

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 617.735-002

## Системные факторы риска окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста

**Ю. С. Астахов, А. И. Титаренко, С. Н. Тульцева,  
С. Ю. Астахов, Ю. В. Тахтаев, С. А. Новиков,  
В. А. Тургель**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Титаренко Александра Ивановна,  
ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ  
им. И. П. Павлова  
Минздрава России,  
кафедра офтальмологии  
с клиникой,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8,  
Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: Aleksandra-titarenko@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
17.10.18 и принята к печати 10.11.18.*

### Резюме

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) — острое сосудистое заболевание сетчатки, ассоциированное с локальным и общим нарушением функции эндотелия сосудов. В обзоре рассмотрены возможные причины развития заболевания у лиц молодого и среднего возраста, на долю которых приходится около 25% всех случаев ОВС. Большое внимание уделено таким независимым факторам риска развития ОВС, как артериальная гипертензия (в том числе «маскированная»), дислипидемия, сахарный диабет и наследственные и приобретенные нарушения системы гемостаза. Подчеркнута необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с венозной ретиальной окклюзией.

**Ключевые слова:** окклюзия вен сетчатки, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, тромбофилии

*Для цитирования:* Астахов Ю. С., Титаренко А. И., Тульцева С. Н., Астахов С. Ю., Тахтаев Ю. В., Новиков С. А. и др. Системные факторы риска окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):666–673. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-666-673

---

---

## Systemic risk factors for retinal vein occlusion in young and middle-aged patients

**Yu. S. Astakhov, A. I. Titarenko, S. N. Tultseva,  
S. Yu. Astakhov, Yu. V. Takhtaev, S. A. Novikov,  
V. A. Turgel**  
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Aleksandra I. Titarenko, First Pavlov  
State Medical University  
of St. Petersburg, Ophthalmology  
Department with Clinic,  
6/8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,  
Russia 197022.  
E-mail: Aleksandra-titarenko@yandex.ru

Received 17 October 2018;  
accepted 10 November 2018.

---

---

### Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is an acute vascular retinal disorder, which is associated with local or general endothelial dysfunction. Up to 25 % of RVO cases occur in young and middle-aged patients. The article reviews possible causes of RVO in young and middle-aged subjects. The authors pay attention to independent risk factors for RVO including arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and acquired and hereditary thrombophilia. Considering a multifactorial origin of RVO, the authors emphasize the need for a multidisciplinary approach in the management of patients with RVO.

**Key words:** retinal vein occlusion, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, thrombophilia

*For citation: Astakhov YuS, Titarenko AI, Tultseva SN, Astakhov SYu, Takhtaev YuV, Novikov SA et al. Systemic risk factors for retinal vein occlusion in young and middle-aged patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):666–673. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-666-673*

### Введение

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) — одно из наиболее распространенных сосудистых заболеваний органа зрения, занимающее 5-е место среди причин, вызывающих монокулярную слепоту. По данным International Eye Disease Consortium (2010), распространенность всех ОВС составляет 5,20 на 1000 чел. (доверительный интервал 4,40–5,99). При этом встречаемость окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) составляет 4,42 на 1000 (доверительный интервал 3,65–5,19) и в 4 раза превышает встречаемость окклюзии центральной вены сетчатки (0,80 на 1000; доверительный интервал 0,61–0,99) [1]. Средний возраст манифестации ОВС —  $56,9 \pm 10,2$  года [2]. Риск развития ОВС пропорционален возрасту. По данным Н. Koizumi с соавторами (2007), распространенность ОВС в возрасте 40–64 лет состав-

ляет 2,4/1000 человек, тогда как среди лиц старше 64 лет — 5,36/1000 человек [3]. Это позволяет рассматривать возраст в качестве основного немодифицируемого фактора риска. Тем не менее, по данным разных авторов, ОВС в 10–25 % случаев развивается у лиц молодого возраста [4].

В старшей возрастной группе основными факторами риска ОВС считаются артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и сахарный диабет (СД) [1, 5–15]. В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ОВС в молодом и среднем возрасте, что, скорее всего, может быть ассоциировано с «омоложением» АГ и гиперлипидемии. Свидетельством этого являются материалы А. S. Go с соавторами (2014) и J. Drukteinis с соавторами (2006) [18, 19]. Растущая распространенность системных факторов риска оттесняет на второй план значимость врожденных и приобре-

тенных тромбофилий [12, 22–54]. По данным ряда авторов, при отсутствии системных факторов риска и, следовательно, атеросклеротических изменений сосудистой стенки гиперкоагуляция может играть ключевую роль в патогенезе ОВС [8, 25–29].

В связи с дискутабельностью различных аспектов этиологии и патогенеза ОВС в настоящем обзоре анализируются основные факторы риска ОВС в молодом возрасте.

### Патогенез окклюзии вен сетчатки

Патогенез ОВС многофакторный и до конца не изучен. Признается, что в основе развития ОВС лежит триада Вирхова, включающая локальные гемодинамические изменения, дегенеративные изменения сосудистой стенки и повышенную вязкость крови [7, 14, 30, 31]. Повреждение сосудистой стенки с последующим изменением гемодинамики могут быть обусловлены АГ, гиперхолестеринемией, повышенным уровнем глюкозы и гомоцистеина.

АГ — доказанный и ведущий фактор риска ОВС. Высокий уровень артериального давления (АД) и степень его повышения — общепризнанный важнейший фактор, способствующий повреждению сосудистой стенки при гипертензии. Изменениям подвергаются внутренние слои сосудов (интима и медиа), в первую очередь артерий. Механизмы, лежащие в основе повреждения артериальной стенки, многообразны и включают активацию эндотелиоцитов и тромбоцитов, изменения в синтезе коллагена за счет матричных металлопротеиназ, вовлекаются также системы гемостаза и фибринолиза [32].

Молекулярные изменения в сосудистой стенке при АГ могут быть обусловлены увеличением биодоступности активных форм кислорода, источниками которых при АГ являются условно выделяемые цитоплазматические (NO-синтетаза, ксантиноксидаза) и митохондриальные молекулы (Nax4-фракция никотинамидадениндинуклеотид-фосфата, НАДФН<sup>+</sup>), белки цепочки окислительного фосфорилирования [33, 34].

Потеря эластичности артериальной стенки — одно из первых и ранних возрастных изменений в сосудах, которое проявляется уже на третьей декаде жизни и более выражено при АГ. По мнению М. F. O'Rourke с соавторами (2007), снижение эластичности стенки артерий у молодых людей происходит вследствие как истончения и фрагментации эластиновых волокон под действием постоянного пульсирующего растяжения и сужения артерий, так и за счет снижения синтеза нового эластина в интима и активации протеолиза [35, 36].

Уплотнение артериальной стенки, артериосклероз на фоне АГ происходят вследствие ее

постоянного пульсирующего растяжения и последующего сужения, а также вследствие гипертрофического ремоделирования, опосредованного процессами оксидативного стресса и высвобождением активных форм кислорода в условиях длительно повышенного АД [36]. Таким образом, гипертрофия прилежащей к вене артериальной стенки в местах, где они имеют общую адвентициальную оболочку, вызывает компрессию вены. В соответствии с законом Бернулли, сдавление вены и обуславливает увеличение скорости венозного тока крови с возрастанием сил бокового сдвига и формированием турбулентного тока крови [37, 38]. Последнее сопровождается повреждением эндотелия с нарушением баланса между атромбогенными и тромбогенными, вазодилатирующими и вазоспазмическими факторами и нарушением локальной гемодинамики. Результатом каскада перечисленных событий является формирование тромба в зоне повреждения эндотелия. Помимо повреждения артерии, обусловленная гипертензией гипоксия увеличивает продукцию фактора, индуцированного гипоксией 1 (HIF-1) с соответствующим повышением уровня эндотелина 1 (ET-1). Длительно повышенная концентрация ET-1 за счет АГ увеличивает плотность и реактивность ET-А рецепторов. Таким образом, ретинальные вены при АГ становятся более чувствительными к ET-1, который может провоцировать вазоконстрикцию ретинальных вен с увеличением в них давления, что предрасполагает к возникновению ОВС [39].

В соответствии с данными Beaver Dam Eye Study (BDES) и Blue Mountains Eye Study (BMES) АГ регистрировалась в 89,2 и 89,7% соответственно, что значительно превышало встречаемость АГ в группе контроля [15, 40]. По результатам ретроспективного исследования, распространенность АГ среди пациентов с ОВС достигала 85,5% по сравнению с 6,3% в группе контроля. АГ увеличивает риск развития ОВС в 3,5–4,5 раза, а процентный популяционный риск АГ как провоцирующего фактора ОВС оценивается в 47,9% [5, 41, 42]. У лиц молодого и среднего возраста АГ также рассматривается как один из ведущих факторов риска развития ОВС. Еще в 1993 году А. С. Fong и Н. Schatz указали на значимость системных факторов риска у лиц молодого возраста, которые регистрировались в 40–52% случаев [24]. В исследовании М. D. Carua встречаемость АГ у пациентов до 45 лет составила 48,6%. Аналогичные данные получены Е. С. Wittstrom с соавторами (2017), А. L. Rothman с соавторами (2018), S. C. Naureh с соавторами, в которых АГ регистрировалась в 56; 33 и 61,5% случаев соответственно и рассматривалась как наиболее значимый фактор риска ОВС у лиц моложе 50 лет [7, 29, 41, 43].

По данным Н. Lam (2010), АГ, выявляемая в 53 % у пациентов с ОВЦВС по сравнению с 11 % в группе контроля, увеличивает риск развития ОВЦВС в 8,9 раза [23].

Необходимо обратить внимание на значимость стадии и адекватность контроля АГ. В исследовании BDES у пациентов с АГ без антигипертензивной терапии значимо увеличивался риск развития ОВС в 6,85 раза против 3,79 раза у пациентов, получавших антигипертензивную терапию [15]. В настоящее время, по данным множественного регрессионного анализа, в условиях контролируемой АГ риск развития ОВС не отличается от такового у пациентов без АГ. В то же время у пациентов с неконтролируемой АГ риск ОВС составляет 3,46 и увеличивается соответственно прогрессированию заболевания (при 1-й стадии — относительный риск (ОР) 2,88, при 2-й стадии — ОР 7,58) [11].

Сложность выявления АГ может быть обусловлена ее «маскированным» характером, одними из проявлений которого являются недостаточное снижение АД или его изолированное повышение ночью. Данные паттерны, регистрируемые только при использовании суточного мониторирования АД, ассоциированы с высоким риском повреждения органов-мишеней и определяют тяжелый сердечно-сосудистый прогноз у больных АГ [44]. В исследовании N. V. Rao и соавторов (2016), в котором выполнялось суточное мониторирование АД у 22 пациентов с ОВС, у 71 % больных АГ носила «маскированный» характер [45]. Эти данные сопоставимы с результатами отечественной работы, в которой «маскированная» АГ выявлялась в 47 % случаев у пациентов с ОВС в возрасте до 50 лет [45]. Во всех исследованиях с использованием суточного мониторирования АД, определялось преобладание недостаточного снижения АД в ночные часы (non-dipper), которое увеличивает риск развития ОВС в 1,8–3,7 раза [47, 48]. Паттерн non-dipper указывает на значимость сосудистой дисрегуляции у пациентов с ОВС, которая рассматривается как проявление эндотелиальной дисфункции. Подтверждением тому служат увеличение уровня ET-1 в плазме крови и соответствующее снижение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении пробы с гиперемией у пациентов с ОВС [49–51].

В последние годы с позиции концепции факторов риска широко обсуждается значимость метаболического синдрома. У большинства пациентов с ОВС выявляется 1 компонент метаболического синдрома или более. Последний определен у 487 (37,4 %) пациентов с ОВС. При наличии трех ком-

понентов метаболического синдрома увеличивается риск развития ОВС до 58 % по сравнению с пациентами без него [8].

Одним из компонентов метаболического синдрома является гиперлипидемия. По данным ретроспективного анализа в 53,1 % случаев ОВС была ассоциирована с гиперлипидемией (по сравнению с 1,3 % в группе контроля соответствующего пола и возраста). Гиперлипидемия увеличивает риск развития ОВС в 2,5 раза (95-процентный доверительный интервал, 95 % ДИ 1,7–3,7), а процентный популяционный риск составляет 20,1 % [5]. Высокая распространенность гиперлипидемии коррелирует с выраженными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий, выявляемыми у 75 % пациентов с ОВС [52]. У лиц молодого возраста гиперлипидемия встречается в 20–65 % случаев [53]. В исследовании J. Кюо с соавторами (2010) двухсторонняя ОВС была ассоциирована с гиперхолестеринемией и АГ [54]. По данным Lam Н. D. с соавторами (2010) гиперлипидемия увеличивает риск ОВЦВС в 7,43 раза [23].

Липопротеин (а) — комплекс макромолекул липопротеинов низкой плотности, связанных с аполипопротеином (а). Он высокомолекулоген молекуле плазминогена. Благодаря структурной мимикрии, липопротеин (а) блокирует связывание плазминогена с фибрином и эндотелиальными клетками, нарушая тем самым фибринолиз и способствуя тромбообразованию. В работе С. Kuhli-Hattenback с соавторами (2017) у молодых пациентов с ОВС определены высокие титры липопротеина (а). Авторы оценивают повышение липопротеина (а) как независимый фактор риска ОВС среди лиц младше 60 лет с отношением рисков 4,76. Сочетание повышенных показателей липопротеина (а) с коагулопатией (резистентность активированного протеина С, дефицит протеина S, мутация протромбина, наличие антифосфолипидных антител) увеличивает риск ОВС до 9,3 [55].

Сахарный диабет (СД) как один из компонентов метаболического синдрома встречается у 18,6–43,4 % пациентов с ОВС. По результатам метаанализа относительный риск развития ОВС при СД составляет 1,5 с процентным популяционным риском 4,9 % [5, 41]. Противоположные данные о незначимости СД были получены в BMES, в котором распространенность СД у пациентов с ОВС составила 8,6 % в сравнении с 7,7 % у пациентов группы контроля [40]. M. S. Stem с соавторами (2013) считают, что СД без повреждения органов-мишеней не увеличивает риск развития ОВС, но при наличии последних относительный риск ОВЦВС возрастает до 53 % [8]. Встречаемость

СД у пациентов до 50 лет значительно меньше и варьирует от 4,5 до 16,3% [6, 23, 53].

Вопрос о значимости тромбофилий в патогенезе ОВС остается спорным. По данным С. Kuhli-Hattenbach с соавторами (2010), вероятность выявления коагулопатии у молодых пациентов с ОВС при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний и наличии отягощенного тромбоэмболического анамнеза составляет 100%. При этом каждый из перечисленных признаков является независимым фактором риска с относительными рисками в 1,03, 3,09 и 3,30 соответственно [26].

Тромбоцитарные тромбофилии характеризуются повышенной функциональной активностью тромбоцитов, что может привести к их внутрисосудистой агрегации и выделению в кровь биологически активных веществ. У лиц с ОВС нередко выявляется повышенная агрегационная способность тромбоцитов, которая ассоциирована чаще с окклюзией ЦВС, чем с ее ветвями [56].

Плазмокоагуляционные тромбофилии характеризуются гиперкоагуляцией и в большинстве случаев связаны с дефицитом естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С, протеина S. Доказанным фактором риска ОВС в молодом возрасте является так называемая Лейденская мутация, при которой V фактор свертывания нечувствителен к активной форме протеина С. При этом замедляется деградация мутировавшего фактора, стабилизируется протромбиназный комплекс (IV, V, X факторы + фосфолипид), что приводит к увеличению скорости образования фибриногена и гиперкоагуляции. Лейденская мутация встречается у 8–24% пациентов и увеличивает риск развития ОВС в возрасте до 45 лет в 1,5–5,33 раза [28, 57–59].

По данным S. Sinawat с соавторами (2017), I. Karska-Basta с соавторами (2013), дефицит протеина S и C определен у 3–5% пациентов с ОЦВС младше 45 лет [58, 61]. Значительно большая встречаемость была выявлена С. Kuhli-Hattenbach с соавторами (2010), которая расценивает дефицит антикоагулянтов как независимый фактор риска ОВС с отношением рисков 8,7 [26].

Гипергомоцистеинемия — общепризнанный фактор риска системных сосудистых заболеваний, раннего развития и прогрессирования атеросклероза и венозных тромбозов (отношение рисков 2–3). Повышенная концентрация гомоцистеина (ГЦ) оказывает проатерогенный и протромбогенный эффект за счет следующих механизмов — активации V, X, XII факторов, уменьшения активности протеина С и продукции тромбомодулина, гепарин сульфата, ингибирования связывания активатора плазминогена и синтеза простаглицина, увеличения окси-

днативного стресса, а также за счет митогенного эффекта на гладкомышечные клетки артерий, увеличения экспрессии стресс-опосредованных генов и повреждения эндотелия [62–64]. Встречаемость гипергомоцистеинемии при ОВС у лиц молодого и среднего возраста варьирует от 13 до 49%. Высокие показатели ГЦ увеличивают риск развития ОВС в 1,9–8,9 раза, и повышение ГЦ на каждый 1 ммоль/л выше референсных значений увеличивает риск ОВС в 1,14 раза [10, 29, 54, 67–72]. Поскольку концентрация ГЦ находится в зависимости от концентрации витаминов В6 и В12, то их понижение также является фактором риска развития ОВС, даже вне зависимости от уровня ГЦ [73].

Высокий уровень ГЦ не только самостоятельно увеличивает риск ОВС, но и опосредованно за счет повышения концентрации продуктов оксидативного стресса, а именно реактивной субстанции тиобарбитуровой кислоты. Ее увеличение, ассоциированное с повышением ГЦ и снижением общей антиоксидантной способности, в исследовании S. Devi и соавторов (2012) было значимым фактором риска ОВС в молодом возрасте и увеличивало риск развития ОВС в 2,785 раза [67].

Антифосфолипидные антитела — поликлональные иммуноглобулины, связывающиеся с анионными фосфолипидами клеточных мембран и белками коагуляционного каскада. Они, увеличивая продукцию молекул адгезии и тканевых факторов эндотелиальными клетками, тромбосана тромбоцитами, обуславливают гиперкоагуляцию [74]. Антифосфолипидные антитела выявляются в 2–15% случаев ОВС в молодом возрасте и рассматриваются в качестве второй по распространенности тромбофилии, предрасполагающей к ОВС [26, 27, 70, 75]. По данным метаанализа, включавшего 412 пациентов с ОВС и 508 пациентов контрольной группы, риск ОВС, ассоциированный с наличием антикардиолипидных антител, составляет 3,9 [10]. J. Carbone с соавторами (2001) у пациентов с ОВС и антифосфолипидными антителами определили высокую встречаемость антинуклеарных антител, снижение уровня С4 комплемента и наличие циркулирующих иммунных комплексов. Это может являться первичным проявлением антифосфолипидного синдрома или системной красной волчанки с последующим тяжелым повреждением органов-мишеней [76].

### Заключение

Значимость системных факторов риска в патогенезе ОВС во всех возрастных группах определяется тем, что ОВС может быть первым проявлением ранее не диагностированной или недостаточно контролируемой АГ, гиперхолестеринемии или

СД. Общеизвестно, что у пациентов с ОВС риск развития цереброваскулярных состояний и инфаркта миокарда в два раза выше, чем в общей популяции, а причиной 2/3 смертей пациентов с ОВС являются сердечно-сосудистые заболевания [78, 79].

Тесная связь между системными факторами риска и ОВС диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению данной категории больных и исследованию сердечно-сосудистых факторов риска. Обследование должно включать скрининг на АГ, в том числе с выполнением суточного мониторирования АД, оценку уровня глюкозы и гомоцистеина, липидного спектра. При ОВС в молодом возрасте и отсутствии системных факторов риска, отягощенном тромбоэмболическом анамнезе и двухсторонней ОВС обоснованно выполнение типирования системы гемостаза и определение антифосфолипидных антител.

Больные с ОВС независимо от возраста относятся к категории больных офтальмологического профиля, нуждающихся в динамическом наблюдении врачами смежных специальностей (кардиологов, терапевтов). Раннее выявление и коррекция модифицированных факторов риска, к которым относятся АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД) и нарушения системы гемостаза, позволяют не только улучшить качество жизни пациента с ОВС, но и продлить ее, снизив риск развития повторной венозной тромбоэмболии.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

- Rogers S, McIntosh R, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313–319. doi:10.1016/j.ophtha.2009.07.017
- Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1886–1894.
- Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF. Central vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(6): 858–863.
- Тутьцева С. Н. Роль наследственных и приобретенных факторов тромбофилии в патогенезе окклюзий вен сетчатки: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург: ФГБУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; 2014. [Tultseva SN. The role of hereditary and acquired thrombophilic factors in the pathogenesis of retinal vein occlusion. DSc Thesis. SPb: First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; 2014. In Russian].
- O'Mahoney P, Wong D, Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(5):692–699.
- Shahsuvaryan M, Melkonyan A. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13(5):445–452.
- Hayerh S, Zimmerman B, McCarthy M, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):62–77.
- Stem M, Talwar N, Comer G, Stein J. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2013;120(2):362–370. doi:10.1016/j.ophtha.2012.07.080
- Aghamirsalim M, Sorbi R, Naderian M, Cugati S, Shahsuvaryan M, Hashemi M. Management of retinal vein occlusion, who is responsible? *Acta Med Iran*. 2016;54(11):731–736.
- Janssen M, den Heijer M, Cruysberg J, Wollersheim H, Bredie S. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? *J Thromb Haemost*. 2005;93:1021–1026.
- Shin Y, Cho H, Kim J, Bae K, Kang M, Shin J et al. Prevalence and associated factors of retinal vein occlusion in the Korean National Health and Nutritional Examination Survey, 2008–2012. *Medicine*. 2016;95(44):1–8.
- Ponto K, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild P et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1254–1263. doi:10.1111/jth.12982
- Rosa A, Ortega K, Decio Mion J, Nakashima Y. Prevalence of arterial hypertension in branch retinal vein occlusion patients. *Arg Bras Oftalmol*. 2008;71(2):162–166.
- Zhou J, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(4):803–808. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.033
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133–143.
- Yau J, Lee P, Wong T, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008;38(12):904–910. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01720.x
- Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1–5. doi:10.1155/2014/724780
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):28–292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- Drukteinis J, Roman M, Fabsitz R, Lee ET, Best LG, Russell M et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: The Strong Heart Study. *Circulation* 2006;115(2): 221–227
- Recchia F, Carvalho-Recchia C, Hassan T. Clinical course of younger patients with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):317–321.
- Balogh Z, Berta A, Pfliegler G, Nagy V. Bilateral central retinal vein occlusion caused by malignant hypertension in a young patient. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(1):53–55.
- Ahluwalia J, Rao S, Varma S, Gupta A, Bose S, Masih J et al. Thrombophilic risk factors are uncommon in young patients with retinal vein occlusion. *Retina*. 2015;35(4):715–719. doi:10.1097/IAE.0000000000000366
- Lam H, Lahey J, Kearney J, Od R, Lehmer J, Tanaka S. Young patients with branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2010;30(9):1520–1523.
- Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol*. 1993;37(6):393–417

25. Liu Q, Lahey M, Karlen R, Stewart J. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Retina*. 2018;38(6):1175–1179. doi:10.1097/IAE.0000000000001661
26. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach L. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):299–305.
27. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, Khan Z, Wang P. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1377–1384. doi:10.2147/OPHTH.S34627
28. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):925–929. doi:10.1160/TH07-11-0658
29. Wittstrom E. Central retina vein occlusion in younger Swedish adults: case reports and review of the literature. *Open Ophthalmol J*. 2017;11:89–102. doi:10.2174/1874364101711010089
30. Hayreh S, Zimmerman M. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(1):13–22.
31. Hayreh S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Progr Retinal Eye Res*. 2005;24(4):493–519.
32. Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip GY. Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. *Curr Pharm Des*. 2006;12(13):1581–1592.
33. Rubattu S, Pagliaro B, Pierelli G, Santolamazza C, Castro SD, Mennuni S et al. Pathogenesis of target organ damage in hypertension: role of mitochondrial oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):823–839. doi:10.3390/ijms16010823
34. Schulz E, Wenzel P, Münzel T, Daiber A. Mitochondrial redox signaling: Interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(2):308–324.
35. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*. 2010;55(2):319–326. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141275
36. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(1):1–13.
37. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, Barry CJ, Constable IJ, McAllister IL. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105(3):424–427.
38. Christoffersen NLB, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054–62.
39. Kida T, Flammer J, Oku H, Konieczka K, Morishita S, Horie T, Ikeda T. Vasoactivity of retinal veins: a potential involvement of endothelin-1 (ET-1) in the pathogenesis of retinal vein occlusion (RVO). *Exp Eye Res*. 2018;176:207–209. doi:10.1016/j.exer.2018.07.016
40. 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):726–32
41. Di Capua M, Coppola A, Albisinni R, Tufano A, Guida A et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(1):16–22. doi: 10.1007/s11239-009-0388-1.1
42. Ho JD, Liou SW, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):283–90. doi:10.1016/j.ajo.2008.08.006
43. Rothman A, Thomas A, Khan K, Fekrat S. Central retinal vein occlusion in young individuals. *Retina*. 2018;1–8. doi:10.1097/IAE.0000000000002278
44. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: встречаемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (4):7–12. [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4(144):7–12. In Russian].
45. Rao V, Ulrich N, Viera A, Parlin A, Fekrat S, Chavala S. Ambulatory blood pressure patterns in patients with retinal vein occlusion. *Retina*. 2016;36(12):2304–2310.
46. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Титаренко А.И., Руховец А.Г. Суточный профиль артериального давления у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):122–130. [Tultseva SN, Astakhov US, Titarenko AI, Rukhovets AG. 24-hour blood pressure profile in young and middle-aged patients with retinal vein occlusion. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):122–130. In Russian].
47. Park S, Moon S, Lim S, Yoon I, Choi K, Lee H. Diurnal blood pressure variation in the retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2013;54(9):1371–1378.
48. Pesin N, Mandelcorn E, Felfeli T, Ogilvie R, Brent M. The role of occult hypertension in retinal vein occlusions and diabetic retinopathy. *Can Ophthalmol Soc*. 2017;52(1):31–33.
49. Tanano I, Nagaoka T, Sogawa K, Tani T, Omae T, Nakabayashi S et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*. 2013;38(1):114–118. doi:10.3109/02713683.2012.738460
50. Hollo G. Plasma endothelial-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):127–128.
51. Flammer J, Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015;6:1–12. doi:10.1186/s13167-015-0043-1
52. Martinez F, Furio E, Fabia M, Perez A, Gonzalez-Albert V, Rojo-Martinez G et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. *Int J Clin Pract*. 2014;68(7):871–881. doi:10.1111/ijcp.12390
53. Recchia FM, Carvalho-Recchia CA, Hassan TS. Clinical course of younger patients with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):317–321.
54. Kuo J, Lai C, Ong F, Shih C, Yeung L, Chen U et al. Central retinal vein occlusion in a young Chinese population. *Retina*. 2010;30(3):479–484. doi:10.1097/IAE.0b013e3181b9b3a0
55. Kuhli-Hattenbach C, Miesbach W, Luchtenberg M, Kohnen T, Hattenbach L. Elevated lipoprotein (a) levels are an independent risk factor for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica*. 2017;95(2):140–145. doi:10.1111/aos.13228
56. Тульцева С.Н. Тромбофилия как фактор риска развития тромбозов центральной вены сетчатки у лиц молодого возраста. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(1):46–51. [Tultseva SN. Thrombophilia as risk factors for central retinal vein occlusion in young adults. 2008;1(1):46–51. In Russian].
57. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(2):171–175.
58. Karska-Basta I, Kubicka-Trzaska A. Thrombophilia — a risk factor of retinal vein occlusion? *Klin Oczna*. 2013;115(1):29–33
59. Glueck CJ, Wang P, Hutchins R, Petersen MR, Golnik K. Ocular vascular thrombotic events: central retinal vein and central retinal artery occlusions. *Clin Applied Thromb Hemost*. 2008;14(3):286–294.

60. Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(3):163–168.
61. Sinawat S, Bunyavee C, Ratanapakorn T, Sinawat S, Laovirojjanakul W, Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:441–447. doi:10.2147/OPHTH.S128341
62. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B12, and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):1136–1150.
63. Gopinath B, Wang JJ, Flood VM, Burlutsky G, Wong TY, Mitchell P. The associations between blood levels of homocysteine, folate, vitamin B12, and retinal vascular caliber. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):902–909. doi:10.1016/j.ajo.2009.07.018
64. Narayanasamy A, Subramaniam B, Karunakaran C, Ranganathan P, Sivaramakrishnan R, Sharma T et al. Hyperhomocysteinemia and low methionine stress are risk factors for central retinal venous occlusions in an Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):1441–1446.
65. Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2014;14:1471–1447. doi:10.1186/1471-2415-14-147
66. Sottilotto G, Siboni SM, Latella C, Oriana V, Romeo E, Santoro R et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(5):549–553. doi:10.1177/1076029609348644
67. Devi S, Suganeswari G, Sharma T, Thenarasu M, Anayarkanni N. Homocysteine induces oxidative stress in young adult central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1122–1126. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301370
68. Wadani F, Khandekar R, Salim G, Ali M, Ramzi S. Hyperhomocysteinemia is a risk for retinal venous occlusion: A case control study. 2014;62(3):291–294. doi:10/4103/03014738.111213
69. Salaun N, Delyfer MN, Rougier MB, Korobelnik JF. Assessment of risk factors for retinal vein occlusions in patients under 60 years of age. *J Fr Ophthalmol*. 2017;30(9):918–923.
70. Napal J, Neila S, Perez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernandez J. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM*. 2016;109(2):97–102. doi:10.1093/qjmed/hcv088
71. Sartori M, Barbar S, Dona A, Piermarocchi S, Pilotto E, Saggiorato G et al. Risk factors antithrombotic treatment and outcome in retinal vein occlusion: an age-related prospective cohort study. *Eur J Haematol*. 2013;90(5):426–33. doi:10.1111/ejh.12099
72. Sottilotto G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F et al. Role of hyperhomocysteinemia in retinal vascular occlusive disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(1):104–107.
73. Sofi F, Rossella M, Bolli P, Giambene B, Sodi A, Fedi S et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. *Atherosclerosis*. 2008;198(1):223–227.
74. Vine AK. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease. *Compr Ophthalmol Update*. 2003; 4:193–199.
75. Bashshur Z, Taher A, Masri A, Najjar D, Arayssi T, Nouredin B. Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors. *Retina*. 2003;23(4):486–490.
76. Carbone J, Sanchez-Ramon S, Cobo-Soriano R, Seoane E, Aparicio MJ, Ruiz-Tiscar JL. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive retinal vascular disorders. Comparison with inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2437–2441.
77. Werther W, Chu L, Holekamp N, Do D, Rubio R. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2011;122(3):326–331.
78. Li M, Xiaolan H, Huang J, Tan Y, Yang B, Tang Z. Impact of retinal vein occlusion on stroke incidence: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12): pii: e004703. doi:10.1161/JAHA.116.004703

#### Информация об авторах

Астахов Юрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Титаренко Александра Ивановна — аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тульцева Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Астахов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тахтаев Юрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Новиков Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тургель Вадим Алексеевич — клинический ординатор кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

#### Author information

Yuriy S. Astakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandra I. Titarenko, MD, Post-graduate Student, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Svetlana N. Tultseva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sergey Yu. Astakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Yuri V. Takhtaev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sergey A. Novikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vadim A. Turgel, MD, Resident, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.