



СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ

© Тульцева С. Н.¹, Варганова Т. С.², Рахманов В. В.¹

¹ Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

² Городской офтальмологический центр (ГМПБ № 2), Санкт-Петербург

✧ **Исследование, выполненное на большом клиническом материале, доказывает высокую эффективность однократного интравитриального введения препарата рТАП (Актилизе) в дозе 50 мкг при лечении больных с тромбозом вен сетчатки давностью не более 7 суток от первых признаков заболевания. Наилучший эффект наблюдается при комбинации данного лечения с использованием эндотелиопротектора Вессел дуэ ф. Указанная терапия приводит к быстрой реканализации тромбированной вены, быстрому рассасыванию интравитреальных кровоизлияний и частичной резорбции макулярного отека.**

✧ **Ключевые слова:** тромбоз центральной вены сетчатки, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, Вессел дуэ ф.

Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени не существует единого мнения о патогенезе окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС). Результаты гистологического анализа свидетельствуют, что при этом заболевании основным провоцирующим тромбоз фактором является механическое сдавление ЦВС склерозированной артерией в области решетчатой пластинки. Длительная компрессия в этой зоне приводит к нарушению кровотока (замедление, появление турбулентности), а также к трофическим изменениям венозной стенки. Тромбоз в этой ситуации формируется вторично, но играет ведущую роль в развитии полной клинической картины заболевания [13]. Однако считать нарушение кровообращения вен сетчатки осложнением (или проявлением) атеросклероза и гипертонической болезни нельзя. Ведь иногда окклюзия наблюдается у молодых людей без системной сосудистой патологии, да и у лиц пожилого возраста частота встречаемости тромбоза ЦВС составляет около 2,14 на 1000 человек. Риск развития тромбоза ЦВС значительно возрастает при наличии врожденной или приобретенной тромбофилии, повышенной вязкости крови, гиперхолестеринемии и гипергомоцистеинемии [3, 5, 9].

Все перечисленные выше состояния приводят к дисбалансу между тромбогенными и атромбогенными эндотелиальными факторами, что в конечном счете и приводит к появлению общей (или местной) гиперкоагуляции, часто сочетающейся с гипофибринолизом и внутрисосудистой активацией тромбоцитов. Именно

от этого зависит форма заболевания (ишемический или неишемический тромбоз), а также его исход.

Существуют разные стратегии лечения тромбоза ЦВС в остром периоде. Одним направлением является хирургическое вмешательство, направленное на декомпрессию вены (радиальная нейротомия зрительного нерва) [10, 14, 15, 16]. Другое — фибринолиз. Наиболее изученным и перспективным является, конечно, фибринолитическая терапия. В настоящее время с целью тромболитического действия используют препараты, созданные с помощью генной инженерии, применение которых, по сути, можно назвать заместительной терапией, так как они компенсируют нехватку собственных активаторов плазминогена [6, 7, 8].

Известно, что естественный фибринолиз осуществляется плазмином при его превращении из плазминогена под влиянием активаторов. Активность фибринолитической системы регулируется в значительной мере за счет строгого равновесия между активаторами плазминогена, основным из которых является тканевой активатор (ТАП), и их ингибиторами, в первую очередь ингибитором тканевого активатора плазминогена I типа (РАI-I), который является ключевым компонентом всей системы фибринолиза [1].

При тромбозе ЦВС очень часто наблюдается снижение активности ТАП и резкое увеличение активности РАI-I [3]. Основными причинами этого является нарушение секреторной способности эндотелия [1]. Медикаментозная коррекция в данной ситуации должна заключаться в введении ре-

комбинантных аналогов активаторов плазминогена (рТАП) и использовании эндотелиопротекторов, восстанавливающих функцию эндотелиоцитов.

Среди тромболитиков наиболее изученным в офтальмологии является рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (Актилизе). Препарат имеет ряд преимуществ: не вызывает общей и местной реакции организма; при введении в стекловидное тело активирует только локальный фибринолиз; обладает высокой специфичностью к субстрату; не оказывает токсического воздействия на внутриглазные структуры при интравитреальном введении в дозе, не превышающей 50 мкг [4]. Именно это, по нашему мнению, определяет перспективность использования рТАП в лечении больных с тромбозом ретинальных вен.

Важный вопрос медикаментозного тромболитика — это способ введения препарата. Внутривенное капельное введение сопряжено с применением относительно больших доз тромболитиков и риском развития геморрагических осложнений [7]. Актуальным является введение в клиническую практику методик, позволяющих обеспечить селективное введение препарата непосредственно к месту закупорки ретинального сосуда. Это позволит увеличить процент успешной реканализации и уменьшить риск развития системных осложнений.

В зарубежной литературе имеются немногочисленные публикации о введении препарата рТАП через микрокатетер непосредственно в место окклюзии ретинальной вены [5]. Данный метод пока не нашел широкого применения, так как является достаточно сложным в исполнении и связан с высоким риском развития таких осложнений, как отслойка сетчатки и кровоизлияние в стекловидное тело [17].

Более простым, но не менее эффективным, на наш взгляд, является интравитреальный способ введения лекарственного вещества. В условиях тромбоза, когда наблюдается нарушение гематоретинального барьера, возможно проникновение тромболитического препарата в сосудистое русло из окружающей среды, которой и является стекловидное тело. Немногочисленные исследования, выполненные в этом направлении, свидетельствуют о положительном влиянии интравитреальных инъекций рТАП на течение тромбоза ЦВС [11, 12]. Однако результаты лечения, представленные в литературе, не дают четкого представления о показаниях, противопоказаниях, а также оптимальных сроках начала лечения.

Своевременно выполненный тромболитис приводит к быстрому улучшению зрительных функций, предотвращает развитие дистрофических изменений сетчатки, вызываемых длительной гипоксией, но при наличии дисфункции эндотелия сохраняется риск развития ретромбоза.

Предупредить развитие сосудистых заболеваний и их осложнений, а также ускорить процесс реабилитации при их возникновении можно, лишь используя препараты, прямо или опосредованно восстанавливающие функцию эндотелиальных клеток сосудов.

В современной литературе выделяют несколько направлений фармакологической коррекции дисфункции эндотелия: влияние на синтез эндотелиальных факторов, уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами, уменьшение действия повреждающих факторов [2]. Всем этим направлениям соответствует препарат из группы гепариноидов Вессел дуэ ф (сулодексид).

Гепариноиды благодаря своему двухкомпонентному составу, содержащему высокоподвижную фракцию гепарина и дерматана сульфата, обладают комплексным антикоагулянтным действием. Двойной механизм антитромботического действия препарата Вессел дуэ ф заключается в замедлении образования тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инактивировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматансульфата) [2].

Из всех отмеченных выше свойств этого препарата следует еще раз подчеркнуть его фибринолитическое действие, которое заключается в повышении уровня тканевого активатора плазминогена в крови и снижении содержания в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена. Это свойство Вессел дуэ ф, при сочетанном применении с препаратом рТАП, позволяет использовать минимальную дозу тромболитика.

Учитывая отсутствие опыта применения препарата рТАП для лечения больных с окклюзией вен сетчатки в нашей стране, а также отсутствие опыта использования этого препарата в комбинации с Вессел дуэ ф в мировой практике, нами было решено выполнить исследовательскую работу, позволяющую дать оценку данным методам лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 104 пациента с тромбозом ЦВС, проходивших курс лечения в ГМПБ № 2 Санкт-Петербурга в период с 2001 по 2008 гг. (46 мужчин и 58 женщин). Возраст больных в среднем составлял $57,4 \pm 1,2$ года. Критерием отбора являлась давность заболевания. Учитывая показания к тромболитической терапии, группы формировались из лиц, у которых от первых клинических проявлений тромбоза ЦВС проходило не более 14 дней.

Таблица 1

Общая характеристика больных с тромбозом центральной вены сетчатки

Группа	n	пол		Возраст (годы) (M + m)	Давность заболевания (дни)			Тип окклюзии	
		М	Ж		до 3 (n)	4–7 (n)	8–14 (n)	Ишемический (n)	Неишемический (n)
I	52	24	28	(56,1 ± 1,1)	14	19	19	22	30
					(6,13 ± 0,47)				
II	52	22	30	(57,4 ± 1,2)	17	20	15	24	28
					(5,73 ± 0,44)				

В зависимости от вида получаемой терапии, больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 52 пациента, которым наряду с осмотерапией и местным применением кортикостероидов по определенной схеме применялся Вессел дуэ ф. Вторую группу (52 человека) составили пациенты, получавшие Вессел дуэ ф, дегидратационную терапию и лечение препаратом Актилизе (рТАП). Тромболитик вводился однократно интравитреально в дозе 50 мкг.

По возрасту, полу, давности заболевания и типам окклюзии вен сетчатки группы были однородными (табл. 1).

В план обследования нами было включено следующее:

- визометрия без коррекции и с оптимальной коррекцией (ежедневно во время лечения и ежемесячно в течение 6 последующих месяцев) выполнялась с помощью проектора знаков “Zeiss” (Германия);
- офтальмоскопия (ежедневно во время лечения и ежемесячно в течение 6 последующих месяцев) осуществлялась с помощью электроофтальмоскопа ОР-2М «ЗОМЗ» (Россия);
- биомикроскопия оптических сред, которую проводили с помощью щелевой лампы “Zeiss” (Германия) при 5–16-кратном увеличении. С помощью асферической линзы +60 Дптр выполнялась бимикроскопия сетчатки;
- фоторегистрация картины глазного дна до и после лечения, через 6 месяцев с помощью фундускамеры RC-310 “Zeiss” (Германия), 400, 600;
- периметрия (в том числе компьютерная) до лечения, после курса терапии и через 1–6 месяцев с помощью периграфа «Периком», Оптимед (Россия) и компьютерного анализатора поля зрения “Humphrey” (США), программа 30-2;
- тонометрия (внутриглазное давление измеряли всем пациентам в день поступления в стационар методом аппланационной тонометрии тонометром Маклакова весом 10,0 г по общепринятой методике);
- флюоресцентная ангиография выполнялась до лечения, через 1 и 6 месяцев после него по стандарт-

ной методике с целью определения типа тромбоза и степени ишемии макулярной зоны. Использовали флюоресцеин натрия 10 % («флюоресцит» Alcon, США) для внутривенных инъекций;

- оптическая когерентная томография (ОКТ). Состояние сетчатки в макулярной зоне до и после лечения оценивалось с помощью оптического когерентного томографа модели Stratus 3000 OCT 3 “Zeiss” (Германия) с использованием программы анализа толщины срезов;
- лабораторная диагностика с целью оценки функционального состояния гемостаза (определение времени свертывания крови, длительности кровотечения, Международного Нормализованного Отношения (МНО), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового индекса (ПИ), тромбинового времени, содержания фибриногена) до лечения и после курса терапии;
- определение концентрации ТАП в плазме иммуноферментным методом на микропланшетном ридере Elx 800 (США) до начала лечения и после курса терапии в лаборатории МСЧ № 122 и в лаборатории СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;
- определение активности PAI-I в плазме до начала лечения и после курса терапии коагулометрическим методом хромогенных субстратов на коагулометре Systex CA 540 (Япония) в лаборатории СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Формы выпуска и схемы назначений используемых препаратов

Вессел дуэ ф (Alfa Wassermann, Италия) выпускается в виде раствора для инъекций: упаковка содержит 10 ампул из темного прозрачного стекла с раствором препарата по 600 ЛЕ/2 мл и капсул для перорального применения: упаковка содержит 2 блистера по 25 капсул в каждом, в каждой капсуле — 250 ЛЕ (липопротеинлипазосвобождающие единицы). Препарат зарегистрирован в России с 1994 года.

В I и в II группах наблюдений Вессел дуэ ф применялся с 1–2-го дня госпитализации по следующей схеме: 10 внутримышечных инъекций (600 ЛЕ

Динамика средней остроты зрения и ее различия в группах в зависимости от срока наблюдения ($M \pm m$)

Тип окклюзии	Группы	Сроки лечения			
		До	10 дней	1 месяц	6 месяцев
неишемический	I	0,19 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,38 ± 0,03	0,47 ± 0,03
	II	0,18 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,5 ± 0,03	0,63 ± 0,03
		p = 0,80*	p = 0,03**	p = 0,02*	p = 0,02*
ишемический	I	0,05 ± 0,006	0,08 ± 0,007	0,13 ± 0,01	0,18 ± 0,02
	II	0,04 ± 0,006	0,12 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,31 ± 0,03
		p = 0,76*	p = 0,02**	p = 0,02*	p = 0,01*

* значение p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок

** значение p для критерия U Манна–Уитни

в сутки) с последующим переходом на пероральный прием по одной капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день в течение 70 дней.

Во II группе наряду с этим выполнялось интравитреальное введение тканевого активатора плазминогена. Это делалось, по возможности, в наикратчайший срок, так как, по данным литературы, лучший тромболитический эффект наблюдается при условии начала лечения в сроки от 1 до 7 дней.

Актилизе (рТАП) (Boehringer Ingelheim, Австрия), зарегистрирован в России с 1990 года, выпускается во флаконах, содержащих 50 мг лиофилизированного порошка. Упаковка также содержит флакон стерильной воды для инъекций 50 мл.

Для интравитреальных инъекций 5 мг вещества разводили стерильным физиологическим раствором так, чтобы в 0,1 мл содержалось 50 мкг.

Техника интравитреальной инъекции была следующей: в условиях операционной под контролем микроскопа после эпibuльбарной анестезии раствором инокаина (оксибупрокаин 0,4 %) выполнялся парацентез роговицы и из передней камеры глаза выпускалось 0,1 мл влаги с целью профилактики транзиторной офтальмогипертензии. В 4–5 мм от лимба в нижне-наружном квадранте выполнялся прокол склеры и в полость стекловидного тела с помощью инсулинового шприца вводилось 50 мкг рТАП в объеме 0,1 мл. С целью профилактики инфекционных осложнений после интравитреальной инъекции под конъюнктиву вводилось 0,3 мл гентамицина. В последующие 7 дней назначался антибиотик в виде глазных капель.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программного пакета (SPSS 11.0.1). Проводилось вычисление среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m), критерия Ливена (для оценки равенства дисперсий анализируемых выборок), критерий нормальности Колмогорова–Смирнова (для оценки

нормальности распределения). Для вычисления достоверных различий между сравниваемыми группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок (при неравенстве дисперсий сравниваемых выборок — критерий U Манна–Уитни). Для вычисления достоверности различий в группах до и после лечения использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (при неравенстве дисперсий сравниваемых выборок критерий T Вилкоксона). Различия исследуемых показателей считали достоверными при 95 % уровне значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность лечения оценивали по изменению зрительных функций (острота зрения и поле зрения), динамики офтальмоскопической картины, данных ФАГ, оптической когерентной томографии, показателей плазменного звена гемостаза.

Достоверной разницы между средними показателями остроты зрения в группах наблюдения до начала лечения выявлено не было ($p > 0,05$ для t-критерия Стьюдента для независимых выборок). Исходная острота зрения у пациентов I группы в среднем составила $0,05 \pm 0,006$ (здесь и далее $M \pm m$) при ишемическом и $0,19 \pm 0,02$ при неишемическом типе окклюзии. Во II группе эти цифры составляли $0,04 \pm 0,006$ и $0,18 \pm 0,02$ соответственно. Это позволило считать группы однородными. К концу курса терапии в обеих группах отмечалось достоверное увеличение остроты зрения (табл. 2).

У I группы пациентов острота зрения повышалась медленно, равномерно в течение всего периода наблюдения. В среднем, за 6 месяцев острота зрения пациентов с ишемическим тромбозом ЦВС возросла до $0,18 \pm 0,02$, а при неишемическом тромбозе — до $0,47 \pm 0,03$.

Центральное зрение пациентов II группы улучшалось непосредственно на следующий день после интравитреального введения рТАП в среднем

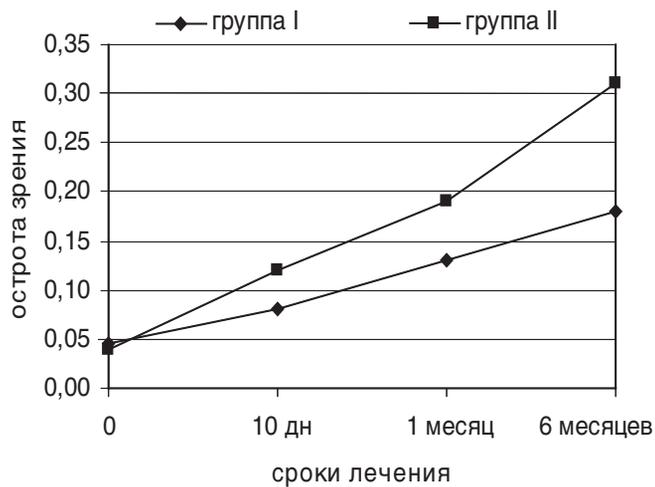


Рис. 1. Динамика остроты зрения у пациентов с ишемическим типом окклюзии

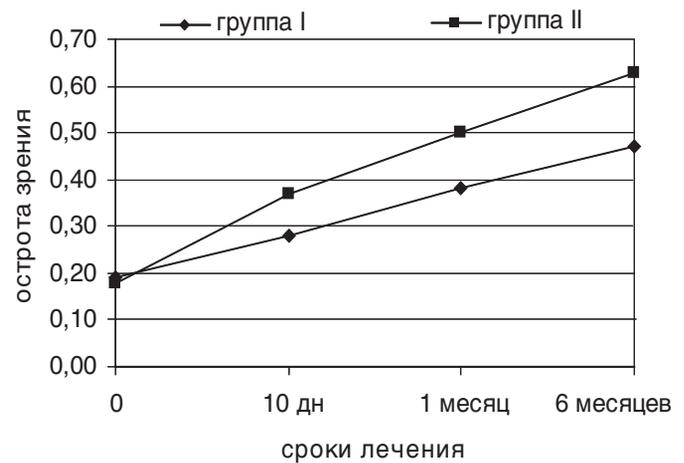


Рис. 2. Динамика остроты зрения у пациентов с неишемическим типом окклюзии

на $0,08 \pm 0,01$ при ишемическом типе тромбоза и на $0,19 \pm 0,02$ при неишемическом типе тромбоза ЦВС, а к концу периода наблюдения средние показатели остроты зрения составляли $0,31 \pm 0,03$ и $0,63 \pm 0,03$ соответственно.

Разница между исходными и полученными после лечения данными в обеих группах, а также между группами в равные сроки наблюдения являлась статистически достоверной ($p < 0,05$). Ни в одном случае не наблюдалось ухудшения или отсутствия положительной динамики функций глаза (рис. 1, 2).

После предварительной проверки однородности дисперсий проводилось множественное сравнение средних значений остроты зрения в группах в зависимости от сроков начала лечения (однофакторная ANOVA, метод Шефе). Доказано, что время начала лечения значительно влияет на динамику остроты зрения.

Анализ полученных данных показал, что через месяц после лечения наиболее высокие показатели остроты зрения в обеих группах отмечались у пациентов с неишемическим типом тромбоза при условии начала лечения в первые 3 дня от начала болезни ($p = 0,002$ для t-критерия Стьюдента для независимых выборок). При этом у пациентов из II группы острота зрения была выше, чем у пациентов I группы ($p = 0,005$ для t-критерия Стьюдента для независимых выборок), что, по-видимому, связано с повышением не только общей, но и местной фибринолитической активности.

С помощью компьютерной периметрии удалось получить не только качественную, но и количественную характеристику световой чувствительности сетчатки в каждой точке исследования в дБ. В I группе площадь центральной скотомы к концу лечения уменьшалась в 56 % случаев. Через 6 месяцев абсолютные скотомы в 15 % случаев стано-

вились относительными, относительные — в 9 % исчезали совсем, повышалась светочувствительность сетчатки в области фовеа. Во II группе уже через 10 дней в 85 % случаев отмечалось уменьшение размеров и плотности скотом. Через 6 месяцев у 15 % больных скотомы исчезали, восстанавливалась светочувствительность сетчатки в области центральной ямки.

У пациентов I группы изменения офтальмологической картины отмечались через месяц после лечения: частично рассасывались кровоизлияния, уменьшалось количество ватообразных очагов. Диффузный макулярный отек сохранялся 43,3 % случаев у пациентов с неишемическим типом окклюзии ЦВС и в 76,3 % — случаев у пациентов с ишемическим типом тромбоза. Кистозная макулопатия выявлялась в 10,1 % и в 22,7 % соответственно.

К концу 6-го месяца наблюдалась некоторая положительная динамика. Диффузный макулярный отек сохранялся лишь у 20,1 % (неишемический тромбоз) и у 54,5 % (ишемический тромбоз) больных. Кистозная макулопатия — в 6,7 % и 18,2 % случаев соответственно. У 27 % пациентов появились шунты между височными сосудистыми аркадами и оптикоцилиарные шунты. В 18 % случаев при ишемическом типе окклюзии развились осложнения, связанные с неоваскуляризацией. Все это подтверждает наличие длительного венозного застоя у этой группы больных.

У подавляющего большинства пациентов II группы (67 % случаев) улучшение офтальмоскопической картины наблюдалось уже на 10-й день. Через сутки после интравитреальной инъекции рТАП уменьшался отек сетчатки, частично рассасывались интратретинальные кровоизлияния, что и объясняло повышение остроты зрения.

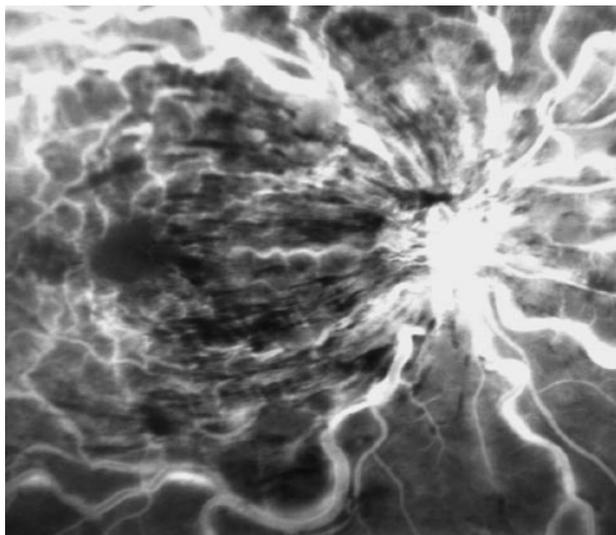


Рис. 3. Ишемический тромбоз ЦВС (до лечения)

Вены извиты, калибр увеличен; в бассейне верхних ветвей ЦВС капилляры расширены, в нижних — капиллярная перфузия отсутствует; выражен отек сетчатки

Через месяц наблюдения отмечалось восстановление проходимости вен, геморрагии частично подвергались резорбции, значительно уменьшался отек сетчатки, сокращалось количество ватообразных очагов. Умеренный диффузный макулярный отек сохранялся в 70,8 % (ишемический тромбоз) и 32,1 % (неишемический тромбоз) случаев, кистозный — в 12,5 % и 2,5 % случаев соответственно.

К концу периода наблюдения в 12,5 % (ишемический тромбоз) и 7,1 % (неишемический тромбоз) случаев на глазном дне выявлялись коллатерали. Диффузный отек сетчатки в макулярной зоне сохранялся в 22,1 % (ишемический тромбоз) и 10,7 % (неишемический тромбоз) случаев, а кистозная макулопатия — в 4,2 % случаев. У пациентов с ишемическим тромбозом ЦВС в 8,3 % определялась неоваскуляризация на ДЗН, а в 4,2 % случаев — в заднем полюсе.

Двух- и трехэтапное выполнение флюоресцентной ангиографии глазного дна позволило оценить сроки восстановления кровотока в пораженном сосуде.

У пациентов из I группы кровотоки заметно улучшались уже через три месяца после лечения. В большинстве случаев к концу 6-го месяца ретинальные вены были полностью проходимы. Однако наличие коллатералей, шунтов, а также длительно существующий макулярный отек свидетельствовал о том, что венозный застой сохранялся достаточно долго.

У всех больных II группы отмечалось частичное восстановление венозного кровотока при полной окклюзии и улучшение кровотока при частичной окклюзии вен сетчатки уже через месяц после лечения. Определялось значительное уменьшение площади неперфузируемых зон (рис. 3, 4).

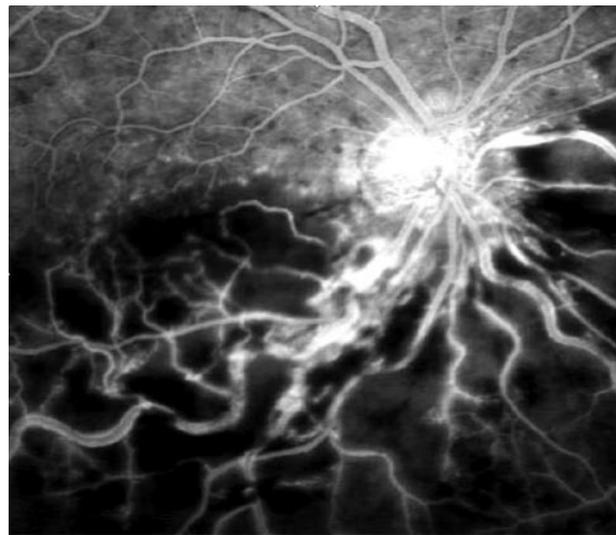


Рис. 4. Ишемический тромбоз ЦВС (21-й день заболевания)

Пройодимость верхних ветвей ЦВС полностью восстановлена, нижних — восстановилась частично; четко определяются границы зон ишемии, отек сетчатки уменьшился

ОКТ — высокоинформативный бесконтактный неинвазивный метод диагностики патологических изменений сетчатки, с помощью которого возможно установить особенности течения тромбоза ретинальных вен, прежде всего у пациентов с отеком сетчатки в макулярной области. Наряду с ФАГ, оценка состояния макулы позволила с большей точностью оценить эффективность проводимой терапии.

Сравнение средних показателей толщины сетчатки в центральной зоне показало отсутствие различий ($p > 0,05$) в группах до лечения. Так, при ишемическом типе окклюзии у пациентов I и II групп средняя толщина сетчатки в макулярной области составила соответственно $755,7 \pm 19,7$ микрон и $756,1 \pm 13,6$ микрон ($p = 0,98$ для t -критерия Стьюдента для независимых выборок), а при неишемическом типе — $443,6 \pm 27,1$ микрон и $460,3 \pm 16,8$ микрон ($p = 0,59$ для t -критерия Стьюдента для независимых выборок). После начала лечения в обеих группах эти показатели стали уменьшаться, и к концу лечения отмечалась достоверная разница толщины сетчатки в макулярной области (табл. 3).

После лечения различия средних показателей толщины сетчатки в макулярной зоне между группами были статистически значимы как у пациентов с ишемическим ($p \leq 0,001$ для критерия U Манна—Уитни), так и с неишемическим ($p \leq 0,001$ для t -критерия Стьюдента для независимых выборок) типами окклюзии.

Следует отметить, что наилучший эффект наблюдался при условии начала лечения не позднее 7 дней от развития заболевания.

Таблица 3

Средняя толщина сетчатки у пациентов с тромбозами ЦВС в центральной зоне по данным ОКТ (микрон)

Тип окклюзии	Группы	n	До лечения ($M \pm m$)	После лечения ($M \pm m$)
ишемический	I	22	755,7 \pm 19,7	379,8 \pm 5,19
			$p \leq 0,001^*$	
	II	24	756,1 \pm 13,6	290,3 \pm 12,1
			$p \leq 0,001^*$	
неишемический	I	30	443,6 \pm 27,1	260,3 \pm 10,8
			$p \leq 0,001^{**}$	
	II	28	460,3 \pm 16,8	195,2 \pm 5,5
			$p \leq 0,001^{**}$	
* значения p для критерия Т Вилкоксона				
** значения p для t-критерия Стьюдента для зависимых выборок				

Таблица 4

Изменения показателей системы гемостаза у пациентов I и II групп до и после лечения

Показатели коагулограммы	До лечения ($M \pm m$)	После лечения ($M \pm m$)
АПТВ, с	42,76 \pm 0,73	37,66 \pm 0,69
		$p = 0,001^*$
МНО	0,92 \pm 0,01	1,06 \pm 0,1
		$p = 0,001^*$
Тромбиновое время, с	20,56 \pm 0,17	21,29 \pm 0,11
		$p = 0,002^*$
Фибриноген, г/л	3,78 \pm 0,07	3,07 \pm 0,08
		$p = 0,001^*$
* значение p для критерия Т Вилкоксона		

Показатели плазмокоагуляционного звена системы гемостаза.

До и после лечения значимых различий оцениваемых показателей в обеих группах больных найдено не было ($p > 0,05$), что можно объяснить общим действием Вессел дуэ ф и отсутствием системного действия рТАП при местном введении. В коагулограмме больных с тромбозом вен сетчатки выявлено повышение коагуляционной активности, повышение уровня фибриногена, снижение фибринолитической активности.

До лечения в 34,3 % случаев было выявлено ускорение АПТВ, в 19 % — снижение МНО, повышение уровня фибриногена в 29,4 %, а ускорение тромбинового времени в 6,7 % случаев, что подтверждает высокий риск тромбообразования у этой категории больных.

Через месяц после лечения у пациентов I и II групп статистически достоверно отмечалась повышение показателей МНО и тромбинового времени у всех пациентов, ускорение АПТВ выявлялось в 8,7 %, а гиперфибриногенемия — в 17,6 % случаев (табл. 4).

Таким образом, на фоне проводимой терапии у пациентов I и II групп выявлено снижение коагуляционной активности, отмечена тенденция к снижению уровня фибриногена.

Из анализа полученных результатов можно сделать вывод о том, что у этой категории больных риск ретромбоза в значительной степени снижается.

При оценке концентрации ТАП в плазме крови иммуноферментным методом у больных с тромбозами вен сетчатки I и II групп до начала лечения было выявлено изменение его уровня в крови в 37,7 % случаев. При этом его недостаток отмечался в 12,5 % ($0,58 \pm 0,06$ нг/мл), а увеличение концентрации — в 25,2 % ($16,36 \pm 1,73$ нг/мл). Избыточная концентрация тканевого активатора плазминогена преимущественно выявлялась у лиц с тромбозом, протекающим по ишемическому типу, и была расценена нами как часть компенсаторной реакции на гиперкоагуляцию (рис. 5).

По окончании курса лечения у пациентов обеих групп в 87,5 % случаев уровень ТАП в плазме крови в среднем составлял $6,42 \pm 1,04$ нг/мл, что соответствует норме. В 12,5 % случаев — отмеча-

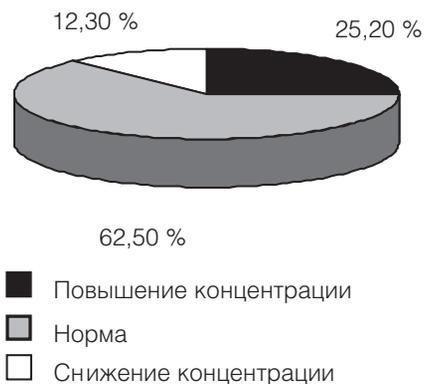


Рис. 5. Распределение больных I–II групп в зависимости от изменений концентрации ТАП в плазме крови до лечения

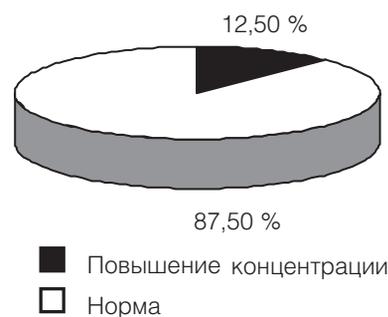


Рис. 7. Распределение больных I–II групп в зависимости от изменений концентрации ТАП в плазме крови после лечения

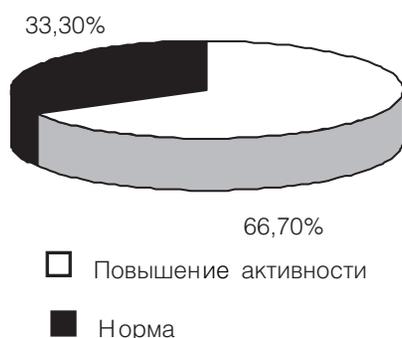


Рис. 6. Распределение больных I–II групп в зависимости от изменений активности PAI-I в плазме крови до лечения

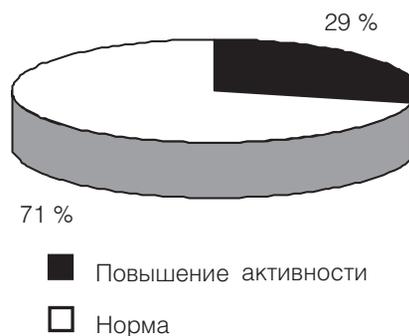


Рис. 8. Распределение больных I–II групп в зависимости от изменений активности PAI-I в плазме крови после лечения

лось повышение концентрации ТАП в плазме крови ($13,04 \pm 0,36$ нг/мл). Ни в одном случае не регистрировалось снижение концентрации ТАП (рис. 7).

Активность PAI-I в 71 % случаев составляла в среднем $2,57 \pm 0,25$ IU/ml, что соответствует норме, а в 29 % повышалась до $3,74 \pm 0,22$ IU/ml (рис. 8). Различия показателей до и после лечения статистически значимы ($p = 0,001$ для t-критерия Стьюдента для зависимых выборок).

Результаты наших исследований доказывают целесообразность использования эндотелиопротектора Вессел дуэ ф при лечении тромбоза вен сетчатки, так как он увеличивает общую фибринолитическую активность плазмы крови, однако использовать этот препарат в качестве монотерапии можно рекомендовать только при лечении ишемических тромбозов ЦВС с изначально высокой остротой зрения. При тяжелых формах заболевания данный вид лечения представляется малоэффективным ввиду того, что максимальный терапевтический эффект наблюдается лишь через 2,5–3 месяца. Для быстрой активации внутриглазного фибринолиза необходимо сочетать данную терапию с местным введением тромболитика Актилизе (рТАП). Своевременно начатое лечение (3–7-е сутки от начала заболевания) приводит к быстрому улучшению зрения, уменьшению отека сетчатки, восстановлению кровотока в тромбированной вене, снижению риска развития осложнений.

Указанные препараты хорошо переносятся больными, не вызывают каких-либо побочных и аллергических реакций в указанных дозировках.

ВЫВОДЫ

1. Однократное интравитреальное введение 50 мкг рТАП в сочетании с применением Вессел дуэ ф (по схеме) у пациентов с тромбозами ЦВС способствует быстрому восстановлению зрительных функций.
2. Наибольшая эффективность используемой схемы лечения отмечается при начале лечения в первые 7 суток заболевания.
3. На фоне проводимой терапии улучшаются показатели плазмокоагуляционного звена системы гемостаза, повышается общая и местная фибринолитическая активность, что способствует быстрому восстановлению кровотока в тромбированной вене и снижению риска возникновения ретромбоза.
4. Зрительные функции пациентов, получавших рТАП и Вессел дуэ ф, статистически более высокие, чем у пациентов, получавших только Вессел дуэ Ф.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве патогенетического лечения больных с тромбозами вен сетчатки может быть рекомендовано интравитреальное введение рекомбинантного

- тканевого активатора плазминогена в дозе 50 мкг однократно в сочетании с внутримышечными инъекциями Вессел дуэ ф (сулодексид) по 600 ЛЕ/2 мл (1 ампула) в день в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 250 ЛЕ (одна капсула) 2 раза в день в течение 1,5 месяцев.
2. Прогностически более значимо начинать терапию не позднее 7-х суток от начала заболевания.
 3. Использование препарата Вессел дуэ ф как монотерапии может быть рекомендовано при лечении окклюзии вен сетчатки неишемического типа, а также всем больным, перенесшим эту острую сосудистую патологию, с целью предупреждения ретромбозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 4–38.
2. Светухин А. М., Баркаган З. С. Сулодексид — механизмы действия и опыт клинического применения. — М., 2000. — 199 с.
3. Танковский В. Э. Тромбоз вен сетчатки. — М., 2000. — 263 с.
4. Тульцева С. Н. Лечение внутриглазных кровоизлияний и фибриновых экссудатов рекомбинантным тканевым активатором плазминогена // Дис. ... канд. мед. наук. — С.-Петербург, 1995. — 116 с.
5. Berker N., Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion // Acta Ophthalmol. — 2008. — Vol. 86. — P. 245–252.
6. Elman M. J. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 1996. — Vol. 94. — P. 471–504.
7. Elman M. J., Quinlan P., Fine S. L. et al. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1988. — Vol. 29 (suppl). — P. 68.
8. Elman M. J., Raden R. Z., Carrigan A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 2001. — Vol. 99. — P. 219–221.
9. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion // Arch. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 114. — P. 545–554.
10. Garcia-Arumi J., Boixadera A., Martinez-Castillo V. et al. Radial optic neurotomy in central retinal vein occlusion: Comparison of outcome in younger versus older patients // Am. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 143. — P. 134–140.
11. Ghazi N. G., Noureddine B. N., Haddad R. S. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion // Retina. — 2003. Vol. — 23. — P. 780–784.
12. Glacet-Bernard A., Kuhn D., Vine A. K. et al. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 84. — P. 609–613.
13. 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 // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 1981. — Vol. 79. — P. 371–422.
14. Hasselbach H. C., Ruefer F., Feltgen N. et al. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 245. — P. 1145–1156.
15. Opremac E., Bruce R., Ridenour C. et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. A retrospective pilot study of 11 consecutive cases // Retina. — 2001. — Vol. 21. — P. 408–415.
16. Patelli F., Radice P., Zumbo G. et al. Optical coherence tomography evaluation of macular oedema after radial optic neurotomy in patients affected by central retinal vein occlusion // Semin. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 19. — P. 21–24.
17. Weiss J. N. Retinal surgery for treatment of central retinal vein occlusion // Ophthalmic. Surg. Laser. — 2000. — Vol. 31. — P. 162–165.

CURRENT TRENDS IN THROMBOLYTIC THERAPY IN TREATMENT OF CENTRAL RETINAL VEIN THROMBOSIS

Tultseva S. N., Varganova T. S., Rakhmanov V. V.

✧ **Summary.** The study, carried out on large number of cases, demonstrates a high efficacy of single intravitreal injection of 50 µg rTPA preparation (Actilyse) in treatment of retinal vein thrombosis patients with no more than 7 days disease duration from the first sign appearance. The best effect was found when combining this treatment with the prescription of endothelial protector Vessel due f. This therapy leads to rapid thrombotic vein re-canalization, rapid intra-retinal hemorrhage resorption, and partial macular edema resolution.

✧ **Key words:** central retinal vein thrombosis, recombinant tissue plasminogen activator, Vessel due f.

Сведения об авторах:

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

Варганова Татьяна Сергеевна — врач-офтальмолог, Городской офтальмологический центр, ГМПБ 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5. E-mail: umka1704@mail.ru

Рахманов Вячеслав Владимирович — к. м. н., ассистент, кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru

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

Varganova Tatiana Sergeevna — ophthalmologist. City hospital № 2. 194354, Saint-Petersburg, Uchebny st., 5. E-mail: umka1704@mail.ru

Rakhmanov Viacheslav Vladimirovich — candidate of medical science, assistant professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru