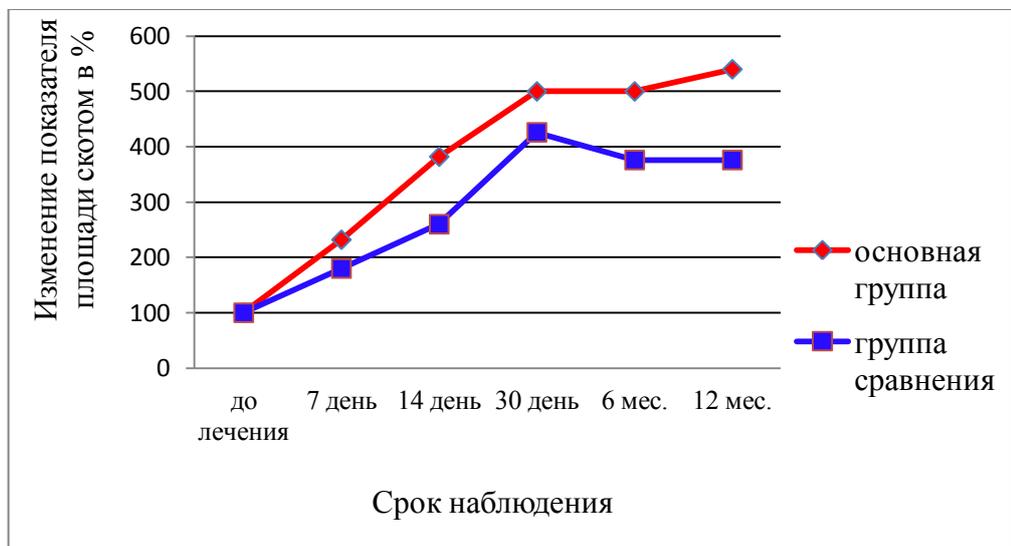


Рисунок 17 – Динамика изменения площади скотом у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения.

На 7-й день после оперативного вмешательства данный показатель улучшался в 2,3 раза от первоначального значения в основной группе ($p=0,038$) и

в 1,8 раза – в группе сравнения ($p=0,038$). На 14-й день после лечения площадь скотом сокращалась в 3,8 раза от исходного значения в основной группе ($p=0,029$) и в 2,6 раза в группе сравнения ($p=0,039$). На 30-й день исследуемый показатель улучшался в 5,0 раз от данных до лечения в основной группе ($p=0,038$) и в 4,3 раза в группе сравнения ($p=0,044$). Необходимо отметить, что достигнутый уровень данных периметрии сохранялся стабильным в течение всего периода наблюдений (12 мес.) у всех пациентов с выявленным улучшением.

Комплексный анализ динамики зрительных функций (острота зрения, расширение границ поля зрения, уменьшение площади скотом) свидетельствует о том, что максимальное улучшение зрительных функций у пациентов с тромбозом ЦВС и ее ветвей основной группы происходило в течение первых 7 дней после проведения массажа окклюзированного сосуда в сочетании с эпиретинальным введением 500 МЕ рекомбинантой проурокиназы, что свидетельствует о достижении эффективного тромболизиса и улучшении кровотока в пораженной ретинальной вене. Полученные результаты оказались сопоставимыми со сроками восстановления гемодинамики пораженного сосуда в эксперименте *in vivo*.

3.2.2 Динамика офтальмоскопической картины, результатов флуоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии

На момент госпитализации при офтальмоскопии у 100% пациентов с тромбозом ствола ЦВС выявлялась характерная клиническая картина заболевания: ДЗН был отечным, границы ступеванными на всем протяжении, артерии резко суженными, вены полнокровными, расширенными, извитыми, по ходу сосудов отмечалось большое количество геморрагий различной формы и величины, центральные отделы сетчатки были отечными (рис. 18).

На фоне проведенного лечения у 70% пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика офтальмоскопической картины, происходившая, однако, более быстрыми темпами в основной группе (табл. 10). Так, например, у

69,3% пациентов основной группы плазморрагии и кровоизлияния лизировались в 1,75 раза быстрее, чем у 68,0% больных в группе сравнения. Окончательная резорбция гемо- и плазморрагий у данных пациентов основной группы наступала в 1,3 раза быстрее, чем в группе сравнения. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении отека макулярной области и ДЗН. Макулярный отек рассасывался в 1,25 раза быстрее у 65,4% пациентов основной группы, чем у 68,0% больных в группе сравнения, отек ДЗН – в 1,3 раза (табл. 10).

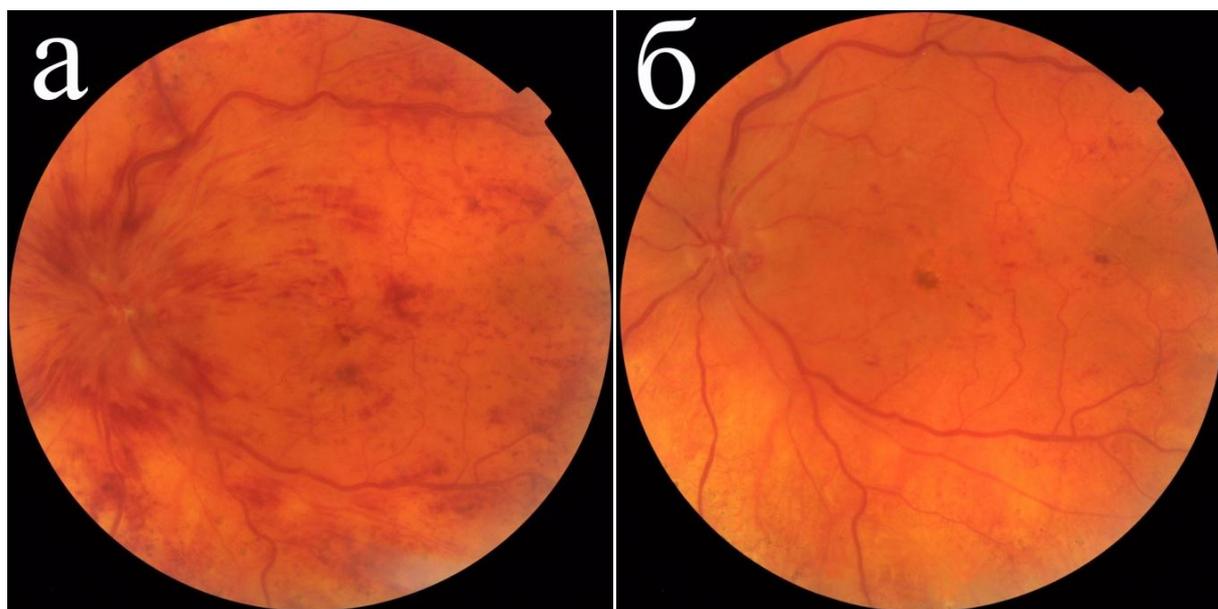


Рисунок 18 – Пациент К., 51 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Состояние глазного дна на момент госпитализации, 2-й день от начала заболевания (а) и через 14 дней (б) после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки.

Изменение калибра ретинальных сосудов в виде увеличения диаметра артерий, уменьшения полнокровия и извитости вен, по данным калибromетрии, в 1,67 раза быстрее происходило у 65,4% пациентов основной группы, чем у 68,0% больных в группе сравнения. Время нормализации артериовенулярного коэффициента [78] в основной группе сокращалось в 1,5 раза относительно группы сравнения (табл. 10).

Таблица 10 – Динамика изменения офтальмоскопической картины пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Показатель	Сроки после оперативного лечения, дни	
	Основная группа	Группа сравнения
Начало резорбций плазмо- и геморрагий	10,0±2,0	17,5±1,0; $p_1=0,037$
Окончание резорбций плазмо- и геморрагий	24,0±5,0	31,0±4,0; $p_1=0,049$
Начало рассасывания отека ДЗН	13,0±2,0	16,5±1,5; $p_1=0,043$
Средние сроки рассасывания отека ДЗН	22,0±6,5	29,0±5,5; $p_1=0,048$
Начало рассасывания макулярного отека	14,0±1,5	17,5±1,0; $p_1=0,037$
Средние сроки рассасывания макулярного отека	25,0±5,5	33,0±4,5; $p_1=0,031$
Восстановление артериоловеноулярного коэффициента	20,0±3,0	30,0±5,0; $p_1=0,047$

У 30,7% пациентов основной группы и у 32,0% больных в группе сравнения с ишемической формой окклюзии ретинальных вен при офтальмоскопии обнаруживались участки ишемического повреждения сетчатки, выраженный отек центральных отделов сетчатки, в дальнейшем переходящий в персистирующий кистозный макулярный отек. У данных пациентов резорбция плазмо- и геморрагий, отека ДЗН и сетчатки макулярной области происходила крайне медленно, а через 3 мес. от начала заболевания выявлялись участки ретинальной неоваскуляризации. Как следствие, у 2,1% больных основной группы (1 человек) и у 4,0% пациентов в группе сравнения (2 человека) отмечалось развитие неоваскулярной глаукомы, по поводу которой была назначена соответствующая гипотензивная терапия.

По данным ОКТ (табл. 11, рис. 19), через 7 дней после оперативного лечения у 65,4% пациентов основной группы с тромбозом ствола ЦВС толщина сетчатки макулярной области уменьшалась в 1,13 раза от первоначального уровня

($p=0,021$) и в 1,08 раза у 64,0% больных в группе сравнения ($p=0,033$), через 14 дней – в 1,4 и в 1,3 раза соответственно ($p=0,027$; $p=0,024$). На 30-й день после операции у 69,3% пациентов основной группы отмечалось уменьшение толщины сетчатки в макулярной области уже в 2,0 раза от исходного уровня ($p=0,038$), у 68,0% больных в группе сравнения – в 1,68 раза от данных до лечения ($p=0,045$).

Таблица 11 – Динамика толщины центральных отделов сетчатки у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, мкм, $M \pm m$

Группа больных	До лечения	Сроки наблюдения					
		7 дней	14 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная группа	562,0± 132,5	498,0±	391,0±	288,0±	285,0±	265,0±	280,0±
		116,5 $p_1=0,021$	111,0 $p_1=0,027$	113,4 $p_1=0,038$	109,2 $p_1=0,026$	96,9 $p_1=0,036$	74,5 $p_1=0,033$
Группа сравнения	550,0± 127,8	511,0±	413,0±	326,0±	319,0±	310,0±	332,0±
		119,0 $p_1=0,033$; $p_2=0,041$	115,0 $p_1=0,024$; $p_2=0,039$	108,7 $p_1=0,045$; $p_2=0,048$	103,5 $p_1=0,032$; $p_2=0,047$	101,3 $p_1=0,040$; $p_2=0,046$	86,8 $p_1=0,039$; $p_2=0,042$

В ходе дальнейшего наблюдения отмечалось постепенное восстановление толщины центральных отделов сетчатки у пациентов обеих групп. При этом через 6 мес. после операции в основной группе данный показатель у 97,9% пациентов был в 2,1 раза меньше исходного уровня ($p=0,036$), в группе сравнения – у 98% пациентов в 1,7 раз ($p=0,040$) (табл. 11). У 8 больных основной группы (30,7%) и у 7 пациентов в группе сравнения (32,0%), несмотря на проведение дополнительного лечения – лазеркоагуляции сетчатки, положительная динамика, по результатам ОКТ, отсутствовала всвязи с сохранением персистирующего макулярного отека.

При этом через 12 мес. после операции у 6,1% пациентов обеих групп выявлялось незначительное – в 1,05-1,07 раза – увеличение тощины макулярной

сетчатки, что было связано с сохранением макулярного отека у 1 пациента основной группы (2,1%) и у 2 пациентов группы сравнения (4%).

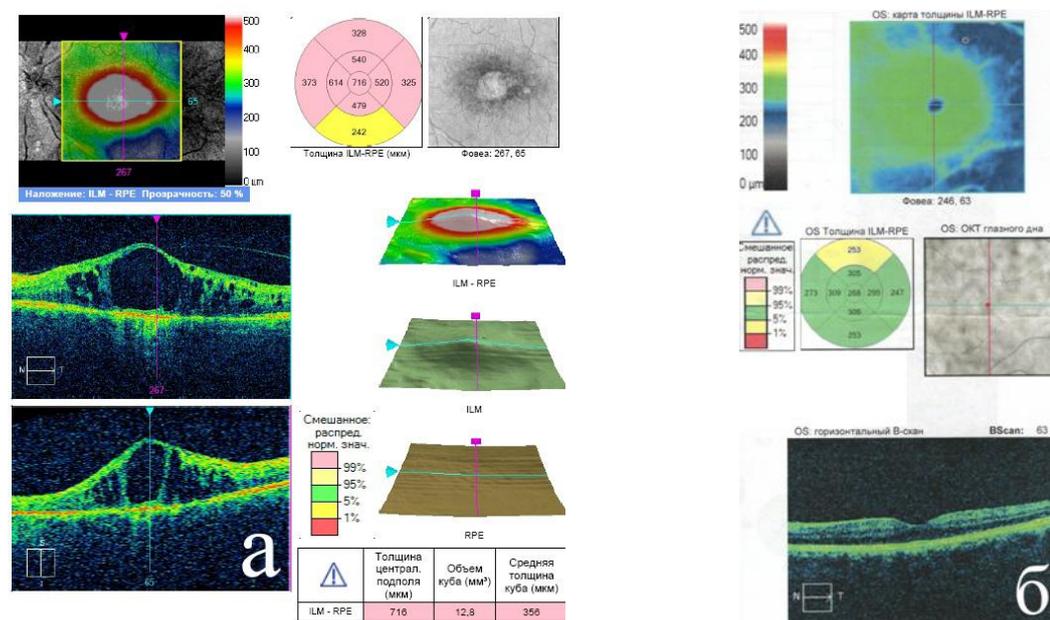


Рисунок 19 – Пациентка Л., 49 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Результаты оптической когерентной томографии левого глаза на момент госпитализации, 3-й день от начала заболевания (а) и через 30 дней (б) после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки.

На момент госпитализации при офтальмоскопии у 100% пациентов с окклюзией ветви ЦВС обнаруживались резкое полнокровие, отек сетчатки, кровоизлияния и плазморрагии вдоль извитого пораженного сосуда (рис. 20).

На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика офтальмоскопической картины у 95,0% пациентов обеих групп, однако в основной группе изменения начинались в более ранние сроки. В основной группе плазморрагии и кровоизлияния сетчатки лизировались в 1,67 раза быстрее, чем в группе сравнения, быстрее происходило уменьшение отека ДЗН (в 1,17 раза) и отека сетчатки макулярной области (в 1,2 раза) (табл. 12).



Рисунок 20 – Пациент И., 61 г. Диагноз: тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки левого глаза. Состояние глазного дна на момент госпитализации, 1-й день от начала заболевания (а) и через 14 дней (б) после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки.

Восстановление нормального калибра ретинальных сосудов, уменьшения полнокровия и извитости вен, по данным калибromетрии, происходило в 1,19 раза быстрее у пациентов основной группы, чем у больных группы сравнения. Величина артериовенулярного коэффициента нормализовалась в 1,18 раза быстрее пациентов основной группы, чем у больных группы сравнения (табл. 12).

При обтурации височных ветвей ЦВС в патологический процесс у больных вовлекались центральные отделы сетчатки – с развитием макулярного отека, подтвержденного данными ОКТ, в 100% случаев. Окончательное рассасывание отека сетчатки обнаруживалось на $25,0 \pm 9,0$ -й день у 89,0% пациентов с макулярным отеком основной группы и на $30,0 \pm 10,0$ -й день у 92% больных с макулярным отеком группы сравнения ($p < 0,05$), что также подтверждалось результатами ОКТ (табл. 13, рис. 21).

Таблица 12 – Динамика изменения офтальмоскопической картины пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Признак	Сроки после оперативного лечения, дни	
	Основная группа	Группа сравнения
Начало резорбций плазмо- и геморрагий	3,0±0,5	5,0±1,5; $p_1=0,025$
Окончание резорбций плазмо- и геморрагий	14,0±4,0	17,0±4,5; $p_1=0,031$
Начало рассасывания отека ДЗН	5,0±1,0	6,5±1,5; $p_1=0,023$
Средние сроки рассасывания отека ДЗН	12,0±5,0	14,0±5,5; $p_1=0,042$
Начало рассасывания макулярного отека	10,0±2,0	15,0±3,0; $p_1=0,031$
Средние сроки рассасывания макулярного отека	25,0±5,5	30,0±4,5; $p_1=0,029$
Окончательное восстановление артериоловеноулярного коэффициента	14,0±4,0	16,5±4,5; $p_1=0,035$

Таблица 13 – Динамика толщины центральных отделов сетчатки у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, мкм, $M \pm m$

Группа больных	До лечения	Сроки наблюдения					
		7 дней	14 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная группа	474,0±184,6	379,0±	296,0±	248,0±	244,0±	240,0±	236,0±
		134,0 $p_1=0,034$	123,0 $p_1=0,027$	117,2 $p_1=0,039$	83,8 $p_1=0,026$	78,1 $p_1=0,021$	69,4 $p_1=0,041$
Группа сравнения	469,0±173,4	441,0±	403,0±	293,0±	285,0±	279,0±	270,0±
		129,0 $p_1=0,041$; $p_2=0,049$	114,5 $p_1=0,038$; $p_2=0,045$	108,8 $p_1=0,043$; $p_2=0,045$	79,7 $p_1=0,039$; $p_2=0,050$	66,3 $p_1=0,038$; $p_2=0,042$	52,2 $p_1=0,046$; $p_2=0,049$

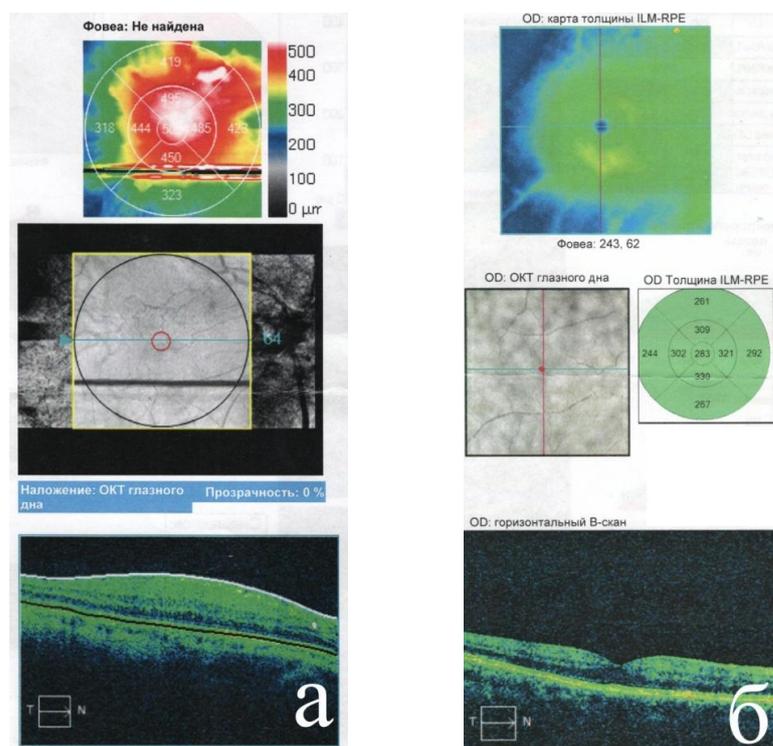


Рисунок 21 – Пациент Е., 52 г. Диагноз: тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты оптической когерентной томографии правого глаза на момент госпитализации, 1-й день от начала заболевания (а) и через 30 дней (б) после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки.

По данным ОКТ (табл. 13), через 7 дней после хирургического вмешательства толщина центральных отделов сетчатки уменьшалась в 1,25 раза от первоначального уровня у 95,2% пациентов основной группы ($p=0,034$) и в 1,06 раза у 95,8% пациентов группы сравнения ($p=0,041$), через 2 недели – в 1,6 раза от исходного уровня у 100% пациентов основной группы ($p=0,027$) и 1,16 раза у 95,8% пациентов группы сравнения ($p=0,038$). Через 1 мес. после операции исследуемый показатель уменьшался в 1,9 раза у 100% пациентов основной группы с макулярным отеком ($p=0,039$) и в 1,6 раза у 100% пациентов группы сравнения с макулярным отеком соответственно ($p=0,043$). В позднем послеоперационном периоде (3, 6, 12 мес. после лечения) отмечалось дальнейшее постепенное восстановление толщины центральных отделов сетчатки (табл. 13).

По данным ФАГ, на момент госпитализации у всех пациентов выявлялись неравномерность контрастирования вен, участки «просачивания» флуоресцеина зернистость кровотока, удлинение времени венозной перфузии (рис. 22).



Рисунок 22 – Отек диска зрительного нерва, экстравазальный выход флуоресцеина, извитость ретинальных вен левого глаза пациентки О., 11-я секунда после ввода контраста, 1-й день от начала заболевания.

Ранняя венозная фаза у 100% пациентов основной группы с тромбозом ствола ЦВС наступала через $21,8 \pm 4,0$ с, у пациентов группы сравнения – через $22,0 \pm 4,5$ с после внутривенного введения раствора флуоресцеина (табл. 14). Время ретиновенозной перфузии у пациентов основной группы составляло $13,5 \pm 3,0$ с, у больных группы сравнения – $14,3 \pm 3,5$ с. У 17,0% больных основной группы и 14,3% больных группы сравнения на ангиограммах определялись ишемические зоны. Наряду с нарушениями венозной гемодинамики, по данным ФАГ, обнаруживались признаки локального нарушения артериального кровотока (сужение артерий, неравномерный калибр и явления спазма), что подтверждает данные литературы о вовлечении артериальных сосудов сетчатки в патологический процесс при обтурации ретинальных вен [72, 241, 247, 297].

Таблица 14 – Динамика показателей флуоресцентной ангиографии (ФАГ) у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Показатели ФАГ	Группа пациентов	До лечения	Сроки наблюдения			
			7 дней	1 мес.	6 мес.	12 мес.
Ранняя ретиновенозная фаза, с	Основная группа	21,8±4,0	16,8±3,0 $p_1=0,026$	11,5±1,5 $p_1=0,029$	11,3±1,0 $p_1=0,033$	11,2±0,5 $p_1=0,035$
	Группа сравнения	22,0±4,5	20,0±3,5 $p_1=0,027$; $p_2=0,035$	18,3±3,0 $p_1=0,037$; $p_2=0,042$	17,5±2,0 $p_1=0,022$; $p_2=0,041$	12,5±0,5 $p_1=0,027$; $p_2=0,044$
Время ретиновенозной перфузии, с	Основная группа	13,5±3,0	10,4±2,5 $p_1=0,039$	7,1±2,0 $p_1=0,030$	6,0±1,5 $p_1=0,027$	5,7±0,5 $p_1=0,033$
	Группа сравнения	14,3±3,5	13,0±3,0 $p_1=0,048$; $p_2=0,050$	12,0±2,5 $p_1=0,024$; $p_2=0,039$	7,0±1,0 $p_1=0,039$; $p_2=0,048$	6,5±0,5 $p_1=0,043$; $p_2=0,049$

Через 7 дней после хирургического вмешательства у 70,0% пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика показателей ФАГ, проявляющаяся в виде частичного восстановления кровотока пораженного сосуда: время венозной перфузии у 69,3% пациентов основной группы уменьшалось в 1,3 раза от исходного значения ($p=0,039$), у 68,0% больных группы сравнения – в 1,1 раза ($p=0,048$) (табл. 14). Однако в заднем полюсе сохранялись кровоизлияния и отек центральных отделов сетчатки.

Через 1 мес. после операции у пациентов обеих групп отмечалось сокращение времени венозной перфузии, более равномерное контрастирование сосудов, уменьшение полнокровия вен сетчатки. У 73,1% пациентов основной группы начало контрастирования вен и время венозной перфузии сокращалось в 2,0 раза ($p=0,030$), а у 76,0% больных группы сравнения – в 1,2 раза ($p=0,024$) (табл. 14), при этом в основной группе указанные показатели практически достигали нормальных значений, что свидетельствовало о восстановлении кровотока в пораженном сосуде.

Необходимо отметить, что у 30,7% пациентов основной группы и у 32,0% больных группы сравнения отсутствовала положительная динамика показателей

ФАГ. При проведении ангиографического исследования сохранялось замедление перфузии ретинальных сосудов, некоторые вены сетчатки имели вид «обрубков», выявлялись выход флуоресцеина и гиперфлуоресценция ДЗН вследствие выраженного отека. Кроме того, у 1 пациента основной группы (2,1%) и у 1 больного группы сравнения (2,0%) отмечалась отрицательная динамика показателей ФАГ, проявляющаяся в виде прогрессирования макулярного отека сетчатки вследствие ретромбоза при ишемической форме обтурации ствола ЦВС.

В отдаленном периоде результаты ФАГ постепенно улучшались (табл. 14). Через 6 мес. после оперативного лечения время наступления ранней ретиновенозной фазы сокращалось в 1,92 раза ($p=0,033$) от исходного уровня у 69,3% пациентов основной группы, достигая нормальных значений, и в 1,26 раза ($p=0,022$) у 68,0% больных группы сравнения, через 12 мес. – в 1,95 раза ($p=0,035$) и в 1,76 раза ($p=0,027$) соответственно. Также выявлялось сокращение времени ретиновенозной фазы в 2,25 раза ($p=0,027$) от первоначального уровня у 69,3% пациентов основной группы и в 2,04 раза ($p=0,039$) у 68,0% больных группы сравнения. Через 12 мес. после хирургического вмешательства исследуемый показатель сокращался в 2,37 раза ($p=0,033$) у 73,1% пациентов основной группы и в 2,2 раза ($p=0,043$) у 76,0% больных группы сравнения (табл. 14).

Сходная динамика обнаруживалась при проведении ФАГ у больных с окклюзией ветви ЦВС. При тромбозе ветви ЦВС до начала лечения контрастирование пораженного сосуда начиналось на $22,5\pm 3,0$ с после введения флуоресцеина у всех пациентов основной группы и на $22,5\pm 3,0$ с в группе сравнения. Полностью венозный сосуд заполнялся контрастом в течение $13,9\pm 3,0$ с в основной группе и через $14,1\pm 3,5$ в группе сравнения (табл. 15, рис. 23). По ходу тромбированной ветви ЦВС на ангиограммах обнаруживался экставазальный выход флуоресцеина.

Через 7 дней после операции отмечалось сокращение сроков ранней ретиновенозной фазы в 1,46 раза ($p=0,037$) у 90,5% пациентов основной группы и в 1,11 раза ($p=0,031$) у 87,5% больных группы сравнения (табл. 15). Через 30 дней после оперативного вмешательства время ранней ретиновенозной фазы и время

ретиновенозной перфузии сокращалось в 1,96 раза от исходного уровня у 95,2% пациентов основной группы ($p=0,021$) и в 1,4 раза у 91,7% пациентов группы сравнения ($p=0,037$) (табл. 15). При этом в основной группе регистрировалось значительно меньшее количество интравитреальных геморрагий, чем в группе сравнения, что свидетельствовало о более быстрой резорбции ретинальных кровоизлияний и восстановлении кровотока в пораженном сосуде после применения нового комбинированного метода хирургического лечения тромбоза ЦВС.

Через 6 мес. после оперативного вмешательства, по результатам ФАГ, отмечалось дальнейшее сокращение времени ранней ретиновенозной фазы – в 1,99 раза у 95,2% пациентов основной группы ($p=0,029$) и 1,78 раза ($p=0,040$) у 91,7% пациентов группы сравнения через 6 мес. после лечения (табл. 15). Через 12 мес. данный показатель сокращался в 2,04 раза от исходного уровня у всех пациентов основной группы ($p=0,025$), и в 1,93 раза – в группе сравнения ($p=0,031$). Время ретиновенозной перфузии уменьшалось в 2,3 раза от исходного значения в основной группе ($p=0,022$) и в 2,17 раза в группе сравнения ($p=0,046$), через 12 мес. – в 2,52 ($p=0,029$) и 2,35 ($p=0,042$) раза соответственно.

Таблица 15 – Динамика показателей флуоресцентной ангиографии (ФАГ) у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки (ЦВС) в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Критерий	Группа пациентов	До лечения	Сроки наблюдения			
			7 дней	1 мес.	6 мес.	12 мес.
Ранняя ретиновенозная фаза, с	Основная группа	22,5±3,0	15,4±2,5 $p_1=0,037$	11,5±2,0 $p_1=0,021$	11,3±0,9 $p_1=0,029$	11,0±0,3 $p_1=0,025$
	Группа сравнения	22,2±4,0	20,0±3,0 $p_1=0,028$; $p_2=0,049$	15,9±2,5 $p_1=0,030$; $p_2=0,044$	12,5±1,0 $p_1=0,040$; $p_2=0,047$	11,5±0,5 $p_1=0,031$; $p_2=0,049$
Время ретиновенозной перфузии, с	Основная группа	13,9±3,0	9,5±2,5 $p_1=0,031$	7,1±1,5 $p_1=0,037$	6,0±1,0 $p_1=0,022$	5,5±0,5 $p_1=0,029$
	Группа сравнения	14,1±3,5	12,5±2,7 $p_1=0,042$; $p_2=0,049$	10,7±1,3 $p_1=0,032$; $p_2=0,045$	6,5±1,0 $p_1=0,046$; $p_2=0,049$	6,0±0,5 $p_1=0,042$; $p_2=0,048$

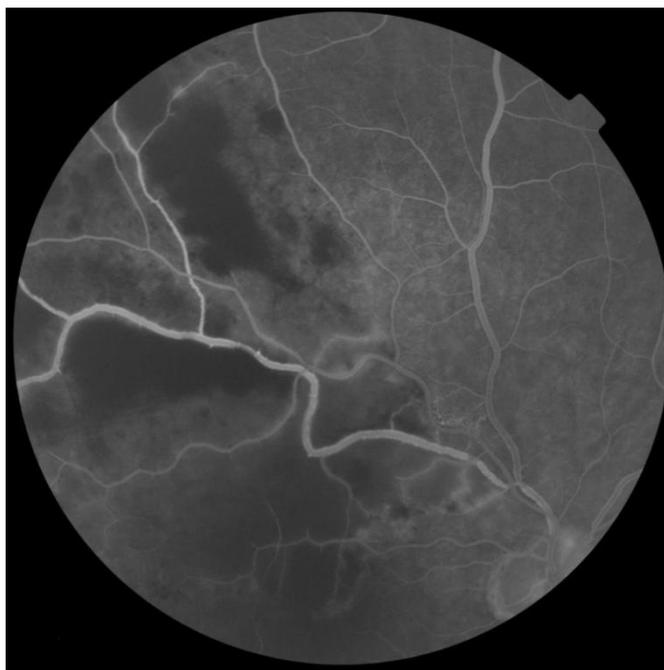


Рисунок 23 – Экстравазальный выход флуоресцеина, извитость пораженной ретинальной вены пациента Н., 35-я секунда после ввода контраста, 2-й день от начала заболевания.

Сравнительный анализ динамики изменений офтальмоскопической картины у пациентов с тромбозом ретинальных вен, а также сопоставление полученных данных с результатами ФАГ и ОКТ свидетельствуют о восстановлении кровообращения в пораженном венозном сосуде уже на 7-й день после проведения нового комбинированного метода хирургического лечения, что способствует ускорению рассасывания отека сетчатки макулярной области в 1,45 раза по сравнению показателями, полученными у пациентов группы сравнения после эпиретинального введения фибринолитика на фоне традиционной фармакотерапии.

3.2.3 Результаты электрофизиологических исследований

Биоэлектрическая активность сетчатки у пациентов с тромбозом ретинальных вен была значительно сниженной. По данным электроретинографии

(ЭРГ), на момент госпитализации у 100% пациентов обеих групп отмечалось выраженное – в 9,0-16,0 раза – снижение амплитуды волны *a* и существенное – в 4,5-6,5 раза – снижение амплитуды волны *b*. Вид ЭРГ, преимущественно, был «–»-негативным или угасающим (табл. 16).

На фоне применения нового, патогенетически ориентированного метода хирургического лечения окклюзии ствола ЦВС у 73,1% пациентов основной группы уже на 14-й день отмечалось увеличение амплитуды волны *a* в 3,1 раза от исходного значения ($p=0,037$), тогда как в группе сравнения – у 68,0% больных в 2,3 раза ($p=0,042$). Амплитуда волны *b* в основной группе возрастала в 4,3 раза от исходного ее значения у 69,3% пациентов ($p=0,039$), а в группе сравнения – в 3,5 раза у 64,0% больных ($p=0,041$) (табл. 16). Также статистически значимо изменялось соотношение волн *b/a*: на 14-й день после проведенного лечения в основной группе данный показатель увеличивался от исходного в 3,7 раза у 73,1% пациентов ($p=0,021$), в группе сравнения – в 2,34 раза у 68,0% больных ($p=0,042$) (табл. 16). Необходимо отметить, что достигнутый уровень показателей ЭРГ у пациентов обеих групп сохранялся и в отдаленном периоде наблюдений (12 мес.).

Кроме того, отмечалось нормализация электрической чувствительности зрительного нерва: снижение фосфена в 2,1 раза ($p=0,038$) от исходного значения у 80,7% пациентов основной группы и в 1,7 раза ($p=0,045$) у 76% пациентов группы сравнения (табл. 16).

Показатель лабильности зрительного нерва у 96,0% пациентов обеих групп с тромбозом ствола ЦВС варьировал в пределах нормы до начала лечения и в течение всего периода наблюдений (через 6, 12 мес.).

У остальных пациентов (4,0%) положительной динамики показателей ЭРГ не было выявлено, что обуславливалось развитием ишемической формы тромбоза ретинальных вен и неблагоприятным течением заболевания.

Таблица 16 – Показатели биоэлектрической активности сетчатки и зрительного нерва у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Исследуемые показатели	Электроретинография						Фосфен, мкА		Лабильность, Гц	
	Амплитуда волны <i>a</i> , мкВ		Амплитуда волны <i>b</i> , мкВ		Соотношение <i>b/a</i>					
Норма	30 – 60		200 – 300		> 4		40 – 60		45 – 50	
Сроки наблюдения	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день
Основная группа	3,63±0,12	11,25±0,23 $p_1=0,037$	45±19	185±32 $p_1=0,039$	1,25±0,08	3,90±0,27 $p_1=0,021$	98±19	47±18 $p_1=0,038$	45±11	50±20 $p_1=0,025$
Группа сравнения	3,70±0,14	8,0±0,19 $p_1=0,042$; $p_2=0,056$	43±21	145±27 $p_1=0,041$; $p_2=0,050$	1,30±0,12	3,05±0,31 $p_1=0,042$; $p_2=0,048$	100±23	60±29 $p_1=0,045$; $p_2=0,049$	45±15	50±20 $p_1=0,043$; $p_2=0,049$

При анализе биоэлектрической активности сетчатки у пациентов с тромбозом ветви ЦВС в обеих группах до лечения в 100% случаев вид ЭРГ, преимущественно, был «+»-негативным или субнормальным (табл. 17).

На 14-й день после хирургического лечения отмечалось увеличение амплитуды волны *a* в 1,5 раза от исходного уровня у 85,7% пациентов основной группы ($p=0,045$) и в 1,11 раза у 83,3% больных группы сравнения ($p=0,049$); амплитуда волны *b* увеличивалась в 1,9 раза от исходного значения у 90,5% пациентов основной группы ($p=0,031$) и 1,6 раза у 87,5% пациентов группы сравнения ($p=0,048$) (табл. 17). Соотношение волн *b/a* повышалось в 1,7 раза от первоначального уровня у 90,5% пациентов основной группы ($p=0,029$) и в 1,3 раза у 87,5% больных группы сравнения ($p=0,045$) (табл. 17).

Также на 14-й день после оперативного вмешательства у 95,2% пациентов основной группы с тромбозом ветви ЦВС и у 95,8% больных группы сравнения с поражением ветви ЦВС на фоне лечения улучшился показатель электрической чувствительности зрительного нерва, уменьшившись в 1,73 раза ($p=0,035$) и в 1,5 раза ($p=0,048$) от исходного уровня соответственно (табл. 17). Уровень лабильности зрительного нерва у 95,0% пациентов обеих групп до начала лечения был в пределах нормы (табл. 17). После проведенного лечения исследуемый показатель соответствовал нормальным значениям в течение всего периода наблюдений у пациентов обеих групп.

Анализ результатов электрофизиологических исследований больных тромбозом ЦВС и ее ветвей свидетельствует о значительном – в 3,1-4,3 раза – улучшении биоэлектрической активности сетчатки уже на 14-й день после оперативного лечения новым комбинированным методом. Полученные данные позволяют предположить более быстрое восстановление кровотока в пораженном сосуде и, как следствие, улучшение кровоснабжения соответствующего участка сетчатки у больных основной группы, благодаря эффективному тромболизису за счет сочетания эпиретинального введения 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы и механического массажа пораженной ретинальной вены.

Таблица 17 – Показатели биоэлектрической активности сетчатки и зрительного нерва у пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Исследуемые показатели	Электроретинография						Фосфен, мкА		Лабильность, Гц	
	Амплитуда волны <i>a</i> , мкВ		Амплитуда волны <i>b</i> , мкВ		Соотношение <i>b/a</i>					
Норма	30 – 60		200 – 300		> 4		40 – 60		45 – 50	
Сроки наблюдения	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день
Основная группа	28,0±8,5	43,3±11,0 $p_1=0,045$	144±22	269±29 $p_1=0,031$	3,30±0,36	5,45±0,28 $p_1=0,029$	78±26	45±18 $p_1=0,035$	50±23	50±20 $p_1=0,023$
Группа сравнения	28,9±1,2	32,3±15,0 $p_1=0,049$; $p_2=0,051$	143±18	232±32 $p_1=0,048$; $p_2=0,050$	3,23±0,40	4,20±0,25 $p_1=0,045$; $p_2=0,049$	67±21	45±19 $p_1=0,040$; $p_2=0,048$	50±20	50±15 $p_1=0,039$; $p_2=0,044$

3.2.4 Динамика изменения внутриглазного давления

На момент госпитализации у пациентов обеих групп с тромбозом ретинальных вен уровень внутриглазного давления (ВГД) был в пределах нормы и составлял $20,0 \pm 2,0$ мм рт. ст.

В раннем послеоперационном периоде (7-14-й день после операции) уровень ВГД у всех пациентов обеих групп оставался в пределах нормы: средний показатель тонометрии в основной группе у пациентов с тромбозом ствола ЦВС составлял $21,0 \pm 3,0$ мм рт. ст., в группе сравнения – $22,0 \pm 4,0$ мм рт. ст. Уровень ВГД в основной группе больных с поражением ветви ЦВС составлял $18,0 \pm 4,0$ мм рт. ст., в группе сравнения – $20,0 \pm 2,0$ мм рт. ст.

Как известно, одной из особенностей течения окклюзии ретинальной вены является высокий риск развития неоваскулярной глаукомы [80, 177]. В ходе проведенного клинического исследования данное осложнение выявлялось у 1 (2,1%) пациента основной группы и у 2 (4,0%) больных группы сравнения с тромбозом ствола ЦВС через 3-6 мес. после возникновения основного заболевания. При этом уровень офтальмотонуса повышался в среднем до $32,0$ мм рт. ст. в основной группе и до $38,0$ мм рт. ст. в группе сравнения. После назначения местной гипотензивной терапии (инстилляцией фиксированной комбинации дорзоламида 20 мг/мл и тимолола 5 мг/мл по 1 капле 2 раза в сутки) уровень ВГД у всех указанных пациентов нормализовался.

У пациентов с тромбозом ветви ЦВС основной группы и группы сравнения ни одного случая развития неоваскулярной глаукомы не было выявлено. Полученные результаты согласуются с литературными данными о развитии неоваскулярной глаукомы 8-10% пациентов с тромбозом ствола ЦВС [161].

3.2.5 Динамика показателей коагулограммы

Согласно общепризнанному мнению [79], предрасполагающими факторами развития тромбоза ретинальных вен являются гиперкоагуляция и гипофибринолиз

крови. Однако в ходе проведенного клинического исследования нарушений показателей свертывающей системы крови у пациентов с окклюзией ЦВС и ее ветвей ни до, ни после операции выявлено не было (табл. 18, 19).

Таблица 18 – Динамика показателей коагулограммы у пациентов с тромбозом ствола центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, $M \pm m$

Показатель	Норма	Основная группа		Группа сравнения	
		До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день
АЧТВ, с	30-40	31,10±2,80	32,60±2,70 $p_1=0,057$	31,30±2,30	31,60±2,50 $p_1=0,077$
ПТВ, с	11-16	13,0±0,21	13,50±0,19 $p_1=0,051$	15,50±0,18	14,50±0,19 $p_1=0,050$
РФМК	<4,0 мг/ 100 мл	3,90±0,05	3,50±0,03 $p_1=0,062$	3,50±0,04	3,60±0,02 $p_1=0,063$
МНО	0,85-1,25	1,05±0,06	0,99±0,09 $p_1=0,053$	1,10±0,05	1,02±0,03 $p_1=0,067$
Общий фибриноген, г/л	1,7–3,9	3,80±0,19	3,70±0,05 $p_1=0,060$	3,30±0,20	3,30±0,17 $p_1=0,056$

Примечание: Здесь и в табл. 19: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до 4,5 мг/100 мл отмечалось только у 2 (4,2%) пациентов, а содержания фибриногена до 5,29 г/л – у 1 пациента (2,12 %) основной группы с окклюзией ствола ЦВС. После проведения назначенного терапевтом лечения показатели коагулограммы у данных пациентов нормализовались.

Отсутствие выраженных изменений коагулограммы у больных с тромбозом ретинальных вен, вошедших в настоящее исследование, подтверждает мнение ряда авторов о развитии локальных, а не системных, изменений гемостаза при данном заболевании [35, 45]. Кроме того, согласно результатам сбора анамнеза, 21 (44,7%) пациент основной группы и 30 (61,2%) больных группы сравнения в

течение длительного периода времени (до развития непроходимости ретинальных вен) принимали назначенные терапевтом дезагреганты (кардиомагнил, дипиридамол, клопидогрель) в ходе комплексного лечения гипертонической болезни. Это, несомненно, также могло оказать влияние на состояние показателей коагулограммы у данных пациентов.

При исследовании показателей свертывающей системы через 2 недели после оперативного лечения у пациентов обеих групп статистически достоверных изменений показателей коагулограммы не выявлялось (табл. 18, 19).

Таблица 19 – Динамика показателей коагулограммы пациентов с тромбозом ветви центральной вены сетчатки в зависимости от метода лечения, дни, М±m

Показатель	Норма	Основная группа		Группа сравнения	
		До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день
АЧТВ, с	30-40	31,50±1,40	31,60±1,30 p ₁ =0,052	31,10±1,45	31,60±1,42 p ₁ =0,055
ПТВ, с	11-16	12,50±0,15	13,10±0,10 p ₁ =0,059	13,20±0,09	13,30±0,10 p ₁ =0,060
РФМК	<4,0 мг/ 100 мл	3,20±0,06	3,40±0,04 p ₁ =0,050	3,10±0,07	3,20±0,05 p ₁ =0,069
МНО	0,85- 1,25	0,95±0,04	0,98±0,03 p ₁ =0,059	0,99±0,03	0,99±0,02 p ₁ =0,065
Общий фибриноген, г/л	1,7–3,9	3,20±0,21	3,10±0,18 p ₁ =0,063	3,10±0,23	3,05±0,19 p ₁ =0,060

3.2.6 Послеоперационные осложнения

Учитывая особенности проведения нового, патогенетически ориентированного метода лечения окклюзии ретинальных вен – воздействие на тромбированный сосуд, существует потенциальный риск развития тромбоэмболических осложнений, в частности, тромбоэмболии легочной артерии. Из литературных данных известно, что диаметр вен сетчатки первого порядка составляет в среднем 150 мкм, второго порядка – 50 мкм, калибр ретинальных

капилляров 14,8-20,1 мкм [27], в то время как диаметр легочного ствола – 25-35 мм, правой легочной артерии – 21 мм, левой легочной артерии – 18 мм, сегментарных артерий – 2-3 мм, долевых ветвей легочных артерий – 0,4-0,8 мм, конечных ветвей – 0,2-0,3 мм, калибр легочных капилляров – от 6 до 40 мкм [87].

Значительная разница диаметра ретинальных вен и сосудов малого круга кровообращения, а также предварительное введение фибринолитика рекомбинантной проурокиназы, максимально близкое к месту венозной окклюзии, минимизируют риск развития тромбоэмболических осложнений, что подтверждается результатами проведенного клинического исследования: ни у одного пациента основной группы развития данного осложнения в интра- или послеоперационном периоде не было выявлено (табл. 20).

Кроме того, отсутствие тромбоэмболических осложнений также обусловлено состоянием свертывающей системы: у 93,6% пациентов с тромбозом ЦВС и ее ветвей показатели гемостаза были в пределах нормы. Выявленные в 6,4% случаев сдвиги коагулограммы в сторону гиперкоагуляции и гипофибринолиза нормализовались в ходе проведения соответствующего, назначенного терапевтом лечения.

Согласно литературным данным, среди послеоперационных осложнений, развивающихся после хирургического лечения тромбоза ретинальных вен, встречаются эндофтальмит (1,65%) [203], отслойка сетчатки (10-30%) [80, 175, 222, 263], гемофтальм (10-25%) [80, 175, 222].

У пациентов обеих групп ни в интра-, ни в послеоперационном периоде не отмечалось развития ни одного из вышеуказанных осложнений (табл. 20).

Однако у 1 пациента группы сравнения (n=2,0%) с тромбозом ствола ЦВС через 3 дня после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы диагностировалось развитие обтурации макулярной ветви центральной артерии сетчатки со снижением остроты зрения с 0,2 до 0,01. Несмотря на своевременное проведение фармакотерапии и панлазеркоагуляции сетчатки, в позднем послеоперационном периоде добиться улучшения остроты зрения у данного пациента не удалось. Вероятно, развитие данного осложнения явилось следствием

вовлечения в патологический процесс артериальной системы [135, 241, 297], совпавшего по времени с ранним послеоперационным периодом.

Таблица 20 – Частота развития послеоперационных осложнений и осложнений основного заболевания у пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей в зависимости от метода лечения

Осложнение	Основная группа	Группа сравнения
Тромбоз макулярной ветви центральной артерии сетчатки	0	1 пациент с тромбозом ЦВС (n=2,0%)
Персистирующий макулярный отек	7 пациентов с тромбозом ЦВС (n=14,9%)	8 пациентов с тромбозом ЦВС (n=16,3%); $\chi^2=4,413$; $p>0,05$
Ретромбоз	1 пациент с тромбозом ЦВС (n=2,1%)	1 пациент с тромбозом ЦВС (n=2,0%); $\chi^2=7,918$; $p>0,05$
Неоваскулярная глаукома	1 пациент с тромбозом ЦВС (n=2,1%)	2 пациента с тромбозом ЦВС (n=4,0%); $\chi^2=6,821$; $p>0,05$
Эндофтальмит	0	0
Гемофтальм	0	0
Отслойка сетчатки	0	0
Подтвержденные тромбозы различных локализаций	0	0

Примечание: n, % - число больных с данным признаком, процент от их количества в группе, p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями пациентов основной группы, χ^2 - показатель критерия Хи-квадрат.

Помимо послеоперационных осложнений хирургического лечения тромбоза ретинальных вен у пациентов с данным заболеванием могут возникать осложнения, обусловленные развитием и прогрессированием основного патологического процесса: кистозный макулярный отек, неоваскулярная глаукома, ретромбоз. В настоящем исследовании в течение 1 мес. после проведения оперативного вмешательства у 7 пациентов основной группы (n=14,9%) и у 8 пациентов группы сравнения (n=16,3%) с тромбозом ствола ЦВС

развивался персистирующий макулярный отек сетчатки (табл. 20). Через $11,0 \pm 4,5$ дней после проведения панлазеркоагуляции и анти-VEGF-терапии у 7 (n=14,9%) пациентов основной группы и у 6 пациентов (n=12,2%) группы сравнения с тромбозом ЦВС толщина сетчатки уменьшалась с 605,0 мкм и 568,0 мкм до 359,0 мкм и 343,0 мкм соответственно.

Однако у 1 пациента основной группы (n=2,1%) и 1 пациента группы сравнения (n=2,0%) с окклюзией ствола ЦВС, несмотря на проводимое лечение, в позднем послеоперационном периоде сохранялся кистозный макулярный отек, что отражалось на состоянии зрительных функций – острота зрения составляла 0,1 и 0,2 соответственно.

Развитие неоваскулярной глаукомы, как уже отмечалось, диагностировалось у 1 (2,1%) пациента основной группы с тромбозом ЦВС и у 2 (4,0%) больных группы сравнения с поражением ствола ЦВС (табл. 20). На фоне местной гипотензивной терапии удалось добиться нормализации уровня офтальмотонуса.

Анализируя приведенные результаты, необходимо отметить, что частота развития осложнений тромбоза ретинальных вен у пациентов обеих групп в настоящем исследовании оказалась значительно ниже опубликованных статистических данных. Так, например, при консервативном лечении обтурации вен сетчатки неоваскулярная глаукома наблюдается у 8,0% больных [293]. В ходе настоящего клинического исследования данная форма глаукомы диагностировалась только у 2,1% пациентов основной группы и у 4,0% больных группы сравнения (табл. 20).

Представленные статистические данные свидетельствует о достаточной безопасности и значительной эффективности разработанного комбинированного метода хирургического лечения тромбоза вен сетчатки.

Согласно данным литературы, ретромбоз ретинальных вен встречается в 0,9-2,2% случаев в течение 2,5-5 лет после первичной окклюзии ЦВС и ее ветвей [130, 268]. В настоящем исследовании ретромбоз отмечался у 2,1% пациентов основной группы и у 2,0% больных группы сравнения, что не превышало данный показатель при проведении других методов лечения окклюзии вен сетчатки.

Имеются сведения [80], что частота развития кистозного макулярного отека составляет до 34,8% случаев тромбоза ретинальных вен, ишемической макулопатии – до 6,7%. В основной группе данное осложнение было диагностировано в 14,9% случаев, в группе сравнения – в 16,3%, что в 2,3 и 2,1 раза соответственно меньше среднестатистических показателей. При этом после проведения дополнительных лечебных мероприятий, включающих лазеркоагуляцию сетчатки, частота данного осложнения сокращалась до 2,0% в группе сравнения. В основной группе, несмотря на проводимое лечение, макулярный отек купировать не удалось, в связи с чем 1 больному основной группы (2,1%) и 1 пациенту из группы сравнения (2,0%) было рекомендовано интравитреальное введение анти-VEGF-препарата.

Таким образом, частота осложнений, возникающих при применении нового, патогенетически ориентированного метода хирургического лечения тромбоза ретинальных вен не превышает риск развития осложнений при проведении других видов оперативных вмешательств, что подтверждает клиническую безопасность предлагаемого метода лечения окклюзии вен сетчатки.

3.3 Клинические случаи

Пример № 1.

Пациент О., 53 года, обратился с жалобами на снижение зрения левого глаза.

Анамнез заболевания: 19.10.2013 г. отметил резкое снижение зрения левого глаза после перенесенного гипертонического криза. Через 1 день обратился в поликлинику по месту жительства, откуда с диагнозом «тромбоз ЦВС левого глаза» был направлен в офтальмологическую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска. Ранее лечение не проводилось.

Объективный осмотр:

Visus OD = 0,06 с – 4,5 Д = 0,9 – 1,0, Visus OS = 0,04 н/к

APM R sph – 4,5 cyl – 1,25 Ax 79 L sph – 4,25 cyl – 0,75 Ax 119

Биомикроскопия: передний отрезок обоих глаз спокойный. В хрусталике обоих глаз явления обводнения хрусталиковых швов.

Офтальмоскопия: Правый глаз – без грубой патологии.

Левый глаз – стекловидное тело прозрачное. ДЗН бледный, монотонный, границы ступеваны на всем протяжении. В макулярной области и по ходу сосудистых аркад – отек сетчатки. Артерии сужены, вены резко расширены, извиты, полнокровны. В заднем полюсе большое количество геморрагий различной формы и величины (рис. 24).

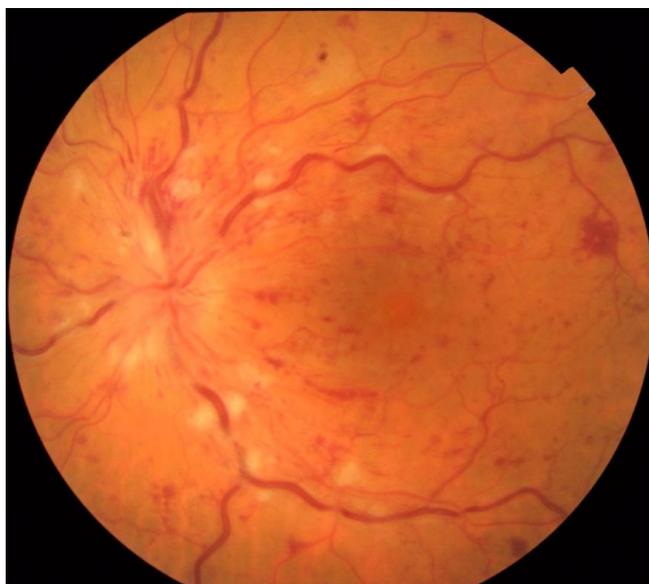


Рисунок 24 – Пациент О., 53 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Состояние глазного дна на момент госпитализации.

По данным ФАГ, выявлены неравномерность контрастирования вен, зернистость кровотока, удлинение времени венозной перфузии, участки «просачивания» флуоресцеина (рис. 25).

По результатам ОКТ, выявлен выраженный макулярный отек. Толщина сетчатки макулярной области составила 525 мкм (рис. 26).

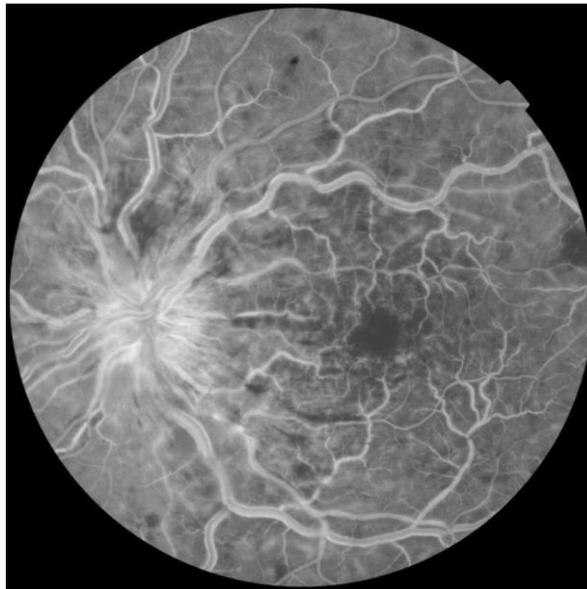


Рисунок 25 – Пациент О., 53 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна левого глаза на момент госпитализации, 20-я секунда после введения флуоресцеина.

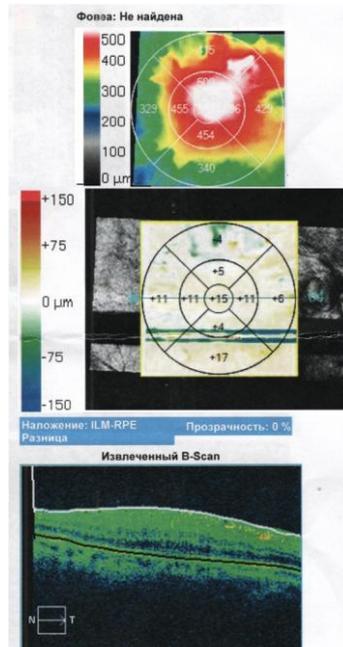


Рисунок 26 – Пациент О., 53 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки левого глаза на момент госпитализации.

Основной диагноз: тромбоз ЦВС левого глаза.

Сопутствующий диагноз: миопия обоих глаз средней степени, начальная ядерно-кортикальная катаракта обоих глаз.

Гипертоническая болезнь I-II стадии, степень артериальной гипертензии 2 (достигнутая), риск 3.

Проводимое лечение: 24.10.2013 г. проведено оперативное вмешательство, включающее в себя эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы и механический массаж пораженной вены.

Динамика течения заболевания: начиная с 5-го дня после оперативного вмешательства, пациент отметил улучшение остроты зрения, уменьшение «темного пятна» перед левым глазом. Значительное повышение остроты зрения – в 12,5 раза от исходного уровня – было отмечено на 14-й день от начала лечения. В дальнейшем данный показатель оставался стабильно высоким – 0,6-0,7 – на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.) (табл. 21).

Объективный статус на 14-й день лечения: на глазном дне левого глаза значительно уменьшился отек ДЗН и сетчатки вдоль сосудистых аркад, однако в макулярной области сохранялась пастозность. Артерии были суженными. Калибр вен и их извитость уменьшились. Кровоизлияния на заднем полюсе практически рассосались, свежих геморрагий обнаружено не было (рис. 27). По результатам ФАГ, проведенной по стандартам исследования через 1 мес. после операции, значительно уменьшилась извитость сосудов, сократился выход флуоресцеина за пределы сосудов микроциркуляторного русла, нормализовалось время их контрастирования (рис. 28). По данным ОКТ, толщина сетчатки макулярной области значительно уменьшилась – в 1,34 раза от исходного ее размера уже через 1 мес. после лечения и в 2,24 раза – через 3, 6 и 12 мес (рис. 29, табл. 22).

На фоне проведенного лечения у пациента отмечена положительная динамика электрофизиологических показателей сетчатки. Уже на 14-й день после хирургического лечения нормализовался ретинальный ответ левого глаза: увеличилась активность центрального и периферического отделов сетчатки в сравнении с данными показателями до операции (табл. 23).



Рисунок 27 – Пациент О., 53 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Состояние глазного дна левого глаза на 30-й день после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженной вены.



Рисунок 28 – Пациент О., 53 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна левого глаза через 1 мес. после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженной вены.

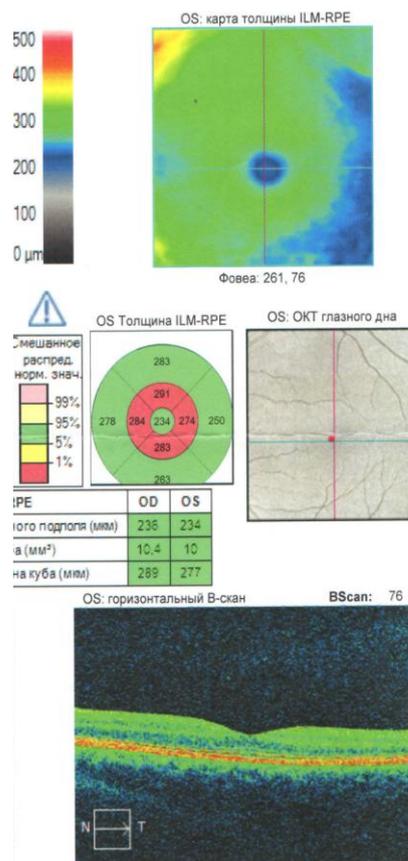


Рисунок 29 – Пациент О., 53 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки левого глаза через 3 мес. после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и массажа пораженной вены.

Таблица 21 – Динамика остроты зрения пациента О. на фоне лечения тромбоза центральной вены сетчатки при помощи эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены

Сроки наблюдения							
До лечения	3-й день	5-й день	7-й день	14-й день	30-й день	6 мес.	12 мес.
0,04	0,05	0,1	0,2	0,5	0,65	0,7	0,7

Таблица 22 – Динамика изменения толщины центральных отделов сетчатки пациента О. на фоне лечения тромбоза центральной вены сетчатки при помощи эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены, мкм

Сроки наблюдения						
До лечения	7 дней	14 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
525,0	510,0	437,0	388,0	234,0	235,0	230,0

Таблица 23 – Динамика электрофизиологических показателей пациента О. на фоне лечения тромбоза центральной вены сетчатки при помощи эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены

Исследуемые показатели	Электроретинография						Фосфен, мкА		Лабильность, Гц	
	Амплитуда волны <i>a</i> , мкВ		Амплитуда волны <i>b</i> , мкВ		Соотношение <i>b/a</i>					
Норма	30 – 60		200 – 300		> 4		40 – 60		45 – 50	
Сроки наблюдения	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день
Показатели	3,63	28,5	89	202	1,4	5,2	65	55	45	45

В послеоперационном периоде у пациента развития каких-либо осложнений не выявлено. Необходимо отметить хорошую субъективную переносимость предлагаемого метода оперативного вмешательства.

Пример № 2.

Пациент К., 63 года, обратился с жалобами на снижение зрения и искажение предметов перед правым глазом.

Анамнез заболевания: Острота зрения правого глаза снизилась 06.12.2013 г. после перенесенного гипертонического криза, после чего больной обратился в офтальмологическую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска. До госпитализации лечения не получал.

Объективный осмотр:

Visus OD = 0,1 н/к; Visus OS = 1,0

APM R sph + 0,5 cyl +1,0 Ax 8 L sph + 1,25 cyl + 1,0 Ax 17

Биомикроскопия: передний отрезок обоих глаз спокойный, без особенностей.

Офтальмоскопия: правый глаз – стекловидное тело прозрачное. ДЗН бледно-розовый, границы четкие на всем протяжении, экскавация 0,4 диаметра ДЗН. В макулярной области отек и кровоизлияния. Нижне-височная вена резко расширенная, извитая, полнокровная. Вдоль вены обнаруживается большое количество плазмо- и геморрагий различной формы и величины (рис. 30).

По данным ФАГ, наблюдалось замедление контрастирования, сужение и извитость нижне-височной ветви ЦВС правого глаза, зернистый кровоток в сосудах (рис. 31). По данным ОКТ, диагностировался макулярный отек, толщина сетчатки составляла 615 мкм (рис. 32).

Левый глаз – без грубой патологии.

Основной диагноз: тромбоз нижне-височной ветви ЦВС правого глаза.

Сопутствующий диагноз: гиперметропия слабой степени обоих глаз, сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз.

Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутая степень артериальной гипертензии 2, гипертрофия левого желудочка, риск 3. Нарушение толерантности к углеводам.

Проводимое лечение: 11.12.2013 г. проведено эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы в сочетании с механическим массажем пораженной вены сетчатки.

Динамика течения заболевания: улучшение зрительных функций правого глаза пациента отмечалось уже на 3-й день после оперативного вмешательства и

достигало своего максимума к 30-му дню – в 7,0 раз от исходной остроты зрения до оперативного лечения (табл. 24). Достигнутый уровень остроты зрения оставался стабильным на протяжении всего срока наблюдения – 12 мес.

Объективные данные на 14-й день лечения: ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Значительно уменьшился отек сетчатки в центральных отделах. Геморрагии в макулярной области сетчатки практически резорбировались. Наблюдалось некоторое сужение нижне-височной артерии. Неравномерность калибра, полнокровие и извитость нижне-височной ветви ЦВС уменьшились. Кровоизлияния вдоль пораженного сосуда практически рассосались, свежие геморрагии отсутствовали (рис. 33).

При проведении ФАГ некоторая положительная динамика регистрировалась уже на 7-й день после лечения – отмечалось уменьшение времени ранней ретиновенозной фазы и времени ретиновенозной перфузии, однако полностью кровоизлияния резорбировались через 30 дней после хирургического вмешательства, что подтверждалось данными ФАГ (рис. 34). Через 1 мес. после оперативного лечения пораженная вена ЦВС была полностью проходима.

По данным ОКТ, макулярный отек уменьшился – толщина сетчатки макулярной области сократилась в 1,52 раза от данных при госпитализации уже через 1 мес. после лечения и в 2,17, 2,46 и 2,57 раза от исходных значений через 3, 6 и 12 мес. соответственно (рис. 35, табл. 25).

При анализе результатов электрофизиологических исследований отмечалась положительная динамика биоэлектрической активности сетчатки по сравнению с исходными данными: увеличился макулярный ответ и активность всех слоев сетчатки правого глаза, улучшился показатель электрофосфена (табл. 26). При этом амплитуда волны *a* возросла в 1,3 раза от исходной, амплитуда волны *b* – в 1,6 раза, достигнув нормальных значений.

В течение всего периода наблюдения (12 мес.) не было выявлено каких-либо осложнений данного лечения. Согласно субъективным критериям, у пациента выявлялась хорошая переносимость хирургического вмешательства.



Рисунок 30 – Пациент К., 63 г. Диагноз: тромбоз ниже-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза. Состояние глазного дна правого глаза на момент госпитализации.

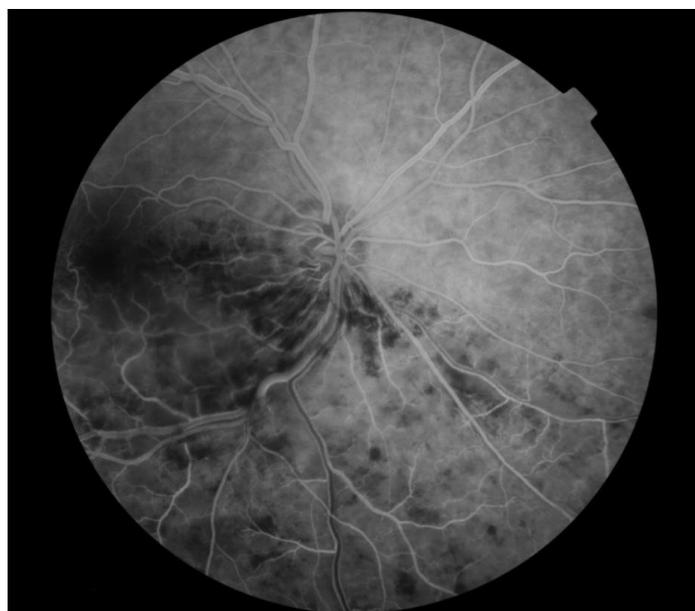


Рисунок 31 – Пациент К., 63 г. Диагноз: тромбоз ниже-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна правого глаза на момент госпитализации, 20-я секунда после введения флуоресцеина.

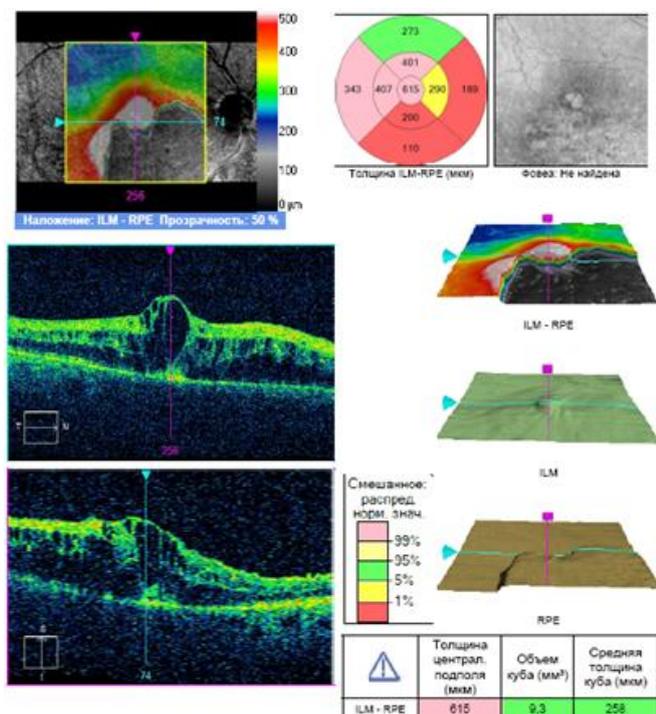


Рисунок 32 – Пациент К., 63 г. Диагноз: тромбоз ниже-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки правого глаза на момент госпитализации.



Рисунок 33 – Пациент К., 63 г. Диагноз: тромбоз ниже-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза. Состояние глазного дна правого глаза через 1 месяц после эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки.



Рисунок 34 – Пациент К., 63 г. Диагноз: тромбоз ниже-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна правого глаза через 1 мес. после эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки, 10-я секунда исследования.

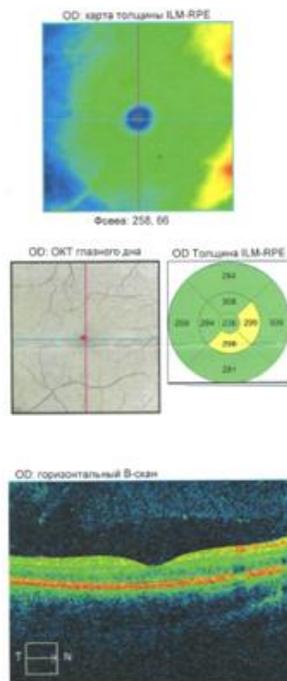


Рисунок 35 – Пациент К., 63 г. Диагноз: тромбоз ниже-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки правого глаза через 3 мес. после эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки.

Таблица 24 – Динамика остроты зрения пациента К. на фоне лечения тромбоза ниже-височной ветви центральной вены сетчатки при помощи эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки

Сроки наблюдения							
До лечения	3-й день	5-й день	7-й день	14-й день	30-й день	6 мес.	12 мес.
0,1	0,2	0,25	0,6	0,65	0,7	0,7	0,7

Таблица 25 – Динамика изменения толщины центральной пациента К. на фоне лечения тромбоза ниже-височной ветви центральной вены сетчатки при помощи эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки, мкм

Сроки наблюдения						
До лечения	7 дней	14 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
615,0	585,0	473,0	405,0	259,0	250,0	239,0

Таблица 26 – Динамика электрофизиологических показателей пациента К. на фоне лечения тромбоза ниже-височной ветви центральной вены сетчатки при помощи эпиретинального введения проурокиназы и массажа пораженной вены сетчатки

Исследуемые показатели	Электроретинография						Фосфен, мкА.		Лабильность, Гц	
	Амплитуда волны <i>a</i> , мкВ		Амплитуда волны <i>b</i> , мкВ		Соотношение <i>b/a</i>					
Срок наблюдения	До лече Ния	На 14-й день	До лече ния	На 14-й день	До лече ния	На 14-й день	До лече ния	На 14-й день	До лече ния	На 14-й день
Показатели	35,7	45,5	167	258	3,69	5,45	65	55	50	50

Пример № 3.

Пациентка Л., 42 года, обратилась с жалобами на снижение зрения правого глаза, «темное» пятно перед правым глазом.

Анамнез заболевания: жалобы появились 17.10.2013 г. после стрессовой ситуации. Обратилась в глазной пункт МСЧ №2, откуда с диагнозом «тромбоз центральной вены сетчатки» 19.10.2013 г. была направлена в офтальмологическую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска. До госпитализации лечение не проводилось.

Объективный осмотр:

Visus OD = 0,06 не корригирует, Visus OS = 1,0,

APM R sph + 0,25 cyl – 0,25 Ax 91 L sph + 0,25 cyl – 0,75 Ax 11

Биомикроскопия: передний отрезок обоих глаз спокойный, преломляющие среды прозрачные.

Офтальмоскопия: Правый глаз – стекловидное тело прозрачное. ДЗН бледный, отечный. Выраженный отек центральных отделов сетчатки. Артерии значительно суженные, вены резко расширенные, извитые и полнокровные, вдоль сосудистых аркад массивные свежие геморрагии (рис. 36).

По данным ФАГ правого глаза, наблюдались выраженная неравномерность контрастирования вен и запаздывание контрастирования сетчатки, значительное удлинение времени венозной перфузии, наличие ишемических зон (рис. 37).

По результатам ОКТ, выявлялся выраженный макулярный кистозный отек, толщина сетчатки макулярной области составляла 1192,0 мкм (рис. 38).

Левый глаз – без грубой патологии.

Основной диагноз: тромбоз ЦВС правого глаза.

Сопутствующий диагноз:

Гипертоническая болезнь I стадии, степень артериальной гипертензии 1 (достигнутая), риск 2.

Проводимое лечение: С 19.10.2013 г. до 31.10.2013 г. проводилась традиционная терапия тромбоза ЦВС правого глаза, включающая в себя ежедневные парабульбарные инъекции 0,5 мл 0,4% раствора дексаметазона и 750

Ед гепарина, 0,5 мл трентала №12 и субконъюнктивальные инъекции 0,5 мл 1% эмоксипина 1% № 10. Местное лечение дополнялось внутривенными капельными инфузиями раствора 200-250 мл реополиглюкина 1 раз в день в течение 7 дней и пероральным приемом парацетама в суточной дозе 0,6 г, циннаризина в суточной дозе 0,075 г и винпоцетина в суточной дозе 0,3 г 20.10.2013 г. проведено оперативное вмешательство – эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

Динамика течения заболевания: на 5-й день после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы пациентка отметила небольшое улучшение остроты зрения, уменьшение «тумана» перед правым глазом. Показатель остроты зрения при этом увеличился в 1,5 раза. В дальнейшем отмечался рост зрительных функций, достигший своего максимума через 1 мес. после хирургического лечения, увеличившись в 5,0 раза от исходных данных и оставаясь стабильными в течение всего позднего периода послеоперационного наблюдения (табл. 27).

Объективный статус на 14-й день лечения: на глазном дне правого глаза сохранялись отек и геморрагии сетчатки, отек ДЗН. Калибр сосудов практически не изменился – артерии были суженные, вены полнокровные, извитые. Через 30 дней после оперативного вмешательства отек центральных отделов сетчатки сократился, однако вдоль сосудов сохранились полурассосавшиеся геморрагии. Артерии стали шире, извитость и полнокровие вен уменьшилось (рис. 39, 40, 41). Окончательное рассасывание геморрагий наблюдалось через 3 мес. после оперативного лечения.

По данным ОКТ, толщина сетчатки уменьшилась в 1,29 раза от первоначального размера через 1 мес. и в 1,84 раза от исходного уровня через 3 мес. после лечения. В связи с сохранением макулярного отека через 3 мес. после лечения тромбоза ЦВС проведена панлазеркоагуляция сетчатки, после чего отмечена слабopоложительная динамика (рис. 42, табл. 28).

Анализ результатов ЭРГ показал, что волна *a* увеличилась в 1,38 раза и волна *b* – в 3,12 раза от исходных значений (табл. 29).



Рисунок 36 – Пациентка Л., 42 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки правого глаза. Состояние глазного дна правого глаза на момент госпитализации.

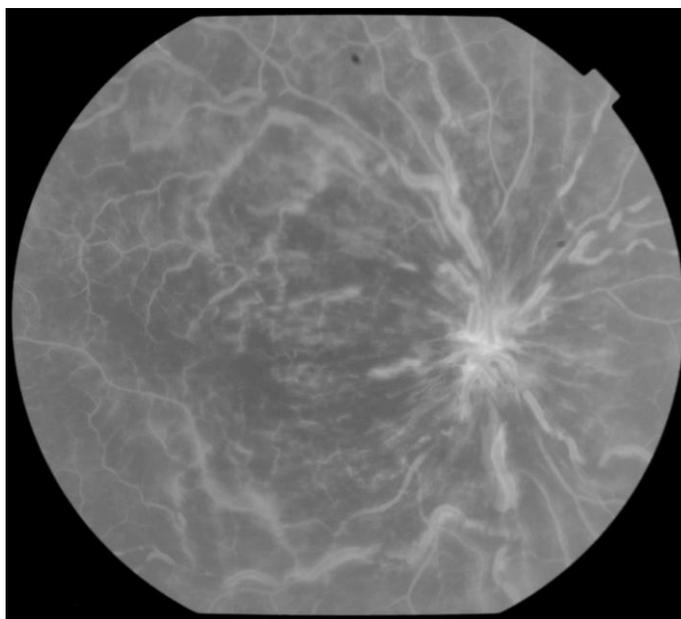


Рисунок 37 – Пациентка Л., 42 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна правого глаза на момент госпитализации, через 5 мин после введения флуоресцеина.

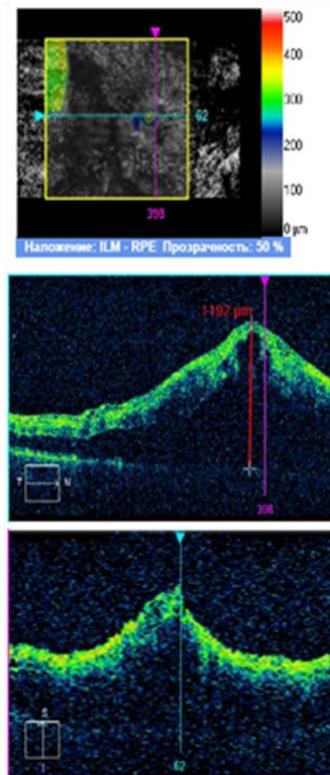


Рисунок 38 – Пациентка Л., 42 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки правого глаза. Оптическая когерентная томография сетчатки правого глаза на момент госпитализации.

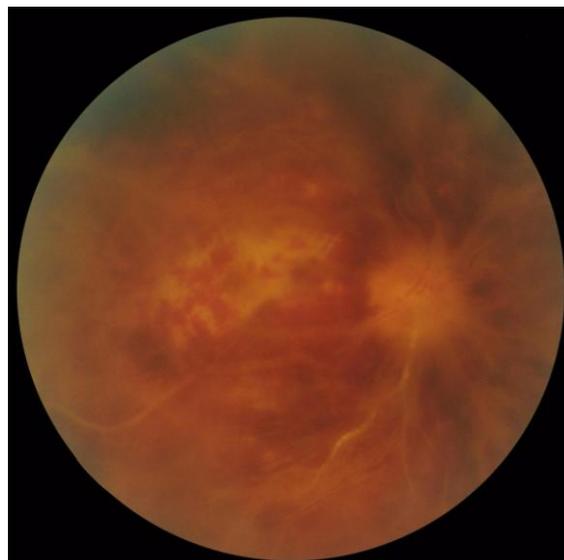


Рисунок 39 – Пациентка Л., 42 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки правого глаза. Состояние глазного дна правого глаза на 14-й день после эпиретинального введения проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии.



Рисунок 40 – Пациентка Л., 42 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки правого глаза. Состояние глазного дна правого глаза на 30-й день после эпиретинального введения проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии.

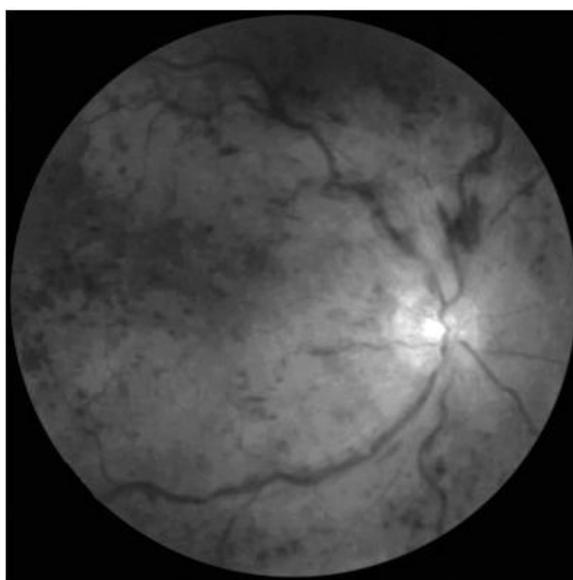


Рисунок 41 – Пациентка Л., 42 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна правого глаза на 30-й день лечения после эпиретинального введения проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии, через 5 мин после введения флуоресцеина.

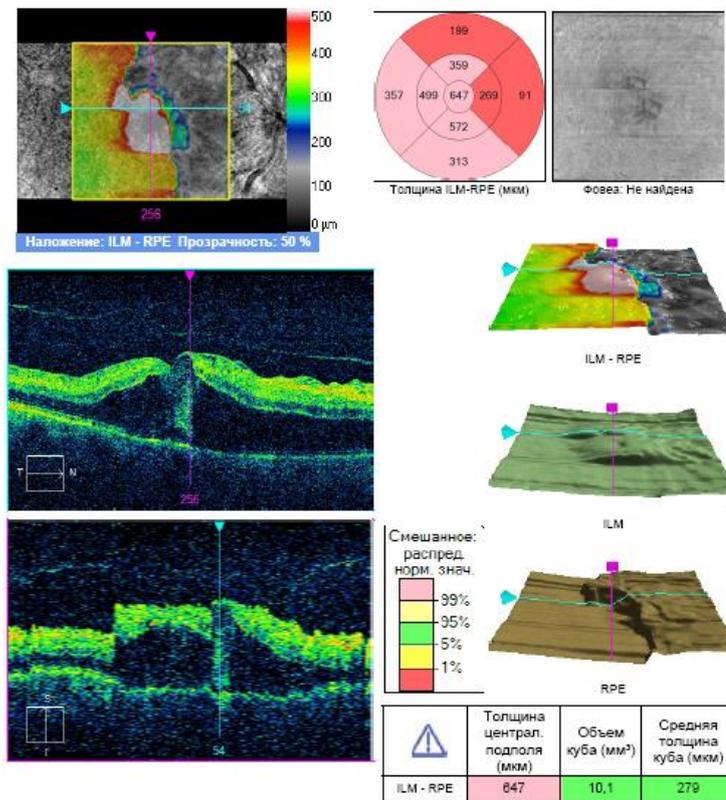


Рисунок 42 – Пациентка Л., 42 г. Диагноз: тромбоз центральной вены сетчатки правого глаза. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки правого глаза через 3 мес. после эпиретинального введения проурокиназы на фоне традиционной фармакотерапии.

Таблица 27 – Динамика остроты зрения пациентки Л. на фоне эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и традиционной фармакотерапии

Сроки наблюдения							
До лечения	3-й день	5-й день	7-й день	14-й день	30-й день	6 мес.	12 мес.
0,06	0,06	0,09	0,2	0,25	0,3	0,3	0,3

Таблица 28 – Динамика изменения толщины центральных отделов сетчатки пациентки Л. на фоне эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и традиционной фармакотерапии, мкм

Сроки наблюдения						
До лечения	7 дней	14 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
1192,0	1089,0	1001,0	924,0	647,0	499,0	487,0

Таблица 29 – Динамика электрофизиологических показателей пациентки Л. на фоне эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы и традиционной фармакотерапии

Исследуемые показатели	Электроретинография						Фосфен, мкА.		Лабильность, Гц	
	Амплитуда волны <i>a</i> , мкВ		Амплитуда волны <i>b</i> , мкВ		Соотношение <i>b/a</i>					
Срок наблюдения	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день	До лечения	На 14-й день
Показатели	3,6	5,0	39	121	1,25	2,84	70	60	45	45

Таким образом, применение нового, патогенетически ориентированного метода хирургического лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей, включающее эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы и массаж пораженного сосуда, обеспечивает высокие клинико-функциональные результаты лечения, проявляющиеся в значительном и стабильном улучшении зрительных функций, а также быстрой положительной динамике клинической картины, подтвержденной результатами ФАГ и ОКТ, существенном повышении биоэлектрической активности сетчатки. Разработанный комбинированный метод хирургического лечения окклюзий ретинальных вен представляет собой малотравматичный и относительно безопасный способ оперативного лечения обтурации вен сетчатки с минимальным числом развития послеоперационных осложнений, субъективно хорошо переносимый пациентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема патогенеза тромбоза ретинальных вен, а также разработка эффективных, патогенетически ориентированных методов лечения данного заболевания до настоящего времени является одной из актуальных проблем фундаментальной и клинической медицины. Благодаря использованию новых методических приемов накоплено большое количество фактов и представлений, касающихся различных сторон этиологии и патогенеза данного процесса. Однако современные сведения недостаточно сопряжены в понимании целостной картины патогенеза тромбоза ЦВС и ее ветвей. Это, в свою очередь, обуславливает многочисленность и, соответственно, неопределенность подходов к лечению заболевания, практических рекомендаций.

В ходе экспериментального этапа научно-исследовательской работы при моделировании фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен выявлены и детально изучены закономерности развития патологического процесса. Обнаружено, что клеточный состав тромба, образующегося при моделировании окклюзии ретинальных вен, был смешанным – помимо эритроцитов и тромбоцитов, обнаруживалось большое количество лейкоцитов. Согласно данным литературы [71], арахидоновая кислота, образующаяся при гидролизе мембранных фосфолипидов фосфолипазой A_2 , метаболизируется с образованием 12-гидроперокси- и гидроксиэйкозотетраеновых жирных кислот НРЕТЕ и 12-НЕТЕ, усиливающих активацию и агрегацию тромбоцитов, а также улучшающих взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов. При физиологическом тромбообразовании данный механизм позволяет остановить кровотечение в более короткие сроки, однако при патологии выделяемые активированными лейкоцитами цитокины опосредуют увеличение размеров тромба и усиливают его адгезию к стенке сосуда [15, 71]. С другой стороны, лейкоциты клеточной агрегации тромба при взаимодействии «тромбоцит-лейкоцит» выделяют медиаторы воспаления (простагландины E_2 и Ib_2 , IL-1, IL-6, VEGF и др.), которые, помимо индукции воспалительной реакции с развитием классических местных

проявлений (*rubor, tumor, color, dolor, functio laesa*), стимулируют продукцию прокоагулянтов. Так, например, IL-6 опосредует увеличение концентрации фибриногена в плазме и усиливает продукцию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [71]. Таким образом, тромбообразование характеризуется не только присущими данному процессу морфологическими и биохимическими реакциями, но и дополняется эффектами медиаторов воспаления с развитием отека центральных отделов сетчатки при окклюзии ЦВС и ее ветвей, что подтверждается результатами экспериментального исследования. Можно предположить, что своевременная эвакуация тромба в ранние сроки заболевания с помощью механического массажа пораженной ретинальной вены обеспечивает восстановление гемодинамики пораженного сосуда и ускоряет обратное развитие патологических изменений в заднем полюсе глазного яблока.

Согласно результатам гистологических исследований сосудов микроциркуляторного русла и окружающих хориоретинальных структур, проведение механического массажа ретинальной вены не вызывает ятрогенного повреждения структур глазного дна как во время вмешательства, так и в раннем послеоперационном периоде.

Результаты экспериментальных исследований с использованием фотоиндуцированной модели для воспроизведения тромбоза вен сетчатки подтверждают терапевтическую эффективность применения механического массажа пораженного сосуда. По данным офтальмоскопии, после проведения данной манипуляции резорбция кровоизлияний на глазном дне происходит в 2,0 раза быстрее ($p=0,038$), рассасывание отека ДЗН и центральных отделов сетчатки – в 1,5 раза быстрее ($p=0,028$) по сравнению с эпиретинальным введением 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы. Результаты ОКТ сетчатки центральных отделов глазного дна свидетельствуют о более быстром – в 1,45 раза – уменьшении ретинального отека в макулярной области после проведения данного хирургического вмешательства по сравнению с локальным ферментным тромболизисом ($p=0,049$). По данным ФАГ, после механического массажа тромбированного сосуда отмечается сокращение времени ретиновенозной

перфузии в 2,6 раза от первоначального уровня в 100% случаев ($p=0,041$), в то время как при эпиретинальном введении рекомбинантной проурокиназы – в 2,25 раза от исходного значения ($p=0,038$) у 73,3% животных. Согласно результатам гистологических исследований, после проведения механического массажа пораженной вены резорбция кровоизлияний и отека центральных отделов сетчатки происходит в 100% случаев уже на 14-й день эксперимента, тогда как после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы – только на 21-й день у 80,0% экспериментальных животных.

В ходе клинического этапа научно-исследовательской работы проведена комплексная оценка применения нового, комбинированного метода хирургического лечения тромбоза ретинальных вен, включающего эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы с последующим механическим массажем пораженной вены сетчатки. Уже через 7 дней после оперативного вмешательства зрительные функции увеличивались в 10,0 раза ($p=0,031$) от исходного значения у 70,0% больных основной группы с тромбозом ствола ЦВС и в 3,0 раза ($p=0,033$) у 72,0% пациентов группы сравнения. На 14-й день после лечения зрительные функции у 69,3% пациентов основной группы и у 68,0% больных группы сравнения возрастали в 16,7 ($p=0,029$) и 6,7 ($p=0,035$) раза соответственно ($p<0,05$). Кроме того, в основной группе в отдаленном периоде (через 12 мес.) у 73,1% пациентов основной группы отмечался дальнейший рост остроты зрения ($p=0,043$).

При лечении пациентов с поражением ветви ЦВС наибольший прирост зрительных функций также обнаруживался в первый месяц после операции: уже на 7-й день данный показатель повышался в 5,5 раза ($p=0,035$) у 95,2% пациентов основной группы и в 4,0 раза ($p=0,046$) у 95,83% больных группы сравнения. На 30-й день наблюдался дальнейший прирост остроты зрения – в 6,8 раза ($p=0,029$) в основной группе и в 5,5 раза ($p=0,042$) в группе сравнения от исходных значений.

Положительная динамика отмечалась и при исследовании полей зрения у больных с окклюзией ретинальных вен на фоне лечения. У пациентов с тромбозом ствола ЦВС показатель периметрии достигал максимального значения

в обеих группах к 30-му дню после операции, причем у 69,3% пациентов основной группы он увеличивался в 2,5 раза ($p=0,036$), а у 72,0% больных группы сравнения – в 2,0 раза ($p=0,039$) от исходного уровня.

У пациентов с поражением ветви ЦВС через 1 мес. после операции показатель периметрии достигал максимального значения с увеличением относительно исходного уровня в 1,3 раза ($p=0,045$) у 90,4% пациентов основной группы и в 1,2 раза ($p=0,024$) – у 95,8% группы сравнения. Показатели оставались стабильными в течение длительного периода наблюдений (12 мес.) у всех пациентов.

Высокие клинико-функциональные результаты лечения, по нашему мнению, обусловлены сочетанием ферментного тромболизиса и опосредованного – во время механического массажа – воздействия на сам тромб, что способствует быстрой реканализации пораженного сосуда. Восстановление гемодинамики подтверждалось данными ФАГ, ОКТ и положительной динамикой офтальмоскопической картины. На $14,0 \pm 1,5$ день в основной группе и на $17,5 \pm 1,0$ день в группе сравнения отмечалось значительное уменьшение отека сетчатки макулярной области, что подтверждалось данными ОКТ: при лечении тромбоза ствола ЦВС толщина сетчатки в макулярной области у 69,3% пациентов основной группы уменьшалась от первоначальной в 2,0 раза ($p=0,038$) (на 30-й день после операции), у 68,0% больных группы сравнения – в 1,68 раз ($p=0,045$). Через 1 мес. после вмешательства у 95,2% пациентов основной группы с окклюзией ветви ЦВС толщина центральных отделов сетчатки уменьшалась в 1,9 раза ($p=0,039$), у 91,7% больных группы сравнения – в 1,6 раза ($p=0,043$). По данным ФАГ, уже через 1 мес. после операции время венозной перфузии сокращалось в 1,9 раза ($p=0,030$) от исходного у 69,3% пациентов с тромбозом ствола ЦВС в основной группе и в 1,2 раза ($p=0,024$) у 68,0% больных группы сравнения ($p<0,05$), а у больных с обтурацией ветви ЦВС – в 1,96 ($p=0,037$) и 1,4 раза ($p=0,032$) у 95,2% и 95,8% пациентов соответственно.

Выявленное различие полученных результатов свидетельствует о том, что ферментного тромболизиса не всегда достаточно для лечения тромбоза ЦВС и ее

ветвей. Известно, замещение фибрина коллагеном в тромбе происходит на 7-10-е сутки [80], после чего энзимный тромболизис уже трудно осуществим, поскольку активаторы плазминогена не оказывают влияния на коллаген. Введение рекомбинантной проурокиназы пациентам основной группы осуществлялось в среднем на $4,25 \pm 2,5$ день от начала заболевания, поэтому дополнительная манипуляция в виде механического массажа пораженной вены сетчатки, уменьшая степень адгезии тромба к сосудистой стенке, обеспечивала восстановление проходимости сосуда в более короткие сроки и, как следствие, достижение более высоких и стабильных результатов лечения.

Улучшение показаний биоэлектрической активности сетчатки при тромбозе ретинальных вен на фоне лечения новым, комбинированным хирургическим методом также свидетельствует о его эффективности. Уже на 14-й день после операции у пациентов с тромбозом ствола ЦВС основной группы отмечался прирост амплитуды волны *a* в 3,1 раза ($p=0,037$) в 73,1% случаев и волны *b* в 4,1 раза ($p=0,039$) в 69,3% случаев, и в 2,3 ($p=0,042$) и 3,5 ($p=0,041$) раза соответственно у 68,0% и 64,0% больных группы сравнения. У 90,5% пациентов основной группы с тромбозом ветви ЦВС на 14-й день после операции отмечалось увеличение амплитуды волны *a* в 1,5 раза ($p=0,045$) и волны *b* в 1,9 раза ($p=0,031$) от исходных данных, тогда как у 87,5% больных группы сравнения с поражением ветви ЦВС – в 1,46 ($p=0,049$) и 1,6 ($p=0,048$) раза соответственно. Уровень лабильности у пациентов всех групп в течение всего периода наблюдения был в пределах нормы.

Результаты проведенных динамических исследований офтальмотонуса не выявили негативного влияния нового метода хирургического лечения и эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы на уровень ВГД ($p<0,05$). Повышение ВГД у 1 (2,1%) пациента основной группы и у 2 (4,0%) больных группы сравнения обуславливалось развитием неоваскулярной глаукомы, подтвержденной данными офтальмоскопии, ФАГ и гониоскопии. После назначения местных гипотензивных препаратов уровень ВГД у данных пациентов нормализовался.

Необходимо отметить, что через 1 мес. после оперативного лечения у 8 (30,7%) пациентов основной группы и у 7 (28,0%) больных группы сравнения с тромбозом ствола ЦВС развился кистозный макулярный отек сетчатки. Проведение панлазеркоагуляции и анти-VEGF-терапии сетчатки купировало данное состояние у 7 пациентов основной группы и 6 больных группы сравнения. Также в течение 1 мес. после лечения у 1 (2,1%) пациента основной группы и 1 (2,0%) больного группы сравнения с тромбозом ствола ЦВС развился ретромбоз со значительным снижением зрительных функций. Развитие ретромбоза у этих пациентов в значительной степени обуславливалось несоблюдением ими рекомендаций лечащего врача в послеоперационном периоде.

Кроме того, у 1 пациента (2,0%) группы сравнения с тромбозом ствола ЦВС через 3 дня после эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы диагностировалась обтурация макулярной ветви центральной артерии сетчатки. По всей вероятности, развитие данного осложнения является следствием вовлечения артериальной системы в патологический процесс при тромбозе ствола ЦВС [135, 241, 247, 293], совпавший по времени с ранним послеоперационным периодом. Каких-либо других осложнений, характерных для хирургических вмешательств (эндофтальмит, отслойка сетчатки, гемофтальм), в интра- и послеоперационном периоде у больных обеих групп выявлено не было.

Также ни у одного пациента основной группы не выявлялось развития тромбоэмболии – потенциально возможного осложнения, которое может иметь место при проведении механического воздействия на тромбированный сосуд во время оперативного лечения. Вероятность развития данного осложнения минимизируют значительная разница диаметра ретинальных вен и сосудов малого круга кровообращения и предварительное максимально близкое к месту окклюзии введение фибринолитика рекомбинантной проурокиназы.

Таким образом, риск развития интра- и послеоперационных осложнений при лечении окклюзии ретинальных вен новым комбинированным методом не превышает 14,9%, что ниже частоты появления осложнений при использовании других способов хирургического лечения данного заболевания, что

свидетельствует о безопасности предлагаемого патогенетически ориентированного метода хирургического лечения тромбоза вен сетчатки.

По нашему мнению, выраженный положительный эффект сочетания эпиретинального тромболизиса и механического массажа пораженной ретинальной вены определяется разрывом цепи патологических реакций, благодаря воздействию на основное звено патогенеза – тромбообразование (рис. 43).



Рисунок 43 – Механизм лечебного действия эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы в сочетании с массажем пораженной вены сетчатки для лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.

Примечание: VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов.

→ X – устранение ведущих факторов патогенеза окклюзии ретинальных вен при применении массажа пораженной вены на фоне ферментного тромболизиса.

Однако, учитывая закономерности течения обтурации ЦВС и ее ветвей, применение эпиретинального тромболизиса в сочетании с механическим массажем пораженного сосуда ограничено временными рамками: наибольшее воздействие на тромб оказывает проведение манипуляции в первые 7 дней после его образования, до момента замещения фибрина на коллаген. Кроме того, новый метод лечения обтурации вен сетчатки не оказывает влияния на системный гемостаз, поэтому пациенты с окклюзией ретинальных вен должны курироваться терапевтом, и, по показаниям, кардиологом и гематологом для коррекции гиперкоагуляции и гиперфибринолиза.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном *in vivo* моделировании фотоиндуцированного тромбоза вен сетчатки у животных формируется смешанный тромб, занимающий до $\frac{3}{4}$ просвета пораженного сосуда, с двукратным замедлением скорости венозного оттока в микроциркуляторном русле сетчатки. Обтурация пораженного сосуда сопровождается развитием выраженного отека центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва, появлением плазмо- и геморрагий. В 52,5% случаев развиваются ишемия и микроинфаркты сетчатки.

2. Механический массаж ретинальных вен сетчатки в эксперименте *in vivo* не оказывает повреждающего действия на стенку сосуда в ходе оперативного вмешательства и раннем послеоперационном периоде. По данным световой микроскопии, расположенные вблизи венозного отдела микроциркуляторного русла сетчатки хориоретинальные структуры после манипуляции сохраняют нормальное строение.

3. Применение механического массажа пораженной вены при лечении экспериментального тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей обеспечивает быстрое восстановление проходимости тромбированного сосуда с улучшением в 1,3-1,4 раза ретиновенозной перфузии и ускорением в 1,5-2,0 раза рассасывания кровоизлияний и отека на глазном дне по сравнению с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы.

4. Механический массаж ретинальных вен на фоне эпиретинального введения рекомбинантной проурокиназы у пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей приводит к более быстрому (в 2 раза) восстановлению кровотока в пораженном сосуде и в 1,5 раза сокращает время рассасывания отека сетчатки в центральных отделах глазного дна по сравнению с ферментным тромболизисом на фоне стандартной фармакотерапии. При этом обеспечивается более быстрое (более чем в 4 раза от первоначальных значений) восстановление биоэлектрической активности сетчатки и значительное (в 16,7 раза) и стабильное улучшение зрительных функций.

5. У пациентов с тромбозом вен сетчатки после механического массажа пораженной вены на фоне эпиретинального введения фибринолитика частота развития неоваскулярной глаукомы и кистозного макулярного отека сопоставима с их частотой при применении традиционной фармакотерапии, а послеоперационные осложнения в виде тромбоза эмболии, эндофтальмита, отслойки сетчатки и гемофтальма отсутствуют.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение механического массажа пораженной вены в сочетании с эпиретинальным введением рекомбинантной проурокиназы в качестве патогенетически ориентированного метода лечения тромбоза ретинальных вен рекомендуется в течение первых 7 дней от начала заболевания.

2. Для создания локально (непосредственно вблизи места окклюзии вены) высокой концентрации фибринолитика с целью индукции ферментного тромболизиса при использовании массажа пораженного сосуда для лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей рекомендуется однократное эпиретинальное введение 500 МЕ рекомбинантной проурокиназы.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ В ДИССЕРТАЦИИ СОКРАЩЕНИЙ:

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВГД – внутриглазное давление

ДЗН – диск зрительного нерва

МЕ – международные единицы

МНО – международное нормализованное отношение

мкА – микроампер

мкВ – микровольт

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ПТВ – протромбиновое время

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

ТАП – тканевой активатор плазминогена

ФАГ – флуоресцентная ангиография

ЦВС – центральная вена сетчатки

ЭРГ – электроретинография

VEGF – vascular endothelial growth factor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы лазерной медицины: сборник научных трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: 2016. — 264 с.
2. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 1. Классификация, диагностика и лечение в острый период / М.В. Будзинская, Н.К. Мазурина, А.Е. Егоров [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, №6. – С. 51-56.
3. Алпатов, С. А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний / С. А. Алпатов // РМЖ «Клиническая Офтальмология». – 2015. – №1. – С. 32.
4. Артемьева, О. В. Описание опыта клинического применения препарата Озурдекс / О. В. Артемьева, А. Н. Самойлов, С. В. Жернаков // Российский мед. журн. «Клиническая офтальмология». – 2013. – №3. – С. 104-108.
5. Архипова, М. М. Патогенетические принципы терапии ишемии сетчатки при некоторой сосудистой патологии глазного дна на основе изучения роли оксида азота / М. М. Архипова, А. Ф. Ванин // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 1. – С. 51-53.
6. Астахов, Ю. С. Тромбоз вен сетчатки : этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей / Ю. С. Астахов, Н. Н. Петрищев, С. Н. Тульцева. – СПб. : СПбГМУБ, 2005. – 60 с.
7. Астахов, Ю. С. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста / Ю. С. Астахов, С. Н. Тульцева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – №4 (12). – С. 39-42.
8. Баркаган, З. С. Клиническое значение и проблемы лечения больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией / З. С. Баркаган // Терапевтический архив. – 1999. – № 7. – С. 72-76.
9. Баркаган, З. С. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов / З. С. Баркаган // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 11. – С. 78-93.

10. Белый, Ю. А. Разработка новых витреоретинальных технологий на базе полимерных эластичных магнитных имплантатов : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.08 / Белый Юрий Александрович. – М., 2002. – 262 с.
11. Бойко, Э. В. Современные фибринолитики в лечении заболеваний и повреждений органа зрения : методические рекомендации / Э. В. Бойко, В. Ф. Даниличев, Т. Г. Сажин. – М., 2004. – 20 с.
12. Бойко, Э. В. Антиангиогенная терапия в офтальмологии / Э. В. Бойко, С. В. Сосновский. – СПб. : ВМедА им. С. М. Кирова. – 2013. – 292 с.
13. Бурий, В. В. Шитотомия – метод выбора в лечении резистентного макулярного отека, обусловленного окклюзией ветви центральной вены сетчатки / В. В. Бурий, А. И. Новолодский, Т. Н. Юрьева // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2013. – С. 48-50.
14. Варганова, Т. С. Оптимизация патогенетического лечения окклюзии центральной вены сетчатки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Варганова Татьяна Сергеевна. – СПб. – 2009. – 99 с.
15. Велибекова, Д. С. Экспериментальная модель фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Велибекова Диляра Сейфиidinовна. – Москва. – 2012. – 83 с.
16. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика гемаза / А. В. Степанов, Е. Р. Болквадзе, А. А. Белогуров [и др.] // Вестн. офтальмологии, 2002. – №5. – С. 25-27.
17. Володин, П. Л. Эффективность комбинированной терапии тромбозов ретинальных вен с применением ингибиторов VEGF и лазерной коагуляции сетчатки / П. Л. Володин, А. В. Кравченко // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2012. – С. 55-57.
18. Гаджиев, Р. В. О патогенезе диабетической ретинопатии и тромбоз центральной вены сетчатки / Р. В. Гаджиев. – Баку : Poligraphic production, 2011. – 71с.

19. Гильманшин, Т. Р. Влияние интравитреальной терапии на морфофункциональные показатели макулы при тромбозе центральной вены сетчатки / Т. Р. Гильманшин, Р. Р. Файзрахманов, А. Л. Ярмухаметова // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2013. – С. 58-60.

20. Гойдин, А. П. Сравнительный анализ применения препаратов «Lucentis» и «Ozurdex» в лечении окклюзии вен сетчатки и посттромботической ретинопатии / А. П. Гойдин, Р. Э. Османов // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : научно-практический журнал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. Акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. – 2015. – Вып. 1 (5). – С. 48–50.

21. Даниленко, О. А. Возможности коррекции дисфункции сосудистого эндотелия и сосудистого гемостаза у больных, перенесших окклюзионные поражения сосудов сетчатки и зрительного нерва / О. А. Даниленко, Е. В. Маркова, Л. В. Терскова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 61-63.

22. Даниличев, В. Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция : руководство для врачей / В. Ф. Даниличев. – СПб. : Гуманистика, 2002. – 312 с.

23. Даниличев, В. Ф. Протеолитическая энзимотерапия при патологии глаз : методические рекомендации / В. Ф. Даниличев, Г. Ю. Кнорринг. – СПб., 2005. – 48 с.

24. Джалиашвили, О. А. Криоретинопексия при нарушениях венозного кровообращения в сетчатке / О. А. Джалиашвили, Г. Н. Логвинов, М. Аль-Раджаб // Тезисы докладов на заседании Санкт-Петербургского научного общества офтальмологов. – СПб, 1992. – С. 3-4.

25. Дроздова, Е. А. Морфометрическая характеристика макулярной зоны у пациентов с окклюзией вен сетчатки по данным оптической когерентной томографии / Е. А. Дроздова, Д. Ю. Хохлова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 64-67.

26. Евграфов, В. Ю. Результаты эндовитреального введения высоких доз кеналога при венозных тромбозах сетчатки / В. Ю. Евграфов, Н. А. Игнатова, В. И. Залиева // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : материалы. – 2007. – С. 81–85.

27. Запускалов, И. В. Биомеханика «периферического сердца» в тканях глаза / И. В. Запускалов, О. И. Кривошеина, Ю. И. Хороших. – Томск : Изд-во «Иван Федоров», 2013. – 140 с.

28. Захаров, В. Д. Витреоретинальная хирургия / В. Д. Захаров. – М. : Медицина. – 2003. – С.60-67.

29. Изменение липидного профиля при ретинальных венозных окклюзиях / М. А. Михайлова, А. В. Шалнкова, М. В. Сизова [и др.] // X Съезд офтальмологов России : сб. науч. материалов. – М. : Изд-во «Офтальмология», 2015. – С. 155.

30. Изменение цитокинового статуса у пациентов с окклюзией вен сетчатки на фоне анти-VEGF-терапии / И. В. Злобин, Н. В. Зайцева, Т. Н. Юрьева [и др.] // Современные технологии в офтальмологии, науч.-практ. журн. – 2014. – Вып.1. – С. 49-50.

31. Казарян, А. А. Окклюзия вен сетчатки : морфологические паттерны макулярной зоны сетчатки до и после лечения / А. А. Казарян, А. А. Бурладинова, О. А. Лебенкова // Фундаментально-прикладные исследования в офтальмологии. – 2014. – Раздел 5. – С. 492-494.

32. Касымова, М. С. Результаты лечения острой непроходимости сосудов сетчатки фраксипарином и тиклидом / М. С. Касымова // Вестн. офтальмологии. – 1998. – № 4. – С. 21-24.

33. Кацнельсон, Л. А. Клинический атлас патологии глазного дна / Л. А. Кацнельсон, В. С. Лысенко, Т. И. Балишанская, 4 изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 120 с.

34. Кацнельсон, Л. А. Патология сетчатой оболочки глаза / Л. А. Кацнельсон, В. С. Лысенко // Российский медицинский журнал. – 1999. – № 3. – С. 45-49.

35. Кацнельсон, Л. А. Сосудистые заболевания глаз / Л. А. Кацнельсон, Т.И. Форофонова, А. Я. Бунин. – М. : Медицина, 1990. – 268 с.

36. Каштан, О. В. Результаты комбинированного хирургического лечения исходов тромбозов вен сетчатки с интраоперационным индуцированием эндолазером хориоретинальных венозных анастомозов / О. В. Каштан, И. Г. Осокин // X Съезд офтальмологов России : сб. науч. материалов – М. : Изд-во «Офтальмология», 2015. – С. 152.

37. Клиническая эффективность интравитреального введения импланта Озурдекс для лечения посттромботического макулярного отека / Л. Н. Борискина, В. Н. Потапова, Т. Г. Ефремова [и др.] // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : научно-практический журнал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. Акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. – 2015. – Вып. 1 (5). – С. 36–37.

38. Клиническая эффективность применения интравитреального импланта (Озурдекс) у пациентов с окклюзионными поражениями ретинальных вен / А. В. Кулагина, О. Г. Гусаревич, О. А. Гусаревич [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2014. – № 3. – С. 49-53.

39. Козина, Е. В. Разработка алгоритма лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, осложненного макулярным отеком / Е. В. Козина, А. Н. Бронская // Актуальные проблемы офтальмологии. – 2012. – С. 103.

40. Комбинированная хирургическая методика лечения тромбоза центральной вены сетчатки с имплантацией источников магнитного поля к зрительному нерву / Ю. А. Белый, А. В. Терещенко, С. Н. Попов [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета : новые технологии микрохирургии глаза. – 2004. – №13. – С. 185-188.

41. Крупчатникова, О. В. Wobenzym в комплексном лечении сосудистых и посттравматических поражений органа зрения / О. В. Крупчатникова, Л. Н. Денисов // Тезисы докладов VII съезда офтальмологов России. – М., 2000. – С. 317.

42. Лазерная хирургия сосудистой патологии глазного дна / под ред. А. Г. Щуко. – М. : Изд-во «Офтальмология». – 2014. – С. 92-101.

43. Либман, Е. С. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Актуальные вопр. офтальмологии. – 2007. – № 2 . – С. 12-19.
44. Микротехника : практикум / сост. И. П. Комарова // Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. – Ярославль : ЯрГУ. – 2013. – 60 с.
45. Медицинские применения лазеров среднего инфракрасного диапазона. Проблемы и перспективы / В. А. Серебряков, Э. В. Бойко, Н. Н. Петрищев, А.В. Ян // Оптический журнал. – 2010. – Т. 77, № 1. – С. 9-23.
46. Морозов, В. И. Фармакотерапия глазных болезней / В. И. Морозов, А. А. Яковлев. – М., Медицина. – 2004. – 544 с.
47. Морфофункциональная оценка сетчатки при посттромботическом макулярном отеке после применения триамциалона / А. А. Казарян, Е. Н. Пономарева, М. М. Шишкин [и др.] // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2011. – С. 90-92.
48. Новое в технологии имплантации «Аллопланта» для сосудистого тракта / В.Н. Канюков [и др.] // Вестн. Оренбургского государственного университета. – 2004. – С. 86-88.
49. Новый антиоксидантный препарат "Гистохром" в лечении гемофтальмов различной этиологии / Г. С. Полунин, И. А. Макаров, Н. П. Мищенко [и др.] // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2002. – Т. 2, №2. – С. 53-56.
50. Нью, Тунтун Клиническая эффективность интравитреального введения препарата кеналог в лечении макулярного отека сетчатки при тромбозе ветви центральной вены сетчатки / Тунтун Нью, На Чжан // Российский офтальмологический журн. – 2008. – № 3. – С. 26-30.
51. Осокин, И.Г. Оптимизация хирургического лечения исходов тромбозов вен сетчатки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Осокин Иван Геннадьевич. – М., 2014. – 25с.
52. Отдаленная клиническая эффективность консервативного и лазерного лечения тромбоза ветвей центральной вены сетчатки / А. Ю. Худяков, Е. Л.

Сорокин, Н. В. Помыткина [и др.] // Офтальмохирургия. – 2012. – №2. – С. 22-25.

53. Отдаленные результаты лазеркоагуляции сетчатки при тромбозах ЦВС и ее ветвей / М. Ф. Тертиенко, В. Н. Потапова, И. А. Мелихова [и др.] // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2013. – С. 188-190.

54. Офтальмология : нац. рук. / под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 944 с.

55. Охоцимская, Т. Д. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки / Т. Д. Охоцимская, О. Д. Зайцева // Российский офтальмологический журнал. — 2017. — №2. — с. 103-111.

56. Пат. 2352304 Российская Федерация, МПК А61F 9/007 (2006.01), А61К 38/43 (2006.01), А61К 38/49 (2006.01), А61Р 27/02 (2006.01). Способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки / В. В. Сосновский, С. В. Сдобников, Н. А. Троицкая ; заявитель и патентообладатель научно-исследовательский институт глазных болезней Российской академии медицинских наук (ГУНИИГБРАМН). – № 2007123164/14 ; заявл. 21.06.2007 ; опубл. 20.04.09, Бюл. № 11. – С. 1-9.

57. Пат. 2357711 Российская Федерация, МПК 7 А61F009/007. Способ определения показаний к хирургическому лечению тромбоза ветвей центральной вены сетчатки / Е. Л. Сорокин, Я. Б. Лебедев, А. Ю. Худяков, Н. В. Помыткина; заявитель и патентообладатель Федеральное гос. учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи". – № 2008104669/14 ; заявл. 12.02.2008 ; опубл. 10.06.09, Бюл. № 16. – С. 1-8.

58. Петрачков, Д. В. Наш опыт лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей с помощью эпиретинального введения гемазы / Д. В. Петрачков, О. И. Кривошеина, И. В. Запускалов // Офтальмохирургия. – 2008. – № 4. – С. 32-34.

59. Петрачков, Д. В. Эффективность эпиретинального введения Гемазы при тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Петрачков Денис Валерьевич. – Томск. – 2008. – 114 с.

60. Петрищев, Н.Н. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина // Трансляционная медицина. – 2014. – № 3 (28). – С. 5-15.

61. Помыткина, Н. В. Алгоритм прогнозирования возникновения тромбозов ретинальных вен у пациентов с гипертонической болезнью при геомагнитных возмущениях / Н. В. Помыткина, Е. Л. Сорокин // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2011. – С. 137-140.

62. Применение фраксипарина в лечении острой непроходимости центральной вены сетчатки и ишемической нейропатии / Л. К. Мошетьева, О. Ю. Яценко, А. П. Мизгирева [и др.]. // Российские медицинские вести. – 2004. – № 3. – С. 50-56.

63. Распространение тромбоза вен сетчатки в структуре лазерных вмешательств на заднем отрезке глаза / С. А. Рыков, С. А. Сук, Т. А. Романова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, №3, ч. 3 (59). – С. 164-169.

64. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии : рук. / Е. А. Егоров, В. Н. Алексеев, Ю. С. Астахов [и др.]; под ред. Е. А. Егорова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Литтерра, 2011. – 1072 с.

65. Результаты комплексного лечения тромбозов вен сетчатки / А. В. Орлов, П. А. Перевозчиков, Е. В. Леонова [и др.] // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2009. – С. 143-145.

66. Роль антикоагулянтов в лечении острой сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва / И. Ф. Борисенко, А. П. Мизгирева, Л. К. Мошетьева [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 93-98.

67. Сабитова, Д. И. Опыт клинического применения фибринолизина / Д. И. Сабитова, К. И. Соловьева, В. А. Смирнов // Материалы 2-го Всероссийского съезда офтальмологов. – М., 1968. – С. 119-127.

68. Сажин, Т. Г. Оптимизация применения "Гемазы" при внутриглазных кровоизлияниях, тромбо- и фибринообразовании (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Сажин Тимур Геннадьевич. – СПб. – 2005. – 26 с.

69. Санников, О. Н. Анализ результатов интравитреального введения дексаметазон-импланта в лечении макулярного отека вследствие окклюзии вен сетчатки / О. Н. Санников, И. А. Малов // X Съезд офтальмологов России : сб. науч. материалов – М. : Изд-во «Офтальмология», 2015. – С. 157.

70. Суслина, З. А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танашян, М. А. Домашенко. – 2-е изд. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 224 с.

71. Сушкевич, Н.Г. Патологические системы гемостаза при тромбофиолиях / Н.Г. Сушкевич // Патогенез –2008.– Т. 6, №4. – С. 4-23.

72. Танковский, В. Э. Тромбоз вен сетчатки / В. Э. Танковский. – М. : Воениздат, 2000. – 263 с.

73. Терапевтическая офтальмология / Н. Б. Шульпина, З. А. Алиева, В. И. Боришполец [и др.]. – М. : Медицина, 1985. – 559 с.

74. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина, Т. Д. Власов [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31-35.

75. Тихомирова, И. М. Лечение внутриглазных кровоизлияний фибринолизинном / И. М. Тихомирова, Л. П. Догадова // Материалы 4-ой зональной научной конференции офтальмологов Дальнего Востока. – Благовещенск, 1975. – С. 236-237.

76. Торопыгин, С. Г. Современные аспекты хирургического лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки / С. Г. Торопыгин // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2009. – № 8. – С. 29-32.

77. Тромбофилии в патогенезе тромбоза ретинальных вен / Ю. С. Астахов, Н. Н. Петрищев, Т. С. Варганова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2008. – Т. 124, № 3. – С. 56-58.

78. Трясков, А. А. Фотометрические и фотокалиброметрические исследования глазного дна / А. А. Трясков // Вестник офтальмологии. – 1966. – № 2. – С. 60–63.

79. Тульцева, С. Н. Гипергомоцистеинемия – основной фактор риска развития ишемического тромбоза вен сетчатки / С.Н. Тульцева // Медицинские науки. – 2008. – № 6. – С.8-16.

80. Тульцева, С. Н. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С. Н. Тульцева, Ю. С. Астахов. – СПб. : «Изд-во Н-Л», 2010. – 112 с.

81. Тульцева, С. Н. Роль наследственных и приобретённых факторов тромбофилии в патогенезе окклюзии вен сетчатки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Тульцева Светлана Николаевна. – СПб. – 2014. – 34 с.

82. Тульцева, С. Н. Состояние глазного кровообращения у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста / С. Н. Тульцева, А. И. Титаренко, А. Г. Руховец // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2017. – Т. 24(4). – С. 29-34.

83. Тульцева, С. Н. Эффективность ранней комбинированной терапии окклюзий вен сетчатки с периферической локализацией зон ишемии / С. Н. Тульцева, П. А. Нечипоренко, А. Ю. Овнанян // X Съезд офтальмологов России : сб. науч. материалов – М. : Изд-во «Офтальмология», 2015. – С. 164.

84. Уракова, Н. А. Комплексное лечение воспалительных окклюзий вен сетчатки и его влияние на компоненты гемостаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Уракова Наталия Александровна. – М., 2013. – 24 с.

85. Уракова, Н. А. Комплексное лечение тромбозов центральной вены сетчатки / Н. А. Уракова // Новости медицины и фармации. Офтальмология. – 2011. – С. 363.

86. Файзрахманов, Р. Р. Интравитреальное введение импланта с дексаметазоном у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии ретинальных вен / Р. Р. Файзрахманов, И. И. Гилязова, Т. Р. Гильманшин // X

Съезд офтальмологов России : сб. науч. материалов – М. : Изд-во «Офтальмология», 2015. – С. 164.

87. Хирургическая анатомия груди / под ред. А.Н. Максименкова. – М. : Медгиз, 1955. – С. 196-219.

88. Худяков, А. Ю. Результаты хирургического лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки / А. Ю. Худяков, Е. Л. Сорокин, Я. Б. Лебедев // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии : сб. тезисов по материалам научно-практической конференции. – М., 2009. – С. 185-188.

89. Частота и структура формирования ретинальных осложнений при консервативном лечении тромбоза ветвей центральной вены сетчатки / А. Ю. Худяков, Н. В. Помыткина, Е. Л. Сорокин [и др.] // Практическая медицина. Офтальмология. – 2012. – №4, Т. 2. – С. 143-145.

90. Шамшинова, М. А. Электроретинография в офтальмологии / М. А. Шамшинова. – М. : Медика, 2009. – 304 с.

91. Шастина, Е. А. Опыт успешного лечения тромбоза центральной вены сетчатки внутривенным введением стрептазы / Е. А. Шастина // Тезисы докладов 4-й межобластной конференции офтальмологов, посвященной 60-летию проф. В.В. Волкова. – Псков, 1981. – Т. 2. – С. 179-180.

92. Шелковникова, Т. В. Нарушение в системе гемостаза у пациентов венозой ретинальной окклюзией / Т. В. Шелковникова, Х. П. Тахчиди // X Съезд офтальмологов России : сб. науч. материалов – М. : Изд-во «Офтальмология», 2015. – С. 171.

93. Шестакова, М. В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома? / М. В. Шестакова // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 88.

94. Шульпина, Н. Б. Биомикроскопия глаза / Н. Б. Шульпина. – М. : Медицина, 1966. – 288 с.

95. Эффективность сочетанной терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки с применением анти-VEGF-препарата «Луцентис» и ретиналамина / Л. П. Данилова, В. В. Егоров, Г. П. Смолякова [и др.] // «Федоровские чтения –

2013» : XI Всероссийская научно-практической конференции с международным участием. – М., 2013. – С. 115-116.

96. Яблицев, И. Ф. Нарушение местного кровообращения / И. Ф. Яблицев // Российское общество патологоанатомов. Архив патологии. – СПб., 2005. – № 58. – С. 23-25.

97. 10-Year Framingham risk in patients with retinal vein occlusion : a systematic review and meta-analysis / Z. Khan, D. R. Almeida, K. Rahim [et al.] // Can. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 40-45.

98. A pilot study of pars plana vitrectomy, intraocular gas, and radial neotomy in ischaemic central retinal vein occlusion / T. H. Williamson, W. Poon, L. Whitefield [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87, № 9. – P. 1126-1129.

99. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation / L.L. Hansen, P. Danisevskis, H.-R. Arntz et al. // Br. J. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 69, № 2. – P. 108-116.

100. Aktan, S. G. Problems of chorioretinal venous anastomosis by laser for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion / S. G. Aktan, M. Subasi, H. Akbatur // Ophthalmologica. – 1998. – Vol. 212, № 6. – P. 389-393. Arcinegas, A. Treatment of the occlusion of the retinal vein by section of the posterior ring / A. Arcinega // Ann. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 16, № 11. – P. 1081-1086.

101. Arcinegas, A. Treatment of the occlusion of the retinal vein by section of the posterior ring / A. Arcinega // Ann. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 16, № 11. – P. 1081-1086.

102. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion - A 10-year prospective study / S. S. Hayreh, M. R. Klugman, P. Podhajsky [et al.] // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 228, № 4. – P. 281-296.

103. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion / Branch Vein Occlusion Study Group // Am. J. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 98, № 3. – P. 271-282.

104. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial / Branch Vein Occlusion Study Group // *Arch. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 104, № 1. – P. 34-41.
105. Association of systemic disease with retinal vein occlusive disease / R. K. Shrestha, J. K. Shrestha, S. Koirala [et al.] // *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 45. – P. 244–248.
106. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion / C.J. Glueck, P. Wang, H. Bell [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2005. – Vol. 11. – P. 375-389.
107. Badala, F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab / F. Badala // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 234-238.
108. Berker, N. Surgical treatment of central retinal vein occlusion / N. Berker, C. Batman // *Acta Ophthalmologica.* – 2008. – Vol. 86, Issue 3. – P. 245-252.
109. Bowling, B. *Kanski's clinical ophthalmology, 8th edition : a systematic Approach* / B. Bowling. – 8th ed. – FRCSEd(Ophth), FRCOphth, FRANZCO. – P. 928.
110. Braendstrup, P. Central retinal vein thrombosis and haemorrhagic glaucoma / P. Braendstrup // *Acta Ophthalmol. (Copenh).* – 1950. – Vol. 35, suppl. – P. 1-159.
111. Branch retinal vein occlusion ; a clinicopathologic case report / D. K. Bowers, D. Finkelstein, S. M. Wolff [et al.] // *Retina.* – 1987. – Vol. 7, № 4. – P. 252-259.
112. Bremond-Gignac, D. Investigational drugs for retinal vein occlusion / D. Bremond-Gignac // *Expert Opinion Investigation Drugs.* – 2016. – Vol. 25(7). – P. 841-850.
113. Browning, D. J. Laser chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion / D. J. Browning, A. N. Antoszyk // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, № 4. – P. 670-679.
114. Browning, D. J. *Retinal vein occlusion* / D. J. Browning. – New York : Springer, 2012. 193 p.

115. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion / S. C. Martin, A. Butcher, N. Martin [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86, №7. – P. 774-776.
116. Cbung, E. J. Arteriovenous crossing sheathotomy versus intravitreal triamcinolone acetate injection for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion / E. J. Cbung, H. Lee, H. J. Kob // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 246, № 7. – P. 967-974.
117. Cellular mechanisms of iris neovascularization secondary to retinal vein occlusion / T.M. Nork, M.O.M. Tso, J. Duvall, S.S. Hayreh // *Arch. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107, № 6. – P. 581-586.
118. Central retinal vein occlusion : a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases / V. C. Green, C. C. Chan, G. M. Hutchins [et al.] // *Retina.* – 1981. – Vol. 1, № 1. – P. 27-55.
119. Changes in retinal microvasculature and visual acuity after antivascular endothelial growth factor therapy in retinal vein occlusion / A. Winegarner, T.Wakabayashi, Y. Fukushima [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2018. – Vol. 59(7). – P. 2708-2716
120. Changes in visual acuity in a population over a 15 year period : the Beaver Dam Eye Study / R. Klein, B.E. Klein, K.E. Lee [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142, № 4. – P. 539-549.
121. Chorioretinal anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion / J. Garcia-Arumi, A. Boixadera, V. Martinez-Castillo [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121, № 10. – P. 1385-1391.
122. Clarkson, J. G. Central retina vein occlusion // *Retina* / J. G. Clarkson, S. J. Ryan. – St. Louis : Mosby, 1994. – P. 1379-1385.
123. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion / S. A. Pai, R. Shetty, P. B.Vijayan [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 601-606.

124. Color Doppler imaging of arterial blood flow in central retinal vein occlusion / B. J. Keyser, P. M. Flaharty, R. C. Sergott [et al.] // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101, № 8. – P. 1357-1361.

125. Colucciello, M. Retinal vascular disease in hypertension. Risk factor modification optimizes vision outcomes / M. Colucciello // *Postgrad. Med. J.* –2005. – Vol. 117, № 6. – P. 33-38, 41-42.

126. Combined central retinal arterial and venous obstruction : emergency ophthalmic arterial fibrinolysis / J. N. Vallee, M. Pacques, A. Aymard [et al.] // *Radiology*. – 2002. – Vol. 223, № 2. – P. 351-359.

127. Comparing cytokine kinetics between ranibizumab and aflibercept in Central Retinal Vein Occlusion with Macular Edema / O. Kotake, H. Noma, K. Yasuda [et al.] // *Ophthalmic Res.* — 2018. — May 25. — P. 1-8.

128. Comparison of early management of central retinal vein occlusion with ranibizumab versus hemodilution / M. Graber, A. Glacet-Bernard , C. Fardeau [et al.] // *J. French Ophtalmol.* – 2015. –Vol.38(9). – P. 815-821.

129. Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study / N. Feltgen, L. O. Hattenbach, T. Bertelmann [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2018. – May 31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29855153/> (дата обращения 22.06.2018).

130. Cugati, S. Ten year incidence of retinal vein occlusion in an older population : The blue mountains eye study / S. Cugati, J. J. Wang, E. Rochtchina // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 726-732.

131. D'Amico, D. J. Lamina puncture for central retinal vein occlusion : results of a pilot trial / D. J. D'Amico, E. S. Lit, F. Viola // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124, № 7. – P. 972-977.

132. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy / F. Malecaze, S. Clamens, V. Simorre-Pinatel [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 112, № 11. – P. 1476-1482.

133. Dev, S. Optic nerve sheath decompression for progressive central retinal

vein occlusion / S. Dev, E.G. Buckley // *Ophthalmic. Surg. Lasers.* – 1999. – Vol. 30, № 3. – P. 181-184.

134. Dickson, B. C. Venous thrombosis : on the history of Virchow's triad / B. C. Dickson // *Univ. Toronto Med. J.* – 2004. – Vol. 81. – P. 166-171.

135. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase / S.S. Hayreh, M.R. Klugman, M. Beri [et al.] // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 228, № 3. – P. 201-217.

136. Duker, J. S. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction / J. S. Duker, G. C. Brown // *Arch. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107, № 7. – P. 998-1000.

137. Early chorioretinal anastomosis in non-ischaemic CRVO : a randomised trial / R. J. Antcliff, E. J. Mayer, T. H. Williamson, J. S. Shilling // *Br. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89, № 6. – P. 780-781.

138. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion / H.C. Chen, J. Wiek, A. Gupta [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82, № 2. – P. 162-167.

139. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion / A. Glacet-Bernard, A. Zourdani, M. Milhoub [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 239, № 12. – P. 909-914.

140. Ehlers, J. P. Retinal vein occlusion : beyond the acute event / J. P. Ehlers, S. Fekrat // *Surv. Ophthalmol.* – 2011. – Jul-Aug. – Vol. 56, № 4. – P. 281-299.

141. Elman, M. J. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion / M. J. Elman, R. Z. Raden, A. Carrigan // *Trans. Am. Ophthal. Soc.* – 2001. – Vol. 99, № 3. – P. 219-223.

142. Elman, M. J. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion : results of a pilot study / M. J. Elman // *Trans. Am. Ophthal. Soc.* – 1996. – Vol. XCIV, № 3. – P. 471-504.

143. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure / R. David, L. Zangwill, M. Badarna [et al.] // *Ophthalmologica.* – 1988. – Vol. 197. – P. 69-74.

144. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion - The central vein occlusion study group M report / The Central Retinal Vein Occlusion Group // *Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 102, № 10. – P. 1425-1444.
145. Fekrat, S. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischaemic central or branch retinal vein occlusion / S. Fekrat, M. F. Goldberg, D. Finkelstein // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116, № 3. – P. 43-52.
146. Femtosecond laser-assisted retinal imaging and ablation : experimental pilot study / M. Hild, M. Krause, I. Riemann [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2008. – Vol. 33. – P. 1-13.
147. Femtosecond laser surgery and scanning microscopy in branch retinal vein occlusion : experimental pilot study / S. G. Toropygin, M. H. J. Krause, I. Riemann [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2006. – Vol. 84. – (suppl. 239).
148. Fine, B. S. Macular edema and cystoid macular edema / B.S. Fine, A. J. Brucker // *Am. J. Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 92, № 4. – P. 466-481.
149. Fong, A. Central retinal vein occlusion in young adults / A. Fong, H. Schatz // *Surv. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 37, № 6. – P. 393-417.
150. Friedman, S.M. Optociliary venous anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion / S.M. Friedman // *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging.* – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 315-317.
151. Front-loading rt-PA thrombolytic therapy in central or venous branch occlusions of the retina / G. W. Steinkamp, L. O. Hattenbach, I. Scharrer [et al.] // *Ophthalmologie.* – 1994. – Vol. 91, № 3. – P. 280-282.
152. Gass, J. D. Stereoscopic atlas of macular diseases / J.D. Gass. – 4th ed. – St. Louis : Mosby, 1997. – 1119 p.
153. Genetic background of a recurrent unusual combined form of retinal vein occlusion: a case report / K. Bucan, I. Plestina Borjan, I. Bucan [et al.] // *Case Rep. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 9(1). — P. 248-253.
154. Grzybowski, A. Cardiovascular risk factors in patients with combined central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion : case report / A.

Grzybowski, W. Elikowski, M. Gaca-Wysocka // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. –Vol. 97(1). – P. 92.

155. Hayreh, S. Experimental retinal vascular occlusion. Pathogenesis of central retinal vein occlusion / S. Hayreh, W. Heuven, M. Hayreh // *Arch. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 96, № 2. – P. 311-323.

156. Hayreh, S. S. Classification of central retinal vein occlusion / S. S. Hayreh // *Ophthalmology*. – 1983. – Vol. 90, № 5. – P. 458-474.

157. Hayreh, S.S. Fundus changes in branch retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, M.B. Zimmerman // *Retina*. – 2015. – Vol.35(5). – P.1016-1027.

158. Hayreh, S. S. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrent and demographic characteristics / S.S. Hayreh, M.B. Zimmerman, P. Podhajsky // *Am. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 117, № 4. – P. 429-441.

159. Hayreh, S. S. Management of central retinal vein occlusion / S. S. Hayreh // *Ophthalmologica*. – 2003. – Vol. 217, № 3. – P. 167-188.

160. Hayreh, S. S. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion / S. S. Hayreh, M. B. Zimmerman // *Retina*. – 2012. – Vol. 32, № 8. – P. 1553-1565.

161. Hayreh, S. S. Ocular neovascularization in central retinal vein occlusion / S. S. Hayreh // *Symposium on Central Vein Occlusion, 10th Annual Macula Society Meeting*. – Cannes, France, 1987. – P. 232.

162. Hayreh, S. S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders / S. S. Hayreh // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2005. – Vol. 24, № 4. – P. 493-519.

163. Hayreh, S. S. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion / S. S. Hayreh, E. M. Opremcak // *Retina*. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 374-377.

164. Hayreh, S. S. Radial optic neurotomy for nonischemic central retinal vein occlusion / S. S. Hayreh // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122, № 10. – P. 1572-1573.

165. Hayreh, S. S. t-PA in CRVO / S.S. Hayreh // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109, № 10. – P. 1758-1761.

166. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion / C. J. Gluek, H. Bell, L. Vadlamani [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1999. Vol. 117. – P. 43-49.

167. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusion / G. T. Frangieh, W. R. Green, E. Barraquer-Somers [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 100, № 7. – P. 1132-1140.

168. Hockley, D. J. Experimental branch vein occlusion in rhesus monkeys, III / D. J. Hockley, R. C. Tripathi, N. Ashton // Br. J. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 63, № 6. – P. 393-411.

169. Hvarfner C. Vitrectomy for non-ischaemic macular oedema in retinal vein occlusion / C. Hvarfner, J. Larsson // Acta Ophthalmol. Scand. – 2006. – Vol. 84, № 6. – P. 812-814.

170. Hypoxic induction of endothelial cell growth factor in retinal cells : identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen / D. Shima, A. P. Adamis, N. Ferrara [et al.] // Mol. Med. – 1995. – Vol. 1, № 2. – P. 182-193.

171. Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role determinants of PAI-I levels / A. M. Gori, R. Marcucci, C. Fatini [et al.] // Thromb. Hemost. – 2004. – Vol. 92. – P. 54-60.

172. In vitro intravenous femtosecond laser-assisted surgery in models of branch retinal vein occlusion / S. G. Toropygin, M. H. J. Krause, I. Riemann [et al.] // Curr. Eye Res. – 2008. – Vol. 33. – P. 277-283.

173. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy / A.P. Adamis, J. Miller, M. Bernal et al. // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118. № 4. – P. 445-450.

174. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a non-human primate / A. P. Adamis, D. T. Shima, M. J. Tolentino [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114, № 1. – P. 66-71.

175. Intentional complete interruption of a retinal vein after vitrectomy might improve the rate of successful chorioretinal venous anastomosis formation in central

retinal vein occlusion / K. Koizumi, M. Nishiura, T. Yamamoto [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 240, № 4. – P. 787-794.

176. Intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone in central retinal vein occlusion / S. Kaushik, V. Gupta, A. Gupta [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 137, № 4. – P. 758-760.

177. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemi-central retinal vein occlusion / S.S. Hayreh, B. Zimmerman, M. Beri [et al.] // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111, № 3. – P. 133-141.

178. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion / M. D. Rabena, D. J. Pieramici, A. A. Castellarin [et al.] // Retina. – 2007. – Vol. 27. – P. 419-425.

179. Intravitreal drug therapy for retinal vein occlusion - pathophysiological mechanisms and routinely used drugs / C. A. Pielen, L. Hansen [et al.] // Klin. Monbl Augenheilkd. – 2010. – Vol. 227. – P. 681–693.

180. Intravitreal fibrinolysis and retinal vein occlusion / T. Bertelmann, T. Stief, W. Sekundo [et al.] // Ophthalmol. – 2015. – Vol. 112, №2. – P. 155-161.

181. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleikin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion / H. Noma, A. Minamoto, H. Funatsu [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 204. – P. 309-315.

182. Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular oedema caused by branch retinal vein occlusion / S. D. Chen, J. Lochhead, C. K. Patel [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88, № 1. – P. 154-155.

183. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion / P. B. Greenberg, A. Martidis, A. H. Rogers [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86, № 2. – P. 247-248.

184. Intravitreal triamcinolone for the management of macular oedema due to nonischaemic central retinal vein occlusion / Z. F. Bashshur, R. N. Ma'luf, S. Allam [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122, № 8. – P. 1137-1140.

185. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular oedema associated with central retinal vein occlusion / M. S. Ip, J. L. Gottlieb, A. Kahana [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122, № 8. – P. 1131-1136.
186. Intravitreal triamcinolone for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion / O. Cekic, S. Chang, J. J. Tseng [et al.] // Retina. – 2005. – Vol. 25. – P. 851-855.
187. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular oedema : an optical coherence tomography study / R. J. Antcliff, D. J. Spalton, M. R. Stanford [et al.] // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 765-772.
188. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment for macular edema from central study / R. J. Antcliff, D. J. Spalton, M. R. Stanford [et al.] // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 765-772.
189. Ip, M. Retinal vein occlusion : review / M. Ip, A. Hendrick // Asia Pac. J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 7(1). – P. 40-45.
190. Ip, M. S. Treatment of central retinal vein occlusion with triamcinolone acetate : an optical coherence tomography study / M. S. Ip, A. Kahana, M. Altaweel // Sem. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 67-73.
191. Keyser, B.J. Retinal vascular disease in ulcerative colitis / B.J. Keyser, A.N. Hass // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118, № 3. – P. 395-396.
192. Kwok, A. K. H. Laser induced chorioretinal venous anastomosis in ischaemic central retinal vein occlusion / A. K. H. Kwok, V. Y. W. Lee, C. Hon // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87, № 8. – P. 1043-1055.
193. Lahey J. M. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion / J. M. Lahey, D. S. Fong, J. Kearney // Ophthalmic Surg. Lasers. – 1999. – Vol. 30, № 6. – P. 427-434.
194. Lamina puncture : pars plana optic disc surgery for central retinal vein occlusion / E. S. Lit, M. Tsilimbaris, E. Gotzaridis [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, № 4. – P. 495-459.
195. Lara, C. Retinal vein occlusion associated with stroke / C. Lara // Ophthalmology. – 2015. – P. 28-30.

196. Larsson, J. Ultrasound enhanced thrombolysis in experimental retinal vein occlusion in the rabbit / J. Larsson, J. Carlson, S.B. Olsson // *Br. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82, № 12. – P. 1438-1440.
197. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischaemic central retinal vein occlusion : evaluation of the complications and their risk factors / I.L. McAllister, J.P. Douglas, I.J. Constable et al. // *Am. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 126, № 2. – P. 219-229.
198. Leber, T. Graefe-Seamisch Handbuch der Gestamtem Augenheilkunde / T. Leber. – Leipzig : Engelmann, 1877. – 551 p.
199. Liebreich, R. Apoplexia retinae / R. Liebreich // *Graefes Arch. Ophthalmol.* – 1855. – Vol. 1. – P. 346-351.
200. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid / G. A. Luty, D. S. McLeod, C. Merges [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114, № 8. – P. 971-977.
201. Long-term visual outcome and its predictors in macular oedema secondary to retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant / C. Busch, M. Rehak, C. Sarvariya [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29891733/> (дата обращения 22.06.2018).
202. MacDonald, D. The ABCs of RVO: a review of retinal venous occlusion / D. MacDonald // *Clinical Expert Optometry.* – 2014. – Vol. 97(4). – P.311-323.
203. Magalhães, E. Clinical characteristics and incidence of infectious and non-infectious endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide / E. Magalhães, P. Nehemy, D.V. Santos [et al.] // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2006. – Vol. 69, № 6. – P. 791-794.
204. Management of retinal vein occlusion, who is responsible? / M. Aghamirsalim, R. Sorbi, M. Naderian [et al.] // *Acta Med Iran.* – 2016. – Vol. 54(11). – P. 731-736.
205. Mandelcorn, M. S. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases / M. S. Mandelcorn, R. K. Nrusimhadevara // *Retina.* – 2004. – Vol. 24. – P. 348–355.

206. McAllister, F. I. L. Central retinal vein occlusion : a review. / F. I. L. McAllister // *Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2012. – № 40. – P.48-58.
207. McAllister, I.L. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion / I. L. McAllister, I. J. Constable // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113, № 4. – P. 456-462.
208. Mester, U. Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion / U. Mester, P. Dillinger // *Retina*. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 740-746.
209. Migratory and proliferative effect of platelet-derived growth factor in rabbit retinal endothelial cells : evidence of an autocrine pathway of platelet-derived growth factor / N. Koyama, S. Watanabe, M. Tessura [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 1994. – Vol. 158, № 1. – P. 1-6.
210. Mitchell, P. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell, W. Smith, A. Chang // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114, № 10. – P. 1243-1247.
211. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion / R. F. Degenring, B. Kampeter, I. Kreissig [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2003. – Vol. 81, № 5. – P. 548-550.
212. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion / Central Vein Occlusion Study Group // *Arch. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 115, № 4 – P. 486-491.
213. Neovascular tissue in the intertrabecular spaces in eyes with neovascular glaucoma / T. Kubota, A. Tawara, Y. Hata [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 80, № 8. – P. 750-754.
214. Neuronal degeneration and associated alterations in cytokine and protein in an experimental branch retinal venous occlusion model / L. McAllister, S. Vijayasekaran, D. Zhang [et al.] // *Exp. Eye Res.* — 2018. — Vol. 174. — P. 133-146.
215. O'Mahoney, P. R. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis / P.R. O'Mahoney, D.T. Wong, J.G. Ray // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126. – P. 692-699.

216. Opremcak, E.M. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy : a prospective review of 15 cases / E. M. Opremcak, R. A. Bruce // *Retina*. – 1999. – Vol. 19, № 1. – P. 1-5.

217. Optical coherence tomography angiography in central retinal vein occlusion: correlation between the foveal avascular zone and visual acuity / M. Casselhol de Salles [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2016. – Vol.57. – P. 242-246.

218. Outcomes for vitreoretinal surgery for complications of branch retinal vein occlusion / A. Amirikia, I.U. Scott, T.G. Murray et al. // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, № 2. – P. 372-376.

219. Papillophlebitis and arteriolar occlusion in a pregnant woman / M. Humayun, J. Kattah, T.R. Cupps et al. / *Clin. Neuro-Ophthalmol*. – 1992. – Vol. 12, № 4. – P. 226-229.

220. Park, C. H. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion / C. H. Park, G. J. Jaffe, S. Fekrat // *Am. J. Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 136, № 3. – P. 419-425.

221. Pearse, A. K. Retinal vein occlusion and macular edema — critical evaluation of the clinical value of ranibizumab / A.K. Pearse, R. S. Srinivas // *Clin. Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 5. – P. 771-781.

222. Peyman, G. A. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischaemic central retinal vein occlusion / G. A. Peyman, K. Kishore, M. D. Conway // *Ophthalmic. Surg. Lasers*. – 1999. – Vol. 30, № 8. – P. 605-614.

223. PIA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIIA and risk of cranial ischemic complications in giant cell arteritis / C. Salvarani, B. Casali, E. Farnetti [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Oct. – Vol56, № 10. – P. 3502-3508.

224. Platelet coagulant activities in retinal vein thrombosis / P. N. Walsh, R. E. Goldberg, R. L. Tox, L. E. Magargal // *Thromb Haemost*. – 1977. – Vol. 38, № 2. – P. 399-406.

225. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population / L. L. Lim, N. Cheung, J. J. Wang [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92. – P.1316–1319.
226. Pro- and antifibrinolytic effects of ultrasound on streptokinase-induced thrombolysis / A.M. Nilsson, R. Odselius, A. Roijer et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 1995. – Vol. 21, № 6. – P. 833-840.
227. Progressive retinal nonperfusion in ischemic central retinal vein occlusion / C. C. Wykoff, D. M. Brown, D.E. Croft [et al.] // *Retina.* – 2015. – Vol.35 (1). – P. 43-47.
228. Quantitative analysis of retinal structures using spectral domain optical coherence tomography in normal rabbits / Z. Alkin, A. H. Kashani, G. P. Lopez-Jaime [et al.] // *Current eye research.* – 2013. – Vol. 38, № 2. – P. 299-304.
229. Radial optic neurotomy as a treatment of central vein occlusion : neurotomy in central vein occlusion / L. L. Guajardo, A. M. de la Huerga, A. F. Sandomingo et al. // *Retina.* – 2003. – Vol. 23. № 2. – P. 890.
230. Radial optic neurotomy for central retinal vein obstruction / L. A. Bynoe, E. M. Opremcak, R. A. Bruce [et al.] // *Retina.* – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 379-380.
231. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion : a retrospective pilot study of 11 consecutive cases / E. M. Opremcak, R. A. Bruce, A. D. Letson [et al.] // *Retina.* – 2001. – Vol.21, № 5. – P. 408-415.
232. Radial optic neurotomy for management of hemicentral retinal vein occlusion / J. Garcia-Arumi, A. Boixadera, V. Martinez-Castillo [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124, № 5. – P. 690-695.
233. Radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone for central retinal vein occlusion : 63 consecutive cases / E. M. Opremcak, A. J. Rehmar, C. D. Ridenour [et al.] // *Retina.* – 2006. – Vol.26, № 3. – P. 306-313.
234. Recommendations from the EGAPP Working Group : routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members /

Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group // *Genet. Med.* – Jan. 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 67-76.

235. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone / J. B. Jonas, J. K. Hayler, A. Sofker [et al.] // *J. Glaucoma.* – 2001. – Vol. 10, № 4. – P. 284-287.

236. Rehak, J. Branch retinal vein occlusion : pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities / J. Rehak, M. Rehak // *Curr. Eye Res.* – 2008. – Vol. 33. –P. 111-113.

237. Relationship between retinal vein occlusion and axial length of the eye / M. Mehdizadeh, V. Ghassemifar, H. Ashraf [et al.] // *Asian J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 146–148.

238. Retinal vascular occlusion: a window to diagnosis of familial and acquired thrombophilia and hypofibrinolysis, with important ramifications for pregnancy outcomes / S.G. Dixon [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2016. – Vol.10. – P.1479-1486.

239. Retinal vein occlusion and vascular mortality / S. Cugati, J. J. Wang, M. D. Knudtson [et al.] // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, № 3. – P. 520-524.

240. Risk factors for central retinal vein occlusion / The Eye Disease Case-Control Study Group // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114, № 3. – P. 545-554.

241. Risk factors for hemiretinal vein occlusion : comparison with risk factors for central and branch vein occlusion: The Eye Disease Case-Control Study / R. D. Serduto, R. Hiller, E. Chew [et al.] // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, № 5. – P. 765-771.

242. Risk factors for retinal vein occlusion / E. Rath, R. Frank, D. Shin [et al.] // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol. 99, № 12. – P. 509-514.

243. Rodanant, N. Sheathotomy without separation of venule overlying arteriole at occlusion site in uncommon branch retinal vein occlusion / N. Rodanant, S. Thoongsuwan // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2005. – Vol. 88, suppl. 9. – P. 143-150.

244. Rodriguez, A. Presumed occlusion of posterior ciliary arteries following central retinal vein decompression surgery arch / A. Rodriguez, F.J. Rodriguez, F. Betancourt // *Ophthalmol.* - 1994. – Vol. 112, № 1. – P. 54.

245. Rogers, S. L. Natural history of branch retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review / S.L. Rogers, R.L. McIntosh, L. Lim // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 6. – P. 1094-1101.

246. Rohina, S. Oral contraceptive pills : A risk factor for retinal vascular occlusion in *in-vitro* fertilization patients / S. Rohina, V. M. Vineet, V. A. Somesh // *J. of Human reproductive science*. – 2013. – Jan-Mar. Vol. 6, № 1. – P.79–81.

247. Role of rheologic factors in patients with acute central vein occlusions / O. Arend, A. Remky, F. Jung [et al.] // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103, № 8. – P. 80-86.

248. Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience / J. Blanc, C. Deschasse, L. Kodjikian [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29855706/> (дата обращения 22.06.2018).

249. Samuel, M. Peripapillary retinal detachment after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion / M. Samuel, U. Desai, C. Gandolfo // *Retina*. – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 580-583.

250. Schultz, G.S. Neovascular growth factors / G. S. Schultz, M. B. Grant // *Eye*. – 1991. – Vol. 5, № 2. – P. 170-180.

251. Sebag J. Pathogenesis of cystoid macular oedema : an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions / J. Sebag, E. A. Balazs // *Surv. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 28. – P. 493-498.

252. Shah, G. K. Adventitial sheathotomy for treatment of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion / G. K. Shah // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 11, № 3. – P. 171-174.

253. Shahid, H. The management of retinal vein occlusion : is interventional ophthalmology the way forward? / H. Shahid, P. Hossain, W. M. Amoaku // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90, № 5. – P. 627-639.

254. Shaikh, S. Transient improvement in visual acuity and macular edema in central retinal vein occlusion accompanied by inflammatory features after pulse steroid

and anti-inflammatory therapy / S. Shaikh, M. S. Blumenkranz // *Retina*. – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 176-178.

255. Simons B.D. Branch retinal vein occlusion : axial length and other risk factors / B.D. Simons, A.J. Brucker // *Retina*. – 1997. – Vol. 17, № 3. – P. 191-195.

256. Spaide, R. F. Retinal choroidal collateral circulation after radial optic neurotomy correlated with the lessening of macular edema / R. F. Spaide, J. M. Klancnik, N. E. Gross // *Retina*. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 356-359.

257. Stefansson, E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy : a theory based on oxygen and vascular physiology / E. Stefansson // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2001. – Vol.79. – P.435-440.

258. Stefansson, E. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal veinocclusion / E. Stefansson, R. L. Novack, D. L. Hatchell // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1990. – Vol. 31, № 2. – P. 284-289.

259. Streptokinase in central retinal vein occlusion : a controlled clinical trial / E. M. Kohner, J. E. Pettit, A. M. Hamilton [et al.] // *BMJ*. – 1976. – Vol. 1, № 6. – P. 550-553.

260. Sugar, A. Ultrafast (femtosecond) laser refractive surgery / A. Sugar // *Curr. Ophthalmol.* – 2002. – Vol.13. – P.246-249.

261. Superselective ophthalmic arterial fibrinolysis with urokinase for recent severe central retinal venous occlusion : initial experience / J. N. Vallee, P. Massin, A. Aymard [et al.] // *Radiology*. – 2000. – Vol. 216, № 1. – P. 47-53.

262. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion / M. Paques, J. N. Vallee, D. Herbreteau [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, № 12. – P. 1387-1391.

263. Surgical induction of chorioretinal venous anastomosis in ischaemic central retinal vein occlusion : a non-randomised controlled clinical trial / A. Mirshahi, R. Roohipoor, A. Lashay [et al.] // *Br. J. of Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 89, № 1. – P. 64-69.

264. Surgical treatment of persistent macular edema in retinal vein occlusion / J. Nkeme, A. Glacet-Bernard, K. Gnikipingo [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2006. – Vol. 29,

№ 7. – P. 808-814.

265. Takizawa, Y. Central retinal vein occlusion caused by human herpesvirus 6 / Y. Takizawa, S. Hayashi, T. Fujimaki // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. 176-178.

266. Tang, W. M. A study of surgical approaches to retinal vascular occlusions / W. M. Tang, D. P. Han // Arch. Ophthalmol. – 2000. Vol. 118. - P. 138-143.

267. Thapa, R. Central retinal vein occlusion in young women : Rare cases with oral contraceptive pills as a risk factor / R. Thapa, G. Paudyal // Nepal Med. Coll. J. – 2009. – Vol.11. – P. 209–211.

268. The 15 year cumulative incidence of retinal vein occlusion : The beaver dam eye study / R. Klein, S.E. Moss, S.M. Meuer [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 126. – P.513-518.

269. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion / M. T. Cahill, P .K. Kaiser, J. E. Sears [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2003. - Vol. 87, № 11. - P. 1329-1332.

270. The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion / A.M. Avunduk, K. Cetinkaya, Z. Kapicioglu et al. // Acta Ophthalmol Scand. – 1997. – Vol. 75, № 4. – P. 441-442.

271. The epidemiology of retinal vein occlusion : The Beaver Dam Eye Study / R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss [et al.] // Am. Acad. of Ophthalmol. Retina and vitreous : Basic and clinical science course, Sec. 12. – Singapore. – 2007-2008. – P. 136-145.

272. The epidemiology of retinal vein occlusion : The Beaver Dam Eye Study / R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss [et al.] // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2000. – Vol. 98, № 5 – P. 133-141.

273. The natural course of central retinal vein occlusion / P.M. Quinlan, M.J. Elman, A.K. Bhatt [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 110, № 4. – P. 118-123.

274. The prevalence of retinal vein occlusion : pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia / S. L. Rogers, R. L. McIntosh, N. Cheung [et al.] // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117, № 2. – P. 313-319.

275. The world health report 2013 : research for universal health coverage // World Health Organization. Geneva : WHO Press, 2013. – 146 p.
276. Thrombus age and tissue plasminogen activator mediated thrombolysis in rats / L. J. Loren, G. Frade, M. C. Torrado [et al.] // *Thromb. Res.* – 1989. – Vol. 56, № 3. – P. 67-76.
277. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases / H. C. Hasselbach, U. Bartz-Schmidt, S. Bopp [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – № 245. – P. 1145-1156.
278. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator : a pilot study / A. Glacet-Bernard, D. Kuhn, A. K. Vine [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, № 6. – P. 609-613.
279. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease / S. A. Vinores, A. I. Yousri, J. D. Luna [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 1997. – Vol. 12, № 2. – P. 99-109.
280. Vasco-Pasada J. Modification of the circulation in the posterior pole of the eye / J. Vasco-Pasada // *Am. J. Ophthalmol.* – 1972. – Vol. 1, № 1. – P. 48-59.
281. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders / L. P. Aiello, R. L. Avery, P. G. Arrigg et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331, № 22. – P. 1480-1487.
282. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells / E. N. Unemori, N. Ferrara, E. A. Bauer [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 1992. – Vol. 153, № 3. – P. 557-562.
283. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate / M. J. Tolentino, J. W. Miller, E. S. Gragoudas [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114, № 8. – P. 964-970.
284. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion / J. Pe'er, R. Folberg, A. Itin [et al.] // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, № 4. – P. 412-416.

285. Vasculotropin - VEGF stimulates retinal capillary endothelial cells through an autocrine pathway / V. Simmorre-Pinatel, M. Guerrin, P. Chollet [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1994. – Vol. 35, № 9. – P. 3393-3400.
286. Verhoeff, F.H. Successful diathermy treatment in a case of recurring retinal haemorrhages and retinitis proliferans / F.H. Verhoeff // *Arch. Ophthalmol.* – 1948. – Vol. 40, № 5. – P. 239-244.
287. Virchow, R. L. K. Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion / R. L. K. Virchow // *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* – Frankfurt am Main : Von Meidinger & Sohn, 1856. –S. 219–732.
288. Vora, R.A. Anti-VEGF use in ophthalmology / R.A. Vora // *Int. J. Retina Vitreous.* – 2017. – №3. – P. 35.
289. Weiss, J. N. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein / J. N. Weiss // *Am. J. Ophthalmol.* 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 142-144.
290. Weizer, J. S. Radial optic neurotomy as treatment for central retinal vein occlusion / J. S. Weizer, S. S. Stinnett, S. Fekrat // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136, № 12. – P. 814-819.
291. Wiek, J. Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution / J. Wiek, M. Schade, M. Wiederholt // *Br. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 74, № 11. – P.665-669.
292. Williamson, T. H. A "throttle" mechanism in the central retinal vein in the region of the lamina cribrosa / T.H. Williamson // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91, № 12. – P. 1190-1193.
293. Williamson, T. H. Blood viscosity, coagulation and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion / T. Williamson, A. Rumley, G. Lowe // *Br. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 80, № 6. – P. 203-208.
294. Williamson, T. H. Central retinal vein occlusion : What's the story? / T.H. Williamson // *Br. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81, № 9. – P. 698-704.

295. Williamson, T. H. Central retinal vein occlusion, an investigation by color Doppler imaging blood velocity characteristics and prediction of iris neovascularisation / T. H. Williamson, G. M. Baxter // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101, № 7. – P. 1362-1372.

296. Williamson, T. H. Ocular blood flow measurement / T. H. Williamson, A. Harris // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78, № 4. – P. 939-945.

297. Williamson, T. The influence of age, systemic blood pressure, smoking and blood viscosity on orbital blood velocities / T. Williamson, G. Baxter, G. Lowe // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 7, № 1. – P. 17-22.