

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ

Абасханова Н.Х., Бахритдинова Ф.А., Янгиева Н.Р., Ходжиметов А.А

Ташкентская Медицинская Академия

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе осложнений диабетической ретинопатии (ДР) важную роль играют внутриглазные кровоизлияния различной локализации. Частоту осложнений многие авторы связывают с появлением новообразованных сосудов при препролиферативной и пролиферативной стадиях диабетической ретинопатии [4,9].

Прролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется ростом фиброзной, глиальной и неоваскулярной тканей в ответ на ишемию. Снижение перфузии капилляров сетчатки вызывает ангиогенез, ведущим фактором которого являются фибробластические факторы роста (фактор ангиогенеза, количество которых при гипоксии и ишемии возрастает) [2,6]. Начальным этапом тканевой гипоксии является изменение утилизации кислорода, в дальнейшем присоединяется циркуляторная гипоксия, причем установлена зависимость кислородного гомеостаза от выраженности изменений капилляров.

Известно, что уровень ангиогенеза определяется степенью ишемии сетчатки, которая в свою очередь приводит к неоваскуляризации радужки, деструкции базальной мембраны окружающих эндотелиальные клетки микрососудов [6,8].

Нарушение гемато-ретиального барьера приводит к просачиванию в стекловидное тело компонентов сыворотки крови, приводящие к разрушению последнего, что и является одной из причин кровоизлияния, развития неоваскуляризации, повышения перекисного окисления липидов (ПОЛ), и вторичных изменений гемостаза и фибринолиза [2]. Таким образом, при пролиферативной диабетической ретинопатии, часто осложняющейся геморрагическим синдромом, необходима разработка эффективных мер профилактики и лечения подобных состояний, на основе изучения патогенетических аспектов заболевания [5,7].

Целью данного исследования явилось, изучить некоторые аспекты, патогенеза диабетической ретинопатии (ДР), а именно сосудисто -тромбоцитарное звено системы гемостаза и разработать метод профилактики и лечения геморрагических осложнений.

Материал и методы.

У 61 (122 глаза) пациентов, больных инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) типа 2, в том числе 11 больных (22 глаза) с интактным глазным дном (контроль).

В настоящее время в большинстве стран мира используется классификация, предложенная Е. Kohner и М. Porta (1991) и одобренная ВОЗ. В соответствии с этой классификацией все пролеченные нами больные были подразделены на соответствующие



стадии: 18 больных (36 глаз) непролиферативной стадии, 16 (32 глаза) - препролиферативной стадии и 16 (32 глаза) - пролиферативной стадией диабетической ретинопатии. Среди больных было - 38 мужчин и 23 женщин, в возрасте от 18 до 67 лет.

Офтальмологическое обследование проводили в динамике до и после лечения по стандартной методике и включало в себя традиционные методы: био микроскопию, визометрию, периметрию, тонометрию, офтальмоскопию прямую и обратную, а так же офтальмохр омоскопию.

У 33% больных имелись сочетанные ангиопатии сетчатки, полинейропатии и энцефалопатии. У всех обследованных имелись ретинальные и витреальные кровоизлияния. Отмечалось значительное снижение зрительных функций. Из 50 обследованных у 24 (18 глаз) пациентов внутриглазные кровоизлияния имели рецидивирующий характер, а проводимое медикаментозное лечение было, как правило, неэффективным. Для изучения эффективности проводимой терапии больные были разделены на 2 группы.

I группы - 26 пациентов (52 глаза) с различной стадией ДР получили на фоне общепринятого традиционного лечения, назначенного эндокринологом, парабульбарно инъекции эмоксипина 1% по 0,5 мл в течение 10 дней ежедневно,

II группа - 24 пациента (48 глаз) с различными стадиями ДР получали наряду с общепринятой терапией дополнительно инъекции активированной аутоплазмы (АЛА) по 0,5 мл парабульбарно в течение 10 дней ежедневно [3].

Для оценки состояния системы гемостаза были использованы оценочные тесты системы гемостаза; суммарная активность факторов свертываемости-активированное время рекальцификации (АВР), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), отделение концентрации фибриногена по Рутбергу (1961), фибринолиз, толерантность плазмы к гепарину, гемолизатагрегационный тест в двух разведениях используя тест по З.С. Бар кагану (1988) [1].

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J.Nadovec et al. (1978). Для оценки состояния эндотелия капилляров определяется уровень фактора Виллебранда крови по методу В.Г. Михайлова (1986).

Математическая обработка осуществлялась методом дискриминантного анализа с помощью прикладных программ.

Результаты исследований и их обсуждение.

При обследовании больных с ДР различных стадий обнаружено достоверное изменение в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза. Так, у больных с НПДР значение АВР было равно $50,1 \pm 2,3$ сек., что на 18% ниже исходных величин. У больных с ПреПДР значения АВР в среднем, сократилось на 34%, указывая тем самым на активацию данного звена системы гемостаза. Напротив, у больных с ПДР значения АВР удлинялось на $70,9 \pm 1,9$ сек., что на 16% превышает исходные значения и свидетельствует о хронометрической гипокоагуляции. Как видно из полученных результатов исследования (табл. №1) у больных двух групп при поступлении в клинику показатели гемолизатагрегационного теста (ГАТ) в двух разведениях сократилось соответственно на 12-19% - у больных с НПДР, на 31-33% у больных с ПреПДР, у больных с ПДР, значения ГАТ напротив удлинялись, в среднем на 24-16% соответственно разведению ($p < 0,05$). Наблюдаемая гиперагрегация тромбоцитов индуцированная различными разведениями АДФу больных с НПДР и ПреПДР, переходила на состоянии гипофункции тромбоцитов у больных ПДР. Неисключено, гипер и гипофункциональное состояние тромбоцитов тесно взаимосвязаны с функциональным состоянием эндотелиоцитов. Исходя из этого, нами изучено содержание десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови больных с ДР. Как видно из представленных результатов исследования, содержание эндотелиоцитов достоверно повышалось у больных с НПДР в 2 раза, у больных с ПреПДР на 26%, тогда как у больных с ПДР, значение эндотелиоцитов снизилось на 26% ($p < 0,05$). Естественно,

повреждение эндотелия стенок сосудов, у обследуемых больных первых двух групп, приводит к нарушению целостности эндотелиальной выстилки микрососудов, обнажению субэндотелиальных структур, что в свою очередь усиливает синтез и высвобождение фактора Виллебранда и инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов и процесс тромбогенеза, куда вовлекается фибриноген, о чем свидетельствует усиленное потребление последнего и повышение её содержания в плазме крови.

Повреждение сосудистой стенки и выраженное повышение гемостатической активности тромбоцитов у больных с ДР первых двух групп, лежащие в основе клеточной гипоксии, способствуют запуску коагуляционного каскада и увеличению количества микроагрегатов в сосудистом русле. Последнее выражалось в достоверном снижении суммарной активности АЧВТ. Состояние структурной гиперкоагуляции, способствует возрастанию нагрузки на естественные антикоагулянты, которые связывают и инактивируют прокоагулянтные факторы. Однако на фоне чрезмерной активации свертывания, резервы эндогенных антикоагулянтов быстро истощаются. Следствием чего является ускоренное потребление тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, что приводит к снижению их содержания в крови, у больных ПДР. Снижение гемостатического потенциала у данной группы больных является одной из причин появления геморрагических симптомов.

Таким образом, у больных ДР, с непролиферативной и препролиферативной стадиями, отмечено на фоне СД и эндогенной интоксикации повреждение эндотелия сосудов, активация тромбоцитов и коагуляционного звена системы гемостаза, что приводит к нарушению микроциркуляции и нарастанию тромбогенного потенциала эндотелия. Цитокиновая атака на эндотелиоциты у больных ПДР сочетается с активацией кининовой системы коагуляции, способствует повышенной проницаемости капилляров на фоне низкого гемостатического потенциала. Следовательно, у больных с различной стадией ДР, наблюдается комплекс сложных и взаимовлияющих друг на друга изменений в системе гемостаза, что требует разработки эффективных мер профилактики и терапии осложнений ДР.

В первые дни при интравитреальных кровоизлияниях наиболее важным является покой и прием препаратов гемостатической терапии: викасола, хлористого кальция, аскорутин, дицинона. Полученные нами результаты исследования при общепринятой терапии, как видно из представленных результатов исследования не дали соответствующих достоверных результатов.

Несмотря на многообразие рассмотренных лекарственных препаратов, и методов лечения, ведущая роль в рассасывающей терапии гемофтальмов отводится местному применению ферментов протеолитического действия, которые участвуют в усилении фибринолиза, тромболизиса коллагеногенеза при последствиях гемофтальма. Мы предполагаем, что функциональная неполноценность фибринолиза может быть связана с недостатком активатора плазминогена. Весьма перспективной в этом плане оказалась используемая нами активированная аутоплазма (АЛА).

Лечение активированной аутоплазмой в группе больных с НПДР способствовало приближению всех изучаемых показателей сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев к исходным показателям. Сходная динамика наблюдалась и в группе с ПреПДР, где изучаемые показатели до и после комплексной терапии достоверно отличались ($p < 0,05$).

У больных с ПДР, проводимая терапия с включением аутоплазмы активировало показатели тромбоцитарно - сосудистого звена системы гемостаза. Отмечено, повышение количества функционально активных тромбоцитов, увеличение количества естественных антикоагулянтов, снижение потребления фибриногена и количества десквамированных эндотелиоцитов. Наблюдается повышение фибринолитического звена системы гемостаза, что приводит к лизису образующихся микротромбов. Достоверно снижается активность прокоагулянтного звена системы гемостаза.

Таблица № 1

Группа обследованных		Активир. время рекальцификации АВР (сек)	Активир. частично тромбoplastин, время АЧВТ (сек)	Фибриноген (г/л)	Фибринолитическая активность (сек)	Толерантность плазмы к гепарину (мин)	ГАТ П разв. (сек)	ГАТ ГУразв. (сек)	Эндотелиоциты 10 ⁶ /л	Фактор Виллебранда (%)
Здоровые лица (контроль) n=11		61 ±2,1	43,6±2,2	3,1±0,04	0,91±0,08	9,1±0,72	14,7 ±0,71	34±1,3	8,23 ±0,29	101,6±7,3
Н П д р n=18	До лечения n=18	50,1*±12,3	309*±0,71	3,83*ЮЕ2	1,21 *±0,05	10,6*10,92	11,6*10,72	283*10*67	16,9*10,53	119,6*±7,5
	После тредлеч. n=10	553±3,1	332±0,63	3,62±0,14	1,18±0,05	10,1 ±0,97	12,1 ±0,44	30,0±0,81	14,6±0,44	107,919,1
	После Терапии АПА n=8	603±2,2	42,4**±1,9	3,2Ю33	0,93 **±0,08	9,410,71	16,3 **±0,51	35,7 **±1,2	102 **±0,8	102,4±7,9
Пре П д р n=16	До леч n=16	663±1,7	29,1 *±0,63	5,08*Ю31	1,38*Ю/9	13,6*ЮЕ	16,1*Ю,51	38*6*10,71	9,8* ±0,41	103,3*±6,7
	После тредлеч. n=8	54/>±1,8	31±1,12	4,83 ±0,41	1,31 ±0,05	12,4 ±0,7	15,4±0,44	29±0,81	9,21036	103,818,1
	После терапии АПА n=8	60,4** ±24	40,6 **±1,31	3,4**10,12	0,87 **±0,53	8,7**Ю33	15,6 **±0,72	31*** ±0,91	9,0ЮЕ2	104±8,4
п Д р n=16	До лечения n=16	70±1,9	363**12	6,41 *ЮЕ	0,81 ±0,03	19,4*10,71	18±10,54	40±1,12	6,1 *±0,13	90,8*16,4
	После тредлеч. n=8	68,1 ±2,1	41±1,12	5,7±1,9	0,84±0,01	17 ±0,41	16,7 ±0,61	38±1,12	7,2**±0,1	94,3±5,1
	После терапии АПА n=8	599**±173	41±1,14	4,01 **±0,17	0,74±0,08	юз **±0,31	13,4**±0,52	30,4 **±0,92	9,4**1031	107,1 ±8,3

Примечание : * - достоверность $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой
 ** - достоверность $p < 0,05$ при сравнении до и после терапии

Таким образом, можно сделать **вывод**, что активация тромбоцитов путем введения «in vitro» 1% раствора АТФ способствует повышению функциональной активности тромбоцитов, купированию ангиогенеза и геморрагий, активации фибринолиза и разрушению микротромбов.

Литература:

1. Барксаев З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М., 1988, С. 28
2. Баркаган З.С., Мамаев А.Н. Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора III в терапии острого ДВС синдрома // Омский научный вестник - 2005 - Т. 30 № 1 - С. 85-86
3. Муха А.И. Новый вид гемоконпонентной терапии при сосудистых заболеваниях глазного дна. // Вестн. офтальмологии, 1997, №3 - С. 17-18.
4. Патогенез диабетической ретинопатии, осложненной геморрагическим синдромом, и методы ее лечения. / Х.П. Тахчиди, С.А. Метиев, Р.Р. Кагиров и др. // Новое в офтальмологии. 2004. №1. С. 30-38.)

- гZ Структурно-функциональные особенности нарушений транскапиллярного обмена сетчатки у больных диабетической ретинопатией. /Е.Л.Сорокин, Г.П.Смолякова.// Вестн. офтальмологии. - 1997,-№2.-С.16-18.
6. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: three-year results after photodynamic therapy. / Krebs I, Binder S, Stolba U, Glittenberg C, Brannath W, GollA. //Department of Ophthalmology, Rudolf Foundation Clinic, Vienna, Austria; 2005 P. 416.el-416.e.
7. Endothelial pericyte interactions, / Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C.// Division of Matrix Biology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. 2005 P. 512-23.
8. Impaired vision and the ability to take medications. / Windham BG, Griswold ME, FriedLP, Rubin GS, Xue QL, Carlson MC. // Clinical Research Branch, National Institute on Aging USA. 2007, P. 1179-90.
9. Old and new drug targets in diabetic retinopathy: from biochemical changes to inflammation and neurodegeneration. /Leal EC, Santiago AR, Ambrosio AF. // Center for Ophthalmology of Coimbra 2007 Aug; P. 421-34.

РЕФЕРАТ

Влияние различных вариантов терапии на показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных диабетической ретинопатией и методы её коррекции

Абасханова Н.Х., Бахритдинова Ф.А., Янгиева Н.Р., Ходжиметов А.А.

Диабетик ретинопатияли беморларни текшириш натижасида, гемостаз тизимининг томир-тромбоцитгар ва прокоагулянт бугинида узгариш аниқланган. Ушбу беморларни активлашган аутоплазма ердамида даволанганда юкорида кайд этилган тизим курсаткичларига самар адорлиги исботланган.

SUMMARY

Effect of different therapy variants on vascular-thrombocytic component parameters of the hemostasis system in patients with diabetic retinopathy and methods of its correction

Abaskhanova N.Kh., Bakhritdinova F.A., Yangieva N.R., Khodjimetov A.A.

Significant changes of the vascular-thrombocytic component of the hemostasis system were revealed in patients with different stages of diabetic retinopathy. Treatment with activated autoplasm contributed to approaching all investigated parameters of vascular-thrombocytic and procoagulant components to their initial values.