

ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И СПОСОБЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ

Абасханова Н.Х.

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, nargizanon70@gmail.com, +998 (90)9933221; <https://orcid.org/0009-0007-0943-9588>

Аннотация. Актуальность. 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. **Цель исследования.** 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.** В исследование были включены 122 глаза (61 пациент), больных инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) типа 2, в том числе 11 больных (22 глаза) и интактным глазным дном (контроль). Для оценки состояния системы гемостаза были использованы оценочные тесты системы гемостаза. **Результаты.** Включение в арсенал терапии активированной аутоплазмы (АПА) привело к значительному восстановлению и стабилизации показателей системы гемостаза. **Заключение.** Активация тромбоцитов путем введения "in vitro" 1% раствора АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты) способствует повышению функциональной активности тромбоцитов, купированию ангиогенеза и геморрагий, активации фибринолиза и разрушению микротромбов.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, гемостаз, внутриглазные кровоизлияния

Для цитирования:

Абасханова Н.Х. Воздействие различных методов лечения на показатели сосудисто-тромбоцитарной системы гемостаза у больных диабетической ретинопатией и способы её коррекции. Передовая офтальмология. 2023; 5(5): 6-10.

ДИАБЕТИК РЕТИНОПАТИЯЛИ БЕМОЛЛАРДА ГЕМОСТАЗНИНГ ҚОН ТОМИР-ТРОМБОЦИТАР ТИЗИМИ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТУРЛИ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ ВА УНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИ

Абасханова Н.Х.

Тиббиёт фанлари номзоди, Офтальмология кафедраси ассистенти, Тошкент давлат стоматология институти. nargizanon70@gmail.com, +998(90)9933221, <https://orcid.org/0009-0007-0943-9588>

Аннотация. Долзарблиги. Ҳозирги вақта ҳамма этироф қилган диабетик ретинопатияда (ДР) патогенезида қон тубига қон қуилиши аҳамият эга. Қўп муалифлар диабетик ретинопатиянинг препролифератив ва пролифератив даражаларида янги қон томирлар ривожлантиришини тез тез такрорланиши билан бағ ишлайди. **Тадқиқот мақсади.** Диабетик ретинопатия патогенезининг айрим жиҳатларини, яъни гемостаз тизимининг қон томир-тромбоцитар бўғинини ўрганиш ва геморрагик асоратларнинг олдини олиш ва даволаш усулини ишлаб чиқаришдир. **Натижалар.** Даволашга АПА ни киритилиши, гемостаз тизимидаги кўрсаткичларни сезиларли яхшиланиши ва барқарорлаштишига олиб келиш. **Хулоса.** Тромбоцитларни "in vitro" 1% АТФ ҳалқа ишлатиш орқали активлаштириш, ангиогенезни ва геморрагияни тўлиқ ҳозирлаштиришга ўлғам беришга оид бўлиб, фибринолизни активлаштириш ва микротромбларни ўзгартиришга оид бўлиб ўтди.

Калит сўзлар: диабетик ретинопатия, гемостаз, қўз ичига қон қуилишлар

Иқтибос учун:

Абасханова Н.Х. Диабетик ретинопатияли беморларда гемостазнинг қон томир-тромбоцитар тизими кўрсаткичларига турли даволаш усулларининг таъсири ва уни коррекциялаш усуллари. Илғор Офтальмология. 2023;5(5): 6-10.

IMPACT OF VARIOUS TREATMENT METHODS ON HEMOSTATIC VASCULAR-THROMBOCYTIC SYSTEM PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AND METHODS OF ITS CORRECTION

Abasxanova N.X.

Candidate of Medical Sciences, Assistant Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute, nargizanon70@gmail.com, +998(90)9933221, <https://orcid.org/0009-0007-0943-9588>

Annotation. Relevance. It is widely recognized that intraocular hemorrhages of various localization play a significant role in the pathogenesis of complications in diabetic retinopathy (DR). Many authors associate the frequency of complications with the development of neovascularization in the preproliferative and proliferative stages of diabetic retinopathy. **Purpose of the study.** Investigate some aspects of the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR), specifically the vascular-thrombocytic link in the hemostasis system, and to develop methods for the prevention and treatment of hemorrhagic complications. **Materials and Methods.** The study included 122 eyes (61 patients) with type 2 insulin-dependent diabetes mellitus (DM), including 11 patients (22 eyes) with intact fundi (control). Evaluative tests of the hemostasis system were used to assess its condition. **Results.** The inclusion of antiplatelet agents (APAs) in the therapy arsenal led to a significant restoration and stabilization of hemostasis system indicators. **Conclusion.** Platelet activation through the "in vitro" administration of a 1% ATP solution contributes to increased platelet functional activity, suppression of angiogenesis and hemorrhage. It also activates fibrinolysis and disrupts microthrombi.

Keywords: diabetic retinopathy, hemostasis, intraocular hemorrhages.

For citation:

Abasxanova N.X. Impact of various treatment methods on hemostatic vascular-thrombocytic system parameters in patients with diabetic retinopathy and methods of its correction. Advanced Ophthalmology. 2023;5(5): 6-10.

Актуальность. 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].

Пропролиферативная 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, причём 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, приводящее к разрушению последнего, что и является одной из причин кровоизлияния, развития неоваскуляризации, повышения перекисного окисления липидов (ПОЛ), и вторичных изменений гемостаза и фибри-

нолиза [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) и интактным глазным дном (контроль).

В настоящее время в большинстве стран мира используется классификация, предложенная E.Kohner и M. 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: биомикроскопию, визометрию, периметрию, тонометрию, офтальмоскопию прямую и обратную, а также офтальмохромоскопию.

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 группа – 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 (АПА) 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 (ABP), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение концентрации фибриногена по Рутбергу (1961), фибринолиз, толерантность плазмы к гепарину, гемолизатагрегационный тест в двух разведениях импользуя тест по З.С.Баркагану (1988) [1].

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J.Hladovec 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 НДПР значение ABP было равно $50,1 \pm 2,3$ сек., что на 18% ниже исходных величин. У больных с Пре ПДР значения ABP в среднем, сократилось на 34%, указывая тем самым на активацию данного звена системы гемостаза. Напротив, у больных с ПДР значения ABP 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 НДПР, на 31-33% у больных с Пре ПДР, у больных с ПДР, значения ГАТ напротив удлинялись, в среднем на 24-16% соответственно разведению ($p < 0,05$). Наблюдаемая

гиперагрегация тромбоцитов индуцированная различными разведениями АДФ у больных с НДПР 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 НДПР 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 АЧТВ. 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.

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 микроромбов. Достоверно снижается активность прокоагулянтного звена системы гемостаза.

Таблица №1
Динамика показателей сосудисто-тромбоцитарной системы гемостаза
у больных диабетической ретинопатией.

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 II разв. (сек)	ГАТ IV (сек)	Эндо телиоциты 1×10^6 /л	Фактор Вилле-Бранда (%)
Здоровые лица(контроль) n=11		61,2 ± 2,1	43,6 ± 2,2	3,1 ± 0,04	0,9 ± 0,08	9,1 ± 0,72	14,7 ± 0,71	34,8 ± 1,3	8,23 ± 0,29	101, ± 7,3
НПДР	До лечения n=18	50,1* ± 2,3	30,9* ± 0,71	3,83* ± 0,22	1,21* ± 0,05	10,6* ± 0,92	11,6* ± 0,72	28,3* ± 0,67	16,9* ± 0,53	119,6* ± 7,5
	После традиц. лечения n=10	55,3 ± 3,1	33,2 ± 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	107,9 ± 9,1
	Посл терапии АПА n=8	60,8 ± 2,2	42,4** ± 1,9	3,2 ± 0,33	0,93** ± 0,08	9,4 ± 0,71	16,3** ± 0,51	35,7** ± 1,2	10,2** ± 0,8	102,4 ± 7,9
Пре ПДР n=16	До лечения n=16	66,3 ± 1,7	29,1* ± 0,63	5,08* ± 0,31	1,38* ± 0,09	13,6* ± 0,8	16,1* ± 0,51	38,6* ± 0,71	9,8* ± 0,41	103,3* ± 6,7
	После традиц. лечения n=8	54,6 ± 1,8	31,2 ± 1,12	4,83 ± 0,41	1,31 ± 0,05	12,4 ± 0,7	15,4 ± 0,44	29,2 ± 0,81	9,2 ± 0,36	103,8 ± 8,1
	Посл терапии АПА n=8	60,4** ± 2,4	40,6** ± 1,31	3,4** ± 0,12	0,87** ± 0,53	8,7** ± 0,53	15,6** ± 0,72	31,2** ± 0,91	9,0 ± 0,22	104 ± 8,4
ПДР n=16	До лечения n=16	70,9* ± 1,9	36,8* ± 1,9	6,41* ± 0,6	0,81* ± 0,03	19,4* ± 0,71	18,2* ± 0,54	40,2* ± 1,12	6,1* ± 0,13	90,8* ± 6,4
	После традиц. лечения n=8	68,1 ± 2,1	41,8 ± 1,12	5,7 ± 0,09	0,84 ± 0,01	17,2 ± 0,41	16,7 ± 0,61	38,3 ± 1,12	7,2** ± 0,21	94,3** ± 5,1
	Посл терапии АПА n=8	59,9** ± 17,3	41,2** ± 1,14	4,01** ± 0,17	0,74 ± 0,08	10,3** ± 0,31	13,4** ± 0,52	30,4** ± 0,92	9,4** ± 0,51	107,1 ± 8,3

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

Выводы:

1. Активация тромбоцитов путем введения «in vitro» 1% раствора АТФ способствует повышению функциональной активности тромбоцитов, купированию ангиогенеза и геморрагий, активации фибринолиза и разрушению микротромбов.

2. Включение в арсенал терапии АПА привело

к значительному восстановлению и стабилизации показателей системы гемостаза, выражающееся в нормализации показателей АЧТВ, АВР, снижении фибринолиза, нормализации показателей ГАТ и коагуляционной активности слезной жидкости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Дедов И.И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, дополненный) / ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. № 1S1. – С. 1-144. DOI: 10.14341/DM221S1
2. Казайкин В.Н. Диабетическая ретинопатия: клиника, диагностика и лечение/В.Н. Казайкин - М., ООО «НПЦ Мединформ», 2016.
3. Рева Г.В. Моисеева Н.Ю. Кияница Н.В. Шварева Н.И. Матвеев А.Г. Микроциркуляторные изменения в сетчатке при диабетической ретинопатии \ Успехи современного естествознания. – 2021. – № 8 – С. 65-66
4. Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Шелудченко В.М. Глазные проявления первичной тромботической микроангиопатии// Вестник офтальмологии 2021, Т. 137, №5, с. 138-144
5. Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия. Результаты международных многоцентровых исследований. Сахарный диабет. 2020;13(1):80-87
6. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Аюбян В.С., Липатов Д.В. Функциональные и структурные признаки нейродегенерации на доклинической стадии диабетической ретинопатии/ Современные технологии в офтальмологии №3. 2020
7. Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Сидамонидзе А.Л. Современные концепции патогенеза диабетической ретинопатии //Вестник офтальмологии, 2021.-N 5(2).- С.306-313
8. Porta M., Kohner E. M. Screening for diabetic retinopathy in Europe / Diabetic Medicine. – 1991. – V. 8. – P. 197-198.
9. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.