



ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОЗА ВЕН СЕТЧАТКИ

УДК 616.145.154-065.6
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.00.08

© С. Н. Тульцева

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

✧ В работе представлены результаты исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных с тромбозом вен сетчатки. Выявлена значимость полиморфизмов генов некоторых тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов в развитии ишемического тромбоза ЦВС и ее ветвей. Обоснована необходимость исследования внутрисосудистой активации тромбоцитов и молекулярно-генетического типирования системы гемостаза у пациентов с тромбозом вен сетчатки в возрасте до 50 лет.

✧ **Ключевые слова:** полиморфизмы генов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов, тромбофилия, тромбоз вен сетчатки.

Тромбоз вен сетчатки как изолированный патологический процесс встречается сравнительно редко и, как правило, развивается на фоне других заболеваний. Выбор тактики лечения, прогноз заболевания в первую очередь зависят от причин вызвавших, венозную окклюзию. В связи с этим первостепенной задачей врача-офтальмолога является детальное обследование пациента с тромбозом ретинальных вен, а также индивидуальный подход в каждом клиническом случае.

Тромбоз — патологический процесс, характеризующийся образованием внутри кровеносных сосудов масс, состоящих из элементов крови прочно связанных со стенкой сосуда и вызывающих частичную или полную окклюзию. В жизнедеятельности организма феномен тромбообразования может иметь разное значение. С одной стороны, благодаря формированию тромба при нарушении целостности кровеносных сосудов предотвращается опасная для жизни кровопотеря. С другой стороны, тромбообразование ведет к нарушению кровотока и трофики клеток и тканей.

В формировании тромбоза вен сетчатки участвуют различные патогенетические факторы — механические, гемодинамические, гемореологические, коагуляционные, биохимические, иммунологические. В настоящее время выявлено множество факторов риска развития этого заболевания, в том числе и генетическая предрасположенность. Установлена четкая связь между развитием тромбоза ретинальных вен у пациентов молодого возраста и наличием мутации G1691A в гене фактора V (FV Leiden), G20210A в гене протромбина и C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) [13, 20, 30].

Полиморфизм генов фактора I (-455 G/A) и ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа

(PAI-I, -675 4G/5G), а также полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов (Ia, Iba, IIIa), оказывающих влияние на функциональную активность кровяных пластинок, также играют значимую роль в патогенезе сосудистых заболеваний глаза [14, 34].

Нарушение кровообращения в венах сетчатки, как правило, сопровождается функциональными расстройствами тромбоцитарного звена гемостаза. Особенно часто изменения внутрисосудистой агрегации и активности тромбоцитов наблюдаются при ишемическом типе окклюзии, когда происходит закупорка «обменных сосудов» — капилляров и посткапиллярных венул [5].

Роль повышенной коагуляционной активности тромбоцитов в развитии полного тромбоза вен сетчатки доказали Walsh P. N. с соавт. (1977) и Priluck I. A. (1979) [28, 35]. Активация тромбоцитов проявляется повышенной способностью к адгезии и агрегации, а также увеличением секреторной деятельности, сопровождающейся выделением в кровь биологически активных веществ. У больных с тромбозом ЦВС нередко выявляется увеличение в крови тромбосана A2 и его метоболитов, β-тромбоглобулина, ф. IV, что указывает на выраженную внутрисосудистую активацию тромбоцитов [10, 38].

В патогенезе тромбоза вен сетчатки играет роль величина циркулирующих тромбоцитарных агрегатов. Наибольшую значимость имеют агрегаты малого размера [39].

В норме тромбоциты циркулируют в крови в неактивном состоянии и их взаимодействие с интактным эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды, весьма ограничено. Только повреждение стенки сосуда запускает каскад процессов, ведущих к образованию тромба из тромбоцитов и фибрина. Однако существуют ситуации, когда тромбоциты проявляют

свою активность в кровеносном русле и без наличия стимула. Это вызывает повышенный риск развития тромбоза — тромбоцитарную тромбофилию.

Тромбоцитарная тромбофилия может быть обусловлена генетически опосредованным повышением способности тромбоцитов к активации, что связано с увеличением экспрессии мембранных рецепторов — первых компонентов, воспринимающих сигналы внешней среды и таким образом начинающих путь стимуляции клеток. К таким рецепторам, прежде всего, могут быть отнесены интегриновые рецепторы GpIb-IX-V и GpIa-IIa, а также GpIIb-IIIa [7, 19].

Механизм образования тромба сложен и многоэтапен. Первая стадия этого процесса заключается в узнавании тромбоцитом поврежденной стенки кровеносного сосуда с последующей адгезией. В месте повреждения из эндотелиоцитов в кровь высвобождаются факторы адгезии: фактор Виллебранда и Р-селектин. С помощью специальных рецепторов — мембранных тромбоцитарных комплексов GpIb/IX/V тромбоцит осуществляет связь с субэндотелиальными структурами, используя фактор Виллебранда как «мостик». Первичная адгезия не является прочной, однако она дает возможность в дальнейшем уже при участии других рецепторов осуществить контакт тромбоцита непосредственно к коллагену.

Известно несколько полиморфизмов гена *GpIb*. Наиболее изучены Kozak полиморфизм и $434C \rightarrow T$ ($2A/2B$). Доказано, что их наличие значительно увеличивает вероятность развития артериального тромбоза [25].

Комплекс GpIa-IIa, так называемый «коллагеновый» рецептор тромбоцита, играет основную роль при адгезии. Плотность этого рецептора на внешней мембране тромбоцитов по сравнению с другими низка и составляет от 800 до 3000 молекул на тромбоцит. Однако даже в норме количество гетеродимера на мембране тромбоцита может сильно варьировать, что коррелирует со способностью тромбоцитов связываться с коллагеном [16, 17, 18].

Выявлено несколько полиморфных вариантов комплекса GpIa. Полиморфизм $807C \rightarrow T$ гена *GpIa* приводит к значительному повышению плотности рецептора на тромбоците, увеличению индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов и рассматривается как маркер повышенного риска инфаркта миокарда и других сосудистых заболеваний [2, 6, 32].

По данным Moshfegh K. с соавт., $807T$ -аллель ассоциируется с 3-кратным повышением риска ишемического инсульта у мужчин моложе 50 лет и женщин в возрасте до 45 лет [26]. Другие исследователи (Croft S. A. с соавт., 1999; Park S. с соавт., 2004),

изучавшие этот вопрос, не выявили четкой ассоциации данного аллеля с инфарктом миокарда и атеросклерозом [8, 27].

Механизм функционирования рецептора *GpIIb/IIIa* заключается в его способности узнавать и связываться с фибриногеном. С помощью «фибриногеновых мостиков», используя свои мембранные рецепторы GpIIb/IIIa, тромбоциты осуществляют связь друг с другом формируя агрегаты. На одном тромбоците обнаруживается от 50 до 80 тыс. молекул этого комплекса. Ген *GpIIIa* встречается в европейских популяциях в 8 вариантах. Наибольший интерес представляет полиморфизм $1565T \rightarrow C$ ($A1/A2$) в гене *GpIIIa* (HPA-1).

Связь этой мутации с развитием сердечно-сосудистых заболеваний активно изучается [11, 21]. Доказана связь $A2$ аллеля *GpIIIa* с риском развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, внезапной смерти у больных после шунтирования коронарных артерий, ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак, причем эта связь более выражена у лиц моложе 60 лет [22, 24, 31].

Данные о роли полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов в развитии острых сосудистых заболеваний органа зрения весьма немногочисленны.

В 2003 году Dorson P. M. с соавт. впервые исследовал полиморфизм *GpIa/IIa* у больных с окклюзией ретинальных вен. По их данным, у больных с тромбозом ЦВС вариант полиморфизма $807C \rightarrow T$ встречается гораздо чаще, чем у здоровых людей [9]. Weger M. с соавт. (2005) показали, что разные варианты полиморфизма *GpIa* не повышают риска развития тромбоза ветвей ЦВС [37]. Отсутствие связи $807C \rightarrow T$ полиморфизма гена тромбоцитарного *GpIa* с развитием ретинальной венозной окклюзии подтвердили также и Gadelha T. с соавт. (2007) [12].

Первые сведения о возможном участии полиморфизма $1565T \rightarrow C$ в гене *GpIIIa* ($A1/A2$) в развитии тромбоза вен сетчатки появились в 1999 году. Larsson J. с соавт. выявили в 26 % случаев гетерозиготную, а в 3 % случаев гомозиготную мутацию этого гена. Однако факт участия этого полиморфизма в развитии данной патологии доказан не был [20]. Позже к такому же выводу пришли Weger M. с соавт. (2005) [37].

Другие результаты были получены Salvarani C. с соавт. (2007), также изучавшими роль полиморфизмов гена *GpIIIa* в развитии ишемических осложнений при гигантоклеточном артериите. Авторы выявили генотип $A2/A2$ у 16 % больных, имеющих осложнения в виде передней ишемической нейрооптикопатии и нарушения кровообращения в центральной артерии сетчатки. У пациентов, не имеющих таких осложнений, эта цифра составила 2,6 %. Генотип $A1/A2$ был выявлен соответственно в 28 и в 25,2 % случаев. Чет-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с различными формами тромбоза вен сетчатки и группы здоровых людей

Показатель	Контрольная группа n = 50	Ишемический тромбоз n = 90	Неишемический тромбоз n = 92
Средний возраст (лет)	51	52	49
Пол: женщины (%)	32 (64)	53 (58,8)	59 (64,1)
мужчины (%)	18 (36)	37 (41,1)	33 (35,8)
Артериальная гипертензия (%)	38 (76)	63 (70)	71 (77,2)
Сахарный диабет (%)	3 (6)	5 (5,5)	8 (8,7)
Гиперхолестеринемия (%)	36 (72)	76 (84,4)	77 (83,7)
Никотиновая зависимость (%)	27 (54)	43 (47,7)	51 (55,4)
Наличие тромботического эпизода в анамнезе (%)	5 (10)	17 (18,9)	13 (14,1)

кая связь полиморфизма A2/A2 с развитием артериальных окклюзий не вызывала сомнений [31].

По данным Salomon O. с соавт., полиморфизм гена GpIb (HPA-2) встречается у 30% пациентов с ретиальной венозной окклюзией и лишь в 19% в группе контроля. Связи других полиморфизмов (GpIa (807C → T), GpIbα (VNTR, Kozak), GpIIa (HPA-1)) с тромбозом вен сетчатки выявлено не было [33]. В результате этого исследования впервые HPA-2 был признан фактором риска в развитии данной сосудистой патологии.

Роль полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов в развитии тромбоза вен сетчатки широко изучается за рубежом. В России эти исследования практически не проводятся. По-видимому, это связано с тем, что в перечень обязательных медицинских исследований при тромбозе вен сетчатки не входят методы, позволяющие оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза. Отсутствие сведений об активности тромбоцитов и возможном наличии наследственных форм тромбоцитарной тромбофилии не позволяет врачу назначить адекватную антиагрегантную терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2003–2008 гг. на кафедре офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова совместно с лабораторией свертывания крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии изучались изменения в системе гемостаза при врожденной тромбофилии, связанной с различными вариантами полиморфизмов гена тромбоцитарных рецепторов гликопротеина GpIIa, GpIbα и GpIa. Было обследовано 182 пациента с тромбозом вен сетчатки в возрасте от 21 до 65 лет. В группы наблюдения вошли пациенты только с «острой» стадией тромбоза, т.е. поступившие на лечение в первые 10 дней от начала заболевания.

Больные были разделены на две группы. Первую группу — 90 человек, составили пациенты с ишеми-

ческим тромбозом вен сетчатки (ЦВС и ветви ЦВС), среди них 53 женщины и 37 мужчин в возрасте от 21 до 65 лет. Вторую группу — 92 человека, составили больные с неишемическим тромбозом (ЦВС и ветви ЦВС). Среди них 59 женщин и 33 мужчины в возрасте от 32 до 60 лет. Группу контроля составили 50 человек, проходивших обследование в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии, не имеющих сосудистых заболеваний глаз, проживающих в Северо-Западном регионе России. Общая характеристика групп представлена в таблице 1.

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

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

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

В комплекс исследования коагуляционного звена гемостаза входило определение активированного парциального тромбопластинового времени — АПТВ, активности фактора VIII и Виллебранда (VWF), концентрации фибриногена, активности антитромбина III. С помощью морфофункционального метода определялась внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ). Для выявления различных вариантов полиморфизмов в генах GpIIa, GpIbα и GpIa всем больным проводилось молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР.

Таблица 2

Показатели факторов свертывания крови и противосвертывающей системы у больных с тромбозом вен сетчатки ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа n = 50	Ишемический тромбоз n = 90	Неишемический тромбоз n = 92
Индекс АПТВ	0,95 ± 0,02	0,99 ± 0,01	0,97 ± 0,02
Уровень фибриногена, (г/л)	3,1 ± 0,9	3,55 ± 0,3	3,74 ± 0,2
Активность фактора VIII, %	100,3 ± 4,1	185,9 ± 12,1*	145,4 ± 14,4*
Активность фактора Виллебранда, %	97,8 ± 5,5	150,4 ± 11,2*	135,8 ± 10,4*
Активность антитромбина, %	108,8 ± 0,5	104,3 ± 4,2	102,5 ± 3,8

Примечание: * — $p < 0,03$ (сравнение с контрольной группой)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сравнивали данные исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза у больных двух групп относительно друг друга и группой контроля.

Как видно из таблицы 2, индекс АПТВ, уровень фибриногена и активность антитромбина III практически не отличались у пациентов с разными формами тромбоза вен сетчатки и группы здоровых людей, т. е. гиперкоагуляция отсутствовала. Вместе с тем во всех группах больных отмечалось значительное увеличение активности фактора VIII и фактора Виллебранда по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. Причем самые высокие показатели были зафиксированы у больных с ишемической формой заболевания.

Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелии и мегакариocyтах. При повреждении сосудистой стенки вышедший из эндотелиоцитов фактор связывается с субэндотелиальным матриксом, подвергается конформационным изменениям и связывается с рецепторами тромбоцитов. В дальнейшем это приводит к необратимой адгезии и агрегации последних [3].

Повышенное содержание VWF не свидетельствует об остроте тромботического процесса и, как правило, регистрируется на протяжении 3–4 месяцев с момента сосудистой катастрофы. При этом повышенное его содержание в крови больного доказывает нарушение функции эндотелия, что при наличии

других факторов риска (например гиперактивности тромбоцитов) значительно увеличивает риск развития тромбоза [23].

По нашим данным, повышение содержания фактора Виллебранда имелось у 53 % больных с окклюзией вен сетчатки. Существенной разницы между группами наблюдения не отмечалось, но самые высокие значения были в группе с ишемическим тромбозом. Это свидетельствует о наличии некоторого увеличения коагуляционного потенциала плазмы, который наиболее выражен при ишемической форме заболевания.

Сочетание повышения концентрации фактора Виллебранда и VIII фактора свертываемости крови вполне закономерно. Ведь именно VWF является носителем и стабилизатором ф. VIII. Фактор Виллебранда обеспечивает транспортировку ф. VIII к месту повреждения, где необходимо осуществить гемостаз. Связь VWF — фактор VIII распадается при действии тромбина. Повышенное содержание фактора VIII свидетельствует об остроте тромботического процесса и явном наличии изменений в плазменном звене гемостаза.

У пациентов всех групп была проведена морфофункциональная оценка внутрисосудистой агрегации тромбоцитов (по методу А. С. Шитиковой) (табл. 3).

У пациентов с ишемическим тромбозом ЦВС и ее ветвей была выявлена значительная по сравнению с

Таблица 3

Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки

Показатель	Контрольная группа n = 50	Ишемический тромбоз n = 90	Неишемический тромбоз n = 92
Сумма активных форм тромбоцитов, %	3,1 ± 0,9	3,55 ± 0,3	3,74 ± 0,2
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	100,3 ± 4,1	185,9 ± 12,1*	145,4 ± 14,4*
Число малых агрегатов (по 2–3 тромбоцита)	На 100 свободных тромбоцитов	150,4 ± 11,2*	135,8 ± 10,4*
Число средних и больших агрегатов (по 4 тромбоцита и более)			
	97,8 ± 5,5	104,3 ± 4,2	102,5 ± 3,8

Примечание: * — $p < 0,03$ (сравнение с контрольной группой)

нормой активация кровяных пластинок. В этой группе отмечалось увеличение суммы активных форм тромбоцитов более чем в 2,5 раза. У пациентов с неишемическим тромбозом вен сетчатки этот показатель также превосходил норму в 2 раза. Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, в группе контроля и группах больных существенно не отличалось.

Число малых агрегатов в группах с ишемической формой заболевания было несколько увеличено, однако разница этих показателей по сравнению с нормой и группами неишемического тромбоза была статистически недостоверной. Вместе с тем, количество средних и больших агрегатов было увеличено по сравнению с группой контроля в 4–5 раз во всех группах с ретинальной венозной окклюзией (табл. 2). Эти данные вполне согласуются с опубликованными ранее сведениями об участии тромбоцитов в развитии окклюзии вен сетчатки [36]. Мы зарегистрировали большее участие в тромбоцитическом процессе средних и больших тромбоцитарных агрегатов, хотя Т. Yamamoto с соавт. приписывали эту роль малым агрегатам [39]. Объяснить разницу в полученных результатах трудно, но возможно это связано с разными способами определения размеров тромбоцитарных агрегатов. Под малыми агрегатами Т. Yamamoto подразумевал агрегаты от 9 до 25 μm в диаметре, средние — 25–50 μm , а крупные — 50–70 μm соответственно. В наших исследованиях величина агрегата зависела от количества тромбоцитов, включенных в агрегат.

Особый интерес представили данные по распределению полиморфизмов различных гликопротеиновых комплексов среди групп больных с тромбозом ретинальных вен. У пациентов с ишеми-

ческой формой тромбоза чаще, чем в других группах, встречался генотип 807 (Т/Т) GpIa, генотип 434 (С/Т) GpIb α и генотип 1565 (Т/С) GpIIIa. Так генотип 807 (Т/Т) GpIa встречался у 21 из 90 человек, вошедших в группу с ишемическим тромбозом, что составило 23,3 %, против 20,6 % из группы с неишемической формой заболевания. Генотип 434 (С/Т) GpIb α — у 24 из 90 пациентов (26,6 %) против 15,2 % из группы с неишемическим тромбозом.

В результате проведенного исследования у 33 из 90 пациентов группы с ишемическим тромбозом и у 21 из 92 в группе с неишемическим тромбозом вен сетчатки была установлена тромбофилия, ассоциированная с полиморфизмом НРА-1 мембранного гликопротеина IIb-IIIa. У этих больных был выявлен PIA2 аллель в гомо- или гетерозиготном состоянии (PIA1/A2 и PIA2/A2). Следовательно, по нашим данным, в целом в группах больных с ишемическим и неишемическим типом тромбоза вен сетчатки частота встречаемости гетеро- и гомозигот по PIA2 аллелю (генотипов PIA1/A2 и PIA2/A2) составила 29,7 %, что на 11,7 % выше аналогичного показателя в контрольной группе (18 %). Этот же показатель был определен отдельно для групп с разным вариантом течения тромбоза. Частота встречаемости генотипов PIA1/A2 и PIA2/A2 в группе с ишемическим тромбозом вен сетчатки составила 36,6 %, в то время как у больных с неишемическим тромбозом — лишь 22,8 % ($p < 0,02$), что практически не отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе (табл. 4).

Частота встречаемости генотипов PIA1/A2 и PIA2/A2 у больных с ишемической формой тромбоза вен сетчатки достоверно превышает аналогичные данные в группе контроля и группе с неишемическим

Таблица 4

Распределение полиморфизмов гликопротеиновых комплексов GpIa, GpIb α и GpIIIa среди больных с различными вариантами тромбоза вен сетчатки

Показатель	Контрольная группа n = 50	Ишемический тромбоз n = 90	Неишемический тромбоз n = 92
Гликопротеин GpIa (807C → T)			
807 (C/C)	19 (38,0%)	30 (33,3%)	32 (34,8%)
807 (C/T)	22 (44,0%)	39 (43,3%)	41 (44,5%)
807 (T/T)	9 (18,0%)	21 (23,3%)*	19 (20,6%)
Гликопротеин GpIb α (434C → T)			
434 (C/C)	42 (84,0%)	65 (72,2%)	77 (83,7%)
434 (C/T)	7 (14,0%)	24 (26,6%)*	14 (15,2%)
434 (T/T)	1 (2,0%)	1 (2,1%)	1 (1,1%)
Гликопротеин GpIIIa (1565T → C)			
1565 (T/T)	41 (82,0%)	57 (63,3%)	71 (77,2%)
1565 (T/C)	8 (16,0%)	31 (34,4%)*	20 (21,7%)
1565 (C/C)	1 (2,0%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)
Примечание: * — $p < 0,03$ (сравнение с контрольной группой)			

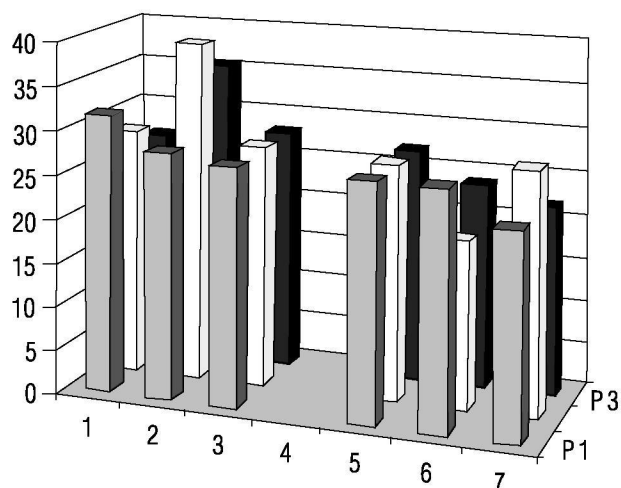


Рис. 1. Зависимость суммы активных форм тромбоцитов от различных вариантов полиморфизмов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов при ишемическом (1–3) и неишемическом (5–7) типе тромбоза вен сетчатки. 1-й ряд — *GpIa* (1,5 — CC; 2,6 — CT; 3,7 — TT); 2-й ряд — *GpIb* (1,5 — CC; 2,6 — CT; 3,7 — TT); 3-й ряд — *GpIIa* (1,5 — TT; 2,6 — TC; 3,7 — CC)

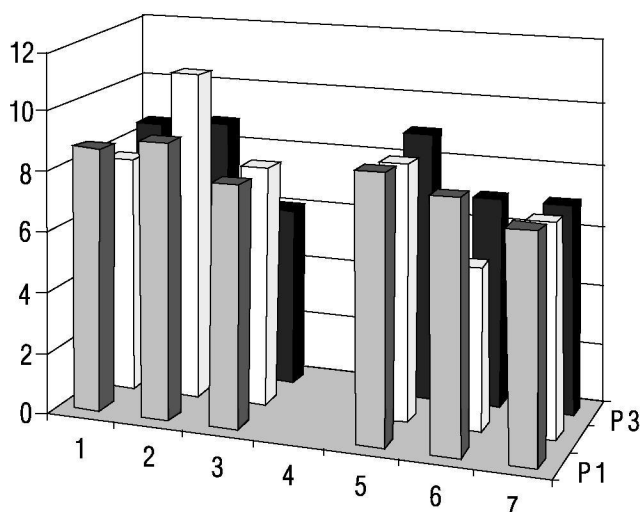


Рис. 2. Зависимость числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты от различных вариантов полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов при ишемическом (1–3) и неишемическом тромбозе (5–7) вен сетчатки. 1-й ряд — *GpIa* (1,5 — CC; 2,6 — CT; 3,7 — TT); 2-й ряд — *GpIb* (1,5 — CC; 2,6 — CT; 3,7 — TT); 3-й ряд — *GpIIa* (1,5 — TT; 2,6 — TC; 3,7 — CC)

тромбозом. Это подтверждает факт влияния данного протромботического аллеля на развитие тромботического процесса как в венозном, так и в артериальном русле. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что носительство P1A2 аллеля в гене тромбоцитарного рецептора гликопротеина IIb–IIIa является существенным и значимым фактором риска развития ишемического тромбоза вен сетчатки.

Это позволяет сделать вывод, что перечисленные выше генотипы тромбоцитарных гликопротеинов характерны именно для заболевания, сопровождающе-

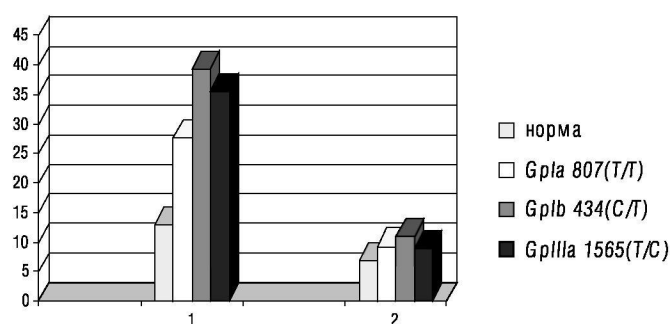


Рис. 3. Показатели ВАГ в группах больных с ишемическим тромбозом вен сетчатки, имеющих различные полиморфизмы тромбоцитарных гликопротеинов. 1 — сумма активных форм тромбоцитов; 2 — число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты

гося нарушением как артериального, так и венозного кровообращения, т. е. для ишемического тромбоза вен сетчатки.

Как видно из диаграмм (рис. 1, 2), сумма активных форм тромбоцитов и число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, практически не зависит от вариантов полиморфизмов гена *GpIa*, являющегося «коллагеновым» рецептором тромбоцитов и отвечающего за первые этапы их агрегации. Мы не получили достоверной разницы между этими показателями в группах больных с ишемическим и неишемическим тромбозом вен сетчатки.

Сравнивая показатели ВАГ при различных вариантах полиморфизмов гена *GpIb*, отвечающего за адгезию тромбоцитов, выявлено достоверное увеличение активности тромбоцитов при варианте 434 (C/T) в группе пациентов с ишемической формой заболевания.

Сравнительный анализ полученных результатов с нормальными показателями ВАГ достоверно показал, что полиморфизмы 434 (C/T) гена *GpIb* и 1565 (T/C) гена *GpIIa* сочетаются с высокой степенью повышения функциональных свойств кровяных пластинок и могут приводить к развитию тромбофилического состояния и тромбоза в связи с активацией тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного компонентов гемостаза (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценивая результаты данного исследования можно сделать ряд практических выводов. Во-первых, при исследовании гемостаза у больных с тромбозом вен сетчатки необходимо наряду с коагуляционными тестами оценивать функциональную активность тромбоцитов. Во-вторых, закономерное вовлечение тромбоцитов в тромботический процесс при тромбозе вен сетчатки определяет необходимость назначения антитромботической терапии. Вопрос о целесообразности проведения курса лечения антиагрегантами, выборе препарата и подборе

дозы — решается в каждом клиническом случае индивидуально [1]. В-третьих, всем больным, у которых тромбоз вен сетчатки произошел в возрасте до 50 лет, рекомендуется проводить молекулярно-генетическое типирование системы гемостаза для возможного выявления наследственных форм тромбофилии. При выявлении тромбоцитарной тромбофилии, связанной с полиморфизмом PIA2 в гене GpIIb-IIIa, учитывая доминантный характер наследования, рекомендуется проводить генетическое исследование прямым родственникам с целью профилактики развития тромботических осложнений в ситуациях риска [6].

В нашей стране в качестве антиагрегантов чаще всего используются препараты на основе ацетилсалициловой кислоты (аспирин, АСК, тромбо АСС), блокирующие тромбоксановый путь на уровне циклооксигеназы. При назначении этих препаратов следует отдавать предпочтение лекарственным формам, покрытым пленочной оболочкой, устойчивой к воздействию желудочного сока. Также очень важен выбор дозы препарата. Исследования, выполненные в НИИ гематологии и трансфузиологии, констатируют, что ежедневное назначение малых доз аспирина (и др. его аналогов) не всегда приводит к желаемому результату. Гораздо эффективнее схема лечения, при которой антиагрегант применяется по 100 мг через день [1, 4]. При выборе дозы антиагреганта необходимо учитывать, что наличие полиморфизма *GpIIIa HPA-1* приводит к тому, что тромбоциты становятся более чувствительными к аспирину и блокатору GpIIIa — abciximab. Только мониторинг ВАТ позволит добиться желаемого антиагрегантного действия при использовании минимальных доз лекарств и даст возможность предотвратить возможные геморрагические осложнения.

В настоящее время широко изучается вопрос резистентности к аспирину. Назначение препаратов данной группы «вслепую», как это часто происходит в практической жизни, в таких случаях может не уберечь больного от повторного тромботического заболевания. Препаратами выбора в таком случае могут стать блокаторы рецепторов для аденозиндифосфата — тиклопидин, тиклид, клопидогрель и плавикс [15, 39].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белязо О. Е. Клиническая значимость исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных с артериальными и венозными тромбозами // Ученые записки. — 2004. — Т. XI (3). — С. 68–73.
- Воронина Е. Н., Филиппенко М. Л., Сергеевичев Д. С. с соавт. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10 (3). — С. 553–564.
- Головина О. Г. Роль фактора Виллебранда в реакциях гемостаза и тромбоза // Ученые записки. — 2004. — Т. XI (3). — С. 37–44.
- Капустин С. И., Шмелева В. М., Паншина А. М. и др. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // Ученые записки. — 2004. — Т. XI (3). — С. 10–15.
- Кацнельсон Л. А., Форфонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаза. — М, 1990. — 272 с.
- Паншина А. М. Роль некоторых тромбоцитарных рецепторов в развитии тромбофилии // Ученые записки. — 2004. — Т. XI (3). — С. 31–37.
- Шитикова А. С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. — 320 с.
- Croft S. A., Hampton K. K., Sorrell J. A. et al. The GpIa C807T dimorphism associated with platelet collagen receptor density is not a risk factor for myocardial infarction // British J. Haematol. — 1999. — Vol. 106. — P. 771–776.
- Dodson P. M., Haynes J., Starezynski J. et al. The platelet glycoprotein Ia/IIa gen polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion // Eye. — 2003. — Vol. 17 (6). — P. 772–777.
- Dodson P. M., Westwick J., Marcs G. et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion // Br. J. Ophthalmol. — 1983. — Vol. 67. — P. 143–146.
- Feng D., Lindpaintner K., Larson M. G. et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GpIIIa PIA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 1142–1147.
- Gadelha T., Biancardi A. L., Forster M. et al. 807C/T polymorphism in platelet glycoprotein Ia gene is not associated with retinal vein occlusion // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 245 (11). — P. 1739–1740.
- Glueck C. J., Wang P., Bell H. et al. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2005. — Vol. 11 (4). — P. 375–378.
- Hansen L., Kristensen H. L., Bek T. et al. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis // Acta Ophthalmol. Scand. — 2000. — Vol. 78. — P. 523–526.
- Houtsmuller A. J., Vermeulen J. A. C. M., Klompe M. et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion // Agents Action Suppl. — 1984. — Vol. 15. — P. 219–229.
- Kritzik M., Savage B., Nugent D. J. et al. Nucleotide polymorphisms in the alpha2 gene define multiple alleles that are associated with differences in platelet alpha2 beta1 density // Blood. — 1998. — Vol. 92. — P. 2382–2388.
- Kunicki T. J., Orzechowski R., Annis D. et al. Variability of integrin alpha2 beta1 activity on human platelets // Blood. — 1993. — Vol. 82. — P. 2693–2703.
- Kunicki T. J., Kritzik M., Annis D. S. et al. Hereditary variation in platelet integrin alpha2 beta1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha2 gene coding sequence // Blood. — 1997. — Vol. 89. — P. 1939–1943.
- Lane D. A., Grant P. J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // Blood. — 2000. — Vol. 95. — P. 1517–1532.

20. Larsson J., Hillarp A., The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PIA2 in patients with central retinal vein occlusion // *Thromb. Res.* — 1999. — Vol. 96. — P. 323–327.
21. Lefkovits J., Plow E. F., Topol E. J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine // *N. Engl. J. Med.* — 1995. Vol. 332. — P. 1553–1559.
22. Marian A. J., Brugada R., Kleiman N. S. Platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism and myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1071.
23. Meyr D., Girma J. P. von Willebrand factor: structure and function // *Thromb. Haemost.* — 1993. — Vol. 70 (1). — P. 99–104.
24. Mikkelsson J., Perola M., Penttilä A. et al. The GpIIa (beta3 integrin) PIA polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis.* — 2001. — Vol. 154 (3). — P. 721–727.
25. Moroi M., Jung S. M., Yoshida N. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein Ib // *Blood.* — 1984. — Vol. 64. — P. 622–629.
26. Moshfegh K., Wuillemin W. A., Redondo M. et al. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 351–354.
27. Park S. C., Park H. Y., Park C. et al. Association of the gene polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and IIb/IIIa with myocardial infarction and extent of coronary artery disease in Korean population // *Yonsei Medical J.* — 2004. — Vol. 45(3). — P. 428–434.
28. Priluc I. A. Impending central retinal vein occlusion associated with increased platelet aggregability // *Ann Ophthalmol.* — 1979. — Vol. 11. — P. 79–84.
29. Ridker P. M., Hennekens C. H., Schmitz C. et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 385–388.
30. Salomon O., Moisseiev J., Rosenberg N. et al. Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vein occlusion // *Blood coagul. Fibrinolysis.* — 1998. — Vol. 9. — P. 617–622.
31. Salvarani C., Casali B., Farnetti E. et al. PIA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIIa and risk of cranial ischemic complications in giant cell arteritis // *Arthritis & Rheumatism.* Vol. 56 (10). — P. 3502–3508.
32. Santoso S., Kunicki T. J., Kroll H. et al. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients // *Blood.* — 1999. — Vol. 93. — P. 2449–2453.
33. Solomon O., Moisseiev J., Vilganski T. et al. Role of five platelet membrane glycoprotein polymorphisms in branch retinal vein occlusion // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2006. — Vol. 17 (6). — P. 485–488.
34. Vine A. K. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* — 2000. — Vol. 98. — P. 493–503.
35. Walsh P. N., Goldberg R. E., Tax R. L. et al. Platelet coagulant activities and retinal vein thrombosis // *Thromb. Haemost.* — 1977. — Vol. 38. — P. 399–406.
36. Watson P. G., Gordon J. L., Kok D. et al. Platelet aggregation studies in ischaemic retinal vascular disease // *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* — 1971. — Vol. 91. — P. 223–230.
37. Weger M., Renner W., Steinbrugger I. et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion // *Ophthalmology.* — 2005. — Vol. 112 (11). — P. 1910–1915.
38. Wu Y. Z. Changes in plasma TxB2 and 6-keto-PGF1 alpha in patients with retinal vein occlusion // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* — 1993. — Vol. 29. — P. 359–361.
39. Yamamoto T., Motohiro K., Yokoi N. et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering // *Am. J. of Ophthalmology.* — 2004. — Vol. 138 (5). — P. 809–817.

THE SIGNIFICANCE OF PLATELET GLYCOPROTEIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN THE PATHOGENESIS OF RETINAL VEIN THROMBOSIS

Tultseva S. N.

✧ **Summary.** Results of the investigation of platelet hemostasis link in patients with retinal vein thrombosis are presented. The significance of gene polymorphism of some platelet glycoprotein receptors in ischemic central retinal thrombosis and ischemic branch retinal vein thrombosis is revealed. The necessity to investigate the intravascular platelet activation and the molecular-genetic hemostasis system typing in patients with retinal vein thrombosis under the age of 50 is proved.

✧ **Key words:** gene polymorphisms of platelet glycoprotein receptors, thrombophilia, retinal vein thrombosis.

Сведения об авторах:

Тульцева 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