

3. Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, et al. Clinical spectrum of choroidal nevi based on age at presentation in 3422 consecutive eyes. *Ophthalmology* 2008; 115 (3): 546–52.
4. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995; (102): 1351–61.
5. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; (112): 1784–9.
6. Naumann GO, Hellner K, Naumann LR. Pigmented nevi of the choroid. Clinical study of secondary changes in the overlying tissue. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971; (75): 110–23.
7. Zaldivar RA, Aaberg TM, Sternberg P, et al. Clinicopathologic findings in choroidal melanomas after failed transpupillary thermotherapy. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135 (5): 657–63.
8. Magaramov DA, Yarovoy AA, Loginov RA, Solomin VA. Remote results of laser treatment of choroidal hemangioma.

- Modern technologies in ophthalmology 2017; (1): 176–8. Russian (Магарамов Д. А., Яровой А. А., Логинов Р. А., Соломин В. А. Отдаленные результаты лазерных методов лечения гемангиомы хориоидеи. *Современные технологии в офтальмологии* 2017; (1): 176–8).
9. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009; 127 (8): 981–7.
10. Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (2): 157–62.
11. Linnik LF, Magaramov DA. A 3-year experience of using transpupillary diodlaser thermotherapy as an independent method of treating uveal melanoma. *Ophthalmosurgery* 2003; (4): 17–24. Russian (Линник Л. Ф., Магарамов Д. А. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диодлазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом. *Офтальмохирургия* 2003; (4): 17–24).

УДК 617.735

Обзор

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ СУБМАКУЛЯРНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ (ОБЗОР)

**Р. Р. Файзрахманов** — ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, заведующий Центром офтальмологии; Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры глазных болезней, доктор медицинских наук; **М. М. Шишкин** — Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой глазных болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Э. Д. Босов** — Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ординатор кафедры глазных болезней; **А. В. Суханова** — Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, аспирант кафедры глазных болезней; **А. В. Миронов** — Фонд содействия развитию передовых медицинских технологий им. Святослава Федорова, врач-офтальмолог, кандидат медицинских наук.

### PATHOMORPHOLOGY OF SUBMACULAR HEMORRHAGE (REVIEW)

**R. R. Fayzrakhmanov** — N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Head of Center of Ophthalmology; Institute of Advanced Training of Physicians N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Professor of Department of Eye Diseases, DSc; **M. M. Shishkin** — Institute of Advanced Training of Physicians N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Head of Department of Eye Diseases, Professor, DSc; **E. D. Bosov** — Institute of Advanced Training of Physicians N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Resident of Department of Eye Diseases; **A. V. Sukhanova** — Institute of Advanced Training of Physicians N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Post-graduate Student of Department of Eye Diseases; **A. V. Mironov** — S. Fyodorov Foundation to Promote the Development of Advanced Medical Technology, Ophthalmologist, PhD.

Дата поступления — 10.12.2020 г.

Дата принятия в печать — 25.02.2021 г.

**Файзрахманов Р. Р., Шишкин М. М., Босов Э. Д., Суханова А. В., Миронов А. В.** Патоморфология субмакулярного кровоизлияния (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (1): 28–32.

Субмакулярное кровоизлияние является серьезным осложнением различных заболеваний глаз, приводящим к стойкой и нередко необратимой потере зрения. Одной из основных причин данной патологии является возрастная макулярная дегенерация (ВМД). Сформировавшееся кровоизлияние оказывает выраженные деструктивные изменения в фоторецепторном и наружном ядерном слоях сетчатки. Патоморфологические нарушения опосредованы комплексным влиянием нейротоксических продуктов распада крови, тракционного воздействия фибриновых нитей, а также блокирование метаболических процессов между ретинальным пигментным эпителием и вышележащими слоями сетчатки. Обзор литературы проведен с использованием поисковых систем PubMed, Embase, Cochrane Library, выполнен анализ источников литературы по заданной теме, опубликованных с 1959 по 2020 г. С целью изучения морфологических изменений сетчатки после остро возникшего субмакулярного кровоизлияния требуется соблюдение принципа мультимодальной визуализации, позволяющей установить прогностические критерии восстановления зрительных функций, а также способствующей выбору тактики хирургического лечения. Данная проблема мало изучена и требует проведения дополнительных клинических исследований.

**Ключевые слова:** субмакулярное кровоизлияние, возрастная макулярная дегенерация, геморрагическая отслойка сетчатки.

**Fayzrakhmanov RR, Shishkin MM, Bosov ED, Sukhanova AV, Mironov AV.** Pathomorphology of submacular hemorrhage (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (1): 28–32.

Submacular hemorrhage is a serious complication of various eye diseases, leading to persistent and often irreversible loss of vision. Age-related macular degeneration (AMD) is one of the main causes of this pathology. The formed hemorrhage has pronounced destructive changes in the photoreceptor and inner nuclear layers of the retina. Pathomorphological disorders are mediated by the complex effect of neurotoxic blood breakdown products, traction effects of fibrin filaments, and blocking of metabolic processes between the retinal pigment epithelium and the overlying layers of the retina. The literature review was carried out using the search engines PubMed, Embase, Cochrane Library, the analysis of literature sources on a given topic, published from 1959 to 2020, was completed. The authors concluded

that the study of morphological changes in the retina after acute submacular hemorrhage requires compliance with the principle of multimodal imaging, which makes it possible to establish prognostic criteria for the restoration of visual functions, as well as to facilitate the choice of surgical treatment tactics. This problem is poorly understood and requires additional clinical studies.

**Keywords:** submacular hemorrhage, age-related macular degeneration, hemorrhagic retinal detachment.

**Введение.** Субмакулярное кровоизлияние — остро возникающая патология, характеризующаяся скоплением крови, локализованной в макулярной области между пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и нейросенсорной частью сетчатки [1]. В большинстве случаев данное состояние ассоциировано с микрососудистыми поражениями сетчатки и хориоидеи [2]. Основными причинами развития кровоизлияний являются неоваскулярная ВМД и полипоидная хориоидальная васкулопатия [3, 4]. Сформировавшаяся геморрагическая отслойка сетчатки как проявление осложненной формы ВМД часто несет резкое и необратимое снижение зрения [5]. К 2020 г. количество заболевших ВМД оценивается в 200 миллионов человек по всему миру, а к 2040 г. эта цифра может достигнуть 300 миллионов [6]. Несомненно, высокая распространенность данной патологии несет серьезные социальные и экономические потери для развитых стран. По данным проведенных исследований, лица с ВМД испытывают значительное снижение качества жизни и повышенный стресс, связанный с выполнением повседневных бытовых обязанностей по сравнению с людьми той же возрастной группы, но без наличия данной нозологии [7, 8]. Ключевым фактором, определяющим прогрессивный рост этого числа, является возраст. По данным К. Gehrs и соавт., в развитых странах у лиц старше 60 лет, ВМД является главной причиной слепоты и снижения зрения [9]. При оценке распространенности среди различных возрастных групп поздние стадии макулярной дегенерации наблюдались у 0,2% исследуемых в возрасте 55–64 лет и 13,1% среди лиц, старше 85 лет [10].

**Патофизиологические особенности.** Субретинальные кровоизлияния могут происходить из двух источников — хориоидеи или сосудов сетчатки [1, 2]. В случае с ВМД хориоидальная неоваскулярная мембрана (ХНВ) прорастает через мембрану Бруха и ПЭС в субретинальное пространство [2, 11]. Особенностью капиллярной сети ХНВ является ее фенестрированность. В отличие от сосудов гематоретинального барьера, они способны инициировать перифокальную экссудацию. Однако размеры каналов в их стенках недостаточны для выхода эритроцитов из просвета сосудов [1]. Стоит учесть влияние эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), способствующего гиперфильтрации и экстравазальному выходу более крупных молекул из полости капилляров неоваскулярной сети [12, 13]. Важно отметить, что ряд особенностей обуславливает рост ХНВ в макулярной области при ВМД [14]. К ним относится наиболее частая дегенерация ПЭС и локализация друз в этой зоне [15]. Вместе с утолщением мембраны Бруха это создает метаболический барьер между сетчаткой, ПЭС и хориокапиллярами [16]. Чрезмерная экспрессия VEGF-фактора, развивающаяся на фоне ишемии и снижение продукции фактора пигментного эпителия приводят к активному росту ХНВ [17, 18].

**Токсическое действие железа.** Несомненно, что выраженные деструктивные изменения сетчатки обусловлены комплексом причин. С 1978 А. Koshibu опубликовал три последовательные работы, в которых в эксперименте у крыс продемонстрировал результат токсического влияния продуктов метаболизма крови при геморрагической отслойке сетчатки [19–21]. Авторы работали с препаратами крови, разбавленными физиологическим раствором. Мигрирующие в этот очаг макрофаги участвовали в захвате эритроцитов, а затем подвергались дегенерации и фагоцитировались ПЭС и мюллеровскими клетками. Образовавшийся в результате метаболических процессов ферритин, оказывает деструктивное влияние на фоторецепторы и ПЭС [22]. Лизирование сгустка происходило в сроки с 21-го по 60-й день с формированием желто-коричневого участка, хорошо визуализирующегося при офтальмоскопии [20, 21]. Эта зона соответствует атрофическим изменениям сетчатки с формированием фиброзной рубцовой ткани [23]. Авторы связали выраженные деструктивные изменения сетчатки с возможной токсичностью железа, опираясь на более ранние исследования о его отравляющем влиянии [24, 25]. Н. Glatt и R. Machemer сделали вывод, что гистологическая картина при воздействии гемоглобина, выделяющегося из цельной крови, аналогична изменениям при ВМД [16].

**Барьерные ограничения между сетчаткой и ПЭС.** Метаболические процессы в сетчатке обеспечиваются ПЭС за счет плотной гистобиохимической связи фоторецепторов и пигментных клеток [16]. В свою очередь, организовавшееся субретинальное кровоизлияние становится барьером для всех обменных процессов, со значимым деструктивным эффектом на фоторецепторы. В 1982 г. Н. Glatt и R. Machemer поставили эксперимент по введению аутологичной крови под нейроэпителий кролику и кошке. Уже через 1 час при микроскопии определялись эритроциты, лейкоциты и фибрин, а также минимальные изменения в наружных сегментах фоторецепторов, связанные с их отеком. На 1-е сутки после сформированной геморрагической отслойки происходило обширное образование нитей фибрина, тракционный отрыв фоторецепторов, частично фагоцитируемых макрофагами, а также необратимая деструкция наружного ядерного слоя. При этом также присутствовали признаки частичного отека внутреннего ядерного слоя в бессосудистых участках. Появление гемосидерин содержащих макрофагов отмечалось только на 7-е сутки. По мнению авторов, данный фактор не отменяет возможно более раннего начала его токсического воздействия. Самые значимые деструктивные изменения наблюдались в период с 7-х по 14-е сутки. На этом этапе отмечалась потеря фоторецепторов и значимый кариолизис наружного ядерного слоя. Все патоморфологические изменения были значительно выражены в зонах с более высокой отслойкой сетчатки. Полный лизис сгустка произошел через четыре недели. По мнению авторов, цельная кровь проявляет выраженные барьерные свойства для движения водорастворимых веществ, образуя более плотную субстанцию, в от-

личие от гепаринизированной крови. Такой сгусток также обладает сократительной способностью, приводящей к натяжению и отрыву фоторецепторных клеток. Их исследование подтвердило морфологические изменения с повреждением фоторецепторов и кариолизиса клеток первого нейрона, с сохранением целостности внутреннего ядерного слоя. По заключению авторов, барьерное воздействие на метаболизм сетчатки оказывает более разрушительное действие по сравнению с другими механизмами повреждения. В контрольной группе исследования с субретинальной инъекцией силиконового масла наблюдалось повреждение сетчатки без наличия гематотоксических и тракционных компонентов [16].

**Механическое повреждение фоторецепторов.** По данным С.А. Toth и соавт., при гистологическом исследовании во всех случаях субретинального кровоизлияния отмечается плотная фиксация фибрина с наружными сегментами фоторецепторов. Авторами в 1991 г. проведено экспериментальное исследование на кошках, в котором с помощью микропипетки, наполненной аутологичной кровью, искусственно создавалась геморрагическая отслойка между нейросорной частью сетчатки и ПЭС. В 70% случаев уже через час после формирования кровоизлияния образовавшиеся нити оказывали локальное натяжение, приводящее к механическому повреждению сетчатки, за счет отрыва наружного и внутреннего сегментов фоторецептора от вышележащих слоев. Данный механизм обеспечивался плотной механической фиксацией фибриновых тяжей к наружным сегментам фоторецепторов по типу интердигитации, которая наблюдалась уже через 25 минут от формирования геморрагической отслойки. К 1-му часу эритроциты были расположены центрально, окруженные сывороточным кольцом, содержащим фибрин, лейкоциты и тромбоциты. На 1-й день происходило гравитационное разделение эритроцитов, стремящихся в нижние отделы, и сывотки, содержащей наибольшее количество фибрина. Над сформировавшимися зонами отрыва фоторецепторов наблюдалась нейтрофильная реакция. На 7-е сутки было отмечено появление фиброцитарных клеток, а также начало патогистологических изменений клеток ПЭС. На 14-й день произошла обширная деструкция внешних слоев сетчатки, включающая атрофию и дезорганизацию клеток наружного ядерного слоя. Участок ПЭС, располагающийся непосредственно на всем протяжении образовавшегося сгустка, демонстрировал сливающиеся вакуоли, дезорганизацию цитоплазмы и редупликацию, которая была более заметной в центре, где она была связана с вышележащими фиброцитарными клетками. Таким образом, авторы показали, что основное участие в повреждающем действии на сетчатку играл фибрин и воспалительные клетки на границе со сгустком, нежели просто присутствие эритроцитов. Важно отметить, что над участками с элиминированной сывоткой, над плотно осевшими эритроцитами, наблюдались наименьшие морфологические изменения фоторецепторов. По мнению С.А. Toth и соавт., это доказывает, что образование фибриновых тяжей и участие воспалительных элементов вызывает значительную деструкцию в сравнении с плотно организовавшимися форменными элементами крови в качестве метаболического барьера. Важность их эксперимента также заключалась в оценке результатов, полученных при индуцировании кровоизлияния в условиях предварительного введения тканевого активатора

плазминогена. Фибринолитическое действие оказывалось до начала образования сгустка. При микроскопии в этих материалах отсутствовали плотные прикрепления фибриновых нитей к фоторецепторам, а следовательно, не наблюдалось и их дальнейшее механическое повреждение [26, 27].

**Клинико-диагностические особенности.** Чаще всего пациенты отмечают формирование метаморфозии, снижение центрального зрения, выпадение центрального поля зрения [28]. Развитие центральной скотомы является вероятным признаком и встречается в 90% случаев развившегося кровоизлияния, что служит поводом для экстренного обращения за высокотехнологичной медицинской помощью [29]. По данным исследований, время от начала образовавшейся геморрагии до первичного обращения составляет от 24 часов до 10 месяцев. Значительный разброс таких показателей объясняется степенью обширности и толщины кровоизлияния, а длительное отсутствие клинических проявлений, возможно, связано с компенсаторным влиянием высокого зрения парного глаза [29]. В представленных ранее работах отмечено, что ВМД была впервые выявлена только после развития субретинального кровоизлияния [30]. Таким образом, развитие и прогрессирование ВМД иногда остается незамеченным не только для пациента, но и для врача-офтальмолога. Диагностирование изменений сетчатки, ассоциированных с макулярной дегенерацией, возможно только при первых клинических проявлениях на уже далеко зашедших стадиях, включая формирование неоваскуляризации.

**Зрительные функции.** S. R. Bennett и соавт. ретроспективно рассмотрели 29 случаев с геморрагической отслойкой сетчатки и оценили степень восстановления остроты зрения, измеренной по системе Снеллена, в среднем на протяжении трех лет. У пациентов с ВМД не произошло улучшений с конечным средним значением 20/1700 (N = 12), в отличие от групп, в которых кровоизлияние произошло без сопутствующей ВМД или на фоне разрыва комплекса мембрана Бруха/ПЭС, с финальным результатом 20/200 (N = 17) и 20/35 (N = 3) соответственно [31]. В работе R. L. Avery и соавт. сообщается о 41 случае с неоваскулярной ВМД. В большинстве глаз произошло значительное снижение остроты зрения: на протяжении трех лет в 16 случаях на 3,5 строчки по таблице Снеллена, а в 44% — на 6 строчек и более. Через 36 месяцев от начала исследования только в 21% случаев наблюдалось улучшение на 3 строчки и более [32]. Во всех указанных работах степень восстановления зрительных функций напрямую коррелирует с толщиной и площадью геморрагической отслойки сетчатки. Таким образом, пациенты с развившимся субмакулярным кровоизлиянием на фоне неоваскулярной ВМД имеют неблагоприятный прогноз относительно восстановления зрительных функций.

**Офтальмоскопия.** При осмотре глазного дна чаще всего визуализируются довольно крупные очаги ярко-красного цвета, имеющие относительно четкие границы, что характерно для локализации гема между ПЭС и нейрорепителем сетчатки [33]. В случаях со значительной высотой кровоизлияния может приобретать зеленоватый оттенок. Эти признаки могут сочетаться со скоплением крови также и под ПЭС, имеющим вид более темных и резко очерченных проминирующих участков [33]. Распространенность кровоизлияния классифицируется в зависимости от его площади: от 1 до 4 диаметров диска зрительного не-

рва — малые; от 4 диаметров диска зрительного нерва до границы височных сосудистых аркад — средние; выходящие за пределы аркад — массивные [34, 35]. Возможный прорыв крови в стекловидное тело может демонстрировать признаки частичного или тотального гемофтальма [36, 37]. В период резорбции кровяного сгустка характерно формирование желто-коричневых очагов на месте кровоизлияния в результате его дегемоглобинизации [1, 38].

**Флюоресцентная ангиография.** Этот метод исследования является вспомогательным для определения роста неоваскулярной мембраны, что является ключевым в определении пусковых механизмов развития кровоизлияния [39]. При этом наличие гема в острой фазе создает труднопреодолимую для света мембрану, ограничивающую визуализацию ПЭС и хориоидеи [28]. По данным работ, представленных на эту тему, в 61,6% случаев неоваскуляризация полностью скрыта под субретинальным кровоизлиянием [29]. Можно предположить, что информативность представляют только случаи, при которых новообразованные сосуды прикрыты тонким сгустком крови или их рост распространяется за его пределы.

**Индоцианиновая ангиография (ИАГ).** Данная методика, в отличие от ФАГ, благодаря физическим свойствам позволяет визуализировать ХНВ, расположенную под слоем крови [40]. Используемый диапазон волн инфракрасного света способен проникать через ПЭС и сосудистую оболочку и при этом меньше поглощается гемоглобином. ИАГ позволяет обнаружить признаки ХНВ в 100% случаев, а в 60% — выявить целиком [41]. В своем исследовании M. Kramer и соавт. при ИАГ отметили свечение в 27 случаях (90%), которые демонстрируют определенные паттерны: «узловая» гиперфлюоресценция — у 12 (40%); «географическая» гиперфлюоресценция — у 7 (23,3%) и их сочетание — у 8 (26,6%) [42]. В случаях классической ХНВ, ФАГ и ИАГ показали практически идентичные зоны флюоресценции, однако на ФАГ в значительной степени выражены признаки скрытой неоваскуляризации. Ключевым критерием преимущества ИАГ служила потенциально возможная лазерная терапия в 66,6% против 16,6% при ФАГ [42].

**Оптическая когерентная томография (ОКТ).** В своей работе J. H. Kim и соавт. оценили влияние субмакулярного кровоизлияния в результате формирования неоваскуляризации *in vivo*. Исследование проводилось у пациентов с полипоидной хориоидальной васкулопатией, что позволило исключить фактор возрастных изменений наружных слоев сетчатки при ВМД и получить более объективные данные о морфологических изменениях под воздействием компонентов крови. Вместе с тем во многих случаях J. H. Kim и соавт. отметили нарушение зоны сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (inner and outer segments of the photoreceptor — IS/OS) [43]. С их точки зрения, это приводит к ошибочным результатам при оценке толщины наружных слоев. Таким образом, в этом исследовании толщина наружного ядерного (outer nuclear layer — ONL) и фоторецепторного слоев (photoreceptor layer — PRL) рассматривалась как единая зона, вне зависимости от целостности IS/OS. При проведении исследования выполнялось сравнение полученных морфологических данных патологического участка и аналогичной зоны здорового глаза, расположенной на 500 мкм дистальнее от края кровоизлияния. Предварительно сопоставлялись неповрежденные сегменты. ОКТ-диагностика проводи-

лась в период  $5,5 \pm 2,8$  месяца от момента постановки диагноза. Отмечалось уменьшение толщины наружного плексиформного слоя и комплекса наружного ядерного слоя и фоторецепторов в пораженной области в сравнении с парным глазом ( $P=0,019$  и  $P<0,001$  соответственно) [3]. N. Ueda-Arakawa и соавт. по результатам своего исследования заключили, что зона IS/OS и наружная пограничная мембрана (external limiting membrane — ELM) является ключевым фактором в прогнозе восстановления зрительных функций. Они включили 31 глаз с субмакулярным кровоизлиянием, 10 из которых произошли вторично по отношению к ВМД, и 21 — полипоидной хориоидальной васкулопатии. В результате зона IS/OS была частично сохранена в 12 глазах и полностью утрачена в 16 [44]. Согласно теории Marmor [45], наружная пограничная мембрана, сохраняющая свою целостность даже при высокой отслойке, может являться анатомическим барьером на пути крови к вышележащим отделам. Однако в случаях значительного повреждения ELM и IS/OS не способны к полной репарации [44]. Они также отметили прямую корреляцию между наличием фиброзной ткани после резорбции сгустка и низкими зрительными функциями, отмеченную в более ранних работах. Стоит указать, что ОКТ позволяет идентифицировать деструктивные изменения в ПЭС при ХНВ. Степень повреждения клеток ПЭС находится в прямой зависимости с остротой зрения [46, 47]. Согласно сказанному, ОКТ является необходимым диагностическим методом, позволяющим достоверно подтвердить развитие субретинального кровоизлияния на фоне неоваскулярной ВМД. Важность данного этапа определяется задачей исключения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, окклюзией вен сетчатки, регматогенной отслойкой сетчатки и другими офтальмологическими патологиями. Данные ОКТ позволяют объективно оценить толщину и локализацию кровоизлияния по отношению к слоям сетчатки. Гем является гипорефлективным веществом с переменной плотностью, создающим тень на глубжележащие отделы. Следовательно, наиболее достоверные данные о влиянии геморрагической отслойки на наружные слои сетчатки возможно получить только в период его резорбции.

**Заключение.** Таким образом, все особенности патоморфологических изменений сетчатки при субретинальном кровоизлиянии на фоне неоваскулярной ВМД определяют минимальные сроки начала лечения. Необратимые изменения фоторецепторов и наружного ядерного слоя опосредованы комплексным влиянием нейротоксических продуктов распада крови, тракционного воздействия фибриновых нитей, а также созданием барьера на пути метаболических процессов между ретинальным пигментным эпителием и слоями сетчатки. Несомненно, альтерация отделов, участвующих в фотохимических процессах, губительным образом отражается на зрительных функциях. Однако окончательно не сформулированы прогностические критерии по восстановлению зрения после субмакулярного кровоизлияния. Применение принципа мультимодальной визуализации является ключевым с точки зрения изучения репаративных способностей сетчатки и результатов хирургического лечения. Необходимость объективизации в установлении зависимости между потерей зрительных функций и морфологическими изменениями требует внедрения дополнительных методов обследования.

**Конфликт интересов** не заявляется. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

### References (Литература)

- Hochman MA, Seery CM, Zarbin MA. Pathophysiology and management of subretinal hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1997; (42): 195–213.
- Bopp S. Subretinal hemorrhage. Natural course and staging. *Ophthalmologie* 2012; 109 (7): 635–43.
- Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG. Characteristics of submacular hemorrhages in age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2017; (94): 556–63.
- Wilkins CS, Mehta N, Wu CY, et al. Outcomes of pars plana vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of fovea-involving submacular haemorrhage. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5 (1): e000394.
- Steel DH, Sandhu SS. Submacular hemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; (95): 1051–7.
- 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): e106–16.
- Brody BL, Gamst AC, Williams RA, et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; (108): 1893–901.
- Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P. Age-related macular degeneration and 5-year incidence of impaired activities of daily living. *Maturitas* 2014; (77): 263–6.
- Gehrs K, Anderson D, Johnson L, Hageman G. Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med* 2006; (38): 450–71.
- Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; (108): 697–704.
- Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology* 1993; (100): 1519–35.
- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; (146): 1029–39.
- Kohn S, Nagy JA, Dvorak HF, et al. Pathways of macromolecular tracer transport across venules and small veins. Structural basis for the hyperpermeability of tumor blood vessels. *Lab Invest* 1992; (67): 596–607.
- Berkow JW. Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1984; (97): 143–7.
- Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; (31): 291–306.
- Glatt H, Machemer R. Experimental Subretinal Hemorrhage in Rabbits. *American Journal of Ophthalmology* 1982; 94 (6): 762–73.
- Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2000; (41): 3158–64.
- Ohno-Matsui K. Molecular mechanism for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107 (11): 657–73.
- Koshihbu A. Ultrastructural studies on absorption of experimentally produced subretinal hemorrhage. I. Erythrophagocytosis at the early stage. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1978; (82): 428.
- Koshihbu A. Ultrastructural studies on absorption of experimentally produced subretinal hemorrhage. II. Autolysis of macrophages and disappearance of erythrocytes from the subretinal space at the late stage. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1978; (82): 471.
- Koshihbu A. Ultrastructural studies on absorption of experimentally produced subretinal hemorrhage. III. Absorption of erythrocyte breakdown products and retinal hemosiderosis at the late stage. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1979; (83): 386.
- Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Retina* 1991; (11): 250–8.
- Wolter JR, Till GO. Multinucleated giant cells on Bruch's membrane late in recurrent retinal and subretinal hemorrhaging. *Ophthalmologica* 1989; (199): 53–9.
- Cibis PA, Yamashita T. Experimental aspects of ocular siderosis and hemosiderosis. *Am J Ophthalmol* 1959; 8 (5) Pt: 465–80.
- Regnault FR. Vitreous hemorrhage. An experimental study. III. Experimental degeneration of the rabbit retina induced by hemoglobin injection into the vitreous. *Arch Ophthalmol* 1970; (83): 470.
- Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991; (109): 723–9.
- Toth CA, Benner JD, Hjelmeland LM, et al. Ultramicrosurgical removal of subretinal hemorrhage in cats. *Am J Ophthalmol* 1992; (113): 175–82.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retinal Eye Res* 2016; (50): 1–24.
- Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; (213): 9–102.
- Papavasileiou E, Steel DH, Liazos E, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator, perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), and ranibizumab or photodynamic therapy for submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Retina* 2013; (33): 846e53.
- Bennett SR, Blodi CF, Folk JC. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage involving the fovea. *Am J Ophthalmol* 1990; (109): 33–7.
- Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, et al. Natural history of subfoveal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996; (16): 183–9.
- Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
- Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV, et al. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; (30): 1588e94.
- Sacu S, Stifter E, Vecsei-Marlovits PV, et al. Management of extensive subfoveal haemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2009; (23): 1404e10.
- Jung JH, Lee JK, Lee JE, Oum BS. Results of vitrectomy for breakthrough vitreous hemorrhage associated with age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2010; (30): 865–73.
- Hasegawa T, Otani A, Sasahara M, et al. Prognostic factors of vitreous hemorrhage secondary to exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010; (149): 322–9. e1.
- Altaweel MM, Daniel E, Martin DF, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials CATT Research Group. Outcomes of eyes with lesions composed of >50% blood in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2015; 122 (2): 391–8. e5.
- Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K, et al. Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12 (3): 1829–33.
- Kuroda Y, Yamashiro K, Miyake M, et al. Factors associated with recurrence of age-related macular degeneration after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: a retrospective cohort study. *Ophthalmology* 2015; 122 (11): 2303–10.
- Reichel E, Duker JS, Puliafito CA. Indocyanine green angiography and choroidal neovascularization obscured by hemorrhage. *Ophthalmology* 1995; (102): 1871–6.
- Kramer M, Mimouni K, Priel E, et al. Comparison of fluorescein angiography and indocyanine green angiography for imaging of choroidal neovascularization in hemorrhagic age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000; 129 (4): 495–500.
- Kim JH, Chang YS, Kim JW, et al. Prevalence of subtypes of reticular pseudodrusen in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Retina* 2015; (35): 2604–12.
- Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Visual prognosis of eyes with submacular hemorrhage associated with exudative age-related macular degeneration. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2012; 56 (6): 589–98.
- Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol* 1999; (97): 239–49.
- Schütze C, Wedl M, Baumann B, et al. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015; (159): 1100–14.
- Schütze C, Teleky K, Baumann B, et al. Polarisation-sensitive OCT is useful for evaluating retinal pigment epithelial lesions in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2016; (100): 371–7.