

Использование фибринолитиков в лечении окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей

А.Ю. Баранов, В.В. Бржеский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей являются одной из ведущих причин стойкого снижения зрения, по частоте встречаемости занимая второе место среди сосудистой патологии сетчатки. Острые нарушения кровообращения в венозном русле сетчатки обусловлены тромботическим процессом, сходным по характеру своего развития с венозным тромбозом другой локализации, но имеющим, однако, некоторые особенности, связанные с влиянием местных факторов. Патогенетическое лечение тромбоза ЦВС и ее ветвей направлено на лизис тромба в целях восстановления ретинального кровотока при помощи препаратов из группы фибринолитиков. В настоящее время с этой целью наиболее часто используют тканевой активатор плазминогена и проурокиназу. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о высоком уровне эффективности и безопасности применения данной группы препаратов, однако актуальным вопросом остается выбор конкретного препарата и его дозы, а также способа и сроков введения.

Ключевые слова: окклюзия, центральная вена сетчатки, ветви центральной вены сетчатки, тромбоз, фибринолитики, проурокиназа, тканевой активатор плазминогена, методы интраокулярного введения.

Для цитирования: Баранов А.Ю., Бржеский В.В. Использование фибринолитиков в лечении окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей (обзор литературы) // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 239–243.

ABSTRACT

Thrombolytic agents in the management of central retinal vein and branch retinal vein occlusion: a review

Baranov A.Yu., Brzheskiy V.V.

Saint Petersburg State Medical Pediatric University

Central retinal vein and branch retinal vein occlusions are one of the leading causes of refractory vision loss, ranking the second place among retinal vascular disorders. Acute retinal vein occlusive disorders are associated with the thrombosis. Thrombi of the central retinal vein appear similar in composition and origin to other venous thrombi, but there are some differences, caused by the local factors. Pathogenetic treatment of central retinal vein and branch retinal vein occlusions is directed at the blood clot lysis using thrombolytic drugs in order to restore retinal blood flow. Tissue plasminogen activator and prourokinase are commonly used for this purpose nowadays. Numerous clinical studies have shown the high level of efficacy and safety of this group of medications, but there are some issues of current interest, such as choosing the specific drug, the dose, the injection method and the period of administration.

Key words: occlusion, central retinal vein, branch retinal vein, thrombosis, thrombolytic agents, prourokinase, tissue plasminogen activator, intraocular injection methods.

For citation: Baranov A.Yu., Brzheskiy V.V. Thrombolytic agents in the management of central retinal vein and branch retinal vein occlusion: a review // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 239–243.

В настоящее время патология сетчатки, приводящая к стойкому снижению зрения, слабовидению и инвалидности, является актуальной медико-социальной проблемой. Окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей являются одной из ведущих причин стойкого снижения зрения. Они занимают второе место после диабетической ретинопатии по частоте встречаемости среди сосудистой патологии сетчатки, приводящей к снижению зрительных функций [1]. По данным К.А. Ponto et al. (2015), распространенность острых нарушений кровообращения в венозном русле сетчатки среди людей в возрасте 35–74 лет составляет 4,0 на 1000 человек. Частота встречаемости окклюзий ЦВС составляет 0,8 случая на 1000, тогда как распространенность окклюзии ветвей ЦВС – 3,2 на 1000 [2]. При этом, согласно исследованию С.Н. Тульцевой, проведенному в 2009 г. в Северо-Западном регионе, в 59% случаев данное заболевание

встречается у лиц старше 60 лет, в 39% – в возрастной группе 41–60 лет и только в 2% случаев – у лиц моложе 40 лет. Следует, однако, отметить тенденцию к определенному «омоложению» заболевания: в аналогичном исследовании, проведенном С.Н. Тульцевой в том же регионе в 2000 г., распределение пациентов по возрасту составляло 74%, 25% и 1% соответственно [3]. Данные о заболеваемости в зависимости от пола противоречивы. Так, R. Klein et al. (2000) указывают на отсутствие «полового предпочтения» у данного заболевания, в то время как исследование С.Н. Тульцевой (2010) свидетельствуют о преобладании женщин (60–66%), а данные К.А. Ponto et al. (2015) – о столь же заметном преобладании мужчин (63%) [2–5].

В отличие от артериальных окклюзий [6] расстройства венозного кровообращения сетчатки вследствие присущих венам анатомо-физиологических особенностей обусловлены в основном тромботическим процессом [7]. Тромбоз

центральной вены сетчатки сходен по характеру своего развития с венозным тромбозом другой локализации [8]. Причинами его являются повреждения стенки сосуда и стаз крови, происходящие на фоне дисбаланса свертывающей и противосвертывающей систем крови [3, 9]. Значительную роль в патогенезе данных патологических изменений играют местные факторы. В области сосудистых аркад, а также за решетчатой пластинкой склеры артериальные и венозные сосуды имеют общую адвентицию. В случае атеросклероза стенки артериолы, а также повышенного артериального давления происходит компрессия вены в области артериовенозного перекреста, приводящая к сужению ее просвета и замедлению тока крови. Также возможны возникновение турбулентного тока крови и повреждение эндотелия с последующим формированием тромба [3].

Процесс тромбообразования последовательно проходит три стадии. Первая заключается в прилипании (адгезии) тромбоцитов непосредственно к поврежденному эндотелию или к волокнам коллагена, которые выступают в просвет сосуда после повреждения его эндотелия. На второй стадии происходят скопление (агрегация) кровяных пластинок у места повреждения стенки сосуда и выделение ими ряда биологически активных веществ, в т. ч. сосудосуживающих. В результате просвет пораженного сосуда сужается и перекрывается массой тромбоцитов [10]. Следует отме-

тить, что при лечебном воздействии на первых двух стадиях процесс тромбообразования может быть обратимым [11].

На третьей стадии тромбообразования достаточную силу набирают коагуляционные процессы, в результате которых образуется фибрин, который опутывает тромбоциты, лейкоциты и эритроциты [10]. Затем происходит ретракция кровяного сгустка, и формирование тромба завершается. Третья стадия в химическом отношении уже является необратимой [11]. Через 7–14 дней в тромб начинают внедряться фибробласты, эндотелиальные и воспалительные клетки. В итоге происходит организация тромба – замещение его васкуляризированной соединительной тканью. Мигрировавшие эндотелиальные клетки в это время формируют коллатерали, которые способствуют частичному восстановлению кровотока. Этот процесс занимает от 3 до 8 мес. [9–11].

Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием плазмина, который катализирует протеолитическую деградацию фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Плазмин образуется в результате активации его предшественника плазминогена под действием ряда биологически активных веществ. Различают два пути активации плазминогена: внутренний и внешний. Внутренний механизм осуществляется благодаря плазменным активаторам и активаторам форменных элементов крови. Активация

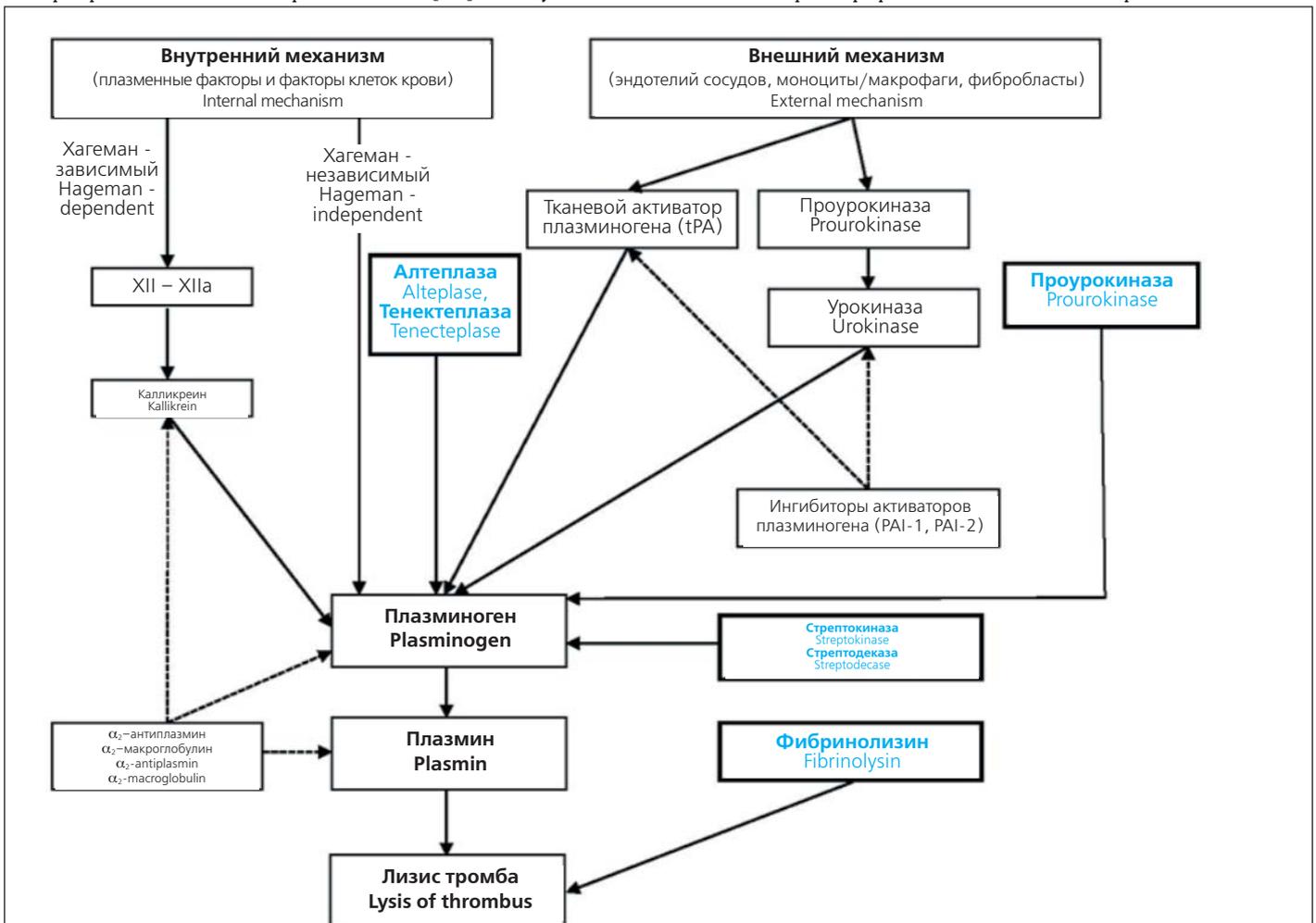


Рис. 1. Схема фибринолиза и влияния некоторых фибринолитических препаратов (по С.А. Волковой, Н.Н. Боровкову, 2013 г., с изменениями): → стимулирующее действие; --> подавляющее действие; PAI-1(2) – Plasminogen activator inhibitor-1(2).
 Fig. 1. A scheme of fibrinolysis and the influence of some fibrinolytic medications on it (S.A. Volkova, N.N. Borovkov, 2013, with changes): → stimulating effect; --> suppressive effect; PAI-1(2) – Plasminogen activator inhibitor-1(2)

плазминогена по внешнему пути осуществляется за счет тканевого активатора плазминогена (tPA), поступающего из эндотелия сосудов, а также урокиназы, синтезируемой фибробластами, моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками (рис. 1) [12, 13].

В настоящее время имеется большое количество отечественных и зарубежных исследований, посвященных патогенетическому лечению тромбозов ЦВС и ее ветвей при помощи фибринолитиков [4, 14–22]. Основной целью применения препаратов данной группы служит лизис тромба, приведшего к окклюзии ЦВС в стволе зрительного нерва или в области решетчатой пластинки склеры, либо ветви ЦВС в области артериовенозного перекреста, что является важнейшим условием восстановления ретинального кровотока. Даже в случаях развития необратимых изменений в сетчатке быстрое восстановление проходимости ЦВС за счет лизиса тромба может предотвратить дальнейшее снижение зрительных функций и развитие осложнений тромбоза [17, 23].

Исходя из патофизиологии развития тромбоза применение препаратов с целью тромболизиса может быть эффективным только в первые 7–14 дней после острого нарушения кровообращения в венозном русле, что подтверждается данными отечественных и зарубежных исследований [3, 9, 14, 24–26]. Вместе с тем фибринолитики при интраокулярном применении даже на поздних сроках после тромбоза в бассейне ЦВС в части случаев способны индуцировать отслойку задней гиалоидной мембраны, что, в свою очередь, способствует уменьшению отека сетчатки и улучшению зрительных функций [22, 27–30].

В зарубежных исследованиях в лечении окклюзий ЦВС и ее ветвей наиболее часто используют препараты уже упомянутого выше тканевого активатора плазминогена (tPA) при разных способах их введения; tPA активируется при связывании с фибрином и индуцирует превращение плазминогена в плазмин, который и расщепляет фибриновый сгусток [13]. Ряд исследований свидетельствуют о высоком уровне эффективности и безопасности этого препарата в лечении тромбозов ЦВС [14, 19–22, 31]. Недостатком tPA при его интраокулярном введении является большой молекулярный вес (70 кДа), что несколько замедляет его трансретинальное проникновение [17]. Кроме того, имеются данные и о его токсическом воздействии на сетчатку, притом усиливающимся при наличии тромбоза ЦВС [32–34].

В практике отечественных офтальмологов при остром нарушении кровоснабжения в венозном русле сетчатки чаще используют препарат рекомбинантной проурокиназы человека [4, 15–18]. Проурокиназа обладает рядом преимуществ по сравнению с препаратами tPA. Так, при применении проурокиназы наблюдается низкий риск ретромбозов (до 5%). К тому же препарат не индуцирует гиперкоагуляцию [35–37]. Кроме того, обладая более низким по сравнению с tPA молекулярным весом (54 кДа), при местном интраокулярном введении проурокиназа быстрее проникает в венозную систему сетчатки [17]. Однако ввиду отсутствия полноценных контролируемых исследований вопрос сравнительной эффективности этих двух фибринолитиков до сих пор остается открытым.

Вместе с тем при системном применении проурокиназа обладает (по сравнению с tPA) и рядом недостатков. Так, было показано, что в терапевтических концентрациях в плазме проурокиназа индуцирует системный фибринолиз, что значительно повышает риск кровотечений [35]. Кроме того, имеются данные и о том, что внутривенное

введение больших доз нативной немодифицированной проурокиназы может повлиять на вероятность активизации и метастазирования опухолей [38–41]. Однако перечисленные нежелательные эффекты проурокиназы проявляются, по всей видимости, только при ее системном применении и достижении терапевтической или более высокой концентрации в плазме крови. Что касается местного применения проурокиназы в офтальмологии, то сведений о подобных эффектах как в литературе, так и в наших клинических наблюдениях пока не обнаружено.

Важно отметить, что в препарате рекомбинантной проурокиназы человека используется не природная проурокиназа, а фермент, относящийся к классу модифицированных проурокиназ с измененным N-концевым рецептор-связывающим доменом [28]. Имеются сведения о том, что эти модифицированные протеазы, в отличие от их природной формы, не связываются с урокиназными рецепторами на поверхности клеток и, следовательно, не участвуют в процессах миграции и ремоделирования тканей, в т. ч. в активизации процесса метастазирования опухолей [28, 38].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования посвящены применению фибринолитиков при тромбозах ЦВС с использованием различных путей введения [4, 9, 15–17, 25, 42–44].

Так, ряд исследований был посвящен анализу эффективности и безопасности системного введения таким больным различных препаратов рассматриваемой группы, в частности, фибринолизина, стрептокиназы, tPA и др. [9, 25, 42–44]. Исследователи отметили повышение остроты зрения пораженного глаза в течение нескольких месяцев, что свидетельствует об эффективности системного применения фибринолитиков. Однако данная методика так и не получила широкого распространения вследствие высокой вероятности развития системных геморрагических осложнений.

В то же время в большинстве современных исследований предпочтение закономерно отдается местному применению фибринолитиков, позволяющему добиться высокой концентрации препарата в зоне локализации тромботического процесса при минимальном риске развития системных побочных эффектов.

В отечественной офтальмологии, как известно, наиболее распространенными методами инъекционного введения ферментов являются субконъюнктивальный, пара- и ретробульбарный [4, 7]. Их преимущество состоит в малой травматичности и высокой доступности для практикующего врача, в т. ч. и в амбулаторном звене офтальмологической помощи. Однако необходимость преодоления ферментом барьера в виде фиброзной капсулы глаза служит причиной недостаточной эффективности рассматриваемых методов и обуславливает необходимость разработки и внедрения в практику альтернативных способов введения ферментных препаратов. При этом особого внимания заслуживают ряд методов подведения лекарственного вещества максимально близко к зоне локализации тромба в венозном русле сетчатки: интравитреальные инъекции, канюлирование ретинальной вены, а также суб- и эпиретинальное его введение [17].

В частности, С.В. Сдобниковой с соавт. (2007) предложен способ лечения тромбоза ЦВС [17], заключающийся в проведении витрэктомии (в т. ч. с пилингом внутренней пограничной мембраны) совместно с канюлированием ретинальной вены. Эта методика позволяет под визуальным контролем ввести тромболитический препарат максимально близко к месту окклюзии, что обеспечивает высо-

кую концентрацию препарата непосредственно в зоне формирования тромба. Кроме того, в ходе этого вмешательства осуществляется механическое воздействие на тромб турбулентным током раствора фибринолитика, что также может привести к его смещению в проксимальном направлении [17]. К недостаткам метода относятся его относительная техническая сложность, а также потребность в дорогостоящем специальном оборудовании (микроманипулятор и микроинжектор) для обеспечения дозированной инфузии препарата. Велик также и риск достаточно серьезных осложнений такой операции: развития гемофтальма в ходе сквозной перфорации сосуда, а также повреждения и отслойки сетчатки [17, 45–49].

Достаточно оригинальным способом интраокулярного введения фибринолитического препарата также является его субретинальная инъекция, осуществляемая из витреальной полости после витрэктомии в сочетании с газожидкостным обменом [17, 30, 50]. Фибринолитик вводят в перипапиллярную область, где таким путем создается депо препарата. В дальнейшем трансневрально и с остаточным кровотоком через ретинальные капилляры происходит постепенное проникновение тромболитика к месту окклюзии. Данный способ введения препарата позволяет достичь его высокой концентрации в зоне тромбоза, однако все же обладает рядом недостатков. К ним, в частности, относятся риск механического повреждения нейроэпителия и нервных волокон в перипапиллярной области при отслаивании сетчатки вводимым препаратом и повышение вероятности проявления ретинотоксического эффекта последнего.

Несколько менее инвазивна методика, включающая проведение субтотальной витрэктомии, выполнение стандартной процедуры газожидкостного обмена и эпиретинальное введение фибринолитика [17, 51–53]. Однако и этот метод оказался не лишенным недостатков, одним из которых явилась большая вероятность проявления токсического эффекта фибринолитика за счет его воздействия в высокой концентрации на макулярную и перипапиллярную области сетчатки [17]. Также в ходе проведения рассматриваемых исследований в ряде случаев были отмечены такие свойственные витреальным хирургическим вмешательствам осложнения, как гемофтальм и формирование эпиретинальных мембран [52, 53].

Также описан способ суперселективного введения раствора фибринолитика в *arteria ophthalmica*. Процедура проводилась под местной анестезией в отделении нейрорадиологии специалистом по катетеризации интракраниальных сосудов. Техника манипуляции заключается в следующем. Через бедренную артерию проводится катетеризация внутренней сонной артерии катетером диаметром 5 Fr, после чего выполняется ангиография для локализации места изгиба *arteria carotis interna*. Затем катетер перемещают в проксимальную экстракраниальную часть внутренней сонной артерии. Далее микрокатетер диаметром 1,8 Fr или 1,5 Fr проводят в устье *arteria ophthalmica* и вновь выполняют ангиографию, чтобы удостовериться в правильности положения микрокатетера, после чего осуществляют медленную инфузию раствора фибринолитика в течение 40 мин. Вся процедура занимает около 1 ч, а после ее завершения пациенту показан строгий постельный режим в течение 12–24 ч. Помимо очевидной технической сложности данной процедуры следует отметить, что в послеоперационном периоде у части пациентов отмечались местные геморрагические осложнения в виде интратретинальных кровоизлияний и гемофтальма [54].

В силу рассмотренных обстоятельств упомянутые методы доставки фибринолитических препаратов к месту локализации тромба так и не получили широкого практического применения.

В настоящее время при лечении окклюзий ЦВС и ее ветвей из методов внутриглазного введения препарата наиболее часто используется техника интравитреальной инъекции фибринолитика (500 МЕ проурокиназы или 50 мкг tPA) через плоскую часть цилиарного тела. В ходе манипуляции на первом этапе проводят эпibuльбарную анестезию и закапывают 5–10% раствор поливидон-йода. Затем инъекционную иглу диаметром 30G или даже тоньше вводят внутрь глаза перпендикулярно склере на отдалении 3,5–4 мм от лимба между зонами прикрепления вертикальной и горизонтальной прямых мышц и инъецируют раствор препарата в стекловидное тело [55]. При использовании этого пути введения препарат диффундирует через внутреннюю пограничную мембрану сетчатки и проникает в венозную систему через капилляры, поврежденные при тромбозе в результате нарушения гематоретинального барьера. Далее, с остаточным венозным кровотоком, препарат достигает места окклюзии ЦВС или ее ветви и вызывает лизис находящегося там тромба. Достоинствами данного метода являются его техническая простота и относительно небольшая травматичность [17, 55, 56]. Однако имеются сведения, что интравитреальное введение фибринолитика может все же привести к развитию геморрагических осложнений и способствовать усилению макулярного отека за счет лизиса мелких вторичных тромбов на уровне ретинальных капилляров с последующим повышением венозного давления (при сохранении окклюзии ЦВС) и усилением экссудации [17]. Кроме того, при любой интравитреальной инъекции существует риск повреждения хрусталика, а также развития эндофтальмита и отслойки сетчатки. Тем не менее описанные осложнения встречаются достаточно редко, и, к тому же, большинство из них может быть предотвращено. В частности, частота развития эндофтальмита после интравитреальных инъекций различных препаратов сегодня не превышает 0,05% [55, 57]. При этом целый ряд отечественных и зарубежных исследователей отмечают высокую эффективность и относительно высокую безопасность данного метода лечения [4, 14–16, 18–23, 56].

В целом необходимо отметить, что применение фибринолитических препаратов в терапии тромбозов ЦВС и ее ветвей является патогенетически оправданным. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют об эффективности и высоком профиле безопасности данной группы лекарственных средств, прежде всего tPA и проурокиназы, при их местном внутриглазном введении. Наиболее эффективным является применение данных препаратов в течение первых 7–14 дней от момента сосудистой катастрофы за счет полного или частичного тромболизиса, однако и в более поздние сроки их использование также может быть оправдано в целях индуцирования отслойки задней гиалоидной мембраны и последующего уменьшения отека сетчатки.

Литература/References

1. Сосновский В.В., Сдобникова С.В. Использование тромболитических препаратов при инвазивных методах лечения окклюзии ретинальных сосудов. Вестник офтальмологии. 2007;5:51-54 [Sosnovskij V.V., Sdobnikova S.V. The use of thrombolytic drugs for invasive ways of retinal vessels occlusion treatment. Journal of ophthalmology. 2007;5:51-54 (in Russ.)].
2. Ponto K.A., Elbaz H., Peto T. et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. J. Thromb. Haemost. 2015;13(7):1254-1263.
3. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: Н-Л, 2010;112 с. [Tultseva S.N., Astahov Yu.S. Retinal vein occlusion (etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment). Saint Petersburg: N-L, 2010;112 p. (in Russ.)].

4. Данилова Л.П., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Современное состояние проблемы тромбоза вен сетчатки: клинико-эпидемиологические аспекты, этиопатогенез, классификация, основные принципы диагностики, лечения и профилактики заболевания. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014;61(3):92-102 [Danilova L.P., Egorov V.V., Smolyakova G.P. Current state of the problem of a retinal vein occlusion: clinical-epidemiological aspects, etiopathogenesis, classification, basic diagnostic principles, treatment and prevention of the disease. *Far East healthcare*. 2014;61(3):92-102 (in Russ.).]
5. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Meuer S.M. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2000;98:133-141.
6. Varma D.D., Cugati S., Lee A.W., Chen C.S. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye*. 2013;27(6):688-697.
7. Терапевтическая офтальмология. Под ред. Краснова М.Л., Шульпиной Н.Б. М.: Медицина, 1985;360 с. [Therapeutic ophthalmology. Ed. Krasnov M.L., Shulpina N.B. M.: Medicine, 1985;360 p. (in Russ.).]
8. Green W.R., Chan C.C., Hutchins G.M., Terry J.M. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981;1(1):27-55.
9. Elman M.J. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1996;94:471-504.
10. Физиология человека. Под ред. Шмидта Р.Ф., Тевса Г. М.: Мир, 1996; 2:313 [Human physiology. Second, completely revised edition. Ed. Schmidt R.F., Tevs G. M.: Mir, 1996; 2:313 (in Russ.).]
11. Фролов В.А. Патологическая физиология. М.: Экономика, 1999;616 с. [Frolov V.A. *Physiopathology*. M.: Economy, 1990;616 p. (in Russ.).]
12. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2013;400 с. [Volkova S.A., Borovkov N.N. *Fundamentals of Clinical Hematology: the study guide*. N. Novgorod: Publisher NizhGMA, 2013;400 p. (in Russ.).]
13. Куприна А.А., Упницкий А.А., Белоусов Ю.Б. Алтеплаза: клиническая фармакология, перспективы применения при остром инфаркте миокарда, фармакоэкономические аспекты. *Фарматека*. 2004;19(20):1-7 [Kuprina A.A., Upnitskiy A.A., Belousov Yu.B. Alteplase: Clinical pharmacology, the prospects for use in acute myocardial infarction, pharmacoeconomic aspects. *Farmateka*. 2004;19(20):1-7 (in Russ.).]
14. Варганова Т.С. Оптимизация патогенетического лечения окклюзии центральной вены сетчатки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 21 с. [Varganova T.S. Pathogenetic treatment of central retinal vein occlusion optimization: *Cand. med. sci. diss. Saint Petersburg*, 2009. 21 p. (in Russ.).]
15. Запужкалов И.В. Способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. Патент РФ № 2337656. 2007 [Zapuskalov I.V. The method of treatment of central retinal vein and branch retinal vein occlusions. *Patent RF № 2337656*. 2007 (in Russ.).]
16. Петрачков Д.В., Кривошеина О.И., Запужкалов И.В. Наш опыт лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей с помощью эфиретинального введения геммазы. *Офтальмохирургия*. 2008;4:32-34 [Petrachkov D.V., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. Our experience in the central retinal vein and branch retinal vein occlusions treatment by epiretinal gemazey injection. *Ophthalmosurgery*. 2008;4:32-34 (in Russ.).]
17. Сдобникова С.В., Сосновский В.В., Сургуз В.К. и др. Способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки. Патент РФ № 2352304. 2007 [Sdobnikova S.V., Sosnovskiy V.V., Surguch V.K. et al. The treatment method of central retinal vein occlusion. *Patent RF, № 2352304*; 2007 (in Russ.).]
18. Credo R.B., Burke S.E. Fibrinolytic mechanism, biochemistry, and preclinical pharmacology of recombinant prourokinase. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1995;6:8-18.
19. Elman M.J., Raden R.Z., Carrigan A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2001;99:219-221.
20. Ghazi N.G., Noureddine B., Haddad R.S. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina*. 2003;23(6):780-784.
21. Lahey J.M., Fong D.S., Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg. Lasers*. 1999;30(6):427-434.
22. Murakami T., Takagi H., Ohashi H. et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(8):1031-1037.
23. Shahid H., Hossain P., Amoaku W.M. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90(5):627-639.
24. Collen D., Stassen J.M., Verstraete M. Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. Effect of molecular form and dose of activator, age of the thrombus, and route of administration. *J. Clin. Invest.* 1983;71(2):368-376.
25. Howden C.G. Successful treatment of case of central retinal vein thrombosis with intravenous fibrinolysis. *Can. Med. Assoc. J.* 1959;81:382-384.
26. Loren M., Garc a Frade L.J., Torrado M.C. Thrombus age and tissue plasminogen activator mediated thrombolysis in rats. *Thromb. Res.* 1989;56(1):67-75.
27. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;2:118-129 [Boyko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2017;2:118-129 (in Russ.).]
28. Шмыков А.В. Индукция задней отслойки стекловидного тела в хирургическом лечении отслойки сетчатки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014;143 с. [Shmykov A.V. Induction of posterior vitreous detachment associated with the surgical treatment of retinal detachment: *Cand. med. sci. diss. M.*, 2014;143 p. (in Russ.).]
29. Scott I.U., VanVeldhuisen P.C., Oden N.L. et al. Baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009;116(3):504-512.
30. Lam H.D., Blumenkranz M.S. Treatment of central retinal vein occlusion by vitrectomy with lysis of vitreopapillary and epipapillary adhesions, subretinal peripapillary tissue plasminogen activator injection, and photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;134(4):609-611.
31. Hattenbach L.O., Friedrich A.C., Lerche R. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29(7):932-940.
32. Chen S.N., Yang T.C., Ho C.L. et al. Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator: case report and literature review. *Ophthalmology*. 2003;110(4):704-708.
33. Oh H.S., Kwon O.W., Chung I. et al. Retinal toxicity of commercial tissue plasminogen activator is mediated by the induction of nitric oxide in the mouse retinal primary cells. *Curr. Eye Res.* 2005;30(4):291-297.
34. Yamamoto T., Kamei M., Kunavisarut P. et al. Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008;46(4):509-514.
35. Pannell R., Li S., Gurewicz V. Highly effective fibrinolysis by a sequential synergistic combination of mini-dose tPA plus low-dose mutant proUK. *PLoS One* 2015;10(3). Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122018>. (Accessed 5 November 2017).
36. Meyer J., Bar F., Barth H. et al. Randomised double-blind trial of recombinant pro-urokinase against streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1989;1:863-868.
37. Weaver W.D., Hartmann J.R., Anderson J.L. et al. New recombinant glycosylated prourokinase for treatment of patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994;24(5): 1242-1248.
38. Староверов И.И., Коткин К.Л. Пулолаза – отечественный тромболитический препарат третьего поколения. Использование при остром инфаркте миокарда. *РМЖ. Кардиология, эндокринология*. 2004;9:538-542 [Staroverov I.I., Kotkin K.L. The use of Puroloza, the domestic third-generation thrombolytic agent, in acute myocardial infarction treatment. *RMJ. Cardiology, Endocrinology*. 2004;9:538-542 (in Russ.).]
39. Andreasen P.A., Kjoller L., Christensen L., Duffy M.J. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int. J. Cancer*. 1997;72(1):1-22.
40. Bekes E.M., Deryugina E.I., Kupriyanova T.A. et al. Activation of pro-uPA is critical for initial escape from the primary tumor and hematogenous dissemination of human carcinoma cells. *Neoplasia*. 2011;13(9):806-821.
41. Moran P., Li W., Fan B. et al. Pro-urokinase-type plasminogen activator is a substrate for hepsin. *J. Biol. Chem.* 2006;281(41):30439-30446.
42. Clifton E.E. Use of plasmin in humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1957;68(1):209-229.
43. Kohner E.M., Pettit J.E., Hamilton A.M. et al. Streptokinase in central retinal vein occlusion: a controlled clinical trial. *Br. J. Med.* 1976;1:550-553.
44. Ottolander C.J., Craandijk A. Treatment of thrombosis of the central retinal vein with streptokinase. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1968;20(3):415-419.
45. Felten N., Junker B., Agostini H., Hansen L.L. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114(4):716-723.
46. Hattenbach L.O., Puchta J., Hilgenberg I. Experimental endoscopic endovascular cannulation: a novel approach to thrombolysis in retinal vessel occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(1):42-46.
47. Hu Y.T., Ma Z.Z., Zhang X.L. et al. Experiment study of infusing tPA in retinal vein for treatment of retinal vein occlusion. *Zhonghua Yan. Ke. Za. Zhi.* 2003;39(11):645-649.
48. Weiss J.N. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;126(1):142-144.
49. Weiss J.N., Bynoe L.A. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2249-2257.
50. Ameri H., Kim J.G., Ratanapakorn T. et al. Intravitreal and subretinal injection of tissue plasminogen activator (tPA) in the treatment of experimentally created retinal vein occlusion in rabbits. *Retina*. 2008;28(2):350-355.
51. Петрачков Д.В. Новый комплексный способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. *Биолетень сибирской медицины*. 2008;1:99-101 [Petrachkov D. V. Treatment of thrombosis of central retinal vein and branch retinal vein: the new integrated method. *Bulletin of the Siberian medicine*. 2008;1:99-101 (in Russ.).]
52. Christodoulakis E.V., Tsilimbaris M.K. The role of vitrectomy assisted rt-PA injection for the management of branch retinal vein occlusion: case report. *Semin Ophthalmol.* 2007;22(2):89-93.
53. Christodoulakis E.V., Tsilimbaris M.K. Post-vitrectomy tissue plasminogen activator injection for central retinal vein occlusion. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*. 2008;39(3):252-256.
54. Paques M., Vall e J.N., Herbreteau D. et al. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84:1387-1391.
55. Avery R.L., Bakri S.J., Blumenkranz M.S. et al. Intravitreal injection technique and monitoring. Updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014;34(12):1-18.
56. Крылова А.А., Хороших Ю.И., Запужкалов И.В., Кривошеина О.И. Современные тенденции хирургического лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;28(4):8-14 [Krylova A.A., Khoroshikh Yu.I., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Modern trends in surgical treatment of central retinal vein and branch retinal vein thrombosis. *Siberian Medical Journal*. 2013;28(4):8-14 (in Russ.).]
57. Nentwich M.M., Ta C.N., Kreutzer T.C. et al. Incidence of postoperative endophthalmitis from 1990 to 2009 using povidone-iodine but no intracameral antibiotics at a single academic institution. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015;41(1):58-66.

Сведения об авторах: Баранов Андрей Юрьевич – врач-офтальмолог; Бржеский Владимир Всеволодович – д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. **Контактная информация:** Баранов Андрей Юрьевич, e-mail: homeandrey@rambler.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 05.09.2017.**

About the authors: Andrei Yu. Baranov – ophthalmologist; Vladimir V. Brzheshky – professor. Saint Petersburg State Medical Pediatric University, 2, Lithuanian Str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. **Contact information:** Andrei Yu. Baranov, e-mail: homeandrey@rambler.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 05.09.2017.**