



ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА C677T МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОККЛЮЗИИ ВЕН СЕТЧАТКИ

УДК 617.7
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.01.07

© С. Н. Тульцева

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

✧ В данном литературном обзоре рассматривается этиология, патогенез и варианты клинического течения гипергомоцистеинемии. Приводится современная классификация заболевания по степени тяжести. Оценивается влияние повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови и наличия факторов риска развития гипергомоцистеинемии: мутации C677T гена МТГФР, концентрации фолатов и витаминов группы В в крови на риск развития окклюзий вен сетчатки у пациентов разных этнических групп.

✧ **Ключевые слова:** окклюзии центральной вены сетчатки; гипергомоцистеинемия; МТГФР C677T.

Окклюдизирующее поражение вен сетчатки вызывает стойкое снижение зрительных функций и часто является начальным звеном цепи тромбоэмболических заболеваний, приводящих к тяжелой инвалидности и летальному исходу. Доказана связь развития окклюзий центральной вены сетчатки с атеросклерозом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, различными формами тромбофилии. Последнее десятилетие широко изучается роль гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) в риске развития окклюзий ретинальных вен.

Еще в 1966 году некоторые патологические изменения глаз рассматривались как манифест гематологического заболевания — гипергомоцистеинурии [46]. Данные о влиянии повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови на риск развития атеросклеротических и протромботических изменений остаются противоречивыми. С одной стороны, результаты многочисленных экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований позволяют считать ГГЦ фактором риска атеросклероза и тромбоза [39, 3, 4, 5, 6, 2]. С другой стороны, отдельные авторы рассматривают гипергомоцистеинемия как маркер “нездорового образа жизни” — несбалансированного питания, низкого уровня физической активности, курения или существующей сердечно-сосудистой патологии.

Гомоцистеин (ГЦ) — небелковая сульфгидрильная аминокислота, возникающая в ходе метаболизма при образовании незаменимой аминокислоты метионина. ГЦ является составной ча-

стью обменных процессов, которые обеспечивают ряд важнейших для организма функций: перенос СНЗ группы, востребованной в реакциях метилирования; образования цистеина, глутатиона, гепарина, гепарин-сульфата и хондроитин-сульфата, а также активных фолатов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Перечисленные обменные процессы происходят внутри клетки и зависят от активности ферментов и содержания их кофакторов (витаминов В₁₂, В₆, В₉).

Существует два внутриклеточных пути метаболизма гомоцистеина: реметилирование в метионин и транссульфирование в цистеин. Кофакторами первого пути являются витамин В₁₂ и фолиевая кислота, второго — витамин В₆. Для превращения избытка гомоцистеина в метионин нужны высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10 метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР).

В норме у здоровых людей концентрация ГЦ в крови зависит от возраста, пола, наличия беременности, особенностей питания, образа жизни и этнической принадлежности. Дополнительными факторами, влияющими на уровень ГЦ в крови являются: курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, физические нагрузки, употребление кофе и алкоголя.

Потребление больших количеств кофе является одним из самых мощных факторов, способствующих повышению уровня ГЦ в крови. У лиц, выпивающих более 6 чашек кофе в день уровень

ГЦ на 2-3 мкмоль/л выше, чем у непьющих кофе. Это связано с тем, что кофеин является мощным антагонистом витамина В₆ [11].

Уровень ГЦ часто повышается при сидячем образе жизни. Умеренные физические нагрузки, употребление небольшого количества спиртных напитков вызывает снижение концентрации ГЦ, а неумеренный прием алкоголя приводит к обратному результату. По степени повышения уровня ГЦ в плазме ГГЦ условно делят на легкую (15-30 мкмоль/л), умеренную (30-100 мкмоль/л) и тяжелую (более 100 мкмоль/л) [3, 92].

Основной причиной выраженной гипергомоцистеинемии является дефицит кобаламина и цистатионин-синтазы вследствие мутации гена, кодирующего синтез этого фермента (рис. 1). Гомозиготная мутация гена цистатионин-β-синтазы (наследственная гомоцистеинурия) встречается редко — 1 на 200000 новорожденных и сопровождается повышением уровня гомоцистеина до 400 мкмоль/л и выше. Первые случаи (сестры 6 и 4 лет) ГГЦ с уровнем ГЦ в плазме выше 100 мкмоль/л и гомоцистеинурией были описаны в 1962 году Carson N.A.J. и Neil D.W. [19]. После публикаций ряда аналогичных наблюдений, к 1965 году были обобщены основные признаки гомоцистеинурии: эктопия хрусталика глаза [40], аномалии скелета, марфаноподобный облик, преждевременные сосудистые заболевания, тромбоэмболия и умственные расстройства [34]. До 75 % таких больных умирает в возрасте до 30 лет [17, 92, 55].

Гетерозиготная мутация гена цистатионин-β-синтазы приводит к значительно менее выраженной гипергомоцистеинемии, которая, тем не менее, обычно в 2–4 раза превышает нормальные значения.

Умеренно-выраженные формы гипергомоцистеинемии встречаются при выраженном дефиците фолата и полиморфизме гена МТГФР, а также при умеренном дефиците кобаламина и тяжелой почечной недостаточности. При концентрации фолата в плазме выше 15,4 нмоль/л уровень ГЦ плазмы остается низким вне зависимости от генотипа по МТГФР. Однако, при снижении содержания фолата ниже этого уровня, количество ГЦ в крови у гомозигот по мутации С677Т выше, чем у лиц с нормальным генотипом [42].

Заболевание никак себя не проявляет до первого эпизода венозного или артериального тромбоза в молодом или среднем возрасте. Частота этой формы гипергомоцистеинемии в популяции составляет 0,3–1,4 %. У пациентов с атеросклерозом эта форма гипергомоцистеинемии встречается в 19 % случаев [20, 32, 36].

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) локализован на хромосоме 1 (1p36.3). В настоящее время известно более четырех десятков полиморфизмов этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в молекуле белка МТГФР. Такой полиморфизм МТГФР обозначается как мутация С677Т [45]. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип Т/Т), отмечается термолабильность МТГФР и снижение активности фермента примерно до 50 % от среднего значения [27].

Полиморфизм С677Т связывают, по крайней мере, с четырьмя группами многофакторных забо-

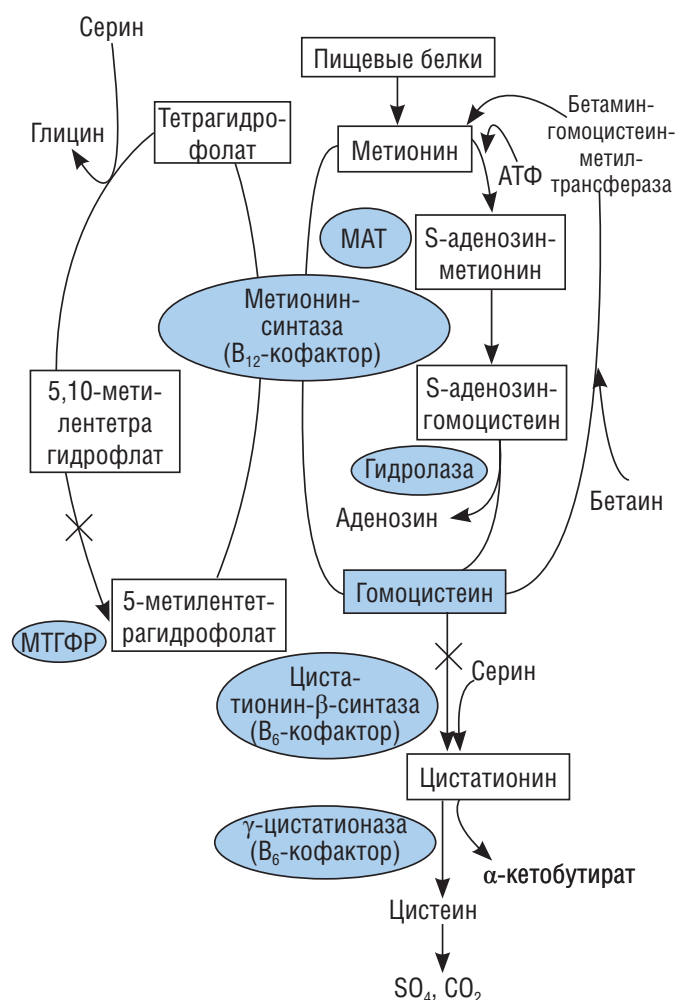


Рис. 1. Метаболические пути с участием гомоцистеина в тканях
Знаком X обозначены генетические дефекты, связанные с нарушением обмена гомоцистеина и развитием тромбоэмболических осложнений. При недостаточности фермента цистатионин-β-синтазы происходит нарушение превращения гомоцистеина в цистеин. При мутации гена МТГФР наблюдается стойкая гипергомоцистеинемия, высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и склонность к тромбообразованию, МТГФР — метилентетрагидрофолатредуктаза, МАТ — метионинаденозилтрансфераза

леваний: сердечно-сосудистыми заболеваниями, дефектами развития плода, колоректальной аденомой, раком молочной железы и яичника.

В целом по населению земного шара, мутация С677Т гена МТГФР распространена достаточно широко у представителей европейской расы, что позволяет считать ее нередким генным вариантом в странах Европы и США. Была изучена частота двух основных мутаций (С677Т и А1298С) среди представителей населения США. Наличие С677Т имеется у 16 % европейцев и 10 % лиц испанского происхождения. Гетерозиготными носителями этого гена были, соответственно, 56 и 52 % обследованных лиц. Аналогичные результаты были получены в отношении европейских выборок населения. Частота встречаемости Т аллеля в гене МТГФР среди жителей России представлена в литературе лишь отдельными некрупными исследованиями (выборки от 50 до 600 человек).

В европейских странах и США средняя концентрация ГЦ составляет 8–12 мкмоль/л, а ГГЦ обнаруживается у 2–10 % жителей. При этом частота встречаемости ГГЦ у больных с артериальной патологией колеблется в пределах от 10 до 50 %, а у больных с венозными тромбозами — 5,7–30,4 % [66].

В России средняя концентрация ГЦ в плазме крови составляет 4,5–13,5 мкмоль/л, а ГГЦ выявляется у 3 % здоровых взрослых людей. В северо-западном регионе страны у пациентов с окклюзиями артерий ГГЦ наблюдается в 58 % случаев, а при венозных тромбозах — 56 %, т.е. значительно чаще, чем в других популяциях [4, 5].

Следует отметить, что на уровень ГЦ влияет прием целого ряда лекарств. Механизм их действия может быть связан с влиянием на действие витаминов, на продукцию гомоцистеина, на функцию почек и на уровень гормонов. Особенное значение имеют метотрексат (антагонист фолиевой кислоты, часто применяется для лечения псориаза и различных заболеваний глаза), противосудорожные препараты (фенитоин и др., которые опустошают запасы фолиевой кислоты в печени), закись азота (инактивирует витамин В₁₂), метформин (препарат, используемый для лечения сахарного диабета и метаболического синдрома), антагонисты Н₂-рецепторов (влияют на всасывание витамина В₁₂), эуфиллин (подавляет активность витамина В₆) [92]. На уровень ГЦ может неблагоприятно влиять прием гормональных контрацептивов. У носителей двух аллелей Т/Т (гомозиготное состояние) особенно велик риск развития побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов, используемых в химиотерапии рака [11].

Еще одним фактором, способствующим повышению уровня ГЦ, являются витаминдефицитные состояния и почечная недостаточность. Заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, псориаз и лейкоз также могут способствовать значительному росту уровня ГЦ в крови [37, 88, 3, 35].

Одной из главных причин витаминзависимых состояний, приводящих к ГГЦ, являются заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции). Этим объясняется более высокая частота сосудистых осложнений при наличии хронических заболеваний ЖКТ, а также то, что при дефиците витамина В₁₂ частой причиной смерти являются инсульты и инфаркты [4, 5].

Обогащение пищевых продуктов фолиевой кислотой в США позволило снизить средний уровень ГЦ на 30–50 % и распространенность ГГЦ среди взрослого населения с 20 до 2 %. Министерство здравоохранения США в 1992 году рекомендовало женщинам, которые планируют беременность, принимать 400 мкг фолиевой кислоты в день. Администрация по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США потребовала обогащать крупы фолиевой кислотой в концентрациях, которые могут дать дополнительно 100 мкг в день. Однако, дневная доза фолиевой кислоты, необходимая для максимального снижения уровня гомоцистеина, равна 400 мкг, то есть могут быть оправданы и более высокие дозы добавок фолиевой кислоты в пищу.

Не исключено, что относительно высокая частота ГГЦ в России по сравнению со странами, где действуют программы коррекции дефицита фолиевой кислоты, может косвенно свидетельствовать о существенной роли недостатка витаминов В₁₂, В₆ и фолиевой кислоты в развитии нарушения метаболизма гомоцистеина.

Механизмы протромбогенного и проатеросклеротического действия гомоцистеина многообразны и включают в себя повреждение эндотелиальных клеток с последующей активацией тромбоцитов и экспрессией тканевого фактора, активирующего каскад коагуляции, перекисное окисление липидов, окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности, усиливающих повреждение сосудистой стенки, а также стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток [79, 44, 87, 23, 33].

Токсическое действие ГЦ на эндотелий сосудов приводит также к выраженным нарушениям его вазомоторной функции.

При умеренной и тяжелой ГГЦ наблюдается ослабление вазодилатации. Причиной этого возможно является уменьшение выработки оксида

азота и простациклина — мощных вазодилаторов, вырабатывающихся эндотелием в норме. Также большую роль в этом процессе играет повышенное содержание эндотелина-1.

W. Fu с соавт. (2002) доказали, что гомоцистеин влияет не только на образование, но и чувствительность тканей к оксиду азота. В эксперименте инфузия гомоцистеина приводила к ингибированию эффектов оксида азота, продуцируемого эндотелием под действием ацетилхолина, также наблюдалось уменьшение активности экзогенного NO [29]. По данным A. Tawakol с соавт. (2002), острая гипергомоцистеинемия вызывает нарушение дилатации коронарных артерий, связанное со снижением биодоступности оксида азота [80]. Этот эффект, вероятно, обусловлен окислительным стрессом, развитию которого способствует гипергомоцистеинемия [55]. Приведенные данные могут объяснять тот факт, что на фоне гипергомоцистеинемии отмечается снижение вазодилатирующего эффекта NO-содержащих препаратов, широко используемых в кардиологии.

В настоящее время хорошо изучено влияние повышенного уровня ГЦ на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза. ГЦ активирует тромбоциты *in vitro* и усиливает адгезивность тромбоцитов *in vivo*. Имеются данные, указывающие на повышение уровня фибриногена у лиц с ГЦ, при этом гомоцистеинемия фибриногена приводит к формированию измененного фибринового сгустка, более устойчивого к фибринолизу [72, 73]. В исследованиях В. Kusch с соавт. (2001) было отмечено, что уровень ГЦ коррелирует с содержанием Д-димера независимо от других факторов ($r = 0,26$, $p < 0,001$). Д-димер является чувствительным маркером активации коагуляционного гемостаза и значимым предиктором острых событий и повышенной смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях [47].

Отдельные авторы связывают протромботический потенциал ГЦ с нарушением нормального функционирования естественных антикоагулянтов, в частности протеина С и антитромбина. При повышенном уровне ГЦ нарушается активация протеина С эндотелиальными клетками. Происходит это из-за прямого воздействия ГЦ на дисульфидные связи внутри доменов тромбомодулина и протеина С [1]. Помимо этого, выраженное повышение уровня ГЦ приводит к снижению экспрессии эндотелиоцитами гепарин-сульфата и нарушению связывания циркулирующего антитромбина II, что делает возможным ингибирование тромбина.

Помимо антикоагулянтного механизма в сохранении гемостатического баланса в организме

участвует фибринолитическая система. ГЦ вызывает нарушения в системе фибринолиза, вмешиваясь во взаимодействия тканевого активатора плазминогена и плазминогена. Тканевой активатор плазминогена и плазминоген взаимодействуют на поверхности эндотелия с помощью специфических рецепторов, в том числе аннексина. ГЦ препятствует связыванию t-РА с аннексином, тем самым, снижая генерацию плазмينا. Весомые доказательства снижения фибринолитического потенциала при ГЦ представлены G.H.Tofler с соавт. (2002). Анализируя данные обследования более 3000 человек авторы обнаружили, что содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена PAI-1 и t-РА у лиц с уровнем ГЦ выше 12,8 мкмоль/л составляло в среднем 26,1 нг/мл и 10,9 нг/мл, и было достоверно ниже, чем у лиц с уровнем ГЦ ниже 8 мкмоль/л (23,2 и 9,6 нг/мл, соответственно) [81].

Сочетание гипергомоцистеинемии с другими формами тромбофилии повышает риск развития тромбозов. Часто ГЦ сочетается с полиморфизмом -675 5G/4G (5G- > 4G) ингибитора активатора плазминогена, полиморфизмом 20210 G- > A протромбина, полиморфизмом L33P (T- > C) тромбоцитарного рецептора фибриногена, гликопротеина-3-а и др. Смешанная тромбофилия значительно усугубляет течение заболевания и чаще всего приводит к неблагоприятному исходу.

Уровень гомоцистеина в крови определяют разными методами, в том числе и иммуноферментным. Для дифференциальной диагностики различных форм ГЦ иногда используются нагрузочные пробы с метионином (определение уровня гомоцистеина натощак и через 4 часа после нагрузки метионином). Повышенный уровень ГЦ в плазме крови до нагрузки метионином, свидетельствует о наличии базальной ГЦ. Повышенный уровень после нагрузки — о постнагрузочной ГЦ. В 12 % случаев имеется обе формы ГЦ [18,25].

Для выяснения причин ГЦ проводится ДНК-диагностика наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности, МТГФР, и определение уровня витаминов B₆, B₁₂, B₁ и фолатов в крови.

Для здорового человека «нормальной» концентрацией ГЦ является 5–15 мкмоль/л [20, 32,36]. Однако, различия уровня ГЦ в популяциях приводит к тому, что верхняя граница указанного интервала в разных странах значительно варьирует [11]. Для определения норм концентрации ГЦ в плазме крови зарубежные ученые чаще всего используют 95 % процентиль, полученный на основании исследования контрольной группы. Цифры, превы-

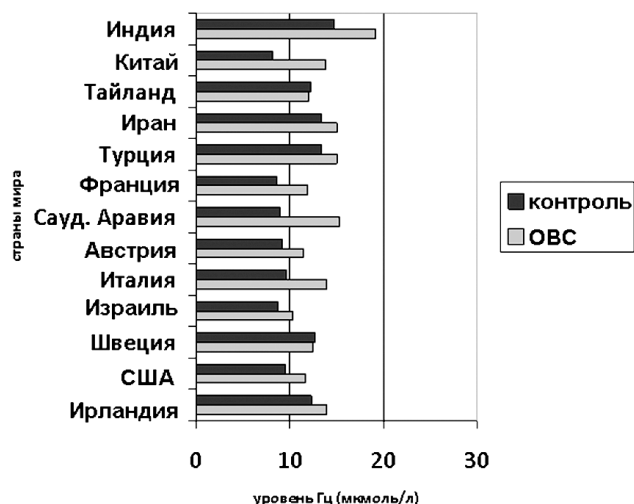


Рис. 2. Уровень гомоцистеина в плазме крови здоровых людей и больных с окклюзией вен сетчатки у лиц одной расовой и этнической принадлежности, идентичных по полу и возрасту (использованы данные публикаций, цитируемых ниже)

шающие проценталь, свидетельствуют о наличии ГГЦ. В ряде стран ГГЦ диагностируют даже при повышении 80-90 % процента [18], что свидетельствует об отсутствии консенсуса относительно верхней границы нормы для ГЦ. Однако большинство исследований подтверждает тот факт, что риск развития сосудистой патологии возникает при повышении уровня ГЦ выше 10 мкмоль/л [4, 56].

В настоящее время широко изучается роль гипергомоцистеинемии и полиморфизмов гена МТГФР в развитии сосудистой патологии органа зрения. Учитывая связь ГГЦ с этнической принад-

лежностью, особенностями питания населения в различных регионах земного шара результаты получены неоднозначные и противоречивые.

Мы попытались провести анализ данных научных исследований офтальмологов разных стран, исследовавших взаимосвязь ГГЦ, мутации гена МТГФР с частотой и тяжестью окклюзирующих сосудистых заболеваний сетчатки (рис. 2, 3).

Израильские офтальмологи впервые описали 25-летнего пациента с двухсторонним тромбозом центральной вены сетчатки, имеющего мутацию 677ТТ гена МТГФР. По мнению авторов именно носительство этой мутации могло быть причиной окклюзирующего заболевания в столь молодом возрасте [53]. В 1999 году эти же исследователи определили частоту встречаемости различных полиморфизмов гена МТГФР среди пациентов с тромбозом ЦВС (59 человек). Оказалось, что гетерозиготная мутация у обследуемых встречалась в 44,1 %, а гомозиготная мутация — в 18,6 % случаев, что значительно превышало аналогичные данные в общей популяции Израиля ($P = 0,038$) [54]. Эти данные и данные аналогичного исследования, выполненного О. Salomon с соавт. (1998) подтвердили значимость гомозиготной мутации гена МТГФР в риске развития окклюзий вен сетчатки у израильского населения [71]. Известно, что гомозиготная мутация гена МТГФР сопровождается повышением уровня ГЦ в условии дефицита фолиевой кислоты. Статистика показывает, что примерно одна треть больных с 677ТТ полиморфизмом имеет гипергомоцистеинемию [74]. Это предположение полностью подтверждено исследованиями, выполненными Р. Рianса с соавт.

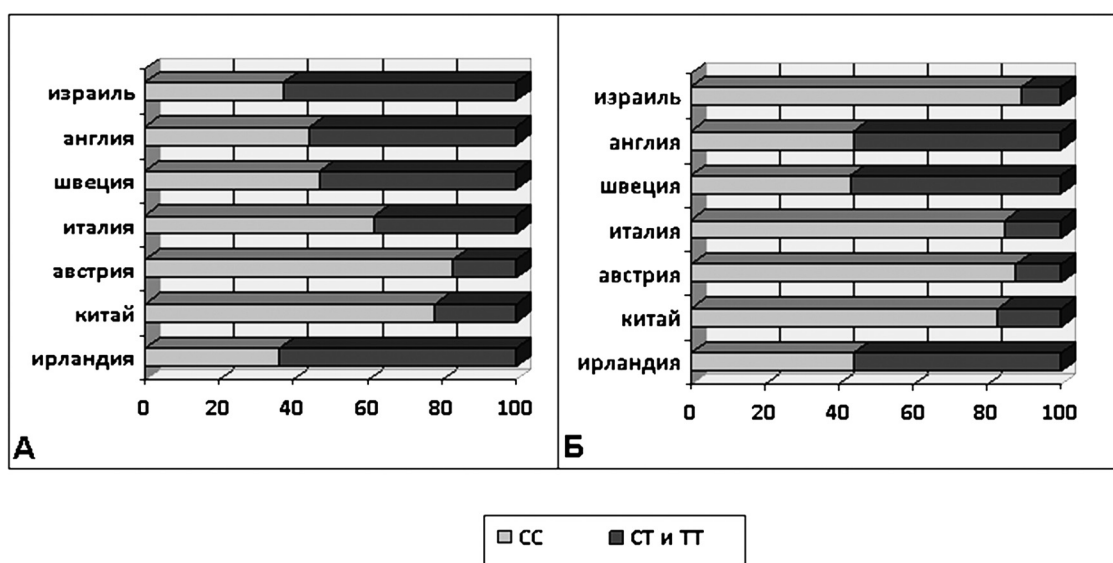


Рис. 3. Частота встречаемости мутации С677Т гена МТГФР (%) у лиц с окклюзией вен сетчатки (А) и лиц без сосудистой патологии глаз (Б)

(2000). Авторы обследовали больных с различной сосудистой патологией сетчатки и зрительного нерва, находившихся на лечении в отделении патологии сетчатки и нейроофтальмологии медицинского центра в городе Тель-Авив. При тромбозе ЦВС повышение уровня ГЦ наблюдалось у 14,3 % больных, окклюзии ЦАС сопровождалось ГЦ в 45 % случаев, а нейрооптикопатии — в 61,5 % случаев [68]. Аналогичные данные были получены М. Weger с соавт. (Австрия, 2001-2002гг.). Уровень ГЦ, превышающий 15 мкмоль/л увеличивает риск развития вазоокклюзирующих заболеваний сетчатки в три раза [89, 90, 91].

Наибольшее количество исследований, посвященных изучению роли ГЦ, а также факторов, вызывающих подъем уровня ГЦ в плазме крови, таких как мутация гена МТГФР и концентрация фолатов и витаминов группы В, в развитии окклюзий вен сетчатки выполнено офтальмологами Италии.

Оценивая систему гемостаза у больных с тромбозом ЦВС в возрасте от 18 до 77 лет, R. Marcucci с соавт. (2001) обратили внимание на частое сочетание умеренной гипергомоцистеинемии, повышения активности ингибитора тканевого активатора плазминогена с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией [57]. Более поздние исследования этих авторов (2003) показали, что у 38,2 % больных, имеющих окклюзию ретинальных вен уровень ГЦ повышен. При этом концентрация ГЦ в плазме крови больных с сосудистым поражением органа зрения превышала данные группы контроля почти в два раза. В 38 % случаях (против 15 % группы контроля) пациенты с окклюзией вен сетчатки имели гомозиготную мутацию С677Т гена МТГФР, а вот достоверной разницы в частоте распространенности гетерозиготной мутации CBS844ins68 получено не было [58].

Является ли ГЦ основным и независимым фактором риска развития венозных окклюзий сетчатки или маркером имеющегося у этих больных атеросклероза пытались выяснить М. В. Parodic соавт. (2003) и L. Di Crecchio с соавт. (2004). Сравнивая три группы пациентов в возрасте до 50 лет (имеющих окклюзию ЦВС, имеющих атеросклероз и не имеющих патологии глаз и лиц аналогичной возрастной группы без признаков атеросклероза) авторы пришли к выводу, что повышение уровня ГЦ является предиктором сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Наличие же мутации гена МТГФР при нормальном уровне фолатов и витаминов группы В не вызывает повышения уровня ГЦ в плазме крови и не является независимым фактором риска окклюзии ЦВС [67, 26].

Подобное исследование были выполнено Р. Ferrazzi с соавт. (2005). Дизайн исследования отличался тем, что уровень гомоцистеина определялся до и после метиониновой нагрузки. Это первое сообщение, свидетельствующее о статистической разнице уровня постнагрузочного ГЦ (Δ -tHcy) у пациентов с венозной окклюзией сетчатки и здоровых лиц. Так уровень Δ -tHcy в группе больных составлял $27,8 \pm 21,5$ нмоль/л, а в группе волонтеров — $21,0 \pm 16,0$ нмоль/л ($p < 0,01$). Существенной разницы в содержании фолиевой кислоты и цианокоболамина у обследуемых замечено не было. Частота встречаемости гетерозиготной мутации С677Т была примерно одинаковой, а вот частота гомозиготной мутации отличалась существенно. В группе с сосудистым заболеванием сетчатки она составила 29,3 %, против 4,17 % группы контроля. По мнению авторов ГЦ, как фактор риска развития ретинальных венозных окклюзий занимает третье место после артериальной гипертензии и глаукомы. Другие, известные причины, такие как диабет, дислипидемия, синдром гипервязкости, васкулиты, курение наблюдались в сравниваемых группах с одинаковой частотой [28]. О высокой значимости базальной и постнагрузочной ГЦ в развитии окклюзий вен сетчатки свидетельствуют работы G. Sattilotta с соавт. (2007, 2010), A. Sodi с соавт. (2008), M. Turello с соавт. (2010) [77, 78, 75, 83]. Высокий уровень постнагрузочного ГЦ у пациентов с неишемическим типом окклюзии ЦВС свидетельствует о высоком риске перехода заболевания в ишемическую форму. Наличие же постнагрузочной ГЦ при ишемическом тромбозе ретинальных вен увеличивает риск развития неоваскулярных осложнений [76]. Именно ГЦ признана в Италии наиболее частым «приобретенным», независимым фактором риска развития тромбоза ЦВС, контроль над которым осуществляется простой сменой режима питания и витаминотерапией [83, 52, 69].

Большой интерес, на наш взгляд, могли бы представлять исследования, выполненные в Соединенных Штатах Америки. По данным последней переписи населения на территории США проживает более 17 этнических групп. Около 17 % от численности населения страны составляют немцы, около 13 % — афроамериканцы, 10 % — ирландцы, коренные американцы составляют лишь 1,3 %. При этом частота встречаемости полиморфизмов С677Т и 677ТТ гена МТГФР среди белого населения может превышать 40 %, но практически отсутствует у афроамериканцев [60].

Vizcaino G. с соавт. (2005) изучали частотное распределение С677Т и 677ТТ полиморфизмов

гена МТГФР в трех этнических группах, проживающих на территории западной Венесуэлы. Чаще указанные мутации, встречались в группах индийцев и итальянцев (78 % и 76 % соответственно). У венесуэльцев С677Т и 677ТТ генотип имело 63 % населения. Наличие этих полиморфизмов сопровождалось ГГЦ лишь у 23 % индийцев, 9,5 % итальянцев и 20,7 % венесуэльцев. Ассоциация уровня гомоцистеина и содержанием фолатов была выявлена только в первой и третьей группах, что, по-видимому, было связано с особенностями питания [86].

К сожалению исследования, выполненные американскими офтальмологами не позволяют получить полного представления о распространенности ГГЦ в группах с окклюзиями ЦВС и о возможных причинах повышения уровня ГЦ в данной стране. Это связано с полным отсутствием генетического исследования, с отсутствием определения концентрации фолиевой кислоты и витаминов группы В у обследуемых. Также ни в одном из опубликованных исследований нет упоминания о проведении метиониновой нагрузки. Снижает ценность полученных результатов и отсутствие распределения наблюдаемых пациентов по расовой и этнической принадлежности. При этом, в США повышение уровня ГЦ выше 10 мкмоль/л признано значимым фактором, увеличивающим риск развития ретинальных артериальных и венозных окклюзий в разы [15, 16].

В 1997 году впервые в США был описан случай двухстороннего тромбоза ЦВС, сопровождающийся длительным эпизодом монокулярной транзиторной слепоты у 24-летней женщины. При исследовании гематологического статуса у пациентки была выявлена ГГЦ средней степени. Отец больной также имел повышенный уровень ГЦ, однако у него заболевание протекало бессимптомно [9]. Отмечена корреляция между уровнем гомоцистеина в плазме крови и тяжестью течения сосудистого поражения сетчатки. По данным А. К. Vine (2000) ГГЦ встречается у 55 % больных с двухсторонним тромбозом ЦВС, в 30 % случаев при ишемической форме заболевания и в 16,6 % при других формах болезни. Наличие гипергомоцистеинемии расценивается как плохой прогностический признак [84, 85]. Американский офтальмолог М. Т. Cahill с соавт. (2003) выполнил мета-анализ всех опубликованных исследований, посвященных определению уровня гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина В₁₂ в плазме крови, а также носительстве ТТ генотипа МТГФР. В результате было установлено, что больные с окклюзией вен сетчатки имеют более высокий уровень ГЦ (standard difference,

0,867; 95 % ДИ = 0,735, 0,999; $P < .001$) и уровень фолатов по сравнению с контрольной группой. Достоверной разницы в частоте встречаемости генотипа ТТ МТГФР в группах обнаружено не было [15, 16].

Риск развития тромбоэмболических осложнений при ГГЦ увеличивается с возрастом. У лиц, перенесших окклюзию ЦВС до 56 лет ГГЦ встречается в 10 % [49, 50], а при заболевании, развившемся после 60 лет — в 75 % случаев [13].

В. А. Brown с соавт. (2002) сравнивали показатели уровня ГЦ в плазме крови пациентов, перенесших в течение полугода окклюзию вен сетчатки (средний возраст $69,1 \pm 10,7$ лет), лиц, имеющих сахарный диабет без наличия диабетической ретинопатии (средний возраст $70,7 \pm 6,7$ лет) и людей без сахарного диабета и сосудистой патологии глаз (средний возраст $69,5 \pm 7,0$ лет). Включенные в исследование люди родились и проживали на территории Соединенных Штатов Америки. Количество лиц с артериальной гипертензией, цереброваскулярными заболеваниями, заболеваниями сосудов нижних конечностей, дислипидемией и гиперхолестеринемией в группах было равным. Результат показал наличие повышения уровня гомоцистеина у 75 % больных с патологией сетчатки и только у 15 % обследуемых из группы контроля. В группе с ретинальными венозными окклюзиями средний уровень ГЦ составлял $18,4 \pm 6,6$, а в двух других группах $8,2 \pm 4,2$ и $7,0 \pm 4,5$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,0005$). Таким образом, было отвергнуто предположение, высказываемое ранее о том, что ГГЦ является не причиной венозной окклюзии сетчатки, а связана с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [13].

Не смотря на то, что ГГЦ у молодых пациентов встречается не часто, следует отметить, что именно у этих пациентов болезнь развивается по самому неблагоприятному сценарию. В литературе описаны многочисленные клинические наблюдения, свидетельствующие о связи ГГЦ с обструкцией периферических артерий сетчатки [63], двухсторонним тромбозом ЦВС [82], окклюзией ветви центральной артерии сетчатки [41], окклюзией ветви ЦАС в сочетании с окклюзией ЦВС [70] у пациентов в возрасте 14-44 лет.

J. Blondel с соавт. (Франция, 2003) попытались выявить связь уровня ГЦ с риском развития посттромботических осложнений. Авторы наблюдали пациентов с окклюзиями ретинальных вен (85 больных с тромбозом ЦВС, 16 — с тромбозом ветви ЦВС) в течении 3–59 месяцев (в среднем 12,4 месяца). При том, что значительной разницы между уровнем ГЦ в группах с окклюзией ЦВС (11,4

мкмоль/л) и окклюзией ветви ЦВС (13,4 мкмоль/л) обнаружено не было, двустороннее заболевание значительно чаще (в 26,6 % случаев) сопровождалось выраженной ГГЦ. Чаще она наблюдалась и у пациентов, имевших ишемический тип окклюзии (ишемии сетчатки площадью более 50 диаметров диска зрительного нерва). В результате исследования были сделаны выводы: от исходного уровня ГЦ не зависит дальнейшая динамика зрительных функций и не увеличивается риск развития неоваскулярных осложнений [10].

Гипергомоцистеинемия и снижение уровня метионина в крови признано фактором риска развития тромбоза ЦВС и артериальных окклюзий в Нидерландах [93], Англии [59, 12], Дании [38], Сербии [43], Индии [65], в Саудовской Аравии [7], в Турции [95, 8] и в Китае [30, 31], Иране [94, 64]. Исключением явилось исследование офтальмологов из Швеции, которые отвергли связь уровня ГЦ и наличия мутации С677Т МТГФР с развитием окклюзирующих процессов в сетчатке у жителей своего региона [51]. При этом следует отметить, что уровень гоомцистеинемии в группах с сосудистыми заболеваниями сетчатки стран Востока явно превышал таковой в странах Западной Европы. В среднем он колебался от 14 до 19 мкмоль/л.

Blue Mountains Eye Study (BMES), выполненное в Австралии в 2006 году показало, что в возрасте до 49 лет уровень ГЦ превышающий 15 мкмоль/л является фактором риска развития тромбоза ЦВС. Повышение уровня ГЦ в плазме крови на каждый мкмоль/л (выше обозначенного предела) вызывает увеличение риска развития тромбоза вен сетчатки на 7 % [21, 22].

Результаты проспективных исследований о связи ГГЦ как фактора риска с окклюзирующими заболеваниями сетчатки являются противоречивыми, в особенности при их взаимном сопоставлении. Так, одни авторы сообщают о достоверном наличии такой связи, тогда как другие указывают, что она не является статистически значимой.

В 2005 году S. J. McGimpsey с соавт. выполнили большое клиническое исследование, целью которого было определение уровня ГЦ и частоты встречаемости ТТ аллеля С677Т МТГФР у пациентов с тромбозом вен сетчатки, проживающих на территории Северной Ирландии. Результаты ранее выполненного обследования населения данного региона показывали большое количество (11,5 % от общего числа населения) людей, имеющих гомозиготную мутацию термолабильного аллеля (ТТ) гена МТГФР, что могло стать причиной увеличения уровня ГЦ и являться причиной роста частоты сердечно-сосудистых заболеваний в этой

стране. Однако, эта версия не нашла своего подтверждения. Не смотря на то, что гомозиготная мутация С677Т МТГФР встречалась у обследуемых действительно чаще, чем в других странах и составляла 10,7-14,9 %, это не приводило к подъему уровня ГЦ ни у больных с заболеванием глаза, ни у здоровых людей. Концентрация фолатов и витамина В₁₂ также во всех группах была равной и не отличалась от нормы [61]. Позже, в 2009 году этими же авторами был проведен мета-анализ данных всех опубликованных исследований, посвященных выявлению возможной связи ГГЦ и носительства ТТ аллеля С677Т МТГФР с риском развития окклюзий вен сетчатки. Всего анализу было подвергнуто 1082 результата обследования больных с тромбозом ретинальных вен и 4706 лиц, не имеющих патологии глаз (данные 25 исследователей). Вывод, сделанный автором, был неоднозначным. Из-за отсутствия рандомизации, материал публикуемый авторами разных стран трудно сравнивать. По мнению ученого, на сегодняшний день не установлена четкая связь повышения уровня ГЦ с риском развития тромбоза ретинальных вен. Требуется дополнительные крупномасштабные исследования, позволяющие оценить степень риска развития окклюзий вен сетчатки, у больных имеющих повышенный уровень ГЦ в плазме крови [62].

В молодом возрасте причинами тромбоэмболических заболеваний очень часто являются несколько факторов риска одновременно. Об этом свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения, описанные в литературе [24]. Так, ГГЦ в сочетании с другими формами тромбофилии стала причиной двустороннего ишемического тромбоза ЦВС у 40-летней женщины [82], окклюзии ЦВС у 33-летнего жителя Испании [14]. По данным J. Z. Кюо с соавт. (2010) ГГЦ в сочетании с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией часто приводит к окклюзии ЦВС в молодом возрасте у жителей Китая. Наблюдение за такими пациентами показали высокую частоту развития других тромбоэмболических эпизодов в течении последующих 3 лет, часто имеющих летальный исход [48].

Вышеизложенные данные позволяют заключить, что исследование уровня гоомцистеина и мутаций гена МТГФР может быть элементом комплекса обследования лиц молодого возраста, перенесших окклюзию ЦВС. Умеренная гипергомоцистеинемия, обусловленная чаще всего врожденной гетеро- и гомозиготной мутацией генов приводящих к недостаточности ферментов, трансформирующих гоомцистеин в метионин, су-

щественно усугубляется дефицитом витаминных кофакторов, таких как В₆, В₁₂ и др. Это свидетельствует о реальной возможности использования витаминных комплексов для предупреждения нежелательных последствий гиповитаминоза. Таким образом, рассмотрение основных проблем тромбозоваскулярной болезни через призму метионинового обмена открывает новые перспективы для ранней диагностики и доступной, безопасной профилактической и лечебной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белая О. Л., Федорова Н. В., Фомина И. Г. Гипергомоцистеинемия и процессы перекисного окисления липидов при стабильных формах ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 41–46.
- Костюченко Г. И., Баркоган З. С., Костюченко Л. А. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных с коронарной болезнью сердца // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — № 3. — С. 33–36.
- Шевченко О. П., Олефrienко Г. А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория. — 2002. — Т. 1. — С. 3–7.
- Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия как значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов в Северно-Западном регионе России // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — № 1. — С. 154–158.
- Шмелева В. М. Значение гоомцистеина в патогенезе тромбоза и атеросклероза // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2004. — Т. XI, № 3. — С. 25–31.
- Шмелева В. М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза: автореф. дис.... д-ра мед. Наук. — СПб., 2010.
- Abu El-Asrar A. M., Abdel Gader A. G., Al-Amro S. A. et al. Hyperhomocysteinemia and retinal vascular occlusive disease // Eur. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 12(6). — P. 495–500.
- Ates O., Keles M., Uyanik A. et al. Central retinal vein thrombosis and hyperhomocysteinemia in a young patient with renal transplantation // Transplant. Proc. — 2008. — Vol. 40(10). — P. 3755–3758.
- Biousse V., Newman N. J., Sternberg P. Jr. et al. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocysteinemia // Am. J. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 124. — P. 257–260.
- Blondel J., Glacet-Bernard A., Bayani N. et al. Retinal vein occlusion and hyperhomocysteinemia // J. Fr. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 26(3). — P. 249–253.
- Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism // Springer Verlag France. — 2002. — 217 p.
- Boyd S., Owens D., Gin T. et al. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion // Br. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 85. — P. 1313–1315.
- Brown B. A., Marx J. L., Ward T. P. et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109. — P. 287–290.
- Cabezas-Leeon M. M., Garcia-Montero M. R., Morente-Matas P. Hyperhomocysteinemia as risk factor for central retinal vein thrombosis in a young patient [in Spanish] // Rev. Neurol. — 2003. — Vol. 37. — P. 441–443.
- Cahill M. T., Karabatzaki M., Meleady R. et al. Raised plasma homocysteine as risk factor for retinal vascular occlusive disease // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 84. — P. 154–157.
- Cahill M. T., Stinnett S. S., Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factor for retinal vascular occlusive disease // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 136(6). — P. 1136–1150.
- Carey M., Donovan D., FitzGerald O., McAulcy F. Homocystinuria. A clinical and pathological study of nine subjects in six families // Am. J. Med. — 1968. — Vol. 45. — P. 7–25.
- Carmel R., Jacobsen D. W. Homocysteine in Health and Disease // Cambridge University Press. — 2001. — 500 p.
- Carson N.A.J., Neill D.W. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally back word individuals in Northern Ireland // Arch. Dis. Childh. — 1962. — Vol. 37. — P. 505–513.
- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis // Thromb Haemost. — 1999. — Vol. 81. — P. 65–76.
- Chua B., Kifley A., Wong T. Y. et al. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 139(1). — P. 181–183.
- Chua B., Kifley A., Wong T. Y. et al. Homocysteine and retinal vein occlusion: the Blue Mountains Eye Study // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 143(2). — P. 322–324.
- Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis // Semin. Thromb. Hemost. — 2000. — Vol. 26. — P. 243–54.
- Cruciani F., Moramarco A., Curto T. et al. MTHFR C677T mutation, factor II G20210A mutation and factor V Leiden as risks factor for youth retinal vein occlusion // Clin. Ter. — 2003. — Vol. 154. — P. 299–303.
- D' Angelo A., Verschuren W., Blom H. et al. Homocysteine and thrombotic disease // Blood. — 1997. — Vol. 9. — P. 1–11.
- Di Crecchio L., Parodi M. B., Sanguinetti G. et al. Hyperhomocysteinemia and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation in patients under 50 years of age affected by central retinal vein occlusion // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111(5). — P. 940–945.
- Engbersen A. M., Franken D. G., Boers G. H. et al. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 56. — P. 142–150.
- Ferrazzi P., Di Micco P., Quaglia I. et al. Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B 12 in patients with retinal vein occlusion // Thrombosis. Journal. — 2005. — Vol. 3(13). — doi:10.1186/1477-9560-3-13.
- Fu W., Dudman N., Perry M., Wang X. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 161(1). — P. 169–176.

30. Gao W., Wang Y. S., Zhang P. Hyperhomocysteinemia and low plasma folate as risk factors for central retinal vein occlusion: a case-control study in Chinese population // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 244. — №10. P.1246-1249.
31. Gao W., Wang Y.S., Zhang P. MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion: A case-control study in Chinese population // *Thrombosis Research.* — 2008. — Vol. 121. — P. 699–703.
32. Gaustadnes M., Rudiger N. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants // *Thromb Haemost.* — 2000. — Vol. 83. — P. 554–558.
33. Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention // *Cardiovasc. Rev. Rep.* — 2003. — Vol. 24 (5). — P. 253–258.
34. Girard P. F., Schott B., Bady B. et al. [A case of familial homocystinuria with carotid alterations and dislocation of the crystalline lens] // *Lyon Med.* — 1967. — Vol. 218(49). — P. 1369–1386.
35. Grubben M. J. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71. — P. 480–484.
36. Guba S., Fink L., Fonseca V. Hyperhomocysteinemia an emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1996. — Vol. 105. — P. 709–722.
37. Hainaut P., Jaumotte C., Verhelst D. et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases // *Thromb. Res.* — 2002. — Vol. 106(2). — P. 121–125.
38. Hansen L., Kristensen H. L., Bek T. et al. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis // *Acta Ophthalmol. Scand.* — 2000. — Vol. 78(5). — P. 523–526.
39. Harpel P. C., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis // *J. Nutr.* — 1996. — Vol. 126. — P. 1285–1289.
40. Henkind P., Ashton N. Ocular pathology in homocystinuria // *Trans. Ophthalmol. Soc. U K.* — 1965. — Vol. 85. — P. 21-38.
41. Heur M., Kosmorsky G. S., Peachey N. S. et al. Branch retinal artery occlusion associated with compound heterozygous genotype for methylenetetrahydrofolate reductase // *Doc. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 114. — P. 163–168.
42. Jacobsen D. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease // *Clinical Chemistry.* — 1998. — Vol. 44. — P. 1833–1843.
43. Jaksic V., Markovic V., Milenkovic S. et al. MTHFR C677T homozygous mutation in patient with pigmentary glaucoma and central retinal vein occlusion // *Ophthalmic. Res.* — 2010. — Vol. 43(4). — P. 193–196.
44. Kanani P., Sinkey C., Browning R. et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1161–1168.
45. Kang S. S., Zhou J., Wong R. W. et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase // *Am. J. Hum. Genet.* — 1988. — Vol. 43. — P. 414–421.
46. Kolker A. E. Ocular manifestations of hematologic disease // *Prog. Hematol.* — 1966. — Vol. 5. — P. 354–389.
47. Kuch B., Bobak M., Fobker M. et al. Association between homocysteine and coagulation factors — a cross-sectional study in two populations of Central Europe // *Atherosclerosis.* — 2001. — Vol. 103 (4). — P. 265–273.
48. Kuo J. Z., Lai C. C., Ong F. S. et al. Central retinal vein occlusion in a young Chinese population: risk factors and associated morbidity and mortality // *Retina.* — 2010. — Vol. 30(3). — P. 479–484.
49. Lahey J. M., Tanc M., Kearney J. et al. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age // *Ophthalmology.* — Vol. 109(1). — P. 126131
50. Lahey J. M., Kearney J. J., Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 385–392.
51. Larsson J., Hultberg B., Hillarp A. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion // *Acta Ophthalmol. Scand.* — 2000. — Vol. 78. — P. 340–343.
52. Lattanzio R., Sampietro F., Ramoni A. et al. Moderate hyperhomocysteinemia and early-onset central retinal vein occlusion // *Retina.* — 2006. — Vol. 26(1). — P. 65–70.
53. Loewenstein A., Winder A., Goldstein M. et al. Bilateral central vein occlusion associated with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase mutation // *Am. J. Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 124. — P. 840–841.
54. Loewenstein A., Winder A., Goldstein M. et al. Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation // *Ophthalmology.* — 1999. — Vol. 106. — P. 1817–1820.
55. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98(1). — P. 5–7.
56. Malinov M. R., Bostom A. G., Krauss R. M. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 178–182.
57. Marcucci R., Giusti B., Betti I. et al. Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion // *Thromb Res.* — 2003. — Vol. 110(1). — P. 7–12.
58. Marcucci R., Sodi A., Giambene B. et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors in patients with retinal artery occlusion // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2007. — Vol. 18(4). — P. 321–326.
59. Martin S. C., Rauz S., Marr J. E. et al Plasma total homocysteine and retinal vascular disease // *Eye.* — 2000. — Vol. 14. — P. 590-593/
60. McAndrew P. E., Brandt J. T., Pearl D. K. et al. The incidence of the gene for thermolabile methylenetetrahydrofolate in African Americans // *Thromb. Res.* — 1996. — Vol. 83. — P. 195–198.
61. McGimpsey S. J., Woodside J. V., Bamford L. et al. Retinal vein occlusion, homocystein, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2005. — Vol. 46, N 12. — P. 4712–4716.

62. McGimpsey S. J., Woodside J. V., Cardwell C. et al. Homocystein, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116(9). — P. 1778–1787.
63. Misawa A. K., Suzuki H. et al. Peripheral retinal arterial obstruction associated with hyperhomocysteinemia: case report // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2008. — Vol. 71(5). — P. 729–733.
64. Moghimi S., Najmi Z., Faghihi H. et al. Hyperhomocysteinemia and central retinal vein occlusion in Iranian population // *Int. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 23–28.
65. Narayanasamy A., Subramaniam B., Karunakaran C. et al. Hyperhomocysteinemia and low methionine stress are risk factors for central retinal venous occlusion in an Indian population // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2007. — Vol. 48(4). — P. 1441–1446.
66. Nygard O., Refsum H., Ueland P. et al. Major life-style determinations of plasma total homocysteine distributuin: The Hordaland Homocysteine Stady // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 67. — P. 163–170.
67. Parodi M. B., Di Crecchio L. Hyperhomocysteinemia in central retinal vein occlusion in young adults // *Semin Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 18(3). — P. 154–159.
68. Pianca P., Almong Y., Man O. et al. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion // *Ophthalmology* — 2000. — Vol. 107(8). — P. 1588–1592.
69. Pinna A., Carru C., Zinellu A. et al. Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2006. — Vol. 47(9). — P. 4067–4071.
70. Rosenbaum P. S., Srinivasan S., Zelefsky J. R. et al. Branch retinal artery occlusion and non-ischemic central retinal vein occlusion due to hyperhomocysteinemia in a 14-year-old child // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. — 2010. — Vol. 22. — P. 47: e1–4.
71. 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(7). — P. 617–622.
72. Sauls D. L., Lockhart E., Warren M. E. et al. Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia // *Biochemistry*. — 2006. — Vol. 45(8). — P. 2480–2487.
73. Sauls D. L., Warren M., Hoffman M. Homocysteinylated fibrinogen forms disulfide-linked complexes with albumin // *Thromb. Res.* — 2011. [Epub ahead of print].
74. Selhub J. Homocystine metabolism [review] // *Annu. Rev. Nutr.* — 1999. — Vol. 19. — P. 217–246.
75. Sodi A., Giambene B., Marcucci R. et al. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with recurrent central retinal vein occlusion // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 18(2). — P. 233–238.
76. Sodi A., Giambene B., Marcucci R. et al. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with ischemic central retinal vein occlusion // *Retina*. — 2011. — Vol. 31. — P. 724–729.
77. Sottiotto G., Oriana V., Latella C. et al. Role of hyperhomocysteinemia in retinal vascular occlusive disease // *Clin. Appl. Tromb. Hemost.* — 2007. — Vol. 13. — P. 104–107.
78. Sottiotto G., Siboni S. M., Latella C. et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2010. — Vol. 16(5). — P. 549–553.
79. Tawakol A., Omland T., Gerhard M. et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans // *Circulation*. — 1997. — Vol. 95. — P. 1119–1121.
80. Tawakol A., Forgiione M., Stuehlinger M. et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans // *JACC*. — 2002. — Vol. 40(6). — P. 1051–1058.
81. Toller G. H., D'Agostino R. B., Jacques P. F. et al. Association between increased homocysteine levels and impaired fibrinolytic potential: potential mechanism for cardiovascular risk // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 88. — P. 799–804.
82. Tomasini D. N., Segu B. Systemic consideration in bilateral central retinal vein occlusion // *Optometry*. — 2007. — Vol. 78(8). — P. 402–408.
83. Turello M., Pasca S., Daminato R. et al. Retinal vein occlusion: evaluation of “classic” and “emerging” risk factors and treatment // *J. Thromb. Thrombolysis*. — 2010. — Vol. 29(4). — P. 459–464.
84. Vine A. K. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion // *Trans Am Ophthalmol. Soc.* — 2000. — Vol. 98. — P. 493–503.
85. Vine A. K. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion // *Am. J. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 129(5). — P. 640–644.
86. Vizcaino G., Diez-Ewald M., Herrmann F. H. et al. Homocysteinemia and its relationship with the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in various ethnic groups from western Venezuela // *Invest. Clin.* — 2005. — Vol. 46(4). — P. 47–55.
87. Wang X., Duarte N., Cai H. et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-bases population // *Atherosclerosis*. — 1999. — Vol. 146. — P. 133–140.
88. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* — 2002. — Vol. 17. — P. 35–41.
89. Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et al. Hyperhomocyst(e)inemia, but not methilentetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. — 2002. — Vol. 109(6). — P. 1105–1109.
90. Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et al. Hyperhomocyst(e)inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 240(4). — P. 286–290.
91. Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et al. Hyperhomocyst(e)inemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischemic optic neuropathy // *Br. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 85(7). — P. 803–806.
92. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherothrombosis // *The New England Journal of Medicine*. — 1998. — Vol. 338. — P. 1042–1050.

93. Wenzler E. M., Rademakers A. J., Boers G. F. et al. Hyperhomocysteinemia in retinal artery and retinal vein occlusion // Am. J. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 115. — P. 162–167.
94. Yaghoubi G. H., Madarshahian F., Mosavi M. et al. Hyperhomocysteinemia: risk of retinal vascular occlusion // East. Mediterr. Health. J. — 2004. — Vol. 10. — P. 633–639.
95. Yildirim C., Yaylali V., Tatlipinar S. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for retinal vein occlusion // Ophthalmologica. — 2004. — Vol. 218 (2). — P. 102–106.

**THE INFLUENCE OF HOMOCYSTEINE LEVEL AND
OF THE METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE
C677T GENE POLYMORPHISM UPON
THE RETINAL VEIN OCCLUSION RISK**

Tultseva S. N.

✧ **Summary.** In the present review of literature, etiology, pathogenesis and clinical course variants of hyperhomocysteinemia are considered. The modern classification of the disease according to severity levels is given. The influence of increased plasma homocysteine level and of hyperhomocysteinemia development risk factors presence is assessed: the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, serum folate and group B vitamins levels upon the risk of retinal vein occlusion development in patients of different ethnic groups.

✧ **Key words:** central retinal vein occlusions; hyperhomocysteinemia; MTHFR C677T.

Сведения об авторах:

Тулцева Светлана Николаевна — к. м. н., доцент кафедры офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16.
E-mail: Tultceva@yandex.ru.

Tultseva Svetlana Nikolaevna — MD, candidate of medical science, assistant professor. Chair of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: Tultceva@yandex.ru.