

Опыт использования анти-VEGF-препарата в лечении посттромботической неоваскулярной глаукомы

Кафедра офтальмологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова
e-mail: TULTCEVA@yandex.ru

Реферат

Пациенту (1 глаз), имеющему посттромботическую неоваскулярную глаукому, интравитреально ввели бевацизумаб 0,05 мл (1,25 мг) и выполнили трансклеральную диодлазерную циклокоагуляцию (ДЛТКЦ). Целью лечения было: снижение внутриглазного давления, регресс новообразованных сосудов в переднем и заднем отрезках глаза, купирование болевого синдрома. Дооперационное внутриглазное давление (46 мм рт. ст.) снизилось до 17 мм рт. ст. через 1 месяц после операции. Новообразованные сосуды переднего и заднего отрезка глаза подверглись регрессу в течение первой недели после инъекции бевацизумаба. Боль была полностью купирована через сутки после операции. Таким образом, комбинация интравитреального введения бевацизумаба и ДЛТКЦ при лечении посттромботической неоваскулярной глаукомы обеспечивает быстрый регресс новообразованных сосудов в переднем и заднем отрезках глаза и может приводить к симптоматическому улучшению и контролю ВГД.

Ключевые слова: тромбоз вен сетчатки, неоваскулярная глаукома, бевацизумаб, трансклеральная лазерная циклокоагуляция.

Tultseva S. N.

The experience of anti-VEGF-medication use in treatment of post-thrombotic neovascular glaucoma

I. P. Pavlov Federal Medical University, Saint-Petersburg
e-mail: TULTCEVA@yandex.ru

Abstract

One patient (1 eye) with post-thrombotic NVG was treated with intravitreal bevacizumab 0,05 ml (1,25 mg) injection and CPC, and the treatment goals were IOP lowering, regression of anterior and posterior segment neovascularization and resolution of pain. The preoperative IOP (46 mmHg) was lowered to 17 mmHg at 1 month postoperatively. Anterior and posterior segment neovascularization regressed completely within 1 week after intravitreal bevacizumab injection. After first postoperative day, pain subsided completely. Combined intravitreal bevacizumab and CPC treatment for NVG provides rapid control of anterior and posterior segment neovascularization and may lead to IOP control and symptomatic relief.

Keywords: retinal vein occlusion, neovascular glaucoma, bevacizumab, diode laser cyclophotocoagulation.

Посттромботическая ретинопатия — это ишемическая ретинопатия, сопровождающаяся нарушением капиллярной перфузии сетчатки и развитием внутриглазной неоваскуляризации. Ишемия и гипоксия сетчатки индуцирует образование ангиогенных факторов, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), активирующего эндотелиоциты и стимулирующего их миграцию и пролиферацию. M. Funk et al. (2009) обнаружили увеличение уровня VEGF во влаге передней камеры глаза пациентов с окклюзией вен сетчатки [11]. Многочисленные исследования показали наличие корреляции между содер-

жанием цитокинов в камерной влаге, стекловидном теле, и макулярным отеком при окклюзии ветвей центральной вены сетчатки. Отсутствие повышения концентрации VEGF в плазме крови этих больных дало основание предполагать, что выработка производится внутриглазными структурами [2, 10, 21, 22, 23, 25].

Экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1. Кроме того, уровень VEGF зависит от pH,

давления и концентрации кислорода в окружающих тканях.

VEGF, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их, влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка). Указанные рецепторы экспрессируются эндотелиоцитами кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который, в конечном итоге, стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов — как капилляров, так и вен или артерий. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза.

VEGF увеличивает проницаемость мелких кровеносных сосудов. Повышенная проницаемость ведет к просачиванию белков плазмы через стенку сосуда и формированию экстравазального фибринового геля. Этот гель представляет собой подходящую среду для роста клеток эндотелия. В присутствии высоких концентраций VEGF, характерных для ишемической ретинопатии, сосуды приобретают чрезвычайно высокую проницаемость, приводя к формированию отека сетчатки. Следствием этого является высокое интерстициальное давление, дополнительно снижающее перфузионное давление в капиллярной сети, тем самым дополнительно усиливая гипоксию окружающих тканей. Так формируется «порочный круг».

Неоваскуляризация сетчатки часто появляется на границе перфузируемой и неперфузируемой зон. Площадь отсутствия капиллярной перфузии коррелирует с риском развития неоваскулярных осложнений. Проллиферативные процессы при посттромботической ретинопатии (как и при любой ишемической ретинопатии) обычно имеют четкую стадийность:

- рост новообразованных сосудов по поверхности задней гиаловидной мембраны стекловидного тела;
- задняя отслойка стекловидного тела;
- тракции новообразованных сосудов приводят к преретинальным и витреальным геморрагиям;
- прогрессирование задней отслойки стекловидного тела и пролиферация глиальных клеток по задней гиаловидной мембране в зонах плотных витреоретинальных сращений (по сосудистым аркадам);
- тракционная отслойка сетчатки.

Дальнейшие вазопротлиферативные процессы могут привести к появлению новообразованных сосудов в радужной оболочке и в углу передней камеры (УПК).

Термин «неоваскулярная глаукома» был предложен D. I. Weiss et al. в 1963 г. [33]. До этого существовали другие названия этого заболева-

ния — геморрагическая глаукома, тромботическая глаукома, застойная глаукома и др. Первые описания неоваскулярной глаукомы, развившейся в результате «апоплексии сетчатки», принадлежат С. А. Robertson и относятся к 1866 г.

Неоваскулярная глаукома — это вторичная глаукома, возникающая под действием ангиогенных факторов. Характерным симптомом является рост и развитие новообразованных сосудов в радужке, сетчатке, трабекулярной сети, УПК. Прогрессия неоваскуляризации, появление признаков аутоиммунного воспаления ведут к формированию фиброваскулярных мембран, которые, сокращаясь, ведут к эктропиону пигментного листка радужки, деформации зрачка и главное, к блокаде УПК и подъему ВГД.

По данным Т. Н. Williamson (1996), в 21 % случаев всех тромбозов ЦВС через 3–7 месяцев развивается неоваскуляризация радужки, однако это может произойти и позже — через 24 месяца. Неоваскулярная глаукома наблюдается у 8 % пациентов с окклюзией ЦВС (в 67–82 % при ишемическом типе и всего в 1 % при неишемическом). При этом у 71 % обследованных больных признаки глаукомы отмечаются в первые 6 месяцев от начала заболевания. В 76 % случаев неоваскуляризация радужки при отсутствии должного лечения приводит к неконтролируемой офтальмогипертензии и слепоте. В 26 % случаев — к выраженному болевому синдрому [34].

При тромбозе ветвей ЦВС неоваскуляризация в переднем отрезке глазного яблока наблюдается только в 5–7 % случаев, а заднего отрезка — в 26 %. Рубеоз радужки и неоваскуляризация УПК развиваются значительно быстрее, чем в сетчатке и на ДЗН. Это надо помнить, так как последние изменения могут появиться даже спустя год [31].

Риск развития, а также сроки развития неоваскулярной глаукомы напрямую зависят от площади зоны с отсутствием капиллярной перфузии. Чем больше площадь, тем выше риск появления осложнений и тем быстрее они могут развиваться. В тяжелых случаях неоваскулярная глаукома может развиться уже через две недели после перенесенного тромбоза ЦВС [3, 4].

Деление вторичной неоваскулярной глаукомы на стадии достаточно условно, но в то же время целесообразно, поскольку определяет тактику лечения. М. В. Schields (1997) предлагает выделять следующие основные стадии: преглаукома (рубеоз радужки), вторичная глаукома с открытым углом передней камеры (УПК) глаза и вторичная глаукома с закрытым УПК [28].

В настоящее время для лечения неоваскулярной посттромботической глаукомы чаще всего используют панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки (ПРЛКС) или (при отсутствии прозрачности оптических сред) трансклеральную криоретинопексию. Целью этих вмешательств является коагуляция сетчатки в зонах, соответствующих отсутствию капиллярной перфузии для снижения выброса вазопротлиферативных факторов. Часто операцию сочетают с трансклеральной диодлазерной циклокоагуляцией,

приводящей к частичной атрофии цилиарного тела, снижению выработки внутриглазной жидкости и уменьшению болевого синдрома [29, 30].

Медикаментозная терапия заключается в назначении инстилляций препаратов из группы β -блокаторов в сочетании с ингибиторами карбоангидразы.

В стадии вторичной глаукомы с закрытым УПК последние годы все чаще выполняется хирургическое вмешательство, направленное на создание постоянного дренажа внутриглазной жидкости. С этой целью в субконъюнктивальное пространство имплантируют клапан Ahmad'a.

Последние годы ознаменовали собой начало новой «эры» в лечении заболеваний, сопровождающихся развитием внутриглазной неоваскуляризации: возрастной макулодистрофии, диабетической и посттромботической ретинопатии, — «эры» применения препаратов, ингибирующих выработку эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF). Фармакологическое ингибирование VEGF является новым перспективным направлением в лечении этих заболеваний.

Одним из первых (утвержден FDA в 2004 г.) препаратов-ингибиторов VEGF, который стали применять в офтальмологии, был Macugen® (Макуджен, пегаптант). Макуджен является так называемым анти-VEGF-аптамером.

Другой препарат — Lucentis® (Луцентис, ранибизумаб) — представляет собой антигенсвязывающий фрагмент мышинового антитела к VEGF, полученный методом генной инженерии (рекомбинантный препарат). Являясь высокоспецифичной частью антитела к VEGF, молекула препарата Луцентис имеет низкий молекулярный вес (48 кДа) и способна проникать через все слои сетчатки. В 2006 г. Lucentis был утвержден FDA как препарат для лечения хориоидальной неоваскуляризации, связанной с возрастной макулодистрофией.

В 2004 г. на фармакологическом рынке появился препарат Avastin (бевацизумаб). Avastin™ (Авастин) представляет собой полноразмерное антитело против всех изоформ VEGF. Он активно используется в онкологии для лечения рака толстого кишечника и прямой кишки. В 2005 г. американские исследователи P. J. Rosenfeld и C. A. Puliafito сообщили о первом опыте применения Авастина у пациентов с экссудативной формой ВМД [27]. Препарат сначала вводили внутривенно, затем была доказана его высокая эффективность и безопасность использования при местном — интравитреальном способе введения в дозе 1,25 мг [24].

В настоящее время в странах Европы и США в официальном перечне показаний к использованию Авастина офтальмологические заболевания отсутствуют (препарат применяется «off-label»). Тем не менее Авастин становится наиболее часто используемым препаратом из группы ингибиторов VEGF. Определенное значение в этом имеет экономический фактор — низкая стоимость инъекции Авастина по сравнению с препаратами аналогичного механизма действия (Macugen®, Lucentis®) и фотодинамической терапией.

При лечении пациентов с окклюзиями вен сетчатки и посттромботической ретинопатии Авастин используют с целью уменьшения макулярного отека, а также регресса новообразованных сосудов [14, 26]. Мы использовали препарат в комплексном лечении посттромботической неоваскулярной глаукомы. Лечение, включающее в себя однократное интравитреальное введение 1,25 мг Авастина (объем 0,1 мл) и трансклеральную диодлазерную циклокоагуляцию использовалось в далекозашедших стадиях неоваскулярной глаукомы, сопровождающихся выраженным болевым синдромом.

Клинический случай. У 39-летней пациентки, страдающей гипергомоцистеинемией средней степени тяжести (уровень Гц в плазме крови 45 мкмоль/л), внезапно снизилось зрение на левом глазу. При обследовании выявлено: острота зрения правого глаза — 1,0; левого глаза — 0,06 н/к. При офтальмоскопии на левом глазу обнаружены изменения, характерные для окклюзии центральной вены сетчатки, протекающей по неишемическому типу: отек и ступенчатость контуров диска зрительного нерва (ДЗН), большое количество интравитреальных кровоизлияний по ходу всех ветвей центральной вены сетчатки. По данным оптической когерентной томографии толщина сетчатки в области макулы составляла 567 мкм. Внутриглазное давление — 20 мм рт. ст. Больной был проведен курс консервативного лечения, включающий субконъюнктивальные инъекции фибринолитиков, кортикостероидов и ретинопротекторов, а также пероральный прием антиагрегантов и ангиовита.

Спустя 4 месяца больная вновь поступила в стационар с жалобами на сильные боли в области глаза и левой половине головы, потерю предметного зрения на левом глазу. Объективный осмотр показал наличие снижения зрения до 0,01; повышение внутриглазного давления до 46 мм рт. ст.. Биомикроскопическое и гониоскопическое исследования показали наличие отека роговицы, рубец радужки и большое количество новообразованных сосудов в углу передней камеры глаза (ил. 1, а, см. 2-ю стр. обложки). Офтальмоскопическая картина: диск зрительного нерва бледный, с четкими контурами, вокруг него сеть новообразованных сосудов, над ДЗН имеется полуфиксированное кровоизлияние в стекловидное тело. Артериолы 3-го порядка и венулы 3-го порядка облитерированы, между верхней и нижней височными сосудистыми аркадами — множество шунтов. Сетчатка в области желтого пятна отечна, грязно-серого цвета, что свидетельствует о выраженной ишемии (ил. 1, б). Толщина сетчатки в макулярной зоне — 980 мкм. Состояние было расценено как посттромботическая неоваскулярная глаукома, посттромботическая ретинопатия с неоваскуляризацией сетчатки, кровоизлиянием в стекловидное тело.

Пациентке выполнено интравитреальное введение препарата Авастин (1,25 мг/0,05 мл). Инъекция выполнялась после эпibuльбарной анестезии, с помощью инсулинового шприца. Зона прокола склеры соответствовала области проекции плоской части цилиарного тела. Через сутки по стандартной методике [1] на этом глазу была выполнена трансклеральная

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

диодлазерная циклокоагуляция. Использовался диодный лазер Алод-01 «Алмаз» («Алком медика») с длиной волны 0,81 мкм, мощность излучения 0,8–1,0 Вт, экспозицией 3 секунды. За сеанс было нанесено 24 коагулята.

Уже на первые сутки после операции отмечалось купирование болевого синдрома. Через 10 дней произошло запустевание новообразованных сосудов радужки (ил. 2, а) и сетчатки (ил. 2, б), внутриглазное давление снизилось до 17 мм рт. ст.

Длительное динамическое наблюдение (более 6 месяцев) показало стойкий гипотензивный эффект от проведенного комбинированного лечения, а также отсутствие рецидивов неоваскуляризации на глазном дне, что подтверждено данными флюоресцентной ангиографии. Зрительные функции левого глаза удалось сохранить, хотя острота зрения оставалась низкой — 0,03 экскентрично.

Выводы

Посттромботическая неоваскулярная глаукома — заболевание, трудно поддающееся лечению и в большинстве случаев приводящее к стойкой утрате зрительных функций, а также развитию болевого

синдрома. Особенности структурных изменений в области дренажной системы глаза делают невозможным применение стандартных фистулизирующих хирургических операций. Применение традиционных методов лечения — ПРЛКС и ДЛТКЦ — являются достаточно эффективными вмешательствами, но гипотензивный эффект в большинстве случаев проявляется лишь спустя 4–8 недель, а регресс новообразованных сосудов происходит не всегда.

Использование анти-VEGF-препаратов представляется перспективным направлением в лечении заболеваний глаза, связанных с неоваскуляризацией. Однако применение их в качестве монотерапии при лечении неоваскулярной глаукомы не оправдано. Препараты данной группы лишь временно (на период от 4 до 8 недель после интравитреального введения) оказывают антиангиогенный эффект, приводя к запустеванию новообразованных сосудов, и не обладают гипотензивными свойствами [5, 7, 12, 15, 17–20]. В связи с этим наиболее удачно, на наш взгляд, сочетать анти-VEGF-терапию с ДЛТКЦ и ПРЛКС. В настоящее время существуют лишь единичные сообщения на тему таких комбинаций [6, 8, 9, 13].

Литература

1. Качанов, А. Б. Диодлазерная транссклеральная контактная циклокоагуляция в лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Б. Качанов. — СПб., 1998. — 30 с.
2. Aiello, L. P. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders / L. P. Aiello [et al] // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — № 331. — P. 1480–1487.
3. Bhagat, N. Central retinal vein occlusion: review of management / N. Bhagat [et al] // *Eur. J. Ophthalmol.* — 1999. — № 9 (3). — P. 165–180.
4. Central Vein Occlusion Study Group: Baseline and early natural history report // *The Central Vein Occlusion Study* // *Arch. Ophthalmol.* — 1993. — № 111. — P. 1087.
5. Chilov, M. N. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of neovascular glaucoma / M. N. Chilov, J. R. Grigg, T. J. Playfair // *Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2007. — № 35. — P. 494–496.
6. Ciftci, S. Intravitreal bevacizumab combined with panretinal photocoagulation in the treatment of open angle neovascular glaucoma / S. Ciftci [et al] // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2009. — № 19 (6). — P. 1028–1033.
7. Davidorf, F. H. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection / F. H. Davidorf [et al] // *Retina.* — 2006. — № 26. — P. 354–356.
8. Ehlers, J. P. Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma / J. P. Ehlers [et al] // *Retina.* — 2008. — № 28 (5). — P. 696–702.
9. Fong, A. W. Management of neovascular glaucoma with trans-scleral cyclophotocoagulation with diode laser alone versus combination trans-scleral cyclophotocoagulation with diode laser and intravitreal bevacizumab / A. W. Fong [et al] // *Clin Experiment Ophthalmol.* — 2010. — oct 25. — (doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02449.x. [Epub ahead of print]).
10. Funatsu, H. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients / H. Funatsu [et al] // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2005. — № 243 (1). — P. 3–8.
11. Funk, M. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab / M. Funk [et al] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2009. — № 50 (3). — P. 1025–1032.
12. Gheith, M. E. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma / M. E. Gheith [et al] // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* — 2007. — № 23. — P. 487–491.
13. Ghosh, S. Combined diode laser cyclophotocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma / S. Ghosh [et al] // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* — 2010. — № 38 (4). — P. 353–357.
14. Gregori, N. Z. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion / N. Z. Gregori // *Retina.* — 2009. — № 29 (7). — P. 913–925.
15. Hasanreisoglu, M. Intravitreal bevacizumab as an adjunct treatment for neovascular glaucoma / M. Hasanreisoglu [et al] // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2009. — № 19 (4). — P. 607–612.
16. Hayreh, S. S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders / S. S. Hayreh // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2005. — № 24 (4). — P. 493–519.
17. Iliev, M. E. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma / M. E. Iliev [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — № 142. — P. 1054–1056.
18. Kahook, M. Y. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma / M. Y. Kahook [et al] // *Ophthalmic. Surg. Lasers. Imaging.* — 2006. — № 37. — P. 144–146.

19. Mason, J. O. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab / J. O. Mason [et al] // *Retina*. — 2006. — № 26. — P. 839–841.
20. Moraczewski, A. L. Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab / A. L. Moraczewski [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2009. — № 93 (5). — P. 589–593.
21. Noma, H. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion / H. Noma [et al] // *Eye*. — 2008. — № 22 (1). — P. 42–48.
22. Noma, H. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 / H. Noma [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — № 140 (2). — P. 256–261.
23. Patel, J. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema : implications for structural differences in macular profiles / J. Patel [et al] // *Exp. Eye Res.* — 2006. — № 82 (5). — P. 798–806.
24. Paula, J. S. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma / J. S. Paula, R. Jorge, R. A. Costa // *Acta. Ophthalmol. Scand.* — 2006. — № 84. — P. 556–557.
25. Pe'er, J. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion / J. Pe'er [et al] // *Ophthalmology*. — 1998. — № 105 (3). — P. 412–416.
26. Prager, F. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion : 12-month results of a prospective clinical trial / F. Prager [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2009. — № 93 (4). — P. 452–456.
27. Rosenfeld, P. J. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study / P. J. Rosenfeld [et al] // *Ophthalmology*. — 2005. — № 112 (6). — P. 1035–1047.
28. Schields, M. B. Textbook of glaucoma / M. B. Schields. — 1997. — P. 269–286.
29. Tan, A. M. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma / A. M. Tan [et al] // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* — 2010. — № 38 (3). — P. 266–272.
30. The Central Vein Occlusion Study Group : A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The central vein occlusion study group N report // *Ophthalmology*. — 1995. — № 102 (10). — P. 1434–1444.
31. The Central Vein Occlusion Study Group : Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion // *Arch. Ophthalmol.* — 1997. — № 115 (4). — P. 486–491.
32. Wakabayashi, T. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41, consecutive cases / T. Wakabayashi [et al] // *Ophthalmology*. — 2008. — № 115 (9). — P. 1571–1580.
33. Weiss, D. I. Neovascular glaucoma complicating carotid-cavernous fistula / D. I. Weiss [et al] // *Arch. Ophthalmol.* — 1963. — № 69. — P. 304–307.
34. Williamson, T. H. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion : a population controlled study / T. H. Williamson, A. Rumley, G. D. Lowe // *Br. J. Ophthalmol.* — 1996. — № 80 (3). — P. 203–208.