



ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗОМ ВЕН СЕТЧАТКИ

УДК 616.145.154-065.6
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.00.08

© С. Н. Тульцева

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

✧ **Тромбоз центральной вены сетчатки всегда развивается на фоне выраженной дисфункции эндотелия сосудов. При этом наиболее важной причиной развития как общего, так и местного гипофибринолиза является недостаток тканевого активатора плазминогена и избыток ингибитора тканевого активатора плазминогена PAI-1. Установлена четкая корреляция между уровнем гомоцистеина и активностью PAI-1 в плазме крови пациентов с тромбозом ЦВС, подтверждающая этот факт. При наличии гипофибринолиза эффективно использование рекомбинантных активаторов плазминогена — tPA (актилизе) и uPA (гемаза).**

✧ **Ключевые слова:** тромбоз вен сетчатки; тромбофилия; активаторы плазминогена; ингибитор тканевого активатора плазминогена.

Тромбоз вен сетчатки обычно развивается на фоне выраженных изменений в плазмокоагуляционном звене гемостаза. Плазмокоагуляционная тромбофилия чаще всего связана с дефицитом естественных антикоагулянтов: антитромбина III (АТ III), протеина С (Пр С), протеина S (Пр S), резистентностью фактора V к активной форме протеина С и др. При этом степень выраженности тромбозомболического синдрома зависит от уровня снижения антикоагулянтов в плазме крови и от состояния системы фибринолиза. Сочетание гиперкоагуляции с гипофибринолизом — частое явление при тромбозомболических заболеваниях [30, 32].

Основным компонентом фибринолитической системы является плазмин, который образуется из плазминогена. Этот процесс регулируется активаторами тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) типа, а также ингибиторами активаторов плазминогена (PAI-I и PAI-II). При образовании фибрина циркулирующий в крови плазминоген связывается с ним и при участии активаторов превращается в плазмин, который разрушает фибрин. Этот механизм предупреждает избыточное образование фибрина и обеспечивает локальный тромболизис. Наибольшей способностью к образованию активаторов плазминогена обладает эндотелий вен. Считается, что факторы венозной крови (кислотность, гемодинамические факторы и т. д.) оказывают стимулирующее влияние на образование активаторов плазминогена в эндотелии. Секреция активатора плазминогена эндотелиальными клетками происходит непрерывно и значительно увеличивается при стрессе, физической нагрузке, венозной окклюзии,

замедлении кровотока, под влиянием вазоактивных веществ (катехоламины, гистамин и др.), повреждении интимы. При окклюзионных заболеваниях сосудов нижних конечностей, атеросклерозе, сахарном диабете запасы активатора плазминогена в эндотелии и их образование уменьшаются [58].

Также постоянно продуцируется и секретируется эндотелиоцитами ингибитор тканевого активатора плазминогена первого типа (PAI-I), являющийся наиболее физиологически значимым. PAI-I находится в клетке в избытке по отношению к tPA. В крови в субклеточном матриксе PAI-I связан с адгезивным гликопротеином витронектином. В этом комплексе период биологического полураспада PAI-I увеличивается в 2–4 раза. Благодаря этому возможна концентрация PAI-I в определенном регионе и локальное угнетение фибринолиза. Секреция усиливается при действии tPA, тромбина, цитокинов, медирующих воспаление, бактериальных эндотоксинов и др. Повышенное содержание этого ингибитора сопровождается венозными тромбозами, отмечается при инфарктах миокарда, ряде других состояний, связанных с тромботическими проявлениями, что позволяет считать PAI-I важной составляющей в регуляции баланса между коагуляцией и фибринолизом [11].

Снижение фибринолитической активности в большинстве случаев связано с нарушением образования активаторов и ингибиторов плазминогена при дисфункции эндотелия. Также это состояние развивается при: конкурентном ингибировании плазминогена в процессе его связывания tPA (конкурентом является липопротеин (а) — ЛПНП, содержащий аполипопротеин (а)) [47], наследственном дефици-

те ф. XII, врожденной дисфибриногенемии (нарушение способности фибрина связывать пламиноген), мутационной дисплазминемии (пламиноген не превращается в плазмин) и полиморфизме гена *PAI-I* (–675 4G/5G) [3].

Определение генетических детерминант фибринолитического потенциала является важным шагом при установлении молекулярных основ наследственных тромбофилий [49, 50]. Наиболее серьезным наследственным дефектом фибринолитической системы является дефект пламиногена, приводящий к снижению, либо к отсутствию способности образования активной формы — пламина. Однако дисплазминогенемия встречается редко и ее скрининг с помощью молекулярных методов не является оправданным. Наиболее же частой причиной уменьшения фибринолитического потенциала является недостаточная конвертация пламиногена в плазмин, обусловленная снижением активности активаторов пламиногена.

В последнее время большое внимание уделяется роли *PAI-I*, от концентрации которого в первую очередь зависит фибринолиз. Повышение уровня *PAI-I* не только является частым наблюдением при тромбозах, но также имеет в ряде случаев и прогностическое значение. *PAI-I* относится к семейству «серпинов» и его функцией является быстрая инактивация *tPA*. Ген *PAI-I* имеет размер около 12 т. п. н., содержит в своей структуре 9 экзонов и кодирует белок массой 50 кД. Среди нескольких полиморфизмов гена наиболее изученным к настоящему времени является обнаруженный в 1993 году 4G/5G полиморфизм в –675 положении от стартовой точки промотора. В результате делеции/инсерции гуанин образует повтор из 4 или 5 оснований и соответственно возможны три варианта сочетания аллелей — 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G. В последние годы в ряде исследований было высказано предположение о возможной причинно-следственной связи между особенностями полиморфизма гена *PAI-I* и проявлениями тромбофилии. В частности, было показано, что среди лиц, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, выше процент индивидов-гомозигот 4G/4G. Крупные исследования связывают носительство 4G-аллеля с риском развития тромбоэмболических заболеваний. По данным ряда авторов, у носителей этого аллеля концентрация *PAI-I* в крови превышала норму на 20–30 %, а риск развития тромбозов увеличивается в 1,7–6 раз (в зависимости от популяции) [45]. В ряде стран (Италия, Финляндия) выявление гомозиготной формы 4G/4G предполагает начало профилактического лечения.

Исследованию фибринолитической системы при тромбозе вен сетчатки посвящено достаточно огра-

ниченное число работ [16, 33]. В основном целью исследователей являлось установить возможную связь изменения активности *tPA* и *PAI-I* с развитием окклюзирующего заболевания. Концентрация активаторов и ингибиторов пламиногена измерялась как в крови, так и в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза [8, 9, 10, 13]. Практически у всех больных с тромбозом вен сетчатки наблюдалось снижение фибринолитической активности как системной, так и местной [14, 27, 29, 38]. Abu El-Asrar с соавт. (1998) определял концентрацию *tPA* и *PAI-I* в плазме крови больных, имеющих тромбоз центральной вены сетчатки до и после «теста с венозной окклюзией». Этот тест является наиболее часто используемым физиологическим стимулом для оценки состояния фибринолитической системы. У всех больных, имеющих тромбоз ЦВС и даже не имеющих исходный дефицит *tPA*, после «теста с венозной окклюзией» наблюдалось недостаточное увеличение фибринолитической активности крови. Это может наблюдаться в трех случаях: исходно высоким содержанием *PAI-I*, сниженным выбросом *tPA* и при сочетании обоих нарушений. Однако более детальный анализ результатов исследования различных подгрупп больных позволил сделать вывод, что у большинства «плохих респондентов» на физиологическую стимуляцию, отсутствие повышенной фибринолитической активности было связано не с нарушением выброса *tPA*, а со слишком высоким уровнем *PAI-I* [16]. Гипофибринолиз, вызванный гиперпродукцией *PAI-I* признан независимым фактом риска развития окклюзии центральной вены сетчатки, при этом отмечается явная корреляция между тяжестью тромботического заболевания и уровнем концентрации ингибитора активатора пламиногена в крови и тканях глазного яблока. У пациентов с тромбозом ветвей центральной вены сетчатки нарушений фибринолиза, как правило, не наблюдается, однако этот вопрос остается спорным, так как авторы разных исследований приходят к прямо противоположным выводам.

Как уже говорилось ранее, одной из возможных причин увеличения концентрации *PAI-I* в плазме крови является генетическая предрасположенность. В настоящее время как основную причину этого состояния рассматривают гомозиготную (4G/4G) и гетерозиготную (4G/5G) мутацию гена *PAI-I* [2, 7, 15, 34]. Исследования, выполненные Glueck C. J. с соавт. (1999) доказывают, что частота встречаемости вариантов полиморфизмов 4G/4G и 4G/5G у больных с окклюзией вен сетчатки значительно превышает аналогичные данные у здоровых людей (88 % к 64 %), а вариант нормального аллеля 5G/5G, наоборот, встречается гораздо реже (12 %

к 36 %). При этом было доказано, что данные полиморфизмы сопровождаются не только повышением уровня самого ингибитора плазминогена, но и коррелируют с уровнем липопротеида (а) (Lp(a)). Это также способствует гипофибринолизу, так как Lp(a), находясь в избытке, блокирует рецепторы плазминогена, затрудняя его связь с tPA. Самая высокая концентрация Lp(a) наблюдалась у больных с тромбозом ЦВС, имевших аллель 4G/4G — более 50 mg/dl. У здоровых людей эти значения колебались от 10 до 15 mg/dl [31].

Gori A. M. с соавт. (2004) на достаточно большом клиническом материале (112 человек с тромбозом вен сетчатки) подтвердили роль полиморфизмов 4G/4G и 4G/5G гена PAI-I и полиморфизма D/D гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в повышении концентрации PAI-I в плазме, и соответственно в причастности к развитию заболевания [33]. Многофакторный анализ показал достоверное увеличение активности PAI-I у пациентов с тромбозом ЦВС в сравнении с группой контроля (11,0 IU/ml (1,0–35,5) при тромбозе вен сетчатки против 9,0 IU/ml (1,4–16,0) в контроле). При этом связи полиморфизмов 4G/4G и 4G/5G гена PAI-I с увеличением концентрации ингибитора в плазме отмечено не было. Комбинация полиморфизмов 4G/4G гена PAI-I и D/D гена АПФ (11 случаев из 112) четко ассоциировалась с гипофибринолизом, вызванным гиперактивностью PAI-I и была признана независимым фактором риска развития ретинальных окклюзий.

Роль других причин, вызывающих гипофибринолиз — повышение концентрации липопротеида-а (Lp(a)) [26, 44], мутация 20210A в гене протромбина, дефицит ф. XII при тромбозе вен сетчатки также широко изучается. Однако независимыми факторами риска развития этого заболевания они не признаются [23, 24, 40, 43, 46, 53].

До настоящего времени в мире существуют очень немногочисленные данные о роли полиморфизмов гена ингибитора тканевого активатора плазминогена в развитии гипофибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки. В России такие исследования не проводились. В связи с этим было решено выполнить исследование, направленное на определение частоты встречаемости различных видов полиморфизмов гена PAI-I и их роль в развитии гипофибринолиза у пациентов с тромбозом вен сетчатки, проживающих в Северо-Западном регионе нашей страны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2003–2008 гг. на кафедре офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова совместно с лабораторией свертывания крови Российского НИИ

гематологии и трансфузиологии изучались изменения в системе гемостаза при врожденной тромбофилии, связанной с различными вариантами полиморфизмов гена ингибитора тканевого активатора плазминогена PAI-I. Было обследовано 182 пациента с тромбозом вен сетчатки в возрасте от 21 до 65 лет. В группы наблюдения вошли пациенты только с «острой» стадией тромбоза, т. е. поступившие на лечение в первые 10 дней от начала заболевания.

Больные были разделены на две группы. Первую группу — 90 человек составили пациенты с ишемическим тромбозом вен сетчатки (ЦВС и ветви ЦВС), среди них 53 женщины и 37 мужчин в возрасте от 21 до 65 лет. Вторую группу — 92 человека, составили больные с неишемическим тромбозом (ЦВС и ветви ЦВС). Среди них 59 женщин и 33 мужчины в возрасте от 32 до 60 лет. Группу контроля составили 50 человек, проходивших обследование в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии, не имеющих сосудистых заболеваний глаз, проживающих в Северо-Западном регионе России.

Группы были практически идентичны по полу, возрасту, наличию вредных привычек, тромботического анамнеза и наличию сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет и т. п.).

Особое внимание было уделено наличию такой патологии как: длительно существующая артериальная гипертензия, гипергликемия и гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия. Известно, что при этих заболеваниях имеет место дисфункция эндотелия сосудов, особенно когда они сочетаются с хронической экзогенной интоксикацией, например у курильщиков.

Под тромботическим анамнезом подразумевалось наличие в прошлом острого инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, тромбоза глубоких или поверхностных вен нижних конечностей и т. п.

В комплекс исследования общей фибринолитической активности входило определение уровня тканевого активатора плазминогена tPA и ингибитора тканевого активатора плазминогена PAI-I в плазме крови. Для выявления различных вариантов полиморфизмов в гене PAI-I всем больным проводилось молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР.

Определение уровня tPA выполнялось с помощью иммуноферментного метода. Принцип метода: тканевой активатор плазминогена связывается со специфическими антителами, адсорбированными на тест-пластинках, в эквивалентных количествах. При следующей обработке тест-пластин анти-tPA-пероксидазой в образце остается некоторое

Таблица 1

Показатели фибринолитической активности и уровня гомоцистеина в плазме крови пациентов с тромбозом вен сетчатки и в контрольной группе

Концентрация в плазме крови	Контрольная группа n = 50 (M ± σ)	Ишемический тромбоз n = 90 (M ± σ)	Неишемический тромбоз n = 92 (M ± σ)
Гомоцистеин (мкмоль/л)	9,6 ± 5,35	24,8 ± 20,02*	15,64 ± 10,25*
tPA (ng/ml)	6,04 ± 3,56	11,53 ± 9,79	6,95 ± 3,47
PAI-I (IU/ml)	10,11 ± 2,47	18,81 ± 5,96*	11,6 ± 4,09*
* p < 0,05 (в сравнении с группой контроля)			

количество свободной, не связанной с tPA анти-tPA-пероксидазы. Ее количество пропорционально содержанию tPA и определяется фотометрически в реакции с перекисью водорода и хромогенным субстратом. При определении уровня tPA в плазме крови использовался ФЭК и набор AsserachromT tPA (Diagnostica Stago). Под нормальными показателями tPA в плазме крови подразумевались колебания от 1 до 12 нг/мл.

Определение активности PAI-I в плазме крови производилось с помощью колометрического метода. При этом использовался ФЭК и набор PAI chromagenic (Boehringer Mannheim), содержащий урокиназу, плазминоген, хромогенный субстрат и 3 калибратора. Принцип метода основан на способности ингибитора активатора плазминогена, содержащегося в исследуемой плазме, образовывать комплекс с избытком урокиназы и таким образом влиять на образование плазмينا из плазминогена в используемом наборе. Определяют уровень активности PAI-I с помощью специальных калибраторов. Под нормальными показателями активности PAI-I в плазме крови подразумевалась величина не превышающая 10 AU/мл.

Идентификация инсерционно-делеционного полиморфизма 4G/5G в позиции –675 гена ингибитора активатора плазминогена тканевого типа выполнялась с помощью метода ПЦР. Для аллель-специфической ПЦР 5' нетранслируемой области гена PAI-I, содержащей исследуемый полиморфизм были выбраны следующие праймеры:

5' AAG CTT TTA CCA TGG TAA CCC CTG GT 3' — общий верхний праймер;

5' TGC AGC CAG CCA CGT GAT TGT CTA G 3' — общий нижний праймер;

5' GTC TGG ACA CGT GGG GA 3' — аллель-специфичный верхний праймер 4G;

5' GTC TGG ACA CGT GGG GG 3' — аллель-специфичный верхний праймер 5G.

Для каждого образца ДНК проводили две ПЦР, содержащих общие верхний и нижний праймеры и либо аллель-специфичный праймер для 4G, либо для 5G. После проведения двух ПЦР для каждого

из образцов ДНК с каждым из аллель-специфичных праймеров, результаты трактовались следующим образом: для гомозигот 4G/4G — два паттерна при ПЦР с праймером для 4G и один верхний паттерн при ПЦР с праймером для 5G; для гетерозигот 4G/5G — по два паттерна при ПЦР с обоими аллель-специфичными праймерами; для гомозигот 5G/5G — один верхний паттерн при ПЦР с праймером для 4G и два паттерна при ПЦР с праймером для 5G. Продукты ПЦР разделяли в 8 % ПААГ (30mA, 150V) в течение 1 часа.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS 11,5. Для независимых выборок внутри групп использовался однофакторный дисперсионный анализ Краскала-Уоллеса (Kruskal-Wallis H), а при сравнении групп — тест U-Манна-Уитни (Mann-Whitney U).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень тканевого активатора плазминогена в плазме крови в контрольной группе колебался от 4,8 до 12,5 ng/ml, что соответствует норме. У пациентов с тромбозом ретинальных вен в 37,5 % наблюдались отклонения уровня tPA. При этом в 12,3 % случаев имелся его недостаток, а в 25,2 % — избыток (табл. 1).

Избыточная концентрация tPA преимущественно выявлялась у лиц с тромбозом, протекавшим по ишемическому типу и была расценена нами как часть компенсаторной реакции на гиперкоагуляцию (рис. 1).

Обратило на себя внимание распределение полиморфизмов гена PAI-I. Полиморфизм 4G/4G встречался в 27,9 % случаев у больных с тромбозом вен сетчатки и в 19 % — в контроле. Частота встречаемости полиморфизма 4G/5G была в этих группах практически одинаковой (55,8 % против 54 %). Полиморфизм 5G/5G встречался значительно чаще у группы здоровых людей (27 % против 16,3 %). Полученные данные соответствуют имеющимся ранее представлениям о распределении полиморфизмов данного гена в других популяциях (рис. 2).

Повышение активности PAI-I в крови определялась в 66,7 % случаев в равной степени у больных

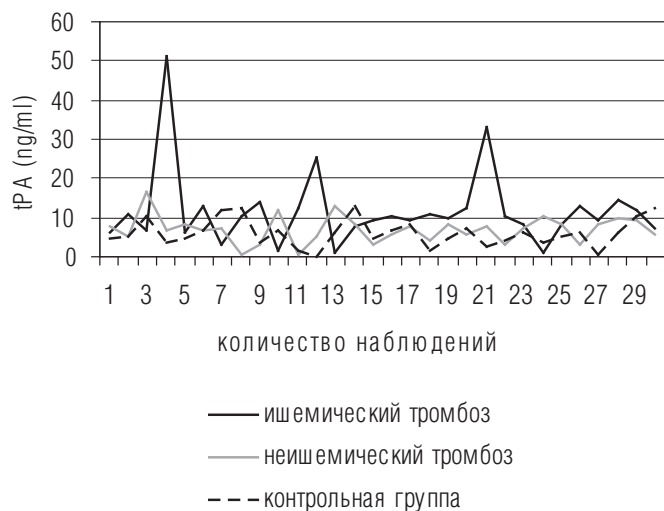


Рис. 1. Уровень концентрации tPA в плазме крови пациентов с тромбозом вен сетчатки и здоровых людей

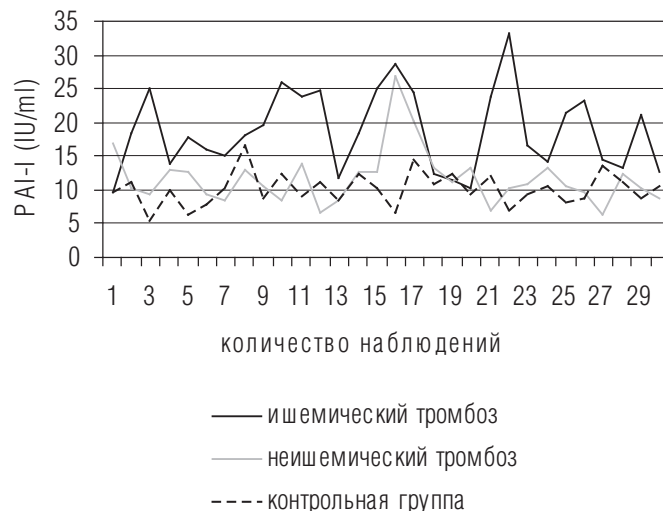


Рис. 3. Уровень активности PAI-I в плазме крови пациентов с тромбозом вен сетчатки и здоровых людей

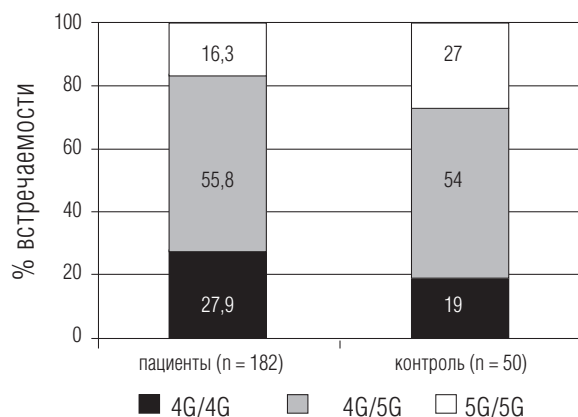


Рис. 2. Распределение полиморфизмов гена PAI-I у пациентов с тромбозом вен сетчатки и здоровых людей

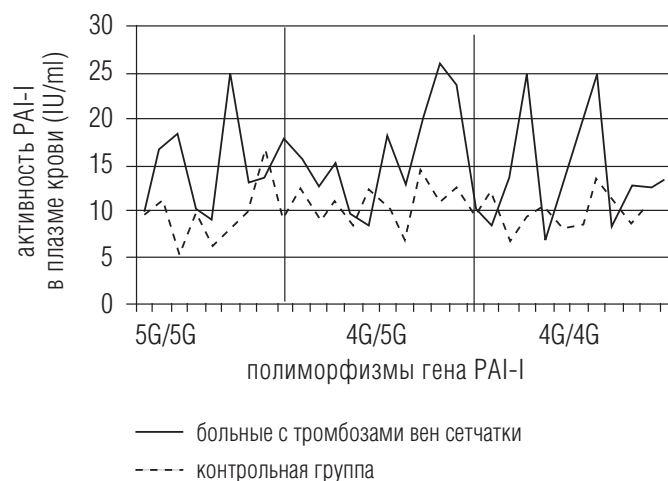


Рис. 4. Уровень активности PAI-I в плазме крови у пациентов с тромбозом вен сетчатки и у здоровых людей при разных видах полиморфизмов гена PAI-I

с ишемическим и неишемическим типами окклюзий вен сетчатки и в 23 % случаев в группе контроля ($p < 0,03$) (рис. 3).

При этом активность PAI-I в группе больных, имеющих полиморфизм гена PAI-I 4G/5G и 4G/4G, был несколько выше, чем в группе, имеющей 5G/5G генотип. Однако статистический анализ показал эту разницу не достоверной ($p < 0,09$) (рис. 4).

Многофакторный анализ выявил, что наиболее высокая активность PAI-I (12–18 IU/ml) наблюдалась у пациентов, имеющих гипергомоцистеинемию и часто сочеталась с гиперхолестеринемией. Так, в 77,6 % случаев у больных, имеющих уровень гомоцистеина от 12 до 64 ммоль/л, имелось повышение активности PAI-I в плазме крови. Коэффициент корреляции Пирсона составил $r = 0,6$ ($p = 0,005$) (рис. 5).

У больных с гиперхолестеринемией эта цифра составила 54,5 %. Эти данные были признаны статистически достоверными ($p < 0,03$). Связи уровня tPA с уровнем гомоцистеина и холестерина отмечено не было.

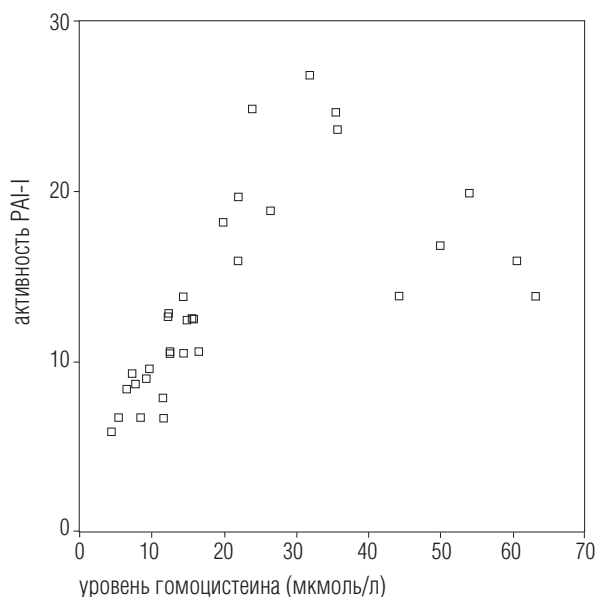


Рис. 5. Результаты корреляционного анализа между уровнем гомоцистеина и активностью PAI-I в плазме крови больных с тромбозом вен сетчатки

Тромболитические средства. Способы введения и дозы, используемые в офтальмологии

Тромболитик	Способы введения и дозы		
	субконъюнктивально	ретробульбарно (парабульбарно)	интравитреально
Тканевой активатор плазминогена (актилизе)	25 мкг до 10 инъекций	—	50 мкг однократно
Рекомбинантная проурокиназа (гемаза)	5000 МЕ до 10 инъекций	5000 МЕ до 10 инъекций	500 МЕ однократно

ВЫВОДЫ

Результаты анализа выполненного исследования доказали участие гипофибринолиза в развитии тромбоза вен сетчатки. Основная роль при этом принадлежит повышенной активности ингибитора тканевого активатора плазминогена PAI-I. Данные нашего исследования не подтвердили значимости полиморфизма 4G/5G гена *PAI-I* в развитии тромбоза вен сетчатки. Достоверной связи данного полиморфизма с повышенной активностью PAI-I также не было установлено.

Многофакторный анализ показал корреляцию между наличием гиперхолестеринемией, гипергомоцистеинемией и повышением активности PAI-I в плазме крови больных с тромбозом вен сетчатки. Учитывая, что стойкое повышение уровня холестерина и гомоцистеина приводит к повреждению, а, следовательно, нарушению функции эндотелия сосудов нарушается выработка tPA и PAI-I. При этом может наблюдаться как общее, так и локальное нарушение фибринолитической активности плазмы крови, объясняющее снижение концентрации tPA в структурах глазного яблока и слезной жидкости.

При выявлении гипофибринолиза необходимо применять препараты, направленные на восстановление функции эндотелия. Наиболее известным на сегодняшний день препаратом группы эндотелиопротекторов является препарат «Весел дуэ Ф» (сулодексид). Использование эндотелиопротекторов рекомендуется как при лечении в остром периоде, так и в профилактических целях курсами 2 раза в год [6, 19, 51, 52].

К заместительной терапии относятся рекомбинантные активаторы плазминогена — гемаза (проурокиназа) и актилизе (тканевой активатор плазминогена). Системное введение активаторов плазминогена оказывает хороший тромболитический эффект, но при этом имеется опасность в виде геморрагических осложнений [37]. Наиболее целесообразно местное применение препаратов этой группы в виде субконъюнктивальных и интравитреальных инъекций [1, 4, 5, 12, 20–22, 28, 35, 36, 39, 41]. При этом способе введения тромболитики оказывают только локальную активацию фибринолиза, не влияя на общую фибринолитическую активность крови [42, 48] (табл. 2.).

Последние исследования доказали высокий терапевтический эффект от введения препаратов tPA непосредственно в вену сетчатки после ее катетеризации [17, 18, 39, 54–56]. Этот метод впервые был предложен в 2001 году Weiss и Вупое [57]. Их хирургическая методика включала витрэктомию через плоскую часть цилиарного тела с удалением задней гиаловидной мембраны, канюлирование перипапиллярной венозной ветви и введение болюса 200мкг/мл тканевого активатора плазминогена в направлении диска зрительного нерва. Авторы утверждали, что этот метод обладает рядом преимуществ перед другими способами введения тромболитиков:

- препарат доставляется точно туда, где он нужен — к месту локализации тромба;
- имеется визуальный контроль при введении;
- введение очень небольшой дозы может обеспечить достаточную концентрацию вблизи тромба;
- в зависимости от скорости тока препарата его введение может иметь «смыывающий» эффект, сместить тромб и позволить расширить ЦВС.

При применении этой хирургической методики лечения тромбоза ЦВС острота зрения повышается на 30 % в 72 % случаев и на 80 % в 36 % случаев. Однако велик и процент осложнений: кровоизлияний в стекловидное тело, отслоек сетчатки и эндофтальмитов. В связи с этим многие офтальмологи считают эту методику технически возможной, но неприемлемой для широкого использования в связи с неоправданно высоким риском осложнений [25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева Ж. Ю., Егоров Е. А. Применение препарата гемаза для лечения внутриглазных кровоизлияний и послеоперационного фибриноидного синдрома // Клиническая офтальмология. — 2002. — Т. 3 (3). — С. 114–116.
2. Астахов Ю. С., Тульцева С. Н. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — Т. 3 (4). — С. 39–42.
3. Астахов Ю. С., Петрищев Н. Н., Тульцева С. Н. и др. Тромбоз вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. — 2005. — 59 с.
4. Бойко Э. В., Даниличев В. Ф., Сажин Т. Г. О применении нового тромболитика «Гемаза» в лечении острых нарушений кровооб-

- ращения в сосудах сетчатки // Материалы региональной научно-практической конференции офтальмологов и эндокринологов. — Красноярск, 1999. — С. 86–87.
5. Даниличев В. Ф. Патология глаз. Ферменты и ингибиторы. — СПб., 1996. — 235 с.
 6. Капитонова О. А. «Вессел дуэ ф.»: характеристика препарата, механизм действия // Тезисы выступлений на конференции «Роль ГАГ в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета. — Р. результаты многоцентрового клинического исследования препарата «Вессел дуэ ф» в России». — СПб, 1996. — С. 4–5.
 7. Капустин С. И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб, 2007. — 45 с.
 8. Кацнельсон Л. А., Марченко И. Н., Никольская В. В. Исследования локальной фибринолитической активности слезной жидкости у больных артериальной гипертензией // Вестник офтальмологии. — 1994. — Т. 1. — С. 16–19.
 9. Мошетьева Л. К., Яценко О. Ю., Яровая Г. А. Роль слезной жидкости в диагностике острой сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва // Российские медицинские вести. — 2004. — Т. 4. — С. 50–53.
 10. Муха А. И., Маркова О. А. О клиническом значении определения некоторых гемостатических показателей в слезной жидкости больных с сосудистыми заболеваниями сетчатки // Вестник офтальмологии. — 1994. — Т. 1. — С. 19–20.
 11. Романова М. Л. Влияние ангиопротектора гинкор форте на содержание тканевого активатора плазминогена (t-PA) и его ингибитора (PAI-I) при варикозной болезни малого таза у женщин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — Т. 4 (12). — С. 92–94.
 12. Сажин Т. Г. Оптимизация применения «Гемазы» при внутриглазных кровоизлияниях, тромбо- и фибринообразовании (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2005. — 26 с.
 13. Сомов Е. Е., Бржеский В. В. Коагуляционная и фибринолитическая активность слезной жидкости у здоровых людей и при острых нарушениях кровообращения в глазу // Вестник офтальмологии. — 1992. — Т. 3. — С. 38–41.
 14. Танковский В. Э. Результаты исследования уровня антигена тканевого активатора плазминогена в слезной жидкости у здоровых лиц и пациентов в различные сроки после тромбоза ретинальных вен // Актуальные проблемы офтальмологии. — Бишкек, 1996. — С. 121–122.
 15. Чудакова Д. А., Минушкина Л. О., Затеищikov Д. А. и др. Полиморфный маркер 4G(-675)5G гена ингибитора активатора плазминогена I типа и система гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // Генетика. — 2004. — Т. 40(10). — С. 1406.
 16. Abu El-Asrar A. M., Abdel Gader A. G. Al-Amro et al. Fibrinolytic activity in retinal vein occlusion // Int Ophthalmol. — 1998. — Vol. 21. — P. 343–348.
 17. Berker N., Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion // Acta Ophthalmol. — 2008. — Vol. 86 (3). — P. 245–252.
 18. Bynoe L. A., Hutchins R. K., Lazarus H. S. et al. Retinal endovascular surgery for central retinal vein occlusion. — P. initial experience of four surgeons. Retina. — 2005. — Vol. 25(5). — P. 625–632.
 19. Corbu C., Predoi D., Goicea D. Sulodexide treatment in retinal vein obstructions. Oftalmologia. — 1996. — Vol. 40(4). — P. 393–397.
 20. 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.
 21. 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. 219–223.
 22. 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.
 23. Fegan C. D. Central retinal vein occlusion and thrombophilia // Eye. — 2002. — Vol. 16. — P. 98–106.
 24. Fekrat S., Finkelstein D. Current concepts in the management of central retinal vein occlusion // Curr Opin Ophthalmol. — 1997. — Vol. 8(3). — P. 50–54.
 25. Feltgen N., Junker B., Agostini H., Hansen L. L. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114(4). — P. 716–723.
 26. Fibeau-deau-Saindelle F., Glacet-Bernard A., Lelong F. et al. Occlusion veineuse rétinienne et lipoprotéine (a) // J. Fr. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 4. — P. 245–250.
 27. Geanon J. D., Tripathi B. J., Tripathi R. C. et al. Tissue plasminogen activator in avascular tissues of the eye: a quantitative study of its activity in the cornea, lens, and aqueous and vitreous humors of dog, calf, and monkey // Exp. Eye Res. — 1987. — Vol. 44(1). — P. 55–63.
 28. Ghazi N. G., Noureddine B., Haddad R. S. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion // Retina. — 2003. — Vol. 23(6). — P. 780–784.
 29. Ghazi N. G., Noureddine B., Haddad R. S. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion // Retina. — 2003. — Vol. 23(6). — P. 780–784.
 30. Giedroj J., Stankiewicz A., Walkowiak M. et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in aqueous humor // Klin. Oczna. — 1996. — Vol. 98(4). — P. 283–285.
 31. Glueck C. J. Ocular thrombosis: a hypercoagulable disease // Clin. Adv. Hematol. Oncol. — 2007. — Vol. 5(4). — P. 289–292.
 32. Glueck C. J., Bell H., Vadlamani L. et al. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion // Arch. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 117. — P. 43–49.
 33. Glueck C. J., Wang P., Bell H. et al. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2005. — Vol. 11(4). — P. 375–378.
 34. Gori A. M., Marcucci R., Fatini C. et al. Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion. — P. a role for genetic determinants of PAI-I levels. Thromb Haemost. — 2004. — Vol. 92. — P. 54–60.
 35. Hansen L., Kristensen H. L., Bek T. et al. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis // Acta Ophthalmol. Scand. — 2000. — Vol. 78. — P. 523–526.
 36. Hattenbach L. O., Steinkamp G., Scharer I. et al. Fibrinolytic therapy with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in retinal

- vein occlusion // *Ophthalmologica*. — 1998. — Vol. 212(6). — P. 394–398.
37. Hattenbach L. O., Wellermann G., Steinkamp G. W. et al. Visual outcome after treatment with low-dose recombinant tissue plasminogen activator or hemodilution in ischemic central retinal vein occlusion // *Ophthalmologica*. — 1999. — Vol. 213(6). — P. 360–366.
 38. Hattenbach L. O. Systemic lysis therapy in retinal vascular occlusions // *Ophthalmologie*. — 1998. — Vol. 95(8). — P. 568–575.
 39. Hayashi K., Sueishi K. Fibrinolytic activity and species of plasminogen activator in human tears // *Exp. Eye. Res.* — 1988. — Vol. 46(2). — P. 131–137.
 40. Hayreh S. S. t-PA in CRVO // *Ophthalmology*. — 2002. — Vol. 109(10). — P. 1758–1761: author reply 1761–1763.
 41. Kuhli C., Scharrer I., Koch F. et al. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion // *Am. J. of Ophthalm.* — 2004. — Vol. 137(3). — P. 459–464.
 42. Lahey J. M., Fong D. S., Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion // *Ophthalmic. Surg. Lasers*. — 1999. — Vol. 30(6). — P. 427–434.
 43. Larsson J., Hillarp A. The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PIA2 in patients with central retinal vein occlusion // *Thromb. Res.* — 1999. — Vol. 96. — P. 323–327.
 44. Lip P. L., Blann A. D., Jones A. F. et al. Abnormalities in haemorrhological factors and lipoprotein (a) in retinal vascular occlusion: implications for increased vascular risk // *Eye*. — 1998. — Vol. 12(2). — P. 245–251.
 45. Marcucci R., Bertini L., Giusti B. et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 772–776.
 46. Mikkelsen J., Perola M., Wartiovaara U. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphism, coronary thrombosis, and myocardial infarction in middle-aged finnish men who died suddenly // *Tromb. Hemost.* — 2000. — Vol. 84. — P. 78–82.
 47. Müller H. M., Diekstall F. F., Schmidt E. et al. Lipoprotein (a): a risk factor for retinal vascular occlusion // *Ger. J. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 1(5). — P. 338–341.
 48. Murakami T., Takagi H., Ohashi H. et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion // *Retina*. — 2007. — Vol. 27(8). — P. 1031–1037.
 49. Prisco D., Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2002. — Vol. 32. — P. 308–311.
 50. Prisco D., Marcucci R., Bertini L. et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion // *Eur. J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 13. — P. 163–169.
 51. Rodrigues C. A., Morelli V. M., Da Silveira R. C. et al. Homocysteine redaction by B-vitamin supplementation increases t-PA and PAI-I levels in patients with venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5. — P. 195–198.
 52. Ruby F., Canova N., Puglioli R. et al. Retinal vein occlusions: clinical study of treatment with sulodexide // *Europ. J. Clin. Res.* — 1993. — Vol. 4. — P. 19–27.
 53. Salomon O., Moisseiev J., Rosenberg N. et al. Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vein occlusion // *Blood coagul. Fibrinolysis*. — 1998. — Vol. 9. — P. 617–622.
 54. Stojakovic T., Scharnagl H., März W. et al. Low density lipoprotein triglycerides and lipoprotein(a) are risk factors for retinal vascular occlusion. *Clin chim acta*. — 2007. — Vol. 382 (1–2). — P. 77–81.
 55. Weiss J. N. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126(1). — P. 142–144.
 56. Weiss J. N., Bynoe L. A. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. — 2001. — Vol. 108 (12). — P. 2249–2257.
 57. Weiss J. N., Bynoe L. A. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. — 2001. — Vol. 108(12). — P. 2249–2257.
 58. Williamson T. H., Rumley A., Lowe G. D. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study // *Br. J. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 80(3). — P. 203–208.
 59. Wiman B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-I) in plasma: its role in thrombotic disease // *Thromb. Haemost.* — 1995. — Vol. 74. — P. 71–76.

ENDOTHELIAL FIBRINOLYSIS REGULATORS IN PATIENTS WITH RETINAL VEIN THROMBOSIS

Tultseva S. N.

✧ **Summary.** Central retinal vein thrombosis always develops against the background of pronounced vascular endothelial dysfunction. At that, the most important cause for the development of both the general and the local hypofibrinolysis is the tissue plasminogen activator deficiency and the tissue plasminogen activator inhibitor PAI-1 abundance. A clear correlation between the homocysteine level and the PAI-1 activity was established in the serum of patients with CRV thrombosis. In hypofibrinolysis, the use of recombinant plasminogen activators tPA (Actilyse) and uPA (Gemasa) is effective.

✧ **Key words.** retinal vein thrombosis; thrombophilia; plasminogen activators; tissue plasminogen activator inhibitor.

Сведения об авторах:

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