



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.024>
УДК 617.735



Филиппов В.М.¹✉, Петрачков Д.В.¹, Телятов Б.А.²

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Прогностические биомаркеры диабетической ретинопатии (клинические наблюдения)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала – Филиппов В.М., Телятов Б.А.; концепция и дизайн, редактирование, хирургическое лечение – Петрачков Д.В.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Подана: 30.11.2023

Принята: 26.02.2024

Контакты: vmfilippov712@yandex.ru

Резюме

Введение. Возрастающая заболеваемость сахарным диабетом, повышение распространенности диабетической ретинопатии (ДР), появление новых методов диагностики и лечения указанных заболеваний делают актуальной проблему оценки и прогнозирования результатов лечения. Применяемые в практике биомаркеры (визуализируемые признаки) заболеваний зачастую оценивают отдельные аспекты анатомии и не позволяют делать точный полноценный прогноз.

Цель. Описание комплексных биомаркеров (КБ) ДР в рамках клинических случаев и оценка их прогностической роли.

Материалы и методы. Представлено 7 клинических случаев. В пяти из них – пациенты с наличием КБ Partial Inner Retinal Atrophy in TEmporal Segment – PIRATES, в двух – с наличием КБ «синдром терминалей». Период наблюдения в рамках случаев – до 36 месяцев.

Результаты. Наличие КБ PIRATES у пациентов сопровождалось благоприятным течением послеоперационного периода с отсутствием осложнений и положительной анатомо-функциональной динамикой. Наличие КБ «синдром терминалей» показало ассоциацию с риском развития осложнений – ретиальной венозной окклюзии, рубеоза радужки и гемофтальма.

Заключение. Предложенные КБ могут быть перспективны в плане использования с целью прогноза результатов лечения, риска осложнений, планирования частоты послеоперационного наблюдения и потребности в дополнительном лечении. Однако ввиду малого числа наблюдений требуется их дальнейшее изучение на репрезентативной группе пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, биомаркер, комплексный биомаркер, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография-ангиография, синдром терминалей

Vladislav M. Filippov¹ ✉, Denis V. Petrachkov¹, Boris A. Telyatov²

¹ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Prognostic Biomarkers of Diabetic Retinopathy (Clinical Observations)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and processing of material – Filippov V., Telyatov B.; concept and design, editing, surgical treatment – Petrachkov D.

Financial transparency: none of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.

Submitted: 30.11.2023

Accepted: 26.02.2024

Contacts: vmfilippov712@yandex.ru

Abstract

Introduction. The increasing incidence of diabetes mellitus, the increasing prevalence of diabetic retinopathy (DR) and the emergence of new methods of diagnostic and treatment of these diseases make the problem of assessing and predicting treatment results urgent. Biomarkers (visualized signs) of diseases used in practice often evaluate individual aspects of anatomy and do not allow making an accurate comprehensive prognosis.

Purpose. To describe complex biomarkers (CB) of DR in clinical cases and evaluate their prognostic role.

Materials and methods. 7 clinical cases are presented. Five of them are patients with the Partial Inner Retinal Atrophy in TEmporal Segment – PIRATES CB; two of them are patients with the "terminals' syndrome" CB. The follow-up period is 36 months.

Results. The presence of PIRATES CB in patients was accompanied by a favourable postoperative period course with the complications absence and positive anatomical and functional dynamics. The presence of "terminals' syndrome" CB has shown an association with the complications risk – retinal venous occlusion, rubeosis iridis and vitreous haemorrhage.

Conclusion. The proposed CBs may be promising in terms of predicting treatment results, complications risk, frequency of postoperative observation planning and the additional treatment need. However, due to the small number of observations, further study in a representative patient's group is required.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, biomarker, complex biomarker, optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography, terminals' syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общемировым является тренд увеличения продолжительности жизни, обусловленный в том числе достижениями в области медицины, направленными на лечение и профилактику ряда заболеваний. Тем не менее увеличение продолжительности жизни само по себе может быть ассоциировано как с развитием ряда заболеваний органа зрения, например с возрастной макулярной дегенерацией,



так и с прогрессированием некоторых из них, например осложнений сахарного диабета (СД) – диабетической ретинопатии (ДР) [1]. В контексте ведения пациентов с хроническими и прогрессирующими заболеваниями сетчатки актуален поиск признаков, позволяющих прогнозировать течение заболевания, потребность в той или иной форме лечения, а также оценивать результаты этого лечения. Такие признаки принято описывать термином «биомаркер» – измеримый показатель наличия или тяжести какого-либо патологического состояния [2]. Наиболее распространенными в офтальмологии являются визуализируемые биомаркеры – те изменения, которые определяются по данным осмотра пациентов или их обследования, например, методами оптической когерентной томографии (ОКТ) и томографии-ангиографии (ОКТА) [3–6]. Для ДР описан большой пул визуализируемых биомаркеров, изолированная и/или сочетанная оценка которых позволяет определять стадию заболевания, показания к лечению и оценивать его результаты [4, 7, 8]. Тем не менее, поиск, описание и внедрение новых биомаркеров и групп признаков с целью более высокой точности прогнозирования по-прежнему актуальны.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание комплексных прогностических биомаркеров ДР в рамках клинических случаев с пролонгированным (до 3 лет) сроком наблюдения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены клинические наблюдения пяти пациентов (7 глаз) с СД и ПДР, получавших витреоретинальное хирургическое лечение по поводу осложнений пролиферативной ДР – гемофтальма и тракционной отслойки сетчатки (ТОС) без захвата зоны fovea centralis. Демографические и клинические данные представлены в таблице. Всем пациентам проведено лечение в объеме факэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, трехпортовой 25G витрэктомии с мембранопилингом, периферической эндолазеркоагуляции сетчатки в зоне от экватора до крайней периферии (области ora serrata) в объеме 600–800 коагулятов с завершением операции тампонадой витреальной полости сбалансированным солевым раствором (BSS) и ушиванием областей склеротомических доступов (узловые швы, викрил 8-0).

Обследование пациентов проводили до лечения и в рамках периодических осмотров на сроках в 1, 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев с момента лечения. Обследование включало стандартный офтальмологический осмотр (визометрия по таблицам Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза), а также проведено специальное обследование – ОКТ центральных отделов сетчатки в режиме p.pole и ОКТА зоны fovea centralis на приборе OCT SPECTRALIS (Heidelberg Engineering, Германия) и фоторегистрация глазного дна на приборе Topcon 3D OCT-1000 (Topcon, Япония). Полученные результаты ОКТ оценивали на предмет наличия признаков диабетического макулярного отека (увеличение центральной толщины сетчатки (ЦТС), наличие гиперрефлективных интравитреальных включений (твердых экссудатов)), наличия фокальных изменений послойного строения в виде дезорганизации внутренних слоев сетчатки (disorganisation of retinal inner layers – DRIL) либо увеличения их толщины за счет явлений интравитреального отека. Полученные результаты ОКТА

Данные о лечении
Preoperative data

	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5	Случай 6	Случай 7
Пол	Женский		Женский		Мужской	Мужской	Мужской
Возраст	26		60		39	54	59
Глаз	OD	OS	OD	OS	OS	OD	OD
Тип СД	1		2		1	2	2
Стаж СД	20		21		30	15	10
HbA1c, %	6,9		7,0		7,7	8,4	8,2
МКОЗ, let. ETDRS	2	12	3	8	6	70	73
Гемофтальм	+	+	+	+	+	+	+
ДМО	–	+	–	+	+	–	–
ТОС	+	–	–	+	–	+	+
ЦТС	294	373	234	341	308	332	336
PIRATES	+	+	+	+	+	–	–
«терминали»	–	–	–	–	–	+	+

Примечания: HbA1c – гликированный гемоглобин; ДМО – диабетический макулярный отек.

оценивали на предмет наличия изменений формы фовеальной аваскулярной зоны (foveal avascular zone – FAZ), наличия зон снижения сосудистой плотности и/или неперфузии в капиллярах поверхностного (superficial capillary plexus – SCP) и глубокого (deep capillary plexus – DCP) сплетений. Полученные фундус-фото оценивали на предмет наличия признаков диабетического макулярного отека (пастозность в зоне macula lutea, наличие твердых экссудатов), изменений ретинальных сосудов, локализации эпиретинальных мембран либо зон их фиксации (в том числе остаточных послеоперационных), а также признаков иной сопутствующей патологии сетчатки и стекловидного тела.

Концепция комплексного биомаркера

В рамках нашей работы мы хотели бы описать и ввести в употребление понятие комплексного биомаркера (КБ) – сочетания изменений и симптомов, полученных по результатам различных методов обследования пациента. По сути, данное понятие отражает симптомокомплекс, тогда как обычно биомаркеры описывают изолированное изменение по данным одного вида обследования. В нашем исследовании представлены два вида КБ. Первый представляет собой сочетание DRIL по данным ОКТ в зоне межаркадного пространства с височной стороны без захвата макулы и наличие зоны отсутствия перфузии в SCP и/или DCP с наличием либо без наличия дефекта контура FAZ в указанной зоне. КБ получил название PIRATES (Partial Inner Retinal Atrophy in TEmporal Segment). По сути, изменения, включенные в PIRATES, отражают завершённый эпизод фокальной ишемии с исходом в частичную ретинальную атрофию. Данные изменения с точки зрения патогенеза минимизируют вероятность продукции проангиогенных факторов тканями указанной зоны. Таким образом, PIRATES может быть ассоциирован с более благоприятным прогнозом по риску осложнений, связанных с пролиферацией и повышением концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF (vascular endothelial growth factor).

Второй КБ представляет собой сочетание отека внутренних слоев сетчатки по данным ОКТ в зоне межаркадного пространства с височной стороны без захвата макулы и наличия остаточных фрагментов мембран и зоны их фиксации в области дистальных отделов сосудистых аркад с риском последующего развития венозной окклюзии дистальнее зон фиксации. КБ получил название «синдром терминалей». Патогенетически описанные изменения отражают выраженный проангиогенный потенциал с высоким риском ретинальной венозной окклюзии, формированием ишемических зон и повышением продукции VEGF. Таким образом, наличие «синдрома терминалей» может быть прогностически неблагоприятным в плане риска осложнений, связанных с пролиферацией и повышением концентрации VEGF, – ДМО, рецидива фиброваскулярной пролиферации, гемофтальма, рубеоза радужки и неоваскулярной глаукомы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные наблюдения на описанных выше сроках представлены на рис. 1 и 2. У пациентов до либо в первые сутки после лечения определяли наличие указанных КБ. В случаях 1–5 пациенты имели признаки PIRATES (рис. 3), в случаях 6 и 7 – «синдрома терминалей» (рис. 4). На всех сроках наблюдения пациенты с PIRATES демонстрировали высокую степень стабильности зрительных функций. В случаях 2, 4 и 5 на сроке наблюдения в 1 месяц определялись явления ДМО с положительной анатомо-функциональной динамикой в сравнении с исходным состоянием, который купировался самостоятельно на сроке в 3 месяца в случаях 4 и 5 и на сроке 6 месяцев в случае 2. В остальных случаях регистрировали отсутствие значимых структурных изменений и осложнений.

В случаях 6 и 7 после лечения отмечали положительную функциональную динамику (повышение МКОЗ). В то же время на сроке наблюдения в 3 месяца у пациента 6 и на сроке 6 месяцев у пациента 7 выявлены признаки ретинальной венозной окклюзии в зоне дистальных ветвей височных вен и рубеоз радужки (рис. 5 и 6).

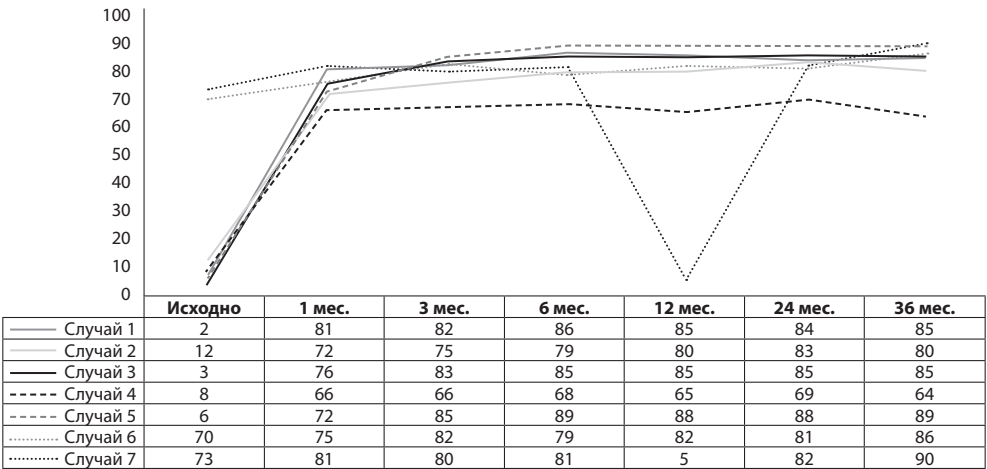


Рис. 1. Динамика МКОЗ
Fig. 1. Best corrected visual acuity follow-up data

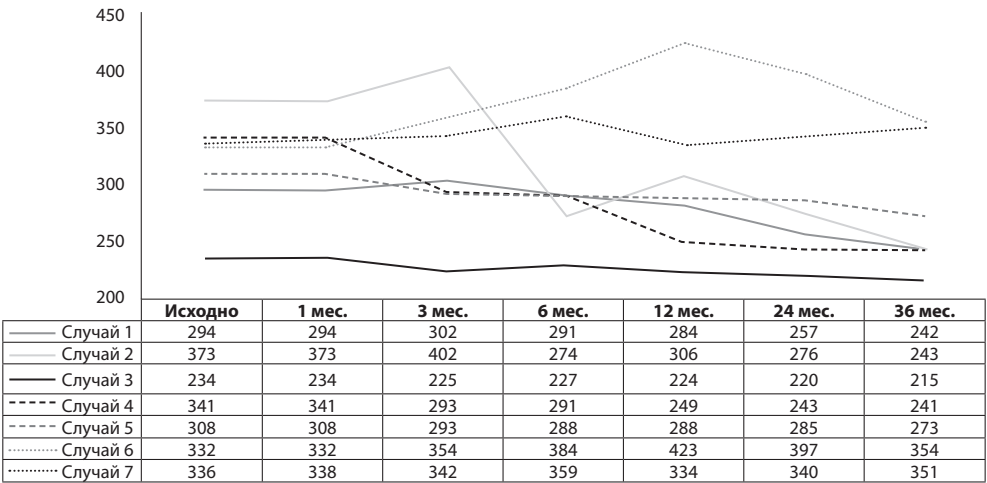


Рис. 2. Динамика ЦТС
Fig. 2. Central retinal thickness follow-up data

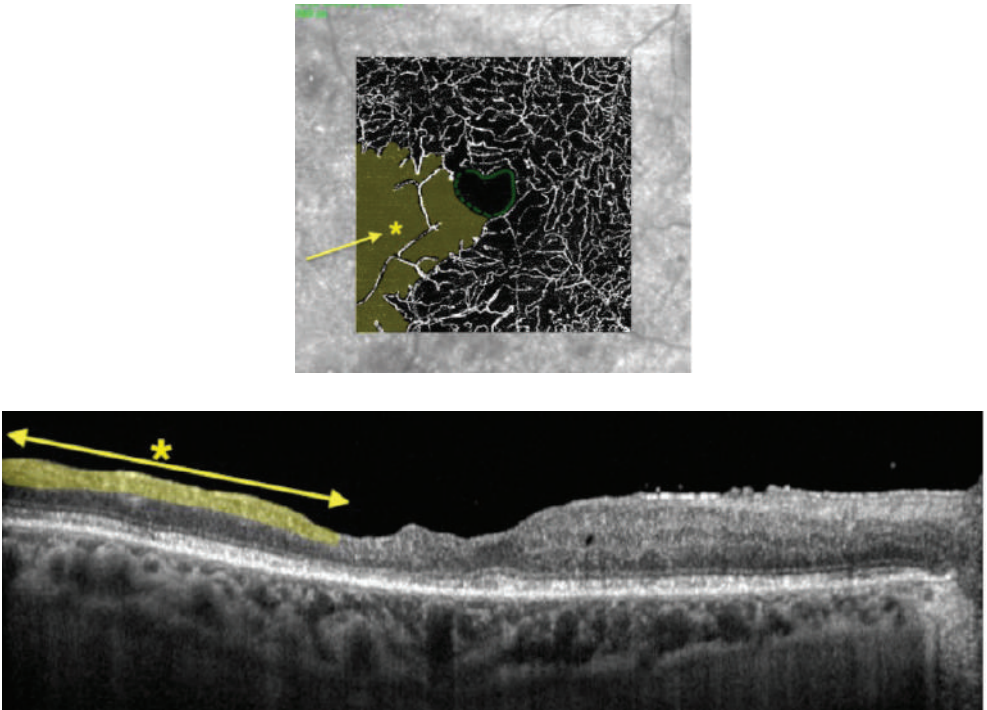


Рис. 3. Комплексный биомаркер PIRATES – наличие зоны отсутствия перфузии в SCP в сочетании с DRIL в зоне межаркадного пространства с височной стороны без захвата макулы (*)
Fig. 3. Complex biomarker PIRATES – the presence of a perfusion lack zone in SCP in combination with DRIL in the temporal interarcade area without involving the macula (*)

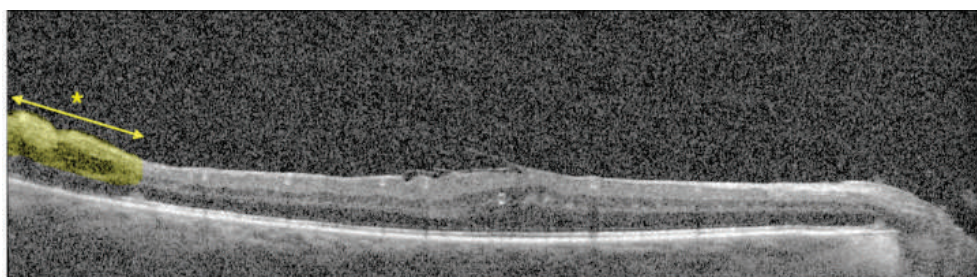


Рис. 4. Комплексный биомаркер «синдром терминалей» – зоны фиксации пролиферативных мембран в области дистальных отделов сосудистых аркад в сочетании с отеком внутренних слоев сетчатки указанной области (*)

Fig. 4. Complex biomarker "terminals' syndrome" – proliferative membranes fixation zones in the area of the distal vascular arcades in combination with the inner retinal layers edema in this area (*)

Потребовалось выполнение сеанса лазерной коагуляции сетчатки с целью купирования описанных осложнений. После процедуры на всех остальных сроках наблюдения указанных осложнений не наблюдали. В случае пациента 7 на сроке наблюдения в 12 месяцев выявлен рецидив гемофтальма без динамики к самостоятельной резорбции. Выполнено повторное эндовитреальное вмешательство с удалением крови и коагуляцией источника кровотечения – периферических новообразованных сосудов. В период наблюдения после повторного вмешательства – полное восстановление функции с увеличением МКОЗ (рис. 1). В случаях 6 и 7 в течение всего периода наблюдения регистрировали увеличение ЦТС с явлениями клинически незначимого ДМО, не влияющего на функцию оперированного глаза (рис. 2). Описанные изменения и осложнения послеоперационного периода подтверждают гипотезу о проангиогенном потенциале изменений при «синдроме терминалей».

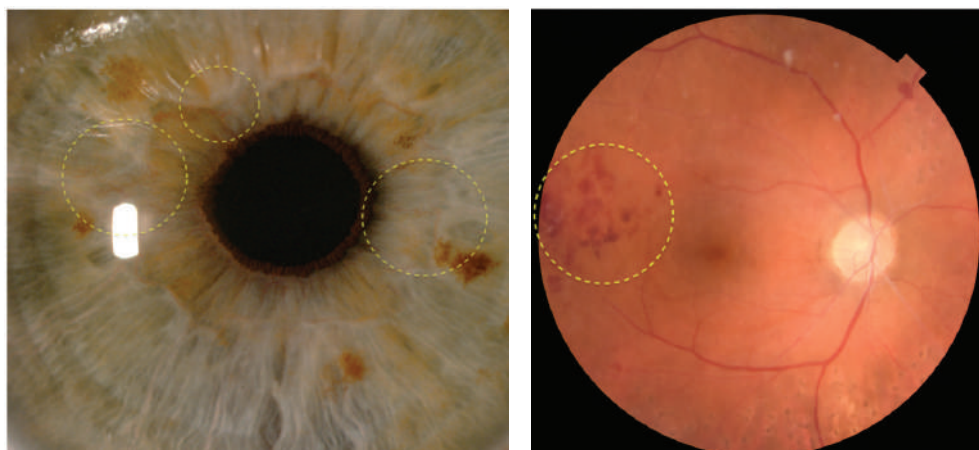


Рис. 5. Случай 6, 3 месяца после хирургического лечения. Признаки «синдрома терминалей», осложненного развитием ретиальной венозной окклюзии в дистальной ветви нижневисочной аркады в сочетании с рubeозом радужки

Fig. 5. Case 6, 3 months after surgery. Signs of "terminals' syndrome" complicated by the distal branch retinal venous occlusion in the inferotemporal arcade in combination with rubeosis iridis

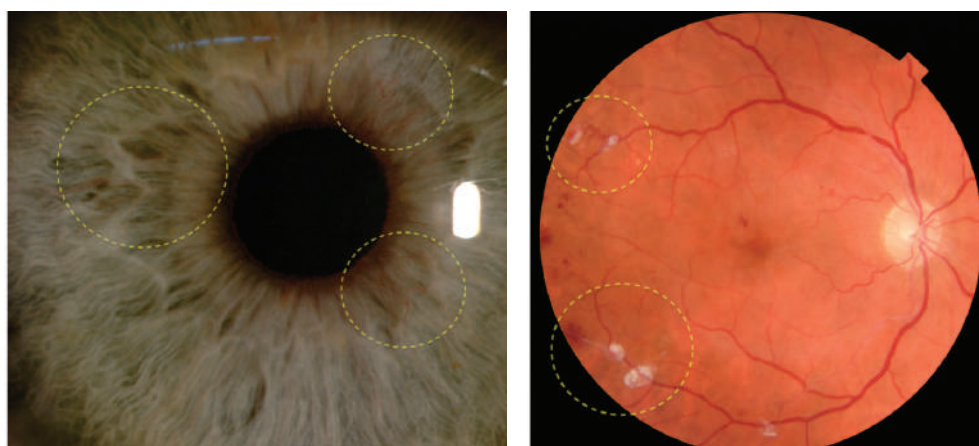


Рис. 6. Случай 7, 6 месяцев после хирургического лечения. Признаки «синдрома терминалей», осложненного развитием ретиальной венозной окклюзии в дистальных ветвях височных аркад в сочетании с рubeозом радужки

Fig. 6. Case 7, 6 months after surgery. Signs of "terminals' syndrome" complicated by the distal branch retinal venous occlusion in both temporal arcades in combination with rubeosis iridis

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение осложнений ДР, оценка его результатов и потребности в дальнейших лечебных мероприятиях является комплексной проблемой. Важными являются временной фактор, выбор необходимого объема лечения и прогноз его потенциальных результатов исходя из данных исходного и последующего динамического обследования.



В плане сроков проведения операции прослеживается тренд к более раннему проведению вмешательств (проактивная хирургия), а результаты сравнительных исследований показывают лучшие функциональные результаты при подобной тактике [4, 9]. Аспект объема операции преимущественно затрагивает проблемы комбинированной факовитреоретинальной хирургии и интраоперационных манипуляций [10–12]. В контексте этого аспекта выявление предложенных КБ может позволить определить объем требуемых интраоперационных манипуляций и обеспечить профилактику осложнений послеоперационного периода. Теоретически при выявлении признаков «синдрома терминалей» пациенту показаны дополнительный интраоперационный контроль точек фиксации мембран и коагуляция заинтересованных зон сетчатки. При наличии PIRATES объем интраоперационных манипуляций может быть уменьшен.

С точки зрения организации послеоперационного наблюдения выявление предложенных КБ является важным в планировании периодичности наблюдений и числа визитов. Установлено, что наличие PIRATES соответствует стабильному течению послеоперационного периода. Таким образом, при наличии указанного КБ возможно наблюдение пациентов с меньшим числом визитов и большими интервалами между ними. Напротив, наличие «синдрома терминалей», с учетом описанных осложнений, может потребовать более интенсивного наблюдения с большим числом визитов и меньшими интервалами между ними.

Важным является анализ выявляемых при обследовании изменений комплексно. Так, изолированная оценка только ангиографических изменений (наличие зон неперфузии и дефекта FAZ) является неблагоприятным прогностическим признаком [13]. Наличие DRIL также ассоциируют с худшим прогнозом по функции и прогрессированию ДР [14, 15]. Однако наличие сочетания этих признаков с локализацией в межаркадном пространстве темпорально без захвата фовеа (PIRATES) в нашей серии наблюдений показывает ассоциацию с благоприятным течением послеоперационного периода.

Оценка таких критериев, как наличие остаточных зон фиксации пролиферативных мембран и экстремакулярного отека, как правило, не проводится, либо их наличие не оценивается с позиции влияния на прогноз. В наших наблюдениях получены данные о важности оценки сочетания этих изменений в рамках КБ – «синдрома терминалей», который может быть ассоциирован с неблагоприятным прогнозом по риску осложнений, в том числе требующих ревизионной хирургии, дополнительно лазерного лечения или проведения антиангиогенной терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашей работы мы хотели бы предложить к выявлению, описанию, оценке и изучению различные комплексные биомаркеры как ДР, так и других заболеваний сетчатки. Также мы представляем два «полярных» прогностических варианта КБ – PIRATES и «синдром терминалей». Оценка частоты встречаемости и влияния этих КБ на прогноз требует дальнейшего изучения в рамках исследований с большим числом наблюдений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yusef Yu.N., Erichev V.P., Budzinskaya M.V. Gerontological aspects of eye diseases. *Vestnik Oftalmologii*. 2022;138(5-2):227–233. Available at: <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138052227>. (in Russian)
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001;69(3):89–95. Available at: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
3. Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCT-angiography. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(2):40–45. Available at: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>
4. Igllicki M., Lavaque A., Ozimek M. Biomarkers and predictors for functional and anatomic outcomes for small gauge pars plana vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane in naïve diabetic macular edema: The VITAL Study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200365. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200365>
5. Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V. Biomarkers of diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(4):344–353. Available at: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042344>. (in Russian)
6. Filippov V.M., Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V., Matyushchenko A.G. The role of neurodegeneration biomarkers in the management of patients with diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(5-2):314–322. Available at: <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052314>. (in Russian)
7. Koc F., Güven Y.Z., Egrilmez D., Aydın E. Optical Coherence Tomography Biomarkers in Bilateral Diabetic Macular Edema Patients with Asymmetric anti-VEGF Response. *Semin Ophthalmol*. 2021;36(5-6):444–451. Available at: <https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1907423>
8. Volodin P.L., Ivanova E.V., Polyakova E.Yu., Fomin A.V. Spectral OCT Angiography in the Assessment of Biomarkers of Diabetic Macular Edema in Navigation Laser Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):334–342. Available at: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-334-342>. (in Russian)
9. Petrachkov D.V., Korobov E.N. Perspektivy rannej vitrektomii pri diabetichekoj retinopatii. *Zametki uchenogo*. 2021;12-1:112–121. (in Russian)
10. Robaszekiewicz J., Chmielewska K., Figurska M. Triple therapy: Phaco-vitrectomy with ILM peeling, retinal endophotocoagulation, and intraoperative use of bevacizumab for diffuse diabetic macular edema. *Med Sci Monit*. 2012;18(4):CR241–51. Available at: <https://doi.org/10.12659/msm.882624>
11. Hagenau F., Vogt D., Ziada J. Vitrectomy for Diabetic Macular Edema: Optical Coherence Tomography Criteria and Pathology of the Vitreomacular Interface. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:34–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.12.004>
12. Konovalova K.I., Shishkin M.M., Fayzrakhmanov R.R. Effectiveness of multistage surgical treatment of advanced proliferative diabetic retinopathy complicated with primary cataract. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(6):171–176. Available at: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136062171>. (in Russian)
13. Cunha-Vaz J., Mendes L. Characterization of Risk Profiles for Diabetic Retinopathy Progression. *J Pers Med*. 2021;11(8):826. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm11080826>
14. Ishibashi T., Sakimoto S., Shiraki N., Nishida K., Sakaguchi H., Nishida K. Association between disorganization of retinal inner layers and visual acuity after proliferative diabetic retinopathy surgery. *Sci Rep*. 2019;9(1):12230. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48679-z>
15. Nadri G., Saxena S., Stefanickova J., Ziak P., Benacka J., Gilhotra J.S., Kruzliak P. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2019;33(8):550–553. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.006>