

пациентов потребовалось увеличение дозы аккузида до 2 табл. в сутки. Через 5 дней после операции целевые цифры АД при офисном методе измерения зарегистрированы у 23 человек (92%), из которых 1 табл. препарата получали 16 пациентов (78,3%), 2 табл. – 7 пациентов (21,7%). У 2 пациентов на фоне лечения АД снизилось до 166,5 мм рт. ст. САД и 90,5 мм рт. ст. – ДАД, но не достигло целевого уровня. Для достижения целевого АД в дальнейшем этим пациентам было назначено многокомпонентное антигипертензивное лечение.

У всех пациентов не было зарегистрировано сосудистых осложнений (кровоизлияния, отслойка сосудистой оболочки и др.), связанных с АГ во время операции и в раннем послеоперационном периоде хирургического лечения глаукомы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведенная с помощью препарата «аккузид» параоперационная коррекция артериального давления у пациентов с глаукомой и сопутствующей артериальной гипертензией позволила достичь оптимальных цифр АД, снизить уровень ВГД и тем самым избежать как операционных, так и послеоперационных осложнений, таких как гемофтальм, гифема, гемморагическая отслойка хориоидеи, гипертонический криз, острые нарушения мозгового кровообращения и т. д., улучшить послеоперационный прогноз.

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и свидетельствуют об антигипертензивной эффективности квинаприла в сочетании с гидрохлортиазидом у больных с АГ, а также о способности этой комбинации в относительно короткие сроки достичь целевого АД, что позволяет применять её при предоперационной подготовке пациентов с АГ к оперативному лечению глаукомы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Канюков В. Н., Баагирова Г. Г., Селиванова Л. Ю. Ингибиторы АПФ в офтальмологии. – Оренбург, 2006. – 147 с.
2. Канюков В. Н., Баагирова Г. Г., Узенева А. Н., Петросян Э. А. Параоперационная коррекция соматической и психосоматической патологии в офтальмологической практике. – Оренбург, 2011. – 102 с.
3. Карпов Ю. А., Деев А. Д. Российское исследование по оценке эффективности и безопасности ингибитора ангиотензин-превращающего фермента квинаприла у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2003. – № 6. – С. 28–32.
4. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. – М.: Медиа Медика, 2005. – 655 с.
5. Остроумова О. Д., Шорикова Е. Г. Перспективы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их комбинации с диуретиками в свете новой редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2010 года: лучшие из лучших // Consilium medicum ukraina. – 2011. – № 12. – С. 82–85.
6. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. – М.: Медиа Медика, 2007. – 183 с.
7. Чеснокова Н. Б., Кост О. А., Никольская И. И. и др. Влияние местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на внутриглазное давление, гидродинамику глаза и активность ангиотензинпревращающего фермента в слезе и водянистой влаге // Российский офтальмологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 42–48.
8. Чеснокова Н. Б., Павленко Т. А., Никольская И. И., Кост О. А., Казанская Н. Ф. Локальная ренин-ангиотензиновая система глаза, роль в офтальмологии // Вестник РАМН. – 2003. – № 9. – С. 29–32.
9. Moser M., Feig P. U. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension // Arch. intern. med. – 2009. – № 169 (20). – P. 1851–1856.

Поступила 02.10.2012

Т. В. ШЕЛКОВНИКОВА<sup>1</sup>, В. Г. ВАВИН<sup>2</sup>, Ю. Л. КАЦАДЗЕ<sup>3</sup>

## СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕТЧАТКИ

<sup>1</sup>Кемеровская государственная медицинская академия, Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а;

<sup>2</sup>Кемеровская областная клиническая больница, Россия, 650066, г. Кемерово, проспект Октябрьский, 22;

<sup>3</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Россия, 121024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16. E-mail: t.shelkovnikova@gmail.com

Целью настоящего исследования явился анализ существующих в литературе данных научных исследований, касающихся некоторых патогенетических механизмов развития венозных, артериальных окклюзий сосудов сетчатки, диабетической ретинопатии, глазного пролиферативного синдрома. Рассмотрены наиболее интересные изменения системы гемостаза у пациентов с сосудистой патологией сетчатки. Гематогенная и аутоиммунная тромбофилия является важным звеном в патогенезе венозных и артериальных окклюзий сетчатки, диабетической ретинопатии, глазного пролиферативного синдрома.

Распознавание типа тромбофилии и её своевременная лабораторная диагностика у пациентов с сосудистыми заболеваниями сетчатки, в основе которых имеется нарушение в системе гемостаза и гемореологии, должны способствовать оптимизации лечения и профилактики нарушений в системе гемостаза у пациентов с сосудистой патологией сетчатки.

**Ключевые слова:** гемостаз, тромбофилия, венозные, артериальные окклюзии.

T. V. SHELKOVNIKOVA<sup>1</sup>, V. G. WAVIN<sup>2</sup>, J. L. KATSADZE<sup>3</sup>

THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH RETINAL VASCULAR PATHOLOGY

<sup>1</sup>Kemerovo state medical academy,  
Russia, 650056, Kemerovo, str. Voroshilov, 2a;

<sup>2</sup>Kemerovo regional hospital,  
Russia, 650066, Kemerovo, ave. October, 22;

<sup>3</sup>Russian research institute of hematology and blood transfusion,  
Russia, 121024, St. Petersburg, str. 2nd Sovetskaya, 16. E-mail: t.shelkovnikova@gmail.com

The purpose of this review was to analyze the existing data in the literature of research on some of the pathogenetic mechanisms of venous, arterial occlusion of retinal vessels, diabetic retinopathy, proliferative eye syndrome. Considered the most interesting changes of hemostasis in patients with vascular disease of the retina. Hematogenous, autoimmune thrombophilia is an important link in the pathogenesis of venous and arterial occlusions of the retina, diabetic retinopathy, proliferative eye syndrome.

Recognition of the type of thrombophilia and its timely laboratory diagnosis in patients with vascular disease of the retina in the basis of which there is a violation in the hemostatic system and hemorheology, should help optimize the treatment and prevention of disorders in the hemostatic system in patients with vascular disease of the retina.

**Key words:** hemostasis, thrombophilia, venous, arterial occlusion.

Сосудистые заболевания сетчатки и зрительного нерва у лиц молодого и среднего возраста являются одной из актуальнейших проблем в офтальмологии, так как приводят к быстрой и часто необратимой потере зрительных функций. До конца не изучены этиология и патогенез сосудистых заболеваний сетчатки, что затрудняет их диагностику, лечение и проведение профилактических мероприятий [2].

Система гемостаза – это саморегулирующаяся клеточно-гуморальная система с обратной связью, обеспечивающая оптимальную для кровообращения вязкость крови и целостность сосудов кровяного русла. Это необходимо для полноценного функционирования всех органов и систем организма, а при повреждении тканей в экстремальных ситуациях (травме, операции) – образования тромба для остановки кровотечения, сохранения жизни, реконструкции сосудов и заживления ран [6].

Основными компонентами системы гемостаза являются сосудистая стенка, тромбоциты, плазменные белки, участвующие в свертывании. Функции гемостаза – остановка кровотечения, поддержка жидкого состояния текущей по сосудам крови, удержание элементов крови в просвете неповрежденных сосудов, восстановление целостности сосудистой стенки [7].

В последние годы интерес к лабораторной диагностике нарушений в системе свертывания (гемостаза) стремительно увеличивается. В точной и оперативной информации о состоянии системы гемостаза нуждаются не только кардиологи, хирурги, реаниматологи, акушеры-гинекологи, но и офтальмологи [12].

Среди факторов риска развития сосудистых заболеваний сетчатки и зрительного нерва наибольшее значение имеют следующие: изменения гемодинамических и гемореологических показателей, локальные повреждения сосудистой стенки, изменяющие местный коагуляционный потенциал, наследственные и приобретенные нарушения в различных звеньях системы гемостаза [14].

Целью настоящего исследования явился анализ существующих в литературе данных научных исследований, касающихся некоторых патогенетических механизмов развития венозных, артериальных окклюзий сосудов сетчатки, диабетической ретинопатии, глазного пролиферативного синдрома.

## Материалы и методы

В ходе работы использовались библиографический, ретроспективный аналитический методы исследова-

ования. А также информационно-аналитический метод, метод экспертной оценки.

## Результаты и обсуждение

К тромбофилиям относят нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии. В настоящее время выделено большое число первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных, симптоматических) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу [3].

Тромбофилию трудно диагностировать в условиях поликлиники, а порой и крупного городского стационара, поэтому офтальмологам необходимо иметь более четкое представление о клинических вариантах патологии, способах ее диагностики и лечения. Существует множество классификаций тромбофилий. В настоящее время остается актуальной этиопатогенетическая классификация тромбофилий, предложенная З. С. Баркаганом. К. Врейт предложил подразделять тромбофилию на подгруппы: сосудистые, гемодинамические, кровяные [4].

Факторы тромбофилии участвуют в механизме сосудистого повреждения и тромбообразования у пациентов с сосудистой патологией глаз. У 53,2% больных с тромбозом вен сетчатки выявляется значительное повышение уровня фактора Виллебранда. Самые высокие значения его были в группах с ишемическим тромбозом ЦВС и ее ветвей [1].

У больных с диабетической ретинопатией (ДР) уровень активности фактора Виллебранда статистически значимо возрастает по мере усиления степени тяжести заболевания. Так, у больных с непролиферативной ДР показатель достоверно повышался на 15,5%, а у пациентов с препролиферативной и пролиферативной формами ДР – на 26,2% и 35,9% соответственно [5].

Некоторое увеличение содержания в крови пациентов фактора VIII свидетельствует об остроте процесса и ишемической форме венозной ретикулярной окклюзии [20, 24, 25].

Практически у всех пациентов с окклюзией ретикулярных вен и ДР наблюдается повышенная агрегационная активность тромбоцитов. У пациентов с ишемическим тромбозом ЦВС и ее ветвей сумма активных

форм тромбоцитов повышена более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем. При неишемическом тромбозе ЦВС и ее ветвей этот показатель превышал норму в 2 раза [8, 15].

Отмечается увеличение в крови факторов, стимулирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов – тромбоксана А2 и  $\beta$ -тромбоглобулина. Имеются данные о том, что у больных с тромбозами ретинальных вен концентрация  $\beta$ -тромбоглобулина выше, чем у лиц без окклюзии. Повышение уровня  $\beta$ -тромбоглобулина характерно для тромбозов, протекающих только с признаками капиллярной облитерации и/или с наличием неоваскуляризации [17].

Антитромбин III – мощный ингибитор свертывания крови. Выделяют следующие градации тромбофилии при дефиците антитромбина III:

1) тяжелые формы с рецидивирующими спонтанными тромбоэмболиями и инфарктами органов в молодом (до 20–35 лет) возрасте (уровень антитромбина III ниже 40%);

2) пограничные формы с редкими спонтанными тромбозами (в молодом и среднем возрасте, уровень антитромбина III – 40–65%);

3) потенциальная форма – спонтанные тромбозы отсутствуют, но они легко возникают при провоцирующих факторах (уровень антитромбина III – 65–75%) [18].

При наличии окклюзии вен сетчатки установлено снижение уровня антитромбина III в крови. Т. Williamson отметили снижение концентрации этого фактора в крови наряду с изменениями других показателей системы фибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки и неоваскуляризацией радужки. При приеме пероральных контрацептивов риск венозного тромбоза, в том числе и в ЦВС, повышается за счет снижения уровня антитромбина III на фоне сравнительно небольшого исходного дефицита этого фактора [30].

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является самостоятельным фактором риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза, облитерации и тромбоза артерий и вен, ишемии и инфарктов органов, в том числе коронарной болезни сердца. В настоящее время ГГЦ рассматривается многими современными офтальмологами как основной фактор, способствующий развитию ишемического тромбоза вен сетчатки в молодом и среднем возрасте. В России средняя концентрация ГГЦ в плазме крови составляет 4,5–13,5 мкмоль/л, а ГГЦ выявлено у 35 здоровых взрослых людей. В Северо-Западном регионе страны у пациентов с окклюзиями артерий ГГЦ наблюдается в 58% случаев, а при венозных тромбозах – в 56%, значительно чаще, чем в других популяциях [16, 21].

Гиперкоагуляция обычно сочетается с угнетением фибринолиза. В последнее время изменениям в фибринолитической системе отводится одно из ведущих мест в патогенезе тромботических поражений сосудов сетчатки. Основным компонентом фибринолитической системы является плазмин, который образуется из плазминогена. При угнетении фибринолиза в сочетании с гиперкоагуляцией создаются условия для быстрого роста тромбов и менее вероятным становится спонтанный тромболитизис. При тромбозе вен сетчатки в сочетании с неоваскуляризацией радужки исследователи выявили в крови снижение уровня тканевого активатора плазминогена (ТАП) [29].

По данным В. Э. Танковского, у 71,6% пациентов с ретинальными венозными окклюзиями концентрация ТАП в крови существенно не отличалась от таковой в контрольной группе. У 28,4% лиц его уровень был изменен: дефицит выявлен в 16,4% случаев, избыток – в 12,0% случаев, понижение содержания активатора в основном было у пациентов с тромбозами, протекающими по ишемическому типу.

Исследования ученых подтверждают значимую роль в развитии тромбозов вен сетчатки, ДР, возрастной молекулярной дегенерации васкулярного эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF). При искусственном повышении VEGF внутри глаза во всех случаях развивается непроходимость ретинальных вен с отеком сетчатки, появлением геморрагий в разных ее слоях. Авторы объясняют это тем, что воздействие повышенных концентраций VEGF приводит к гипертрофии эндотелиальных клеток с последующей окклюзией просвета капилляров. Эти выводы подтверждены гистологическими и гистохимическими исследованиями. От количества VEGF зависит не только развитие тромбоза ретинальных вен, но и его последствия. Так, при нормальном содержании VEGF во внутриглазных структурах осложнений, связанных с ишемией сетчатки, не наблюдается; при повышенном же его содержании развивается неоваскуляризация. С помощью иммуногистохимического исследования в таких глазах обнаружено значительное повышение содержания VEGF [23, 26].

При пролиферативной ДР во всех пробах субретинальной жидкости выявлено большое содержание VEGF в сочетании с минимальными показателями PEDF. При преимущественной локализации пролиферативного процесса в заднем отделе глаза и наличии осложнений в виде кровоизлияния в стекловидное тело или тракционной отслойки сетчатки значения VEGF были ниже, а фактор пигментного эпителия (pigment epithelium-derived factor – PEDF) выше [27, 28].

Антитела к фосфолипидам (АФЛ) участвуют в механизме сосудистого повреждения и тромбообразования. АФЛ определяется в сыворотке крови у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) вен сетчатки, преимущественно молодого возраста, лиц моложе 50 лет. Известно, что сосуды глаз являются такой же мишенью тромбообразования при АФС, как и сосуды любой другой локализации. В клинике артериальных и венозных окклюзий сосудов сетчатки у пациентов с АФС имеет значение гематогенная аутоиммунная тромбофилия [9, 10, 11].

У больных с АФС установлены офтальмологические проявления: окклюзия артерий и вен сетчатки, передняя ишемическая нейропатия (ПИН), идиопатическая серозная хориоретинопатия и формирование хориоидальной неоваскулярной мембраны. Гематогенная, аутоиммунная тромбофилия является важным звеном в патогенезе, венозных и артериальных окклюзий сетчатки, ПИН, глазного пролиферативного синдрома и оказывает влияние на динамику процесса [13].

Распознавание типа тромбофилии и своевременная ее лабораторная диагностика у пациентов с сосудистыми заболеваниями сетчатки и зрительного нерва, в основе которых лежат нарушения в системе гемостаза и гемореологии, должны способствовать оптимизации лечения и профилактики артериальных и венозных окклюзий сетчатки, глазного пролиферативного синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Ю. С., Петрищев Н. Н., Варганова Т. С., Тульцева С. Н. Тромбофилии в патогенезе тромбоза ретинальных вен // Вестник офтальмологии. – 2008. – Т. 124. № 3. – С. 56–58.
2. Астахов Ю. С., Тульцева С. И. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 4. – С. 39–42.
3. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф., Мамаев А. Н., Костюченко Г. И. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. – 2002. – С. 29–30.
4. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань, 2000. – 364 с.
5. Иванова Н. В., Ярошева Н. А. Дисбаланс в системе гемостаза и эндотелиальная дисфункция у больных с диабетической ретинопатией // Офтальмологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 33–38.
6. Кацадзе Ю. Л. Современные представления о системе гемостаза // Гематология: новейший справочник / Под ред. К. М. Абдулкадырова. – М. – СПб, 2004. – С. 231–249.
7. Козлов А. А., Берковский А. Л., Мелкумян А. Л., Простакова Т. М., Фунт В. А. Клиническая и лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза. – М., 2011. – 42 с.
8. Лысенко В. С., Муха А. И., Бунин А. Я., Федорова Н. В. Тромбоцитопатии и их роль в развитии геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях глазного дна // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 1. – С. 24–26.
9. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – С. 148–207.
10. Нероев В. В., Сарыгина О. И., Левкина О. А., Слепова О. С. Особенности локальной секреции VEGF и PEDF у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией до и после проведения транссклеральной диодной лазеркоагуляции сетчатки // Актуальные проблемы офтальмологии: Материалы научно-практической конференции. – Уфа, 2009. – С. 727–729.
11. Павлюченко К. П., Мухина Е. В., Иванова М. Ф., Ещенко Е. И. Отдаленные результаты лечения ишемических поражений сетчатки и зрительного нерва при антифосфолипидном синдроме // Вопросы клинической офтальмологии. – 2005. – № 2. – С. 21–25.
12. Савельев В. С., Чазов Е. И., Гусев Е. И., Кириенко А. И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. – М., 2010. – С. 53.
13. Смирнова Т. В. Офтальмологические проявления антифосфолипидного синдрома // Вестник офтальмологии. – 2007. – № 2. – С. 49–53.
14. Танковский В. Э. Тромбозы вен сетчатки. – М., 2000. – 263 с.
15. Тульцева С. Н. Оклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С. Н. Тульцева, Ю. С. Астахов. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 112.
16. Чекмарева О. Г. Некоторые аспекты клиники и лечения тромбоза центральной вены сетчатки // Вопросы офтальмологии. – Омск, 2007. – С. 155–157.
17. Шитикова А. С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / Под редакцией Л. П. Папаян, О. Г. Головиной. – СПб: ИИЦ ВМА, 2008. – С. 117–134.
18. Adamczuk Y. P., Iglesias M. L., Varela M. E. Central retinal vein occlusion and thrombophilia risk factors // Blood coagul. fibrinolysis. – 2002. – Vol. 13. № 7. – P. 623–626.
19. Cobo-Soriano R., Hernandez-Lastras M. J. A., Seoane E. Retinal thrombosis in young patients. Immunological and clinical aspects // Arch. soc. exp. oftalmol. – 2001. – Vol. 76. № 3. – P. 181–188.
20. Faude F., Faude S., Siegemund A., Wiedemann P. Factor VIII activity in patients with central retinal vein occlusion in comparison to patients with a history of pelvic and lower limb venous thrombosis and a healthy control group // Klin. monbl. augenheilkd. – 2004. – Vol. 221. № 10. – P. 862–866.
21. Gao W., Wang Y. S., Zhang P., Wang H. Y. Hyperhomocysteinemia and low plasma folate as risk factors for central retinal vein occlusion: a case-control study in a Chinese population // Graefes. arch. clin. exp. ophthalmol. – 2006. – Vol. 244. № 10. – P. 1246–1249.
22. Gumus K., Kadayifcilar S., Eldem B. Is elevated level of soluble endothelial protein C receptor a new risk factor for retinal vein occlusion? // Clin. exp. ophthalmol. – 2006. – Vol. 34. № 4. – P. 305–311.
23. Hofman P., Blijswijk B. C. van, Gaillard P. J. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion // Arch. ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. № 6. – P. 861–866.
24. Kawasaki T., Kaida T., Amout J. A new animal model of thrombophilia confirms that high plasma factor VIII levels are thrombogenic // Thromb. haemost. – 1999. – Vol. 81. № 2. – P. 306–311.
25. Larsson J., Hillarp A., Olafsdottir E., Bauer B. Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion // Acta ophthalmol. scand. – 1999. – Vol. 77. № 6. – P. 634–637.
26. Mori K., Duh E., Gehlbach P. Pigment epithelium – derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization // J. cel. physiol. – 2002. – Vol. 188. № 2. – P. 253–263.
27. Murakami T. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular... // Retina. – 2007. – Vol. 8. № 27. – P. 1031–1037.
28. Perentes Y., Chan C. C., Bovey E. Massive vascular endothelium growth factor (VEGF) expression in Eales' disease // Klin. mbl. augenheilk. – 2002. – Vol. 219. № 4. – P. 311–314.
29. Weiss D. I., Bynoe L. A. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. № 12. – P. 2249–2257.
30. Williamson T., Rumly A., Lowe G. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study // Br. j. ophthalmol. – 1996. – Vol. 80. – P. 203–208.

Поступила 24.10.2012