

## Особенности зрительных нарушений при тромбофилии Лейдена

Е.Э. Иойлева<sup>1,2</sup>А.В. Зиновьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127486, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

### Офтальмология. 2019;16(4):487–493

Наследственные тромбофилии являются общепризнанным важным фактором риска развития системных и локальных тромбоэмболических событий. В статье продемонстрирован случай семейного наследования тромбофилии Лейдена, сопровождающийся развитием зрительных нарушений. Наиболее часто при наследственных тромбофилиях возникают венозные тромбоэмболии, реже встречаются артериальные окклюзии, которые описаны в литературе последних лет лишь как отдельные клинические случаи. Наследственные тромбофилии в европейской популяции в большей степени ассоциированы с наличием протромботической мутации в гене фактора коагуляции V (фактор Лейдена), при этом риск тромбоэмболических осложнений существенно возрастает при гомозиготных формах полиморфизма. Наличие комбинированных мутаций в нескольких факторах коагуляции также приводит к возрастанию риска тромбоэмболий. Следствием лейденской мутации является устойчивость активированного фактора V к расщепляющему действию активированного протеина С, являющегося естественным эндогенным антикоагулянтным белком. Развитие резистентности приводит к замедлению инактивации фактора V и возрастанию количества тромбина. В представленной работе интерес вызывает развитие последовательной билатеральной окклюзии центральной артерии сетчатки (ЦАС) у пациента среднего возраста с гетерозиготной формой тромбофилии Лейдена. Помимо наследственного нарушения системы гемостаза у пациента имелись и кардиоваскулярные факторы риска (гипертоническая болезнь, атеросклероз), что оказало потенцирующий эффект в отношении развития окклюзии. Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования лейденской мутации, была обследована единственная дочь пациента, из офтальмологических нарушений у которой определялись кратковременные эпизоды *amaurosis fugax* на фоне мигренеподобных головных болей. Для верификации диагноза тромбофилии Лейдена обоим пациентам была проведена молекулярно-генетическая диагностика. В настоящее время отсутствуют крупные проспективные исследования, демонстрирующие оптимальный и экономически эффективный подход к выявлению генетических полиморфизмов тромбофилии у пациентов с ретинальными сосудистыми окклюзиями в повседневной клинической практике. В статье обсуждаются возможные дополнительные факторы риска развития тромбоэмболий, меры профилактики манифестных и рецидивирующих сосудистых окклюзий у пациентов с наследственными нарушениями системы свертывания крови и их родственников.

**Ключевые слова:** тромбофилия, фактор Лейдена, тромбоз центральной вены сетчатки, окклюзия центральной артерии сетчатки, передняя ишемическая нейропатия, *amaurosis fugax*

**Для цитирования:** Иойлева Е.Э., Зиновьева А.В. Особенности зрительных нарушений при тромбофилии Лейдена. *Офтальмология*. 2019;16(4):487–493. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-487-493>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Clinical Features of Visual Disturbances in Leiden Thrombophilia

E.E. Ioyleva<sup>1,2</sup>, A.V. Zinov'eva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Delegatskaya str., 20, build. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2019;16(4):487–493**

The hereditary thrombophilias is a well-recognized important risk factor for a systemic and local thromboembolic events development. The case of Leiden thrombophilia family inheritance concomitant by the visual disturbances development are shown in this article. Most commonly in hereditary thrombophilias, venous thrombembolias occur, arterial occlusions which have been reported in the recent literature only as individual clinical cases occur more rarely. In the European population hereditary thrombophilias are associated with a prothrombotic mutation in the coagulation factor V gene (Leiden factor) in a greater degree; herewith the risk of thrombotic complications is increasing significantly in homozygous polymorphism forms. Presence of combined mutations in several clotting factors also leads to risk of thrombembolias increase. Consequence of the Leiden mutation is a V activator resistance to the resolving action of the activated protein C which is a natural endogenous anticoagulant protein. Resistance development leads to a deceleration of V factor inactivation and to increasing of the thrombin amount. In the work presented here, development of the consistent bilateral occlusion of the central retinal artery (CRA) in a middle-aged patient with a heterozygous form of Leiden thrombophilia is the subject of interest. Along with the hereditary hemostatic system abnormality, the patient also had cardiovascular risk factors (hypertensive disease, atherosclerosis) which had a potentiating effect on the occlusion development. Taking into account the autosomal dominant nature of the Leiden mutation inheritance, the patient's only daughter was examined; brief episodes of *amaurosis fugax* against the background of headaches similar to migraine were detected due to ophthalmological abnormalities. For verification of the Leiden thrombophilia diagnosis, both patients underwent molecular genetic diagnostics. Currently there are no large prospective studies showing the optimal and economically viable approach for identification of thrombophilia genetic polymorphisms in patients with retinal vascular occlusions in daily clinical experience. Possible additional risk factors for thrombembolias development, prevention services for manifest and recurrent vascular occlusions in patients with hereditary blood coagulation system abnormalities and their relatives are discussed in this article.

**Keywords:** thrombophilia, Leiden factor, thrombosis of the central retinal vein, occlusion of the central retinal artery, anterior ischemic neuropathy, *amaurosis fugax*

**For citation:** Ioyleva E.E., Zinov'eva A.V. Clinical Features of Visual Disturbances in Leiden Thrombophilia. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(4):487–493. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-487-493>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Общепризнанно, что развитие ретинальных сосудистых окклюзий имеет многофакторный характер. Наиболее значимыми в патогенезе ретинальных окклюзий являются сердечно-сосудистые факторы риска, такие как гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, сахарный диабет, атеросклероз и курение [1, 2]. Однако в ряде случаев возникновение ретинальных окклюзий нельзя объяснить наличием кардиоваскулярных факторов риска, в особенности у пациентов молодого возраста, в связи с этим внимание исследователей в последние годы было направлено на изучение патофизиологической роли аномалий системы свертывания крови в развитии глазных тромботических событий [3, 4].

Тромбофилии представляют группу наследственных заболеваний, связанных с повышенным риском развития тромбозов [5]. Наиболее частой причиной тромбофилии является точечная мутация гена F5, известного как фактор Лейдена, которая встречается у 5 % белого населения [6]. В случае семейной тромбофилии мутации в факторе Лейдена обнаруживаются до 50 % случаев [7].

Причиной возникновения мутации в гене F5 служит аминокислотная замена гуанина на аденин в нуклеотиде 1691 гена F5, результатом этого является резистентность прокоагулянтного фактора V к действию активированного протеина С (АПС), обладающего антикоагулянтной активностью, что приводит к замедлению инактивации фактора V и увеличению генерации тромбина [7]. Более 90 % случаев устойчивости к АПС обусловлены наличием точечной мутации в гене фактора V [8]. Мутация в гене F5 наследуется по аутосомно-доминантному типу [9]. Известно, что риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у гетерозигот увеличивается в 7 раз, а у гомозигот — в 20 [10]. Риск системного тромбоза при тромбофилии возрастает при дополнительном воздействии приобретенных протромботических факторов риска, включающих прием гормональных препаратов (эстрогена и тестостерона), беременность, оперативные вмешательства, длительную иммобилизацию и курение [5].

Основным клиническим проявлением тромбофилии Лейдена является развитие ВТЭ, наиболее часто поражающей глубокие вены нижних конечностей. Тромбозы

Е.Э. Иойлева, А.В. Зиновьева

в системе церебральных, ретинальных, печеночных, яичниковых и почечных вен встречаются реже [7]. В отношении артериальных окклюзий при тромбофилии Лейдена получены противоречивые данные, в настоящее время неизвестен риск их возникновения у гомо- и гетерозигот с мутацией Лейдена в связи с малой выборкой пациентов, включаемых в исследования [7]. Однако в ряде работ получены убедительные сведения об увеличении риска развития ишемического инсульта и острой ишемии миокарда при комбинации мутации Лейдена хотя бы с одним сердечно-сосудистым фактором риска [11–13].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В рамках данной работы были обследованы два пациента — отец 58 лет и дочь 32 лет. Было проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, пневмотонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия). Фоторегистрацию изображений глазного дна выполняли с использованием аппарата Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec, США). Дополнительно была выполнена спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) с помощью аппарата RTVue XR Avanti (Optovue, США). Сканирование макулярной области осуществляли по протоколу Line, сканирование области ДЗН — по протоколу исследования параметров головки зрительного нерва (ONH). В протоколе ONH анализировали толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) по секторам. Помимо офтальмологического обследования пациентам проводили гемостазиологическое исследование (протромбин, аЧТВ, МНО, фибриноген, антитромбин III, D-димер, пламиноген, протеин С, протеин S, резистентность к АПС) и молекулярно-генетическое исследование полиморфизма с.1601G>A гена F5 («мутация Лейдена»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2017 году в МНТК МГ был обследован пациент 58 лет с жалобами на снижение зрения и сужение полей зрения обоих глаз. Из анамнеза известно, что 8 месяцев назад у пациента внезапно возникли жалобы на резкое безболезненное снижение зрения левого глаза, а также на головную боль и повышение артериального давления до 220/110 мм рт. ст. Пациент отмечает, что ранее возникало проходящее нарушение зрения обоих глаз в виде «дымки», «тумана» на фоне головных болей, проходящее самостоятельно в течение нескольких минут. Пациент был доставлен в неврологическое отделение больницы по месту жительства с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При обследовании врачом-неврологом изменений неврологического статуса не выявлено. При консультации пациента врачом-офтальмологом был поставлен диагноз окклюзии центральной артерии сетчатки (ЦАС) левого глаза, пациент был переведен в офтальмологическое отделение.

Острота зрения OD составила 0,7 н/к, OS — 0,01 н/к ex. При офтальмоскопии OS определялся бледный ишемический отек сетчатки, симптом «вишневой косточки», внутриглазное давление (ВГД) OD — 18 мм рт. ст., OS — 16 мм рт. ст. При лабораторных исследованиях в общем анализе крови показатели были в пределах референсных значений. При анализе коагулограммы (протромбин, аЧТВ, МНО) изменений не выявлено, в липидном профиле — гиперхолестеринемия (7,2 ммоль/л). По данным эхокардиографии определялась гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклерозирование корня аорты и створок клапанов. При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга перивентрикулярно и в области базальных ядер определялись глиозные очаги, соответствующие областям перенесенных лакунарных инсультов. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга данных за наличие свежих очаговых и объемных изменений вещества головного мозга и по ходу оболочечных пространств получено не было, отмечались последствия лакунарных инсультов перивентрикулярной области. По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) был выявлен атеросклероз БЦА: циркулярные атеросклеротические бляшки в устье внутренней сонной артерии слева — 48 %, справа — 25 %, в области бифуркации общей сонной артерии — 35 %. Пациент был консультирован врачом-терапевтом: назначены гипотензивные препараты для коррекции артериальной гипертензии, гиполипидемические средства по поводу гиперхолестеринемии. В стационаре применяли местную гормональную и гипотензивную терапию, внутривенные инфузии пентоксифиллина. При выписке пациент не отметил улучшения зрения левого глаза. Через 1 месяц у пациента произошло резкое безболезненное снижение зрения на правом глазу, он вновь был доставлен в офтальмологическое отделение больницы по месту жительства. По данным выписки пациент был госпитализирован с диагнозом окклюзия ЦАС правого глаза. Острота зрения OD составила — pr. luc. c., OS — 0,01 н/к ex, ВГД: OD — 15 мм рт. ст., OS — 16 мм рт. ст. Пациенту вновь была проведена местная гипотензивная и гормональная, сосудистая и ноотропная терапия, по итогам которой пациент отметил незначительное улучшение зрения на OD. Острота зрения OD при выписке пациента составила 0,01 н/к ex.

При обращении пациента в МНТК МГ острота зрения составляла OU — 0,01 н/к ex. ВГД OU — 16 мм рт. ст. При биомикроскопии: оба глаза спокойны, конъюнктивы бледно-розовая, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, факосклероз. При офтальмоскопии обоих глаз: ДЗН с бледным оттенком, границы четкие, артерии резко сужены, запустевшие, в макулярной области — отсутствие рефлекса. При периметрии: абсолютная центральная скотома, концентрическое сужение поля зрения обоих глаз. При проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) макулярной зоны

OU отмечалось сглаживание фовеальной депрессии, резкое истончение внутренних слоев сетчатки (рис. 1, 2). По данным ОКТ ДЗН OU — истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки во всех секторах. Таким образом, при обследовании пациента на OU определялась атрофия зрительного нерва как исход окклюзии ЦАС.

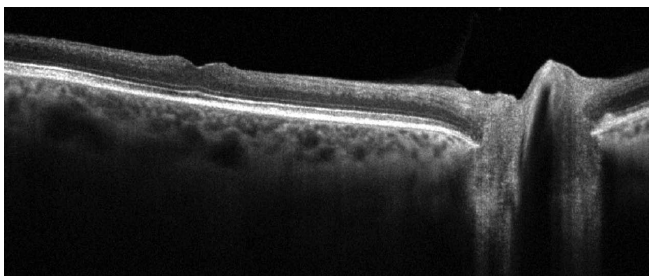
При анализе данных обследований пациента было отмечено наличие множественных сосудистых поражений ишемического характера в системе церебрального кровоснабжения у пациента среднего возраста, быстрое последовательное поражение обоих глаз, отсутствие изменений скрининговой коагулограммы (протромбин, аЧТВ, МНО), в связи с этим была заподозрена наследственная форма тромбофилии и выполнена расширенная гемостазиограмма (протромбин, аЧТВ, МНО, фибриноген, антитромбин III, D-димер, плазминоген, протеин С, протеин S, резистентность к АПС) для детальной оценки системы свертывания крови. В результате исследования резистентности к АПС было выявлено снижение индекса резистентности < 2. Учитывая, что подавляющее большинство случаев устойчивости к АПС связано с наличием мутации в гене F5 [8], для верификации тромбофилии Лейдена было выполнено молекулярное генетическое исследование. Результаты ДНК-анализа показали, что пациент гетерозиготен по коагуляционному фактору V (G1691A; Arg506Gln), что предрасполагало к генетически унаследованному нарушению свертывания крови. Пациенту была рекомендована консультация гематолога и генетика. При консультации гематолога пациенту был назначен постоянный прием антиагрегантного препарата из группы блокаторов гликопротеиновых рецепторов (Пв/Ша) тромбоцитов.

Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования заболевания, целесообразно проводить обследование членов семьи пациентов с тромбофилией Лейдена. В рамках данной работы была обследована единственная дочь пациента 32 лет на предмет выявления офтальмологических нарушений. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время не может забеременеть, наблюдалась у акушера-гинеколога по месту жительства с диагнозом трубно-перитонеального бес-

плодия, при этом исследования системы гемостаза не проводились. Из жалоб женщина отмечает кратковременное преходящее ухудшение зрения в виде затуманивания на фоне головных болей. Острота зрения OU — 1,0. При биомикроскопии: оба глаза спокойны, конъюнктива бледно-розовая, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, хрусталик прозрачен, розовый рефлекс с глазного дна. При офтальмоскопии обоих глаз: ДЗН розовый, границы четкие, соотношение калибра артерии : вены = 1 : 3, макулярная область в пределах возрастной нормы. При проведении ОКТ макулярной зоны — слои сетчатки дифференцированы, профиль центральной ямки сохранен. При проведении ОКТ ДЗН обоих глаз — морфометрические параметры ДЗН в пределах референсных значений. Результаты ДНК-анализа показали, что пациентка, как и ее отец, гетерозиготна по коагуляционному фактору V (G1691A; Arg506Gln). Пациентка была проинформирована о возрастании риска тромбозов во время беременности, необходимости консультации гемостазиолога перед планированием беременности, а также о потенцирующих факторах риска тромбоэмболий (курение, гормональная терапия, длительная иммобилизация).

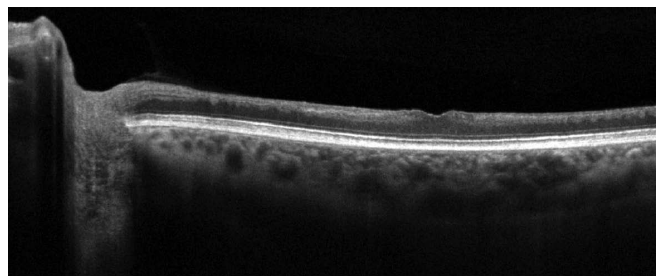
## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что наличие нарушений в системе коагуляционных факторов в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска ассоциировано с повышенной частотой ретинальных сосудистых окклюзий (так называемый синергический эффект) [20]. В представленном случае у пациента, помимо тромбофилии Лейдена, присутствовала неконтролируемая гипертоническая болезнь высокой степени и атеросклероз, что оказало потенцирующий эффект на развитие билатеральной окклюзии ЦАС. Помимо тромбозов в системе ветвей глазной артерии у пациента имелись ишемические нарушения в системе церебрального кровообращения, о чем свидетельствует наличие многочисленных очагов глиоза в веществе головного мозга, визуализируемых по данным МРТ и КТ. Наличие множественных рецидивирующих тромбоэмболий позволило предположить у пациента наличие



**Рис. 1.** ОКТ макулярной зоны правого глаза в режиме Line на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, CLIA)

**Fig. 1.** OCT of the right eye macular zone in the "Line" mode performed on the "RTVue XR Avanti" (Optovue, USA) apparatus



**Рис. 2.** ОКТ макулярной зоны левого глаза в режиме Line на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, CLIA)

**Fig. 2.** OCT of the left eye macular zone in the "Line" mode performed on the "RTVue XR Avanti" (Optovue, USA) apparatus

тромбофилии, что было подтверждено при молекулярно-генетическом тестировании. Безусловно, данные о наличии отягощенной семейной наследственности по тромбофилии также должны учитываться при постановке диагноза. Так, в представленном случае в семье гены полиморфизма тромбофилии были выявлены у дочери пациента.

В литературе за последние годы были описаны единичные случаи артериальной окклюзии на фоне тромбофилии Лейдена, как с наличием, так и отсутствием потенцирующих факторов риска [10–13,15–19]. В настоящее время отсутствуют крупные исследования по определению рисков и вероятности развития нарушений артериального кровообращения у таких пациентов.

Многочисленные исследования продемонстрировали значительное увеличение распространенности тромбофилии Лейдена у пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей [5], в частности, по данным Larson и соавт., у 26 % пациентов в возрасте до 50 лет причиной окклюзии центральной вены сетчатки послужило наличие мутации в факторе V [14]. Реже встречается окклюзия центральной артерии сетчатки и ее ветвей. Так, в ряде клинических случаев было показано, что данное состояние ассоциировано с наличием комбинированных мутаций в тромбогенных факторах [10, 15]. Однако R. Таууапирог и соавт. описывали случай окклюзии ветви центральной артерии сетчатки у молодой женщины, гетерозиготной только по тромбофилии Лейдена [16]. A. Bessero также сообщил о двух пациентах, имевших мутацию только в факторе Лейдена, с дефектами поля зрения, развившимися вследствие артериальной окклюзии [17]. В литературе были описаны случаи транзиторных эпизодов потери зрения у пациентов с гиперкоагуляционным статусом при тромбофилии Лейдена, являющихся следствием нарушения кровообращения в системе ветвей глазной или задней мозговой артерии и приводящим к развитию ретинальной или корковой ишемии [18]. Наиболее часто эпизоды *amaurosis fugax* возникали на фоне мигренеподобных головных болей, а также при отмене антикоагулянтных препаратов пациентами [18]. C. Cursiefen и соавт. сообщили о случае возникновения билатеральных рецидивирующих инфарктов головки зрительного нерва, ассоциированных с одновременной тромбогенной мутацией фактора V и фактора II [19]. Были зарегистрированы множественные случаи развития неартериитной передней ишемической нейропатии при тромбофилии Лейдена [20]. В исследовании V. Nagy и соавт. показано, что у пациентов с тромбофилией Лейдена значительно повышен риск развития передней ишемической нейропатии: у 24 % пациентов с передней ишемической нейропатией определялась резистентность к АПС по сравнению с 5,9 % пациентов в контрольной группе [8].

При предположении у пациента тромбофилии Лейдена диагностика заболевания включает анализ

резистентности к АПС и определение генетического маркера — ДНК-анализа гена F5 для идентификации мутации Лейдена и поиска специфической замены гуанина на аденин в нуклеотиде 1691 [7]. Анализ резистентности к АПС включает определение аЧТВ в плазме при наличии и отсутствии стандартизированного количества экзогенного АПС. Анализ основывается на следующем принципе: при добавлении в нормальную плазму АПС инактивирует факторы Va и VIIa, что замедляет коагуляцию и продлевает аЧТВ. Фенотип, устойчивый к АПС, характеризуется минимальным продлением аЧТВ в ответ на АПС и, соответственно, низким соотношением [7]. Чувствительность данного анализа составляет 85 %, специфичность — 90 %. Однако к этому исследованию можно приступать не ранее чем через 2 недели после завершения антикоагулянтной терапии тромбоза [21]. В случае получения пациентом антикоагулянтной терапии можно использовать модифицированный анализ резистентности к АПС, основанный на предварительном добавлении к используемой тест-системе плазмы с дефицитом фактора V, что приводит к нормализации факторов, влияющих на соотношение резистентности АПС (белок S и другие факторы свертывания, зависящие от витамина K) [7]. Модифицированный анализ имеет чувствительность и специфичность, приближающуюся к 100 % [22]. Стоит отметить, что проведение молекулярно-генетического тестирования будет достоверно даже при приеме варфарина или гепарина в течение всего острого эпизода тромбоза. Проведение ДНК-анализа рекомендуется у пациентов с повышенным титром волчаночных антител, пролонгированным исходным уровнем аЧТВ, а также с низкими или пограничными значениями резистентности АПС. При обследовании родственников пациента с тромбофилией Лейдена для подтверждения диагноза также рекомендуется выполнение молекулярно-генетического тестирования [23].

Тромбофилии остаются сложным заболеванием в диагностике, так как основным их клиническим проявлением является развитие тромбоэмболий. К сожалению, в настоящее время общепринятых рекомендаций для проведения диагностических исследований с целью выявления возможных причин тромбообразования не существует. Согласно экспертному литературному обзору R.D. Press и соавт. по диагностике и управлению тромбофилией, тестирование для определения лейденской мутации рекомендуется выполнять при наличии у пациента одного из следующих критериев: рецидивирующей ВТЭ; манифестной ВТЭ в возрасте до 50 лет; ВТЭ в любом возрасте при отсутствии провоцирующих факторов риска; первой ВТЭ в атипичном анатомическом участке (например, в системе церебральных вен, брыжеечной, портальной или печеночной вене); первой ВТЭ, связанной с беременностью, послеродовым периодом или необъяснимым прерыванием беременности во втором или третьем семестре; ВТЭ на фоне приема

оральных контрацептивных средств или заместительной гормональной терапии [24]. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что продолжительность и интенсивность антиагрегантной или антикоагулянтной терапии в лечении ВТЭ у пациентов с тромбофилией Лейдена должна отличаться от терапии ВТЭ другой этиологии [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая большое количество возможных глазных проявлений, связанных с наследованием лейденской мутации, таких как тромбоз вен и окклюзия артерий сетчатки, развитие передней ишемической нейропатии, транзиторные эпизоды потери зрения, для врача-офтальмолога при обследовании таких пациентов важным становится предположение о рассмотрении представленных нарушений как манифестных тромботических событий, возможно, сопряженных с наличием тромбофилии, особенно если такие нарушения сочетаются с клиническими критериями, представленными выше. Большое значение имеет обследование членов семей

пациентов с наследственными нарушениями системы свертывания крови без соматического отягощения и при отсутствии тромбозов в связи с необходимостью раннего начала антиагрегантной или антикоагулянтной терапии в случае развития тромбоэмболий. Ведение пациентов с тромбофилиями предполагает обследование и наблюдение различными специалистами для тщательного выявления и мониторинга сердечно-сосудистых факторов риска. Ранняя идентификация тромбофильного состояния у пациента и его ближайших родственников помогает исключить возможные тромбогенные факторы риска, способствующие развитию локальных и системных тромбоэмболий (прием оральных контрацептивов, применение гормональной заместительной терапии, длительные авиаперелеты, хирургические вмешательства), а также обеспечить тщательный мониторинг таких пациентов в период беременности.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Иойлева Е.Э. — идея и концепция публикации, редактирование;  
Зиновьева А.В. — сбор и обработка материала, написание текста.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schockman S., Glueck C.J., Hutchins R.K., Patel J., Shah P., Wang P. Diagnostic ramifications of ocular vascular occlusion as a first thrombotic event associated with factor V Leiden and prothrombin gene heterozygosity. *Clinical Ophthalmology*. 2015;9:591–600. DOI: 10.2147/OPTH.S80714
- Nagy V., Takacs L., Steiber Z., Pfliegler G., Berta A. Thrombophilic screening in retinal artery occlusion patients. *Clinical Ophthalmology*. 2008;2(3):557–561.
- Pianka P., Almog Y., Man O., Goldstein M., Sela B.A., Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1588–1592. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00181-0
- Salomon O., Huna-Baron R., Moisseiev J., Rosenberg N., Rubovitz A., Steinberg D.M., Davidson J., Sela B.A., Seligsohn U. Thrombophilia as a cause for central and branch retinal artery occlusion in patients without an apparent embolic source. *Eye*. 2001;15(4):511–514. DOI: 10.1038/eye.2001.164
- Murin S., Marelich G.P., Arroliga A.C., Matthay R.A. Hereditary Thrombophilia and Venous Thromboembolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(5):1369–1373. DOI: 10.1164/ajrccm.158.5.9712022
- De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1998;24(4):367–379. DOI: 10.1055/s-2007-996025
- Kujovich J.L. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics IN Medicine*. 2011;13:1–16. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2
- Nagy V., Facska A., Takacs L., Balazs E., Berta A., Balogh I., Edes I., Czurgiga I., Pfliegler G. Activated protein C resistance in anterior ischaemic optic Neuropathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2004;82:140–143. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00226.x
- Gottlieb J.L., Blice J.P., Mestichelli B., Konkle B.A., Benson W.E. Activated Protein C Resistance, Factor V Leiden, and Central Retinal Vein Occlusion in Young Adults. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(5):577–579. DOI: 10.1001/archoph.116.5.577
- Dhar-Munshi S., Ayliffe W.H., Jayne D. Branch Retinal Arteriolar Occlusion Associated with Familial Factor V Leiden Polymorphism and Positive Rheumatoid Factor. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(7):978–979.
- Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M., Beverly R.K., Psaty B.M., Longstreth W.T. Jr, Raghunathan T.E., Koepsell T.D., Reitsma P.H. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997;89:2817–2821.
- Mannucci P.M. Fine particulate: it matters. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8:659–661. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03804.x
- Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N., et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19:1751–1756.
- Backhouse O., Parapia L., Mahomed I., Lee D. Familial thrombophilia and retinal vein occlusion. *Eye*. 2000;14:13–17. DOI: 10.1038/eye.2000.4
- Talman T., Scharf J., Meyer E., Lanir N., Miller B., Brenner B. Retinal arterial occlusion in a child with factor V Leiden and thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase mutations. *American Journal of Ophthalmology*. 1997;124(5):689–691.
- Tayyanipour R., Pulido J.S., Postel E.A., Lipkowitz J.L., Pisciotto A., Braza E. Arterial vascular occlusion associated with factor V Leiden gene mutation. *Retina*. 1998;18:376–377.
- Bessero A.C., Borruat F.X. Visual dysfunction and arterial occlusion: is there an association with factor V Leiden mutation? Four case reports. *Journal Francais D'Ophthalmologie*. 2006;29:43–46.
- Frye R.E. Transient Visual Loss Associated with the Factor V Leiden Mutation. *North American Journal of Medicine and Science*. 2017;10(2):61–64. DOI: 10.7156/najms.2017.1002061
- Cursiefen C., Schonherr U., Schwender S., Grossmann R. Recurrent optic nerve headinfarctions associated with combined factor V Leiden- and factor II:G20210A-mutation. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77:625–627.
- Lorca-Barchin J., Medrano-Martinez V., Francés-Pont I., Fernández-Izquierdo S., Mallada-Frechin J., Piqueras-Rodríguez L. Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Factor V Leiden. *Journal of Neurological Disorders*. 2015;2(3):303.
- Пизова Н.В., Степанова М.В. Тромбофилии, связанные с резистентностью к активированному протеину С: генетические полиморфизмы и инсульт. *Неврологический журнал*. 2012;6:4–11. [Pizova N.V., Stepanova M.V. Thrombophilia associated with resistance to activated protein C: genetic polymorphisms and stroke. *Neurological Journal = Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;6:4–11 (In Russ.)]
- Kapotiis S., Quehenberger P., Jilma B., Handler S., Pabinger-Fasching I., Mannhalter C., Speiser W. Improved characteristics of aPC-resistance assay: Coatest aPC resistance by predilution of samples with factor V deficient plasma. *American Journal of Clinical Pathology*. 1996;106:588–593. DOI: 10.1093/ajcp/106.5.588
- Grody W.W., Griffin J.H., Taylor A.K., Korf B.R., Heit J.A. Factor V Leiden Working Group. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genetics in Medicine*. 2001;3:139–148. DOI: 10.1097/00125817-200103000-00009
- Press R.D., Bauer K.A., Kujovich J.L., Heit J.A. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2002;126(11):1304–1318. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<1304:CUOFVL>2.0.CO;2

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Иойлева Елена Эдуардовна  
доктор медицинских наук, ученый секретарь, профессор кафедры глазных болезней Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Зиновьева Александра Витальевна  
ординатор  
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

**ABOUT THE AUTHORS**

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Ioyleva Elena E.  
MD, PhD, professor  
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation  
Delegatskaya str., 20, build. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Zinov'eva Aleksandra V.  
resident  
Delegatskaya str., 20, build. 1, Moscow, 127473, Russian Federation