

Эффективность применения нового отечественного фибринолитика тромбовазим в комплексной терапии окклюзий вен сетчатки

Белусова Н.Ю., ассистент кафедры глазных болезней Нижегородской государственной медицинской академии, г. Нижний Новгород

Мазунин И.Ю., кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой глазных болезней Нижегородской государственной медицинской академии, г. Нижний Новгород

Effectiveness of the new, home-produced fibrinolytic trombovazim in the complex therapy of retinal vein occlusion

Belousova N.U., Mazunin I.U.

Резюме

Цель: оценить эффективность нового фибринолитика тромбовазим в комплексной терапии ретинальных тромбозов. Материал и методы. Пролечено 30 пациентов с тромбозом вен сетчатки. Стандартное обследование включало: визометрию с коррекцией, биомикроофтальмоскопию, оптическую когерентную томографию сетчатки, исследование гемостаза до и после терапии. Все больные были разделены на 2 равные группы: 1 группа была пролечена с использованием в комплексной терапии фибринолитика тромбовазим в дозировке 2 таблетки 2 раза в день 20 дней. Во 2 группе (контрольной) применялся тромболитик гемаза. Результаты. Более быстрый и выраженный прирост остроты зрения за период 1,5 месяца выявлен в основной группе ($0,34 \pm 0,02$) по сравнению с контрольной группой ($0,17 \pm 0,03$). Наилучшие результаты получены при лечении острой стадии тромбоза в обеих группах (увеличение остроты зрения на $0,42 \pm 0,04$ в 1 группе и на $0,21 \pm 0,06$ в контрольной). Прогноз для зрения при окклюзии ветвей центральной вены сетчатки является более благоприятным. Нормализация офтальмоскопической картины происходила быстрее в основной группе. Оптическая когерентная томография сетчатки продемонстрировала более выраженное уменьшение толщины макулярной зоны в 1 группе больных (106 ± 5 микрон) по сравнению с контрольной (47 ± 10 микрон) за период наблюдения. Частота развития кистозного макулярного отека была больше в контрольной группе больных. Выводы. Тромбовазим – новый фибринолитик для использования в комплексной терапии тромбозов вен сетчатки, оказывающий наибольшую эффективность в острой стадии заболевания.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, новый фибринолитик тромбовазим, терапия ретинальных тромбозов.

Summary

Purpose: to estimate the efficacy of the new fibrinolytic Trombovazim in retinal vein occlusion combined therapy. Material and methods. 30 patients with retinal vein thrombosis were examined and treated. The standard examination included visual acuity testing, biomicrophthalmoscopy, optical coherent tomography and investigation of the body coagulation system before and after the therapy. All patients were divided into two groups. The first one was formed by the patients, who were treated with new fibrinolytic Trombovazim at dose 2 tablets 2 times per day for 20 days. The second group (control) was treated with fibrinolytic Hemaza. Results. The increase in visual acuity was more rapid and significant in the first group (0.34 ± 0.02) in contrast to the second one (0.17 ± 0.03). The best results were received after the treatment of the acute stage of the disease (visual acuity rise was 0.42 ± 0.04 in the 1st group and 0.21 ± 0.06 in the 2nd). Visual prognosis was better in the occlusion of the central retinal vein branches. The fundus picture normalization was more rapid in the first group of patients. Optical coherent tomography demonstrated marked decrease in the central retinal thickness after Trombovazim therapy during the investigation period (1.5 months) (106 ± 5 micron). Cystoid macular edema was diagnosed more frequently (73%) in the control group of patients. Conclusion. Trombovazim is a new fibrinolytic drug, which may be used in the complex therapy of retinal vein occlusion.

Key words: retinal vein occlusion, new fibrinolytic Trombovazim, retinal occlusion therapy.

Ответственный за ведение переписки -
Белусова Наталья Юрьевна
603093, г. Нижний Новгород, ул. Усилова 6-7
Тел.: 8-960-191-3718,
E-mail: Susan29@yandex.ru

Введение

Окклюзия ретинальных вен – распространённая сосудистая катастрофа сетчатки, составляющая 60-70% от всей васкулярной патологии органа зрения и уступающая только диабетической ангиоретинопатии в тяжести поражения заднего отрезка глазного яблока и развитию осложнений [1-2].

Распространённость данного заболевания составляет 2,14 на 1000 человек в возрасте старше 40 лет, причём данный показатель увеличивается с возрастом, достигая 5,36 на 1000 человек после 64 лет [3]. В последнее время отмечается большая частота возникновения тромбозов ретинальных вен у молодых пациентов [4,5].

Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) и её ветвей опасна не только быстрым снижением зрительных функций, но и развитием таких тяжёлых осложнений как рецидивирующие геморрагии, кистозная дистрофия макулярной зоны, вторичная неоваскулярная глаукома. Всё вышеперечисленное усугубляет и без того низкие зрительные функции, приводя в 15% случаев к необратимой инвалидизации пациентов [6].

Основными звеньями патогенеза тромбозов вен сетчатки являются нарушения в фибринолитической системе организма, изменения реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция вследствие различной системной и местной патологии, что отражает полиэтиологичность заболевания [7]; атеросклеротическая болезнь [8]; первичная и вторичная артериальная гипертензия [9]; сахарный диабет, ожирение [10]; офтальмогипертензия и глаукома [11]; псевдоэкзофталмический синдром [12]; приобретённые состояния повышенной свёртываемости крови (тромбофилии) [16,17]; воспалительные заболевания, протекающие с окклюзивным перифлебитом [18,19]; серповидно-клеточные гемоглобинопатии [20]; ряд инфекционных заболеваний [21]; патология ЦНС [22]; obstructивный синдром апноэ во сне [23]; дефицит витамина В6, фолиевой кислоты [24]; первичная лёгочная гипертензия [25].

Многие авторы придают большое значение воспалению как важному фактору, способствующему тромбообразованию в венозном сосуде (эндоангит→тромбоз) и как процессу, осложняющему любой тромбоз (тромб→флебит→перифлебит или облитерирующий эндофлебит). Понимание этой взаимосвязи раскрывает целесообразность использования противовоспалительной терапии в лечении тромбозов вен сетчатки как потенциально антигитроботической и наоборот [26,27].

Так как окклюзия вен сетчатки является в большинстве случаев результатом серьёзных системных изменений сосудистого русла, а не только местным нарушением кровообращения, то аналогичное заболевание может поражать парный глаз, а также являться предвестником ишемических катастроф в других органах [28-29].

Таким образом, своевременность лечения тромбозов вен сетчатки, качество проводимой терапии и полнота обследования пациента определяют не только возможность восстановления зрительных функций, но и прогноз для жизни пациента.

Несмотря на то, что ретинальная венозная окклюзия известна с давних времён, её лечение до сих пор является не решённой проблемой. Ни один из имеющихся методов терапии (консервативный, лазерный, хирургический) не гарантирует пациенту благоприятный исход процесса

и отсутствие осложнений, так как в формировании тромбообразования принимают участие различные этиологические факторы и патогенетические звенья [30].

Стандартная консервативная терапия тромбозов ЦВС и её ветвей, являясь базисной, применяется при всех типах венозной окклюзии и на всех сроках заболевания и направлена на восстановление гемодинамики в поражённом сосуде, а также на предупреждение рецидивов заболевания. Она включает в себя следующие группы лекарственных препаратов [31-33]: фибринолитики, назначение которых ставит своей целью растворение образовавшегося тромба; антикоагулянты (применяются для предотвращения внутрисосудистого тромбообразования); кортикостероиды (оказывают противоотёчный и противовоспалительный эффект); дезагреганты (используются для нормализации реологических свойств крови); дезидратация; ретинопротекторы.

К сожалению, данное лечение не способно предотвратить в 100% случаев развитие ишемических ретинальных осложнений, что обуславливает необходимость использования в комплексной терапии ретинальных окклюзий дополнительных методов лазерного и/или хирургического лечения [34]. Лазерная хирургия в виде лазеркоагуляции сетчатки по типу «решётки» (810 нм в непрерывном и микроимпульсном режиме) стала широко применяться в терапии кистозного макулярного отёка (как одной из важнейшей причин потери зрения при тромбозах) в комбинации с интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза и/или глюкокортикостероидов, начиная с ранних сроков заболевания (2 недели). Методика панретинальной лазеркоагуляции (532 нм) не заменима для предотвращения неоваскуляризации в зонах ишемии сетчатки и для её ликвидации на более поздних сроках ретинального тромбоза (через 3 месяца от начала заболевания 1-4 сеанса в зависимости от площади поражения) [35-38].

В последнее время также предпринимаются попытки внедрения в клиническую практику хирургических методов лечения окклюзий вен сетчатки, которые включают в себя следующие основные методики [39]: интравитреальные и интравенозные способы введения тромболитика с целью восстановления нарушенного венозного кровотока [40,41]; задняя закрытая витреэктомия с плингом внутренней пограничной мембраны сетчатки и задней гиалонидной мембраны стекловидного тела, эндолазерная коагуляция сетчатки, что позволяет улучшить оксигенацию сетчатки, ускорить рассасывание кровоизлияний и макулярного отёка [42-44]; радиальная оптическая нейротомия для улучшения ретинальной перфузии при тромбозе ЦВС [45]; артериовенозная шифотомия для декомпрессии закупоренной венозной ветви [46].

Однако хирургические методики имеют определённые технические сложности и сопряжены с риском развития ряда осложнений и наряду с лазерными методами лечения позволяют бороться только с осложнениями ретинального тромбоза [47].

Из вышесказанного следует, что является актуальной оптимизация консервативных методов лечения рети-

нальных тромбозов, оказывающих влияние на основные звенья патогенеза данного заболевания [48].

При выборе тромболитического препарата как наиболее важной составляющей терапии тромбозов ЦВС и её ветвей важно учитывать способ его введения. Местное селективное введение фибринолитика к месту закупорки даёт быстрый локальный фибринолиз при наличии минимальных системных осложнений, но в то же время не устраняет всех имеющихся причин тромбообразования. Системное же введение тромболитика требует больших доз препарата, что сопряжено с развитием опасных для жизни геморрагических осложнений [49,50].

Впервые в комплексной терапии тромбозов вен сетчатки нами был использован новый отечественный таблетированный фибринолитический препарат тромбовазим, созданный ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» с применением технологии радиационного синтеза. Изначально предназначенный для лечения хронической венозной и острой сердечной недостаточности препарат пытается занять свою нишу и в офтальмологии [51].

Целью нашего исследования являлась сравнительная оценка эффективности нового фибринолитического средства тромбовазим в комплексной терапии тромбозов вен сетчатки.

Материал и методы

Обследовано и пролечено 30 пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки и её ветвей, средний возраст которых составил 59 ± 11 лет. Среди больных с данной патологией преобладали женщины (63%).

В структуре окклюзий большая часть клинических случаев принадлежит тромбозам ветвей ЦВС (67%) и 33% приходится на тромбозы центральной вены сетчатки. Среди поражений ветвей ЦВС преобладали тромбозы верхне-височной ветви (55%) над закупоркой нижне-височной ветви (45%).

В сопутствующей патологии у данных пациентов превалировали следующие заболевания, способствующие возникновению окклюзии вен сетчатки: гипертоническая болезнь II-III ст. (70%); атеросклероз сосудов сетчатки (53%); первичная открытоугольная глаукома (17%); ИБС: стенокардия напряжения и /или постинфарктный кардиосклероз (13%); сахарный диабет 2 типа, осложнённый непролиферативной ретинопатией (10%); заболевания крови (впервые выявленная истинная полицитемия) (3%); нейро-сосудистая дистония по смешанному типу (3%).

Всем пациентам проводилось стандартное обследование при поступлении, выписке из стационара (в среднем через 10-14 дней) и через 1,5 месяца, включавшее: визометрию с оптической коррекцией и без неё (для оценки функционального состояния сетчатки); биомикроскопию с выполнением цветного снимка глазного дна (фоторегистрацией); оптическую когерентную томографию сетчатки для объективного определения толщины макулярной зоны (fovea) как показателя выраженности макулярного отёка и его динамики в ходе проводимой

терапии; исследование системы гемостаза (коагулограмма, время свертывания и кровотечения).

Все пациенты с указанной патологией были разделены на 2 группы.

1 группа (основная) включала 15 пациентов, которым проводилась комплексная стандартная терапия (фибринолитики, антикоагулянты, антиагреганты, стероиды, дегидратация), где в качестве тромболитика использовался новый отечественный препарат тромбовазим.

Основу данного лекарственного средства составляют высокоочищенные бактериальные ферменты – субтилизины, иммобилизованные на полимерном носителе, что позволило снизить аллергенность и иммунотоксичность белковых молекул и обеспечить их энтеральную биодоступность. Таким образом, тромбовазим как уникальный продукт нанотехнологий является первым пероральным фибринолитиком с мощным прямым тромболитическим, противовоспалительным, а также цитопротективным действием. Препарат имеет немногочисленные противопоказания (беременность, лактация, возраст до 18 лет, язвенная болезнь в стадии обострения, уролитиаз) и практически лишён побочных эффектов [51]. Препарат назначался перорально в дозировке 2 таблетки (200 ЕД) 2 раза в день 20 дней за 30-40 минут до еды.

2 группа (сравнения, контрольная) также состояла из 15 человек и была пролечена по стандартной методике с использованием тромболитического препарата гемаза, назначавшегося под конъюнктиву в дозировке 5000 МЕ курсом 10 дней.

Оценка эффективности лечения проводилась с учётом динамики зрительных функций, картины глазного дна, данных ОКТ, показателей системы свертывания в обеих группах больных.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка клинико-функциональных показателей в обеих группах пациентов:

1. Острота зрения.

Данный показатель определяется состоянием центральной зоны глазного дна, а именно наличием или отсутствием макулярного отёка как наиболее грозного осложнения тромбозов ретинальных вен.

Более быстрый и более выраженный прирост остроты зрения за указанный период отмечен в основной группе ($0,34 \pm 0,02$) по сравнению с контрольной группой ($0,17 \pm 0,03$) за счет более быстрой резорбции макулярного отёка ($t > 2$, $p < 0,05$).

В 1-й группе пациентов за указанный период зарегистрировано повышение остроты зрения на $0,42 \pm 0,04$ при острой стадии ретинального тромбоза, что статистически достоверно превышает аналогичный прирост у больных контрольной группы $0,21 \pm 0,06$ ($t > 2$, $p < 0,05$). При подострой стадии заболевания выявлена меньшая степень повышения остроты зрения, чем в остром периоде, составляя $0,28 \pm 0,02$ в 1-й группе пациентов и $0,12 \pm 0,03$ в контрольной.

Тромбоз ветвей ЦВС является более благоприятным в прогностическом отношении особенно на ранних ста-

Таблица 1. Динамика прироста остроты зрения в основной группе
и в контрольной группе больных за 1,5 мес

Основная группа: 0,34±0,02				Контрольная группа: 0,17± 0,03			
Тромбоз ветви 0,38 ±0,04		Тромбоз вены 0,26± 0,02		Тромбоз ветви 0,23± 0,05		Тромбоз вены 0,06± 0,04	
Острые тромбозы (3-10 дней)		Подострые тромбозы (15 дней-1,5 мес.)		Острые тромбозы (3-10 дней)		Подострые тромбозы (15 дней-1,5 мес.)	
0,42±0,04		0,28±0,02		0,21±0,06		0,12±0,03	
Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС	Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС	Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС	Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС
0,48±0,07	0,3±0,01	0,32±0,03	0,23±0,03	0,33±0,09	0,14±0,07	0,17±0,05	0,006±0,01

Таблица 2. Динамика уменьшения толщины фoveальной области сетчатки (в микронах) в основной группе
и в контрольной группе пациентов в течение 1,5 мес

Основная группа: 106±5 микрон				Контрольная группа: 47±10 микрон			
Тромбоз ветви 108,6 ±8		Тромбоз вены 101±8		Тромбоз ветви 60±11		Тромбоз вены 21±11	
Острые тромбозы (3-10 дней)		Подострые тромбозы (15 дней-1,5 мес.)		Острые тромбозы (3-10 дней)		Подострые тромбозы (15 дней-1,5 мес.)	
113±12		101±6		63±17		37±9	
Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС	Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС	Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС	Тромбоз ветвей	Тромбоз ЦВС
110±18	120±1	107±6	88±7	72±17	45±18	53±5	5±3

днях (до 2 недель) по сравнению с тромбозом ЦВС, что подтверждает прирост остроты зрения в обеих группах больных.

2. Картина глазного дна.

Изменения глазного дна при ретиальной окклюзии зависят от объема поражения (вена или её ветвь), от стадии заболевания (острая или подострая), а также от отсутствия или наличия какой-либо сопутствующей патологии сетчатки. В 1-й группе пациентов наблюдалась более быстрая и более выраженная положительная динамика на глазном дне: уменьшение ретиального отека, интенсивности геморрагий, рассасывание очагов экссудации, начиная со вторых суток применения препарата. Развитие кистозного макулярного отека (КМО) наблюдалось в 53% случаев в 1-й группе пациентов и в 73% случаев в контрольной (преимущественно в подострую стадию заболевания).

3. Оптическая когерентная томография сетчатки.

В 1-й группе больных отмечено более быстрое и значительное уменьшение макулярного отека, чем во второй, что отражено изменением толщины центральной зоны глазного дна (106 микрон и 47 микрон соответственно) и характеризует эффективность проводимой терапии.

В острой стадии заболевания резорбция макулярного отека более выражена по сравнению с подострым пе-

риодом в обеих группах больных, что указывает на относительную обратимость ретиальных изменений на ранних сроках.

В обеих группах прослеживается более существенное уменьшение макулярного отека при тромбозах ветвей ЦВС, указывая на лучший прогноз для восстановления зрения. Причем у всех пациентов 1 группы с острой окклюзией ветви произошло восстановление толщины сетчатки в фoveальной зоне до нормальных значений. Небольшое преобладание в основной группе величины резорбции макулярного отека в подгруппе с острой окклюзией ЦВС (120 микрон) над соответствующим показателем в подгруппе с окклюзией ветви (110 микрон) может быть объяснено меньшей исходной толщиной сетчатки в фoveальной зоне при острой закупорке ветви и, соответственно, более быстрой нормализацией данного показателя.

Развитие кистозного макулярного отека как осложнения острой и особенно подострой стадии тромбоза приводит к существенному снижению зрительных функций и делает дальнейшую консервативную терапию неэффективной. Поэтому, предотвращение его развития в острую стадию заболевания и уменьшение его выраженности в подострую является важной задачей лечения ретиальных окклюзий.

Таблица 3. Частота развития КМО в основной и контрольной группе больных

Основная группа: 53%		Контрольная группа: 73%	
Острые тромбозы (3-10 дней)	Подострые тромбозы (15 дней-1,5 мес.)	Острые тромбозы (3-10 дней)	Подострые тромбозы (15 дней-1,5 мес.)
33% (только при ишемическом тромбозе ЦВС)	67% (при тромбозе ветвей и ЦВС)	67% (преимущественно при тромбозе ЦВС)	78% (при тромбозе ветвей и ЦВС)

Преобладание частоты развития КМО у пациентов контрольной группы очевидно и статистически достоверно ($p < 0,05$). Подострая стадия заболевания характеризуется более частым развитием данного осложнения в обеих группах больных. Качественная тромболитическая терапия (что демонстрирует основная группа) позволила предотвратить развитие данного осложнения при острой закупорке ветвей ЦВС.

Все случаи хронического макулярногo отёка после проведённого курса консервативной терапии были пролечены с помощью комбинированной методики: интравитреального введения глюкокортикостероидов (кеналога) или введения их в субтеноново пространство глаза с последующей лазеркоагуляции сетчатки по типу «решётки».

4. Исследование системы гемостаза.

У 16 % больных обеих групп при поступлении выявлены изменения показателей плазмокоагуляционного звена системы гемостаза.

Так в 60% случаев наблюдалось повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до $4,8 \pm 0,02$ мг%; у 10% больных - увеличение концентрации фибриногена крови до $3,9 \pm 0,03$ г/л; в 7% случаев - ускорение тромбинового времени до $13,8 \pm 0,04$ сек, что свидетельствует о повышении активности систе-

мы свёртывания ($p < 0,05$).

У всех пациентов основной группы (в 100% случаев) произошла нормализация изменённых показателей коагулограммы после завершения курса антитромботической терапии, в группе сравнения – у 79% больных ($p < 0,05$). Ни у одного пациента не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта или осложнения в ходе лечения тромбозом.

Выводы

1. Тромбовазим - эффективный фибринолитический препарат, который может быть рекомендован к использованию в качестве тромболитического средства в комплексной терапии окклюзий вен сетчатки.

2. Препарат оказывает наибольшую эффективность при лечении острой стадии ретинального венозного тромбоза (т.е. в сроки до 2-х недель от начала заболевания).

3. Применение препарата тромбовазим в отсроченном периоде (спустя 2 недели и далее от начала заболевания) менее эффективно, так как его эффект нивелируется возможными осложнениями вовремя не диагностированных и не пролеченных ретинальных окклюзий, что требует применения дополнительных лазерных и хирургических методов лечения. ■

Литература:

1. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. М: Медицина; 2003.
2. Yau J.W., Lee P., Wong T.Y., Best J., Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern Med J 2008; 38(12): 904-10.
3. Жаканова Г.К. Патогенетические аспекты тромбоза ретинальных вен и комплексные методы его лечения (автореферат). Алматы; 2009.
4. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2004; 3(4): 39-42.
5. Ho J.D., Tsai C.Y., Liou S.W., Tsai R.S., Lin H.C. Seasonal variations in the occurrence of retinal vein occlusion: a five-year nationwide population-based study from Taiwan. Am J Ophthalmol 2008; 145(4): 722-8.
6. Arsene S., Giraudeau B., Le Lez M.L., Pisella P.S., Pourcelot L., Tranquart F. Follow up by color Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2002; 86: 1243-7.
7. Варганова Т.С. Оптимизация патогенетического лечения окклюзии центральной вены сетчатки (автореферат). Санкт-Петербург; 2009.
8. Steinbrugger I., Haas A., Maier R. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. Mol Vis 2009; 15: 609-18.
9. Alasil T., Lee N., Keane P., Sadda S. Central retinal vein occlusion: a case report and review of the literature. Cases J 2009; 3(2): 7170.
10. Wang G.L., Zhang F., Peng X.Y., Meng S.M. The study of clinical characteristic of nonischemic central retinal vein occlusion. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2008; 44(2): 152-6.
11. Sherpa D., Shakya S., Shrestha J.K. Association of primary glaucomas with retinal vein occlusion. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2008; 6(1): 49-54.
12. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Чежмарева Л.Т., Мальшев В.В. Дифференциальная диагностика редких форм глаукомы. Иркутск: Облмашинформ; 2004.
13. Beckhauser A.P., Arana L.A., Skare T.L. Anti-phospholipid syndrome and bilateral retinal artery and vein occlusion: case report. Arg Bras Oftalmol 2008; 71(2): 282-5.

14. Kuhli-Hattenbach C., Scharrer I., Luchtenberg M., Hattenbach L.O. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2010; 103(2): 299-305.
15. Chanana B., Gupta N., Azad R.V. Case report: bilateral simultaneous central retinal vein occlusion in Waldenström's macroglobulinemia. *Optometry* 2009; 80(7): 350-3.
16. Астахов Ю.С., Петрищев Н.Н., Варганова Т.С., Тульцева С.Н. Тромбофилии в патогенезе тромбоза ретинальных вен. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(3): 56-8.
17. Glueck C.J., Wang P. Ocular Vascular Thrombotic Events: A Diagnostic Window to Familial Thrombophilia (Compound Factor V Leiden and Prothrombin Gene Heterozygosity) and Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 12-18.
18. Yamane Ide S., Reis Rda S., Moraes H.V. Retinal central vein occlusion in remission of Crohn's disease: case report. *Arg Bras Oftalmol* 2007; 70(6): 1034-6.
19. De Salvo G., Li Calzi C., Anastasi M., Lodato G. Branch retinal vein occlusion followed by central retinal artery occlusion: unusual ocular manifestations in allergic granulomatous angiitis. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(2): 314-7.
20. Scheuerle A.F., Serbecic N., Beutelspacher S.C. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria may cause retinal vascular occlusions. *Int Ophthalmol* 2009; 29(3): 187-190.
21. Wong R., dell'Orno R., Marino M. et al. *Toxoplasma gondii*: an atypical presentation of toxoplasma as optic disc swelling and hemispherical retinal vein occlusion treated with intravitreal clindamycin. *Int Ophthalmol* 2009; 29(3): 195-8.
22. Matsushima C., Wakabayashi Y., Iwamoto T., Yamauchi Y., Usui M., Iwasaki T. Relationship between retinal vein occlusion and carotid artery lesions. *Retina* 2007; 27(8): 1038-1043.
23. Leroux les Jardins G., Glacet-Bernard A., Lasry S., Housset B., Coscas G., Soubrane G. Retinal vein occlusion and obstructive sleep apnea syndrome. *J Fr Ophthalmol* 2009; 32(6): 420-4.
24. Sofi F., Marcucci R., Bolli P. et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. *Atherosclerosis* 2008; 198(1): 223-7.
25. Senthil S., Kaur B., Jalali S., Garudadi C. Secondary open-angle glaucoma and central retinal vein occlusion in a patient with primary pulmonary hypertension. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009; 40(1): 50-3.
26. В.Э. Танковская. Тромбозы вен сетчатки. Москва: 4-й филиал Воениздата; 2000.
27. Esmon C.T. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2008; 61(1-2): 122-131.
28. Hu C.C., Ho J.D., Lin H.C. Retinal vein occlusion and the risk of acute myocardial infarction (correction of infarction): a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(6): 717-720.
29. Астахов Ю.С., Петрищев Н.Н., Варганова Т.С., Тульцева С.Н. Тромбофилии в патогенезе тромбоза ретинальных вен. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(3): 56-8.
30. Squizzato A., Manfredi E., Bozzato S., Dentali F., Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: A systematic review and a call for action. *Thromb Haemost* 2010; 103(2): 271-6.
31. Мияшвина Е.Ю. Современные способы лечения тромбозов ретинальных вен. *Клиническая офтальмология* 2008; 9(2): 66-8.
32. Киселева Т.Н., Полунина Г.С., Лагутина Ю.М. Современные аспекты медикаментозной коррекции нарушения кровообращения в сосудах глаза. *Вестник офтальмологии* 2007; 123(2): 37-9.
33. Steigerwald R.D. Jr., Cesarone M.R., Belcaro G. et al. Retinal and orbital venous occlusions treated with enoxaparin. *Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24(4): 421-6.
34. Parodi M.B., Bandello F. Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica* 2009; 223(5): 298-305.
35. Абелькариева Ж.А. Перспективы применения лазера на парах меди у больных тромбозом ретинальных вен сетчатки и субретинальной неоваскулярной мембраны. *Клиническая офтальмология* 2005; 6(3): 108-10.
36. Toropugin S.G., Moshetova L.K. Topical aspects of etiopathogenesis, medicamentous and laser treatment of branch retinal vein occlusion. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2009; 7: 37-40.
37. Kim J.Y., Park S.P. Comparison between intravitreal bevacizumab and triamcinolone for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23(4): 259-265.
38. Russo V., Barone A., Conte E., Prascina F., Stella A., Noci N.D. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2009; 29(4): 511-5.
39. Berker N., Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(3): 245-252.
40. Биндер С.П. Эндоваскулярная хирургия, возможно, обеспечит эффективное лечение сосудистых заболеваний сетчатки. *Новое в офтальмологии* 2007; 2: 69-72.
41. Suzuma K., Murakami T., Watanabe D. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator for treatment of central retinal vein occlusion associated with diabetic retinopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2009; 113(4): 492-7.
42. Williamson T.H., Grewal J., Gupta B., Mokete B., Lim M., Fry C.H. Measurement of PO2 during vitrectomy for central retinal vein occlusion, a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(8): 1019-1023.
43. DeCros F.C., Shuler R.K. Jr., Stinnett S., Fekrat S. Pars plana vitrectomy, internal limiting membrane peeling, and panretinal endophotocoagulation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(4): 627-633.
44. Park D.H., Kim I.T. Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2010; 30(1): 117-124.
45. Callizo J., Kroll P., Mennel S., Schmidt J.C., Meyer C.H. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: long-term retinal perfusion outcome. *Ophthalmologica* 2009; 223(5): 313-9.
46. Stoffelns B.M., Kramann C., Schoepfer K. Arteriovenous crossing sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226(4): 310-314.
47. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Паршин В.С., Тешич В.В. Ультразвуковые критерии в диагностике и оценке эффективности хирургического лечения полного тромбоза центральной вены сетчатки. *Рефракционная хирургия и офтальмология* 2008; 8(4): 4-13.
48. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н., Умникова (Варганова) Т.С. Применение Тканевого Активатора Плазминогена и Сулодексиды для лечения тромбозов вен сетчатки. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2002; 2: 45-9.
49. Нероев В.В., Лысенко В.С. Лечение геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях сетчатки. *Пособие для врачей. М: Медицина; 2004.*
50. Сосновский В.В., Сдобникова С.В. Использование тромболитических препаратов при ивизивизивных методах лечения окклюзий ретинальных сосудов. *Вестник офтальмологии* 2007; 5: 51-4.
51. Верещанин Е.И., Плотночков М.Б., Любарский М.С., Смагин А.А., Марков В.А., Вышлов Е.В., Мадонов П.Г. Тромболизин – вазопротектор с тромболитическими свойствами в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Результаты доклинических и клинических исследований* Новосибирск: ИН-КВАРТО; 2008.