

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОМБОЗА ВЕН СЕТЧАТКИ И РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТА В КУПИРОВАНИИ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ И СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ

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

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

² Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, Донецк

Значительный успех лечения тромбоза вен сетчатки зависит от раннего начала лечения, ликвидации неоангиогенеза и нивелирования развития макулярного отека. Цель работы – оценить изменения коагуляционных и фибринолитических свойств крови у пациентов с тромбозом вен сетчатки и определить с учетом патогенетических механизмов неоангиогенеза и макулярного отека эффективность применения анти-VEGF терапии в динамике лечения. Материал и методы исследования. В исследование было включено 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем 54,3±8,9 года, находящихся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении с 2010 по 2015 год. В исследование были включены пациенты со сроком заболевания не более 10 суток с ишемическим вариантом острого тромбоза вен сетчатки. Согласно методам лечения, пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (сравнения) – 66 пациентов, которые получали стандартную терапию в виде местного применения фибринолитиков, антиагрегантов, глюкокортикостероидов и общего применения антикоагулянтов, ангиопротекторов, метаболитов антиагрегантов, диуретиков, макро-, микроэлементов и витаминных препаратов; во 2-ю группу (основную) вошло 58 пациентов, которым, помимо вышеописанной схемы терапии, вводили препарат Айлия (афлиберсепт) интравитреально по 2 мг (0,05 мл). Результаты и обсуждение. Установлено, что уменьшение концентрации тканевого активатора плазминогена параллельно с избытком ингибитора тканевого активатора плазминогена значительно стимулирует гипофибринолиз, что является одним из плохих прогностических факторов в плане тромбообразования. У 39 пациентов, находившихся под нашим наблюдением, была выявлена гипергомоцистеинемия. Выводы. Применение анти-VEGF терапии приводит к снижению факторов роста сосудов, нормализации оксида азота и эндотелина-1. Снижение уровня трансформирующих факторов роста TGF- α и - β в слезной жидкости и VEGF в сыворотке крови, оттекающей от глаз, отражает угнетение локального ангиогенеза при тромбозе вен сетчатки.

Ключевые слова: тромбоз центральный вен сетчатки, коагулограмма, анти-VEGF терапия.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE RETINA VEIN THROMBOSIS AND THE ROLE OF COMPLEX THERAPY BY ANTI-VEGF DRUG IN THE MANAGEMENT OF INTRAVASCULAR AND VASCULAR DISORDERS

Mykhaylichenko V.Yu.¹, Ivashchenko A.S.², Samarina S.A.¹

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

² Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk.

Significant success in the treatment of retinal vein thrombosis depends on the early initiation of treatment, the elimination of neoangiogenesis and the leveling of the development of macular edema. The purpose of the work is to investigate the effectiveness of anti-VEGF therapy for retinal vein thrombosis and the dynamics of coagulogram indices. Material and research methods. The study included 124 patients aged 23 to 66 years, an average of 54.3 ± 8.9 years. We formed two groups: group 1 (n=66) - patients who received standard therapy, in the form of topical application of fibrinolytics, antiplatelet agents, glucocorticosteroids and general use of anticoagulants, angioprotectors, metabolites, antiplatelet agents, diuretics, macro-, microelements and vitamin preparations; group 2 included 58 patients who, in addition to standard therapy, were administered the drug Ailia (aflibercept) intravitreal 2 mg in 0.05 ml. Results and discussion. The cause of hypofibrinolysis is a low concentration of tissue plasminogen activator and an excess of tissue plasminogen activator inhibitor, the determination of which is prognostically significant. A decrease in the level of transforming growth factors TGF- α and β in the lacrimal fluid and VEGF in the blood reflects the inhibition of local angiogenesis during retinal vein thrombosis. Conclusions. The use of anti-VEGF therapy leads to a decrease in vascular growth factors, normalization of nitric oxide and endothelin-1. A decrease in the level of transforming growth factors TGF- α and β in the lacrimal fluid and VEGF in the blood reflects the inhibition of local angiogenesis during retinal vein thrombosis.

Keywords: central retinal vein thrombosis, coagulogram, anti-VEGF therapy.

Согласно последним статистическим данным, тромбоз вен сетчатки составляет 2,14 на 1000 человек в возрасте старше 40 лет и является ведущей причиной инвалидизации взрослого населения [1-3]. Большое число теорий и отсутствие единого мнения о патогенезе тромбоза центральных вен сетчатки подчеркивают актуальность данного вопроса и требуют дальнейшего исследования. Ранее считалось, что тромбоз центральных вен сетчатки возникает за счет внешнего сдавления вены атеросклеротически пораженной артерией в области решетчатой пластины [4; 5]. В последнее время популяция пациентов с данной патологией значительно помолодела, что позволило в ряде случаев отказаться от данной гипотезы. Отмечен значительный риск возникновения тромбоза при различных тромбофилиях, нарушениях процесса гемокоагуляции, дислипидемии и гипергомоцистеинемии [6-8]. После тромбоза возникают макулярный отек и неоваскулогенез, которые усугубляют течение заболевания, а сам этот комплекс приводит к значительной потере зрения и даже к слепоте. Помимо прочего, как правило, изолированной окклюзии ретинальных вен не бывает, параллельно происходит окклюзия артериовенозных аркад, что также оказывает негативное влияние на течение заболевания [9]. В настоящее время, помимо лазеркоагуляции тканей глазного дна, большую популярность при лечении данной патологии приобретает применение ингибиторов ангиогенеза, так называемая анти-VEGF терапия [10-12].

Цель исследования – оценить изменения коагуляционных и фибринолитических свойств крови у пациентов с тромбозом вен сетчатки и определить с учетом патогенетических механизмов неоангиогенеза и макулярного отека эффективность применения анти-VEGF терапии в динамике лечения.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем $54,3 \pm 8,9$ года, получивших стационарное лечение в офтальмологическом отделении ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» с 2010 по 2015 год. В исследование были включены больные со сроком заболевания не более 10 суток с ишемическим вариантом острого тромбоза вен сетчатки. Из 124 пациентов мужчин было 54, что составило 43,5%, а женщин 70 – 56,5%. По срокам поступления в стационар от начала заболевания пациенты распределились следующим образом: до 3 суток – 53 пациента (42,7%), от 4 до 7 суток – 56 (45,2%) и от 7 до 10 суток – 15 (12,1%). У всех пациентов в процессе сбора анамнестических данных и анализа результатов лабораторных исследований выясняли наличие основных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы: инфарктов, инсультов в анамнезе, перенесенных тромбозов глубоких и поверхностных вен

нижних конечностей, сахарного диабета 1 и 2 типов, дислипидемии. Из исследования были исключены больные с онкопатологией, иммунодефицитами и вирусными гепатитами В и С.

В зависимости от примененной терапии пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (сравнения) – 66 пациентов, которые получали стандартную терапию в виде местного применения ежедневно, 1 раз в сутки: фибринолитиков (фибринолизин 800-1000 ЕД или тромболитик гемаза 5000 ЕД), антиагрегантов (эмоксипин 0,2-0,5 мл 1% раствора (2-5 мг)), глюкокортикостероидов (дексаметазон 4 мг/1 мл – 0,5-1 мл) и общего применения антикоагулянтов (фраксипарин 0,3 мл), ангиопротекторов (актовегин 5 мл), метаболических (милдронат 5 мл), антиагрегантов (трентал 5 мл), диуретиков (торасемид 10-20 мг), макро-, микроэлементов и витаминных препаратов (кальция хлорид, витамин С, витамины группы В). Препараты пациенты получали одновременно, диуретики назначались при выраженном отеке сетчатки. Из 66 пациентов 1-й группы мужчины составили 42,4%, а женщины – 57,6%. В срок до 3 суток от начала заболевания поступило 42,4%, на 4-7-е сутки – 44% и на 7-10-е сутки – 13,6%. Во 2-ю группу (основную) вошло 58 пациентов, которым, помимо вышеописанной схемы терапии, одновременно вводили препарат Айлия (афлиберсепт): интравитально в дозе 2 мг (0,05 мл или 50 мкл) однократно в первые сутки лечения или при поступлении больного в стационар. Во 2-й группе мужчин было 44,8%, а женщин – 55,2%; из них в срок до 3 суток от начала заболевания поступило 43,1%, на 4-7-е сутки – 46,6% и на 7-10-е сутки – 10,3%. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей в возрасте $55,2 \pm 3,8$ года. По полу, возрасту и срокам госпитализации от начала заболевания группы были сопоставимы.

Всем пациентам при поступлении и на 2, 7 и 14-е сутки лечения определяли основные показатели коагулограммы с помощью коагулометра TS 4000, НТИ, USA и набора НПО «РЕНАМ» (РФ) (время свертывания крови, протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген, тканевой активатор плазминогена), общего холестерина, ЛПНП наборами Cholesterol (Thermo scientific, РФ), содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), альфа-токоферола определяли на спектрофотометре по стандартной методике, АТФ определяли ферментативным методом по накоплению НАДФ, оксида азота (NO) - методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, эндотелина-1 (с помощью наборов Biomedical, Австрия, иммуноферментным методом на Wallac 14420 Multilabel Counter) и VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста) в венозной крови, взятой из поверхностной височной вены, определяли с помощью наборов реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа «VEGF-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), а также TGF- α и - β (transforming growth factor –

трансформирующий фактор роста) в слезной жидкости методом иммуноферментного анализа наборами Biomedical (Австрия).

Статистическую обработку выполняли с помощью лицензионных пакетов программ Exell 9.0 и Statistica 6.0. В статистическом анализе использовали показатели Шапиро-Уилка для нормального распределения при небольшой выборке и парный критерий Стьюдента для независимых выборок, данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) у больных было существенно снижено до 29 ± 4 с при норме 45 ± 7 с, оно нормализовалось к 7-м суткам. В момент поступления пациентов уровень фибриногена плазмы крови был значительно выше нормы и равнялся $10,3 \pm 1,7$ г/л, но при проводимой терапии уже на 2-е сутки нормализовался. Полученные до лечения результаты отражали наличие гиперкоагуляционного синдрома у больных. Проведенная терапия купировала высокий коагуляционный потенциал крови на 7-е сутки, а к 14-м суткам произошел сдвиг в сторону гипокоагуляции. Плазминоген и плазмин являются ведущими ферментами фибринолитической системы крови (табл. 1), переход плазминогена в активную форму зависит от соотношения активаторов и ингибиторов процесса образования плазмина. В настоящем исследовании определяли содержание тканевого активатора плазминогена (tPA), которое до лечения пациентов было статистически значимо выше нормы и достигало $12,13 \pm 8,59$ ng/ml, а уже на 2-е сутки комплексной терапии снизилось до $8,2 \pm 3,5$ ng/ml, оставаясь высоким, и нормализовалось только на 7-е сутки. Уровень ингибитора активатора плазминогена (РАI-I) при тромбозе ветвей вен сетчатки исходно был также высок – $18,99 \pm 4,42$ IU/ml, затем на 2-е сутки лечения снижался до $14,87 \pm 3,8$ IU/ml, его нормализация происходила к 7-м суткам лечения. Таким образом, про- и антифибринолитические регуляторы активности системы фибринолиза, судя по концентрациям tPA и РАI-I плазмы крови, сохраняли свои взаимоотношения.

Известно, что гипергомоцистеинемия является прогностическим и диагностическим критерием тромбофилии и сопровождается повышенными концентрациями общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), МДА, пониженным уровнем альфа-токоферола.

У 39 пациентов, находившихся под нашим наблюдением, была выявлена гипергомоцистеинемия. При поступлении в стационар у них был умеренно, но статистически значимо повышен уровень гомоцистеина до $25,3 \pm 18,7$ мкмоль/л, который оставался на данных цифрах до конца исследования. У всех пациентов общий холестерин был выше нормы ($6,4 \pm 0,8$ ммоль/л) и нормализовался только к 7-м суткам лечения под воздействием

антихолестериновой терапии. Содержание ЛПНП было выше нормы – на уровне $4,3 \pm 0,8$ ммоль/л, и нормализация этого показателя произошла на 14-е сутки лечения. Помимо прочего, следует учитывать, что ЛПНП, являясь конкурентным ингибитором плазминогена, снижает эффективность фибринолиза. Иными словами, выявленный комплекс изменений в липидном обмене в определенной степени участвует в усилении тромбогенного потенциала крови, а гипергомоцистеинемия – еще и в формировании эндотелиальной дисфункции.

Таблица 1

Биохимические показатели коагуляционно-литических, липидных свойств крови и содержание гомоцистеина у пациентов с тромбозом вен сетчатки в динамике комбинированного лечения

Группа	Норма	Тромбоз вен сетчатки	Сроки наблюдения во время лечения		
			2-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Время свертывания крови, мин.	$7,2 \pm 1,3$	$4,1 \pm 1,2^*$	$5,8 \pm 1,1^*$	$8,9 \pm 1,2$	$9,4 \pm 1,2^*$
Протромбиновый индекс, %	96 ± 8	$125 \pm 7^*$	$123 \pm 6^*$	92 ± 4	$86 \pm 3^*$
АЧТВ, с	45 ± 7	$29 \pm 4^*$	$32 \pm 5^*$	46 ± 6	48 ± 5
Фибриноген, г/л	$8,7 \pm 2,1$	$10,3 \pm 1,7^*$	$9,4 \pm 1,4$	$8,9 \pm 1,6$	$8,6 \pm 1,8$
tPA, ng/ml	$5,96 \pm 2,89$	$12,13 \pm 8,59^*$	$8,2 \pm 3,5^*$	$7,2 \pm 3,1$	$6,2 \pm 2,7$
РАI-I, IU/ml	$9,78 \pm 2,31$	$18,99 \pm 4,42^*$	$14,87 \pm 3,8^*$	$11,3 \pm 4,2$	$10,2 \pm 3,3$
Гомоцистеин, мкмоль/л	$6,4 \pm 5,2$	$25,3 \pm 18,7^*$	$24,4 \pm 9,2^*$	$23,5 \pm 12,8^*$	$21,4 \pm 8,6^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,5 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,8^*$	$6,3 \pm 0,8^*$	$5,2 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,5$
ЛПНП, ммоль/л	$3,4 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,8^*$	$4,3 \pm 0,7^*$	$4,1 \pm 0,5^*$	$3,9 \pm 0,2$

Примечание: * – статистически значимая разница между изучаемым показателем и нормой ($p \leq 0,05$).

Следует отметить, что при тромбозе вен сетчатки глаза определяется активация процесса ПОЛ (табл. 2), о чем свидетельствуют высокие уровни МДА ($6,2 \pm 0,4$ нмоль/л), который оставался повышенным до конца исследования, а также высокие концентрации ДК ($4,12 \pm 0,15$ нмоль/л) на протяжении 7 суток наблюдения, а также низкое содержание альфа-токоферола (до $0,73 \pm 0,08$ мг% в начале терапии) в течение всего периода стационарного лечения. В момент поступления отмечалось снижение уровня АТФ в гемолизате эритроцитов до $0,44 \pm 0,03$ ммоль/л, но уже к 7-м суткам данный показатель нормализовался и составлял $0,51 \pm 0,03$ ммоль/л. Полученные результаты указывают на то, что проводимая комплексная терапия благоприятно влияет на метаболические и энергетические процессы у больных с тромботическим поражением сетчатки.

Таблица 2

Биохимические показатели крови у пациентов с тромбозом вен сетчатки
в динамике комбинированного лечения

Показатели	Норма	Тромбоз вен сетчатки	Сроки наблюдения во время лечения		
			2-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
МДА, нмоль/л	3,4±0,3	6,2±0,4*	5,6±0,3*	4,8±0,5*	4,2±0,3*
ДК, нмоль/л	2,82±0,14	4,12±0,15*	3,89±0,12*	3,56±0,13*	2,98±0,14
Альфа-токоферол, мг%	1,3±0,04	0,73±0,08*	0,74±0,06*	0,78±0,05*	0,84±0,04*
АТФ, ммоль/л	0,58±0,06	0,44±0,03*	0,49±0,02*	0,51±0,03	0,56±0,02

Примечание: * – статистически значимая разница между изучаемым показателем и нормой ($p \leq 0,05$).

Таким образом, у пациентов с тромбозом вен сетчатки глаза выявлен целый ряд факторов риска тромбообразования, среди которых повышенное содержание в крови гомоцистеина, нарушения липидного обмена, активация процесса ПОЛ и снижение активности антиоксидантов. В литературе встречаются сообщения, что все эти внутрисосудистые факторы приводят к значительному повышению риска тромбоза вен сетчатки [4; 5]. Однако в процессе тромбообразования одним из ключевых участников тромбогенеза является эндотелий сосудов.

Для дальнейшего изучения патофизиологических механизмов развития и прогрессирования тромбоза ветвей вен сетчатки нами было изучено содержание VEGF, NO и эндотелина-1 в крови (табл. 3), которая оттекает от глаза (кровь получали путем пункции поверхностной височной вены).

Таблица 3

Содержание факторов роста сосудов, оксида азота и эндотелина-1 в венозной крови

Группа		VEGF плазма, пг/мл	NO, мкмоль/л	Эндотелин-1, фмоль/мл
Норма		682,4±114,2	31,2±1,7	0,5±0,4
Тромбоз вен сетчатки		1372±113**	68,7±1,4**	1,8±0,3*
1-я группа	1-е сутки	1486±124**	72,3±1,2**	1,6±0,2*
	7-е сутки	1522±103**	78,3±1,4**	1,4±0,3*
	14-е сутки	1621±114**	81,2±1,3**	1,1±0,2*
2-я группа	1-е сутки	1247±104,2**	67,9±1,3**	1,9±0,2*
	7-е сутки	702,4±95	74,6±1,4**	0,8±0,3
	14-е сутки	402±74*	42,6±1,7*	0,6±0,2

Примечание: статистически значимая разница между изучаемым показателем и нормой (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,005$).

Повышенный уровень VEGF в сыворотке крови (до 1372±113 пг/мл) свидетельствовал об усилении ангиогенеза при тромбозе венозной сети сетчатки глаза (табл. 3). При стандартной терапии содержание VEGF оставалось высоким на протяжении всего

исследования. Во 2-й группе уже на 7-е сутки концентрация VEGF снижалась до $702,4 \pm 95$ пг/мл и к 14-м суткам оказывалась даже ниже нормы – 402 ± 74 пг/мл, что говорит об эффективности проводимой антиангиогенной терапии. При тромбозе вен сетчатки оксид азота повышался до $68,7 \pm 1,4$ мкмоль/л, вероятно, компенсаторно, в ответ на венозный застой, вызывая вазодилатацию, при этом в 1-й группе его концентрация нарастала постепенно, достигая максимума к 14-м суткам (до $81,2 \pm 1,3$ мкмоль/л) и отражая, по нашему мнению, усиление ишемии глазного дна не столько за счет застоя, сколько за счет неконтролируемости неоваскулогенеза. Во 2-й группе наблюдалась та же картина с увеличенной концентрацией оксида азота до 7-х суток лечения, но с четкой тенденцией к снижению его концентрации на 14-е сутки наблюдения, что может быть объяснено восстановлением венозного кровотока и угнетением неоангиогенеза. При изучении концентрации вазоконстриктора эндотелина-1 на высоте венозного тромбоза сетчатки был зарегистрирован его повышенный уровень ($1,8 \pm 0,3$ фмоль/л) у больных 1-й группы на протяжении всего исследования, у больных 2-й группы уже с 7-х суток уровень эндотелина-1 нормализовался. Таким образом, применение в арсенале лекарственных средств препарата анти-VEGF действия (афлиберсепта) способствует нормализации цитокиновой регуляции состояния эндотелиальной выстилки и купирует эндотелиальную дисфункцию.

При изучении тканевых факторов роста в слезной жидкости при тромбозе было установлено повышение содержания TGF- α до $28,7 \pm 4,9$ пкг/мл и TGF- β до 646 ± 112 пкг/мл (табл. 4). Следует отметить, что в 1-й группе пациентов применение стандартной терапии не оказывало влияния на концентрацию изучаемых тканевых факторов роста, их уровень оставался высоким до конца исследования и к 14-м суткам равнялся $29,6 \pm 3,5$ и 718 ± 98 пкг/мл, соответственно, что свидетельствует об активном процессе неоангиогенеза. Во 2-й группе на фоне анти-VEGF терапии уже на 7-е сутки лечения концентрация TGF- α снизилась на порядок, достигая нормальных значений на 14-е сутки (7-е сутки – $50,8 \pm 4,3$ пкг/мл, 14-е – $18,4 \pm 2,1$ пкг/мл), что указывает на нормализацию процесса неоваскулогенеза к завершению стационарного лечения.

Таблица 4

Содержание трансформирующих факторов роста TGF- α и TGF- β в слезной жидкости в группах пациентов с тромбозом вен сетчатки в динамике комбинированного лечения

Группы пациентов		TGF- α , пкг/мл	TGF- β , пкг/мл
Норма		$18,4 \pm 2,1$	$23,4 \pm 3,3$
Тромбоз вен сетчатки		$28,7 \pm 4,9^*$	$646 \pm 112^{**}$
1-я группа	2-е сутки	$27,4 \pm 3,8^*$	$672 \pm 94^{**}$
	7-е сутки	$26,8 \pm 4,2^*$	$702 \pm 102^{**}$
	14-е сутки	$29,6 \pm 3,5^*$	$718 \pm 98^{**}$
2-я группа	2-е сутки	$26,7 \pm 3,5^*$	$547 \pm 92^{**}$

	7-е сутки	17,3±2,6	50,8±4,3*
	14е сутки	14,2±1,9*	18,4±2,1*

Примечание: статистически значимая разница между изучаемым показателем и нормой (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,005$).

Выводы

1. Стандартная комбинированная терапия лечения пациентов с тромбозом вен сетчатки, включающая фибринолитики, антикоагулянты, антиагреганты, глюкокортикостероиды, ангиопротекторы, метаболики и диуретики, способствует купированию гиперкоагуляционного синдрома и улучшению жирового обмена.

2. Гипергомоцистеинемия является одним из ведущих факторов риска развития тромбоза вен сетчатки.

3. Снижение уровня трансформирующих факторов роста TGF- α и - β в слезной жидкости и VEGF в сыворотке крови, оттекающей от глаз, отражает угнетение локального ангиогенеза при тромбозе вен сетчатки.

4. Анти-VEGF терапия, проводимая на фоне основного медикаментозного комплекса лечения, приводит к снижению концентраций VEGF, TGF- α и - β , нормализации уровня оксида азота и эндотелина-1, что указывает на её антиангиогенный эффект и способность купировать эндотелиальную дисфункцию. Патогенетически обоснована роль анти-VEGF терапии как средства сдерживания и угнетения локального ангиогенеза при лечении пациентов с тромбозом вен сетчатки глаза.

Список литературы

1. Зборовская А.В., Дорохова А.Э., Пилькевич Т.С., Курилюк А.Н. Опыт применения пентосан полисульфата sp 54 у пациента с тромбозом центральной вены сетчатки // Офтальмология. Восточная Европа. 2014. № 2 (21). С. 157-162.
2. Захарова Е.К., Поскачина Т.Р., Назаров А.Н. Ингибитор vegf в комплексном лечении тромбоза центральной вены сетчатки // Экология и здоровье человека на Севере: сборник научных трудов VI Конгресса с международным участием / Под ред. П.Г Петрова. СПб., 2016. С. 183-187.
3. Андрейченко Д.Д., Каменских Т.Г., Андрейченко О.А., Васильева Т.В. Эффективность интравитреального введения озурдекса в лечении тромбоза верхневисочной ветви центральной вены сетчатки // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 5. С. 754-755.

4. Солодовникова Н.Г., Логош М.В. Тромбоз центральной вены сетчатки и гемофтальм при артериальной гипертензии // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. Гродно, 2017. С. 874-877.
5. Тульцева С.Н., Варганова Т.С., Рахманов В.В. Современные направления тромболитической терапии при лечении тромбоза центральной вены сетчатки // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 2. С. 6-14.
6. Berker N., Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion // Acta Ophthalmol. 2008. Vol. 86. P. 245–252
7. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Тещин В.В., Башук В.В. Ультразвуковые критерии течения тромбоза центральной вены сетчатки // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 1 (124). С. 48-51.
8. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С., Чурилов А.В., Иванцова Н.Л. Клиническое основание применения антиангиогенной терапии при тромбозе вен сетчатки глаза у человека // Таврический медико-биологический вестник. 2014. Т. 17, № 4. С. 65-69.
9. Аширматова Х.С. Анализ сопутствующей сосудистой патологии и факторов риска у больных с тромбозами вен сетчатки // Журнал теоретической и клинической медицины. 2016. № 6. С. 102-104.
10. Каменских Т.Г., Нугаева Н.Р., Сумарокова Е.С., Гилева Е.В. Результаты комплексной терапии тромбоза ветвей центральной вены сетчатки, осложненного кистозным макулярным отеком // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6, № 2. С. 20-23.
11. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С., Самарин С.А., Волик С.А. Патофизиологическое обоснование эффективности антиангиогенной терапии при окклюзии вен сетчатки по данным когерентной томографии глаза // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 2. С. 108-114.
12. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С., Иващенко С.Е., Самарин С.А. Эффективность применения анти-vegf терапии у больных с центральным тромбозом вен сетчатки // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. Т. 7, № 2. С. 80-83.