

Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы

Нурешева Н. И.¹Трубилин В. Н.¹Иртегова Е. Ю.¹Ясаманова А. Н.²

¹ Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Городская клиническая больница № 1), Ленинский проспект, 8/8, Москва, 119049, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2015; 12 (3): 54–62

Цель: исследование параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Пациенты и методы: офтальмологическое обследование, исследование параметров спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и уровня фактора Виллебранда в плазме крови выполнено у 67 пациентов с открытоугольной глаукомой повышенного давления (ГПД), у 41 – с глаукомой нормального давления (ГНД) и у 38 соматически здоровых лиц контрольной группы. Период наблюдения составил 36 месяцев.

Результаты показали повышение агрегации тромбоцитов при глаукоме (индуцированная агрегация на адреналин при ГПД была повышена до $63,34\% \pm 20,42\%$, $p = 0,043$, при ГНД – до $62,35\% \pm 11,53\%$, $p = 0,047$, по сравнению с группой контроля – $49,71\% \pm 15,96\%$; агрегация на ристоцетин при ГПД составляла $79,45\% \pm 28,63\%$, $p = 0,015$, при ГНД – $68,98\% \pm 12,42\%$, $p = 0,022$, и в группе контроля – $53,56\% \pm 8,80\%$, соответственно), а также повышение уровня фактора Виллебранда (фВ) при ГПД (до $113,25\% \pm 24,31\%$, $p = 0,009$) и при ГНД (до $106,85\% \pm 21,02\%$, $p = 0,012$) по сравнению с группой контроля ($93,86\% \pm 17,13\%$). У пациентов с нормальным уровнем фВ не было выявлено прогрессирования ГОН за период наблюдения. У пациентов с компенсированным на фоне лечения уровнем фВ определено достоверное улучшение индекса MD через 6 мес. (с $-4,916 \pm 5,121$ до $-4,103 \pm 4,658$, $p = 0,037$), в другие сроки не было выявлено достоверных различий в показателях. У пациентов с повышенным уровнем фВ выявлены достоверные изменения показателей через 36 мес.: снижение индекса MD (с $-4,616 \text{dV} \pm 8,426$ до $-5,974 \text{dV} \pm 8,852$, $p = 0,042$), увеличение cup/disk ratio (с $0,59 \pm 0,21$ до $0,66 \pm 0,24$, $p = 0,041$); уменьшение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки по данным НРТ и ОСТ (с $0,21 \pm 0,09$ мкм до $0,17 \pm 0,08$ мкм, $p = 0,04$; с $74,37 \pm 15,34$ мкм до $69,44 \pm 15,12$ мкм, $p = 0,04$, соответственно). **Заключение:** нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза способствует прогрессированию ПОУГ, а его коррекция может быть полезной в лечении глаукомы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, эндотелиальная дисфункция, тромбоцитарный гемостаз.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

ENGLISH

Violation of the vascular platelet hemostasis as a risk factor of primary open-angle glaucoma progression

Hurysheva N. I.¹, Trubilin V. N.¹, Irtegorova E. Yu.¹, Yasamanova A. N.²

¹ The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital 15 Gamalei st., No. 86, Moscow, 123098, Russian Federation; ² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Clinical Hospital, 8/8 Leninskiy av., No. 1, Moscow, 119049, Russian Federation.

SUMMARY

Purpose: to study the vascular platelet hemostasis parameters in primary open-angle glaucoma (POAG). **Patients and methods:** ophthalmic examination, plasma level of spontaneous and induced platelet aggregation and von Willebrand factor (vWF) were performed in 67 patients with high pressure glaucoma (HPG), 41 patients had normal tension glaucoma (NTG) and 38 were in control group. Period of study was 36 months. The statistical analysis included standard methods of variation statistics. The threshold P value for statistical significance was 0.05. **Results:** platelet aggregation was increased in glaucoma (adrenalin-induced aggregation in HPG was 63,34%±20,42%, p = 0,043, in NTG 62,35%±11,53%, p = 0,047, in comparison with control group – 49,71%±15,96%; ristocetin-induced aggregation in HPG was 79,45%±28,63%, p = 0,015, in NTG 68,98%±12,42%, p = 0,022, and in control group 53,56%±8,80% accordingly); the mean level of vWF was increased in HPG (113,25%±24,31%, p = 0,009) and NTG (106,85%±21,02%, p = 0,012) in comparison with control group (93,86%±17,13%). Patients with normal level of vWF did not have a progression of glaucoma optical neuropathy. Patients with normalized level of vWF under treatment had significant improvement of MD in 6 months (from -4,916±5,121 to -4,103±4,658, p = 0,037) and were stable in the further follow up period. Patients with increased level of vWF had deterioration of MD in 36 months (from -4,616dB±8,426 dB to -5,974dB±8,852 dB, p = 0,042), increase of cup/disk ratio (from 0,59±0,21 to 0,66±0,24, p = 0,041) and thinning of average RNFL according to HRT and OCT (from 0,21±0,09 μm to 0,17±0,08 μm, p = 0,04; from 74,37±15,34 μm to 69,44±15,12 μm, p = 0,04). **Conclusion.** The obtained results indicate the importance of the vascular platelet hemostasis in POAG pathogenesis and the perspectives of its correction in glaucoma treatment.

Key words: primary open-angle glaucoma, endothelial dysfunction, platelet hemostasis.

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

There is no conflict of interests.

Ophthalmology in Russia. 2015; 12 (3): 54–62

Важную роль в развитии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) играет недостаточное кровоснабжение сетчатки и зрительно-го нерва вследствие нарушений глазной гемоперфузии [1-4]. Возможной причиной изменений внутрисудистой микроциркуляции является нарушение функционирования системы гемостаза, в частности, патологии сосудисто-тромбоцитарной реакции, или «первичного гемостаза». Усиленное тромбообразование и вазоспазм могут развиваться на фоне дисфункции сосудистого эндотелия. В свою очередь, дисфункция эндотелия может провоцировать ангиоспазм и/или тромбоз сосудов. Одним из важных факторов, обеспечивающих первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, является фактор Виллебранда, способствующий адгезии и агрегации тромбоцитов [5, 6]. Данные о состоянии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при ПОУГ немногочисленны и противоречивы. В некоторых работах было показано повышение агрегации тромбоцитов и вязкости крови при глаукоме [7-21]. В результате других исследований не было обнаружено статистически достоверных изменений коагуляционных свойств крови [20, 22, 23].

Цель: исследование параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 108 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ): 67 пациентов — с глаукомой повышенного давления (ГПД) и 41 пациент — с глаукомой нормального давления (ГНД). Из них

34 мужчины и 74 женщины в возрасте от 46 до 78 лет (средний возраст 67±8,6 лет). Критериями исключения являлись: наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений кровообращения в анамнезе. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах и не получавшие системных препаратов, влияющих на тромбоцитарный гемостаз и уровень АД. Исходные морфо-функциональные показатели не отличались в сравниваемых группах больных. Местную гипотензивную терапию проводили в виде инстилляций латанопроста.

Контрольная группа включала 38 соматически здоровых лиц (14 мужчин и 24 женщины) без офтальмопатологии, кроме начальной катаракты. Средний возраст — 61,2±7,8 лет (от 45 до 74 лет). Из группы контроля были исключены лица, имеющие в анамнезе признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, болезнь Рейно, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония). Группы были сопоставимы по возрасту (p = 0,86) и полу (p = 0,58).

У больных глаукомой для исследования выбирали глаз с более выраженным проявлением глаукомного поражения по результатам компьютерной периметрии, лазерной сканирующей офтальмоскопии и оптической когерентной томографии; у лиц контрольной группы — правый глаз.

Всем пациентам проводили офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, тонометрию

Таблица 1. Сравнение средних показателей тромбоцитарного гемостаза по группам.

Table 1. Comparison of platelet hemostasis mean values in groups.

Показатели Parameters	ГНД NTG	ГПД HPG	контроль control	Референтные значения Reference values
CAT (OP), % SPT (OD), %	2,43±2,22	2,22±2,19	1,87±1,51	до 2%
CAT (R), мкм SPT (R), mkm	1,59±0,55	1,62±0,84	1,31±0,57	до 1,5 мкм
ИАТ адреналин (OP), % IPA adrenalin (OD), %	62,35±11,53 *p = 0,047	63,34±20,42 *p = 0,043	49,71±15,96	45-55%
ИАТ адреналин (R), мкм IPA adrenalin (R), mkm	5,19±1,40	5,15±1,56	3,94±1,02	3,5-5,5 мкм
ИАТ ристоцетин (OP), % IPA ristocetin (OD), %	68,98±12,42** *p = 0,022	79,45±28,63** *p = 0,015	53,56±8,80	50-60%
ИАТ ристоцетин (R), мкм IPA ristocetin (R), mkm	4,89±1,16	4,94±1,50	4,37±0,73	3,5-5,5 мкм

CAT — спонтанная агрегация тромбоцитов, ИАТ — индуцированная агрегация тромбоцитов (на адреналин и ристоцетин), ОП — оптическая плотность плазмы, R — размер тромбоцитарных агрегатов; *различия показателей групп ГНД, ГПД по сравнению с контролем; **различия показателей между группами ГНД и ГПД (p = 0,042); SPT — spontaneous platelet aggregation, IPA — induced platelet aggregation (with adrenalin and ristocetin), OD — optical density of plasma, R — radius of platelet aggregates.

по Маклакову и с помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert), биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию, офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, стандартную автоматизированную периметрию (САП) Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard, конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию HRT II (Heidelberg Engineering), оптическую когерентную томографию (Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) и OCT RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA)).

ГНД диагностировали пациентам, у которых выявлялись признаки ГОН, подтвержденные данными офтальмоскопии, методами визуализации ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки, а также результатами стандартной автоматизированной периметрии при условии нормального ВГД (по результатам нескольких измерений в течение 3 дней путем тонометрии с использованием прибора ORA — анализатора биомеханических свойств глаза). При этом уровень роговично-компенсированного ВГД (IOPcc) не превышал 21 мм рт. ст.

Агрегационную способность тромбоцитов исследовали с использованием лазерного анализатора агрегации Viola 230 LA, уровень фактора Виллебранда — по унифицированной методике с помощью программы AGGR WB. Проводили оценку спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) в стабилизированной цитратом натрия плазме в условиях турбулентности в течение 5 минут без индуктора. Исследовали индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ) на адреналин и ристоцетин в концентрации 30 мкм («РЕНАМ»). Оценивали оптическую плотность плазмы (светопропускание) и размер тромбоцитарных агрегатов (средний радиус), а также активность фактора Виллебранда (фВ) в плазме.

Таблица 2. Средние значения уровня фВ у пациентов с ПОУГ и в группе контроля.

Table 2. Mean level of vWF in POAG and control group.

	Уровень фВ vWF level	Значимость отличий по сравнению с группой контроля Significance with control group
контроль control	93,86±17,13	—
ГПД HPG	113,25±24,31*	p = 0,006
ГНД NTG	106,85±21,02*	p = 0,043

* различия между показателями при ГПД и ГНД (p = 0,251); * significance HPG-NTG (p = 0,251)

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010, пакета программ статистического анализа «SPSS 16.0 for Windows» с использованием стандартных методов вариационной статистики. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ГНД и ГПД выявлено статистически значимое повышение индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин по сравнению с группой контроля, в которой средние значения параметров агрегации достоверно не отличались от нормальных значений. При этом у пациентов с ГПД индуцированная агрегация тромбоцитов на ристоцетин была достоверно выше, чем при ГНД (табл. 1).

Средние значения уровня фактора Виллебранда у больных ПОУГ были достоверно выше показателей в группе контроля, при этом статистически значимой

разницы показателей в группах ГПД и ГНД не выявлено (табл. 2).

При ГПД нормальные значения уровня фВ (в пределах 80-90%) были выявлены у 13 пациентов (19,4%), повышенные (в пределах 91-175%) — у 54 пациентов (80,6%). При ГНД нормальные показатели уровня фВ определены у 15 пациентов (36,59%), повышенные (в пределах 91-160%) — у 26 пациентов (63,41%). В группе контроля нормальный уровень фВ выявлен у 42,86%, повышенный — у 57,14% пациентов.

В зависимости от уровня фВ пациенты были разделены на 2 группы: с нормальным уровнем фВ (25 пациентов) и повышенным уровнем фВ (78 пациентов). Все пациенты находились под наблюдением невролога. По результатам обследования пациентам с повышенным уровнем фВ и изменениями параметров тромбоцитарного гемостаза была проведена терапия с целью коррекции указанных показателей (кардиомагнил 75 мг вечером — 3 мес., актовегин 2 мл в/м № 10, затем — 1 др. 2 р/д 1,5 мес.). Контрольные обследования пациентов проводили через 3 и 12 мес. На фоне лечения через 3 месяца уровень фВ снизился до нормальных значений у 58 пациентов, ниже нормы — у 4, остался повышенным — у 16 пациентов.

В зависимости от уровня фВ на фоне лечения, были выделены 2 подгруппы: с компенсированным фВ на фоне лечения и с повышенным уровнем фВ. Пациентам с повышенным уровнем фВ и параметров агрегации проводили дополнительное лечение (плавикс 75 мг — 1 табл. /день, дипиридамол 25 мг 2 р/день, вазипил 10-20 мг/сутки внутрь).

Результаты офтальмологического обследования оценивали через 6, 12 и 36 месяцев. У пациентов с нормальным уровнем фВ не было выявлено достоверных различий показателей за период наблюдения. У пациентов с компенсированным уровнем фВ выявлено достоверное улучшение индекса MD через 6 мес., в другие сроки не было найдено достоверных различий в показателях. У пациентов с повышенным уровнем фВ определены достоверные изменения показателей через 36 мес.: снижение индекса MD, увеличение cup/disk ratio, уменьшение средней толщины нервных волокон по данным НРТ и ОСТ (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с нормальным и компенсированным на фоне лечения уровнем фВ за период наблюдения не было выявлено прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии в отличие от пациентов с повышенным уровнем фВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено изменение параметров первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при глаукоме с нормальным и повышенным ВГД по сравнению со здоровыми обследуемыми лицами: повышение спонтанной и индуциро-

ванной агрегации тромбоцитов, а также уровня фактора Виллебранда. При этом у пациентов с ПОУГ, имевших нормальный уровень фВ, отмечена стабилизация ГОН по сравнению с пациентами с декомпенсированным уровнем фВ. Приведенные данные свидетельствуют о роли сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе ГОН и подчеркивают важность лечения препаратами, действие которых направлено на его коррекцию с целью предупреждения прогрессирования глаукомы. Действительно, у больных, получавших лечение, направленное на коррекцию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (кардиомагнил 75 мг вечером — 3 мес., актовегин 2 мл в/м № 10, затем — 1 др. 2 р/д 1,5 мес.), мы отмечали улучшение индекса MD через 6 мес. Учитывая тот факт, что уровень ВГД и вид местной гипотензивной терапии не отличались в сравниваемых подгруппах больных, повышение светочувствительности сетчатки (по данным MD) может быть обусловлено нормализацией состояния сосудистого эндотелия и тромбоцитарного гемостаза на фоне проведенного лечения, о чем свидетельствовало снижение уровня фактора Виллебранда (фВ) в процессе динамического наблюдения. Фактор Виллебранда является важным маркером дисфункции сосудистого эндотелия. Дисфункция эндотелия характеризуется как дисбаланс между вазоактивными субстанциями, продуцируемыми сосудистым эндотелием и обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелиальных процессов. К таким субстанциям относятся: вазоконстрикторы (эндотелин I, ангиотензин II, тромбоксан); вазодилататоры (оксид азота, простаглицлин, пероксид водорода и др.). Нарушения продукции, разрушения эндотелиальных факторов наблюдаются одновременно с аномальной сосудистой реактивностью. В свою очередь, дисфункция эндотелия может провоцировать ангиоспазм и/или тромбоз сосудов. Важными факторами, обеспечивающими первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, наряду с фВ, являются: число тромбоцитов; наличие в мембранах тромбоцитов специфического рецептора — гликопротеина Ib, обеспечивающего вместе с фактором Виллебранда адгезию пластинок к коллагеновым волокнам поврежденного сосуда; наличие в мембранах активированных тромбоцитов рецепторов — гликопротеинов IIb и IIIa, вступающих в специфическую реакцию с фибриногеном, которая играет роль в формировании необратимой агрегации пластинок; синтез в тромбоцитах из арахидоновой кислоты тромбоксана A2 и простаглицлина. Маркерами активации тромбоцитарного гемостаза признаны такие важные процессы, как спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, уровень тромбоксана B2, а также продолжительность жизни меченых тромбоцитов [5, 6].

Многие исследования показали связь между глаукомной оптической нейропатией и отклонениями в ре-

Таблица 3. Результаты офтальмологического обследования в динамике на фоне коррекции тромбоцитарного гемостаза.

Table 3. Results of ophthalmic examination under treatment of platelet hemostasis.

Показатели/Группы Parameters/Groups		Исходные данные Initial data	Через 6 мес. 6 months	Через 12 мес. 12 months	Через 36 мес. 36 months
MD	1	-4,199±4,737	-3,981±3,978 p = 0,659	-4,321±4,236 p = 0,893	-4,752±4,091 p = 0,692
	2a	-4,916±5,121	-4,103±4,658 p = 0,037	-4,235±4,513 p = 0,05	-5,102±5,156 p = 0,231
	2b	-4,616±8,426	-4,597±8,154 p = 0,764	-5,182±8,316 p = 0,572	-5,974±8,852 p = 0,042
PSD	1	3,790±3,389	3,584±3,212 p = 0,694	3,725±3,411 p = 0,583	3,981±3,484 p = 0,531
	2a	3,356±3,120	3,020±2,913 p = 0,782	3,112±3,050 p = 0,631	3,761±3,435 p = 0,432
	2b	2,749±2,255	2,705±2,301 p = 0,886	2,981±2,322 p = 0,764	3,314±2,356 p = 0,087
Cup volume	1	0,269±0,208	0,256±0,201 p = 0,312	0,275±0,218 p = 0,542	0,283±0,210 p = 0,614
	2a	0,276±0,231	0,262±0,215 p = 0,714	0,288±0,236 p = 0,341	0,294±0,254 p = 0,089
	2b	0,250±0,217	0,261±0,203 p = 0,467	0,270±0,224 p = 0,422	0,296±0,220 p = 0,079
Rim volume	1	0,252±0,131	0,258±0,126 p = 0,372	0,249±0,120 p = 0,247	0,238±0,124 p = 0,176
	2a	0,289±0,144	0,298±0,139 p = 0,398	0,286±0,148 p = 0,323	0,273±0,136 p = 0,091
	2b	0,345±0,182	0,339±0,184 p = 0,471	0,326±0,176 p = 0,102	0,296±0,171 p = 0,052
Cup/disk ratio	1	0,657±0,108	0,649±0,103 p = 0,269	0,661±0,113 p = 0,287	0,679±0,115 p = 0,325
	2a	0,589±0,196	0,588±0,189 p = 0,342	0,597±0,180 p = 0,540	0,604±0,188 p = 0,234
	2b	0,597±0,209	0,608±0,216 p = 0,322	0,617±0,213 p = 0,265	0,662±0,241 p = 0,041
Mean RNFL thickness	1	0,196±0,109	0,195±0,110 p = 0,156	0,183±0,104 p = 0,432	0,178±0,105 p = 0,224
	2a	0,197±0,084	0,195±0,080 p = 0,225	0,185±0,074 p = 0,263	0,174±0,072 p = 0,069
	2b	0,214±0,095	0,210±0,091 p = 0,326	0,198±0,087 p = 0,093	0,173±0,083 p = 0,040
Avg. thickness	1	75,178±16,887	74,892±16,876 p = 0,243	74,080±16,879 p = 0,289	72,889±16,865 p = 0,175
	2a	73,595±18,333	73,230±18,321 p = 0,325	72,552±18,422 p = 0,298	71,182±18,320 p = 0,110
	2b	74,374±15,341	73,143±15,112 p = 0,243	72,486±15,103 p = 0,094	69,440±15,116 p = 0,043

Группы: 1 — с нормальным уровнем фВ; 2a — с компенсированным уровнем фВ на фоне лечения; 2b — с повышенным уровнем фВ; MD и PSD - периметрические индексы, характеризующие среднее и стандартное отклонение светочувствительности сетчатки. Cup volume — объем ЭДЗН, Rim volume — объем невральноем ободка, Cup/disk area — отношение площади экскавации к площади ДЗН, mean RNFL — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) — HRT, avg. thickness — средняя толщина CHBC (ОСТ).

Groups: 1 — normal level of vWF; 2a — normalized under treatment level of vWF; 2b- high level of vWF.

ологических свойствах крови, в некоторых из них выявлено изменение морфологии клеточных элементов, повышение вязкости крови, изменение показателей свертывающей системы крови у больных ПОУГ [4, 9-27].

O'Brien с соавт. [10] исследовали особенности коагуляционного каскада и фибринолиза у пациентов с глаукомой: было выявлено повышение уровня фибриногена и фрагментов протромбина и D-димера у пациентов с ПОУГ по сравнению с группами ГНД и контроля. Исследование показало относительную активацию коагуляционного каскада и фибринолиза у пациентов с ПОУГ и ГНД по сравнению с группой контроля, причем более выраженные изменения наблюдались в группе ПОУГ. Klaver и Greve [9] исследовали вязкость крови и плазмы у пациентов с ГНД и ПОУГ по сравнению со здоровыми лицами. Повышенная вязкость крови и плазмы отмечена у пациентов с ГНД по сравнению с контрольной группой. Вязкость плазмы была выше в группе пациентов с ГНД по сравнению с группой ПОУГ.

У пациентов с псевдоэкзофалиативной глаукомой (ПЭГ) была выявлена гиперкоагуляция крови и снижение уровня циркулирующих тромбоцитарных агрегатов, а также повышение индексов резистентности в глазной артерии и внутренней сонной артерии, что способствовало прогрессированию изменений в поле зрения [18, 19]. Исследование Turkcu FM демонстрирует повышение среднего объема тромбоцитов при ПЭГ, а также при псевдоэкзофалиативном синдроме по сравнению со здоровыми лицами [17].

В работе Lip PL с соавт. [26] было найдено повышение уровня фактора Виллебранда, а также VEGF при глаукоме с высоким ВГД и при ГНД по сравнению с группой контроля, при этом не отмечено статистически значимой разницы между группами ГНД и ПОУГ. К сожалению, в данном исследовании авторы не проводили анализ взаимосвязи уровня фактора Виллебранда с результатами клинического обследования, а динамическое наблюдение за пациентами не осуществлено.

В работах Drance SM с соавт. [7], Goldberg I с соавт. [8] было установлено, что у пациентов с ГНД отмечаются повышенная фибринолитическая активность крови и адгезия клеточных элементов, склонность к гиперкоагуляции (гиперадгезивность тромбоцитов) и увеличение времени эглобулинового лизиса. Тем не менее в ряде других исследований не было обнаружено статистически достоверных изменений коагуляционных свойств крови [23], гемореологии и сосудистого профиля [22]. Namard P. с соавт. [16], используя лазерную доплерографию, обнаружили снижение глазного кровотока и повышение агрегации эритроцитов у пациентов с ГНД. Противоположные результаты были получены Carter и Brooks [22]. Ими проведе-

ны коагуляционные тесты, исследованы уровни холестерина и липидных фракций, а также реологические свойства крови у пациентов с ГНД, ПОУГ и в группе контроля. Ни по одному из показателей не было выявлено значительных различий между группами. Сравнимая группы больных ПОУГ с прогрессирующими изменениями поля зрения и без признаков прогрессирования, Vojic L с соавт. не обнаружили статистически значимого изменения уровня циркулирующих тромбоцитарных агрегатов ни в одной группе больных [20].

В работе Vetrugno M. с соавт. [13] при сравнении больных с глаукомой повышенного давления, ГНД и контрольной группой не были выявлены отличия в среднем уровне гематокрита, объеме клеток крови, уровне плазменного белка и факторов коагуляции. Однако у пациентов с глаукомой, особенно при ГНД, было отмечено значительное снижение индекса элонгации и агрегации эритроцитов по сравнению со здоровыми лицами.

Cheng HC с соавт. выявили повышение вязкости крови, снижение индекса деформируемости и повышение индекса агрегации эритроцитов при ГНД по сравнению со здоровыми лицами [21]. Повышение агрегации эритроцитов и снижение деформируемости эритроцитов отмечено у пациентов с ПОУГ, эти признаки коррелировали с длительностью артериальной гипертензии и выраженностью гипертонической ангиоретинопатии [27].

Наши предыдущие исследования показали, что по мере прогрессирования глаукомы происходит повышение показателя агрегации эритроцитов, снижение процента их неагрегированных форм и увеличение среднего размера агрегатов, а также изменение формы эритроцитов. Таким образом, изменяется цитоархитектоника эритроцитов, и в конечном итоге возрастает количество необратимо деформированных эритроцитов. Уменьшение концентрации метаболита оксида азота по мере прогрессирования заболевания также усугубляет выраженность агрегационных процессов [4].

Следует подчеркнуть, что в ходе настоящего исследования мы не обнаружили отличий между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ГПД и ГНД, за исключением более высокой индуцированной агрегации на ристоцетин при ГПД. Это отчасти подтверждает тот факт, что ГНД является той же формой ПОУГ, что и ГПД, а механизмы развития при них в значительной степени одинаковы.

В целом можно сказать, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при первичной глаукоме могут быть инициированы различными причинами, в том числе, и сопутствующей сосудистой патологией. Важно то, что даже в условиях нормализованного внутриглазного давления повышенная спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, наряду с выяв-

ленной нами ранее усиленной агрегацией эритроцитов и снижением их деформируемости, может приводить к значительному ухудшению уровня микроциркуляции в сетчатке и зрительном нерве за счет блокирования просвета капилляров, вызванного как образованием сладжированных комплексов эритроцитов и отдельными «жесткими» эритроцитами, так и повреждением сосудистого эндотелия активированными тромбоцитами. Следствием указанных событий является снижение гемоперфузии зрительного нерва и решетчат-

той мембраны склеры, что ведет к прогрессированию ГОН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование свидетельствует о роли сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе ГОН и открывает новые перспективы в лечении глаукомы.

Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции

ЛИТЕРАТУРА

1. Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999; 8: 212-219.
2. Федоров С.Н., Ивашина А.И., Михайлова Г.Д. Вопросы патогенеза и лечения глаукомы 1981; 59-63.
3. Каменских Т.Г., Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Лопатинская Н.Р., Сагайдачный А.А. Сравнительный анализ показателей регионарного кровотока и данных дистанционной термографии у больных первичной глаукомой. *Глаукома* 2012; 1: 20-25.
4. Курышева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. М.: Гринлайт 2014. – 128 с.
5. Петришев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб: Изд-во СПбГМУ 2003: 30-35.
6. Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю., Козаева А.Х. Тромбоцитарный гемостаз при хронической сосудистой мозговой недостаточности. *Тромбоз, гемостаз, реология* 2003; 4: 50-55.
7. Drance S.M., Sweeney V.P., Morgan R.W. et al. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1973; 89: 457-465.
8. Goldberg I., Hollows F.C., Kass M.A., Becker B. Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1981; 65 (1): 56-62.
9. Klaver JHJ, Greve EL, Goslinda H et al. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br.J. Ophthalmol*. 1985: 69:765-770.
10. O'Brien C, Butt Z, Ludlam C, Detkova P. Ophthalmology. Activation of the coagulation cascade in untreated primary open-angle glaucoma. 1997; 104 (4):725-9; discussion 729-30.
11. Trope G.E., Salinas R.G., Glynn M. Blood viscosity in primary-open glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1987; 22 (4): 202-204.
12. Weinreb R.N. Blood rheology and glaucoma. *J Glaucoma* 1993; 2: 153-154.
13. Vetrugno M., Cicco G., Gigante G. et al. Haemorrhological factors and glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 2000; 232: 33-34.
14. Егоров В.В., Бачалдин И.Л., Сорокин Е.Л. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением. *Вестник офтальмологии* 1999; 115 (1): 5-7.
15. Соболева И.А. Значение гемореологии и перфузионного давления в течении глаукоматозного процесса с нормальным офтальмотонусом на фоне артериальной гипотензии. *Офтальмологический журнал* 2002; 1: 26-29.
16. Hamard P., Hamard H., Dufaux J., Quesnot S. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorrheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78 (6):449-53.
17. Türkçü FM, Yüksel H, Sahin A, Cinar Y, Yüksel H, Cingü K, Sahin M, Yildirim A, Çaça I. Mean platelet volume in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24 (1): 71-75. doi: 10.5301/ejo.5000340. Epub 2013 Jun 28.
18. Rogosic V, Bojic L, Rogosic LV, Titlic M, Lesin M, Kovacic Z, Poljak K, Duplancic D. Importance of circulating platelet aggregates and haemodynamic changes in ophthalmic artery and progression of visual field loss at pseudoexfoliation glaucoma. *Coll Antropol*. 2011; 35 (2): 477-482.
19. Rogosic V, Bojic L, Karaman K, Vanjaka RL, Titlic M, Plestina-Borijan I, Miljak S, Poljak K, Duplancic D. Role of haematological testing: ratio values of circulating platelet aggregates in visual field loss associated with pseudoexfoliation glaucoma. *Bratislav Lek Listy*. 2010; 111 (6): 325-328.
20. Bojic L, Mandic Z, Bukovic D, Karelovic D, Strinic T. Circulating platelet aggregates and progression of visual field loss in glaucoma. *Coll Antropol*. 2002; 26 (2): 589-593.
21. Cheng HC, Chan CM, Yeh SI, Yu JH, Liu DZ. The hemorrheological mechanisms in normal tension glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011; 36 (7): 647-653. doi: 10.3109/02713683.2010.521876. Epub 2011 May 24.
22. Carter C.J., Brooks D.E., Doyle D.L., Drance S.M. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 1990; 97 (1):49-55.
23. Joist J.H., Lichtenfeld P., Mandell A.I., Kolker A.E. Platelet function, blood coagulability, and fibrinolysis in patients with low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1976; 94 (11): 1893-5.
24. Муха А.И. Исследование реологических свойств крови у больных открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 1990; 106 (2): 7-9.
25. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. (Review). *Surv. Ophthalmol* 2006; 51: 179-212.
26. Lip P.L., Felmeden D.C., Blann A.D., Matheou N., Thakur S., Cunliffe I.A., Lip G.Y. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86 (11): 1299-1302.
27. Michalska-Matecka K, Stowińska-Łożyńska L. Aggregation and deformability of erythrocytes in primary open-angle glaucoma (POAG); the assessment of arterial hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012; 51 (4): 277-285. doi: 10.3233/CH-2012-1533.

REFERENCES

1. Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999; 8: 212-219.
2. Fedorov S.N., Ivashina A.I., Mikhailova G.D. [Pathogenesis and treatment of glaucoma]. *Voprosy patogeneza i lecheniya glaukomy* 1981; 59-63. (In Russ.)
3. Kamenskikh T.G., Usanov D.A., Skripal A.V., Lopatinskaya N.R., Sagaidachny A.A. [Comparative analysis of parameters regional blood flow and distant thermography in patients with primary open-angle glaucoma]. *Sravnitel'nyj analiz pokazatelej regionalnogo krovotoka i dannyh distancionnoj termografii u bol'nyh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj*. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 1: 20-25. (In Russ.)
4. Kurysheva N.I. [Ocular haemoperfusion and glaucoma]. *Glaznaja gemoperfuziya i glaukoma*. Moscow, GreenLight 2014. (In Russ.)
5. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. [Dysfunction of endothelium. Reasons, mechanisms, pharmacological correction.]. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya*. Saint-Petersburg: SpbGMU Publ. 2003: 30-35. (In Russ.)
6. Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю., Козаева А.Х. [Platelet hemostasis at chronic vascular cerebral insufficiency]. *Trombocitarnyj gemostaz pri hronicheskoj sudustoj mozgovoj nedostatocznosti*. [Thrombosis, hemostasis, rheology]. *Thrombosis, hemostasis, rheology*. 2003; 4: 50-55. (In Russ.)
7. Drance S.M., Sweeney V.P., Morgan R.W. et al. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1973; 89: 457-465.
8. Goldberg I., Hollows F.C., Kass M.A., Becker B. Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1981; 65 (1): 56-62.
9. Klaver JHJ, Greve EL, Goslinda H et al. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br.J. Ophthalmol*. 1985: 69:765-770.
10. O'Brien C, Butt Z, Ludlam C, Detkova P. Ophthalmology. Activation of the coagulation cascade in untreated primary open-angle glaucoma. 1997; 104 (4):725-9; discussion 729-30.
11. Trope G.E., Salinas R.G., Glynn M. Blood viscosity in primary-open glaucoma. *Can*



Вигамокс®

На раз, два, три,
четыре избавит
от инфекции*
глаза и глазки^{1,2}

РАЗ – разрешен детям с 1 года²

ДВА – через 20 минут высокая терапевтическая концентрация
в тканях конъюнктивы и слезной пленке^{1,3,4}

ТРИ – 3 раза в день, удобно^{2,5}

ЧЕТЫРЕ – на 4 день клинический успех и полная
микробиологическая эрадикация у большинства пациентов^{1,5 #}

* бактериальный конъюнктивит

Обычно улучшение состояния наступает через 5 дней и лечение следует продолжить
в последующие 2-3 дня

1. Keating G.M., Moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution: in bacterial conjunctivitis, *Drugs* 2011 Jan 1;71(1):89-99. 2. Инструкция по
применению лекарственного препарата Вигамокс, Государственный реестр лекарственных средств (Электронный ресурс).
URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 24.09.2015. 3. Torkildsen G., Proksch J.W., Shapiro A., et al. Concentrations of
besifloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in human conjunctiva after topical ocular administration. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:
331-41. 4. Wagner RS, Abelson MB, Shapiro A, et al. Evaluation of moxifloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, and
levofloxacin concentrations in human conjunctival tissue. *Arch Ophthalmol* 2005 Sep; 123 (9): 1282-3. 5. Schleich V.A., Blondeau J.,
Future of ophthalmic anti-infective therapy and the role of moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% (VIGAMOX). *Surv Ophthalmol*.
2005 Nov;50 Suppl 1:564-7

Alcon®

Сентябрь 2015 Действительно до: Сентябрь 2016.

Рег. уд.: ЛСР-003706/10 от 04.05.2010.

ООО «Алкон Фармацевтика».

125315, г. Москва, просп. Ленинградский, д. 72, корп. 3.

Тел: +7 (495) 775-68-69; +7 (495) 961-13-33.

Факс: +7 (495) 961-13-39. www.alcon.ru

RUS15VIG004



Вигамокс®

(моксифлоксацин 0,5%, глазные капли)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

- J Ophthalmol. 1987; 22 (4): 202-204.
12. Weinreb R.N. Blood rheology and glaucoma. J Glaucoma. 1993; 2: 153-154.
 13. Vetrugno M., Cicco G., Gigante G. et al. Haemorheological factors and glaucoma. Acta Ophthalmol. Scand. Suppl. 2000; 232: 33-34.
 14. Egorov V.V., Bachaldin I.L., Sorokin E.L. [Significance of rheological violations of blood in progression of glaucomatous process at patients with normalized intraocular pressure]. Znachenie reologicheskikh narushenij krovi v progressirovanii glaukomatoznogo processa u bol'nyh so stojko normalizovannym vnutriglaznym davleniem. [Annals of ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii 1999; 115 (1): 5-7. (In Russ.).
 15. Soboleva I.A. [Significance of haemorheology and perfusion pressure in glaucoma process with normal intraocular pressure at arterial hypotension]. Znachenie gemoreologii i perfuzionnogo davlenija v techenii glaukomatoznogo processa s normal'nym oftal'motonusom na fone arterial'noj gipotenzii. [Journal of Ophthalmology]. Oftal'mologicheskij zhurnal. 2002; 1: 26-29. (In Russ.).
 16. Hamard P., Hamard H., Dufaux J., Quesnot S. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. Br J Ophthalmol. 1994; 78 (6):449-53.
 17. Türkcü FM, Yüksel H, Sahin A, Cinar Y, Yüksel H, Cingü K, Sahin M, Yildirim A, Çaça I. Mean platelet volume in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. Eur J Ophthalmol. 2014; 24 (1): 71-75. doi: 10.5301/ejo.5000340. Epub 2013 Jun 28.
 18. Rogosić V, Bojić L, Rogosić LV, Titlić M, Lesin M, Kovacic Z, Poljak K, Duplancić D. Importance of circulating platelet aggregates and haemodynamic changes in ophthalmic artery and progression of visual field loss at pseudoexfoliation glaucoma. Coll Antropol. 2011; 35 (2): 477-482.
 19. Rogosic V, Bojic L, Karaman K, Vanjaka RL, Titlic M, Plestina-Borijan I, Miljak S, Poljak K, Duplancic D. Role of haematological testing: ratio values of circulating platelet aggregates in visual field loss associated with pseudoexfoliation glaucoma. Bratisl Lek Listy. 2010; 111 (6): 325-328.
 20. Bojić L, Mandić Z, Buković D, Karelović D, Strinić T. Circulating platelet aggregates and progression of visual field loss in glaucoma. Coll Antropol. 2002; 26 (2): 589-593.
 21. Cheng HC, Chan CM, Yeh SI, Yu JH, Liu DZ. The hemorheological mechanisms in normal tension glaucoma. Curr Eye Res. 2011; 36 (7): 647-653. doi: 10.3109/02713683.2010.521876. Epub 2011 May 24.
 22. Carter C.J., Brooks D.E., Doyle D.L., Drance S.M. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. Ophthalmology. 1990; 97 (1):49-55.
 23. Joist J.H., Lichtenfeld P., Mandell A.I., Kolker A.E. Platelet function, blood coagulability, and fibrinolysis in patients with low tension glaucoma. Arch Ophthalmol. 1976; 94 (11):1893-5.
 24. Muha A.I. [Study of blood rheological properties at patients with primary open-angle glaucoma]. Issledovanie reologicheskikh svojstv krovi u bol'nyh otkrytougol'noj glaukomoj. [Annals of ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii. 1990; 106 (2): 7-9. (In Russ.).
 25. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. (Review). Surv. Ophthalmol 2006; 51: 179-212.
 26. Lip P.L., Felmeden D.C., Blann A.D., Matheou N., Thakur S., Cunliffe I.A., Lip G.Y. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma. Br J Ophthalmol. 2002; 86 (11): 1299-1302.
 27. Michalska-Matecka K, Stowińska-Łożyńska L. Aggregation and deformability of erythrocytes in primary open-angle glaucoma (POAG); the assessment of arterial hypertension. Clin Hemorheol Microcirc. 2012; 51 (4): 277-285. doi: 10.3233/CH-2012-1533.