



М.А. МИХАЙЛОВА, А.А. ПЛЮХОВА, Н.В. БАЛАЦКАЯ, М.В. БУДЗИНСКАЯ

УДК 617.735:616.1

Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

МНКЦ «Интермедбиофизхим»

Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний

Михайлова Мария Андреевна

аспирант кафедры глазных болезней ПМГМУ им. Сеченова

119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11 корп. А, Б, тел. (499) 248-76-86, e-mail: mikhaylovamaria@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (системный атеросклероз и артериальная гипертония) приводят к целому ряду патологических состояний на глазном дне. Острые нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва на фоне системных сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего протекают в виде артериальных или венозных окклюзий, передней ишемической нейропатии; хронические — в виде гипертонической ангиоретинопатии, посттромботической ретинопатии, глазного ишемического синдрома.

Ключевые слова: сосуды сетчатки и зрительного нерва, окклюзии, сердечно-сосудистые заболевания.

M.A. MIKHAILOVA, A.A. PLYUHOVA, N.V. BALATSKAYA, M.V. BUDZINSKAYA

Research Institute of Eye Diseases RAMS

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

ISCC «Intermedbiophyschim», Moscow

Features of the development of occlusive vascular lesions of the retina and optic nerve against the background cardiovascular disease

Cardiovascular disease (systemic atherosclerosis and hypertension) leads to a variety of pathological conditions in the fundus. Acute circulatory disorders in the blood vessels of the retina and optic nerve on the background of systemic cardiovascular disease occur more often in the form of arterial or venous occlusion, anterior ischemic neuropathy; chronic — in the form of hypertonic angioretinopathy, postthrombotic retinopathy, ocular ischemic syndrome.

Keywords: vessels retina and optic nerve, occlusion, cardiovascular disease.

Несмотря на несомненные успехи современной кардиологии, как в России, так и во всем мире отмечается рост числа заболеваний, в основе которых лежит нарушение микроциркуляции. В 2005 году вклад сердечно-сосудистых заболеваний в структуру смертности составлял 56,4%, в 2007 г. — 56,6%. По мнению экспертов ВОЗ, к 2025 году возможно увеличение этой цифры до 25 миллионов человек. На долю ретинопатий при сосудистых заболеваниях приходится 34,7-54,9% от общего

количества заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Острые нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва являются тяжелой формой патологии глаза, которые чаще всего сопровождаются ухудшением зрительных функций, заканчиваются той или иной степенью атрофии зрительного нерва и становятся одной из главных причин слепоты и слабовидения, а также в 40-64% случаев протекают с поражением второго глаза [1].

Острые нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва на фоне системных сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего протекают в виде артериальных или венозных окклюзий, передней ишемической нейропатии. Хронические — в виде гипертонической ангиоретинопатии, посттромботической ретинопатии, глазного ишемического синдрома.

Наиболее частым изменением, характеризующим фоновое заболевание, является сужение ретинальных артерий. В последние годы дискутируется вопрос о том, что является причиной сужения ретинальных артерий при системных сосудистых заболеваниях: гипертонии или атеросклерозе. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) было сделано заключение, что сужение ретинальных артериол не связано с атеросклерозом [2]. В Beaver Dam Study выявили связь между артериальной гипертонией и увеличением риска локального истончения артериальной стенки (относительный риск — 2,3 у мужчин и 1,6 у женщин), однако после купирования гипертонии сужение остается [3]. Между тем в Gothenburg Study обнаружили связь между сужением и высоким уровнем холестерина в плазме и курением [4]. Так же можно объяснить уменьшение просвета ретинальных артериол низким уровнем фактора Виллебранда и фактора свертывания крови VIII (антигемофильного глобулина) [5].

В патогенезе острого нарушения артериального кровообращения в сетчатке выделяют три основных фактора: эмболию, тромбоангиит и ангиоспазм. Наиболее распространенным видом эмболии является закупорка ретинальных артериол частицами распадающейся атероматозной бляшки в аорте, сонной или глазной артериях.

Установлено, что основным источником эмболии ретинальных артериол могут быть не только внутренние, но и наружные сонные артерии при их окклюзии. Эмболия и тромбоангиит признаны всеми исследователями как основные звенья патогенеза острой ишемии сетчатки, связанной в первую очередь с развитием атеросклероза. Кроме того, в патогенезе острой ишемии сетчатки имеет значение редукция ретинального кровотока вследствие уменьшения перфузионного давления в сосудах сетчатки [6, 7].

В настоящее время в литературе является общепризнанным термин «глазной ишемический синдром», представляющий собой совокупность симптомов хронического поражения оболочек глазного яблока, сосудов глаза, каротидных артерий единого генеза [8, 9]. Синдром широко распространен и заканчивается инвалидизацией больных по зрению (до 40%), в том числе среди лиц молодого возраста. Доказано, что основной причиной заболевания является патология экстракраниальных отделов каротидных артерий. По данным литературы известно, что стенозирование, окклюзия, патологическая извитость каротидных артерий вызывают нарушение кровообращения сетчатки, зрительного нерва и цилиарного тела [10-12].

Однако существуют формы атеросклероза без вовлечения внутренних сонных артерий или они гемодинамически не значимы. Открытым остается вопрос вовлечения в ишемический процесс органа зрения именно в этой, наиболее распространенной группе пациентов.

Было установлено, что при атеросклерозе кровообращение именно сосудов ДЗН страдает намного быстрее, чем кровоток в центральной ретинальной артерии [13]. Учитывая усиленное кровоснабжение папилломакулярного пучка и темпоральной зоны ДЗН, верхний и нижний сегменты остаются в худших условиях при хронической гипоксии, и скорее всего именно в этих зонах процессы нейродегенерации будут развиваться раньше.

Нужно отметить, что имеются единичные противоречивые сообщения о наличии экскавации ДЗН при состояниях, ведущих к ишемии головки зрительного нерва, таких как компрессионная оптическая нейропатия, передняя ишемическая нейропатия и оптическая нейропатия Лебера [14]. Сравнение цветных фотографий пациентов с передней оптической нейропатией ишемической формы (ПИНИ) и на фоне височного артериита (ПИНА) выявило экскавацию в 2% в первом случае против 92% во втором [15]. Причины низкой встречаемости экскавации при ПИНИ неизвестны. Naugle предположил, что ишемический процесс при глаукоме (хронический медленно прогрессирующий путь) может быть менее бурным, чем при ПИНИ (острый быстро прогрессирующий путь). Скорее всего, данная теория имеет определенное количество недостатков, поскольку в основе развития глаукомы и ПИНИ лежат разные патогенетические механизмы. Как известно, не последнюю роль в развитии ишемической формы передней ишемической нейропатии играет атеросклероз, а данное заболевание является апофеозом его развития [16].

В 2010 году Helen V. Danesh-Meyer с соавторами провели сравнительное изучение ДЗН у пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ), ПИНИ и ПИНА. При всех перечисленных заболеваниях происходило истончение нейроретинального ободка, побледнение ДЗН и образование экскавации (хотя последнее более характерно для глаукомного процесса). Все параметры морфометрического анализа нервных волокон были достоверно различны между открытоугольной глаукомой, ПИНИ и ПИНА. В отличие от ПИНА ОУГ имела следующие признаки: увеличенная, глубокая экскавация и уменьшенный перипапиллярный ободок, увеличение объема экскавации и уменьшение объема ободка ($P < 0.001$). Найденные морфометрические различия между ПИНИ и ПИНА были достаточно полиморфны и не укладывались в единую картину, поэтому было решено продолжить данные исследования [17].

В Российской Федерации инвалидизация вследствие острых нарушений в магистральных сосудах глазного дна происходит в 51,5% случаях, среди которых окклюзии ретинальных вен составляют около 60% [18]. По данным некоторых авторов, развитие окклюзий ретинальных вен происходит на фоне увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Согласно исследованиям Sugati среди пациентов, перенесших окклюзирующие заболевания вен сетчатки, в течение ближайших 12 лет каждый пятый (26%) умирает от острого инфаркта миокарда, а каждый восемнадцатый (5,3%) — от цереброваскулярных заболеваний [20].

По данным The Blue Mountains Eye Study, распространенность окклюзий ретинальных вен составляет 1,6% среди лиц старше 49 лет [20]. В свою очередь The Beaver Dam Eye Study исследовали структуру заболеваемости и пришли к заключению, что окклюзия центральной вены сетчатки происходит в 0,5%, а ретинальных вен в 3 раза чаще (1,8%) [3]. Наиболее многочисленным считается исследование, проведенное в 2010 году Rogers и соавторами. Используя данные 15 исследований из США, Европы, Азии и Австралии, ими была выявлена высокая распространенность окклюзий ветвей ЦВС среди монголоидной расы (Chinese, Chinese-American, Malay, people of Asian origin and Europeans of Indian, Indonesian, or Asian origin), испанцев (Hispanic-Americans) и низкая среди европеоидного населения (Europeans, and those of European origin), хотя разница была статистически незначимой. Двусторонняя окклюзия ветвей ЦВС встречалась редко (в 5% случаев). У 10% пациентов с окклюзией на одном глазу, со временем происходила окклюзия на другом [21]. Таким образом, примерно 16,4 миллиона взрослого населения во всем мире имеют окклюзию ретинальных вен, среди них у 13,9 миллиона окклюзия ветвей ЦВС, у 2,5 миллиона окклюзия ЦВС.



Согласно триаде Рудольфа Вирхова, сформулированной более 150 лет назад, патофизиология венозных тромбозов (в настоящее время наиболее часто используется термин окклюзии) включает три взаимосвязанных фактора: изменения в сосудистой стенке, изменение кровотока, изменения свертываемости крови. Наличие первых двух факторов неоднократно подтверждалось, а правомочность третьего только в наше время доказана в ходе исследований на молекулярном уровне. Повышенная свертываемость крови, известная также как претромботическое состояние, определяется как склонность к тромбозу в условиях, которые не привели бы к тромбозу у здоровых индивидуумов.

Экспериментально было выявлено 3 стадии развития окклюзий вен сетчатки:

1. период от 1 до 6 часов после окклюзии: в это время повышается давление в проксимальной части венозного сосуда, нарушается функция эндотелия, повышается проницаемость сосудистой стенки и развивается ретинальный отек;

2. период от 6 часов до 1 недели: в этот срок эндотелий и перicyты разрушаются, обнажается базальная мембрана, на которой начинается адгезия тромбоцитов, формируется тромб, приводящий к полному стазу в микроваскулярном русле и появлению геморрагий;

3. период от 1 до 5 недель: на этом этапе сохраняется капиллярная окклюзия, появляется соединительнотканная пролиферация в пораженном сосуде и необратимая его закупорка.

В последние годы в концепции патогенеза окклюзий ретинальных вен преобладают две теории.

Согласно механической теории, компрессия вены происходит чаще всего в месте артериовенозного перекреста. Поскольку артерия и вена сетчатки в области перекреста имеют общую адвентициальную оболочку, утолщенная артерия может сдавливать вену, что приводит к вторичным изменениям, таким как утрата эндотелиальных клеток вены и образование тромба, и в результате появляется угроза окклюзии ветви ретинальной вены. Также общий адвентициальной оболочкой окружены центральная артерия и вена позади решетчатой пластинки, вследствие этого атеросклеротически уплотненная артерия может сдавливать вену и создавать условия для окклюзии ЦВС. Подтверждением этой теории является исследование, проведенное в 1989 году Duker и Brown, обнаруживших анатомическое соотношение артерии и вены в месте окклюзии в 26 глазах. В 100% случаев артерия располагалась над веной, в контрольной группе такое соотношение выявлялось лишь в 65% случаев [22]. Zhao наблюдал расположение артерии над веной в 99% случаев при исследовании 106 глаз [23]. Аналогичные данные приводят Du ZY, Hamid S. [24,25].

В пользу механической теории говорят исследования, посвященные роли атеросклероза, и, соответственно, кардиоваскулярных факторов риска в развитии окклюзий вен сетчатки. У пациентов с атеросклерозом уплотненная ригидная стенка ретинальной артерии может приводить к сужению вены, стазу крови и, как результат, развитию тромбоза.

С другой стороны, Staurengi G. показал, что такое соотношение наблюдается у сосудов второго порядка и не является важным при окклюзиях вен первого порядка [26].

Таким образом, механическая теория имеет и ряд недостатков. Не всегда окклюзия происходит в области артериовенозного перекреста [27]. Не объясняет развития тромбоза ретинальных вен у пациентов без наличия системных сосудистых заболеваний [28]. В этом случае на первый план выходит теория «коагулопатий».

В основе теории коагулопатий лежит дисбаланс между тромбогенными факторами и антитромбогенной защитой. Известны следующие тромбогенные факторы: стимуляция или повреждение сосудистой стенки, активация тромбоцитов, активация факторов свертывания крови, ингибирование фибринолиза, застой крови (стаз).

К защитным механизмам, препятствующим возникновению тромбоза, относятся: ненарушенная антикоагулянтная активность эндотелия, нормальное количество и функция естественных ингибиторов сериновых протеаз, клиренс активных протеаз гепатоцитами и РЭС, интактная фибринолитическая система.

В современной литературе большое значение отводится изучению механизмов, приводящих к повышению количества тромбогенных факторов и/или к недостаточности защитных механизмов.

Согласно мнению ряда авторов большое значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов играет дисфункция эндотелия [29, 30]. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При нарушенной функции эндотелия наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы.

В настоящее время используется несколько классификаций окклюзий ретинальных вен. Наиболее распространенной является классификация, согласно которой выделяют 2 типа окклюзий: окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) и окклюзия ветвей ЦВС; гемицентральная ретинальная окклюзия в последних исследованиях рассматривается как отдельная форма окклюзии ЦВС.

Naureh SS. выделяет 3 основных вида окклюзий, каждый из них в свою очередь делится на два подвида. Окклюзия ЦВС и гемицентральная окклюзия включают ишемический и неишемический тип. Окклюзию ветвей ЦВС, в зависимости от пораженной ветви, разделяют на окклюзию основной ветви ЦВС и макулярной (малой ветви) ЦВС [31].

Прогноз зрительных функций у пациентов с ишемическим и неишемическим типом окклюзий ЦВС различный. При неишемической форме исход достаточно благоприятный, в 51% случаев зрение восстанавливается до 0,5 или выше без какого-либо лечения. При исходной низкой остроте зрения и существовании выраженной ишемии прогноз неблагоприятный. Переход неишемической формы окклюзии в ишемическую наблюдается в 10-33%. При ишемической форме в 73-93% случаев острота зрения снижается до 0,1 и ниже [32].

К поздним осложнениям всех типов окклюзий относят неоваскуляризацию на сетчатке, тракционную отслойку сетчатки, рубцовую радужку и развитие неоваскулярной глаукомы. При ишемической форме у пациентов с окклюзией ЦВС существует высокий риск развития рубцеоза радужки и неоваскулярной глаукомы.

В зависимости от сроков развития заболевания можно выделить острый и хронический (посттромботическая ретинопатия) период. К характеристикам острого периода относят: интра-ретинальные геморрагии, твердые экссудаты, ватообразные вены. В позднем периоде возможно формирование шунтов и развитие осложнений: кистозного макулярного отека, атрофии РПЭ, эпиретинальной мембраны, неоваскуляризации сетчатки, неоваскулярной глаукомы, рецидивирующих кровоизлияний в стекловидное тело [33].

Нарушение венозного оттока на глазном дне приводит к подъему давления в системе вены-капилляры. На фоне деструкции эндотелия происходит экстравазальный выход не



только плазмы, но и форменных элементов крови. На глазном дне определяются диффузный отек и множественные кровоизлияния [34].

Снижение зрения у пациентов с окклюзией ретинальных вен происходит вследствие комбинации трех различных причин [34]:

1. Экссудация дистальнее места обструкции приводит к возникновению макулярного отека. Длительно существующий отек может вызвать дегенеративные изменения, такие как макулярные отверстия, эпиретинальные мембраны.

2. Ретинальные кровоизлияния дистальнее места обструкции, в тяжелых случаях кровоизлияния могут приводить к атрофии ретинального пигментного эпителия и /или рубцеванию, часто в субфовеолярной области.

3. Венозная обструкция может сопровождаться повреждением сетчатки вследствие ишемии, что приводит к утрате капиллярной сети и развитию атрофических изменений. Ишемия также приводит к развитию неоваскуляризации и как результат, кровоизлияниям в стекловидное тело, отслойке сетчатки, неоваскулярной глаукоме [21].

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений ретинальных венозных окклюзий признан макулярный отек. Именно развитие макулярного отека приводит к выраженному снижению центральной остроты зрения. По данным многочисленных исследований в основе развития макулярного отека лежит набухание Мюллеровских клеток в наружном плексиформном слое нейросенсорной части сетчатки [35].

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания (системный атеросклероз и артериальная гипертензия) приводят к целому ряду патологических состояний на глазном дне. В связи с этим, при ведении пациентов необходимо учитывать не только изменения сетчатки, но и тяжесть, и течение сопутствующего фонового заболевания.

Несомненно, изучение основных патогенетических звеньев развития различных видов окклюзий вен и артерий сетчатки имеет высокий интерес в современной ретинологии, однако, наиболее оптимальные результаты будут достигнуты при совместных исследованиях офтальмологов с кардиологами, гематологами и неврологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мошетьова Л.К., Яценко О.Ю., Мизгирева А.П. и др. Современная фармакотерапия острой непроходимости сосудов сетчатки и зрительного нерва // Вестник Оренбургского государственного университета. — Оренбург, 2004. — С. 13.
2. Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S. et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities // Study Am. J. Epidemiol. — 1999. — Vol. 150, № 3. — P. 263-270.
3. Klein R., Klein B.E., Lee K.E. et al. Changes in visual acuity in a population over a 15 year period: the Beaver Dam Eye Study // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 142, № 4. — P. 539-549.
4. Svardsudd K., Wedel H., Aurell E. et al. Hypertensive eye ground changes. Prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance. The study of men born in 1913 // Acta. Med. Scand. — 1978. — Vol. 204, № 3. — P. 159-167.
5. World Statistics Annual. — 1995 // World Health Organization. — Geneva. — 1996. — P. 800-818.
6. Wong T.Y., Klein R., Klein Barbara E. K. et al. Retinal Vessel Diameters and Their Associations with Age and Blood Pressure // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44, № 11. — P. 4644-4650.
7. Mańkowski W., Wylegała E. Optical coherence tomography (OCT) in central retinal occlusion with sparing cilioretinal artery—a case report // Klin. Oczna. — 2008. — Vol. 110, № 7-9. — P. 304-307.
8. Киселева Т.Н., Тарасова Л.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. — М.: Медицина. — 2003. — С. 173.
9. Noval S., Contreras I., Rebolleda G. et al. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis // Acta. Ophthalmol. Scand. — 2006. — Vol. 84, № 6. — P. 790-794.
10. Шпак А.А., Руднева М.А., Линник Л.Ф. и др. Диагностика вторичных изменений сетчатки при пигментных опухолях хориоидеи методом оптической когерентной томографии // Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии: материалы науч.-практ. конф., посвященной 60-летию РАМН. — М., 2004. — С. 164-167.
11. Danesh-Meyer H.V., Savino P.J., Sergott R.C. The prevalence of cupping in end-stage arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy // Ophthalmology. — 2001. — Vol. 108, № 3. — P. 593-598.
12. Lawrence P.F., Oderich G.S. Ophthalmologic findings as predictors of carotid artery disease. // Vase. Endovascular. Surg. — 2002. — Vol. 36, № 6. — P. 415-424.
13. Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengtson K. et al. Fibrinogen as a factor for stroke and myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311, № 8. — P. 501-505.
14. Morrison J.C., Moore C.G., Deppmeier L.M. et al. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage // Exp. Eye Res. — 1997. — Vol. 64, № 1. — P. 85-96.
15. Hayreh S.S. Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head // Doc. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 59, № 3. — P. 217-246.
16. Neurol J., Siger M., Dziegielewska K. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255, № 10. — P. 1555-1560.
17. Danesh-Meyer Helen V., Boland Michael V., Savino Peter J. et al. Optic Disc Morphology in Open-Angle Glaucoma Compared with Anterior Ischemic Optic Neuropathies // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol. 51, № 4. — P. 2003-2010.
18. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // VII Съезд офтальмологов России: тез. докл. — М., 2000. — Ч. 2. — С. 209-214.
19. Martin S.C., Butcher A., Martin N. et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86, № 7. — P. 774-776.
20. Cugati S., Wang J.J., Rochtchina E., Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study // Arch. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 124, № 5. — P. 726-732.
21. Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L. et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // Ophthalmology. — 2010. — Vol. 117, № 6. — P. 1094-1101.
22. Duker J.S., Brown G.C. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction // Arch. Ophthalmol. — 1989. — Vol. 107, № 7. — P. 998-1000.
23. Zhao J., Sastry S.M., Sperduto R.D. et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group // Ophthalmology. — 1993. — Vol. 100, № 3. — P. 423-428.
24. Du Z.Y., Tan J.Q., Jiang D.Y. Patterns of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. — 1994. — Vol. 30, № 5. — P. 345-347.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru