

УДК: 617.736-005.98:616.379-008.64

Нероев В.В., Охотимская Т.Д., Дерюгина Н.Е.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ-СПЕКТР ФЛОУГРАФИИ

ФГБОУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, г. Москва, 105062

## РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценить состояние кровотока в макулярной области у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) в зависимости от наличия диабетического макулярного отека (ДМО) с использованием лазерной-спектр флоуграфии (ЛСФ).

**Материалы и методы**

В исследование было включено 20 пациентов с ПДР, состоянием после лазеркоагуляции с и без ДМО. С помощью лазерной-спектр флоуграфии измерены следующие параметры - MBR (основной параметр относительной скорости кровотока), ARBS (отношение площади сосудов к общей площади изучаемой зоны). Также проанализиро-

ваны 8 параметров пульсовой волны, определяемых, как для крупных сосудов, так и для сосудов микроциркуляторного русла.

**Результаты**

Выявлено усиление кровотока у пациентов с ДМО относительно лиц без ДМО. Разница между группами не была статистически достоверной.

**Заключение**

Лазерная-спектр флоуграфия показала информативность в оценке кровотока у пациентов с диабетическим макулярным отеком, в связи с этим целесообразно продолжить начатые исследования.

**Ключевые слова:** *диабетический макулярный отек, пролиферативная диабетическая ретинопатия, лазерная-спектр флоуграфия*

Neroev V.V., Oxotinskaya T.D., Deryugina N.E.

## LAZER-SPEKTR FLOUQRAFIYA MƏLUMATLARINA GÖRƏ DİABETİK MAKULYAR ÖDEM ZAMANI HEMODİNAMİK DƏYİŞİKLİKLƏRİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

## XÜLASƏ

**Məqsəd** – proliferativ diabetik retinopatiya (PDR) olan xəstələrdə lazer-spektr flouqrafiya (LSF) vasitəsilə diabetik makula ödeminin (DMÖ) mövcudluğundan asılı olaraq makula nahiyəsində qan axınının vəziyyətini qiymətləndirmək.

**Materiallar və metodlar**

Tədqiqata DMÖ müşahidə edilməyən lazer koagulyasiyasından sonrakı vəziyyət ilə PDR olan 20 xəstə daxil edilmişdir. Lazer-spektr flouqrafiya vasitəsilə aşağıdakı parametrlər ölçülmüşdür - MBR (nisbi qan axını sürətinin əsas parametri), ARBS (damarlar sahəsinin öyrənilən zonanın ümumi

sahəsinə nisbəti). Həm böyük damarlar, həm də mikrosirkulyar damarlar yolunun müəyyən edilmiş nəbz dalğasının 8 parametri təhlil edilmişdir.

**Nəticə**

DMÖ olan xəstələrdə DMÖ olmayanlara nisbətən qan axınının artması aşkar edilmişdir. Qruplar arasındakı fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətli deyildi.

**Yekun**

Diabetik makula ödemi olan xəstələrdə qan axınının qiymətləndirilməsində lazer-spektr flouqrafiya informativliyini göstərmişdir ki, bu da tədqiqatlarımızı davam etdirməyimiz üçün məqsəduyğun hesab olunur.

**Açar sözlər:** *diabetik makula ödemi, proliferativ diabetik retinopatiya, lazer-spektr flouqrafiya*

Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Deryugina N.E.

## CHARACTERISTICS OF HEMODYNAMIC CHANGES IN DIABETIC MACULAR EDEMA ACCORDING TO THE DATA OF LASER-SPEKL FLOWGRAPHY

## SUMMARY

**Purpose** – to assess macular blood flow in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) in relation to the presence of macular edema (DME) with the use of a laser speckle flowgraphy (LSFG).

**Materials and methods**

A total of 20 patients with PDR were included in the study, who underwent laser photocoagulations in patients with or without DME. By means of LSFG we measured the average mean blur rate (MBR) and area ratio of the blood stream (ARBS) using LSFG. We also analyzed 8 the pulse waveform parameters in the tissue area as well as in the vessel area.

**Results**

We revealed macular blood flow was higher in patients with DME regarding the patents without DME. The difference between groups wasn't statistically significantly.

**Conclusion**

Laser speckle flowgraphy showed informative value in assessing blood flow in patients with DME. It is advisable to do further research.

**Key words:** *diabetic macular edema, proliferative diabetic retinopathy, laser speckle flowgraphy*

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), причем имеет место рост как первичной, так и накопленной заболеваемости за счет увеличения продолжительности жизни пациентов с СД. Диабетическая ретинопатия (ДР) является поздним нейромикрососудистым осложнением СД. Проллиферативные изменения и диабетический макулярный отек (ДМО), характерные для ДР, являются одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в популяции. Снижение зрения существенно влияет на качество жизни пациентов и создает проблемы не только медицинского, но и социально-экономического характера.

Основную роль в развитии ДМО играет повреждение гематоретинального барьера, развитие которого могут способствовать выработка факторов роста и цитокинов (VEGF, ангиопоэтина, фактора некроза опухоли, интерлейкина, и др.) [1,2]. Отдельное значение имеют ранние нарушения гемоциркуляции в макулярной области. Считается, что нарушение перфузии в параfoveальных капиллярах приводит к отеку макулы [3]. Однако, влияние гемодинамических изменений на развитие диабетического макулярного отека (ДМО) остается на сегодняшний день не до конца изученным. Изучение глазного кровотока при

ДМО поможет понять роль изменений ретинальной гемодинамики в прогрессировании данной офтальмопатологии.

Лазерная спекл-флоуграфия (ЛСФГ) представляет собой новый неинвазивный количественный метод оценки глазного кровотока. Данная методика позволяет измерять относительную скорость кровотока в области диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы в режиме реального времени. Лазерное излучение длиной волны 830 нм, отражаясь от структур глазного дна, фиксируется CCD камерой и автоматически анализируется с помощью программного обеспечения. В результате получают изображение «составной карты кровотока», доступной для последующего анализа [4].

**Цель** – оценить состояние кровотока в макулярной зоне у пациентов с диабетической ретинопатией с и без ДМО при помощи метода ЛСФГ.

**Материалы и методы**

В исследование включено 20 пациентов (40 глаз) с пролиферативной диабетической ретинопатией в возрасте старше 60 лет (в среднем  $69 \pm 4,6$  лет). Всем пациентам в сроки 1 год и более до включения в исследование была проведена панретинальная лазеркоагуляция, на момент осмотра состояние глазного дна оценивалось как стабильное. В зависимости от наличия или от-

сутствия ДМО были выделены 2 подгруппы. В первую подгруппу включено 17 глаз с ДМО, во вторую - 23 глаза без ДМО.

Известно, что глазной кровоток имеет тенденцию к снижению с возрастом. Ранее, в работах нашего центра было показано, что возрастные изменения гемодинамики эффективно определяются и методом ЛСФГ [4]. Чтобы избежать возрастного разброса данных, в настоящее исследование были включены пациенты старше 60 лет с пролиферативной диабетической ретинопатией, группу сравнения составили 20 здоровых добровольцев (40 глаз) в возрасте старше 60 лет.

Для уточнения ретинального статуса пациентам проводили стандартное офтальмологическое исследование, включающее ОКТ. Исследование кровотока выполнялось на приборе LSFG RetFlow (Nidek). У пациентов с ДМО все исследования, в том числе и ЛСФГ осуществляли до интравитреального введения ингибитора ангиогенеза (ИВВ), если оно проводилось.

С помощью ЛСФГ определяли спектр кровотока в макулярной области. Анализируя результаты ЛСФГ следует помнить, что исследование дает комплексное представление о кровотоке в макулярной области - как о ретинальном, так и о хориоидальном. Основным параметром, определяемым при ЛСФГ, является MBR – интегральный показатель относительной скорости кровотока. Также определяли ARBS, выражающийся как отношение площади сосудов к общей площади изучаемой зоны. Помимо общего MBR, определяли MBR отдельно для крупных сосудов (MV) и для микроциркуляторного русла (MT). Помимо

этого, исследовали 8 параметров пульсовой волны для MV и MT – BOT (время пульсовой волны в течение которого показатели MBR были выше средних значений в текущей серии измерений), BOS (объем кровотока за одно сердечное сокращение), FAI (отражение быстрого увеличения кровотока в течение короткого периода времени), Skew (смещение пульсовой волны относительно средних значений), ATI (доля времени, которая требуется для достижения пика пульсовой волны по отношению к периоду сердечного сокращения), Rr (отражает состояние восходящей части пульсовой волны) и Fr (отражает состояние нисходящей части пульсовой волны), RI (индекс резистентности), Fluctuation ("колебание волны"-показатель микроциркуляции, характеризующий нестабильность (турбулентность) кровотока).

#### Результаты и их обсуждение

У пациентов с ДМО показатели MBR, MV, MT, MA, MV-MT были в среднем на 15,2% выше (рис.1), а ARBS на 18,6% ниже, чем у пациентов без ДМО (рис. 2).

При анализе отдельных параметров пульсовой волны было выявлено, что показатели BOT, BOS, RR, FR, RI как в крупных сосудах, так и в микроциркуляторном русле существенно не отличались между двумя группами пациентов. Показатель Skew у пациентов с ДМО был ниже для MV и MT на 17,9 и 12,7% соответственно (рис.3). У пациентов с ДМО отмечались более низкие значения Fluctuation – в среднем на 8,8%, для обоих типов сосудов. При этом ATI у пациентов с ДМО был выше на 16,6% и 16,2% для MV и MT соответственно (рис 4).

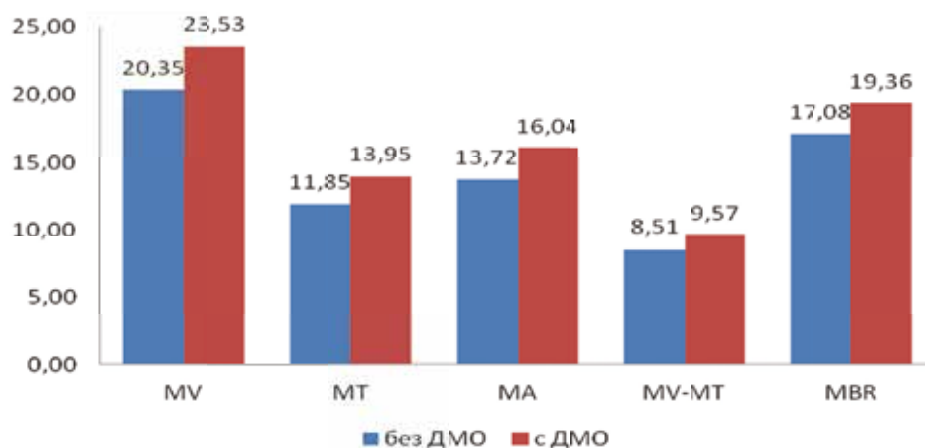


Рис. 1. Показатели MBR, MV, MT, MA, MV-MT у пациентов с ДМО и без ДМО

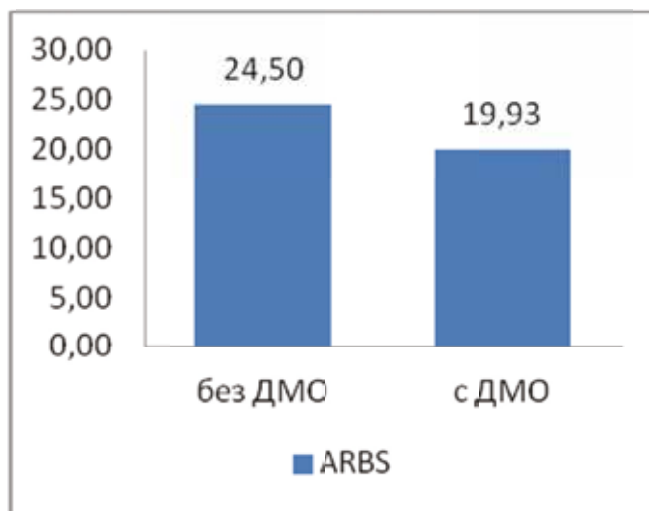


Рис. 2. Показатель ARBS у пациентов с ДМО и без ДМО

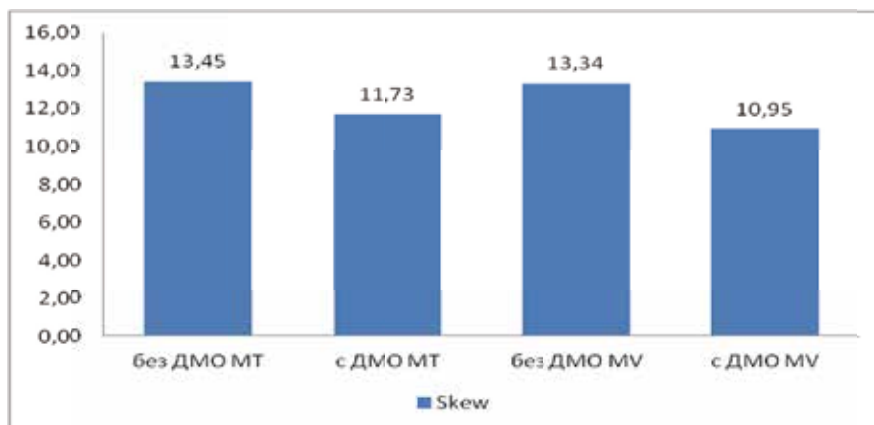


Рис. 3. Skew микроциркуляторном русле и крупных сосудах у пациентов с ДМО и без ДМО

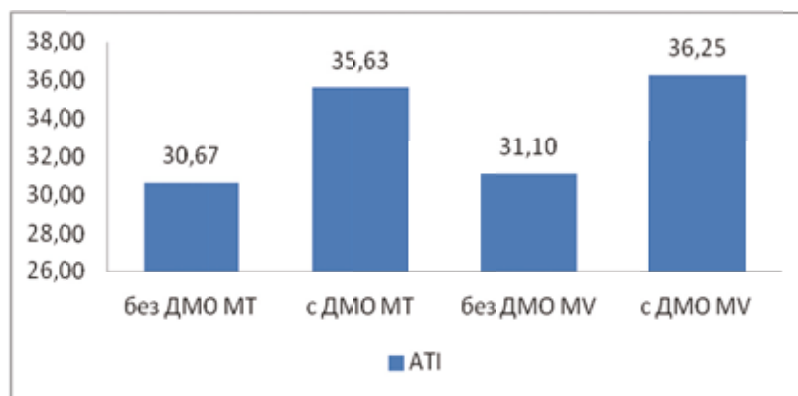


Рис.4. ATI микроциркуляторном русле и крупных сосудах у пациентов с ДМО и без ДМО

Таким образом, выявлено, что у пациентов с ДМО отмечается повышение большинства исследуемых показателей кровотока, которое характерно как для крупных сосудов, так и для микроциркуляторного русла макулярной области. Изменения не были статистически достоверны,

однако данная тенденция имела стойкий характер и выявлялась по большинству наиболее значимых показателей.

Патогенез ДМО сложен и многокомпонентен [5]. При диабетической ретинопатии локальные воспалительные реакции, оксидативный стресс,

дисфункция эндотелия, приводят к повреждению структур гематоретинального барьера и накоплению жидкости в слое нейроэпителия: разрушению межклеточных соединений, утолщению базальной мембраны и потере перicyтов.

В нескольких исследованиях, в которых оценивалось состояние микрососудистого русла у пациентов с ДМО методом оптической когерентной томографии в режиме ангиографии, было показано, что плотность микроциркуляторного русла у пациентов сахарным диабетом, в том числе и при ДМО была исходно ниже нормы [6,7]. Также представляет интерес изучение влияния ИВВ ингибиторов ангиогенеза на исследуемые показатели. Park Y.G. et al. выявили, что плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения и соотношение плотности глубокого сосудистого сплетения к поверхностному сосудистому сплетению были значительно ниже в группе с плохим ответом на антиангиогенную терапию, чем в группе с хорошим ответом [8]. В работе Нероева В.В. с соавт. продемонстрировано отсутствие выраженных изменений плотности микроциркуляторного русла и площади ФАЗ в ответ на ИВВ ингибитора ангиогенеза, однако выявлены ограничения для применения ОКТ-ангиографии - трудности в визуализации микрососудов из-за наличия высокого макулярного отека и низкой остроты зрения пациента [9].

Глазной кровоток у пациентов с ДМО также изучался с применением других методов, например ультразвуковой доплерографии. Рябина М.В. с соавт. показали нормализацию вазорезистентности в системе ретинальных и хориоидальных сосудов после проведенного лечения ранибизумабом, о чем свидетельствовало снижение индекса периферического сопротивления в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных

артериях [10]. Ornek N. et al. обнаружили, что интравитреальное введение бевацизумаба влияет на ретробульбарный кровоток у пациентов с диабетическим макулярным отеком - на 7-е сутки после инъекции происходило снижение индексов резистентности и пульсации задней цилиарной артерии [11].

Японские ученые оценивали глазной кровоток у пациентов с ДМО методом ЛСФГ. По данным Okamoto M. et al. ИВВ ингибиторов ангиогенеза оказывало влияние на кровоток. Хориоидальный кровоток был значительно снижен в группе пациентов, получавших ингибиторы ангиогенеза без предшествующей панретинальной лазерной коагуляции сетчатки, но не в группе, получавших ИВВ с предшествующей коагуляцией [11]. Mizui T. et al. считают, что ИВВ снижает ретинальный и хориоидальный кровоток у пациентов с ДМО, ранее не получавших лечения. Показатель MBR значительно уменьшался через месяц после однократного ИВВ ингибитора ангиогенеза [12, 13].

На сегодняшний день взаимосвязь ДМО с гемодинамическими параметрами глазного кровотока остается малоисследованной, что делает актуальной настоящую работу.

### Заключение

Таким образом, представленное пилотное исследование показало, что у пациентов с пролиферативной ДР, со стабильным состоянием глазного дна после проведенной лазеркоагуляции, методом ЛСФГ выявляется некоторая активизация кровотока при наличии ДМО относительно пациентов без ДМО. Выявленные закономерности не являлись статистически достоверными, однако ЛСФГ показал информативность в оценке кровотока у пациентов с ретинальной патологией, и исследования с применением этого метода будут продолжены.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Miller, K., Fortun J.A. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options and developing therapies // *Asia-Pac J. Ophthalmol.*, – 2018. 7, – p.28-35.
2. Haller, J.A. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema // *Adv. stud. Ophthalmology*, – 2007. 4, №7, – p.178-190.
3. Кацнельсон, Л.А. Сосудистые заболевания глаз / Л.А. Кацнельсон, Т.И. Форфонова, А.Я. Бунин // *Медицина*, – Москва: – 1990. 268, (2), – с.: ил.; 22 см. Библиогр.: – с.257-262.

4. Нероев, В.В. Оценка возрастной вариативности глазного кровотока методом лазерной спекл-флуографии / В.В.Нероев, Н.В.Нероева, О.В.Зайцева [и др.] // Российский общенациональный офтальмологический форум, – 2021. 1, – с.136-139.
5. Shereef, H. Differences in the topographic profiles of retinal thickening in eyes with and without serous macular detachment associated with diabetic macular oedema // *British Journal of Ophthalmology*, – 2014. 98, №2, – с.182-187.
6. Gill, A. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography / A.Gill, E.D.Cole, E.A.Novais [et al.] // *Int. J. Retina Vitreous*, – 2017. 19(3), – p.19. <https://doi.org/10.1186/s40942-017-0074-y>
7. Нероев, В.В. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии / В.В.Нероев, Т.Д.Охоцимская, В.А.Фадеева // Российский офтальмологический журнал, – 2017. 10(2), – с.40-45. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>
8. Park, Y.G., Park Y.H. Quantitative Analysis of Retinal Microvascular Perfusion and Novel Biomarkers of the Treatment Response in Diabetic Macular Edema // *J. Diabetes Res.*, – 2020. Nov; 16. doi: 10.1155/2020/2132037. PMID: 33282960; PMCID: PMC7685832
9. Нероев, В.В. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровотоки микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке / В.В.Нероев, Т.Н.Киселева, Т.Д.Охоцимская [и др.] // *Вестник офтальмологии*, – 2018. 134(4), – с.3-10.
10. Рябина, М.В. Влияние ранибизумаба на гемодинамику в сосудах глаза и орбиты при лечении диабетического макулярного отека / М.В.Рябина, Т.Н.Киселева, Л.В.Карапетян // Российский общенациональный офтальмологический форум, – 2012. 1, – с.398-401.
11. Ornek, N. Effect of intravitreal bevacizumab on retrobulbar blood flow of patients with diabetic macular edema / N.Ornek, M.Inal, I.E.Erbahceci [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.*, – 2015. 25, – p.539–545. doi: 10.5301/ejo.5000617.
12. Okamoto, M. Effects of intravitreal injection of ranibizumab on choroidal structure and blood flow in eyes with diabetic macular edema / M.Okamoto, M.Yamashita, N.Ogata // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, – 2018. 256, – p.885-892. doi: 10.1007/s00417-018-3939-3
13. Mizui, T. Intravitreal ranibizumab reduced ocular blood flow and aqueous cytokine levels and improved retinal morphology in patients with diabetic macular edema / T.Mizui, H.Noma, K.Yasuda [et al.] // *Sci. Rep.*, – 2020. Dec.; 10. 10(1), – p.21713. doi: 10.1038/s41598-020-78792-3.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Нероев В.В., Охоцимская Т.Д., Дерюгина Н.Е.

Сбор и обработка материала: Охоцимская Т.Д., Дерюгина Н.Е.

Написание текста: Охоцимская Т.Д., Дерюгина Н.Е.,

Редактирование: Нероев В.В., Охоцимская Т.Д.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.****Для корреспонденции:**

Дерюгина Наталья Евгеньевна – аспирант отделения по лечению патологии сетчатки и зрительного нерва, ФГБОУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ России

E-mail: natasha.der96@yandex.ru