

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-43-49>  
 УДК 617.735-002-08:612.67

# Хирургическое лечение массивных субмакулярных кровоизлияний при влажной форме возрастной макулодистрофии с автоматизированной субретинальной инъекцией

А.Д. Овчинникова, А.В. Миронов, Т.О. Дулгиеру

Фонд содействия развитию передовых медицинских технологий им. Святослава Федорова, Москва

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить результаты предлагаемого способа хирургического лечения массивного субретинального макулярного кровоизлияния при влажной форме возрастной макулярной дегенерации.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов лечения субретинального кровоизлияния, ассоциированного с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Под наблюдением находились 17 пациентов (17 глаз) с субмакулярными геморрагиями различной степени выраженности, возникшими на фоне эксудативной формы возрастной макулярной дегенерации. Средний возраст исследуемых составил  $71,47 \pm 6,15$  года. Максимальная корригированная острота зрения на момент поступления в среднем составила  $0,04 \pm 0,03$ . Всем пациентам ранее проводилась антиангиогенная терапия, а количество интравитреальных инъекций находилось в диапазоне от 3 до 14. Стаж заболевания составил  $2,35 \pm 0,77$  года, давность кровоизлияния –  $5,47 \pm 3,55$  дня. Среднее значение размеров субретинального кровоизлияния составило  $21,41 \pm 3,37$  диаметра диска. При наличии начальных признаков катаракты степень помутнения не влияла значительным образом на остроту зрения и не затрудняла визуализацию глазного дна при планировании хирургического лечения. По данным оптической когерентной томографии среднее значение толщины сетчатки в макулярной области составило  $1081,29 \pm 389,67$  мкм.

Офтальмохирургия. 2020;4: 43–49.

Всем пациентам было проведено оперативное лечение по авторской методике (патент на изобретение № 2696056) – интравитреальное введение Гемазы® 3000 ME – 0,2 мл за 12 ч до операции; в день операции выполнялись микроинвазивная субтотальная витрэктомия 25G, локальное удаление внутренней пограничной мембраны в зоне ретинопунктуры, субретинальное введение Гемазы® 3000 ME – 0,3 и 0,2 мл стерильного воздуха, замена 70% объема ирригационной жидкости на стерильный воздух, интравитреальное введение Эйлеа® 0,05 мл, пневморетинопексия 20% сульфур гексафторидом (SF6). После операции пациента располагали в положение «горизонтально на спине» на 2 ч, затем он должен был находиться в вертикальном положении для смещения сгустка крови в нижние отделы глазного дна.

**Результаты.** У всех пациентов достигнута полная дислокация субретинального кровоизлияния из макулярной области. Хирургическое лечение позволило во всех случаях повысить и сохранить предметное зрение.

**Выводы.** Предлагаемый хирургический способ обеспечивает быстрое восстановление предметного зрения и может быть использован при лечении массивных субмакулярных кровоизлияния любой этиологии.

**Ключевые слова:** ВМД, субретинальное кровоизлияние, витрэктомия, рекомбинантная проурокиназа. ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

## ABSTRACT

### The surgical treatment of massive submacular hemorrhages aggravating the course of exudative form of AMD with automated subretinal injection

A.D. Ovchinnikova, A.V. Mironov, T.O. Dulgieru

The S. Fyodorov Foundation to promote the development of advanced medical technology, Moscow

**Purpose.** The purpose of the study was to assess the results of the proposed method of surgical treatment of massive subretinal macular hemorrhage in the wet form of age-related macular degeneration.

**Material and methods.** A comparative study of the results of treatment of massive subretinal hemorrhage associated with the

exudative AMD-related. 17 patients (17 eyes) were being observed in the clinic with submacular hemorrhages of varying severity, which occurred against the background of exudative AMD-related. The average age of the subjects was  $71.47 \pm 6.15$  years. The maximum corrected visual acuity at the time of admission averaged  $0.04 \pm 0.03$ . All patients were previously



treated with anti-VEGF therapy, and number intravitreal injections was in the range from 3 to 14. The experience of the disease was  $2.35 \pm 0.77$  years, the prescription of hemorrhage –  $5.47 \pm 3.55$  days. The mean size of the subretinal hemorrhage was  $21.41 \pm 3.37$  DD. According to optical coherence tomography, the average value of retinal thickness in the macular region was  $1081.29 \pm 389.67$  microns.

The day before surgery all patients underwent surgical treatment according to the author's method (patent No. 2696056) – intravitreal injection Gemase® 3000 ME, 0.2 ml. The next day was performed vitrectomy 25G, local removal of the ILM and subretinal injection Gemase® 3000 ME – 0.3 ml and 0.2 ml of sterile air, fluid-air exchange 70% of the volume vitreal cavity, intravitreal injection Eylea® 0.05 ml, tamponade of

vitreal cavity with 20% SF6. After the operation, the patient was placed «horizontally on the back» for 2 hours, then he had to be in an upright position to move the blood clot to the lower parts of the ocular floor.

**Results.** Intraoperative complications were not observed in any of the cases. A complete dislocation of subretinal hemorrhage from under fovea zone was achieved in every patient's postoperative period.

**Conclusion.** The proposed surgical method provides rapid recovery of subject vision and can be used in the treatment of massive submacular hemorrhages of any etiology.

**Key words:** AMD, submacular hemorrhages, vitrectomy, prourokinase. ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.**

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;4: 43–49.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящий момент возрастная макулярная дегенерация (ВМД) занимает одно из лидирующих мест среди заболеваний, угрожающих значительным снижением зрения у лиц старшей возрастной группы. Распространенность ВМД во всем мире растет на фоне увеличения продолжительности жизни, при этом 288 млн человек, по прогнозам, будут иметь либо ранние, либо поздние проявления ВМД к 2040 г. [21]. Потеря центрального зрения оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов, часто приводя у них к тревоге и депрессии, увеличению использования ресурсов здравоохранения и высоким затратам, необходимым для поддержки данной категории пациентов. Таким образом, утрата общей трудоспособности придает данной патологии большую социально-медицинскую значимость [2, 5]. По данным литературы, у людей после 60 лет ВМД в 28% случаев является причиной выхода на первичную инвалидность, а в более молодом и трудоспособном возрасте первичная инвалидность вследствие ВМД состав-

ляет 11% [1, 6]. На примере статистических данных можно увидеть тенденцию к «омоложению» данного заболевания. Степень тяжести процесса и потери центрального зрения зависят от формы ВМД и близости процесса к центральной ямке сетчатки. Замечено, что парный глаз поражается не позднее чем через 5 лет после заболевания [3].

Влажная форма ВМД, встречающаяся примерно в 10–18% случаев, приводит к развитию хориоидальной неоваскуляризации, которая более чем у 65% пациентов является главной причиной необратимой потери центрального зрения и стойкой инвалидности [5]. Достаточно часто данное состояние усугубляется развитием субретинального макулярного кровоизлияния (СМК).

Визуальный прогноз при попытках консервативного лечения данного состояния оказался негативным, поскольку патологические эффекты субретинальной локализации крови приводят к необратимым дегенеративным изменениям сетчатой оболочки.

Патологические эффекты субмакулярной локализации кровоизлияния подробно описаны в литературе. К ним относятся: нарушение метаболических процессов в сетчатой оболочке вследствие механического барьера между пигментным эпителием и нейросенсорной сетчаткой; токсическое действие ионов железа при распаде гемоглобина на наружные

сегменты фоторецепторов, а также механическое повреждение фоторецепторов вследствие контракции геморрагического сгустка [8, 19].

Первоначальные вмешательства при СМК были направлены на эвакуацию крови из-под сетчатки. Однако итоги широкомасштабного исследования Submacular Surgery Trial не показали значимых результатов по сравнению с естественной резорбцией кровоизлияния [10], в связи с чем популярность приобрела попытка не эвакуировать, а сместить кровоизлияние. В 1996 г. W.Y. Neigel предложил метод пневмодислокации субретинального кровоизлияния, который в дальнейшем претерпел множество модификаций, включая пилинг внутренней пограничной мембраны (ВПМ), интравитреальное и субретинальное введение ингибиторов ангиогенеза [8–11, 13, 14, 20]. Однако, согласно Руководству по лечению неоваскулярной формы ВМД Европейского общества витреоретинальных специалистов, единого мнения об оптимальном способе лечения до сих пор не выработано [18].

## ЦЕЛЬ

Основная цель работы – проанализировать и оценить результаты предлагаемого способа хирургического лечения массивного СМК при влажной форме ВМД.

### Для корреспонденции:

Овчинникова Анастасия Дмитриевна,  
врач-офтальмолог  
ORCID ID: 0000-0001-7761-6143  
E-mail: ovchinnikovaad13@gmail.com

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего под наблюдением находились 17 пациентов (17 глаз) с субмакулярными гемorragиями, возникшими на фоне влажной формы ВМД.

Критерии включения: возраст пациента 55 лет и старше; наличие подтвержденной экссудативной формы ВМД; локализация субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ) в макулярной зоне; активность СНМ по результатам оптической когерентной томографии (ОКТ); наличие СМК площадью свыше 15 диаметров диска зрительного нерва (ДД); давность кровоизлияния сроком до 14 дней; наличие предметного зрения на парном глазу.

Критерии исключения: возраст пациента менее 55 лет; наличие субретинальной мембраны, причиной которой не являлась ВМД; невозможность проведения ОКТ и офтальмоскопии; декомпенсированная глаукома; наличие в анамнезе витректомии и пломбирования на исследуемом глазу; наличие в анамнезе эпизодов лечения СНМ лазерными методами (лазерная фотокоагуляция, фотодинамическая терапия); другие глазные заболевания, которые могли бы повлиять на достоверность результатов анализа остроты зрения; наличие острых или декомпенсированных системных, онкологических и других заболеваний; наличие психических заболеваний и ментальных расстройств, мешающих проведению необходимых исследований и проверке остроты зрения.

Гендерное соотношение пациентов в исследовании составило: 11 (65%) женщин в возрасте от 58 до 84 лет и 6 (35%) мужчин от 66 до 78 лет. Средний возраст исследуемых составил  $71,47 \pm 6,15$  года.

Пациенты предъявляли жалобы на внезапную потерю центрального зрения и появление стационарного темного пятна в центральном поле зрения. Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) на момент поступления в среднем составила  $0,04 \pm 0,03$ . Всем пациентам

до возникновения субретинального кровоизлияния проводилась антиангиогенная терапия, а количество интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза находилось в диапазоне от 3 до 14. Стаж ВМД составил  $2,32 \pm 0,77$  года, давность кровоизлияния –  $5,47 \pm 3,55$  дня. Среднее значение размеров СМК –  $21,41 \pm 3,37$  ДД.

Следует отметить, что у 4 пациентов сопутствующим диагнозом была начальная возрастная катаракта, остальные 13 глаз были артефакчными. Пациентам с признаками катаракты была проведена прицельная биомикроскопия хрусталика в состоянии медикаментозного мидриаза. Во всех случаях были выявлены однотипные помутнения в кортикальных слоях хрусталика. Однако, несмотря на наличие начальных признаков катаракты у данной группы пациентов, степень помутнения не могла значительным образом повлиять на остроту зрения и, соответственно, не затрудняла визуализацию глазного дна при планировании хирургического лечения. Оценка центральной толщины сетчатки осуществлялась с помощью ОКТ на оптическом когерентном томографе 3D OCT-2000 (Торсон, Япония). Измерения и анализ полученных ОКТ-изображений проводились одним и тем же квалифицированным врачом. По данным ОКТ-сканирования среднее значение толщины сетчатки в макулярной области составило  $1081,29 \pm 389,67$  мкм.

Оперативное лечение выполнено по авторской методике (патент на изобретение №2696056 от 30 июля 2019 г.). Все операции были выполнены одним и тем же опытным хирургом. Перед началом лечения все пациенты дали информированное добровольное согласие на проведение лечения и использование полученных данных в исследовательских целях. Всем пациентам за 12 ч до операции интравитреально вводили 3000 МЕ рекомбинантной урокиназы Гемазы® в объеме 0,2 мл, после чего пациент должен был находиться в положении «горизонтально на спине» в течение 2 ч.

На следующий день на хирургическом комбайне Constellation® Vision System (Alcon Laboratories Inc., США) выполняли стандартную трехпортовую микроинвазивную субтотальную витректомию 25G с удалением задней гиалоидной мембраны по общепринятой методике. В верхне-височном квадранте макулярной области проводили локальное удаление ВПМ после предварительного окрашивания витальным красителем Membrane blue (Dorc, Нидерланды). В пределах геморрагической отслойки сетчатки осуществляли контролируемое автоматизированное субретинальное введение 3000 МЕ Гемазы® в объеме 0,3 и 0,2 мл стерильного воздуха посредством устройства MicroDose™ Injection Kit (Med One®, США). Производили замену ирригационной жидкости на стерильный воздух, занимающий 70% объема витреальной полости. Интравитреально вводили ингибитор ангиогенеза Эйлеа® в дозировке 0,05 мл и производили тампонаду витреальной полости 20% гексафторидом серы (SF6). После операции пациента располагали в положение «горизонтально на спине» на 2 ч, затем он должен был находиться в вертикальном положении для смещения сгустка крови в нижние отделы глазного дна.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Показатели с нормальным распределением приведены в формате  $M \pm \sigma$  ( $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение); показатели, распределение которых отличается от нормального, – в виде  $Me (Q1-Q3)$  ( $Me$  – медиана показателя,  $Q1-Q3$  – значение нижнего и верхнего квартилей). Количественные показатели сравнивали с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для зависимых выборок, достоверными считали различия  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении обследования на следующий день после интравитреального введения Гемазы® у всех пациентов визуально уменьшилась

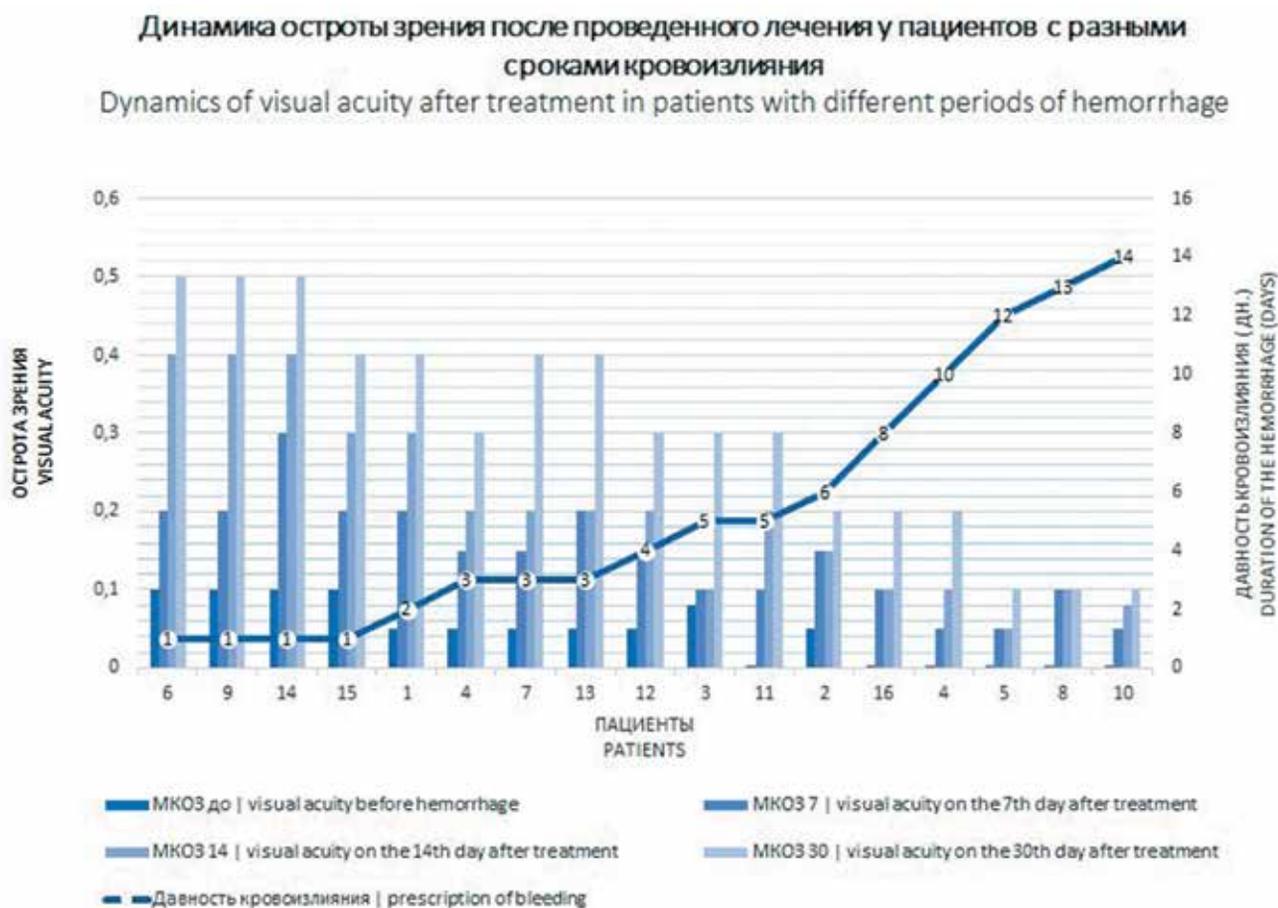


Рис. 1. На диаграмме представлена динамика остроты зрения за период лечения и ее зависимость от давности кровоизлияния

площадь кровоизлияния, в центральных отделах макулярной зоны стала визуализироваться область, свободная от крови. По границе нижней сосудистой аркады определялся горизонтальный уровень частично лизированного субретинального кровоизлияния, а, по данным ОКТ-сканирования, толщина сетчатки в среднем уменьшилась на 670 мкм.

Во всех случаях оперативное вмешательство прошло планомерно, интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось, внутриглазное давление оставалось компенсированным весь период наблюдения. Динамика остроты зрения и результаты ОКТ-сканирования оценивались на 7, 14 и 30-е сутки. По результатам наблюдения, МКОЗ после лечения составила  $0,144 \pm 0,05$ ,  $0,204 \pm 0,09$  и  $0,311 \pm 0,13$  соответственно, а толщина центральной зоны сетчатки, по данным ОКТ-сканирования, –

$411,12 \pm 189,77$ ,  $291,53 \pm 111,80$  и  $205,00 \pm 37,53$  мкм. Результаты представлены на диаграмме (рис. 1).

Следует отметить, что рецидива субретинальных геморрагий во время наблюдения ни у одного из пациентов выявлено не было. У всех пациентов достигнута полная дислокация СМК из центральных отделов (рис. 2), что позволило повысить и сохранить предметное зрение, а также уменьшить размеры абсолютной центральной скотомы.

С помощью корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между 14 признаками. Рассмотрим наиболее сильные взаимосвязи между следующими показателями: МКОЗ на 30-е сутки как визуальный результат, давность кровоизлияния и толщина сетчатки до проведения лечения.

Выборочный коэффициент корреляции ( $r$ ) между давностью крово-

излияния и остротой зрения на 30-е сутки равен  $0,92$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, показатель «МКОЗ на 30-е сутки» отрицательно коррелирует с показателем «Толщина сетчатки до лечения» ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ). Данные показатели указывают на то, что визуальный и функциональный результаты лечения напрямую зависят от таких показателей, как «Давность кровоизлияния» и «Толщина сетчатки в центральной зоне до начала лечения». Таким образом, чем больше высота геморрагической отслойки и длительность нахождения крови в макулярной зоне, тем ниже функциональный результат после хирургического лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основа успешной дислокации кровоизлияния заключается в понимании взаимодействия различ-

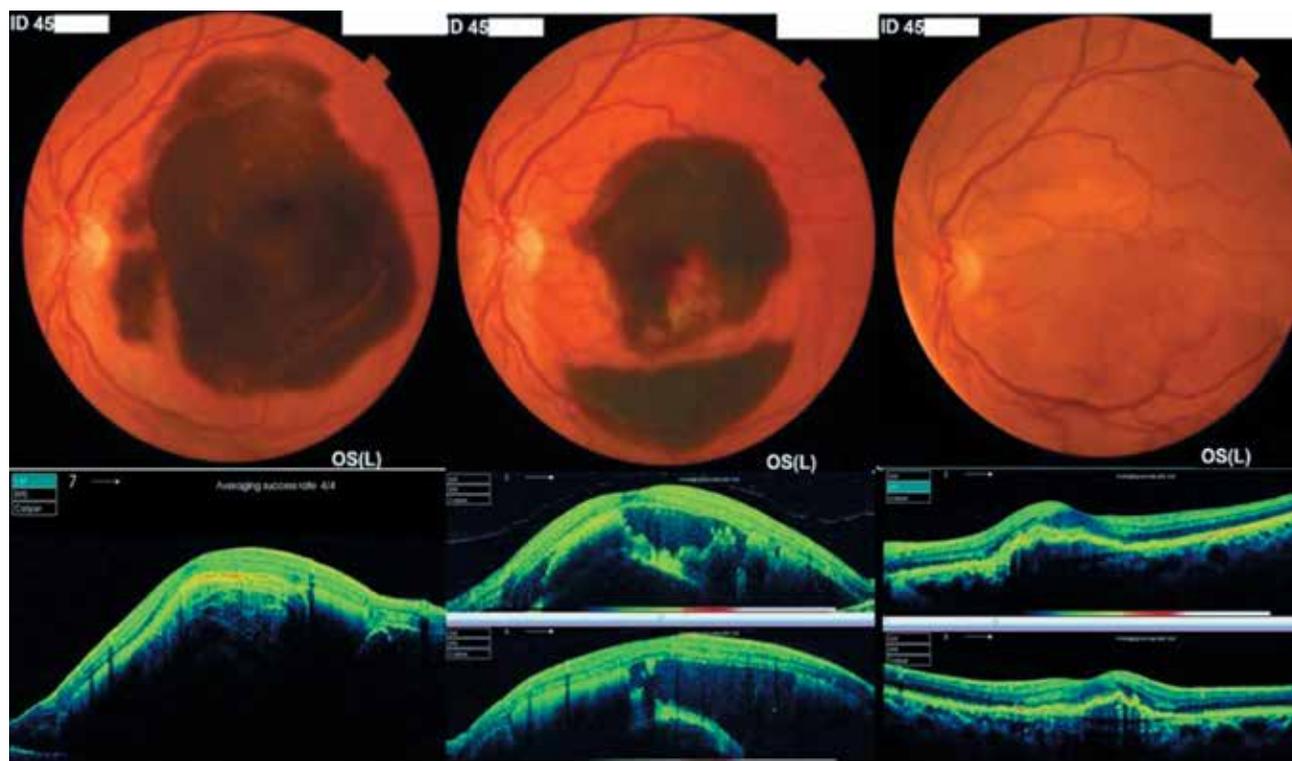


Рис. 2. Фото глазного дна и ОКТ в день обращения, на следующий день после ИВВ «Гемазы» и на 30-е сутки после операции

ных сил, которые облегчают движение геморрагического сгустка в субретинальном пространстве: плавучесть, сила трения и сила тяжести. Сила трения уменьшается за счет ферментативного разжижения кровоизлияния, при этом уменьшается трение между кровоизлиянием и нейросенсорной сетчаткой и между кровоизлиянием и пигментным эпителием, что достигается предварительным интравитреальным и интраоперационным субретинальным введением Гемазы®.

Известно, что время формирования кровяного сгустка в среднем составляет около 15–20 мин, а через 2–3 ч под действием тромбостенина и ионов кальция сгусток сжимается до 20–50% от своего первоначального объема, становится более плотным и фиксируется к сетчатке. Рекомбинантная проурокиназа Гемазы® является высокоэффективным фибринолитическим препаратом, обладающим высокой биологической проницаемостью, вследствие чего возможна прямая диффузия препарата через сетчатку в

субретинальное пространство, что было ранее подтверждено радионуклидным и иммуногистохимическими методами [2]. При этом максимальная концентрация Гемазы® в субретинальном пространстве при интравитреальном введении составляет 92% от введенной дозы и определяется уже через 1 ч после введения, а через 12 ч остается менее 1% активного вещества ( $T_2=4-6$  ч).

Существует большое количество независимых клинических исследований, в которых была доказана высокая фибринолитическая эффективность и безопасность введения препарата в субретинальное пространство в дозировках 1500–3000 МЕ [7–9].

Таким образом, предварительное интравитреальное введение (ИВВ) Гемазы® в дозировке 3000 МЕ за 12 ч до операции обеспечивает первичный фибринолиз геморрагического сгустка, что снижает риск механической травматизации фоторецепторов в процессе индукции отслоения сетчатки в макулярной зоне при субретинальном введении фи-

бринолитического препарата и стерильного воздуха. Данный постулат согласовывается с выводами авторов проведенных ранее исследований [7].

Контролируемое субретинальное введение препарата осуществлялось с помощью инжектора MicroDose Injection Kit™ (рис. 3), что позволило провести манипуляцию без помощи ассистента. Преимуществом использования данного инжектора является его совместимость с различными хирургическими системами и типами субретинальных канюль, а также полный автоматизированный контроль количества введенного препарата и воздуха.

Известно, что давление на сетчатку во время инъекции не должно превышать силу адгезии между сетчаткой и пигментным эпителием. Сопротивление субретинальной инъекции обусловлено жесткостью поверхности сетчатки и силой сцепления между сетчаткой и ее пигментным эпителием. Однако когда жидкость вводится в субретинальное пространство, поток может ме-



Рис. 3. Устройство для субретинальной инъекции MicroDose Injection kit 1,0 ml (Med One, США) и канюля 25G с силиконовым наконечником 41G

ханически повредить структуры сетчатки и сосуды хориоидеи, что может привести к серьезным осложнениям, таким как субретинальное кровотечение.

Тканевая резистентность сетчатки определяется состоянием ВПМ. Предварительное локальное удаление ВПМ позволяет минимизировать риск травматизации при проведении манипуляции за счет уменьшения величины давления, необходимого для субретинального введения препарата [15, 17]. Согласно закону Пуазейля, когда жидкость постоянной вязкости впрыскивается через канюлю с постоянным диаметром, расход определяется давлением впрыска [13]. Для обеспечения постоянного давления субретинальную инъекцию проводили с использованием системы ввода вязких жидкостей Viscous Fluid Control Pak (Alcon Laboratories Inc., США).

Данная методика позволила нам осуществить субретинальную инъекцию при гораздо более низком давлении, равном 6 psi (что соответствует 421,84 гс/см<sup>2</sup>, или 310,2 мм рт.ст.), без прокола сетчатки, когда известно, что давление на сетчатку без пилинга ВПМ составляет 20 psi (1406,14 гс/см<sup>2</sup>, или 1034,3 мм рт.ст.) [17].

Согласно закону Лапласа, пациентам с прикрепленной сетчаткой требуется самое высокое давление инъекции для инициации отслойки сетчатки и это необходимое давление уменьшается по мере расширения области отслойки сетчатки. Локальное удаление ВПМ в зоне ретинопунктуры позволяет минимизи-

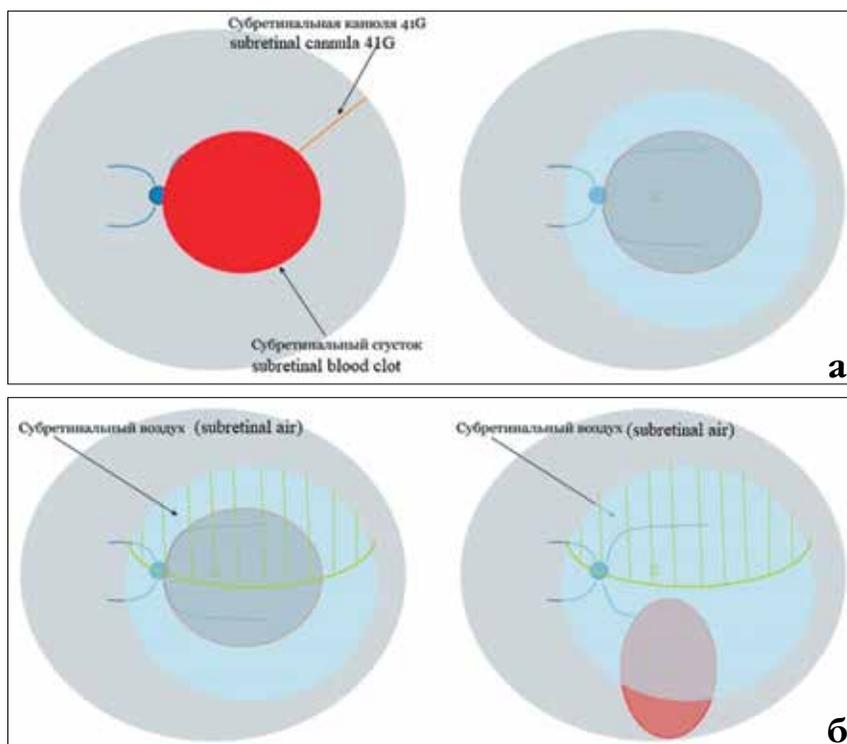


Рис. 4. Схематичное изображение формирования доступа к субретинальному пространству в пределах геморрагической отслойки сетчатки. Голубым цветом обозначена зона расширенной отслойки (а); схематичное изображение смещения субретинального содержимого после субретинального введения стерильного воздуха (б)

ровать негативные риски предстоящей манипуляции за счет уменьшения величины давления, необходимого для проведения инъекции.

Субретинальное введение Гемазы® в дозировке 3000 МЕ объемом 0,3 мл обеспечивает эффективное разжижение субмакулярной крови (рис. 4 а), а субретинальное введение 0,2 мл стерильного воздуха эффективно минимизирует плавучесть геморрагического сгустка, смещает его в нижние отделы глазного дна (рис. 4 б) и предотвращает непреднамеренное попадание крови в зону фовеа [12, 16]. Поскольку при стандартных физических условиях, согласно принципу Архимеда, вес вытесняемого субмакулярным кровоизлиянием газа примерно в 850 раз меньше, чем вес жидкости, то субмакулярное кровоизлияние, погруженное в газ внутри субретинального пространства, будет обладать силой плавучести в 850 меньшей, чем при погружении в жидкость. При таком сценарии сила гравитации будет

значительно выше силы выталкивания, что способствует более значительному смещению субретинального кровоизлияния [12].

Замена ирригационной жидкости на стерильный воздух, занимающий 70% объема витреальной полости, создает условия для более легкой дислокации субретинального содержимого в нижние квадранты глазного дна. Для газовой тампонады витреальной полости можно использовать любой газ, но 20% сульфур гексафторид (SF<sub>6</sub>) имеет наименьшие показатели задержки расширения (1 день) и минимально достаточное эффективное время тампонады витреальной полости (7 дней).

Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза Эйлеа® в дозировке 0,05 мл необходимо для уменьшения активности СНМ в послеоперационном периоде с целью предотвращения рецидива кровоизлияния.

Вертикальное положение пациента увеличивает гравитацион-

ную силу для нижнего смещения кровоизлияния, располагая вектор гравитационной силы параллельно субмакулярному пространству.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило нам сделать выводы, что предлагаемый хирургический способ обеспечивает быстрое восстановление предметного зрения и представляется перспективным методом лечения массивного СМК любой этиологии. Проведя статистическую обработку данных, мы можем сказать, что размер кровоизлияния не оказывает существенного влияния на восстановление зрительных функций и результат лечения зависит от давности кровоизлияния и высоты геморрагической отслойки сетчатки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадрин В.Ф. Возрастная макулярная дегенерация. Офтальмология: клинические рекомендации. 2006; 164–188. [Astahov JuS, Lisochnikina AB, Shadrin VF. Vozrastnaja makuljarnaja degeneracija. Oftal'mologija: klinicheskie rekomendacii. 2006; 164–188. (In Russ.)]
2. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Мартюшин С.В. Экспериментальное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы («Гемазы») радионуклидным методом. Офтальмологический журнал. 2003;5(394): 66–70. [Bojko JeV, Danilichev VF, Sazhin TG, Martjushin SV. Jeksperimental'noe issledovanie farmakokinetiki rekombinantnoj prourokinazy («Gemazy») radionuklidnym metodom. Oftal'mologicheskij zhurnal, 2003;5(394): 66–70. (In Russ.)]
3. Журавлева Л.В., Бойко Э.В., Чурилова И.В. Динамика показателей про- и антиоксидантного статуса у больных возрастной макулодистрофией при использовании препарата Рексод. VI Всероссийская школа офтальмолога: Сборник научных трудов. М., 2007: 275–283. [Zhuravleva LV, Bojko EhV, Churilova IV. Dinamika pokazatelei pro- i antioksidantnogo statusa

u bol'nykh vozrastnoi makulodistrofiei pri ispol'zovanii preparata Reksod. VI Vserossiiskaya shkola oftal'mologa: Sbornik nauchnykh trudov. M., 2007: 275–283. (In Russ.)]

4. Злобин И.В., Якимов А.П., Кузьмин С.В., Юрьева Т.Н. Дифференцированный подход к лечению макулярных субретинальных кровоизлияний (клинический случай). Современные технологии в офтальмологии. 2016;1: 88–90. [Zlobin IV, Yakimov AP, Kuz'min SV, Yur'eva TN. Differentsirovannyi podkhod k lecheniyu makulyarnykh subretinal'nykh krovoizlyaniy (klinicheskii sluchai). Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2016;1: 88–90. (In Russ.)]

5. Либман Е.С., Толмачев Р.А., Шахова Е.В. Эпидемиологическая характеристика инвалидности вследствие основных форм макулопатий. II Всероссийский семинар «Макула-2006». Материалы съезда. М., 2006: 15–22. [Libman ES, Tolmachev RA, Shakhova E.V. Ehpideмиологическая kharakteristika invalidnosti vsledstvie osnovnykh form makulopatij. II Vserossiiskii seminar «Makula-2006». Materialy s'ezda. M., 2006: 15–22. (In Russ.)]

6. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации. Ликвидация устранимой слепоты. Материалы российского межрегионального симпозиума. М., 2003: 38–42. [Libman ES, Shakhova EV. Slepota, slabovidenie i invalidnost' po zreniyu v Rossiiskoi Federatsii. Likvidatsiya ustranimoi slepoty. Materialy rossiiskogo mezhegional'nogo simpoziuma. M., 2003: 38–42. (In Russ.)]

7. Савостьянова Н.В., Столяренко Г.Е., Скворцова Н.А., Левковец В.Е. Выбор хирургической тактики ведения пациентов с субмакулярными кровоизлияниями большого размера при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации (предварительное сообщение). Современные технологии в офтальмологии. 2017;1: 251–255. [Savost'yanova NV, Stolyarenko GE, Skvortsova NA, Levkovets VE. Vybór khirurgicheskoi taktiki vedeniya patientsimov s submakulyarnymi krovoizlyaniyami bol'shogo razmera pri neovaskulyarnoi forme vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii (predvaritel'noe soobshchenie). Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2017;1: 251–255. (In Russ.)]

8. Сосновский В.В. Изучение возможностей использования фибринолитических средств в эндовитреальной хирургии (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Sosnovskii VV. Izuchenie vozmozhnostei ispol'zovaniya fibrinolicheskikh sredstv v ehndovitre'al'noi khirurgii (kliniko-ehksperimental'noe issledovanie). Diss. ... kand. med. nauk. M., 2008. (In Russ.)]

9. Худяков А.Ю., Егоров В.В. Опыт применения субретинального введения раствора «Гемазы» в лечении массивной субретинальной макулярной геморрагии при влажной форме возрастной макулодистрофии. Современные технологии в офтальмологии. 2015;2: 89. [Khudyakov AYU, Egorov VV. Opyt primeneniya subretinal'nogo vvedeniya rastvora «Gemazy» v lechenii massivnoi subretinal'noi makulyarnoi gemorragii pri vlazhnoi forme vozrastnoi makulodistrofii. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2015;2: 89. (In Russ.)]

10. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, et al. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. Ophthalmology. 2004;111(11): 1993–2006. doi: 10.1016/j.opht.2004.07.023

11. Jong JH, van Zeeburg EJ, Cereda MG, et al. Intravitreal versus subretinal administration of recombinant tissue plasminogen activator combined with gas for acute submacular hemorrhages due to age-related macular degeneration: an exploratory prospective study. Retina. 2016;36(5): 914–925. doi: 10.1097/IAE.0000000000000954

12. Hauptel CL, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, et al. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2001;131(2): 208–215. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00734-0

13. Hillenkamp J, Klettner A, Puls S, Treumer F, Roider J. Subretinale Koapplikation von rTPA und Bevacizumab bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration mit submakulärer Blutung. Kompatibilität der Wirkstoffe und klinische Langzeitergebnisse [Subretinal co-application of rTPA and bevacizumab for exudative AMD with submacular hemorrhage. Compatibility and clinical long-term results]. Ophthalmologie. 2012;109(7): 648–656. doi: 10.1007/s00347-012-2564-5

14. Klettner A, Puls S, Treumer F, Roider J, Hillenkamp J. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. Arch Ophthalmol. 2012;130(7): 875–881. doi: 10.1001/archophth.2012.120

15. Okanouchi T, Toshima S, Kimura S, Morizane Y, Shiraga F. Novel Technique for Subretinal Injection Using Local Removal of the Internal Limiting Membrane. Retina. 2016;36(5): 1035–1038. doi: 10.1097/IAE.0000000000001029

16. Olivier S, Chow DR, Packo KH, MacCumber MW, Awh CC. Subretinal recombinant tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration [published correction appears in Ophthalmology. 2004;111(9): 1640]. Ophthalmology. 2004;111(6): 1201–1208. doi: 10.1016/j.opht.2003.10.020

17. Takahashi K, Morizane Y, Hisatomi T, et al. The influence of subretinal injection pressure on the microstructure of the monkey retina. PLoS ONE. 2018;13(12): e0209996. doi: 10.1371/journal.pone.0209996

18. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014;98(9): 1144–1167. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702

19. Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 1999;213(2): 97–102. doi: 10.1159/000027400

20. Singh RP, Patel C, Sears JE. Management of subretinal macular haemorrhage by direct administration of tissue plasminogen activator. Br J Ophthalmol. 2006;90(4): 429–431. doi: 10.1136/bjo.2005.085001

21. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014;2(2): e106–e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.

Поступила 10.06.2020.

ОБЩЕСТВО ОФТАЛЬМОЛОГОВ РОССИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГОВ И ОПТОМЕТРИСТОВ

**МИР**  **ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

РОССИЙСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ОНЛАЙН WWW.EYE.PRESS.RU

ООО «Издательство «Офтальмология»