

ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ТРОМБОЗА ВЕН СЕТЧАТКИ

УДК 616.145.154-065.6, 617.735

ГРНТИ 76.29.56

БАК 14.00.08

© С. Н. Тульцева

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

✧ Основными факторами риска развития тромбоза вен сетчатки в молодом и среднем возрасте являются различные виды врожденных и приобретенных форм тромбофилии. При наличии ишемического тромбоза необходимо оценивать уровень гомоцистеина в плазме крови. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития острой сосудистой патологии органа зрения.

✧ **Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия; тромбофилия; тромбоз вен сетчатки.

ВВЕДЕНИЕ

В основе развития ишемического тромбоза вен сетчатки лежат два процесса: нарушение кровообращения в артериолах и капиллярах сетчатки и развитие тромбоза вен. Причем именно капиллярная дисфункция определяет тяжесть процесса, а также исход заболевания. Чем больше площадь ишемии, тем ниже зрительные функции и тяжелее неоваскулярные осложнения.

Этиология и патогенез тромбоза вен сетчатки идентичны таковым при окклюзирующих поражениях сосудов другой локализации. Исследования последних лет доказывают, что главенствующая роль при этом принадлежит врожденным и приобретенным формам тромбофилии. Дополнительными факторами риска являются гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, атеросклероз, курение, избыточный вес и т. п.

В большинстве работ, посвященных исследованиям патологии сосудов сетчатки, описывается ишемический тромбоз вен как процесс, характерный для лиц пожилого возраста. В качестве основного звена в патогенезе при этом выделяется атеросклеротическое поражение артериального русла [3, 5]. Однако в последние годы возрастная шкала этого заболевания претерпевает явные изменения. **Около 40 % всех ишемических тромбозов ретинальных вен наблюдается у пациентов в возрасте 18–50 лет.** Причина столь раннего поражения сосудистого русла часто остается невыясненной. Неполное представление врача об этиологии заболевания в ряде случаев приводит к тому, что проводится лишь симптоматическая терапия. При этом сохраняются все предпосылки для развития других окклюзирующих процессов.

Исследование Sugati S. с соавт., выполненное на большом клиническом материале (8384 пациента в возрасте 43–69 лет), свидетельствует, что в группе с окклюзирующими заболеваниями вен сетчатки в те-

чение 12 лет 26,0 % умерло от острого инфаркта миокарда, а 5,3 % — от цереброваскулярных заболеваний, тогда как в группе больных, не имевших тромбоза ЦВС, эти цифры составили 17,1 и 4,5 % [49]. Это позволило сделать вывод, что тромбоз ЦВС является важным сигналом, свидетельствующим о высоком риске других тромбоэмболических процессов.

В перечень обязательных методов обследования пациентов с тромбозом вен сетчатки входят: клиническое исследование крови, тромботест, определение уровня сахара крови, липидограмма, реакция Вассермана, общий анализ мочи, электрокардиография и консультация специалистов (терапевт и при необходимости эндокринолог). Однако при обследовании пациентов молодого и среднего возраста данные исследования чаще всего не позволяют выявить какой-либо патологии свертывающей системы крови. Более информативным в данном случае является полная оценка функционального состояния системы гемостаза, включающая коагулограмму, определение уровня протеинов С и S и внутрисосудистой активации тромбоцитов, уровня гомоцистеина в плазме крови, выявление антифосфолипидных антител, молекулярно-генетическое типирование факторов системы гемостаза [1, 6].

При изучении причин возникновения ишемического тромбоза вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста особое внимание следует обратить на уровень гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови и на наличие полиморфизма С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR).

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является важным самостоятельным фактором риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза, облитерации и тромбоза артерий и вен, ишемии и инфаркта органов, в том числе коронарной болезни сердца [2, 4, 7, 8, 16]. Взаимосвязь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистой патологии

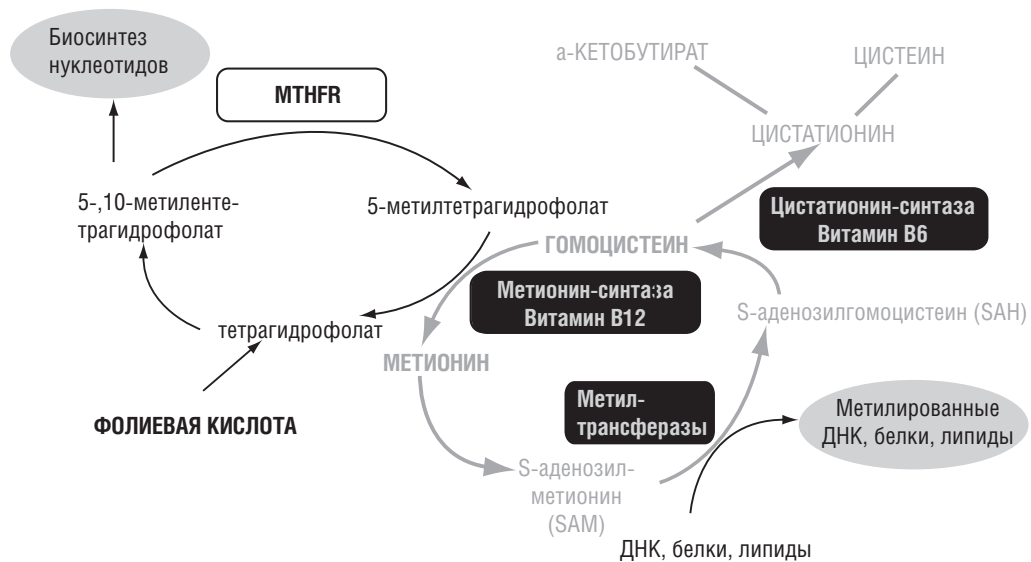


Рис. 1. Внутриклеточные пути метаболизма гомоцистеина

достоверно установлена в ходе Фремингемского исследования в 1996 году.

Связь эта является столь важной, что послужила основанием для создания гомоцистеиновой теории атеросклероза и выделения гипергомоцистеинемии отдельной строкой в классификации тромбофилических состояний [39].

По данным ряда авторов, повышение уровня ГЦ в крови на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития сосудистой патологии на 33 %. При наличии ГГЦ риск развития коронарной патологии повышается в 1,7 раза, цереброваскулярной патологии — в 2,5 раза, периферических сосудистых заболеваний — в 6,8 раза [13].

В настоящее время именно гипергомоцистеинемия рассматривается многими современными офтальмологами как основной фактор, способствующий развитию ишемического тромбоза вен сетчатки в молодом и среднем возрасте [10, 15, 27, 34, 45, 46]. Ведь из всех факторов, приводящих к тромбофилии, только ГГЦ и антифосфолипидный синдром (АФС) могут вызывать нарушение кровотока как в венах, так и в артериях, нанося «двойной удар» в мультифакторном патогенезе тромбоза ЦВС [21].

Гомоцистеин (ГЦ) — небелковая сульфгидрильная аминокислота, возникающая в ходе метаболизма при образовании незаменимой аминокислоты метионина. 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 (МТНFR). Снижение активности этого фермента — одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме.

В норме у здоровых людей концентрация ГЦ в крови зависит от возраста, пола, наличия беременности, особенностей питания и образа жизни, 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 не пьющих 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 умеренный прием алкоголя приводит к обратному результату.

Основной причиной выраженной гипергомоцистеинемии является дефицит цистатионин-синтазы вследствие мутации гена, кодирующего синтез этого фермента (рис. 1). Гомозиготная форма дефицита цистатионин-синтазы (наследственная гомоцистеинурия) встречается редко — 1 на 200 000 новорожденных. Характеризуется крайне высоким уровнем гомоцистеина в крови, нередко превышающим 400 мкмоль/л. При этом развивается классический синдром гомоцистеинурии, характеризуемый эктопией хрусталика глаза, аномалиями скелета, преждевре-

менными сосудистыми заболеваниями, тромбоэмболией и умственными расстройствами.

Умеренновыраженные формы гипергомоцистеинемии (уровень ГЦ натощак от 15 до 100 мкмоль/л) встречаются при гетерозиготном дефиците цистатион-синтазы. Заболевание никак себя не проявляет до первого эпизода венозного или артериального тромбоза в молодом возрасте. Частота этой формы гипергомоцистеинемии в популяции составляет 0,3–1,4 % [14, 19, 22].

Существенно чаще встречается дефицит 5-,10-метилентетрагидрофолатредуктазы — 5 % людей в общей популяции (15 % — в США и Канаде). У пациентов с атеросклерозом эта форма гипергомоцистеинемии встречается в 19 % случаев [39, 54]. Ген *MTHFR* локализован на хромосоме 1p36.3. В настоящее время известно около двух 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 сайте связывания фолата. Такой полиморфизм *MTHFR* обозначается как мутация С677Т. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип Т/Т), отмечается термоллабильность *MTHFR* и снижение активности фермента примерно до 35 % от среднего значения [19]. Эта мутация является причиной умеренной гипергомоцистеинемии и, как полагают, может иметь значение только у людей с приобретенным дефицитом фолатов. При концентрации фолата в плазме выше 15,4 нмоль/л уровень ГЦ плазмы остается низким вне зависимости от генотипа по *MTHFR*. Однако, при снижении содержания фолата ниже этого уровня, количество ГЦ в крови у гомозигот по мутации С677Т выше, чем у лиц с нормальным генотипом [36].

Полиморфизм С677Т связывают по крайней мере с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми заболеваниями, дефектами развития плода, колоректальной аденомой и раком молочной железы и яичника [19].

Не у всех лиц с наследственными дефектами, вызывающими 50 %-е понижение соответствующих ферментных активностей, выявляется повышение уровня гомоцистеина в плазме крови. По-видимому, на их фенотипическое проявление могут влиять другие факторы, такие как уровень содержания фолиевой кислоты в крови.

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 % [37].

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 — в 56 %, т. е. значительно чаще, чем в других популяциях [7, 8].

Причинами приобретенной гипергомоцистеинемии служат дефицит фолата, кобаламина и пиридоксина (которые являются необходимыми кофакторами или кофакторами для метаболизма ГЦ), хроническая почечная недостаточность. 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. Особое значение имеют метотрексат (антагонист фолиевой кислоты, часто применяется для лечения псориаза), 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). 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].

Факторами, способствующими 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.

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 [7, 8].

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 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 ГЦ 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, усиливающие повреждение сосудистой стенки, а также стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток [39].

Токсическое действие ГЦ на эндотелий сосудов приводит также к выраженным нарушениям его вазомоторной функции [23, 40, 54].

Имеются данные, свидетельствующие, что при умеренной и тяжелой ГЦ наблюдается ослабление вазодилатации. Причиной этого является в первую очередь уменьшение выработки оксида азота и простациклина — мощных вазодилататоров, вырабатываемых эндотелием в норме. Также большую роль в этом процессе играет повышенное содержание эндотелина-1 [7, 8].

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- > А протромбина, полиморфизмом L33P (Т- > С) тромбоцитарного рецептора фибриногена, гликопротеина-3а и др. Смешанная тромбофилия значительно усугубляет течение заболевания и чаще всего приводит к неблагоприятному исходу.

Уровень гомоцистеина в крови определяют различными 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 на-

грузки — о постнагрузочной ГЦ. В 12 % случаев имеется обе формы ГЦ [13, 26].

Для выяснения причин ГЦ проводится ДНК-диагностика наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности *MTHFR*, и определение уровня витаминов В6, В12, В1 и фолатов в крови.

Для здорового человека нормальной концентрацией ГЦ является 5–15 мкмоль/л [14, 19, 22]. Однако различие 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 % проценталь, полученный на основании исследования контрольной группы. Цифры, превышающие проценталь, свидетельствуют о наличии ГЦ. В ряде стран ГЦ диагностируют даже при повышении 80–90 % процентала [13], 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 [8, 38].

В настоящее время широко изучается роль гипергомоцистеинемии и полиморфизмов гена *MTHFR* при сосудистой патологии органа зрения. Учитывая связь ГЦ с этнической принадлежностью, особенностями питания населения в различных регионах земного шара, результаты получены неоднозначные и противоречивые.

Так, группой офтальмологов из Италии в 2003 году проводилось исследование, направленное на выявление связи ГЦ и полиморфизма гена *MTHFR* с окклюзией центральной вены сетчатки у лиц в возрасте до 50 лет. Было сформировано три группы исследуемых. В первую вошли пациенты с тромбозом вен сетчатки, во вторую — больные с атеросклерозом и в третью — волонтеры. В первой группе уровень ГЦ в крови в среднем составлял 10,6 мкмоль/л, во второй — 10,39 мкмоль/л, а в третьей — 9,34 мкмоль/л. Гомозиготная мутация 677С-Т гена *MTHFR* наблюдалась в 12,9, 16,1 и 12,9 % соответственно. Таким образом, была опровергнута гипотеза о главенствующей роли ГЦ в развитии тромбоза вен сетчатки, но не отрицалась роль ГЦ как фактора, способствующего раннему развитию атеросклероза [34, 42].

Аналогичные результаты были получены Pinna А. с соавт. (2006). Сравнивались также три группы исследуемых. В первую вошли пациенты с тромбозом ЦВС, вторую — с тромбозом ветви ЦВС, третью составили здоровые люди. Кроме определения уровня ГЦ, проводился анализ содержания цистеина, вита-

мина В12 и фолиевой кислоты в плазме крови. Достоверной разницы уровня определяемых веществ в крови пациентов всех трех групп отмечено не было. Однако исследователи обратили внимание на некоторое повышение уровня цистеина в плазме крови у пациентов с окклюзией ЦВС. Цитотоксическое действие цистеина, по мнению авторов, может приводить к нарушению функциональной активности эндотелия сосудов и являться независимым фактором риска развития тромбозов [43].

Вместе с тем имеются данные, демонстрирующие четкую связь между наличием гипергомоцистеинемии и тромбозом ретинальных вен [20, 41]. Так, Lattanzio R. с соавт. установили, что у больных с тромбозом вен сетчатки в 32,7 % случаев выявляется базальная, а в 8,1 % — постнагрузочная ГЦ. Также была отмечена более частая встречаемость в этой группе больных гетерозиготной мутации *C677T MTHFR*, однако значимость гомозиготной мутации гена *CBS 844ins68* как фактора риска тромбоза ЦВС была опровергнута.

Такие разногласия в выводах исследований, выполненных в пределах одной страны (Италия), возможно, частично объясняются тем, что авторы последних работ определяли уровень ГЦ до и после нагрузки метионином, что делает результат более достоверным.

В 2001–2002 годах Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et al. (Австрия) опубликовали данные, полученные в результате обследования пациентов с различной сосудистой патологией глаза. Так, при определении уровня ГЦ и концентрации фолатов в крови больных с неартериитной формой нейрооптикопатии и здоровых лиц выявлена достоверная разница. При наличии нейрооптикопатии уровень ГЦ в среднем соответствовал 11,8 мкмоль/л, а содержание фолатов — 4,3 нг/мл. Тогда как в группе контроля эти цифры составляли 9,8 мкмоль/л и 5,5 нг/мл соответственно. Разницы между встречаемостью мутации *C677T* гена *MTHFR* и концентрацией витамина В12 в группах отмечено не было. В связи с этим был сделан вывод, что именно ГЦ, а не мутация гена *MTHFR* является фактором риска развития неартериитной формы нейрооптикопатии [29]. Аналогичные выводы были сделаны этими же авторами при обследовании больных с тромбозом ЦВС и ее ветвей [30, 32].

Большой интерес представляют данные Vine A. K. (США) [52, 53], который определил корреляцию между степенью гипергомоцистеинемии и тяжестью окклюзии ЦВС. По его данным ГЦ 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 предлагалось рас-

ценивать как плохой прогностический признак при сосудистых заболеваниях сетчатки. Эти выводы подтверждены и более поздним исследованием, выполненным Blondel J., Glacet-Bernard A., Bayani N. et al. (Франция) [47].

Pianca P., Almong Y., Man O. et al. доказали особую роль ГЦ в развитии не только тромбоза вен, но и в окклюзии артерий. Так, при окклюзии ЦАС ГЦ встречалась в 45 % случаев, при нейрооптикопатии — 61,5 % случаев, а при тромбозе ЦВС лишь в 14,3 % случаев. Значимость влияния мутации *C677T MTHFR* как фактора риска была опровергнута, так как при этом полиморфизме у обследуемых больных лишь в одном случае наблюдалась ГЦ [28].

Аналогичные результаты были получены Cahill M. T., Stinnett S. S., Fekrat S. (США). На большом клиническом материале (690 пациентов с тромбозом ЦВС, 152 пациента с непроходимостью ЦАС и 2754 пациента группы контроля) подтвердили высокую значимость повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови в развитии как венозных, так и артериальных ретинальных окклюзий [12, 44].

Гипергомоцистеинемия и снижение уровня метионина в крови признаны фактором риска развития тромбоза ЦВС и артериальных окклюзий в Индии [35], в Саудовской Аравии [31], в Турции [33] и в Китае [17, 18]. Причем следует отметить, что уровень гомоцистеинемии в группах с сосудистыми заболеваниями сетчатки в странах Востока явно превышал таковой в странах Западной Европы. В среднем он колебался от 14 до 19 мкмоль/л. Исключением явилось исследование ирландских офтальмологов, которые отвергли связь уровня ГЦ, наличия мутации *C677T MTHFR*, концентрации фолата и витамина В12 с развитием окклюзирующих процессов в сетчатке у жителей своего региона [48].

Исследование большой группы больных с тромбозом ЦВС, проживающих в двух регионах Австралии, показало, что 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) вызывало увеличение риска развития тромбоза вен сетчатки на 7 % [25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 182 пациента с тромбозом ЦВС и ее ветвей, находившихся на лечении в ГМБ № 2 Санкт-Петербурга с 2003 по 2008 гг. В группу были включены все больные в возрасте от 18 до 60 лет. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе AxSYM (Abbot Laboratories S. A.) в лаборатории свертывания крови Российского НИИ

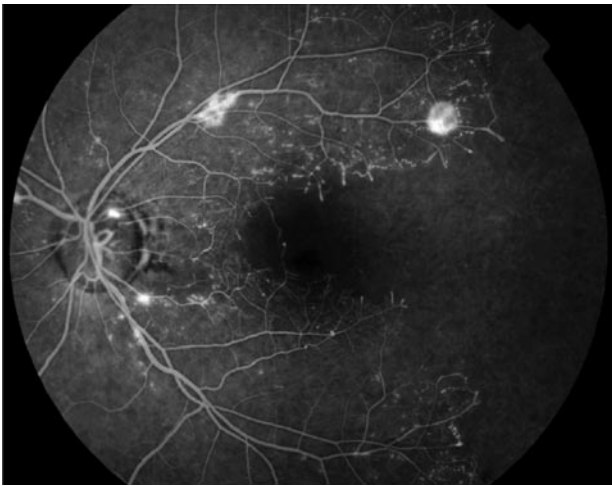


Рис. 2. Пациентка Г., 55 лет. Ишемический тромбоз ЦВС при гипергомоцистеинемии. Данные ФАГ спустя 2 месяца после начала заболевания. Обширные зоны ишемии занимают макулярную зону и весь височный сектор глазного дна

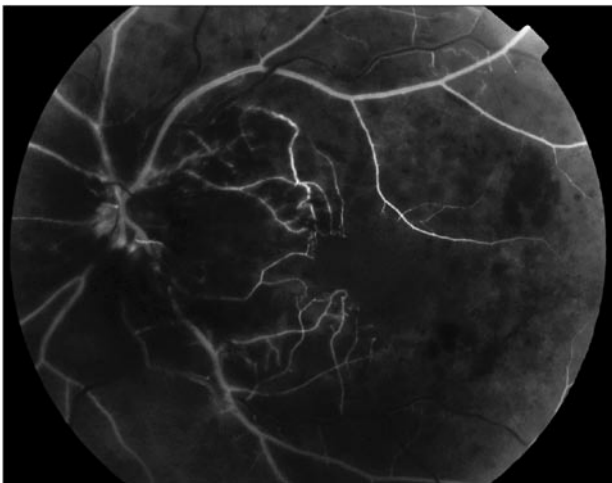


Рис. 3. Пациент Б., 45 лет. Ишемический тромбоз ЦВС при гипергомоцистеинемии. Данные ФАГ спустя две недели от начала заболевания. Облитерация артериол третьего порядка, обширные зоны отсутствия капиллярной перфузии

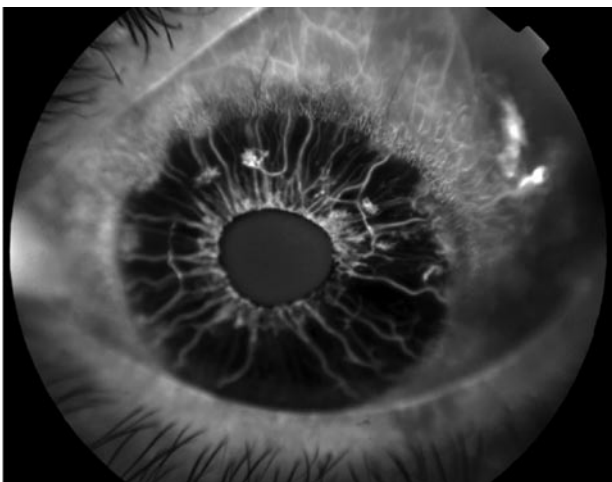


Рис. 4. Пациент Б., 45 лет. Данные ФАГ. Неоваскуляризация радужки, развившаяся через два месяца после перенесенного ишемического тромбоза ЦВС, связанного с выраженной ГГЦ

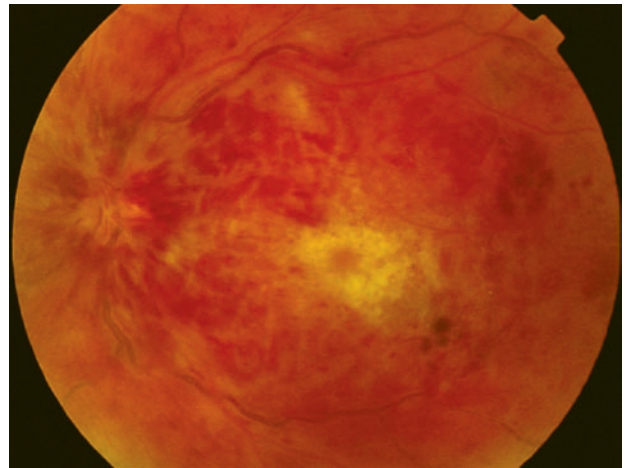


Рис. 5. Пациент Б., 45 лет. Ишемический тромбоз ЦВС. Уровень ГЦ в крови 62 мкмоль/л. Выраженный ишемический отек сетчатки в макулярной зоне

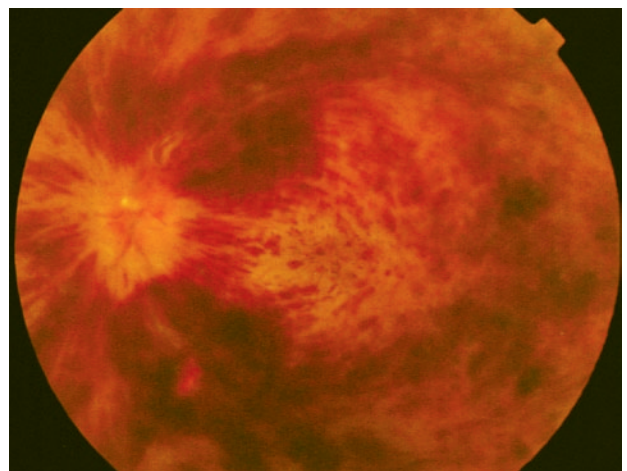


Рис. 6. Пациент К., 21 год. Ишемический тромбоз ЦВС. Уровень ГЦ в крови 63,2 мкмоль/л. Выраженный ишемический отек сетчатки в макулярной зоне

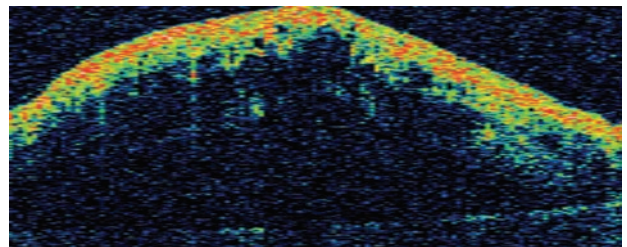


Рис. 7. Пациент К., 21 год. Данные ОСТ на десятые сутки после развития ишемического тромбоза ЦВС на фоне выраженной ГГЦ. Высота отека сетчатки более 1500 микрон

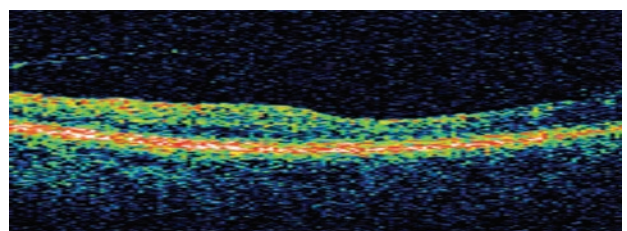


Рис. 8. Пациентка Г., 55 лет. Данные ОСТ. Истончение сетчатки в зоне ишемии до 150 микрон (спустя три месяца после развития ишемического тромбоза ЦВС)

гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург). Там же всем обследуемым проводилось комплексное изучение всей системы гемостаза, включающее молекулярно-генетическое типирование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что содержание гомоцистеина в сыворотке больных варьировало в пределах от 4,4 до 63,2 мкмоль/л, при средней концентрации 19,52 мкмоль/л, что на 49,18 % превышало среднее значение у здоровых людей ($9,6 \pm 0,35$) данной возрастной группы [4]. При этом у 72,7 % больных концентрация гомоцистеина превышала 10,5 мкмоль/л (пограничное значение, превышение которого рассматривается как независимый фактор риска атеротромбоза). У 27,2 % пациентов имелась умеренновыраженная (15–30 мкмоль/л), а у 21,2 % — средняя степень ГГЦ (30–100 мкмоль/л). Среднюю степень ГГЦ имели 65,2 % больных с ишемической формой заболевания и только 12,1 % — с неишемической. Особый интерес представляла группа больных, у которых заболевание носило рецидивирующий характер (7,2 % от общего числа обследованных). Они также имели среднюю степень ГГЦ.

Молекулярно-генетический анализ системы гемостаза в 54,5 % случаев выявил мутацию С677Т *MTHFR*. Однако только в 12 % случаев этот полиморфизм сопровождался повышением уровня ГЦ в плазме крови.

В 15 % случаев у пациентов с ГГЦ была выявлена гомозиготная мутация 4G/4G полиморфизма 675 4G/5G. Как известно, этот ген отвечает за синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена PAI-1. По данным литературы, наличие этой мутации приводит к значительному повышению уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, что вызывает гипофибринолиз и приводит к повышению риска развития тромбозов в 1,7 раза [50, 51]. У здоровых людей (в европейской популяции) эта мутация встречается в 5–8 %.

В 27 % случаев ГГЦ сочеталась с мутацией А1/А2 GРIІа (гликопротеин-3а). Эта мутация приводит к повышенной склонности тромбоцитов к адгезии, что увеличивает риск развития тромбозов в 2,8 раза. Частота встречаемости этой мутации в европейской популяции составляет от 8 до 15 % [24].

В 5 % случаев ГГЦ наблюдалась вместе с мутацией G20210→А в гене протромбина. При этой патологии уровень протромбина может превышать норму в полтора-два раза. Значительно возрастает риск развития как артериальных, так и венозных тромбозов. Гетерозиготными носителями этого гена являются 2–3 % представителей европейской расы [9].

Особого внимания заслуживает факт наличия положительной корреляции между уровнем гомоцистеина и тяжестью тромбоза вен сетчатки. При выраженной ГГЦ, когда уровень гомоцистеина составлял 50–70 мкмоль/л, тромбоз всегда сопровождался обширными зонами ишемии сетчатки (рис. 2, 3) и практически в 100 % случаев осложнялся неоваскуляризацией радужки и развитием вторичной глаукомы (рис. 4). Следует отметить, что посттромботическая глаукома развивалась не через 3 месяца, как это обычно бывает при ишемическом тромбозе вен сетчатки, а раньше, спустя 1,5–2 месяца после начала заболевания.

Характерными особенностями тромбоза ЦВС при ГГЦ являлись: наличие обширных зон ишемического отека сетчатки, большое количество «ватобразных» очагов, облитерация артериол третьего, а иногда и второго порядка (рис. 5, 6). Высота отека сетчатки в макулярной зоне в среднем составляла 1200–1550 микрон (рис. 7). По истечении 3–4 недель в зонах ишемии сетчатки наблюдались выраженные дегенеративные процессы, сопровождающиеся ее истончением (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования доказывают тот факт, что тромбоз вен сетчатки является полиэтиологичным заболеванием. Для выявления причин, приведших к развитию тромбоза, требуется полное исследование всей системы гемостаза. Это поможет определить прогноз заболевания, грамотно подойти к выбору тактики лечения.

Коррекция уровня гомоцистеина в крови проводится с помощью назначения фолиевой кислоты, витаминов группы В6 и В12. Существует много схем лечения. Однако самым простым представляется назначение комбинированного препарата ангиовит (сочетание фолиевой кислоты и витаминов группы В). Лечение проводится курсами или постоянно в зависимости от формы ГГЦ и является весьма эффективным при алиментарной недостаточности витаминов. Назначение фолиевой кислоты в дозе от 1 до 2 мг/сут, витаминов В6 (5 мг/сут) и В12 (50 мкг/сут) позволяет за три недели снизить уровень ГЦ на 25 %. Также больным с ГГЦ рекомендуется отказ от курения, потребления большого количества напитков, содержащих кофеин, и ведение активного образа жизни. В случае приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению уровня ГЦ в плазме крови необходимо по возможности от них отказаться.

Если ГГЦ сочетается с гиперагрегацией тромбоцитов, нарушениями в плазмокоагуляционном звене гемостаза проводят комплексное лечение, включающее не только заместительную витаминотерапию,

но и приемом антиагрегантов, антикоагулянтов и эндотелиопротекторов.

Важно помнить, что выявление тромбофилии на раннем этапе заболевания, лечение этих пациентов в гематологических центрах позволит не только наиболее эффективно справиться с глазной патологией, но и подчас сохранить им жизнь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста / Астахов Ю. С., Тульцева С. Н. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 39–42.
2. Костюченко Г. И. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных с коронарной болезнью сердца / Костюченко Г. И., Баркоган З. С., Костюченко Л. А. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — № 3. — С. 33–36.
3. Никольская В. В. Патогенез, клиника и лечение гипертонических тромбозов вен сетчатки: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1987.
4. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца, плеотропные эффекты статинов / Соболева Е. В., Лебедев П. А. // Вестник СамГУ. — Естественно-научная серия. — 2007. — № 2 (52). — С. 242–253.
5. Танковский В. Э. Тромбоз вен сетчатки / Танковский В. Э. — М., 2000.
6. Тульцева С. Н. Тромбофилия как фактор риска развития тромбозов центральной вены сетчатки у лиц молодого возраста / Тульцева С. Н. // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1., № 1. — С. 46–51.
7. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия как значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов в Северо-Западном регионе России / Шмелева В. М. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2002. — № 1. — С. 154–158.
8. Шмелева В. М. Значение гомоцистеина в патогенезе тромбоза и атеросклероза / Шмелева В. М. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2004. — Т. XI, № 3. — С. 25–31.
9. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H. et al. // Blood. — 1996. — Vol. 15, N 10. — P. 3698–3703.
10. Bilateral central vein occlusion associated with 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase mutation / Loewenstein A., Winder A., Goldstein M. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 124. — P. 840–841.
11. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism / Bolander-Gouaille C. // Springer Verlag France. — 2002. — 217 p.
12. Cahill M. T. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factor for retinal vascular occlusive disease / Cahill M. T., Stinnett S. S., Fekrat S. // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 136, N 6. — P. 1136–1150.
13. Carmel R. Homocysteine in Health and Disease / Carmel R., Jacobsen D. W. // Cambridge University Press. — 2001. — 500 p.
14. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / Cattaneo M. // Thromb Haemost. — 1999. — Vol. 81. — P. 65–76.
15. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion / Hofman P., van Blijswijk B. C., Gaillard P. J. et al. // Arch. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119, N 6. — P. 861–866.
16. For the Homocysteine Lowering Trialists Collaborative. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomized trials / Clark R., Frost C., Leroy V. et al. // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 894–898.
17. Gao W. Hyperhomocysteinemia and low plasma folate as risk factors for central retinal vein occlusion: a case-control study in Chinese population / Gao W., Wang Y. S., Zhang P. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 244, N 10. — P. 1246–1249.
18. Gao W. MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion: A case-control study in Chinese population / Gao W., Wang Y. S., Zhang P. // Thrombosis Research. — 2008. — Vol. 121. — P. 699–703.
19. Gaustadnes M. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants / Gaustadnes M., Rudiger N. // Thromb. Haemost. — 2000. — Vol. 83. — P. 554–558.
20. Genetic determinants of post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion / Marcucci R., Giusti B., Betti I. et al. // Thromb. Res. — 2003. — Vol. 110, N 1. — P. 7–12.
21. Greaves M. Aging and pathogenesis of retinal vein thrombosis // Br. J. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 81. — P. 810–811.
22. Guba S. Hyperhomocysteinemia an emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease / Guba S., Fink L., Fonseca V. // Am. J. Clin. Pathol. — 1996. — Vol. 105. — P. 709–722.
23. Harpel P. C. Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis / Harpel P. C., Zhang X., Borth W. // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126. — P. 1285–1289.
24. Higher prevalence of GPIIIa PIA2 polymorphism in siblings of patients with premature coronary heart disease / Goldschmidt-Clermont P. J., Coleman L. D., Pham Y. M. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1999. — Vol. 123, N 12. — P. 1223–1229.
25. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study / Chua B., Kifley A., Wong T. Y. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 139, N 1. — P. 181–183.
26. Homocysteine and thrombotic disease / D' Angelo A., Verschuren W., Blom H. et al. // Blood. — 1997. — Vol. 9. — P. 1–11.
27. Hyperhomocysteinemia in retinal artery and retinal vein occlusion / Wenzler E. M., Rademakers A. J., Boers G. F. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 115. — P. 162–167.
28. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion / Pianca P., Almong Y., Man O. et al. // Ophthalmology. — 2000. — Vol. 107, N 8. — P. 1588–1592.
29. Hyperhomocyst(e)inemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischemic optic neuropathy / Weger M.,

- Stanger O., Deutschmann H. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 85, N 7. — P. 803–806.
30. Hyperhomocyst(e)inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion / Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et al. // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. — 2002. — Vol. 240, N 4. — P. 286–290.
31. Hyperhomocysteinemia and retinal vascular occlusive disease / Abu El-Asrar A. M., Abdel Gader A. G., Al-Amro S. A. et al. // Eur. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 12(6). — P. 495–500.
32. Hyperhomocyst(e)inemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion / Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et al. // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109, N 6. — P. 1105–1109.
33. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for retinal vein occlusion / Yildirim C., Yaylali V., Tatlipinar S. et al. // Ophthalmologica. — 2004. — Vol. 218, N 2. — P. 102–106.
34. Hyperhomocysteinemia and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation in patients under 50 years of age affected by central retinal vein occlusion / Di Crecchio L., Parodi M. B., Sanguinetti G. et al. // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111, N 5. — P. 940–945.
35. Hyperhomocysteinemia and low methionine stress are risk factors for central retinal venous occlusion in an Indian population / Narayanasamy A., Subramaniam B., Karunakaran C. et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2007. — Vol. 48, N 4. — P. 1441–1446.
36. *Jacobsen D.* Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease / Jacobsen D. // Clinical Chemistry. — 1998. — Vol. 44. — P. 1833–1843.
37. Major life-style determinations of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland Homocysteine Study / Nygard O., Refsum H., Ueland P. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 67. — P. 163–170.
38. *Malinov M. R.* Homocysteine, diet and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association / Malinov M. R., Bostom A. G., Krauss R. M. // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 178–182.
39. *McGully K. S.* Homocysteine and vascular disease / McGully K. S. // Nature Medicine. — 1996. — Vol. 2 — P. 386–389.
40. *Medina M.* Roles of homocysteine in cell metabolism. Old and new functions / Medina M., Urdiales J., Amores-Sanchez M. // Eur. J. Biochem. — 2001. — Vol. 268. — P. 3871–3882.
41. Moderate hyperhomocysteinemia and early-onset central retinal vein occlusion / Lattanzio R., Sampietro F., Ramoni A. et al. // Retina. — 2006. — Vol. 26, N 1. — P. 65–70.
42. *Parodi M. B.* Hyperhomocysteinemia in central retinal vein occlusion in young adults / Parodi M. B., Di Crecchio L. // Semin Ophthalmol. — 2003. — Vol. 18, N 3. — P. 154–159.
43. Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion. / Pinna A., Carru C., Zinellu A. et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2006. — Vol. 47, N 9. — P. 4067–4071.
44. Raised plasma homocysteine as risk factor for retinal vascular occlusive disease / Cahill M. T., Karabatzaki M., Meleady R. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 84. — P. 154–157.
45. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocysteinemia / Biousse V., Newman N. J., Sternberg P. Jr. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 124. — P. 257–260.
46. Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation / Loewenstein A., Winder A., Goldstein M. et al. // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106. — P. 1817–1820.
47. Retinal vein occlusion and hyperhomocysteinemia / Blondel J., Glacet-Bernard A., Bayani N. et al. // J. Fr. Ophtalmol. — 2003. — Vol. 26(3). — P. 249–253.
48. Retinal vein occlusion, homocystein, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype / McGimpsey S. J., Woodside J. V., Bamford L. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, N 12. — P. 4712–4716.
49. Retinal vein occlusion and vascular mortality / Cugati S., Wang J. J., Knudtson M. D. et al. // Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114, N 3. — P. 520–524.
50. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis / Iacoviello L., Burzotta F., Di Castelnuovo A. et al. // Thromb. Hemost. — 1998. — Vol. 80. — P. 1029–1030.
51. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes / Iwai N., Shimoike H., Nakamura Y. et al. // Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 136, N 1. — P. 109–114.
52. *Vine A. K.* Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion / Vine A. K. // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 2000. — Vol. 98. — P. 493–503.
53. *Vine A. K.* Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion / Vine A. K. // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 129, N 5. — P. 640–644.
54. *Welch G.* Homocysteine and atherothrombosis / Welch G., Loscalo J. // The New England Journal of Medicine. — 1998. — Vol. 338. — P. 1042–1050.

THE SIGNIFICANCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE PATHOGENESIS OF THE ISCHEMIC THROMBOSIS OF RETINAL VEINS

Tulceva S. N.

✧ **Summary.** The main risk factors for the development of retinal vein thrombosis in young and middle age patients are different types of congenital and acquired forms of thrombophilia. In cases of an ischemic thrombosis, it is necessary to estimate the blood serum homocystein level. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for the development of acute vascular eye pathology.

✧ **Key words:** hyperhomocysteinemia; thrombophilia; retinal vein thrombosis.

Сведения об авторах:

Тулцева Светлана Николаевна, к. м. н., доцент, кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6, корпус 16, e-mail: jackdupre@rambler.ru