

© Іващенко О.С., Михайліченко В.Ю.

УДК: 616.13-005-007.271+004

Іващенко О.С., Михайліченко В.Ю.

ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України" (пр. Ленінський, 47, м. Донецьк, Україна, 83045)

ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРОМБОЗУ ВЕН СІТКІВКИ ЛЮДИНИ

Резюме. Нами вивчена активність фібринолітичної активності плазми крові й стан кровотока в судинах ока при оклюзійному поразці гілок центральної вени сітківки на 124 пацієнтах, що перебувають на стаціонарному лікуванні в офтальмологічному відділенні ГУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України" з 2010 - 2014 року. Середній вік пацієнтів склав $11,3 \pm 8,9$ років. У дослідженні брали пацієнтів з ішемічним типом тромбозу гілки центральної вени сітківки в перші 10 днів захворювання. При дослідженні плазми крові, нами відзначено, що концентрація тканинного активатора плазміногену в нормі коливається від 4,6 до 12,8 нг/мл, що в середньому склало $66,5 \pm 3,67$ нг/мл, а середня концентрація tPA склала $12,4 \pm 10,14$ нг/мл, що свідчить про те, що вихід з ендотеліальних клітин tPA приводить до підвищення фібринолітичного потенціалу, активації плазміногену. Концентрація інгібітору тканинного активатора плазміногену в нормі склало $11,2 \pm 2,53$ IU/мл і при ішемічному тромбозі вен підвищувався $19,32 \pm 6,2$ IU/мл. Найбільш висока активність PAI-1 відзначена у пацієнтів з гіперхолестеринемією і підвищеним вмістом гомоцистеїну до $25,2 \pm 18,6$ мкмоль/л (при нормі $6,5 \pm 5,4$ мкмоль/л). Найбільш інформативним показником діагностики ішемічного тромбозу галузі центральної вени сітківки є збільшення інтегрального показника PI, який демонструє судинний опір і зменшення швидкісних гемодинамічних параметрів. Слід зазначити, що порушення венозного відтоку, супроводжується також зменшенням артеріальної перфузії, що приводить до збільшення плинності венозного тромбозу.

Ключові слова: тромбоз гілки центральної вени сітківки, фібриноліз, гіпергомоцистеїнемія, гемодинаміка.

Вступ

Незважаючи на те, що Р. Вірховим у 1856 році було визначено три основні чинники розвитку тромбозу: 1) пошкодження внутрішньої стінки судини; 2) порушення току крові; 3) порушення властивостей крові - на цей час проблема не втратила своєї актуальності і кожен з перерахованих вище чинників потребує більш глибокого вивчення. У низці статей поряд із традиційними чинниками ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, гіперхолестеринемія, значна роль належить вивченню нових чинників прогресування атеросклерозу [Зорилова і др., 2005; Суханов і др., 2007]. Передтромботичні стани отримали назву "тромбофілії", які характеризуються підвищеною схильністю до тромбозів різноманітної локалізації, навіть при відсутності пошкодження іншими судини [Данилов і др., 2010].

В останні роки з'явилися дані про важливу роль гіпергомоцистеїнемії у патогенезі мікроциркуляторних і тромботичних ускладнень при різній патології людини. Так, у низці робіт доведено, що в основі розвитку ішемічного тромбозу вен сітківки лежать два процеси: порушення кровообігу в артеріолах і капілярах сітківки та розвиток тромбозу вен. Причому саме капілярна дисфункція визначає тяжкість процесу, а також результат захворювання. Відзначено, що чим більша площа ішемії, тим нижчі зорові функції і більш складніші неоваскулярні ускладнення [Тульцева, 2008]. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є частим і незалежним чинником ризику розвитку та рецидивування венозних тромбозів. Надлишковий вміст гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі здатний посилити дію інших протромботичних чинників на ризик тромбоутворення.

Величина відносного ризику венозного тромбозу при поєднанні ГГЦ і мутації фактора V Leiden багаторазово перевищує показники для ізольованого носійства зазначених чинників ризику і свідчить про їх синергічний ефект в індукції венозного тромбозу [Шмелева і др., 2012]. В основі гіпергомоцистеїнемії лежить превалювання процесів перетворення метіоніну в гомоцистеїн без адекватних компенсаційних реакцій реметилування та транссульфування. Збільшення концентрації гомоцистеїну в крові може мати генетичну, аліментарну і медикаментозну причини виникнення [Люсов і др., 2007].

Мета - вивчити активність фібринолітичної активності плазми крові та стан кровотоку в судинах ока при оклюзійному ураженні гілок центральної вени сітківки.

Матеріали та методи

Нами проаналізовано показники фібринолітичної системи крові у пацієнтів з тромбозом гілок центральної вени сітківки (ЦВС), які перебували на стаціонарному лікуванні в офтальмологічному відділенні ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України" з 2010 по 2014 роки. У дослідження було включено 124 пацієнти віком від 23 до 66 років, в середньому $44,3 \pm 8,9$ років. Ми обстежували пацієнтів, які надійшли протягом перших 10 днів від початку захворювання, тобто в стадію гострого тромбозу і з ішемічним варіантом. При обстеженні пацієнтів приділяли увагу наявності тривало існуючої артеріальної гіпертензії, гіперглікемії та гіперхолестеринемії, а також наявності в анамнезі гострого порушення мозкового кровообігу, інфаркту міокарда,

тромбофлебиту глибоких або поверхневих вен нижніх кінцівок та ін. В лабораторії фундаментальних досліджень Інституту за допомогою ІФА визначали рівень тканинного активатора плазміногену tPA, гомоцистеїну, а концентрацію інгібітору тканинного активатора плазміногену PAI-I в плазмі крові - за допомогою фотоколометричного методу.

Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин ока і дослідження регіонарної гемодинаміки проводили на багатоцільовій доплерівській системі Sequoia 512 корпорації Acuson (США). Використовували датчик 10 МГц. Параметри кровотоку вивчали в режимах кольорового доплерівського картування та спектральної доплерографії. Визначали швидкісні показники (систолічну - Vs і діастолічну - Vd швидкості) й індекси периферичного опору кровотоку (пульсаційний індекс - PI та індекс резистентності - RI) в очній артерії (ОА), центральній артерії сітківки (ЦАС), верхній очною вени (ВОЯВ) і ЦВС. Контролем при УЗДГ судин ока й орбіти були пацієнти без наявної очної патології (норма).

Статистичну обробку виконували за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Для перевірки розподілу даних на нормальність використовували тест Шапіро-Уїлка (W), для невеликої вибірки ($n < 30$). Для виявлення суттєвих відмінностей між середніми значеннями різних сукупностей порівнянних груп застосовували парний критерій Стьюдента для незалежних вибірок, дані вважали за достовірні при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

При дослідженні плазми крові, нами відзначено, що концентрація тканинного активатора плазміногену в нормі коливається від 4,6 до 12,8 нг/мл, що в середньому становило $66,5 \pm 3,67$ нг/мл, при цьому концентрація tPA при наявності діабету була декілька вищою (при $p < 0,05$). Причому у всіх випадках у перші дні тромбозу гілок ЦВС концентрація tPA була значно вищою, ніж у більш пізні терміни (1 місяць і більше). При ішемічному тромбозі середня концентрація tPA склала $12,4 \pm 10,14$ нг/мл, що свідчить про те, що вихід з ендотеліальних клітин tPA призводить до підвищення фібринолітичного потенціалу, активації плазміногену. Таким чином, гіперфібринолітична активність плазми крові, що спричинена гіперпродукцією плазміну, призводить також до витрати інгібіторів плазміну та деградації інших білків плазми крові і відповідно до розсмоктування тромбу.

Концентрація інгібітору тканинного активатора плазміногену в нормі становила $11,2 \pm 2,53$ IU/мл і при ішемічному тромбозі вен підвищувалася до $19,32 \pm 6,2$ IU/мл. Цікавим є факт, що найбільш висока активність PAI-I відзначена у пацієнтів з гіперхолестеринемією та підвищеним вмістом гомоцистеїну до $25,2 \pm 18,6$ мкмоль/л (при нормі $6,5 \pm 5,4$ мкмоль/л). Слід зазначити, що концентрація загального холестерину в за-

лежності від рівня гомоцистеїну дорівнювала від $6,4 \pm 0,12$ до $6,9 \pm 0,14$ ммоль/л, вміст ЛПНЩ при цьому становить від $4,3 \pm 0,04$ до $4,4 \pm 0,03$ ммоль/л. Паралельно з цим відбувається зменшення концентрації альфа-токоферолу $1,3 \pm 0,04$ до $0,69 \pm 0,11$ мг% і підвищення МДА в діапазоні від $3,4 \pm 0,4$ до $6,1 \pm 0,6$ нмоль/л. Таким чином, результати свідчать про підвищення рівнів продуктів ПОЛ в крові, а зниження концентрації альфа-токоферолу незалежно від інших показників асоціюється з підвищенням рівня гомоцистеїнемії.

При ішемічному типі тромбозу гілки ЦВС відзначається зниження систолічної та діастолічної швидкості кровотоку в ОА, ЦАС і максимальної швидкості в ВОЯВ і ЦВС. При цьому Vs по ОА знижувалася з $32,8 \pm 3,2$ см/с (норма) до $29,6 \pm 0,6$ см/с, Vd по ОА - з $9,2 \pm 1,8$ до $6,7 \pm 0,2$ см/с (при $p < 0,05$). Індекс RI практично не змінювався, а PI підвищувався з $1,3 \pm 0,05$ до $2,3 \pm 0,4$. Vs по ЦАС знижувалася з $10,7 \pm 0,9$ см/с (норма) до $7,9 \pm 0,2$ см/с, Vd по ОА - з $3,1 \pm 1,6$ до $2,1 \pm 0,3$ см/с ($p < 0,05$). Індекс RI також практично не змінювався, а PI підвищувався з $1,4 \pm 0,07$ до $3,2 \pm 0,05$. При цьому Vmax за ВОЯВ знижувалася з $8,4 \pm 1,6$ до $5,1 \pm 1,5$ см/с, а по ЦВС - з $4,4 \pm 0,68$ до $2,8 \pm 0,04$ см/с (при $p < 0,05$).

Таким чином, найбільш інформативним показником діагностики ішемічного тромбозу гілки центральної вени сітківки є збільшення інтегрального показника PI, який демонструє судинний опір і зменшення швидкісних гемодинамічних параметрів. До того ж слід зазначити, що порушення венозного відтоку супроводжується також зменшенням артеріальної перфузії, що призводить до погіршення перебігу венозного тромбозу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За результатами неінвазивного ультразвукового доплерівського дослідження гемодинаміки, встановлено, що відзначаються як порушення венозного відтоку, так і артеріальної перфузії, причому найбільш прогностично значущим показником динаміки перебігу тромбозу гілки центральної вени сітківки є PI. Причиною гіпофібринолізу є низька концентрація тканинного активатора плазміногену і надлишок інгібітору тканинного активатора плазміногену, визначення яких є прогностично значущим. Гіпергомоцистеїнемія супроводжується у всіх випадках підвищеною концентрацією загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, а також продуктів ПОЛ і зниженням оксидантів. Все перераховане вище відіграє важливу роль у патофізіології тромбозу вен сітківки.

Перспективи подальшого розвитку дозволять вивести коефіцієнти біохімічних маркерів прогнозування можливості виникнення, а також динаміки процесу під час лікування, тромбозу вен сітківки ока людини.

Список літератури

- Суханов С. Г. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз / С. Г. Суханов, О. Н. Таубер // Вестник самарского государственного университета. - 2007. - № 2. - С. 285 - 293.
- Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста / И. В. Зорилова, З. А. Суслина, С. Н. Иллариошкин [и др.] // Неврологический журнал. - 2005. - Т. 10, № 2. - С. 14 - 17.
- Данилов И. П. Генетические аспекты тромбофилий / И. П. Данилов, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко // Медицинские новости. - 2010. - № 9. - С. 19 - 20.
- Тульцева С. Н. Тромбофилия как фактор риска развития тромбозов центральной вены сетчатки у лиц молодого возраста / С. Н. Тульцева // Офтальмологические ведомости. - 2008. - Т. 1, № 1. - С. 46 - 51.
- Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбоемболических осложнений / В. М. Шмелева, С. И. Капустин, М. Н. Блинов [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. - 2012. - № 2. - С. 82 - 92.
- Люсов В. А. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда / В. А. Люсов, А. Ю. Лебедева, К. В. Михайлова // Росс. кардиолог. жур. - 2007. - № 2. - С. 41 - 46.

Иващенко А.С., Михайличенко В.Ю.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ВЕН СЕТЧАТКИ ЧЕЛОВЕКА

Резюме. Нами изучена активность фибринолитической активности плазмы крови и состояние кровотока в сосудах глаза при окклюзионном поражении ветвей центральной вены сетчатки на 124 пациентах находящимся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины" с 2010 - 2014 года. Средний возраст пациентов составил 11,3±8,9 лет. В исследование брали пациентов с ишемическим типом тромбоза ветви центральной вены сетчатки в первые 10 дней заболевания. При исследовании плазмы крови, нами отмечено, что концентрация тканевого активатора плазминогена в норме колеблется от 4,6 до 12,8 нг/мл, что в среднем составило 66,5±3,67 нг/мл, а средняя концентрация tPA составила 12,4±10,14 нг/мл, что свидетельствует о том, что выход из эндотелиальных клеток tPA приводит к повышению фибринолитического потенциала, активации плазминогена. Концентрация ингибитора тканевого активатора плазминогена в норме составило 11,2±2,53 IU/мл и при ишемическом тромбозе вен повышался 19,32±6,2 IU/мл. Наиболее высокая активность PAI-I отмечена у пациентов с гиперхолестеринемией и повышенным содержанием гомоцистеина до 25,2±18,6 мкмоль/л (при норме 6,5±5,4 мкмоль/л). Наиболее информативным показателем диагностики ишемического тромбоза ветви центральной вены сетчатки является увеличение интегрального показателя PI, который демонстрирует сосудистое сопротивление и уменьшение скоростных гемодинамических параметров. Следует отметить, что нарушение венозного оттока, сопровождается также уменьшением артериальной перфузии, что приводит к усугублению течения венозного тромбоза.

Ключевые слова: тромбоз ветви центральной вены сетчатки, фибринолиз, гипергомоцистеинемия, гемодинамика.

Ivashchenko A.S., Mikhaylichenko V.I.

HIPERGOMOTSISTEINEMIYA AS RISK FACTOR DEVELOPMENT OF VEIN THROMBOSIS A RETINA

Summary. We studied the potency of fibrinolytic blood plasma activity and blood flow state in the eye vessels in occlusive lesion of central retina tributaries by involving of 124 patients being on the stationary treatment in the ophthalmic department of SI "Institute of Urgent and Recovery Surgery n.a. V.K.Gusak of NAMS of Ukraine" in the period from 2010 till 2014 years. The middle patients' age was 11,3±8,9 years. In the study participated patients with the ischemic type of central retina tributaries thrombosis in the first 10 days of disease. During the blood plasma investigation we noticed that the concentration of plasminogen tissue activator within the normal ranges varies from 4.6 to 12,8 ng/ml, that on an average was 66,5±3,67 ng/ml; and average concentration tPA numbered 12,4±10,14 ng/ml; it gives evidence that the exit from the endothelial tPA cells leads to the increase of fibrinolytic potential and plasminogen activation. Inhibitor concentration of plasminogen tissue activator within the normal ranges was 11,2±2,53 IU/ml and in ischemic vein thrombosis increased as 19,32±6,2 IU/ml. The highest PAI-I activity was fixed in patients with hypercholesterolemia and increased homocysteine content till 25,2±18,6 mcml/l (the norm is 6,5±5,4 mcml/l). The most informative diagnostic sign of ischemic thrombosis of central retina tributary is increase of integral PI sign that shows the vessel resistance and decrease of speed hemodynamic parameters. It should be noticed that vein outflow disturbance is accompanied by the decrease of arterial perfusion as well that leads to the aggravation of vein thrombosis course.

Key words: thrombosis of central retina tributary, fibrinolysis, hemodynamics.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2014 р.

Иващенко Олексій Сергійович - м. н. с., лікар-офтальмолог відділу термічних уражень ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України"; pancreas1978@mail.ru

Михайличенко В'ячеслав Юрійович - д. мед. н., с. н. с., вчений секретар ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України"; pancreas1978@mail.ru

© Бабун Д.В., Жук П.М., Бойнюк А.Л.

УДК: 616.147.3:616.718-001.5-089.2

Бабун Д.В., Жук П.М., Бойнюк А.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ТРОМБОУТВОРЕННЯ В ПРОЦЕСІ ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДОВГИХ КІСТОК НИЖНІХ КІНЦІВОК