



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.4.023>
УДК 616.716.78/3-001-06-079.1-08]-616.8



Аббасханова Н.Х., Туйчибаева Д.М. ✉, Янгиева Н.Р., Агзамова С.С.
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с диабетической ретинопатией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Аббасханова Н.Х.; обработка и редактирование – Туйчибаева Д.М., Янгиева Н.Р.; обработка материала – Агзамова С.С.

Подана: 20.10.2025
Принята: 10.11.2025
Контакты: dyly@mail.ru

Резюме

Введение. Взгляд на диабетическую ретинопатию как на одно из проявлений диабетической микроангиопатии – генерализованное поражение артериол, венул и капилляров – является общепризнанным. Однако имеется немало разногласий по поводу конкретных патогенетических механизмов развития сосудистых изменений на глазном дне и их осложнений.

Цель. Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с диабетической ретинопатией для оценки выявленных нарушений.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на клинической базе кафедры офтальмологии Ташкентского государственного медицинского университета. В исследование вошли 173 пациента (341 глаз), из них стадия непролиферативной диабетической ретинопатии установлена на 174 (51%) глазах, стадия препролиферативной диабетической ретинопатии – на 107 (31,4%) глазах, стадия пролиферативной диабетической ретинопатии – на 60 (17,6%) глазах. Для исследования использовалась периферическая венозная кровь, взятая у пациентов с СД 2-го типа натощак. За первичную конечную точку исследования принимали показатели системы гемостаза у пациентов с СД 2-го типа с различной стадией диабетической ретинопатии.

Результаты. У пациентов с СД 2-го типа, имеющих диабетическую ретинопатию, выявлены нарушения в системе гемостаза в виде активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, обнаружена эндотелиальная дисфункция, на что указывают повышенные уровни фактора Виллебранда, фактора VIII, протеина С. Выявленные нарушения системы гемостаза коррелируют с клинической картиной диабетической ретинопатии у пациентов, прогрессированием ее стадий. Активация сосудистого и тромбоцитарного звена гемостаза и эндотелиальная дисфункция являются факторами риска прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2-го типа.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы в лабораторно-клиническом контроле за гемостазом пациентов с диабетической ретинопатией для проведения своевременной диагностики и лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, сосудисто-тромбоцитарное звено, система гемостаза

Abbaskhanova N., Tuichibayeva D. ✉, Yangiyeva N., Agzamova S.
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Evaluation of the State of the Vascular-Thrombocyte Link of the Hemostasis System in Patients with Diabetic Retinopathy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research collecting material, writing text – Abbaskhanova N.; processing and editing – Tuichibayeva D., Yangiyeva N.; collecting material sing of the material – Agzamova S.

Submitted: 20.10.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: dyly@mail.ru

Abstract

Introduction. The view that diabetic retinopathy is a manifestation of diabetic microangiopathy – generalized damage to arterioles, venules, and capillaries – is generally accepted. However, there is considerable disagreement regarding the specific pathogenetic mechanisms underlying the development of vascular changes in the fundus and their complications.

Purpose. To study the state of the vascular-platelet link of the hemostasis system in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy in order to assess the identified disorders.

Materials and methods. A single-center prospective cohort study was conducted at the clinical site of the Ophthalmology Department of Tashkent State Medical University. The study included 173 patients (341 eyes): nonproliferative diabetic retinopathy was diagnosed in 174 eyes (51%), preproliferative diabetic retinopathy in 107 eyes (31.4%), and proliferative diabetic retinopathy in 60 eyes (17.6%). Peripheral venous blood collected from fasting patients with type 2 diabetes was used for the study. The primary endpoint of the study was hemostatic parameters in patients with type 2 diabetes at various stages of DR.

Results. In patients with type 2 diabetes and DR, hemostatic abnormalities were identified, including activation of the vascular-platelet and coagulation pathways, as well as endothelial dysfunction, as indicated by elevated levels of von Willebrand factor, factor VIII, and protein C. These hemostatic abnormalities correlate with the clinical presentation of DR in patients and the progression of its stages. Activation of the vascular and platelet pathways and endothelial dysfunction are risk factors for the progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes.



Conclusion. These results can be used in laboratory and clinical monitoring of hemostasis in patients with DR to facilitate timely diagnosis and treatment.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, vascular-platelet link, hemostasis system

■ ВВЕДЕНИЕ

Рост числа пациентов с сахарным диабетом (СД) влечет за собой повышение частоты случаев диабетической ретинопатии (ДР). Согласно прогнозам Международной федерации диабета (IDF), число пациентов с СД к 2035 г. может достигнуть 592 миллионов [9].

Диабетическая ретинопатия наиболее часто встречается среди осложнений СД и остается одной из основных причин снижения зрения, приводящих к инвалидности, занимая третье место после первичной глаукомы [2, 10–12]. Среди причин слепоты в возрастной группе до 50 лет ДР занимает первое место. Через 20 лет после начала заболевания ДР развивается у 90–100% пациентов с СД 1-го типа (СД1) и у 60% – с СД 2-го типа (СД2), приводя к слабовидению у 10% и слепоте у 2% пациентов [6]. При СД2, диагностированном до 30-летнего возраста, частота ретинопатии достигает 50–70% через 10–12 лет и сохраняется после двух десятилетий болезни. Это подчеркивает необходимость совершенствования методов профилактики и лечения ДР, учитывая ее потенциальную необратимость и тяжесть клинических последствий [4, 5].

Одной из наиболее частых причин инвалидности и смерти пациентов с СД являются сосудистые осложнения, требующие длительного и дорогостоящего лечения. Однако ранняя диагностика и эффективная терапия этого грозного заболевания могут отсрочить или предотвратить возникновение осложнений [1].

На ранних стадиях заболевания дисфункция систем коагуляции и фибринолиза приводит к появлению ретинопатии и нефропатии [3].

Общепризнанным является тот факт, что процесс свертывания крови определяется состоянием трех компонентов системы гемостаза: тромбоцитов, факторов коагуляции и целостности сосудистой стенки. При нарушении хотя бы одного из вышеуказанных компонентов активизируется процесс, приводящий к тромбообразованию [7]. В основе патологических изменений при СД лежит генерализованное поражение сосудистой системы – макро- и микроангиопатия. Длительность и качество жизни пациентов с СД в настоящее время определяются развитием поздних сосудистых осложнений этого заболевания, одним из которых является ДР.

С современных позиций морфофункциональные изменения сосудистой стенки при СД 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. Структурно-функциональные изменения в эндотелиальных клетках, утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки и уменьшение количества перicytes в конечном итоге приводят к разрыву клеточных мембран, гибели клеток, разрушению капилляров, что и объясняет появление интенсивных ретинальных кровоизлияний и их рецидивирующее течение [13, 14].

Многочисленными исследованиями доказано, что повышенный уровень фактора Виллебранда (vWf) в периферической крови непосредственно обусловлен повреждением сосудистого эндотелия. Этот фактор синтезируется главным образом эндотелиальными клетками, и его повышенные уровни отражают активацию или повреждение клеток эндотелия. Уровень vWf рассматривается также в качестве лабораторно-прогностического критерия ДР [4].

При ДР геморрагический синдром в большей степени обусловлен нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Показано, что гиперагрегация тромбоцитов способствует альтерации и дисфункции сосудистого эндотелия, повышению проницаемости сосудистой стенки и, следовательно, появлению отека, геморрагий и очагов твердого экссудата на глазном дне [7].

Вопрос о причинах возникновения диабетических осложнений до сих пор окончательно не решен. Особый вклад в патогенез осложнений СД вносят специфические микрососудистые поражения, приводящие к нарушению зрения, нервной системы [5]. Традиционно СД2 рассматривают как следствие длительной декомпенсации углеводного обмена, и нередко ангиопатия диагностируется только на поздних стадиях. При СД страдают практически все звенья системы гемостаза, что приводит к развитию протромбического состояния. В то же время клинический опыт и анализ литературных источников свидетельствуют о наличии специфических изменений в сетчатке глаза на момент постановки диагноза [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, диабетической ретинопатией для оценки выявленных нарушений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В глазном отделении Ташкентского государственного медицинского университета были обследованы 173 (341 глаз) пациента с СД2, из них стадия непролиферативной ДР (НПДР) выставлена на 174 (51%) глазах, стадия препролиферативной ДР (ППДР) – на 107 (31,4%) глазах, стадия пролиферативной ДР (ПДР) – на 60 (17,6%) глазах за период 2022–2025 гг.

Распределение пациентов по полу было следующим: женщин было 108 человек (62,4%), а мужчин – 65 (37,5%). Из них 1-ю группу (НДПР) составили 33 женщины и 21 мужчина; 2-ю группу (ППДР) – 38 женщин и 22 мужчины; 3-ю группу (ПДР) – 37 женщин и 22 мужчины.

Всем пациентам были проведены общепринятые клинические методы исследования (общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, проба Реберга, уровень глюкозы крови натощак и с гликемической нагрузкой, гликозилированный гемоглобин, уровень холестерина и b-липопротеидов, коагулограмма, спектр показателей системы гемостаза, контроль уровня АД, пульс, ЭКГ).

Специфические методы исследования системы гемостаза: определение активности фактора Виллебранда (наборы фирмы Dade Behring, Германия); определение активности антитромбина III на основе хромогенного субстрата (наборы фирмы Dade Behring, Германия); определение активности протеина С с использованием хромогенных субстратов (наборы фирмы Dade Behring, Германия); РАПС (определение



резистентности фактора V к активному протеину C) (фирма «Ренам», Москва); определение активности фактора VIII в плазме (с применением дефицитной по VIII фактору плазмы фирмы Dade Behring, Германия); количественное определение растворимых фибринмономерных комплексов на основе фенантролинового теста (фирма «Технология-стандарт»). Работа проводилась на коагулометре CL-4 производства Benk Elektronik (Германия, 2005).

За первичную конечную точку исследования принимали показатели содержания фибриногена, протромбиновый индекс, активированное время рекальцификации (ABP), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение, фибринолитическую активность, толерантность плазмы к гепарину, гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) – II разведение, III разведение, фактор Виллебранда и эндотелиоциты 1×10^4 /л. Кроме того, пациенты находились под наблюдением терапевта, эндокринолога, кардиолога, нефролога, невропатолога, хирурга и других смежных специалистов.

Кроме общепринятых методов исследования пациентам проводились офтальмологические методы исследования с целью постановки окончательного диагноза ДР.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании пациентов с ДР различной стадии обнаружено достоверное изменение в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза. Так, у лиц с НПДР значение ABP было равно $50,1 \pm 2,3$ с., что на 18% ниже исходных величин. У лиц с ППДР значение ABP в среднем сократилось на 34%, указывая на активацию данного звена системы гемостаза.

Напротив, у пациентов с ПДР значение ABP повышалось на $70,9 \pm 1,9$ с., что на 16% превышает исходное значение и свидетельствует о хронометрической гипокоагуляции. Как видно из полученных результатов исследования (см. таблицу), у пациентов двух групп при поступлении в клинику показатели ГАТ в двух разведениях уменьшились на 12–19% у пациентов с НПДР, на 31–33% – у пациентов с ППДР; у пациентов с ПДР значения ГАТ, напротив, увеличивались в среднем на 24–15% соответственно разведению ($p < 0,05$). Наблюдаемая гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная различными разведениями АДФ у лиц с НПДР и ППДР, переходила в состояние гипofункции тромбоцитов у пациентов с ПДР.

Не исключено, что гипер- и гипofункциональное состояние тромбоцитов тесно взаимосвязано с функциональным состоянием эндотелиоцитов. Исходя из этого, нами изучено содержание десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови пациентов с ДР.

Как известно из представленных результатов исследования, содержание эндотелиоцитов достоверно повышалось у пациентов с НПДР в 2 раза, у пациентов с ППДР на 26%, тогда как у пациентов с ПДР значение эндотелиоцитов уменьшилось на 26% ($p < 0,05$).

Естественно, повреждение эндотелия стенок сосудов у обследованных лиц 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, в который вовлекается фибриноген, о чем свидетельствует усиленное потребление последнего и повышенное его содержание в плазме крови [13].

Показатели системы гемостаза у пациентов с диабетической ретинопатией
Hemostasis system parameters in patients with diabetic retinopathy

Показатели	Здоровые лица, n=11	Стадии диабетической ретинопатии		
		НПДР, n=174	ППДР, n=107	ПДР, n=60
Активированное время рекальцификации, с.	61,2±2,1	50,1±2,3*	66,3±1,7	70,9±1,9*
Активированное частичное тромбопластиновое время, с.	43,6±2,2	30,9±0,71*	29,1±0,63**	36,8±1,9*
Фибриноген, г/л	3,1±0,04	3,83±0,22*	5,08±0,31**	6,41±0,6***
Фибринолитическая активность, с.	0,9±0,08	1,21±0,05*	1,38±0,09**	0,81±0,03
Толерантность плазмы к гепарину, мин.	9,1±0,72	10,6±0,92	13,6±0,8**	19,4±0,71***
ГАТ (II разведение), с.	14,7±0,71	11,6±0,72*	16,1±0,51**	18,2±0,54***
ГАТ (III разведение), с.	34,8±1,3	28,3±0,67*	38,6±0,71**	40,2±1,12***
Эндотелиоциты, 1×10 ⁴ /л	8,23±0,29	16,9±0,53*	9,8±0,41**	6,1±0,13***
Фактор Виллебранда, %	108,9±7,3	128,6±7,5*	139,3±6,7**	148,8±6,4***
Активность фактора VIII, %	104±4,1	130,2±2,2*	145,2±3,2**	150,6±2,2
Активность протеина C, %	115,8±0,5	130,3±4,2*	140,5±3,2**	148±4,2***
АДФ	56,8±3,	58,5±3,2	61,17±3,1	61±3,1
Адреналин	52,9±2,4	51,4±3,1	58,43±3,2	54,4±3,2
Коллаген	61,3±3,4	77,4±3,7*	78,63±3,8	77,4±4,0

Примечания: *достоверность $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; **достоверность различий между группами лиц с НПДР и ППДР, $p < 0,05$; ***достоверность различий между группами лиц с ППДР и ПДР, $p < 0,05$.

Повреждение сосудистой стенки и выраженное повышение гемостатической активности тромбоцитов у пациентов с ДР первых двух групп, лежащие в основе клеточной гипоксии, способствуют запуску коагуляционного каскада и увеличению количества микроагрегантов 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 этого является ускоренное потребление тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, что приводит к снижению их содержания в крови, что выражается у пациентов с ПДР. Снижение гемостатического потенциала у данной группы лиц является одной из причин появления геморрагических симптомов.

Проведенный анализ свидетельствует о возрастании всех показателей эндотелиальной дисфункции. Так, активность фактора Виллебранда возрастает у пациентов с НПДР на 18%, у пациентов с ППДР – на 28%, у пациентов с ПДР – на 37%. Активность протеина C возрастает у пациентов с НПДР на 13%, у пациентов с ППДР – на 22%, у пациентов с ПДР – на 39%. Наибольший рост значений наблюдается по активности фактора VIII – он возрастает у пациентов с НПДР на 25%, у пациентов с ППДР – на 39%, у пациентов с ПДР – на 44%.

Выявленные изменения у пациентов с СД2 подтверждают нарушения в системе гемостаза.



Повышение в крови фактора VIII свидетельствует о явном коагуляционном сдвиге в плазменном звене гемостаза. В то же время внутрисосудистым белком-носителем для фактора VIII служит фактор Виллебранда, который способен повышать концентрацию фактора VIII в месте повреждения сосуда, и по этой причине рост этого показателя превышает рост фактора VIII.

Протеин С – один из витамин К-зависимых факторов, образующихся в печени и эндотелии. Его активная форма вызывает разрушение факторов V и VIII, предотвращая их образование и гиперкоагуляцию. В проведенных исследованиях, как было показано ранее, его уровень повышался, но в значительно меньшей степени, чем отмечался рост фактора Виллебранда, фактора VII, и вполне вероятно, что вырабатываемого организмом протеина С недостаточно для эффективного противостояния процессу коагуляции.

С большой долей вероятности можно говорить о том, что под влиянием инсулинотерапии у пациентов с СД2 усугубляется эндотелиальная дисфункция, на что указывает повышение уровней факторов эндотелиальной дисфункции. Наблюдающийся рост показателей эндотелиальной дисфункции по стадиям ДР свидетельствует о ее прогрессировании.

У всех пациентов с СД2 наблюдается по сравнению с контрольной группой повышение коллагензависимой агрегации тромбоцитов на 26–28%. В то же время между группами пациентов рост показателя не отмечен. Вышесказанное может быть связано как с повреждением сосудистой стенки, приводящим к повышению адгезии тромбоцитов на поврежденной поверхности с образованием слоя, к которому присоединяются другие тромбоциты, так и с отрицательным эффектом медикаментозного лечения дезагрегантами и фибринолитиками.

Преимущественно у пациентов с ППДР установлено незначительное повышение агрегации с адреналином.

Отмечено также не столь значимое повышение агрегации с АДФ у пациентов с ППДР и ПДР.

Полагаем, что у наблюдаемых нами групп пациентов снижена адгезионно-агрегативная функция тромбоцитов, что может иметь как приобретенный, так и наследственный характер. Наблюдаемая нами клиническая картина отражает прогрессирование геморрагического синдрома, появление отеков на глазном дне при ППДР и ПДР и сопровождается рецидивирующими внутриглазными кровоизлияниями при СД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СД2, имеющих ДР, выявлены нарушения в системе гемостаза в виде активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, обнаружена эндотелиальная дисфункция, на что указывают повышенные уровни фактора Виллебранда, фактора VIII, протеина С.

Выявленные нарушения системы гемостаза коррелируют с клинической картиной ДР у пациентов, прогрессированием ее стадий.

Активация сосудистого и тромбоцитарного звена гемостаза и эндотелиальная дисфункция являются факторами риска прогрессирования ДР у пациентов с СД2.

Полученные результаты могут быть использованы в лабораторно-клиническом контроле за гемостазом пациентов с ДР для проведения своевременной диагностики и лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ivanova N.V., Yarosheva N.A. Imbalance in the hemostasis system and endothelial dysfunction in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmological journal*. 2008;3:33–37.
2. Kazaikin V.N. (2016) Diabetic retinopathy: clinical features, diagnostics, and treatment. Moscow: Scientific and Practical Center Medinform.
3. Reva G.V., Moiseeva N.Yu., Kiyaniitsa N.V., et al. Microcirculatory changes in the retina in diabetic retinopathy. *Advances in modern natural science*. 2021;8:65–66.
4. Smirnova T.V., Kozlovskaya N.L., Sheludchenko V.M. Ocular manifestations of primary thrombotic microangiopathy. *Bulletin of Ophthalmology*. 2021;137(5):138–144.
5. Smirnova O. M. Diabetic retinopathy. Results of international multicenter studies. *Diabetes mellitus*. 2020;13(1):80–87.
6. Stulova A.N., Semenova N.S., Zheleznyakova A.V., et al. Functional and structural signs of neurodegeneration at the preclinical stage of diabetic retinopathy. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020;3.
7. Filippov V.M., Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V., et al. Modern concepts of the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Bulletin of ophthalmology*. 2021;5(2):306–313.
8. 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. DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.5.5.001>
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
10. Tuychibaeva D.M. Main Characteristics of the Dynamics of Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2022;12(2):195–204.
11. Tuychibaeva D.M. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2022;4:12–17.
12. Tuychibaeva D., Rizaev J., Malinowskaya I. Dynamics of primary and general incidence due to glaucoma among the adult population of Uzbekistan. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2021;11(1):27–38.
13. 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
14. Fu G., Yan Y., Chen L., et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Superoxide Dismutase Levels Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(4):469–477.