

УДК: (616.7-007.618-089:616-036.8)+616.15

Некоторые гематологические характеристики первичной открытоугольной глаукомы

Плескановская С.А., Аннанепесов К.О., Каранов К.С.,

Научно-исследовательский центр ГМУТ им. М.Гаррыева

Кафедра глазных болезней ТГМУТ им. М.Гаррыева, ректор д.м.н. Муратназарова Н.А.

Ашхабад, Туркменистан

Abstract

of the article by S.A. Pleskanovskaya et al.

Some hematological characteristics of primary open-angle glaucoma

Peripheral blood reflects all events occurring in the human body.

The aim of the presenting work was to study the primary open-angle glaucoma patients' (POAG) peripheral blood cellular composition and to search on this basis for an informative biomarker that would help determine the tactics of POAG personalized therapy.

The examined patients' contingent was represented mainly by elderly people (44%) in II-III stages of POAG development (46% in both cases) with high IOP. The high information value of the granulocytic index (GI) (the patients' blood leukocytes different subpopulations ratio) was revealed in assessing the severity of POAG. Correlation links between the GI, IOP value and the VIS were revealed. It has been shown that GI values that correlate with the severity of the patient's condition too make it possible to individually select treatment tactics, determine its effectiveness and improve the results of POAG treatment. According to the authors, the determination of the GI value opens up the prospect of it's using in personalized therapy for POAG.

Периферическая кровь четко отражает все события, происходящие в организме человека в условиях здоровья и болезни. Состояние гемопоэза протяжении многих лет интенсивно изучается как в возрастном аспекте, так и при заболеваниях различного генеза и в их числе иммунного [1, 2]. И это вполне закономерно, так как клетки иммунной системы и клетки крови имеют единую стволовую клетку-предшественницу [3, 4, 5].

В медицинской практике, особенно в хирургии, приняты вычисления различных индексов соотношения клеток крови – лейкоцитарный индекс, индекс Кальф-Калифа. Эти индексы продолжают использоваться для экспрессного определения прогноза последствий хирургического вмешательства, возможности развития различных осложнений в послеоперационном периоде [6]. То есть, как сейчас принято говорить, они используются в виде биомаркеров эффективности лечения [7].

Безусловно, лейкоциты, представленные довольно большим количеством субпопуляций – лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, базофилами играют важнейшую роль в сохранении гомеостаза организма. Без соответствующей функциональной активности фагоцитов невозможен такой важный процесс, как распознавание и презентация антигенов иммунной системе [8,9]. В настоящее время нейтрофильные гранулоциты вообще рассматривается как ключевые клетки функциональной активности иммунной системы [10, 11].

Наши исследования показали, что в клинической практике, особенно хирургической, высокоинформативным и простым в вычислении является гранулоцитарный индекс (ГИ). Он представляет собой отношение суммы численностей циркулирующих гранулоцитов к сумме мононуклеаров крови и отражает реактивность организма [12]. Его величина является показателем степени альтерации ткани при кожном лейшманиозе [13, 14, 15, 16] и бактериальном вагинозе [17], он является показателем степени клинической реабилитации женщин с гиперплазией эндометрия [18]. Он высокоинформативен при определении тяжести течения и исхода лечения больных с хроническим гнойным отитом (19), при миокардитах [20], бронхиальной астме [21, 22], при прогнозировании послеоперационных осложнений в абдоминальной [23] и челюстно-лицевой хирургии [24].

Совокупность результатов многолетних исследований показала, что величина ГИ коррелирует не только со степенью альтерации тканей организма, развивающейся в ответ на вторжение патогена, но так же с видом патогена.

На наш взгляд, для определения степени риска развития гнойных осложнений в послеоперационном периоде, независимо от характера хирургического вмешательства и оперируемого органа можно использовать гранулоцитарный индекс (ГИ) – простой и информативный тест.

В исследованиях последних лет все еще используется, казалось бы, «архаичный» общий анализ крови. Однако, его прочтение с позиций современной гематологии, биохимии, молекулярной биологии и иммунологии дает в руки врача экспрессную информацию о характере течения патологического процесса, тяжести состояния больного, активности системы иммунобиологического надзора и, главное, помогает подобрать персонализированную тактику лечения конкретного больного, независимо от вида патологии и ее органной локализации [25, 27, 26].

Глаукома остается одной из тяжелейших патологий глаза с высокой степенью инвалидизации больных. Радикальным методом ее лечения остается хирургическое восстановление путей оттока внутриглазной жидкости. Операция довольно сложная, травматичная, чревата всеми теми осложнениями, которые характерны для любого хирургического вмешательства [28]. В этой связи была выбрана цель настоящего исследования.

Целью настоящей работы являлось изучение клеточного состава периферической крови больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и поиск на этой основе информативного биомаркера, который позволил бы определить тактику персонализированной терапии пациента. **Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 50 больных (50 глаз) с ПОУГ, из них 13 женщин (26%) и 37 мужчин (74%). Возраст больных колебался от 41 до 61 года. Распределение больных по возрасту, было следующим - в возрасте 41-50 лет 10 больных (20%), 51-60 лет 18 больных (36%), от 61 года и старше 22 больных (44%).

Клинико-инструментальное обследование указанного контингента лиц включало стандартные методы, принятые в офтальмологии (тонометрию, визометрию, периметрию, офтальмоскопию и гониоскопию).

По показаниям больным ПОУГ произведена операция трабекулоэктомии в классическом ее варианте.

У всех больных ПОУГ при поступлении и на 7 сутки после операции трабекулоэктомии из кубитальной вены забирали 2,5 мл крови для автоматического определения гематологических показателей на гемоанализаторе Pentra AVX 60 + (Франция). По результатам исследования крови вычисляли гранулоцитарный индекс (ГИ) (15).

Наличие антител к вирусам и бактериям определяли в реакции ИФА по общепринятой методике. Конъюгатом служили диагностические антитела против иммуноглобулинов быка, меченные пероксидазой.

Полученные результаты математически обработаны при помощи про-граммы SPSS (USA).

Результаты исследования. В группе обследованных пациентов в начальной (I) стадии развития ПОУГ было 2 глаза (4%), в стадии развитой глаукомы (II) – 23 глаза (46%), в далеко зашедшей (III) – 23 (46%) глаза и терминальной ПОУГ (IV) – 2 глаза (4%).

Тонометрия показала, что нормальное ВГД выявлено в 15 глазах (30%), умеренно повышенное – в 12 (24%), высокое – в 23 глазах (46%).

При гониоскопии широкий угол передней камеры был выявлен в 20 глазах (40%), средний - в 30 (60%). Изучение степени пигментации УПК позволило выявить ее экзогенную локализацию в 24 глазах (48%), эндогенную - в 18 (36%) и ее отсутствие - в 8 глазах (16%). Дистрофия трабекулярной зоны УПК была выявлена во всех случаях. Таким образом, контингент обследованных больных был представлен преимущественно лицами пожилого возраста с ПОУГ II – III стадии развития и высоким ВГД.

Гематологическое обследование показало, что в целом по группе больных ПОУГ при поступлении на лечение наблюдаются умеренный лейкоцитоз, повышенная СОЭ и довольно высокая концентрация гемоглобина. Величина ГИ несколько снижена против группы здоровых лиц ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p > 0.05$ соответственно) (табл.1).

Таблица 1

Гематологические показатели у больных ПОУГ

Группа	ГИ	СОЭ	Нб	Лейкоцитоз
Здоровые лица (n=50)	1,9±0,25	10,5±2,2	118,1± 1,7	5,9± 0,4
Больные ПОУГ (n=50) до операции	1,70±0,29	20,4±0,5**	126,8±1,9*	8,9±0,6 **
Больные ПОУГ (n=50) после операции	2,1±0,09	15,3±0,1*	119,6±2,1	6,7±0,8

(Примечание: $p < 0.05$ - *, $p < 0.01$ - **, $p < 0.001$ - ***)

На 7 сутки после операции показатели в целом нормализуются, остается достоверно повышенной только СОЭ ($p < 0.05$) (табл.1). Динамика показателей крови у больных ПОУГ в целом предсказуема, кроме значений ГИ.

Обследование практически здоровых лиц показало, что средняя популяционная величина ГИ составляет $1,68 \pm 0,25$ условных единиц. При сравнении гистограмм величины ГИ у здоровых лиц и больных ПОУГ при поступлении хорошо видно, что у здоровых лиц ГИ не превышает 2,0 (рис.1).

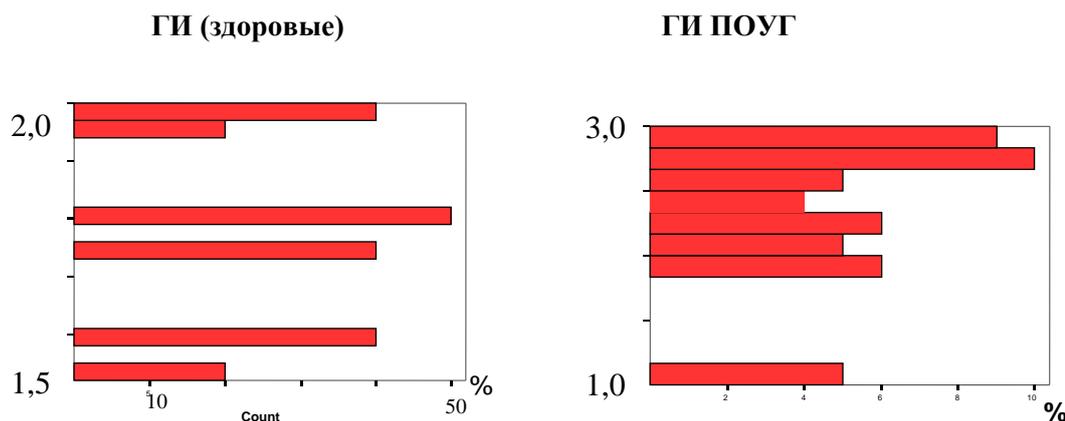


Рис.1. Гистограммы значений ГИ у здоровых лиц и больных ПОУГ

У больных ПОУГ в подавляющем числе случаев величина ГИ превышает среднее популяционное значение, а его минимальные значения снижаются до 1,0. В этой связи мы разделили больных на две группы. В I вошли больные с ГИ, достоверно превышающим ($n=21$), во II – со сниженным против референс-значений ($n=29$). Гематологические характеристики групп больных в зависимости от величины ГИ даны в таблице 2.

Хорошо видно, что для больных с исходно низкими значениями ГИ (II группа) характерны низкая СОЭ, лейкопения и высокая концентрация гемоглобина (рис.4). Такая совокупность гематологических показателей позволяет говорить о наличии у больных фонового иммунодефицита (лейкопения), нарушение микроциркуляции (высокий Нб), угнетение процессов перекисного окисления липидов (низкая СОЭ) и персистенцию вируса в организме (низкий ГИ).

Вирусологическое обследование больных подтвердило наше допущение (табл.3). У 72,4% больных ПОУГ в сыворотке крови были выявлены антитела к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусу, микоплазмам, уреаплазмам. У 27,6% больных ни к одному из указанных возбудителей антитела не были выявлены.

Таблица 2

**Гематологические показатели у больных ПОУГ
в зависимости от величины ГИ**

Группа	ГИ	СОЭ	Нв	Лейкоцитоз
Здоровые лица (n=50)	1,9±0,25	10,5±1,2	118,1± 1,7	5,9± 0,4
Больные ПОУГ (n=50) до операции	1,70±0,29	18,4±0,5*	126,8±1, 9*	8,9±0,6 **
Больные ПОУГ с высоким ГИ (n=21) до операции	2,4±0,07*	20,3±0,1**	122,6± 2,1*	9,7±0,8 **
Больные ПОУГ с низким ГИ (n=29) до операции	0,89±0,05***	6,7±0,08*	129,7±1,1**	5,1±0,3

Примечание: $p < 0.05$ - $10.0 > p$, * - $100.0 > p$, ** - ***

У больных с высокими значениями ГИ наблюдается иная картина крови (рис.3) и антитела к указанным возбудителям ОРВИ выявлены только в 23,8% случаев. При этом, антитела к CMV не выявлены ни в одном случае (табл.3).

Высокие значения ГИ указывают на наличие в организме выраженного воспалительного процесса [15]. В группе больных ПОУГ с исходно высокими значениями ГИ выявлено довольно большое число сопутствующих хронических воспалительных заболеваний внутренних органов - холецистита, пиелонефрита, бронхита (табл.4). Но 17% больных этой группы не имеют в анамнезе хронических воспалительных заболеваний внутренних органов. В то же время в группе больных с низкими значениями ГИ хроническими заболеваниями не страдают только 4,7% больных.

Таблица 3

Результаты вирусологического обследования больных ПОУГ

№ п/п	Вид антител	% от числа больных в группе	
		I	II
1	Herpes simplex	27,5	4,8
2	CMV	10,3	0
3	Mycoplasma	17,3	9,5
4	Ureaplasma	17,3	9,5
5	Антитела не выявлены	27,6	72,4

В этой связи важно отметить, что этиологическим фактором развития хронических заболеваний органов пищеварения чаще всего являются бактерии, а дыхательной и мочеполовой систем – вирусы.

Таблица 4

Наличие хронических заболеваний внутренних органов у больных ПОУГ в зависимости от величины ГИ

№ п/п	Заболевание	% от числа больных в группе	
		I	II
1	Хронический холецистит	14,3	20,7
2	Пиелонефрит	23,8	17,3
3	Хронический бронхит	28,6	20,7
4	Хроническая пневмония	14,2	6,9
5	Несколько хронических заболеваний	28,6	17,3
6	Нет хронических заболеваний	4,7	17,1

Следовательно, величина ГИ является показателем наличия у больных ПОУГ хронических заболеваний вирусной или бактериальной этиологии.

Фоновое состояние организма, безусловно, является определяющим фактором исхода любого заболевания и эффективности его лечения. В огромной мере исходное состояние иммунной системы определяет течение послеоперационного периода.

Величина ГИ позволяет определить тактику предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных ПОУГ. Плановым больным ПОУГ с низкими значениями ГИ в предоперационном периоде мы назначаем курс противовирусной терапии, включающий циклоферон (по 2,0 в/м или в/в через день №5), тималин или имунофан (по 1,0 п/к по той же схеме, №5). Такая подготовка больных обеспечивает гладкое течение послеоперационного периода, более быструю клиническую реабилитацию (на 2-3 суток раньше неподготовленных больных), увеличение периода ремиссии на 6-8 месяцев (по сравнению с неподготовленными больными).

Больные с высокими значениями ГИ до операции проходили углубленное обследование у терапевта по месту жительства, при наличии показаний получали курс антибактериальной и иммунокорректирующей терапии. Эти мероприятия способствовали значительному улучшению фонового состояния больных и более гладкому течению послеоперационного периода по сравнению с неподготовленными больными.

Было установлено, что повышение значений ГИ в течение 1 суток после операции - нормальная физиологическая реакция на травму. В ряде случаев ГИ увеличивался до 2,5- 3,0. На 3 сутки после операции, в случае благоприятного течения послеоперационного периода, ГИ достоверно снижается и к 7 суткам практически нормализуется. При исходно низкой величине ГИ реакция со стороны крови на операционную травму запаздывает на 1-2 суток, менее выражена и кратковременна.

Прогрессивное снижение ГИ после операции указывает на нарастающую недостаточность иммунной системы и требует срочного подключения иммуностимуляторов из группы пептидов тимуса (тималин, Т-активин, имунофан) и противовирусных препаратов (рибомунила, циклоферона, ацикловира) по общепринятой схеме в течение 10 дней. Резкое снижение ГИ может указывать на развитие склеротического процесса в травмированных тканях глаза и в том числе увеальной и трабекулярной тканях.

Прогрессивное увеличение ГИ указывает на существенную угрозу гнойных осложнений и является прямым указанием на подключение антибиотиков и иммунокорректирующей терапии.

Таблица 5

Корреляционный анализ показателей крови у больных ПОУГ

№ п/п	Корреляционные пары	Значения коэффициента корреляции (r) у больных с высоким ГИ	Значения коэффициента корреляции (r) у больных с низким ГИ
1.	ГИ - гемоглобин (г/л)	0,63	0,9
2.	ГИ – лейкоциты ($\times 10^3$)	0,96	0,48
3.	ГИ - Vis	0,5	0,65
4.	ГИ - ВГД	-0,41	-0,57
5.	Нв - Vis	-0,36	0,99
6.	Нв - ВГД	-0,96	-0,54
7.	СОЭ - Vis	0,97	0,15
8.	СОЭ - ВГД	0,76	-0,6
9.	Нв - СОЭ	-0,57	0,13
10.	ГИ – СОЭ	0,27	-0,08

Исследование показало, что величина ГИ у больных ПОУГ высоко коррелирует с концентрацией Нв, VIS и ВГД. При чем, направленность корреляций не зависит от исходной величины ГИ, но сила

корреляционной зависимости ею четко определяется. То есть, чем выше ГИ, тем выше концентрация Hb, чем выше концентрация Hb, тем ниже ВГД (табл.5).

У практически здоровых лиц ГИ очень слабо коррелирует с СОЭ. В то же время СОЭ у них высоко коррелирует с Vis ($r = 0,97$) и ВГД ($r = 0,76$). У больных ПОУГ корреляция СОЭ – Vis утрачивается, а СОЭ – ВГД меняет знак на отрицательный ($r = -0,6$). СОЭ зависит от интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (8,13). Следовательно, ее прямая корреляция с величиной ВГД косвенно указывает на участие процессов ПОЛ в патогенезе ПОУГ.

Таким образом, показатели рутинного анализа крови в значительной степени расширяют возможности персонализированной помощи больным ПОУГ, помогают выбрать индивидуальный подход к определению тактики предоперационной подготовки, хирургического лечения и послеоперационного ведения больных. В данном случае ГИ выступает как возможный биомаркер. Без таких маркеров сложно представить персонализированную медицину, которая предполагает разделение пациентов с одним диагнозом на группы и рациональный выбор для них разных видов профилактики и лечения [3, 29, 30].

Такой (персонализированный) подход к прочтению автоматического исследования крови позволил нам добиться значительного улучшения качества жизни больных в послеоперационном периоде, снизить частоту ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, существенно увеличить период ремиссии и в целом улучшить результаты хирургического лечения ПОУГ.

Цитированная литература:

1. Siddhartha Jaiswal and Benjamin L. Ebert Clonal hematopoiesis in human aging and disease // *Science*. 2019, Nov 1; 366(6465): eaan4673. doi: 10.1126/science.aan4673. PMID: 31672865
2. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // *Аллергология и иммунология*. 2003, Т. 4, № 2, стр. 5-15.
3. Дыгай А.М., Жданов В.В. Теория регуляции кроветворения в норме и при патологии // *Бюллетень СО РАМН* 2012, Т. 32, № 1, стр. 21-30.
4. Шипунова И. Н. Иерархическая структура стромального микроокружения кроветворной ткани в норме и при заболеваниях системы крови // автореферат дисс. д.б.н., 2018, Москва, стр. 27.
5. Chertkov J. L., Gurevitch O. A., Udalov G. A., Shipounova I. N., Drize N. J. Precursor cells in the hematopoietic stromal microenvironment // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)* 2010. vol. 2, №. 6, p.1-11. – Режим доступа: doi: 10.3205/ctt-2010-en-000081.01
6. Лебедев К.А, Понякина И.Д. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении // *Аллергология и иммунология* 2002, Т. 3, № 1, стр. 50-60.
7. Oldenhuis. C.N.A.M., Oosting S.F., Gietema J.A., De Vries E.G.E. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology // *European journal of cancer* 2008, № 44, p. 946-953.
8. Chaitov R.M. Immunology. Moscow-GEOTAR-Media Publishing Group, 2008.
9. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А. и др. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы // *Аллергология и иммунология* 2008, Т. 9, № 4, стр. 432-436.
10. Tavares Luciana P., Hong Yong Peh, Wan Shun Daniel Tan, Hadas Pahima, and Pasquale Maffia, Ekaterini Tiligada and Francesca Levi-Schaffera Granulocyte-targeted therapies for airway diseases // *Pharmacol Res*. 2020, Jul V.157. 104881 Published online 2020 May 4. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104881 PMID: 32380052
11. Izabela Siemińska, Ewa Poljańska, and Jarek Baran Granulocytes and Cells of Granulocyte Origin—The Relevant Players in Colorectal Cancer // *Int J Mol Sci*, 2021, Apr. V. 22, № 7. 3801. Published online 2021 Apr 6. doi: 10.3390/ijms22073801 PMID: 33917620
12. Плескановская С.А. Гранулоциты и гранулоцитарный индекс // *Здравоохранение Туркменистана* 1997, № 3, стр. 23-26.
13. Pleskanovskaya S.A. Leishmania and hemopoiesis // *Proc. the 24-th congress of the Int. Soc. Hematol London*. 1992, August 23-27, p. 1052.
14. Плескановская С.А. Гематологические и биохимические характеристики взаимоотношений паразит-хозяин при кожном лейшманиозе // Автореферат дисс. д.м.н. 1991, Москва.
15. Плескановская С.А. Клеточный и гуморальный иммунный ответ при кожном лейшманиозе (экспериментальные исследования и наблюдения на больных) Автореферат, дисс. к.м.н., Москва, 1982.
16. Плескановская С.А. Некоторые морфологические и цитохимические показатели периферической крови при экспериментальном кожном лейшманиозе // *Мед. Паразитология и паразитарн. болезни* 1988, № 2, стр. 55-58.

17. Khanamova T.A., Pleskanovskaya S.A., Yagmurova G.R. et al. Bacterial vaginosis as manifestant of women' immune deficiency // *Obstetrics and Women' dis.* 1999, XLVIII, № 1, p. 77.
18. Гайдарова А.Х., Плескановская С.А. Некоторые иммуно-гематологические критерии реабилитации женщин с гиперплазией эндометрия // *Int. J.Immunorehabilitation* 1997, № 4, стр. 161.
19. Насретдинов Т.Х., Плескановская С.А., Шертаев Ф.Х. Лейкоформула периферической крови и гранулоцитарный индекс у детей с острым гнойным отитом // *Пробл. Морфологии и паразитол. Научные труды ММА им. И.И. Сеченова Москва.* 1992, стр. 86-89.
20. Тойлиев С., Плескановская С.А. Некоторые иммуно-гематологические характеристики функциональной активности миокарда // *Научн. Труды I съезда физиологов СНГ 2005, № 2, стр. 122.*
21. Плескановская С.А., Рахманова М.К., Аязова Д.С. Клинико-гематологические варианты бронхиальной астмы в Туркменистане // *Int. J. Immunorehabilitation* 1997, № 7, стр. 160.
22. Pleskanovskaya S.A., Berkeliyeva A. Immune-hematological Lung Echinococcosis Patients' monitoring criterias // *Adv.Immun.and Respir. Allergy. Medimond Intern. Proc.* 2005, p. 45-48.
23. Плескановская С.А. , Абдуллаев А., Мухамметбердыев Б.Р. Гематологические критерии оценки состояния больных эхинококкозом печени в послеоперационном периоде // *Аллергология и иммунология* 2008, Т. 9, № 1, стр. 61.
24. Orazaliev A.I., Annaberdiyev S.D., Pleskanovskaya S.A. et al. The hematological criteria of acute odontogenic flegmona patients' reactivity determination // *Proc.XIII-th meeting Intern. Soc.Hematol., Istanbul, Turkey,* 1995, p. 702.
25. Основы клинической иммунологии (под ред. Helen Chapel et al.) (перевод с английского). Издательская группа «ГОЭТАР-Медиа», 2008.
26. Музил Я. Основы биохимии патологических процессов (перевод с чешского). Москва-Медицина, 1985.
27. Dolunay Gurses, Nusret Parlaz, Melek Bor-Kucukatay, Vural Kucukatay, and Gulden Erken Evaluation of Oxidative Stress and Erythrocyte Properties in Children with Henoch-Shoenlein Purpura// *Iran J Pediatr.* 2014, Apr.V. 24, № 2, p. 166–172. PMID: 25535535
28. Sekhar G. Chandra Glaucoma definition: Implications for equitable care//*Indian J Ophthalmol.* 2021, May V. 69, № 5, p. 1025–1026. doi: 10.4103/ijo.IJO_3771_20 PMID: 33913824
29. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Чехонин В. П., Баклаушев В. П., Арчаков, А. И. Мошковский С. А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // 2012, *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk,* V. 67, № 4.
30. Tlegenov A.Sh., Abylayuly Zh., Bogenbay G.A. Internal Diseases Clinic metabolomic researches // *Вестник Казнму* 2017, № 1, стр. 160-163.