

Характеристика соматического статуса и отдельных биохимических маркеров у пациентов с окклюзией ретинальных вен

Злобин И.В.¹, Юрьева Т.Н.^{1,2}, Курсакова Ю.В.¹

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337); ² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100)

Автор, ответственный за переписку: Злобин Игорь Владимирович, e-mail: zlobig@mail.ru

Резюме

Окклюзия вен сетчатки – одно из тяжелейших сосудистых поражений органа зрения, как правило, сопровождающееся соматической патологией.

Целью исследования явилось изучение соматического статуса и отдельных биохимических маркеров у пациентов с окклюзией вен сетчатки и сравнение в группах, оппозитных по эффективности анти-VEGF терапии.

Методы. Было обследовано 84 пациента с макулярным отёком на фоне окклюзии ретинальных вен, которым с лечебной целью проводились интравитреальные инъекции ингибитора ангиогенеза. В дальнейшем, в зависимости от эффективности лечения, пациенты были разделены на две группы, в которых проводился ретроспективный сравнительный анализ соматического статуса и лабораторных данных.

Результаты. Было показано, что пациенты с окклюзией ретинальных вен имеют существенные нарушения со стороны соматического статуса, биохимических параметров крови и коагулограммы. Причём имеется прямая зависимость между тяжестью соматических изменений и глазных проявлений заболевания. Полученные данные отражают явную тенденцию у пациентов с окклюзией вен сетчатки к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и окклюзивных поражений. У пациентов в группе с недостаточным эффектом лечения выявлено более тяжёлое течение артериальной гипертензии с повышенным риском стратификации.

Заключение. Соматический статус и лабораторные показатели пациентов с окклюзией вен сетчатки значительно отличаются от нормы, что необходимо учитывать в прогнозе течения офтальмологического заболевания.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, окклюзия ретинальных вен, соматический статус, артериальная гипертензия, анти-VEGF терапия, ранибизумаб

Для цитирования: Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Курсакова Ю.В. Характеристика соматического статуса и отдельных биохимических маркеров у пациентов с окклюзией ретинальных вен. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 150-156. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.24

Characteristics of Somatic Status and Individual Biochemical Markers in Patients with Retinal Vein Occlusion

Zlobin I.V.¹, Iureva T.N.^{1,2}, Kursakova Yu.V.¹

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (337 Lermontov str., 664033 Irkutsk, Russian Federation);

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (100 Yubileyniy, 664049 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author: Igor V. Zlobin, e-mail: zlobig@mail.ru

Abstract

Retinal vein occlusion is one of the most severe vascular lesions of the organ of vision, usually accompanied by somatic pathology.

The aim of the study was to study the somatic status and individual biochemical markers in patients with retinal vein occlusion and comparison in groups opposing the effectiveness of anti-VEGF therapy.

Methods. 84 patients with macular edema were examined on the background of retinal vein occlusion, who underwent intravitreal injections of an angiogenesis inhibitor for therapeutic purposes. Further, depending on the effectiveness of treatment, the patients were divided into 2 groups, in which a retrospective comparative analysis of somatic status and laboratory data was performed.

Results. It was shown that patients with occlusion of the retinal veins have significant impairments in terms of somatic status, blood biochemical parameters and coagulogram. Moreover, there is a direct relationship between the severity of somatic changes and ocular manifestations of the disease. The data obtained reflect a clear tendency in patients with occlusion of the retinal veins to a high risk of cardiovascular complications, including occlusive lesions. In patients with an insufficient treatment effect, a more severe course of arterial hypertension with an increased risk of stratification was detected.

Conclusion. The somatic status and laboratory parameters of patients with retinal vein occlusion are significantly different from the norm, which must be taken into account in the prognosis of the course of an ophthalmologic disease.

Key words: retinal vein occlusion, retinal vein occlusion, somatic status, arterial hypertension, anti-VEGF therapy, ranibizumab

For citation: Zlobin I.V., Iureva T.N., Kursakova Yu.V. Characteristics of somatic status and individual biochemical markers in patients with retinal vein occlusion. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(4): 150-156. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.24

АКТУАЛЬНОСТЬ

Окклюзивные поражения сосудов являются главной причиной инвалидности и смертности во всём мире. Механизмы тромбообразования остаются до конца не раскрытыми, а частота ишемических поражений, несмотря на развитие медицины, по-прежнему велика. Окклюзия ретинальных вен является наиболее распространённым сосудистым заболеванием глаз после диабетической ретинопатии [1]. Частоту встречаемости окклюзий вен сетчатки в популяции в целом установить сложно, так как многие пациенты не обращаются к врачу из-за невыраженного, скрытого или бессимптомного течения заболевания. Тем не менее, некоторые популяционные исследования показали, что частота встречаемости ретинальных окклюзий за 10 лет наблюдения составила 1,6 % и была значительно связана с увеличением возраста, особенно старше 70 лет [2].

Как осложнение гипертонической болезни, окклюзия вен сетчатки наиболее часто встречается у мужчин в возрасте 51–55 лет, у женщин – в 56–60 лет. У лиц с кризовым течением гипертонической болезни окклюзия центральной вены сетчатки развивается в 7,3 раза чаще, чем при гипертонической болезни без кризов. В.Э. Танковским в 2000 г. показано, что из 76 % больных с тромбозом вен сетчатки в 18,5 % случаев в течение 7 лет обнаруживаются патологические изменения сосудов сетчатки парного глаза. По данным автора, у 16 % поражение второго глаза наступает в течение 2 лет, у 64 % – от 2 до 5 лет, у 20 % – через 5 лет и более [3].

Известно, что системная гипертензия является сильнейшим независимым фактором риска, связанным со всеми типами окклюзии вен сетчатки [4, 5]. Гипертензия со временем приводит к склерозу артериол, тем самым, к повышению риска венозной окклюзии [6]. Повреждения эндотелиальных клеток при этом могут также привести к нарушениям молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и лейкоцитасти, предрасполагающих к тромбозу [7]. Высока частота выявления гипертонической болезни у пациентов с перенесённой окклюзией вен сетчатки [8]. Особая важность гипертензии как основного фактора риска подчёркивается исследованиями, в которых показано, что распространённость гипертонической болезни при рецидивирующих тромбозах ЦВС составляет 88 %, в отличие от 48 % при однократной окклюзии, диагностированной в той же клинике [9].

Интересным фактом является то, что гипертензия является значительно более важным фактором риска для окклюзии ветвей вен сетчатки, нежели для центральной окклюзии. Это подтверждено многочисленными исследованиями Eye Disease Case Control Study (EDCCS). Кроме того, ретроспективное изучение двусторонних окклюзий ветви сетчатки (ОВВС) показало, что гипертензия является единственным предиктивным фактором риска [10].

Что же касается распространённости АГ у больных с ОЦВС, то здесь, по данным разных авторов, разброс составляет от 34 до 75 %. Важным является обстоятельство, что доля пациентов с гипертензией неизменно выше в случаях с ишемической окклюзией центральных вен сетчатки (ОЦВС), чем у больных с неишемической ОЦВС во всех возрастных группах.

Сахарный диабет так же является фактором риска для всех форм окклюзии вен сетчатки (ОВС). Изменения, вызванные диабетом, приводят к серьёзным нарушениям функции эндотелия, фибринолитической системы и свёртывания крови, в результате чего возникает высокий риск гиперкоагуляции [11]. Важность диабета, как фактора риска развития окклюзионных состояний, не столь высока, как гипертонии или гиперлипидемии [12, 13]. По данным ретроспективных исследований в США, распространённость диабета среди пациентов с ОВС составила 43,4 % по сравнению с 3,1 % в контрольной группе аналогичного возраста и пола. Однако выявлено, что уровень глюкозы крови не коррелирует с заболеваемостью тромбозом ретинальных вен [14].

Некоторые формы гиперлипидемии имеют близкую связь с окклюзией вен сетчатки, так как неизменно сопровождают атеросклероз и гипертоническую болезнь [6]. Но следует проводить различие между классами липидов. Так, часть имеют протективный эффект, например, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), в то время как другие могут быть серьёзными факторами риска (например, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)). Хотя, непосредственная ассоциация тромбозов с гиперлипидемией слабее, нежели с артериальной гипертензией [5].

В ряде случаев окклюзия ретинальных вен является предвестником грозных сосудистых нарушений в других органах. К примеру, внеглазные сосудистые поражения у пациентов, которые перенесли тромбоз вен сетчатки на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза выявляются в 24,7 % случаев [3]. При этом в 73,9 % встречаются острые цереброваскулярные нарушения, в 26,1 % – миокардиальные. В последние годы отмечается рост тромботических поражений, в особенности у более молодого населения. По данным массовых обследований, проведённых в разные годы в России и за рубежом, артериальная гипертензия среди детей и подростков наблюдается у 2,4–18 %. Согласно полученным данным, гипертензия, возникающая в подростковом возрасте, является устойчивым и существенным фактором риска раннего формирования гипертонической болезни взрослых [15]. Кроме того, в подобных случаях нередко выявляется генетическая предрасположенность к гиперкоагуляции [16, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить соматический статус и отдельные биохимические маркеры у пациентов с окклюзией вен сетчатки и провести сравнительный анализ в группах, оппозитных по клиническому эффекту анти-VEGF терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 84 пациента с макулярным отёком на фоне окклюзии ретинальных вен в возрасте от 46 до 79 лет (средний возраст $60,7 \pm 7,5$ года). Отношение мужчины : женщины – 1 : 2,2. Всем пациентам с лечебной целью выполнялось интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба в дозе 0,5 мг. Клинический эффект оценивался через 1 месяц после первой инъекции по динамике изменения остроты зрения. В зависимости от полученного результата лечения,

по определённым офтальмологическим критериям все пациенты были разделены на 2 группы – с достаточным (1-я группа) и недостаточным (2-я группа) клиническим эффектом. В первую группу вошли 53 человека, средний возраст $60,1 \pm 5,4$ года, соотношение мужчин и женщин 1 : 2,5. Вторую группу составил 31 пациент, средний возраст $62,3 \pm 6,3$ года, соотношение мужчин и женщин 1 : 2,1. Контрольную группу составили 30 пациентов в возрасте от 49 до 71 года (средний возраст $60 \pm 6,1$ года), с соотношением мужчины : женщины – 1 : 0,8. В дальнейшем, сравнительный анализ соматического статуса проводился ретроспективно в группах, оппозиционных по клиническому эффекту проведённого лечения.

Методы исследования соматического статуса

Все пациенты были осмотрены терапевтом, был проведён тщательный сбор анамнеза с выявлением хронических заболеваний и факторов риска васкулярных поражений. В обязательном порядке выполнялось измерение артериального давления, проводился анализ электрокардиограмм.

У пациентов с ОВС и лиц группы контроля, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, отдельно изучался уровень её компенсации. Оценка производилась в соответствии с классификацией 1999 г., принятой ВОЗ/МОАГ, включающей определение степени повышения артериального давления, стадии гипертонической болезни и группы риска по критериям стратификации.

Биохимический анализ включал определение в сыворотке крови уровня общего холестерина, фракций липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов, глюкозы и трансаминаз (АлТ, АсТ). Рассчитывался индекс атерогенности, исследовались показатели свёртывания и тромбообразования. Определялись острофазовые показатели: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и фибриноген.

Определение концентрации общего холестерина проводили натошак в сыворотке крови ферментативным методом, основанном на холестерол-оксидазно-пероксидазном каскаде развития окраски с помощью тест-систем на автоматическом анализаторе. Референсные значения общего холестерина в сыворотке крови $< 5,2$ ммоль/л (рекомендации третьего доклада экспертов NCEP, 2001 г.).

Определение концентрации фракций липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП). Концентрацию каждой фракции липопротеидов рассчитывали в сыворотке крови прямым гомогенным методом, позволяющим с помощью специально подобранных детергентов, блокировать все классы липопротеидов, кроме определяемого. Затем концентрация необходимого ЛП рассчитывалась общепринятым ферментативным методом на основе холестерол-оксидазно-пероксидазном каскаде развития окраски. Референсные значения фракций липопротеидов в сыворотке крови (рекомендации третьего доклада экспертов NCEP, 2001 г.): ЛПОНП $< 0,77$ ммоль/л; ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л; ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л.

Определение концентраций липопротеидов позволило рассчитать коэффициент атерогенности, по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент атерогенности} = (\text{Общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$$

Коэффициент атерогенности в норме составляет от 2 до 2,5.

Определение концентрации триглицеридов проводили натошак в сыворотке крови ферментативным методом, который основан на гидролизе триглицеридов с освобождением глицерина, который окисляется перйодатом натрия до формальдегида. После чего определяет его концентрация по цветной реакции с хромотроповой кислотой. Референсные значения триглицеридов в сыворотке крови $< 1,7$ ммоль/л (рекомендации третьего доклада экспертов NCEP, 2001 г.).

Определение концентрации глюкозы проводили натошак в венозной крови гексокиназным ферментативным методом, основанном на двух последовательно протекающих реакциях: а) катализируемый гексокиназой процесс образования из глюкозы эквивалентных количеств глюкозо-6-фосфата и б) последующее превращение глюкозо-6-фосфата под воздействием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в 6-фосфоглюконат. В течение реакции происходит восстановление NAD в NADH (тест Варбурга), изменение скорости образования которого регистрируется при 340 нм. Аналитическая специфичность этого метода оптимальна, и в настоящее время гексокиназный метод является референтным. Детекция реакций осуществлялась на фотометрах автоматического типа. Референсные значения глюкозы в венозной крови $3,5-6,1$ ммоль/л.

Определение концентрации трансаминаз (АлТ, АсТ) проводилось в сыворотке крови с помощью спектрофотометрического метода, в основе которого лежит использование оптического теста Варбурга. Референсные значения трансаминаз в сыворотке крови: АлТ до 45 Ед/л ($0,5-2$ мкмоль) для мужчин, до 34 Ед/л ($0,5-1,5$ мкмоль) для женщин; АсТ для 41 Ед/л для мужчин, до 31 Ед/л для женщин.

Исследования показателей свёртывания крови и тромбообразования. Определение количества тромбоцитов проводилось с помощью метода подсчёта тромбоцитов на счётчике частиц [18]. Для этого венозную кровь, смешанную с антикоагулянтом (цитрат натрия), оставляли на несколько часов для оседания эритроцитов и лейкоцитов. Тромбоциты практически не оседали и оставались равномерно распределёнными в плазме крови. Плазму разводили изотоническим раствором хлорида натрия и пропускали через счётчик. Использовалась измерительная трубка с капиллярным отверстием для подсчёта тромбоцитов (50 мкм). Затем производился второй подсчёт, пользуясь измерительной трубкой с большим капиллярным отверстием для подсчёта оставшихся в плазме и не осевших эритроцитов (60 мкм). Разность между результатами первого и второго подсчёта показывает истинное количество тромбоцитов. Число тромбоцитов у здорового человека в среднем составляет 250 тыс. ($180-320$ тыс.) в 1 мкл крови.

Протромбиновое отношение (ПО) – отношение протромбинового времени к протромбиновому времени свёртывания бедной тромбоцитами плазмы здорового человека. В норме ПО не превышает 1,3.

Международное нормализованное отношение (МНО) – показатель системы свёртывания крови, рассчитываемый при определении протромбинового времени (ПВ). МНО вычислялся при делении ПВ пациента на значение нормального ПВ (т. е. вычислялось ПО, далее результат возводился в степень, показатель которой равен международному индексу чувствительности тромбопластина – МИЧ:

МНО = (ПВ пациента/среднее нормальное ПВ)^{МИЧ}
или

$$\text{МНО} = \text{ПО}^{\text{МИЧ}}$$

МНО в норме составляет 0,8–1,15.

Определение концентрации фибриногена проводилось модифицированным методом Клаусса с использованием тест-системы «МультиТех-Фибриноген». Принцип метода заключается в определении времени свёртывания цитратной плазмы избытком тромбина. Концентрация фибриногена определяется по калибровочной кривой, построенной в билогарифмической системе координат. Референтный диапазон концентрации фибриногена составляет 2,0–4,0 г/л.

Определение концентрации С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP) проводилось в сыворотке крови с помощью высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением. Референтное значение hsCRP составляет от 0,05 до 10 мг/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У подавляющего большинства обследованных пациентов, включая группу контроля, выявлена артериальная гипертензия (в 84,9 % у больных с достаточным эффектом анти-VEGF терапии, в 90,3 % с недостаточным эффектом и в 83,3 % в группе контроля) (табл. 1).

Ишемическая болезнь сердца сопровождала более половины пациентов с окклюзией ретинальных вен, причём все они имеют сочетание ИБС с артериальной гипертензией (52,8 % пациентов в 1-й группе и 77,4 % во 2-й группе). Стоит отметить, что инфаркт миокарда имел место в анамнезе у 6 пациентов с достаточным и у 4 пациентов с недостаточным эффектом лечения. Перенесённый инсульт головного мозга значился только у 4 человек 2-й группы, в то время как у пациентов 1-й группы не наблюдался.

Сахарный диабет зарегистрирован у 11 пациентов 1-й группы и у 10 человек 2-й группы, что составляет приблизительно четверть из всех обратившихся. Во всех случаях сахарный диабет был второго типа, инсулиннезависимый.

Степень, стадия и риск АГ в сравниваемых группах имели значительные различия (табл. 2).

При единовременном обследовании больных и лиц группы контроля, на первичном осмотре терапевтом выявлено, что из 73 пациентов с ОВБ, страдающих артериальной гипертензией, подавляющее большинство имели 2-ю и 3-ю степени повышения АД. Это составляет более 80 % из числа обследованных и в 7 раз превышает данный показатель в контрольной группе (12 %). 2-ю и 3-ю стадию гипертонической болезни имели более 90 % больных и лишь 12 % в группе контроля. Значимая раз-

Характеристика соматического статуса пациентов

Таблица 1

Table 1

Characteristics of the somatic status of patients						
Показатель	1-я группа (n = 53)		2-я группа (n = 31)		Контроль (n = 30)	
	n	%	n	%	n	%
Артериальная гипертензия	45	84,9	28	90,3	25	83,3
Ишемическая болезнь сердца	28	52,8	24	77,4	–	–
Сочетание АГ и ИБС	28	52,8	24	77,4	–	–
Инфаркт миокарда в анамнезе	6	11,3	4	13	–	–
Инсульт головного мозга в анамнезе	–	–	4	13	–	–
Сахарный диабет	11	20,7	10	32,3	–	–

Распределение пациентов по уровню компенсации артериальной гипертензии

Таблица 2

Table 2

Distribution of patients according to the level of compensation for arterial hypertension							
Показатель <i>n</i>		1-я группа (<i>n</i> = 53)		2-я группа (<i>n</i> = 31)		Контроль (<i>n</i> = 30)	
		%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Степень	0	2	4,4	2	7,1	18	72
	1	5	11,1	3	10,7	4	16
	2	30	66,6	20	71,4	3	12
	3	8	17,7	3	10,7	-	-
Стадия	1	5	11,1	2	7,1	22	88
	2	34	75,5	21	75	3	12
	3	6	13,3	6	21,4	—	—
Риск	1	—	—	-	—	18	72
	2	13	28,8	4	14,3	5	20
	3	24	53,3	6	21,4	2	8
	4	8	17,7	18	64,3	—	—

ница наблюдалась и по уровню стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений: у больных с недостаточным клиническим эффектом анти-VEGF терапии 3-й и 4-й уровни стратификации наблюдались в 85,7 % случаев, у пациентов с достаточным эффектом в 71 % против 8 % в контрольной группе. Из 25 человек, страдающих артериальной гипертонией в группе контроля, на момент обследования 18 человек имели нормальный уровень АД, 7 человек – мягко и умеренно повышенный. У 22 человек наблюдалась 1-я стадия заболевания и минимальные риски поздних осложнений. Прочей патологии в группе контроля не выявлено.

В целом, полученные данные отражают явную тенденцию у пациентов с ОВС к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и окклюзивных поражений. Следует отметить, что у пациентов в группе с недостаточным эффектом выявлено более тяжёлое течение АГ с повышенным риском стратификации.

Изменение отдельных биохимических маркеров и показателей гемостаза

Как видно из табл. 3, различия между больными и пациентами группы контроля имеются по всем лабораторным показателям. Кроме того, по части параметров видны существенные отличия между пациентами клинических групп. Прежде всего, это уровни фракций липопротеидов низкой (1-я группа – $3,59 \pm 0,94$ ммоль/л, 2-я группа – $4,61 \pm 1,71$ ммоль/л ($p < 0,05$)) и очень низкой плотности (1-я группа – $0,71 \pm 0,57$ ммоль/л, 2-я группа – $0,95 \pm 0,39$ ммоль/л ($p < 0,05$)). Отличия от показателей контроля практически в 1,5 и 2 раза соответственно. Липопротеиды высокой плотности у пациентов с ОВС существенно снижены по сравнению с контролем до $1,19 \pm 0,35$

и $1,14 \pm 0,26$ ммоль/л ($p < 0,005$), однако достоверного различия между клиническими группами не оказалось.

Соотношение повышенного уровня триглицеридов (до $1,65 \pm 0,88$ ммоль/л в первой группе и до $1,97 \pm 1,26$ ммоль/л во второй группе) и липопротеидов позволяет оценить коэффициент атерогенности, который у пациентов с ОВС в целом (до $3,88 \pm 1,57$ в 1-й группе и до $3,81 \pm 1,45$ во 2-й группе) превышает данный показатель контроля $2,90 \pm 0,54$ более чем в 1,5 раза ($p < 0,005$), что указывает на высокий риск атеросклеротических поражений у исследуемых больных.

Немаловажным было определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), являющегося маркером воспаления в эндотелии сосудов и определяющим риск васкулярных поражений. Повышенная концентрация этого протеина у больных с окклюзией ретинальных вен до $1,39 \pm 1,21$ мг/л у пациентов с достаточным эффектом и до $1,53 \pm 1,34$ у больных с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии, в сравнении с $0,73 \pm 0,44$ мг/л в контрольной группе ($p < 0,01$), отражает тесную взаимосвязь с атерогенезом и прогнозом течения ишемических поражений.

Фибриноген также, как и С-реактивный белок, является острофазовым показателем и играет существенную роль в сосудистом воспалении и тромбообразовании. У больных с ОВС фибриноген несколько повышен (до $3,56 \pm 0,79$ г/л у больных 1-й группы и до $3,62 \pm 0,99$ г/л у пациентов 2-й группы) по сравнению с контрольной группой ($2,90 \pm 0,51$ г/л) с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$).

Содержание тромбоцитов в крови у пациентов 1-й группы ($285,89 \pm 50,56 \times 10^9$ /л), 2-й группы

Изменение отдельных биохимических маркеров и показателей гемостаза ($M \pm s$)

Таблица 3

Table 3

Changes in individual biochemical markers and hemostasis parameters ($M \pm s$)

Показатель	1-я группа (n = 53)	2-я группа (n = 31)	Контроль (n = 30)	Критерий Манна – Уитни
АЛТ, Ед/л	$20,95 \pm 11,87$	$23,21 \pm 10,63$	$19,32 \pm 4,47$	$p_{2-3} < 0,05$
АсТ, Ед/л	$23,01 \pm 9,15$	$23,41 \pm 6,31$	$18,78 \pm 3,00$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
hs-CRP, мг/л	$1,39 \pm 1,21$	$1,53 \pm 1,34$	$0,73 \pm 0,44$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
Коэффициент атерогенности	$3,88 \pm 1,57$	$3,81 \pm 1,45$	$2,90 \pm 0,54$	$p_{1-3} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,005$
Холестерин общий, ммоль/л	$5,35 \pm 1,08$	$5,48 \pm 2,14$	$4,26 \pm 0,62$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$3,59 \pm 0,94$	$4,61 \pm 1,71$	$3,04 \pm 0,67$	$1-2 < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,71 \pm 0,57$	$0,95 \pm 0,39$	$0,57 \pm 0,28$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} < 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,35$	$1,14 \pm 0,26$	$1,67 \pm 0,29$	$p_{1-3} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,005$
Триглицериды, ммоль/л	$1,65 \pm 0,88$	$1,97 \pm 1,26$	$1,15 \pm 0,45$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} < 0,05$
Фибриноген, г/л	$3,56 \pm 0,79$	$3,62 \pm 0,99$	$2,90 \pm 0,51$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$285,89 \pm 50,56$	$293,52 \pm 84,63$	$247,95 \pm 30,86$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Международное нормализованное отношение	$1,04 \pm 0,16$	$1,35 \pm 0,98$	$1,01 \pm 0,13$	$1-2 < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Протромбиновое отношение	$1,03 \pm 0,13$	$1,27 \pm 0,71$	$0,99 \pm 0,11$	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	$5,98 \pm 0,96$	$6,04 \pm 0,68$	$5,08 \pm 0,72$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

($293,52 \pm 84,63 \times 10^9/\text{л}$) достоверно различалось лишь с группой контроля ($247,95 \pm 30,86 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,05$).

Уровень глюкозы в крови у больных с венозной окклюзией в среднем оказался повышенным (до $5,98 \pm 0,96$ ммоль/л у пациентов 1-й группы и до $6,04 \pm 0,68$ ммоль/л – 2-й группы), в то время как у пациентов контрольной группы – в пределах нормы ($5,08 \pm 0,72$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Это объясняется наличием сахарного диабета у 20,7 % больных с достаточным и у 32,3 % больных с недостаточным клиническим эффектом антиангиогенного лечения.

Активность аминотрансфераз АлТ и АсТ как в основной, так и в контрольной группе находятся в пределах референтных значений. Достоверное различие ($p < 0,05$) уровней АлТ и АсТ у больных с ОВС и в группе контроля можно объяснить перенесённым в 11,3 % случаев инфарктом миокарда в анамнезе у больных 1-й группы и в 13 % у больных 2-й группы.

Протромбиновый тест с определением международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового отношения (ПО) у больных и в группе контроля в среднем оказался в пределах нормы, хотя в группе с недостаточным эффектом (МНО $1,35 \pm 0,98$; ПО $1,27 \pm 0,71$) эти показатели были достоверно больше, чем в 1-й группе (МНО $1,04 \pm 0,16$; ПО $1,03 \pm 0,13$) и в группе контроля (МНО $1,01 \pm 0,13$; ПО $0,99 \pm 0,11$). Кроме того, пациенты, перенёвшие инфаркт миокарда, постоянно принимают непрямые антикоагулянты.

С учётом того, что в основе системных окклюзионных нарушений, кроме всего прочего, лежат принципы триады Вирхова, заключающиеся в трёх постулатах – изменении состояния сосудистой стенки и эндотелия, снижении скоростных характеристик кровотока, нарушении состава и вязкости крови – полученные данные ещё раз указывают на наличие у пациентов с ОВС значительных нарушений системы гемостаза и тромбообразования, в особенности у больных с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соматический статус и лабораторные показатели пациентов с окклюзией вен сетчатки значительно отличаются от нормы. Это необходимо учитывать, так как некомпенсированное общее состояние отрицательно сказывается на прогнозе течения офтальмологического заболевания: отмечается рост ишемических окклюзий ретинальных вен, значительно снижается эффективность проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(5): 726-732. doi: 10.1001/archophth.124.5.726
2. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(4): 513-518. doi: 10.1001/archophth.126.4.513
3. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М.: 4-й филиал Воениздата, 2000.
4. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(6): 858-863. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.036
5. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with

risk factors for central and branch retinal vein occlusion: they eye disease case-control study. *Ophthalmology*. 1998; 105(5): 765-771. doi: 10.1016/S0161-6420(98)95012-6

6. Vine AK. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease. *Compr Ophthalmol Update*. 2003; 4: 193-199.

7. Noma H, Funatsu H, Sakata K, Harino S, Mimura T, Hori S. Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87(6): 638-642. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01318.x

8. Dodson PM, Westwick J, Marks G, Kakkar VV, Galton DJ. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67(3): 143-146. doi: 10.1136/bjo.67.3.143

9. Dodson PM, Kubicki AJ, Taylor KG, Kritzinger EE. Medical conditions underlying recurrence of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69(7): 493-496. doi: 10.1136/bjo.69.7.493

10. Mandel ER, Schwartz PL, Rosen DA. Bilateral retinal branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol*. 1982; 14(4): 387, 390-391

11. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001; 15(1): 44-54. doi: 10.1016/S1056-8727(00)00132-X

12. Di Capua M, Coppola A, Albinini R, Tufano A, Guida A, Di Minno MN, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 30(1): 16-22. doi: 10.1007/s11239-009-0388-1

13. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(5): 692-699. doi: 10.1001/archophth.126.5.692

14. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(6): 3205-3209. doi: 10.1167/iovs.09-4453

15. Савина Ю.Н., Долгих В.В., Погодина А.В., Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Рычкова Л.В. Ранние проявления гипертонической ангиохориоретинопатии у подростков с эссенциальной гипертензией. *Офтальмохирургия*. 2014; (3): 48-52. doi: 10.25276/0235-4160-2014-3-48-52

16. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2004; 3(4): 39-42.

17. Тульцева С.Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки. *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1(3): 31-39.

18. Самсонов Г.В., Кольцова С.В., Шелых Г.И., и др. Энзимология тромболизиса и стрептокиназа. *Материалы республиканского симпозиума*. Минск; 1982. 107-113.

REFERENCES

1. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(5): 726-732. doi: 10.1001/archophth.124.5.726
2. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(4): 513-518. doi: 10.1001/archophth.126.4.513
3. Tankovsky VE. *Retinal vein thrombosis*. Moscow: 4-y filial Voenizdata; 2000. (In Russ.)
4. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(6): 858-863. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.036
5. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: they eye disease case-control study. *Ophthalmology*. 1998; 105(5): 765-771. doi: 10.1016/S0161-6420(98)95012-6

6. Vine AK. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease. *Compr Ophthalmol Update*. 2003; 4: 193-199.
7. Noma H, Funatsu H, Sakata K, Harino S, Mimura T, Hori S. Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87(6): 638-642. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01318.x
8. Dodson PM, Westwick J, Marks G, Kakkar VV, Galton DJ. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67(3): 143-146. doi: 10.1136/bjo.67.3.143
9. Dodson PM, Kubicki AJ, Taylor KG, Kritzing EE. Medical conditions underlying recurrence of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69(7): 493-496. doi: 10.1136/bjo.69.7.493
10. Mandel ER, Schwartz PL, Rosen DA. Bilateral retinal branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol*. 1982; 14(4): 387, 390-391
11. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001; 15(1): 44-54. doi: 10.1016/S1056-8727(00)00132-X
12. Di Capua M, Coppola A, Albinini R, Tufano A, Guida A, Di Minno MN, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 30(1): 16-22. doi: 10.1007/s11239-009-0388-1
13. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(5): 692-699. doi: 10.1001/archophth.126.5.692
14. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(6): 3205-3209. doi: 10.1167/iovs.09-4453
15. Savina YuN, Dolgikh VV, Pogodina AV, Zhukova SI, Iureva TN, Rychkova LV. Early manifestations of hypertensive angio-chorioretinopathy in adolescents with essential hypertension. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014; (3): 48-52. (In Russ.) doi: 10.25276/0235-4160-2014-3-48-52
16. Astakhov YuS., Tultseva SN. Etiological factors in the development of retinal vein thrombosis in young patients. *Regionalnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2004; 3(4): 39-42. (In Russ.)
17. Tultseva SN. The value of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of ischemic vein thrombosis of the retina. *Ophthalmology Journal*. 2008; 1(3): 31-39. (In Russ.)
18. Samsonov GV, Koltsova SV, Shelykh GI. Enzymology of thrombolysis and streptokinase. *Materialy respublikanskogo simpoziuma*. Minsk; 1982. 107-113. (In Russ.)

Сведения об авторах

Злобин Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: zlobig@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0884-5513>

Юрѳева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Курсакова Юлия Владимировна – заведующая лабораторией, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-4264-4408>.

Information about the authors

Igor V. Zlobin – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: zlobig@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0884-5513>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Yulia V. Kursakova – Head of the Laboratory, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <http://orcid.org/0000-0002-4264-4408>.

Статья получена: 18.04.2019. Статья принята: 25.06.2019. Статья опубликована: 26.08.2019.
Received: 18.04.2019. Accepted: 25.06.2019. Published: 26.08.2019.