

УДК 617.7-007.681:617.735-07

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

**Курышева Н.И.**, д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>;

**Иртегова Е.Ю.**, врач-офтальмолог<sup>1</sup>;

**Ясаманова А.Н.**, д.м.н., профессор<sup>2</sup>;

**Киселева Т.Н.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвука<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15;

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

<sup>3</sup> МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Исследование уровня фактора Виллебранда и агрегации тромбоцитов при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

**МЕТОДЫ.** Офтальмологическое обследование, исследование глазного кровотока методом цветового доплеровского картирования, а также исследование уровня фактора Виллебранда, параметров спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов в плазме крови выполнено у 67 пациентов с открытоугольной глаукомой повышенного давления (ГПД), у 41 больного глаукомой нормального давления (ГНД) и 38 соматически здоровых лиц контрольной группы. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено повышение уровня фактора Виллебранда 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 ( $93,86 \pm 17,13\%$ ), а также повышение агрегации тромбоцитов при глаукоме (если в контроле индуцированная агрегация на адреналин составила  $49,71 \pm 15,96\%$ , а на ристоцетин —  $53,56 \pm 8,80\%$ , то при ГПД она была  $63,34 \pm 20,42\%$ ,  $p = 0,043$ , и  $79,45 \pm 28,63\%$ ,  $p = 0,015$ ; а при ГНД —  $62,35 \pm 11,53\%$ ,  $p = 0,047$ , и  $68,98 \pm 12,42\%$ ,  $p = 0,022$  соответственно). У пациентов с дисфункцией эндотелия (с повышенным уровнем фактора Виллебранда) было выявлено снижение диастолической и средней скорости кровотока в центральной артерии сетчатки, задних коротких и длинных цилиарных артериях по сравнению с пациентами без дисфункции эндотелия при ГПД и ГНД.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эндотелиальная дисфункция и нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза играют роль в патогенезе ПОУГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная открытоугольная глаукома, эндотелиальная дисфункция, тромбоцитарный гемостаз, глазной кровотоков.

## Для контактов:

Иртегова Елена Юрьевна, e-mail: e-l-e-n-e@yandex.ru

## ENGLISH

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PLATELET HEMOSTASIS IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department<sup>1</sup>;

IRTEGOVA E.YU., M.D.<sup>1</sup>;

YASAMANOVA A.N., Med.Sc.D., Professor<sup>2</sup>;

KISELEVA T.N., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ultrasound Department<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Clinical Hospital No. 1, 8/8 Leninskiy av., Moscow, Russian Federation, 119049;

<sup>3</sup>The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, Russian Federation, 105062.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

### Abstract

**PURPOSE:** To study the von Willebrand factor (vWF) level and platelet aggregation in primary open-angle glaucoma (POAG).

**METHODS:** Ophthalmic examination, color doppler imaging of ocular blood flow, plasma level of vWF, spontaneous and induced platelet aggregation were performed in 67 patients with high pressure glaucoma (HPG), 41 patient with normal tension glaucoma (NTG) and 38 control subjects. The statistical analysis included standard methods of variation statistics. The threshold P value for statistical significance was 0.05.

**RESULTS:** 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%), platelet aggregation was increased in all glaucoma patients

(while in the control group adrenalin-induced aggregation was 49.71±15.96% and ristocetin-induced aggregation was 53.56±8.80%, in HPG it was 63.34±20.42%, p=0.043, and 79.45±28.63%, p=0.01; in NTG 62.3±11.53%, p=0.047, and 68.98±12.42%, p=0.022, correspondingly). Patients with endothelial dysfunction (with increased level of vWF) had reduced diastolic and mean velocity of blood flow in central retinal artery, posterior short and long ciliary arteries in comparison with patients without endothelial dysfunction in HPG and NTG.

**CONCLUSION:** The obtained results indicate the importance of endothelial dysfunction and platelet hemostasis in POAG pathogenesis.

**KEYWORDS:** primary open-angle glaucoma, endothelial dysfunction, platelet hemostasis, ocular blood flow.

Важными факторами развития и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) являются недостаточное кровоснабжение сетчатки и зрительного нерва вследствие нарушения глазного кровотока [1-4]. Изменения внутрисосудистой микроциркуляции развиваются на фоне нарушения функционирования системы гемостаза, и в частности, патологии сосудисто-тромбоцитарной реакции — «первичного гемостаза». Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является дисфункция эндотелия, которая может приводить к вазоспазму, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) может быть охарактеризована как нарушение нормального соотношения vasoактивных субстанций, продуцируемых сосудистым эндотелием и обеспечивающих в норме оптимальное течение всех эндотелий-

зависимых процессов. К ним относятся: вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбосан); вазодилататоры (оксид азота, простаглицлин, пероксид водорода и др.) [5]. Регуляция сосудистого тонуса и объем местного кровотока поддерживаются главным образом благодаря сочетанному действию оксида азота и эндотелина-1 за счет сохранения баланса продуцируемых субстанций.

В глазу сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи [6, 7]. На состояние эндотелия оказывают влияние циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), нарушение образования которых может приводить к ЭД [8-14]. Одним из наиболее информативных методов диагностики ЭД является исследование ее интегрального маркера — фактора Виллебранда [5, 15]. В некоторых работах было показано повышение агрегации тромбоцитов и вязкости крови

при глаукоме [16-20]. В результате других исследований не было обнаружено статистически достоверных изменений коагуляционных свойств крови [21, 22, 39, 41-45].

Цель настоящей работы — исследование уровня фактора Виллебранда, а также спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов при первичной открытоугольной глаукоме.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 108 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ): 67 пациентов — с глаукомой повышенного давления (ГПД) и 41 больной — с глаукомой нормального давления (ГНД). Из них 34 мужчины и 74 женщины в возрасте от 46 до 78 лет (средний возраст  $67 \pm 8,6$  года). Контрольная группа включала 38 соматически здоровых лиц (14 мужчин и 24 женщины) без офтальмопатологии, кроме начальной катаракты; средний возраст —  $61,2 \pm 7,8$  года (от 45 до 74 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. Все пациенты наблюдались у невролога. Для исключения патологии брахицефальных сосудов выполнялась ультразвуковая доплерография указанных сосудов. Всем пациентам на момент проведения исследования был отменен прием системных препаратов, влияющих на тромбоцитарный гемостаз и уровень АД. Местная гипотензивная терапия проводилась в виде инстилляций латанопроста.

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 выбирался глаз с более продвинутой стадией глаукомы (по результатам компьютерной периметрии, лазерной сканирующей офтальмоскопии и оптической когерентной томографии), у лиц контрольной группы — правый глаз.

ГНД диагностировали пациентам, у которых выявлялись признаки ГОН, подтвержденные данными офтальмоскопии и методами визуализации диска зрительного нерва (ДЗН) и слоя нервных волокон сетчатки, а также результатами стандартной автоматизированной периметрии при условии нормального внутриглазного давления (ВГД) (по результатам нескольких измерений в течение 3 дней путем тонометрии на анали-

заторе биомеханических свойств ОРА, уровень роговично-компенсированного ВГД не превышал 21 мм рт.ст.).

Всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: визометрию, тонометрию по Маклакову и с помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) («Reichert»), биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию, 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 OCT RTVue-100 («Optovue», Inc., Fremont, CA).

В группах пациентов с ГНД и ГПД были выделены 2 подгруппы: с препериметрической и периметрической глаукомой. Препериметрическую глаукому диагностировали на основании характерных изменений в ДЗН (патологическое отклонение от нормы пропорций невральное ободка, глаукомная ЭДЗН, перипапиллярная атрофия и в единичных случаях геморрагии по краю ДЗН) и слое нервных волокон сетчатки (СНВС): клиновидные дефекты, примыкающие к краю ДЗН. Морфометрические обследования также подтверждали указанные структурные изменения. При этом результаты САП соответствовали нормальным. У пациентов в подгруппе периметрической глаукомы наряду с описанными изменениями ДЗН и СНВС имелись глаукомные дефекты полей зрения в виде аркуатных скотом, назальной ступеньки и темпорального клина, в трех или более точках наблюдали снижение светочувствительности с вероятностью  $p < 5\%$  и в одной или более —  $p < 1\%$  (при двух последовательных исследованиях). Периметрический индекс MD находился за пределами  $-1,5$  дБ при  $p < 1\%$ . Клиническая характеристика больных приведена в *табл. 1*.

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора «Voluson 730 Pro» с использованием линейного датчика частотой от 10 до 16 МГц. Проводили исследование кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), задних длинных цилиарных артериях (ЗДЦА), вортикозных венах (ВВ), верхних глазных венах (ВГВ). Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот и определяли основные количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость ( $V_{syst}$ ), конечную диастолическую скорость ( $V_{diast}$ ), среднюю скорость ( $V_{mean}$ ), индекс резистентности или периферического сопротивления (RI), индекс пульсации (PI).

## Клиническая характеристика больных

Таблица 1

Показатель	ГНД	ГПД	Контроль
Толщина роговицы, мкм	534,18±23,70	537,76±25,39	534,00±20,65
MD, дБ	-5,03±4,24	-7,09±9,10	-0,88±2,12
PSD, дБ	2,98±2,53	4,09±3,86	1,84±0,46
Disk area, мм <sup>2</sup>	2,22±0,56	2,10±0,49	2,08±0,23
Cup volume, мм <sup>3</sup>	0,28±0,23	0,26±0,27	0,03±0,03
Rim volume, мм <sup>3</sup>	0,28±0,14	0,26±0,15	0,45±0,14
Cup/disk ratio	0,61±0,19	0,63±0,21	0,28±0,18
RNFL thickness, мм	0,21±0,11	0,18±0,08	0,33±0,06
Savg	85,63±25,52	80,19±22,09	109,50±21,44
Iavg	95,87±20,21	87,44±27,23	125,50±18,82
Avg thickness	79,68±17,22	73,48±17,59	97,99±14,53

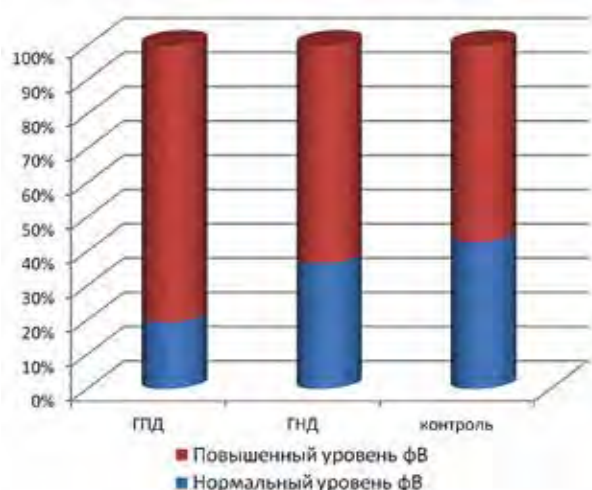


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня фВ в исследуемых группах

Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводили с использованием лазерного анализатора агрегации «Viola 230 LA» и уровня 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 мин 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.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010, пакета программ статистического анализа «SPSS 16.0 for Windows» с использованием

Таблица 2

## Средние значения уровня фВ у пациентов с ПОУГ и в группе контроля

	Уровень фВ, %	Значимость отличий
Контроль	93,86±17,13	—
ГПД	113,25±24,31**	*p=0,009
ГНД	106,85±21,02**	*p=0,012

Примечания: \* — различия показателей по сравнению с группой контроля; \*\* — различия между показателями при ГПД и ГНД (p=0,251).

стандартных методов вариационной статистики. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

## Результаты

Средние значения уровня фактора Виллебранда (фВ) у больных ПОУГ были достоверно выше показателей в группе контроля, статистически значимой разницы показателей в группах ГПД и ГНД не выявлено (табл. 2).

В группе ГПД повышенный уровень фВ был выявлен у большего числа пациентов по сравнению с группами ГНД и контроля. В группе ГНД процентное соотношение пациентов с повышенным уровнем фВ незначительно преобладало над таковым по сравнению с группой контроля. При ГПД нормальные значения уровня фВ (в пределах 80-90%) были выявлены у 13 (19,4%) из 67 пациентов, повышенные (в пределах 91-175%) — у 54 (80,6%) пациентов. Повышенные показатели фВ при ГНД (в пределах 91-160%) выявлены у 26 (63,41%) из 41 пациентов и в группе контроля — у 22 (57,89%) из 38 пациентов (рис. 1).

## Средний уровень фВ в исследуемых группах

Таблица 3

Группы	Средний уровень фВ, %		
	ГПД	ГНД	контроль
Препериметрическая	111,38±25,42 *p=0,045	118,83±26,12 *p=0,004	93,86±17,13
Периметрическая	115,45±24,32 *p=0,02	98,57±9,25 *p=0,502	—

**Примечание:** \* — различия уровня фВ по сравнению с группой контроля; \*\* — различия между пре- и периметрической подгруппами при ГНД (p=0,045).

## Показатели глазного кровотока при ГПД

Таблица 4

Показатели	Уровень фВ, %		Значимость различий между группами
	нормальный (80-90)	повышенный (выше 90)	
ЦАС Vdiast, см/с	3,21±0,81	1,73±1,60	p=0,04
ЦАС RI	0,68±0,073	0,84±0,12	p=0,005
ЦАС PI	1,18±0,24	1,69±0,42	p=0,01
ЗКЦА лат. Vdiast, см/с	4,15±2,07	2,84±1,36	p=0,015
ЗКЦА лат. Vmean, см/с	7,19±2,2	5,48±1,44	p=0,021
ЗДЦА мед. Vdiast, см/с	4,97±0,23	3,11±0,48	p=0,035

**Примечание:** ЦАС — центральная артерия сетчатки; ЗКЦА/ЗДЦА — задние короткие/длинные цилиарные артерии (латеральные и медиальные); Vdiast — конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean — средняя скорость кровотока, RI, PI — индексы резистентности и периферического сопротивления.

## Показатели глазного кровотока при ГНД

Таблица 5

Показатели	Уровень фВ, %		Значимость различий между группами
	нормальный (80-90)	повышенный (выше 90)	
ЦАС Vdiast, см/с	3,26±1,32	2,03±1,61	p=0,014
ЗКЦА лат. Vdiast, см/с	4,78±1,44	3,53±0,81	p=0,015
ЗКЦА лат. RI	0,60±0,052	0,71±0,08	p=0,05
ЗКЦА мед. Vdiast, см/с	4,69±0,56	3,58±0,46	p=0,022
ЗКЦА мед. Vmean, см/с	7,71±1,07	6,44±1,30	p=0,05
ЗДЦА лат. Vdiast, см/с	5,74±1,42	3,99±0,59	p=0,041
ЗДЦА мед. Vmean, см/с	8,24±0,89	6,92±0,29	p=0,05

**Примечание** аналогично приведенному в табл. 4.

В препериметрической и периметрической подгруппах средний уровень фВ был достоверно выше по сравнению с контролем. При этом при ГПД не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами, а при ГНД — более высокий уровень фВ выявлен у пациентов с препериметрической глаукомой (табл. 3).

У пациентов с повышенным уровнем фВ в обеих группах (при глаукоме с повышенным и нормальным давлением) было выявлено статистически значимое снижение диастолической и средней скорости кровотока и повышение индексов рези-

стентности и периферического сопротивления в ЦАС, задних коротких и длинных цилиарных артериях (табл. 4, 5).

У пациентов в группе контроля средние значения параметров агрегации достоверно не отличались от нормальных значений. У пациентов с ГНД и ГПД выявлено статистически значимое повышение индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с ГПД индуцированная агрегация тромбоцитов на ристоцетин была достоверно выше, чем при ГНД (табл. 6).



## Сравнение средних показателей тромбоцитарного гемостаза по группам

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

**Примечание:** CAT — спонтанная агрегация тромбоцитов; ИАТ — индуцированная агрегация тромбоцитов (на адреналин и ристоцетин); ОП — оптическая плотность плазмы (светопропускание); R — размер тромбоцитарных агрегатов; \* — различия показателей групп ГНД, ГПД по сравнению с контролем; \*\* — различия показателей между группами ГНД и ГПД (p=0,042).

Таблица 7

## Характеристика тромбоцитарного гемостаза у больных глаукомой

Показатели	Возраст	ГНД	ГПД	Контроль	Референтные значения
CAT (ОП), %	<70	2,14±2,65	1,87±1,34	1,89±1,06	до 2
	>70	2,68±1,66	2,89±1,05 ***p=0,038	1,76±0,46	
CAT (R), мкм	<70	1,61±0,56	1,64±0,84	0,93±0,11	до 1,5
	>70	1,52±0,49	1,60±0,85	1,42±0,61	
ИАТ адреналин (ОП), %	<70	59,33±17,43	60,84±22,40	49,3±18,3	45-55
	>70	63,86±9,09	67,60±16,25 *p=0,08 ***p=0,043	56,42±7,99	
ИАТ адреналин (R), мкм	<70	5,17±1,13	4,90±1,59	3,80±0,13	3,5-5,5
	>70	5,21±1,93	5,30±1,54	4,22±0,94	
ИАТ ристоцетин (ОП), %	<70	64,68±12,96** *p=0,05	74,04±18,77** *p=0,017	52,36±10,23	50-60
	>70	76,20±14,73 *p=0,031 ***p=0,022	83,12±33,62 *p=0,001 ***p=0,028	55,57±7,22	
ИАТ ристоцетин (R), мкм	<70	4,25±0,71	4,61±1,24	3,50±0,52	3,5-5,5
	>70	5,08±1,59	4,97±1,97	4,62±0,61	

**Примечание:** CAT — спонтанная агрегация тромбоцитов; ИАТ — индуцированная агрегация тромбоцитов (на адреналин и ристоцетин); ОП — оптическая плотность плазмы (светопропускание); R — размер тромбоцитарных агрегатов; \* — различия показателей в группах ГНД, ГПД по сравнению с контролем (p<0,01); \*\* — различия между группами ГНД и ГПД (p=0,031); \*\*\* — различия между группами пациентов в возрасте более и менее 70 лет.

У пациентов в возрасте менее 70 лет была повышена агрегация на ристоцетин при ГНД и ГПД по сравнению с группой контроля, при этом более высокая индуцированная агрегация была при ГПД. У пациентов старше 70 лет выявлено повышение индуцированной агрегации на адреналин при ГПД и на оба индуктора — при ГНД и ГПД. При этом у пациентов старше 70 лет по сравнению с группой до 70 лет были выявлены более высокие значения

спонтанной и индуцированной агрегации на адреналин при ГПД и агрегации на ристоцетин при ГНД и ГПД (табл. 7).

В результате анализа результатов между препериметрической и периметрической подгруппами было выявлено следующее:

– при препериметрической глаукоме — более высокие значения спонтанной агрегации при ГНД и агрегации на ристоцетин при ГНД и ГПД по

## Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов при глаукоме

Показатели	Группы	ГНД	ГПД	Контроль
САТ (ОП), %	1	<b><u>3,86±2,22*</u></b>	<b>2,21±1,58</b>	1,87±1,51
	2	<u>2,13±1,18</u>	2,22±2,36	
САТ (R), мкм	1	1,59±0,61	1,34±0,95	1,31±0,57
	2	1,53±0,44	1,41±0,81	
ИАТ адреналин (ОП), %	1	63,71±12,93*	59,71±14,58*	49,71±15,96
	2	59,60±12,47*	64,93±13,53*	
ИАТ адреналин (R), мкм	1	4,03±0,77	3,65±1,78	3,94±1,02
	2	4,34±1,86	4,32±1,45	
ИАТ ристоцетин (ОП), %	1	<b><u>72,66±13,34*</u></b>	<b><u>85,28±31,61*</u></b>	53,56±8,80
	2	<u>67,45±2,14*</u>	<u>77,38±27,75*</u>	
ИАТ ристоцетин (R), мкм	1	4,27±0,69	5,09±2,05	4,37±0,73
	2	4,90±1,50	4,31±1,21	

**Примечание:** 1 — препериметрическая, 2 — периметрическая глаукома.

САТ — спонтанная агрегация тромбоцитов; ИАТ — индуцированная агрегация тромбоцитов (на адреналин и ристоцетин);

ОП — оптическая плотность плазмы (светопропускание); R — размер тромбоцитарных агрегатов; \* — различия показателей групп ГНД, ГПД по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Жирным шрифтом выделены различия между группами ГНД и ГПД ( $p < 0,05$ ).

Подчеркнуты различия между препериметрической и периметрической глаукомой ( $p < 0,05$ ).

сравнению с периметрической подгруппой и группой контроля, а также повышение агрегации на адреналин при ГНД и ГПД по сравнению с группой контроля;

– при периметрической глаукоме — повышение индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин при ГНД и ГПД по сравнению с группой контроля (табл. 8).

## Обсуждение

Результаты исследования показали повышение уровня маркера эндотелиальной дисфункции, а также агрегации тромбоцитов при глаукоме с нормальным и повышенным ВГД по сравнению со здоровыми обследуемыми лицами. Следует отметить, что роль ДЭ в патогенезе ГОН весьма мало освещена в литературе. Нам удалось найти лишь те работы, в которых в качестве ДЭ авторы исследовали циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (ЕРС), нарушение образования которых может вызвать эндотелиальную дисфункцию [9, 14]. Su et al. [8, 23], наблюдая за пациентами с ГНД, офтальмогипертензией, ПОУГ и псевдоэксфолиативным синдромом для оценки состояния сосудистого эндотелия, провели исследование в крови уровня ЕРС, а также выполнили ультразвуковое измерение эндотелийзависимой потокопосредованной вазодилатации плечевой артерии (FMD). Было

выявлено снижение FMD и концентрации циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников во всех группах обследованных пациентов, что свидетельствовало о дисфункции эндотелия. К аналогичным результатам пришли Atalar [24] и Fadini [25]. Кроме того, в ходе некоторых исследований было обнаружено, что у пациентов с офтальмогипертензией и ПОУГ выявленная дисфункция эндотелия сопровождалась наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и, как следствие, повышенным риском смертности [26-28].

Было высказано предположение, что даже если имеет место первичное нарушение ЕРС (при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний у конкретного больного), это может быть расценено как признак системной дисфункции эндотелия и, как следствие, нарушение физиологической регуляции глазного кровотока. Таким образом, было высказано предположение, что снижение уровня ЕРС играет роль в изменении глазной гемоперфузии [29].

Другим косвенным признаком дисфункции сосудистого эндотелия, как известно, является нарушение баланса оксида азота и эндотелина-1 в плазме крови. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о важной роли оксида азота и эндотелина-1 в регуляции глазного кровотока и развитии глаукомы. Neufeld et al. [30] установили, что в глаукомном ДЗН в повышенных количествах

присутствуют все три изоформы синтазы оксида азота. Авторы высказали предположение, что повышенные концентрации изоформ синтаз оксида азота NOS-1 и NOS-2 в астроцитах решетчатой пластинки склеры при глаукоме оказывают нейродеструктивное действие на аксоны; и, наоборот, увеличение количества NOS-3 в эндотелиальных клетках сосудов может быть нейропротекторным, вызывая расширение сосудов и усиление кровотока в ткани. Нами впервые было обнаружено снижение продукции уровня метаболитов оксида азота в водянистой влаге при глаукоме [31], что позднее нашло подтверждение другими авторами [32]. Было также установлено, что ингибирование синтеза оксида азота приводит к вазоконстрикции цилиарных артерий, основного источника кровотока в ДЗН [33]. В ряде экспериментальных работ показано, что введение в стекловидное тело эндотелина-1 может вызвать устойчивое снижение кровотока ДЗН и даже развитие ЭДЗН при нормальном офтальмотонусе. Tezel et al. впервые обнаружили высокий уровень эндотелина-1 в водянистой влаге больных ПОУГ [34]. Вазоспастическое действие эндотелина и его роль в патогенезе ГОН описаны в исследованиях A. Gass [35] и M.T. Nicoleta [36]. Было доказано, что усиленная секреция эндотелина-1 ассоциируется с быстрым прогрессированием ГОН [37, 38].

Результаты настоящего исследования показали, что у пациентов с повышенным уровнем ФВ были снижены скоростные показатели и повышены индексы резистентности и периферического сопротивления в ЦАС, задних коротких и длинных цилиарных артериях, что подтверждает гипотезу о влиянии системной эндотелиальной дисфункции на регуляцию глазного кровотока [29]. Эти данные позволяют предположить, что снижение глазной гемоперфузии при глаукоме имеет непосредственную связь с микроциркуляторными расстройствами, в основе которых лежит нарушение эндотелия сосудов.

Дисфункция эндотелия, играющая столь важную роль в развитии ишемических поражений ДЗН, напрямую связана с состоянием тромбоцитарного гемостаза. ЭД может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения, поскольку провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов; и, с другой стороны, изменения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) могут приводить к ЭД [5]. Активация тромбоцитарного звена является важным этапом в развитии и прогрессировании ЭД. Субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (коллаген, эластин, протеогликаны) играют ключевую роль в адгезии тромбоцитов благодаря связыванию с фактором Виллебранда. Эндотелий сосудов приобретает тромбогенный потенциал вследствие гипоксии, метаболических изменений сосудистой стенки, действия экзо- и эндотоксинов;

в результате происходит повреждение эндотелия и усиленный синтез прокоагулянтных веществ (тканевого тромбопластина, фактора Виллебранда, фактора 5, эндотелинов, интерлейкинов). Выделяемые тромбоцитами вещества не только ускоряют дальнейшую агрегацию тромбоцитов, но и могут повреждать эндотелий. В последние годы установлено, что активация и агрегация тромбоцитов происходят под действием большого числа физиологических агонистов (индукторов), отличающихся друг от друга химической структурой и «точкой приложения» на тромбоцит (АДФ, адреналин, коллаген, ристомицин) [5, 15].

Настоящее исследование показало повышение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов на адреналин и ристоцетин при ГНД и ГПД, при этом более выраженные изменения тромбоцитарного гемостаза выявлены у пациентов старше 70 лет, а также при препериметрической глаукоме. Результаты проведенных исследований указывают на необходимость своевременного проведения терапии, направленной на коррекцию эндотелиальной дисфункции с целью предотвращения прогрессирования глаукомы.

## Заключение

Настоящее исследование свидетельствует о роли дисфункции сосудистого эндотелия и нарушений в системе тромбоцитарного гемостаза в патогенезе ГОН и открывает новые перспективы в лечении глаукомы.

## Литература/References

- Weinreb R., Harris A., eds. Ocular blood flow in glaucoma: the 6th consensus report of the world glaucoma association. Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications, 2009; 1-159.
- Лоскутов И.А. Роль нарушений микроциркуляции в сосудах глаза в патогенезе глаукоматозной нейропатии. Дис. доктора мед. наук. 2002. [Loskutov I.A. Rol' narushenii mikrotsirkulyatsii v sosudakh glaza v patogeneze glaukomatoznoi neiropatii. [Role of violations of microcirculation in eye vessels in pathogenesis of glaucomatous neuropathy]. Diss. doktora med. nauk 2002. (in Russ.)].
- Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8:212-219.
- Федоров С.Н., Ивашина А.И., Михайлова Г.Д. Вопросы патогенеза и лечения глаукомы. 1981; 59-63. [Fedorov S.N., Ivashina A.I., Mikhailova G.D. Matters of pathogenesis and treatment of glaucoma. 1981; 59-63. (in Russ.)].
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003: 30-35. [Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Disfunktsiya endoteliiya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya. [Dysfunction of endothelium. Reasons, mechanisms, pharmacological correction.]. Saint-Petersburg: SPbGMU Publ., 2003: 30-35. (in Russ.)].



6. Haefliger I.O., Flammer J., Beny J.L., Luscher T.F. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:209–225.
7. Schmetterer L., Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:823–847.
8. Su W.W., Cheng S.T., Ho W.J., Tsay P.K., Wu S.C., Chang S.H. Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2008; 115:1173–1178.
9. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275:964–967.
10. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A., Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348:593–600.
11. Dimmeler S., Zeiher A.M. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? *J Mol Med* 2004; 82:671–677.
12. Rabelink T.J., de Boer H.C., de Koning E.J., van Zonneveld A.J. Endothelial progenitor cells: more than an inflammatory response? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:834–838.
13. Heiss C., Keymel S., Niesler U., Ziemann J., Kelm M., Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1441–1448.
14. Steiner S., Niessner A., Ziegler S. et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 181:305–310.
15. Ясаманова А.Н. Гемостаз и липиды крови при острой и хронической ишемии головного мозга. Дис. доктора мед. наук 2005 [Yasamanova A.N. Gemostaz i lipidy krovi pri ostroi i khronicheskoi ishemii golovnogo mozga [Hemostasis and blood lipids in patients with acute and chronic brain ischemia]. Dis. doktora med. nauk 2005. (in Russ.)].
16. Добромислов А.Н. и др. Показатели микроциркуляции у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 1988; 38-44 [Dobromyslov A.N. et al. Microcirculation indicators in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 1988; 38-44. (In Russ.)].
17. 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.
18. 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.
19. Klaver J.H.J., Greve E.L., Goslinda H. et al. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:765–770.
20. O'Brien C., Butt Z., Ludlam C., Detkova P. Activation of the coagulation cascade in untreated primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1997; 104(4):725-729; discussion 729-730.
21. 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.
22. 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):1893-1895.
23. Su W.W., Cheng S.T., Hsu T.S., Ho W.J. Abnormal flow-mediated vasodilation in normal-tension glaucoma using a non-invasive determination for peripheral endothelial dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3390–3394.
24. Atalar P.T., Atalar E., Kilic H. et al. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int Heart J* 2006; 47:77–84.
25. Fadini G.P., Pagano C., Baesso I., Kotsafti O., Doro D., V. de Kreutzenberg S., Avogaro A., Agostini C., Dorigo M. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:135–141.
26. Werner N., Kosiol S., Schiegl T., Ahlers P., Walenta K., Link A., Bohm M., Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353: 999–1007.
27. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:179–212.
28. Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:795–802.
29. Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:424–433.
30. Neufeld A. Nitric Oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:129-137.
31. Курышева Н.И., Томилова И.К., Деев А.А., Назаров С.Б. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2001; 5:5-7. [Kuryшева N.I., Tomilova I.K., Deev A.A., Nazarov S.B. Nitric oxide in pathogenesis of cataract and glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2001; 5:5-7. (In Russ.)].
32. Doganay S., Evereklioglu C., Turkoz Y., Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(1):44-48.
33. Nathanson J.A., McKee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(9):1774-1778.
34. Tezel G., Kass M.A., Kolker A.E., Becker B., Wax M.B. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6(2):838-839.
35. Gass A., Flammer J., Linder L., Romerio S.C., Gasser P., Haefeli W.E. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235(10):634-638.
36. Nicolela M.T., Ferrier S.N., Morrison C.A., Archibald M.L., LeVatte T.L., Wallace K., Chauhan B.C., LeBlanc R.P. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(6):2565-2572.
37. Emre M., Orgül S., Haufschild T., Shaw S.G., Flammer J. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(1): 60-63.
38. Galassi F., Giambene B., Varriale R. Systemic dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 5:4467–4471.
39. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:3–10. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A. et al. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system at primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:3–10. (In Russ.)].
40. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Сипливый В.И., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование). *Глаукома*

- 2008; 2:9–14. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Sipliviy V.I., Stratonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V. Method of evaluation of subconjunctival vascular bed with reflected light spectroscopy (experimental study). *Glaucoma* 2008; 2:9–14. (In Russ.)].
41. Аветисов С.Э., Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Кравчук Е.А. Влияние вазоактивных препаратов на зрительные функции и глазной кровотока у больных с ранними проявлениями возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2007; 123(3):26–28. [Avetisov S.E., Kiseleva T.N., Lagutina Yu.M., Kravchuk Ye.A. Effect of vasoactive agents on visual functions and ocular blood flow in patients with early manifestations of age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol* 2007; 123(3):26–28. (In Russ.)].
42. Аветисов С.Э., Харлап С.И., Насникова И.Ю., Круглова Е.В., Акопян В.С., Харлап Г.В. Трехмерная компьютерная сонография в определении сосудистой системы глаза и орбиты. Сообщение 1. Методический подход и принципы анализа результатов исследования. *Вестник офтальмологии* 2003; 119(4):39–42. [Avetisov S.E., Kharlap S.I., Nasnikova I.Iu., Kruglova E.V., Akopian V.S., Kharlap G.V. Three-dimensional computerized sonography in evaluation of the vascular system of the eye and orbit. I. Methodological approach and principles of analysis of results. *Vestn Oftalmol* 2003; 119(4):39–42. (In Russ.)].
43. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н., Аветисов С.Э., Сидоренко Е.И., Сдобникова С.В., Асташева И.Б., Кафарская К.О. Принципы профилактики, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2003; 2(4): 43–48. [Avetisov S.E., Degtjarev D.N., Bajbarina E.N., Avetisov S.Je., Sidorenko E.I., Sdobnikova S.V., Astasheva I.B., Kafarskaja K.O. The principles of prevention, diagnostics and treatment of retinopathy of prematurity. *Questions on Obstetrics, Gynecology and Perinatology* 2003; 2(4): 43–48. (In Russ.)].
44. Аветисов С.Э., Харлап С.И. Ультразвуковой пространственный анализ состояния глаза и орбиты. *Российский офтальмологический журнал* 2008; 1(1): 10–16. [Avetisov S.E., Kharlap S.I. Ultrasound dimensional analysis of the state of the eye and orbit. *Russian Ophthalmological Journal* 2008; 1(1): 10–16. (In Russ.)].
45. Аветисов С.Э., Харлап С.И., Маркосян А.Г., Сафонова Т.Н., Лихванцева В.Г., Насникова И.Ю. Ультразвуковой пространственный клинический анализ орбитальной части слезной железы в норме. *Вестник офтальмологии* 2006; 122(6):14–16. [Avetisov S.E., Kharlap S.I., Markosian A.G., Safonova T.N., Likhvantseva V.G., Nasnikova I.Iu. Ultrasound spatial clinical analysis of the orbital part of the lacrimal gland in health. *Vestn Oftalmol* 2006; 122(6):14–16. (In Russ.)].

Поступила 19.11.2014

**НАУКА ПРЕВРАЩАЕТ СОВЕРШЕНСТВО ПРИРОДЫ  
В ПРОИЗВЕДЕНИЕ ИСКУССТВА**

г. Москва, ул. Расковой 11А  
Тел.: (495) 780 7691  
amo@stormoff.com, www.stormoff.com

**Stormoff®**  
group of companies

**Abbott**  
A Promise for Life

Signature  
Healon  
TECNIS