

Оригинальная статья

## Клинико-лабораторные, морфометрические признаки диабетического макулярного отека. Лечение

Шелковникова Т.В.<sup>1</sup>, Тахчиди Х.П.<sup>2</sup>, Вавин Г.В.<sup>1</sup>, Баркова Н.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ Российский Национальный Исследовательский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Поступила в редакцию 02 декабря 2024 г., Принята в печать 19 декабря 2024 г.

© 2024, Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Вавин Г.В., Баркова Н.Ю.

© 2024, Психосоматические и интегративные исследования

### Резюме:

Макулярный отек у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией (НДПР-2, НДПР-3), препролиферативной диабетической ретинопатией (ППДР) протекает на фоне активации прокоагулянтов системы гемостаза (ФВ, VIIIф, ПС, РФМК, фибриноген, тромбиновое время). Предложенное комплексное лечение снижает тромбогенную активность в микроциркуляторном русле сетчатки, уменьшает проницаемость эндотелия капилляров ретины и позволяет уменьшить толщину сетчатки в макуле вплоть до полного разрешения макулярного отека.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, макулярный отек, гемостаз, прокоагулянты, комплексное лечение.

Библиографическая ссылка: Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Вавин Г.В., Баркова Н.Ю. Клинико-лабораторные, морфометрические признаки диабетического макулярного отека. Лечение. Психосоматические и интегративные исследования 2024; 10: 0403.

Original article

## Clinical-laboratory, morphometric signs of diabetic macular edema

Shelkovnikova T.V.<sup>1</sup>, Takhchidi Kh.P.<sup>2</sup>, Vavin G.V.<sup>1</sup>, Barkova N.Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaeva, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Received on 02 December 2024, Accepted on 19 December 2024

© 2024, Shelkovnikova T.V., Takhchidi Kh.P., Vavin G.V., Barkova N.Y.

© 2024, Psychosomatic and Integrative Research

### Summary:

Macular edema in patients with NDPR-2, NDPR-3, PPDR occurs on the background of activation of the hemostatic system procoagulants (vWF, factor VIII, PS, RFMC, fibrinogen, thrombin time). The proposed complex treatment reduces thrombogenic activity in the microvasculature of the retina, reduces the permeability of the capillary endothelium of the retina and helps to reduce thickness of the retina in the macula, until complete resolution of macular edema.

**Keywords:** diabetes mellitus, macular edema, hemostasis, procoagulant.

Cite as Shelkovnikova T.V., Takhchidi Kh.P., Vavin G.V., Barkova N.Y. Clinical-laboratory, morphometric signs of diabetic macular edema. Psychosomatic and Integrative Research 2024; 10: 0403.

### Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из лидирующих причин слепоты и инвалидизации населения вследствие патологии органа зрения. Среди причин слепоты до 50 лет ДР занимает первое место. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) ДР приводит к слабовидению у 10% и слепоте – у 2% пациентов. Важной патогенетической составляющей прогрессирования ДР является дисбаланс в системе гемостаза и эндотелиальная дисфункция. Особый вклад в патогенез осложнений СД вносят специфические микрососудистые поражения, приводящие к нарушению зрения. Гипергликемия усиливает секрецию эндотелина (ЭТ-1) эндотелием, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции у пациентов с диабетическими ангиопатиями. У

пациентов с СД возрастает как системное (в крови), так и локальное (в тканях глаза, в слезной жидкости) содержание эндотелина. ЭТ-1 вызывает уменьшение кровотока в сетчатке и способствует гибели перicyтoв. У пациентов с диабетом 1-го типа уровень ЭТ-1 в плазме крови коррелирует с выраженностью микроангиопатии в сетчатке. ЭТ-1 участвует в развитии пролиферативной витреоретинопатии у больных с СД. ЭТ-1 участвует в формировании эпиретинальной мембраны за счет способности усиливать пролиферацию фибробластов, а также секрецию молекул межклеточного матрикса (коллагена I типа и фибронектина) в клетках пигментного эпителия сетчатки. В регуляции гемодинамики в сетчатке участвует ЭТ-3, его содержание увеличивается у пациентов с СД. Предполагается, что ЭТ-3, так как ЭТ-1, участвует в развитии микроангиопатий сетчатки. В патогенезе диабетической ретинопатии, ее прогрессировании принимают активное участие нарушения в плазмокоагуляционном и сосудистотромбоцитарном звеньях системы гемостаза, эндотелиальная дисфункция и соответственно комбинированная, генетическая тромбофилия. Эти факторы участвуют в нарушениях проницаемости гематоретинального барьера и, как следствие этого, способствуют возникновению диабетического макулярного отека (ДМО) [1,2].

С современных позиций морфофункциональные изменения сосудистой стенки пациентов с сахарным диабетом обусловлены каскадом множественных нарушений процессов клеточного и тканевого обмена, вызванных длительной гликемией. Накопление продуктов метаболического пути обмена глюкозы, сорбитола и фруктозы приводит к внутриклеточному повышению осмотического давления, отеку эндотелия, нарушению глико- и фосфолипидного состава клеточных мембран. Происходят структурно-функциональные изменения в эндотелиальных клетках, утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки и уменьшение количества перicyтoв. У пациентов с СД 2 в самых ранних стадиях процесс начинается с микроангиопатии, поражаются не только капилляры, но также прекапиллярные артериолы и посткапиллярные вены. Транссудация через стенку капилляров приводит к плазморрагиям и ретинальному отеку: диффузному вследствие просачивания плазмы и локальному в результате образования микроаневризм. Первый заканчивается «мягким экссудатом» и кистевидными дегенерациями, а второй – «твердым экссудатом» (липосодержащие микрофаги и холестерол) [3,4].

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза сахарного диабета. В развитии ДР значительную роль играет состояние эндотелия и базальной мембраны. Эндотелий капилляров сетчатки, в отличие от капилляров увеального тракта, и, в частности, от хориокапилляров, не имеет пор. В связи с этим их проницаемость значительно меньше, чем у хориокапилляров. Стенки капилляров сетчатки являются структурами гематоретинального барьера, обеспечивающими селективную (избирательную) проницаемость различных веществ в транскapиллярном обмене между кровью и сетчаткой [5,6].

Одними из множества функций, выполняемых клетками эндотелия, являются: регулирование компонентов свертывания крови, таких как тромбин и фибрин; и ангиогенез – формирование новых кровеносных сосудов. Дисфункция эндотелия – это неадекватное снижение или увеличение образования в нем различных биологических веществ. На фоне СД закупорка прекапилляров (вследствие утолщения базальных мембран, пролиферации эндотелия, усиления склеивания тромбоцитов, реструкции эритроцитов, теряющих способность переносить кислород), приводит к ретинальной ишемии (кардинальный симптом), затем к ретинальной гипоксии, освобождению «вазопролиферативной субстанции», что, в свою очередь, обуславливает артериовенозное шунтирование, неоваскуляризацию сетчатки.

Компоненты эндотелиновой системы принимают участие в регуляции ангиогенеза в сетчатке. В условиях гипоксии наблюдается повышение васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) – сосудистого эндотелиального митогена, являющегося полипептидом и синтезирующегося в ретинальных клетках, а также в эндотелии и тромбоцитах. ЭТ-1 влияет на различные процессы при неоваскуляризации, включая пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию, инвазию, продукцию протеаз, формирование сосудистой трубки. ЭТ-1 воздействует на васкуляризацию и за счет способности увеличивать экспрессию гена эндотелиального фактора роста VEGF, особенно в условиях гипоксии, так как способствует накоплению фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1, который в свою очередь запускает синтез VEGF, а также самого ЭТ-1 [1,2,3,4].

VEGF – это двуликий ян; цитокин, участвующий в обеспечении многих физиологических функций, в том числе и в образовании, сохранении сосудистой сети; влияющий на индукцию деления эндотелиальных клеток и их миграцию, активацию выживания эндотелиальных клеток посредством защиты их от апоптоза. У VEGF высокая аффинность к гепарину, то есть он может выполнять функцию антикоагулянта [1,3,4].

В медикаментозном лечении СД приоритетным направлением является компенсация нарушений углеводного обмена, улучшение микроциркуляции в сосудах мозга, почек, сетчатки [5,7,8].

В лечении клинически значимых форм ДР и ДМО используют хирургическую коррекцию: панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки, фокальную субпороговую лазеркоагуляцию, микроимпульсное лазерное воздействие в парафовеа; витрэктомия; введение ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело [7,8]. Лечение пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) в виде монотерапии, как панретинальной лазерной коагуляции, как и введение ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело, может быть связано с повышенным риском некоторых осложнений в виде случая кровоизлияния в стекловидное тело, тракционной отслойки сетчатки, через 1, 3 и 5 лет после начала терапии [9].

Ученые школы Джонса и Хопкинса Глазного института Уилмера оценили частоту развития почечной недостаточности на фоне введения ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело у пациентов с ДР и ДМО. Авторы заключили, что практикующие офтальмологи и нефрологи должны знать о риске почечной недостаточности у пациентов, получающих интравитреальные анти-VEGF –препараты, а также учитывать, что ни одному из препаратов не следует отдавать предпочтение [10]. Введения ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело у пациентов с макулярными отеками ДР малоэффективно (менее 25%) и усугубляет течение основного заболевания [11].

Дисфункция эндотелия, ДМО и их коррекция полностью не изучены.

**Цель.** Изучение клинико-лабораторных и морфологических признаков ДМО у пациентов на фоне сахарного диабета 2 (СД 2). Сравнение эффективности медикаментозного лечения ДМО даларгином, сулодексидом и их комплексного применения в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки.

### Материалы и методы

Нами наблюдались 40 пациентов (80 глаз) с ДР, на фоне СД-2. Из них 20 пациентов (40 глаз) с непролиферативной диабетической ретинопатией с умеренным проявлением (НПДР-2); 10 пациентов (20 глаз) с умеренно тяжелым проявлением непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР-3); 10 пациентов (20 глаз) с препролиферативной диабетической ретинопатией (ППДР). Стаж СД-2 – от 1 года до 10 лет. На фоне лечения: инсулинопотребный (ИП) – 20 человек (50%), сахароснижающие препараты: диабетон мв + метформин – 20 человек (50%). Уровень глюкозы –  $8,7 \pm 2,4$  (ммоль/л). Возраст пациентов – 45-62 лет. Мужчины – 10 чел., женщины – 30 чел.

Осложнения СД: Гипертоническая болезнь и ИБС – 21чел., гиперхолестеринемия – 11 чел., макроангиопатия нижних конечностей – 4 чел., диабетическая нефропатия – 4 чел.

Офтальмологические исследования: стандартные методы исследования: визометрия, тонометрия, периметрия, прямая офтальмоскопия. Специальные методы исследования: осмотр глазного дна с линзой Гольдмана, осмотр глазного дна с асферичной линзой «+ 78», ФАГ глазного дна на Фундус-камере «Торкон», Япония; ОСТ на аппарате RTVu-100 фирмы Optovue (США); компьютерная периметрия.

Пациентам с диабетическим клинически значимым макулярным отёком проводилась лазеркоагуляция сетчатки по стандартным методикам фокальная «решетка», на лазерной установке «NIDEK» (Япония) Nd: YAG,  $\lambda = 532$  нм по стандартной методике с параметрами: диаметр коагулятов 50-100 мкм, экспозиция – 0,1-0,15 с, количество коагулятов – 50-400. Использовали: даларгин 0,3-0,5 мл под конъюнктиву или парабульбарно № 10 (патент № 2610145 «Способ лечения макулярного отека у пациентов с сосудистой патологией сетчатки» от 30.11.2015 г). Даларгин 1,0мл №10. внутримышечно, затем сулодексид 600 ЛЕ, внутримышечно № 10, потом по 250 ЛЕ сулодексид per, os 2 р/день – 30 дней.

Лабораторные специфические методы исследования системы гемостаза, отражающие эндотелиальную дисфункцию: определение активности фактора Виллебранда (наборы фирма «Dade Behring», Германия); активности протеина С с использованием хромогенных субстратов (наборы фирмы «Dade Behring», Германия; определение активности фактора VIII в плазме (с применением дефицитной по VIII фактору плазмы фирмы «Dade Behring», Германия). Работа проводилась на коагулометре CL-4 производства Benk Elektronik, Германия (2005). Исследования проводились: в лаборатории гемостаза областной клинической больницы №1 города Мемерово.

### Результаты исследований и обсуждение

По сравнению с контрольной группой у больных с ДР наблюдается активация компонентов системы гемостаза, ответственных за нарушения функции эндотелия. Более всего активируется фактор VIII: у пациентов с НПДР-2 на 25%, с НПДР-3 – на 39%, а у больных с ППДР – на 44 %. Рост активности фактора VIII коррелирует с повышением активности фактора Виллебранда у пациентов с НПДР-2 по сравнению со здоровыми на 18%, у пациентов с НПДР-3 – на 28%, у пациентов с ППДР на 37%. Активность протеина С – также значительно возрастает у пациентов с НПДР-2 на 13%, у пациентов с НПДР-3 – на 22%, у пациентов с ППДР – на 39%, что связано с прогрессированием клинических проявлений ДР.

**Таблица 1. Изменения в системе гемостаза у пациентов с диабетической ретинопатией**

| Показатели                        | Контрольная группа, n=20 | НПДР-2, n=20 | НПДР-3, n=10 | ППДР, n=10   |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Активность фактора Виллебранда, % | 108,9±4,4                | 128,6±2,7*   | 133±2,5**    | 145±2,8***   |
| Активность фактора VIII, %        | 104±4,1                  | 130,2±2,2*   | 142,2±3,8**  | 148,6±2,2*** |
| Активность протеина С, %          | 115,8±0,5                | 130,3±4,2*   | 138,5±3,2**  | 143±4,2***   |

\* – достоверное различие с нормой  $p \leq 0.05$

\*\* – достоверное различие между группами больных НПДР-2 и НПДР-3  $p \leq 0.05$

\*\*\* – достоверное различие между группами больных НПДР-3 и ППДР  $p \leq 0.05$

После лечения пациентов сулодексидом и комплексом даларгин+сулодексид наблюдается тенденция к нормализации лабораторных показателей, снижение активности соответственно: фактора Виллебранда у пациентов с НПДР-2 на 14% и 18%, с НПДР-3 на 16% и 20%, с ППДР на 20% и 25%. Активность протеина С – снижается у пациентов с НПДР-2 на 8%, и 10%; с НПДР-3 – на 9% и 12%; с ППДР на 14% и 18%. Одновременно идет и снижение фактора VIII.

У пациентов с НДПР-2 наблюдался фокальный макулярный отек в 75 % случаев; плоский диффузный макулярный отек – 25%. У пациентов с НДПР-3 – фокальный макулярный отек – в 50% и плоский диффузный отек – в 50% случаев.

У пациентов с ППДР наблюдался плоский диффузный макулярный отек – 75 %, и диффузный высокий макулярный отек – 25%.

**Таблица 2. Динамика отека сетчатки макулы в зависимости от способа лечения**

| Клинические формы ДР | Толщина сетчатки фовеа, до лечения, мкм | Толщина сетчатки фовеа, после лечения, мкм |            |                                |                                      |
|----------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------------|
|                      |                                         | даларгин                                   | сулодексид | комплекс даларгин + сулодексид | комплекс даларгин + сулодексид + ЛКС |
| НДПР-2               | 220±14,4                                | 190±10,5                                   | 195±17,2   | 180±13,4                       | 170±12,7                             |
| НДПР-3               | 310±13,7                                | 260±15,9                                   | 280±16,7   | 240±14,8                       | 200±17,5                             |
| ППДР                 | 380 ±15,7                               | 355±14,7                                   | 370±15,8   | 320±14,2                       | 280±15,6                             |

\* – достоверное различие  $p \leq 0.05$

Макулярный отек у пациентов с НДПР-2, НДПР-3, ППДР протекает на фоне активации прокоагулянтов системы гемостаза (ФВ, VIII ф, ПС, РФМК, фибриноген, тромбиновое время). Предложенное комплексное лечение снижает тромбогенную активность в микроциркуляторном русле сетчатки, уменьшает проницаемость эндотелия капилляров ретины и позволяет уменьшить толщину сетчатки в макуле вплоть до полного разрешения макулярного отека.

### Заключение

1. Предложенный комплекс лечения ДМО снижает тромбогенную активность в микроциркуляторном русле сетчатки, проницаемость капилляров сетчатки, улучшается лимфоотток, что приводит либо к разрешению ДМО, либо к уменьшению толщины сетчатки в макуле.

2. При выборе метода лечения необходимо учитывать клинико-лабораторные показатели и морфометрические изменения макулы, характеризующие клиническую картину диабетического макулярного отека, используя комплексный подход к лечению с применением сулодексид, даларгина и лазеркоагуляции сетчатки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

- Н.Б. Чеснокова, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, А.В. Григорьев Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. Вестник офтальмологии 2020; 1: 117-123. The Role Of The Endothelin System In The Pathogenesis Of Eye Diseases N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, A.V. Grigoryev <https://doi.org/10.17116/Oftalma202013601117>
- Шелковникова Т.В., Баркова Н.Ю., Тахчиди Х.П., Кацадзе Ю.Л., Вавин Г.В., Шишлянникова Н.Ю. Клинико-лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза и комплексное лечение макулярного отека у пациентов с ранними клиническими формами диабетической ретинопатии. Больница – все для ЛПУ. Медицинский алфавит 2016; I (11): 54-58.
- Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Баркова Н.Ю., Вавин Г.В., Кацадзе Ю.Л., Шишлянникова Н.Ю. Некоторые аспекты патогенеза и комплексного лечения диабетического макулярного отека на фоне сахарного диабета 2 типа. Российская детская офтальмология 2018; 2: 14-19.
- Сергушев С.Г., Хомякова Е.Н. Анти-VEGF препараты в терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком. Клиническая офтальмология 2019; 19 (4): 238-244. Sergushev S.G., Khomyakova E.N. Anti-VEGF agents for the treatment of diabetic macular edema. Russian Journal of Clinical Ophthalmology 2019; 19 (4): 238–244. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-4-238-244.
- Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Баркова Н.Ю., Вавин Г.В., Кацадзе Ю.Л., Шишлянникова Н.Ю. Клинико-лабораторные изменения в системе гемостаза и морфометрические результаты комплексного лечения макулярного отека у пациентов на фоне СД 2-го типа с ВА и без ВА. Современные технологии в офтальмологии 2018; 1: 413-417.
- Moore G.W. et al. Application of different lupus anticoagulant diagnostic algorithms to the same assay data leads to interpretive discrepancies in some samples. Research and Practice in thrombosis and Haemostasis (rpth) 2017; July I (1): 63-68.
- Шелковникова, Т.В., автор; ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница», патентообладатель. Способ лечения макулярного отека у пациентов с сосудистой патологией сетчатки. Патент РФ № 2614105. 30.11.2015.
- Дога А.В., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Буряков Д.А. Сравнительное изучение эффективности и безопасности технологии комбинированного воздействия и традиционной лазеркоагуляции при лечении диабетического макулярного отека. Сахарный диабет 2017; 20 (1): 68-74.
- Amer F. Alsoudi, MD; Karen M. Wai, MD; Euna Koo, MD et al. Progression to Pars Plana Vitrectomy in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2024; 142 (7): 662-668. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.1844.
- Ophthalmology Retina, a journal of the American Academy of Ophthalmology. 2024 (9).

- 
11. Лихванцева В.Г., Капкова С.Г., Третьяк Е.Б., Рычкова С.И., Геворкян А.С., Борисенко Т.Е. Местные факторы, определяющие ответ на антиангиогенную терапию препаратами первой линии при макулярной неоваскуляризации. Клиническая офтальмология 2024; 24 (2): 69-77. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-5.
- 

*Авторы:*

**Шелковникова Татьяна Васильевна** – к.м.н., врач-офтальмолог высшей категории интраокулярной лазерной хирургии, Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия  
ORCID iD 0000-0002-8857-3190  
e-mail: t.shelkovnikova@gmail.com

**Тахчиди Христо Периклович** – академик РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии ИМД РНИМУ им. Н.И. Пирогова, проректор по лечебной работе РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор Научно-исследовательского центра офтальмологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
ORCID iD 0000-0002-5171-8261  
ORCID: 0000-0002-0621-5905  
SPIN: 7699-5089  
e-mail: hpt1301@gmail.com

**Вавин Григорий Валерьевич** – к.м.н., доцент, руководитель курса клинической лабораторной диагностики кафедры медицинской биохимии, заведующий центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Кемеровский Государственный медицинский университет Минздрава России, заместитель главного врача по клинко-диагностической службе Кузбасской областной клинической больницы им. С.В. Беляева;  
e-mail: okb-lab@yandex.ru  
ORCID: 0000-0003-0179-0983

**Баркова Наталья Юрьевна** – врач-офтальмолог высшей категории, функционалист ОКТ, ОКТ- ангиографии, Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия  
e-mail: nat.barkova@mail.ru