Патогенез ретинальных венозных окклюзий

М.А. МИХАЙЛОВА[1], М.В. СИЗОВА[2], А.В. ШЕЛАНКОВА[2]

[1]Кафедра глазных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991; [2]ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, ул. Россолимо, 11 АБ, Москва, Российская Федерация, 119021

Ретинальная венозная окклюзия (РВО) является мультифакториальным заболеванием, патогенез ее до сих пор до конца не изучен. Среди факторов, участвующих в формировании окклюзий, выделяют механические, гемодинамические, гемореологические, коагуляционные, биохимические, иммунологические. В последние годы в концепции патогенеза РВО преобладают две теории: механическая и теория коагулопатий. В основе теории коагулопатий лежит дисбаланс между тромбогенными факторами и антитромбогенной зашитой. По мнению ряда авторов, важное значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов играет дисфункция эндотелия. В современной литературе все большее значение отводится изучению иммуноопосредованных механизмов развития РВО. При развитии РВО встречаются сочетанные повреждения тканей гипоксического и свободнорадикального генеза.

Ключевые слова: *ретинальная венозная окклюзия, эндотелиальная дисфункция, свободные радикалы, гипоксия.*

Pathogenesis of retinal vein occlusions

M.A. MIKHAYLOVA[1], M.V. SIZOVA[2], A.V. SHELANKOVA[2]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991; [2]Research Institute of Eye Diseases, Russian Academy of Medical Sciences, 11AB Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021

Retinal vein occlusion (RVO) is a multifactorial disease and its pathogenesis is still not fully understood. Mechanical, hemodynamic, rheological, coagulation, biochemical, and immunological factors are involved. Two currently prevalent theories of RVO pathogenesis are the mechanical theory and the «coagulopathic» theory. The latter implies an imbalance between thrombogenic factors and antithrombogenic protection. According to some authors, endothelial dysfunction plays a large part in thrombosis development, neoangiogenesis, vascular remodeling, intravascular activation of platelets and leucocytes. In recent studies increasing emphasis is being placed on investigation of immune-mediated mechanisms of vein occlusions. RVO can also be associated with combined hypoxic and free radical tissue damage.

Key words: *retinal vein occlusion, endothelial dysfunction, free radicals, hypoxia.*

Среди сосудистых заболеваний сетчатки ретинальные венозные окклюзии (РВО) занимают второе место по распространенности после диабетической ретинопатии [1].

Согласно исследованию «The Blue Mountains Eye Study», распространенность РВО составляет 1,6% среди лиц старше 49 лет [2]. В результате исследования структуры заболеваемости «The Beaver Dam Eye Study» сделан вывод о том, что вероятность возникновения окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) составляет 0,5%, а ее ветвей — в 3 раза выше (1,8%) [3]. Используя данные 15 исследований, проведенных в США, Европе, Азии и Австралии, S. Rogers и соавт. [4] выявили высокую распространенность окклюзий ветвей ЦВС среди монголоидной расы и испанцев и более низкую среди европеоидного населения. Двусторонняя окклюзия ветвей ЦВС встречалась редко (в 5% случаев). У 10% пациентов с окклюзией на одном глазу со временем происходила окклюзия на другом.

Таким образом, примерно 16,4 млн взрослого населения во всем мире имеют РВО, из них у 13,9 млн окклюзия ветвей ЦВС, у 2,5 млн — ЦВС. Распространенность на 1000 человек по возрастным группам выглядит следующим образом: 1,65 — 40—49 лет, 6,78 — 50—59 лет, 10,82 — 60—69 лет, 15,03 — 70—79 лет, 17,29 — старше 80 лет [4]. Средний возраст пациентов с РВО составляет 51,4—65,2 года.

Острая социальная значимость проблемы обусловлена возможностью инвалидизации пациентов после перенесенного заболевания. Так, в исследованиях R. Klein и соавт. доказано, что в 12% случаев в глазах с окклюзией ЦВС и ее ветвей произойдет сильная потеря зрения (⩽0,1) в течение 15 лет [5, 6].

В Российской Федерации инвалидизация вследствие острых нарушений в магистральных сосудах глазного дна происходит в 51,5% случаев, среди которых РВО составляют около 60% [7].

По данным некоторых авторов [8, 9], развитие РВО происходит на фоне увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно исследованиям S. Cugati и соавт. [10], среди пациентов, перенесших окклюзирующие заболевания вен сетчатки, в течение ближайших 12 лет каждый пятый (26%) умирает от острого инфаркта миокарда, а каждый восемнадцатый (5,3%) — от цереброваскулярных заболеваний.

РВО является многофакторным заболеванием, хотя его патогенез до сих пор до конца не изучен [11, 12]. Среди

© Коллектив авторов, 2014

Для корреспонденции:
Михайлова Мария Андреевна — асп. каф. глазных болезней
e-mail: mikhaylovamaria@yandex.ru

факторов риска доказанными являются: атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гиперлипидемия. Независимым фактором риска развития тромбоза вен сетчатки, в особенности тромбоза ЦВС, является глаукома и повышенное внутриглазное давление [3, 13—16]. Среди возможных причин указывают деформацию решетчатой пластинки при глаукоме.

Таким образом, среди факторов, участвующих в формировании окклюзий, выделяют механические, гемодинамические, гемореологические, коагуляционные, биохимические, иммунологические.

Согласно триаде Рудольфа Вирхова, сформулированной более 150 лет назад, патофизиология тромбоза включает три взаимосвязанных фактора: изменения в сосудистой стенке, изменение кровотока, изменения свертываемости крови. Наличие первых двух факторов неоднократно подтверждалось, а правомочность третьего только в наше время доказана в ходе исследований на молекулярном уровне [17, 18]. Повышенная свертываемость крови, известная также как претромботическое состояние, определяется как склонность к тромбозу в условиях, которые не привели бы к тромбозу у здоровых индивидуумов.

Венозный застой приводит к резкому повышению гидростатического давления в венулах и капиллярах, в результате чего повышается проницаемость сосудистой стенки и в околососудистое пространство выходят клеточные элементы крови и плазма. Развитие отека и повышение давления в околососудистом пространстве приводит к компрессии капилляров, что еще больше усугубляет застой кровообращения и гипоксию сетчатки [11].

В последние годы в концепции патогенеза РВО преобладают две теории.

Согласно механической теории, компрессия вены происходит чаще всего в месте артериовенозного перекреста. Поскольку артерия и вена сетчатки в области перекреста имеют общую адвентициальную оболочку, утолщенная артерия может сдавливать вену, что приводит к вторичным изменениям, таким как утрата эндотелиальных клеток вены и образование тромба, и в результате появляется угроза окклюзии ветви ретинальной вены. Также общей адвентициальной оболочкой окружены центральная артерия и вена позади решетчатой пластинки, вследствие этого атеросклеротически уплотненная артерия может сдавливать вену и создавать условия для окклюзии ЦВС. Подтверждением этой теории является исследование, проведенное в 1989 г. J. Duker и G. Brown [19], обнаруживших анатомическое соотношение артерии и вены в месте окклюзии в 26 глазах. В 100% случаев артерия располагалась над веной, в контрольной группе такое соотношение выявлялось лишь в 65% случаев. J. Zhao наблюдал расположение артерии над веной в области окклюзии в 99% случаев при исследовании 106 глаз [20].

A. Akman [21] наблюдал сужение артерии при положении артерии над веной при 2, 3, 4-й степенях гипертонической ретинопатии. При положении вены над артерией не было достоверного сужения просвета ни при одной стадии ретинопатии.

В своих исследованиях P. Jefferies и соавт. [22] изучали анатомические характеристики артериовенозных перекрестов у пациентов без гипертонической болезни в возрасте от 35 до 82 лет. Было показано, что при расположении артерии над веной в области артериовенозного перекреста вена резко изменяет направление под артерией, в этом месте наблюдалось локальное расслоение базальной мембраны вены на стороне, противоположной контакту с артерией. Местное «спадение» (уменьшение просвета вены в зоне перекреста) вены выявлялось в трех из 11 перекрестов вены над артерией, но ни отклонения, ни локального сужения, ни расслоения базальной мембраны не наблюдалось при таком расположении.

В пользу механической теории говорят исследования, посвященные роли артериосклероза и соответственно кардиоваскулярных факторов риска в развитии РВО. У пациентов с артериосклерозом уплотненная, ригидная стенка ретинальной артерии может приводить к сужению вены, стазу крови и, как результат, к развитию тромбоза [23, 24].

С другой стороны, G. Staurenghi показал, что такое соотношение наблюдается у сосудов второго порядка и не является важным при окклюзиях вен первого порядка [25].

Таким образом, механическая теория имеет и ряд недостатков. Не всегда окклюзия происходит в области артериовенозного перекреста [26]. Кроме того, эта теория не объясняет развитие тромбоза ретинальных вен у пациентов без наличия системных сосудистых заболеваний [27]. В этом случае на первый план выходит теория коагулопатий.

В основе теории коагулопатий лежит дисбаланс между тромбогенными факторами и антитромбогенной защитой. Известны следующие тромбогенные факторы: стимуляция или повреждение сосудистой стенки, активация тромбоцитов, активация факторов свертывания крови, ингибирование фибринолиза, застой крови (стаз) [28].

К защитным механизмам, препятствующим возникновению тромбоза, относятся: ненарушенная антикоагулянтная активность эндотелия, нормальное количество и функция естественных ингибиторов сериновых протеаз, клиренс активных протеаз гепатоцитами и ретикулоэндотелиальной системой, интактная фибринолитическая система.

В современной литературе все большее значение отводится изучению иммуноопосредованных механизмов развития РВО.

По мнению ряда авторов [29—32], важное значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов играет дисфункция эндотелия. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При нарушенной функции эндотелия наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы.

Эндотелиальную дисфункцию можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К факторам риска повреждения эндотелия относятся: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов.

Многими учеными при исследовании липидного профиля у пациентов с окклюзией ЦВС или ее ветвей был выявлен высокий уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Дислипидемия наряду с гипертонической болезнью и сахарным диабетом относится к основным факторам риска развития РВО [33—35].

Предполагается, что гиперлипидемия влияет на вязкость крови или приводит к деформации тромбоцитов с высвобождением тромбоцитарных факторов свертывания крови (тромбоцитарный фактор 4, b-тромбоглобулин), приводя к их агрегации и тромбозу.

Повышение уровня циркулирующих ТГ обеспечивает дополнительное количество субстрата для белка-переносчика эфиров ХС, который катализирует перенос ТГ из ТГ-насыщенных частиц (ЛПОНП) к ЛПНП и липопротеинам высокой плотности (ЛПВП) в обмен на эфиры ХС, содержащиеся в ЛПВП. В результате в составе частиц ЛПНП и ЛПВП увеличивается количество ТГ и уменьшается количество эфиров ХС, что в свою очередь ведет к их более интенсивному гидролизу печеночной липазой и образованию из них мелких частиц ЛПНП и ЛПВП. Мелкие частицы усиливают атерогенез.

Ряд авторов предполагают, что наследственные и приобретенные факторы риска развития тромбоза идентифицированы как гиперкоагуляционные состояния и ассоциируются с венозной тромбоэмболией.

Еще одним доказанным маркером дисфункции эндотелия сосудов является повышенный уровень эндотелина-1. Эндотелин (ЭТ) — главный вазоконстрикторный пептид, был впервые идентифицирован в 1988 г. В тканях глаза человека ЭТ выявляется в хориоидее, сосудах сетчатки, ретинальном пигментном эпителии и зрительном нерве [36, 37]. В настоящее время выделены и очищены три изоформы ЭТ: ЭТ-1, 2 и 3. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов, а также при механических воздействиях. В физиологических концентрациях ЭТ действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких концентрациях активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию.

В ходе ряда экспериментов на животных показано, что ЭТ-1 может вносить свой вклад в развитие сосудистой патологии глаза и способствовать развитию ретинальной ишемии [38, 39].

A. Iannaccone и соавт. [40] исследовали уровень циркулирующего ЭТ-1 у пациентов с РВО. Самые высокие концентрации были в группе с ишемическим типом тромбоза. Сравнение проводилось с двумя группами: в 1-ю вошли здоровые люди, без гипертонической болезни, без сахарного диабета, некурящие; во 2-ю группу — пациенты с гипертонической болезнью. Недостатком исследования является разное время от развития тромбоза до исследования ЭТ-1, что по аналогии с изменениями при инфаркте миокарда могло повлиять на его уровень [41]. Авторы предполагали, что повышенный интраретинальный уровень ЭТ-1 в зоне окклюзированных сосудов может быть критическим фактором, вызывающим стойкое снижение pO_2 для развития неоваскуляризации.

S. Fraenkl и соавт. [42] предложили концепцию, согласно которой причиной РВО является локальное сужение просвета вены, вызванное воздействием вазоконстрикторных молекул из прилегающих артерий и/или других рядом расположенных (с гипоксией) тканей. Вазоактивные вещества ЭТ-1 и VEGF продуцируются эндотелиальными клетками и окружающими тканями или диффундируют из циркулирующей крови к гладкомышечным клеткам или перицитам. Влияние этих молекул зависит от функции барьера кровь—сетчатка. Близкое расположение артерии и вены в области артериовенозного перекреста делает возможным попадание вазоактивных веществ через артериальную стенку напрямую в вену. В норме эндотелиальные клетки артериол и венул продуцируют незначительное количество ЭТ-1 в просвет сосуда и большое количество за его пределы, влияя на сосудистый тонус. У большинства молодых пациентов с нарушением сосудистой регуляции продуцируется увеличенное количество ЭТ-1, это приводит к возрастанию его уровня в крови и окружающих тканях. В результате в области артериовенозного перекреста это может привести к локальному сужению вены (вены чувствительнее к ЭТ, чем артерии).

В 2004 г. в работе T. Haufschild. и соавт. [43] было показано увеличение содержания ЭТ-1 у молодых пациентов (<55 лет) с окклюзией ретинальных артерий (3 человека) и вен (3 человека) в острой стадии и признаками нарушенной сосудистой регуляции. При повторном измерении спустя 6 мес уровень ЭТ-1 снизился, но оставался выше нормы. Недостатком данной работы является малая выборка (6 человек).

Таким образом, доказана роль ЭТ-1 в поддержании базального тонуса ретинальных сосудов. ЭТ-1 как мощный вазоконстриктор увеличивает сосудистое сопротивление, снижает кровоток в глазу и индуцирует апоптоз ганглиозных клеток сетчатки. При внутривенном применении антагонистов А-рецепторов эндотелина в отличие от системного появляется возможность устранения ишемии после РВО, улучшения оксигенации и питания поврежденных тканей. Эти данные открывают новые перспективы в лечении окклюзии ветви ЦВС [44].

Атеросклероз и повышение концентрации ЭТ-1 могут угнетать кровоснабжение зрительного нерва и служить триггерным механизмом окислительного повреждения с вовлечением редокс-системы [45].

При развитии РВО повреждение тканей гипоксического и свободнорадикального генеза встречается совместно. Все виды гипоксии сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов в качестве вторичного неотъемлемого звена гипоксических расстройств. Расстройства гипоксического и свободнорадикального происхождения по мере их нарастания могут привести к деструкции клеток и, следовательно, часто определяют судьбу органа [46].

Определяют следующие типы свободных радикалов: кислородные и органические, молекулы, проявляющие выраженные окислительные свойства (перекиси, альдегиды и др.) [47]. Увеличение продукции биологически активных соединений на начальной стадии окислительного стресса вызывает развитие вазоконстрикции, которая усиливает адгезию нейтрофилов и моноцитов к эндотелию, агрегацию тромбоцитов [48]. В результате высвобождается большое количество лизосомальных ферментов, цитокинов и активированных кислородных метаболитов, которые оказывают повреждающее действие на клетки и ткани: повышается проницаемость мембран, возникают метаболические расстройства, увеличивается концентрация NO [49]. Вследствие этого вазоконстрикция сменяется вазодилатацией, микроциркуляция изменяется, что приводит к отеку тканей. Редокс-состояние клеток — как эндотелиоцитов, так и клеток ретинального

пигментного эпителия, зависит от редокс-потенциала НАД/НАД·Н и/или НАДФ/НАДФ·Н, который играет ключевую роль в механизме продукции вазоконстрикторных медиаторов. По-видимому, редокс-потенциал регулирует синтез эндотелинов через участие в механизмах депонирования NO (НАДФ·Н- и НАДН-оксидазы), расположенных в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке, и в определении регуляции синтеза оксида азота, не говоря уже о вторичной регуляции через образование АТФ [50, 51]. Длительно существующий отек сетчатки лежит в основе необратимой деструкции фоторецепторов и необратимой потере зрения. Усиление интенсивности свободнорадикальных процессов ведет к ответной реакции системы антиоксидантной защиты, что в свою очередь вызывает истощение механизмов антиоксидантной защиты и диктует необходимость применения экзогенных антиоксидантов. Наибольшая эффективность антиоксидантной терапии может быть достигнута только при сопоставлении окислительно-антиокислительного статуса больного и определении антиоксидантной активности и точки приложения лекарственного средства. В связи с этим актуальны разработка высокоэффективных антигипоксантов и антиоксидантов и их рациональное применение [52, 53].

Повреждение сосудов сетчатки при РВО приводит к активации лейкоцитов, ишемии и гипоксии. Эти процессы вызывают повышенную экспрессию медиаторов воспаления: IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF. В связи с этим в последние годы появился новый взгляд на венозные окклюзии с точки зрения «теории воспаления» [54, 55].

Основное клиническое проявление воспаления в сетчатке — макулярный отек, который может быть либо внутри клеток, главным образом мюллеровских или ретинальных нейронов, либо в интерстициальном пространстве. В многочисленных ангиографических исследованиях показан экстравазальный выход флюоресцеина через гематоретинальный барьер наружу, в то время как при электронной микроскопии было выявлено, что в основном макулярный отек локализуется внутри клеток.

У пациентов с макулярным отеком вследствие РВО в стекловидном теле было обнаружено повышение уровня VEGF, IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10, IFN-γ, Mig [56]. IL-8, хемокин, вызывая миграцию лейкоцитов, стимулирует инфильтрацию тканей глаза клетками воспаления. IL-6, цитокин вызывает экспрессию VEGF, что в свою очередь приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и клеток эндотелия. Все это приводит к нарушению проницаемости гематоретинального барьера [54, 55].

Можно выделить два типа воспаления: провоспаление — бессимптомный физиологический процесс, появляющийся в ответ на стресс, индуцирующий восстановление клетки; патологическое воспаление — более сильный и бесконтрольный ответ, приводящий к повреждению тканей.

В случае локального сигнала немедленно реагируют клетки ретинального пигментного эпителия, мюллеровские клетки, эндотелиальные клетки и микроглии — постоянные макрофаги. Клетки микроглии находятся в нормальной сетчатки и хориоидеи вокруг сосудов. Это первый — клеточный этап.

На втором этапе, сосудистом, реагирует ткань. Различные типы клеток начинают продуцировать цитокины, что приводит к повреждению гематоретинального барьера.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных РВО, этиология заболевания остается неизвестной, а взгляды на патогенез разнообразны и иногда весьма противоречивы.

Ряд авторов считают, что, поскольку большинство окклюзий происходит в местах артериовенозных перекрестов, где артерия расположена над веной, и у них имеется общая адвентициальная оболочка, ключевую роль в развитии РВО играют атеросклероз и гипертоническая ангиопатия. Однако существуют пациенты, у которых РВО развивается без наличия системных сосудистых заболеваний. В этом случае преобладает теория «коагулопатий». При обзоре работ, посвященных изучению иммунологических изменений, необходимо отметить, что не во всех исследованиях учитывались ишемический или неишемический тип венозной окклюзии, длительность тромбоза и развитие осложнений, нет данных о влиянии измененного (атеросклеротическое повреждение эндотелия, гипоксия, воспаление, гемодинамическая перегрузка) эндотелиального ответа на развитие окклюзии вен сетчатки. Известно, что измененный эндотелиальный ответ может приводить к доминированию и хронической гиперактивации вазоконстрикции и гемокоагуляции, факторов роста, способствующих ремоделированию сосудистой стенки, что в свою очередь приводит к усугублению эндотелиальной дисфункции и повреждению эндотелиального слоя — стойкой окклюзии сосудов. При этом проблемы биохимических и иммунологических сдвигов при развитии венозных окклюзий рассматриваются только с позиции развития геморрагического синдрома, хотя большинство ишемических типов РВО протекают без него. Практически не встречаются работы, в которых была бы показана зависимость между иммунологическими и биохимическими сдвигами и видом и типом течения РВО.

Большинство авторов сходятся во мнении, что клиническое прогнозирование развития разных типов течения РВО представляет серьезные трудности. Кроме того, отсутствует алгоритм биохимического и иммунологического обследования пациентов в зависимости от вида окклюзии (окклюзия ЦВС или ее ветвей) и типа (ишемический и неишемический тип).

В связи с этим изучение основных патогенетических звеньев развития различных видов РВО представляет большой интерес в современной ретинологии и является актуальной проблемой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Yau J.W., Lee P., Wong T.Y., Best J., Jenkins A.* Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern. Med. J 2008; 38 (12): 904—910.
2. *Cugati S., Wang J.J., 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.
3. *Klein R., Moss S.E., Meuer S.M., Klein B.E.* The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Arch. Ophthalmol 2008; 126 (4): 513—518.
4. *Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H., Wong T.Y.* The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia,

and Australia. International Eye Disease Consortium. Ophthalmology 2010; 117 (2): 313—319.

5. *Klein R., Klein B.E., Lee K.E., Cruickshanks K.J., Gangnon R.E.* Changes in visual acuity in a population over a 15 year period: the Beaver Dam Eye Study. Am. J. Ophthalmol 2006; 142 (4): 539—549.
6. *Киселева Т.Н., Кошевая О.П., Будзинская М.В., Щеголева И.В.* Кровоток в сосудах глаза при окклюзии центральной вены сетчатки. Катарактальная и рефракционная хирургия 2006; 6 (3): 52—56.
7. *Либман Е.С., Шахова Е.В.* Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. В кн.: Материалы VII съезда офтальмологов России. М.; 2000; Тезисы докладов. ч. 2: 209—214.
8. *Martin S.C., Butcher A., Martin N., Farmer J., Dobson P.M., Bartlett W.A., Jones A.F.* Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. Br. J. Ophthalmol 2002; 86 (7): 774—776.
9. *Tsaloumas M.D., Kirwan J., Vinall H., O'Leary M.B., Prior P., Kritzinger E.E., Dodson P.M.* Nine-year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. Eye 2000; 14: 821—827.
10. *Cugati S., Wang J.J., Knudtson M.D., Rochtchina E., Klein R., Klein B.E., Wong T.Y., Mitchell P.* Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. Ophthalmology 2007; 114 (3): 520—524.
11. *Тульцева С.Н., Астахов Ю.С.* Окклюзии вен сетчатки. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. СПб: «Н-Л»; 2010.
12. *Аветисов С.Э., Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Киселева Т.Н., Елисеева Э.Г., Будзинская М.В., Мураховская Т.В.* Вазоокклюзивная ретинопатия у пациента с первичным антифосфолипидным синдромом. Вестн офтальмол 2007; 123 (3): 46—48.
13. *Кацнельсон Л.А Фарафонова Т.И., Бунин А.Я.* Сосудистые заболевания глаза. М: Медицина 1990.
14. *David R., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y.* Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. Ophthalmologica 1988; 197 (2): 69—74.
15. *Танковский В.Э.* Тромбозы вен сетчатки. М.: 4-й филиал Воениздата 2000.
16. *Михайлова М.А., Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В.* Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Практическая медицина 2012; 2 (59): 71—74.
17. *Fujino T., Curtin V.T., Norton E.W.* Experimental central retinal vein occlusion: a comparison of intraocular and extraocular occlusion. Trans. Am. Ophthalmol. Soc 1968; 66: 318—378.
18. *Kohner E.M., Dollery C.T., Shakib M., Henkind P., Paterson J.W., De Oliveira L.N., Bulpitt C.J.* Experimental retinal branch vein occlusion. Am. J. Ophthalmol 1970; 69 (5): 778—825.
19. *Duker J.S., Brown G.C.* Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. Arch. Ophthalmol. 1989; 107 (7): 998—1000.
20. *Zhao J., Sastry S.M., Sperduto R.D., Chew E.Y., Remaley N.A.* Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Ophthalmology 1993; 100 (3): 423—428.
21. *Akman A., Kadayifçilar S., Aydin P.* Effects of hypertension on the retinal vein width at the retinal arteriovenous crossings. Eur. J. Ophthalmol 1998; 8 (2): 71—75.
22. *Jefferies P., Clemett R., Day T.* An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. Aust. N. Z. J. Ophthalmol 1993; 21 (4): 213—217.
23. *Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В.* Изменения органа зрения при системном атеросклерозе. Вестн офтальмол 2013; 1: 71—74.
24. *Будзинская М.В., Федоров А.А., Плюхова А.А., Воеводина Т.М., Балацкая Н.В.* Морфологические проявления системного атеросклероза структур глазного дна (экспериментальное исследование). Вестн офтальмол 2013; 2: 3—7.
25. *Staurenghi G., Lonati C., Aschero M., Orzalesi N.* Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. Am. J. Ophthalmol 1994; 117 (2): 211—213.
26. *Baglivo E., Dosso A., Pournaras C.* Thrombus and branch retinal vein occlusion. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 1997; 235 (1): 10—13.
27. *Messerli J., Flammer J.* Central vein thrombosis in younger patients. Klin. Monbl. Augenheilkd 1996; 208 (5): 303—305.
28. *Лысенко В.С.* Геморрагический синдром при сосудистых заболеваниях сетчатки (патогенез, лечение, профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003.
29. *Тульцева С.Н.* Эндотелиальные регуляторы фибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки. Офтальмологические ведомости 2009; 2 (1): 4—11.
30. *Петрищев Н.Н.* Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб: Изд-во СПбГМУ 2003.
31. *Rehak M., Wiedemann P.* Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. J. Thromb. Haemost 2010; 8 (9): 1886—1894.
32. *Haufschild T., Prünte C., Messerli J., Flammer J.* Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases. Klin. Monbl. Augenheilkd 2004; 221 (5): 357—359.
33. *Güven D., Sayinalp N., Kalayci D., Dündar S., Hasiripi H.* Risk factor in central vein occlusion and activated protein C resistance. Eur. J. Ophthalmol 1999; 9 (1): 43—48.
34. *Stojakovic T., Scharnagl H., März W., Winkelmann B.R., Boehm B.O., Schmut O.* Low density lipoprotein triglycerides and lipoprotein a are risk for retinal vein occlusion. Clin. Chim. Acta 2007; 382 (1—2): 77—81.
35. *Sodi A., Giambene B., Marcucci R., Sofi F., Fedi S., Abbate R., Prisco D., Menchini U.* Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with ischemic central retinal vein occlusion. Retina 2011; 31 (4): 724—729.
36. *Wollensak G., Schaefer H.E., Ihling C.* An immunohistochemical study of endothelin-1 in the human eye. Curr. Eye Res 1998; 17 (5): 541—545.
37. *Narayan S., Brun A.M., Yorio T.* Endothelin-1 distribution and basolateral secretion in the retinal pigment epithelium. Exp. Eye Res 2004; 79 (1): 11—19.
38. *Takei K., Sato T., Nonoyama T., Miyauchi T., Goto K., Hommura S.* A new model of transient complete obstruction of retinal vessels induced by endothelin-1 injection into the posterior vitreous body in rabbits. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 1993; 231: 476—481.
39. *Takagi C., Bursell S.E., Lin Y.W., Takagi H., Duh E., Jiang Z., Clermont A.C., King G.L.* Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1996; 37: 2504—2518.
40. *Iannaccone A., Letizia C., Pazzaglia S., Vingolo E.M., Clemente G., Pannarale M.R.* Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. Br. J. Ophthalmol 1998; 82 (5): 498—503.
41. *Rodeheffer R.J., Lerman A., Heublein D.M., Burnett J.C. Jr.* Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. Mayo Clin. Proc. 1992; 67 (8): 719—24.
42. *Fraenkl S.A., Mozaffarieh M., Flammer J.* Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. EPMA J 2010; 1 (2): 253—261.
43. *Haufschild T., Prünte C., Messerli J., Flammer J.* Increased endothelin-1 plasma level in young adults with retinal vascular occlusive diseases. Klin. Monbl. Augenheilkd 2004; 221 (5): 357—359.
44. *Stangos A.N., Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Mendrinos E., Pournaras C.J.* The vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelin A receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2010; 51 (4): 2185—2190.
45. *Yorio T., Krishnamoorthy R., Prasanna G.* Endothelin: is it a contributor to glaucoma pathophysiology? J. Glaucoma 2002; 11 (3): 259—270.
46. *Егорова Т.Е.* Антиоксиданты в лечении и профилактике сухой формы возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы. Русский медицинский журнал 2010; 2: 69—72.
47. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К.* Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М: Слово 2006; 556.
48. *Mullan B., Duffy M., McAuley.* Antioxidants for the treatment of endothelial dysfunction in critical illness. In: Yearbook of intensive care and emergency medicine, 2007. Vincent J.-L. (ed.). Berlin: Springer 2007; 173—187.
49. *MacCallum N.S., Quinlan G.J., Evans T.W.* The role of neutrophil-derived myeloperoxidase in organ dysfunction and sepsis. In: Yearbook of intensive care and emergency medicine, 2007. Vincent J.-L. (ed.). Berlin: Springer 2007; 173—187.
50. *Rakugi H., Tabuchi Y., Nakamura M., Nagano M., Higashimori K., Mikami H., Ogihara T., Suzuki N.* Evidence for endothelin-1 release from resistance vessels of rats in response to hypoxia. Biochem. Biopthys. Res. Commun 1990; 169: 973—977.
51. *Murphy M.H., Packer M.A., Scarlett J.L. Martin S.W.* Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. Gen. Pharmacol 1998; 31: 179—186.
52. *Будзинская М.В., Михайлова М.А., Балацкая Н.В.* Предпосылки для применения препарата гистохром при дисбалансе редокс-системы, вызванном венозными ретинальными окклюзиями. Эффективная фармакотерапия 2013; 1: 36—40.
53. *Плюхова А.А., Михайлова М.А., Будзинская М.В., Балацкая Н.В., Соболева Г.Н., Щеголева И.В.* Морфометрические характеристики структур глазного дна и антиоксидантный статус у пациентов с системными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Офтальмология. Восточная Европа 2012; 4 (15): 37—43.
54. *Scholl S., Augustin A., Loewenstein A., Rizzo S., Kupperman B.* General pathophysiology of macular edema. Eur. J. Ophthalmol 2011; (21, Suppl. 6): 10—19.
55. *Yoshimura T., Sonoda K.H., Sugahara M., Mochizuki Y., Enaida H., Oshima Y., Ueno A., Hata Y., Yoshida H., Ishibashi T.* Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. PLoS One. 2009; 4 (12).
56. *Scholl S., Kirchhof J., Augustin A.J.* Pathophysiology of macular edema. Ophthalmologica 2010; 224 (Suppl. 1): 8—15.

Поступила 25.12.2013