

Шелковникова Т.В.<sup>1</sup>, Тяхчиди Х.П.<sup>2</sup>, Коршунов Г.В.<sup>3</sup>, Шишлянникова Н.Ю.<sup>4</sup>

## Окклюзия вен сетчатки: лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза, особенности клиники

<sup>1</sup>ГБУЗ Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница, г. Кемерово

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБУ СарНИИТО Минздрава России, г. Саратов

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская ГМА Минздрава России, г. Кемерово

Shelkovnikova T.V.<sup>1</sup>, Takhchidi Kh.P.<sup>2</sup>, Korshunov G.V.<sup>3</sup>, Shishlyannikova N.Y.<sup>4</sup>

## Retinal vein occlusion: laboratory diagnosis hemostatic disorders, features of clinic

<sup>1</sup>The Kemerovo Region Clinical Ophthalmological Hospital, Kemerovo

<sup>2</sup>The Russian National Research University n.a. N.I. Pirogov, Moscow

<sup>3</sup>The Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saratov

<sup>4</sup>The Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

### Abstract

Revealed violations of in the hemostatic system in the form of lower thromboresistance endothelial retinal veins, thrombinemia, hypercoagulable. Lupus anticoagulantis involved in the pathogenesis of ischemic type RVO (retinal vein occlusion) and persistent diffuse macular edema.

**Keywords:** thrombosis, retinal vein occlusion, lupus anticoagulant, hemostasis, endothelial thromboresistance, hypercoagulation, thrombinemia, procoagulants

**Ключевые слова:** окклюзия вен сетчатки, гемостаз

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) является тяжелым, распространенным заболеванием, приводящим к стойкой потере трудоспособности. Тромбоз ретинальных вен часто предшествует угрожающим жизни состояниям: 26% таких пациентов в течение последующих 5-ти лет умирает от острого инфаркта миокарда, и 5,3% - от инсультов [1]. Венозные тромбозы развиваются в условиях декомпенсации приспособительных механизмов при длительном или многократном действии факторов, провоцирующих активацию прокоагулянтов системы гемостаза на фоне тромбофилии [2].

Одной из причин возникновения тромботических осложнений при различных патологических состояниях называются антифосфолипидные антитела (АФА). Основными представителями АФА являются: антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела β 2 – гликопротеину-1. ВА обладает большей специфичностью, но меньшей чувствительностью по сравнению с аКЛ. Более трети пациентов имеют только одну популяцию АФА - ВА или аКЛ. На долю антител, обладающих свойствами ВА, приходится около 70% всех АФА. ВА – патологический ингибитор коагуляции, имеет иммуноглобулиновую природу. В основе его действия лежит ингибция активности отдельных факторов свертывания крови или торможение формирования активности X фактора за счет сочетанных нарушений внутреннего и внешнего путей его генерации. В здоровой популяции населения АФА выявляются в 1-4% случаев, тогда как у больных с венозной окклюзией сетчатки АФА - в 13,5 % [2,3].

На сегодняшний день отмечается рост ретинальной венозной окклюзии у пациентов молодого возраста, причина этого заболевания до конца не изучена.

**Цель:** изучить влияние ВА на клинко-лабораторные нарушения в системе гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки; изучить особенности клиники окклюзий вен сетчатки пациентов с ВА и без ВА.

### Материал и методы

Наблюдали 100 пациентов (100 глаз) с окклюзией вен сетчатки (ОВС) – 80 чел. без ВА и 20 чел. с ВА. Мужчины – 41 чел., женщины – 59 чел. Возраст пациентов – 42 ±10 года. ОВС по типу тромбоз ветвей ЦВС – 52 чел.; тромбоза ЦВС – 48 чел. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь - 40 чел., ишемическая болезнь сердца – 20 чел.; варикозная болезнь вен нижних конечностей – 10 чел.

Контрольную группу составили 50 чел. без признаков системных и синдромных аутоиммунных поражений, сердечно-сосудистых заболеваний, онкологии, признаков тяжелых хронических инфекций, в возрасте 35- 52 лет. Мужчины – 20 чел., женщины – 30 чел.

Лабораторные методы исследования. Исследования системы гемостаза проводились методами автоматизированной коагулометрии с использованием наборов реактивов «DadeBehring» и «Siemens»: определение активности фВ, антитромбина III, АПС, VIII ф в плазме; определение резистентности фактора V к активному протеину С (РАПС); количественное определение РФМК, фирма «Технология-стандарт»; определяли количественное содержание фибриногена (по Клаусу). Функцию тромбоцитов изучали на агрегометре, спонтанную и индуцированную (АДФ, коллаген, ристомоцин, адреналин).

Выявление волчаночного антигена (ВА) проводилось с использованием ядовитых тестов, а также подтверждающими тестами с плазмой донора и корригирующими фосфолипидами. Через 6 недель проводилось повторное обследование.

Стандартные офтальмологические методы исследования: визометрия, тонометрия, периметрия, прямая офтальмоскопия. Специальные методы исследования: осмотр глазного дна с линзой Гольдмана, ФАГ глазного дна, оптическая когерентная томография сетчатки (ОСТ), компьютерная периметрия.

**Таблица 1. Показатели тромбоцитарного гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки**

Показатели	Здоровые, n=50	ОВС без ВА, n=80	ОВС с ВА, n=20
АДФ, степень агрегации,%	52	62	68
Адреналин, степень агрегации,%	50	55	62
Ристомицин, степень агрегации,%	56	69	79
Коллаген, степень агрегации,%	58	74	82

Примечание: достоверное различие с нормой  $p \leq 0.05$

**Таблица 2. Показатели системы гемостаза у больных с окклюзией вен сетчатки**

Показатели	Здоровые, n=50	ОВС без ВА, n=80	ОВС с ВА, n=20
Фактор Виллебранда,%	100	130	115
VIII фактор, %	102	185	145
Протеин С, %	104	145	120
Антитромбин III, %	116	122	107
РФМК, мг%	4,6	8	9
Фибриноген, %	3,2	4,0	4,6

Примечание: достоверное различие с нормой  $p \leq 0.05$

### Результаты и обсуждение

Анализ данных, приведенных в табл.1, показывает, что у пациентов в группе ОВС без ВА и ОВС с ВА, по сравнению с контрольной группой, повышена степень агрегации тромбоцитов на все индукторы (АДФ, адреналин, ристомицин, коллаген). Более высокая агрегационная функция тромбоцитов отмечается с ОВС с ВА, соответственно: АДФ -30%, адреналин – 25%, ристомицин и коллаген - 41%.

У пациентов с окклюзией вен сетчатки наблюдали (табл.2) повышение активности плазменных прокоагулянтов системы гемостаза: уровень фВ у пациентов без ВА, по сравнению с контрольной группой повышен на 30%, у пациентов с ВА - на 15%, VIII ф, соответственно, на 81% и 37%; ПС на 39,4% и 15,4%. Уровень естественного антикоагулянта антитромбина III, соответственно, повышен на 5% и 7%. Следует отметить более низкую активность как прокоагулянтов, так и естественных коагулянтов, у пациентов с ОВС с ВА, по сравнению с группой ОВС без ВА, что можно объяснить их значительным потреблением в гиперкоагуляционном периоде. Выявлено повышение в крови уровня РФМК в 1,7 раз у пациентов без ВА, и в 1,95 раз с ВА по сравнению с контрольной группой, что указывает на тромбинемию и повреждение сосудистой стенки. Фибриноген повышен, соответственно, на 25% и 45%, что является подтверждением наличия гиперкоагуляции у пациентов с ОВС.

Повышение уровней фВ и VIII ф, как с ВА, так и без ВА, гиперагрегация тромбоцитов со всеми выбранными индукторами косвенно доказывают наличие повреждения эндотелия в венозном русле. ВА действует на фосфолипидные компоненты - мембраны тромбоцитов и эндотелия сосудов, а также на тромбоцитарные факторы, такие как местный простагландин, антитромбин III и ПС, способствует раннему проявлению активного тромбогенеза, увеличению потребления прокоагулянтов и естественных антикоагулянтов. Клинически у пациентов с ОВС с ВА это проявляется нарушением микроциркуляции и наличием микровасоокклюзивных процессов, отсутствием капиллярной перфузии, увеличением локальной ишемии в сетчатке, как в центральных отделах её отделах, так и на периферии. У этих пациентов отметили высокий диффузный персистирующий кистозный макулярный отек (средняя толщина сетчатки в макуле по OCT  $750 \pm 50$  мкм); рецидивы ОВС в 25% случаев с частичным гемофтальмом в 15%.

ОВС без ВА в 65% протекала у пациентов по типу неишемической ОВС с плоским фокальным кистозным макулярным отёком (средняя толщина сетчатки в макуле  $270+30$ ). ОВС без ВА по типу ишемической ОВС в 35% с умеренно высоким кистозным макулярным отёком (средняя толщина сетчатки в макуле по OCT  $420 \pm 30$  мкм); с отсутствием рецидивов ОВС и гемофтальмов.

### Выводы

1. У пациентов с ОВС выявлены нарушения в системе гемостаза в виде снижения тромборезистентности эндотелия венозных сосудов, гиперкоагуляции, тромбинемии.
2. ВА найден в 20% случаев у пациентов с окклюзиями вен сетчатки. ВА значительно снижает тромборезистентность эндотелия венозного микроциркуляторного русла сетчатки, усиливает гиперкоагуляционный синдром и тромбинемию, увеличивает потребление прокоагулянтов и естественных антикоагулянтов, ломает естественную регуляцию в системе гемостаза. ВА участвует в патогенезе ишемического типа ОВС и персистирующего диффузного кистозного макулярного отёка.
3. Полученные результаты доказывают необходимость постоянного лабораторно-клинического контроля гемостаза пациентов с ОВС для проведения своевременной диагностики и назначения комплексной адекватной как общей, так и местной терапии с антикоагулянтами.

### Литература

1. Крылова, А.А., Запускалов, И.В., Кривошеина О.И. Этиология и патогенез тромбоза ретинальных вен: современное состояние проблемы. Бюллетень сибирской медицины. 2015; т.14: 2: 82-91.
2. Папаян, Л.П., Капустин, С.И., Шмелева, В.М., Кобилянская, В.А. Общие представления о системе гемостаза. Гемофилия. ДВС. Тромбофилии. Гематология (национальное руководство) под. Ред. О.А.Рукавицына, М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015;132.
3. Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Кацадзе Ю.Л., Вавин Г.В., Шишляникова Н.Ю. Особенности клинико-лабораторной диагностики нарушений в системе гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки. Медицинский алфавит. 2015; т.3:21:44-47.