

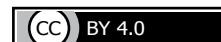
К вопросу о применении антикоагулянта прямого действия животного происхождения при диабетической ретинопатии

И.В. Воробьева^{1,2}М.А. Фролов¹В.В. Бирюков¹, А.М. Фролов¹, У.С. Пляскина¹, С. Шаллах¹¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(2):283–290

Диабетическая ретинопатия занимает одно из лидирующих мест в структуре слепоты и слабовидения. Самыми первыми изменениями сетчатки при диабетической ретинопатии являются нарушения микроциркуляции, кровоснабжения в мелких сосудах макулы. Недостаточно эффективных препаратов, способных восстановить перфузию в мелких сосудах сетчатки. В связи с этим актуален поиск антикоагулянтов, позволяющих восстановить кровоснабжение в макулярной зоне сетчатки при диабетической ретинопатии. **Целью** данного обзора является анализ исследований по применению отечественного антикоагулянта прямого действия животного происхождения из группы гепарина «пиявит» как в офтальмологии при диабетической ретинопатии, так и в других областях медицины. Проведен анализ публикаций на ресурсах eLibrary и PubMed за последние 30 лет по ключевым словам: антикоагулянты прямого действия, диабетическая ретинопатия, гирудины, гемодинамика, оптическая когерентная томография, гемостаз. Проанализированы данные об изучении и применении препарата от разработки до использования при диабетической ретинопатии, при сосудистой патологии сетчатки, при беременности. Исследователями изучена ценность секрета слюнных желез медицинской пиявки, который является регулятором системы гемостаза. В 1992 г. И.П. Басковой запатентовано новое лекарственное средство «пиявит», которое официально разрешено для применения в медицинской практике (регистрационный номер № 000363/02). Режим дозирования: по 300 мг три раза в день в течение 20 дней. Повторный курс через 1–2 месяца. В офтальмологии исследователи доказали положительный эффект препарата в отношении сетчатки при диабетической ретинопатии с улучшением остроты зрения, толщины сетчатки по показателям оптической когерентной томографии, флуоресцентной ангиографии, системы гемостаза. **Заключение.** Проведенный анализ позволяет расширить знания о положительном влиянии препарата «пиявит» на течение диабетической ретинопатии. На основе данного обзора авторы планируют дальнейшее изучение препарата, что позволит оценить важность и значимость улучшения микроциркуляции в макулярной зоне сетчатки с помощью антикоагулянта «пиявит» для сохранения зрительных функций.

Ключевые слова: антикоагулянты прямого действия, диабетическая ретинопатия, гирудины, гемодинамика, ОКТ, гемостаз**Для цитирования:** Воробьева ИВ, Бирюков ВВ, Фролов МА, Фролов АМ, Пляскина УС, Шаллах С. К вопросу о применении антикоагулянта прямого действия животного происхождения при диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2023;20(2):283–290. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-283-290>**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах**Конфликт интересов отсутствует**

Regarding the Use of Direct-Acting Anticoagulants of Animal Origin in Diabetic Retinopathy

I.V. Vorobyeva^{1,2}, V.V. Biryukov¹, M.A. Frolov¹, A.M. Frolov¹, U.S. Pliaskina¹, S. Shallah¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(2):283–290

Relevance. Diabetic retinopathy occupies one of the leading places in the frame of blindness and low vision. The very first changes in the retina in diabetic retinopathy are disorders of microcirculation and blood supply in the small vessels of the macula. There are few effective drugs that can restore perfusion in the small retina's vessels. In this connection, it is relevant to search for anticoagulants that allow restoring blood supply in the macular area in diabetic retinopathy in the early stages. **The purpose.** To analyze the research of a domestic direct-action anticoagulant from animals, a drug of the heparin group Pyavit, both in ophthalmology for diabetic retinopathy and in other fields of medicine. The analysis of publications on eLibrary and PubMed resources for the last 30 years was done, by the keywords: direct-acting anticoagulants, diabetic retinopathy, hirudins, hemodynamics, optical coherence tomography (OCT), hemostasis. The data on the study and application of the drug from its development to its use in diabetic retinopathy, retinal vascular pathology, and pregnancy was analyzed. Researchers have studied the importance of the salivary gland secretion of a medical leech, which is a regulator of the hemostasis system. In 1992 I.P. Baskova patented a new drug Pyavit, which is officially approved for use in medical practice (registration number No. 000363/02). Dosage regimen: 300 mg three times a day for 20 days, and repeat the course through 1–2 months. In ophthalmology, researchers have proven the positive effect of the drug on the retina in diabetic retinopathy with an improvement in visual acuity, retinal thickness according to objective indicators of optical coherence tomography, fluorescence angiography, and hemostasis system. **Conclusion.** The analysis of scientists' research allows us to expand knowledge about the positive effect of the drug Pyavit on the path of diabetic retinopathy. Based on this review, the authors plan to further study the drug, which will assess the importance and significance of improving microcirculation in the macular area of the retina using the anticoagulant Pyavit to preserve visual functions.

Keywords: direct-acting anticoagulants, diabetic retinopathy, hirudins, hemodynamics, OCT, hemostasis

For citation: Vorobyeva IV, Biryukov VV, Frolov MA, Frolov AM, Pliaskina US, Shallah S. Regarding the Use of Direct-Acting Anticoagulants of Animal Origin in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(2):283–290. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-283-290>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Современные способы лечения диабетической ретинопатии (ДР) напрямую зависят от стадии ее развития. Согласно классификации ВОЗ, в настоящее время выделяют непролиферативную (НПДР), препролиферативную (ППДР) и пролиферативную (ПДР) стадии диабетической ретинопатии [1].

При наличии клинически значимого диабетического макулярного отека лечение должно включать лазерную коагуляцию сетчатки и интравитреальное введение ингибиторов факторов роста сосудов. Однако при легком или умеренном течении ДР подобных вмешательств можно избежать и применять только консервативное лечение [1].

Основные препараты, используемые при начальных стадиях ДР, относятся к группам гипотензивных, гиполипидемических препаратов, предназначенных для контроля гипергликемии, ингибиторов калликреин-кининовой системы, НПВС, ГКС, а также антибиотиков и иммунодепрессантов [2, 3]. В современной клинической практике установлено, что при лечении ДР перспективным направлением является использование антикоагулянтов [4].

Такая группа лекарственных средств, как антикоагулянты, широко используется во многих областях

медицины. Основное действие этих препаратов направлено на свертывающую систему крови и предназначено для предотвращения и лечения тромбозов и тромбоэмболий, как венозных, так и артериальных [5].

Все антикоагулянты разделяются на две основные группы:

- антикоагулянты непрямого действия,
- антикоагулянты прямого действия.

Первыми в клинической практике стали применять антикоагулянты непрямого действия [6]. Основным препаратом данной группы является варфарин. Несмотря на сложности в подборе правильной дозировки и необходимости учитывать индивидуальные особенности организма пациента, варфарин до сих пор широко используется в кардиологии. Однако его применение связано с повышенным риском кровотечений [7].

В современной практике все большее внимание уделяется антикоагулянтам прямого действия. К препаратам данной группы относится, в первую очередь, гепарин и его производные, такие как аналоги пентасакхаридного фрагмента (фондапаринукс) и низкомолекулярные (фракционированные) гепарины. Данные препараты главным образом применяются при хирургических вмешательствах для профилактики тромбообразования

И.В. Воробьева, В.В. Бирюков, М.А. Фролов, А.М. Фролов, У.С. Пляскина, С. Шаллах

Контактная информация: Бирюков Владимир Васильевич vladusmirgerb@gmail.com

К вопросу о применении антикоагулянта прямого действия животного происхождения...

при длительном постельном режиме, при ОКС и тромбозе глубоких вен. В процессе применения препаратов гепарина необходимо вести строгий контроль за свертывающей системой крови (МНО, АЧТВ и др.), а их использование при тромбоцитопении противопоказано [5–7].

Существует также группа производных гепарина — гепариноиды. Основным лекарственным средством данной группы является сулодексид. Поскольку он обладает широким спектром противотромботической активности, его применяют во многих областях медицины при ангиопатиях с повышенным риском тромбозов [8].

Препараты группы пероральных антикоагулянтов, такие как дабигатран (ингибитор тромбина), и ривароксабан и апиксабан (ингибиторы фактора Ха), обладают рядом преимуществ перед другими антикоагулянтами. При их применении нет необходимости в контроле коагулограммы, они удобны для применения, обладают повышенной эффективностью и безопасностью применения [9].

ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТА ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПИЯВИТ»

Гирудины — препараты, механизм действия которых связан с противосвертывающим ферментом, выделяемым из слюны медицинской пиявки (*Hirudo medicinalis*). Бивалирудин является самым распространенным лекарственным средством из группы гирудинов, его вводят внутривенно, а применяется он, главным образом, при неотложных состояниях в кардиологии [10].

Несмотря на большое количество различных антикоагулянтов, исследователи до сих пор ведут активный поиск наиболее эффективного, безопасного и удобного для применения пациентами препарата. Ряд отечественных ученых уделяют особое внимание именно гирудинам, в частности возможности применения их в виде пероральных средств.

Секрет слюнных желез (ССЖ) медицинской пиявки (МП) является природным регулятором системы гемостаза и, по сути, готовым лекарственным средством. Однако попытки изготовить препараты на его основе не увенчались успехом, т.к. активность фермента снижается при низких температурах и лиофилизации. В связи с этим возникла идея сохранения ССЖ непосредственно на тканях высушенной МП [11, 12].

В первую очередь изучалась рациональность использования цельной пиявки, поскольку было установлено, что ингибиторы протеиназ (эглины и бделлины) секретируются стенкой кишечника МП [11] и локализуются практически во всех частях ее тела [12].

Важной задачей была защита препарата от воздействия пищеварительных ферментов, для этого порошок МП поместили в желатиновую капсулу, а также для дополнительного эффекта добавили в препарат естественные ингибиторы протеиназ самой пиявки.

Так, в 1992 году И.П. Басковой было запатентовано новое лекарственное средство «пиявит». С 1994 года препарат был разрешен для применения в медицинской практике (регистрационный номер № 000363/02). Режим дозирования: по 300 мг три раза в день в течение 20 дней, повторение курса через 1–2 месяца. Область применения: лечение и профилактика тромбофлебита поверхностных вен, микро- и макроангиопатий, ассоциированных с сахарным диабетом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТА ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПИЯВИТ»

Некоторыми авторами был проведен ряд экспериментальных исследований с целью расширить фармакологические возможности применения пиявита. А.Н. Самойлов приготовил 0,5 % водный раствор пиявита и изучил его эффективность при лечении механических травм роговицы в эксперименте на крысах. Было установлено, что как репаративное средство для роговицы пиявит не уступает такому известному и широко применяемому репаранту, как солкосерил [13].

Затем 0,3 % водный раствор пиявита применили в лечении проникающего ранения роговицы. Поскольку в заживлении ран роговицы важную роль играет фибронектин, подавление его активности протеиназами способствует появлению длительно не заживающих дефектов. Поскольку пиявит содержит целый ряд протеолитических ферментов, была изучена возможность его использования в терапии проникающих ранений роговицы в эксперименте на кроликах. Авторы установили, что применение пиявита приводит к значительному снижению сроков эпителизации роговицы и формированию более нежного рубца без активной неоваскуляризации по сравнению с солкосерилом [14].

В другом исследовании А.Н. Самойлова 0,3 % водный раствор пиявита изучали как средство для лечения гифемы и гемофтальма. Были выделены две группы пациентов; основная получала пиявит, контрольная — традиционное лечение. Авторы установили, что в большинстве случаев в основной группе происходило полное восстановление прозрачности оптических сред, благодаря этому снижались сроки реабилитации пациентов с внутриглазными кровоизлияниями [15].

Таким образом, 0,3 % водный раствор пиявита был предложен в качестве нового лекарственного средства для лечения внутриглазных кровоизлияний, а также в терапии травм роговицы.

Другие исследователи изучали антибактериальные свойства пиявита. Так, И.Б. Павлова в эксперименте установила, что ССЖ и пиявит оказывают выраженное противобактериальное действие на *Candida guilliermondii* и *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), что наглядно проиллюстрировано на рисунке 1 [16].

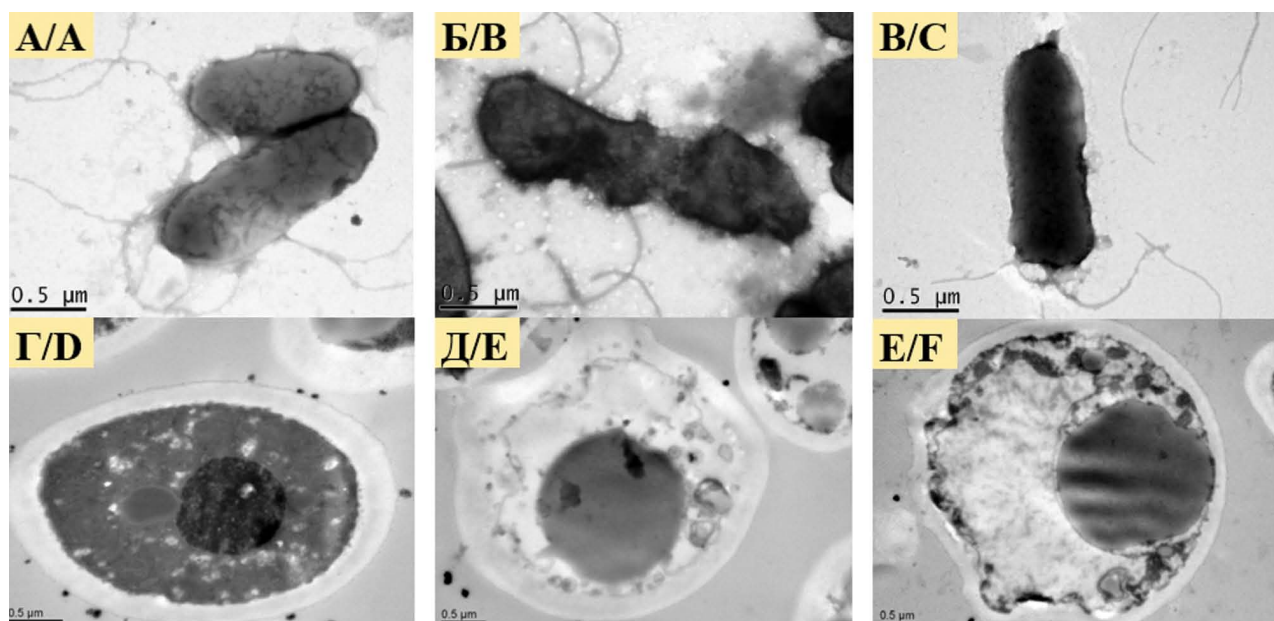


Рис. 1. Экспериментальные данные по влиянию секрета слюнных желез пиявки и пиявита на *Candida guilliermondii* и *Pseudomonas aeruginosa*. А — *Pseudomonas aeruginosa* из контрольной группы; Б — результат воздействия секрета слюнных желез пиявок на *Pseudomonas aeruginosa*; В — лизирующие клетки с измененной поверхностью и нарушенной целостностью клеточных мембран; Г — *Candida guilliermondii* из контрольной группы; Д — результат воздействия секрета слюнных желез пиявок на *Candida guilliermondii*; Е — результаты воздействия пиявита на *Candida guilliermondii* [16]

Fig. 1. Experimental data on the effect of salivary gland secretions of leeches and piyavit on *Candida guilliermondii* and *Pseudomonas aeruginosa*. А — *Pseudomonas aeruginosa* from a control group; Б — salivary gland secretions effect of leeches on *Pseudomonas aeruginosa*; В — lysing cells with altered surface and impaired integrity of cell membranes; Д — *Candida guilliermondii* from the control group; Е — salivary glands secretion effect of leeches on *Candida guilliermondii*; Е — effect of piyavit on *Candida guilliermondii* [16]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ АНТИКОАГУЛЯНТА ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПИЯВИТ»

Была изучена возможность применения пиявита у беременных на протяжении всей беременности и доказана эффективность его использования при синдроме задержки развития плода. Пиявит оказывает положительный эффект на показатели коагулограммы у беременных, улучшает и пролонгирует эффект основной терапии, уменьшает количество репродуктивных потерь и увеличивает число беременностей с положительным исходом¹.

Беременность у 87 % женщин с активацией внутрисосудистого свертывания крови и у 85 % с гиперреактивностью тромбоцитов осложняется угрозой ее прерывания, гестозами, фетоплацентарной недостаточностью и анемией. Применение пиявита на сроках от 12–14 до 37 недели позволяет во всех случаях пролонгировать беременность и снизить частоту развития гестозов. Применение пиявита в послеродовом периоде у женщин с риском развития тромбофилии позволяет предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений².

¹ Казеннова ЮС. Оптимизация диагностики и способы коррекции задержки развития плода: дисс. ... канд. мед. наук. 2006. 108 с.

² Пискунова ЮА. Принципы гирудотерапии для профилактики и лечения синдрома потери плода и гестоза у беременных с тромбофилией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2005. 24 с.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ И ТРОМБОЛИТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗНОГО ДНА

В офтальмологии особое внимание уделяется применению тромболитических средств, в особенности в лечении острой патологии глазного дна. Для лечения внутриглазных кровоизлияний используется препарат рекомбинантной проурокиназы — гемаза. В работе Е.Р. Болквдзе была применена принципиально новая схема лечения гифемы и гемофтальма, которая доказала свою эффективность. В сравнении с традиционной терапией гемаза показала значительно превосходящие результаты: у всех пациентов с гифемой и частичным гемофтальмом удалось добиться полного рассасывания кровоизлияний. Так, субтотальный гемофтальм купировался у 83,3 % пациентов, а тотальный — у 40 %³.

При тромбозе центральной вены сетчатки (ЦВС) также целесообразно применение антикоагулянтов. Т.С. Варганова доказала эффективность совместного применения препарата «Вессел Дуэ Ф» (сулодексид) и тканевого активатора пламиногена (актилизе). Наибольшую эффективность показала предложенная автором схема: интравитреальное введение актилизе (50 мг) в первые 7 суток от начала заболевания, 10 внутримышечных

³ Болквдзе ЕР. Гемаза в лечении внутриглазных травматических кровоизлияний: дисс. ... канд. мед. наук. 2002. 135 с.

инъекций сулодексида в течение 10 дней, затем внутрь по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1–2 месяцев. У пациентов, получавших лечение в таком режиме, острота зрения была статистически выше, и значительно ниже был риск развития ретромбоза, чем у пациентов, получавших только сулодексид⁴.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) имеет широкий спектр назначений: гифема и гемофтальм различной степени тяжести, пре- и субретиальные кровоизлияния, окклюзия вен сетчатки. Эффективность ТАП гораздо выше при применении в первые 7 суток от начала заболевания, а способы введения зависят от локализации процесса. При лечении патологии заднего отрезка глаза с целью быстрого наступления эффекта используют интравитреальное введение. Многие исследования доказали эффективность ТАП, в особенности при окклюзии ЦВС [17, 18].

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ И ТРОМБОЛИТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Применению антикоагулянтов при сахарном диабете уделяется особое внимание. Диабетическая ретинопатия — тяжелое осложнение диабета, являющееся основной причиной развития слепоты у пожилых людей. Ее течение часто осложняется сопутствующей гипертонической болезнью. При сочетании таких серьезных заболеваний нередко возникают кровоизлияния, лечение которых необходимо осуществлять в кратчайшие сроки. С этой целью применяется препарат гемаза. В исследовании Л.К. Мошетовой и соавт. была предложена оптимальная схема применения данного препарата и доказана ее эффективность [19].

Пероральные антикоагулянты прямого действия также активно применяются при диабетической ретинопатии. В современной клинической практике основное место занимает зарубежный препарат «Вессел дуэ Ф» (сулодексид). Не менее эффективным является отечественное лекарственное средство «пиявит». Существуют работы, подтверждающие, что данный препарат имеет значимое положительное влияние на состояние сетчатки при диабетической ретинопатии.

А.Р. Гилязова с помощью ОКТ изучала эффективность пиявита при диабетическом макулярном отеке (ДМО). По ее данным, препарат в значительной степени снижает высоту ДМО и повышает остроту зрения у пациентов с сахарным диабетом. Максимальный эффект наступает при совместном применении пиявита и лазерной коагуляции сетчатки [20] (рис. 2).

В других работах А.Р. Гилязова приводила данные о повышении остроты зрения на фоне применения пиявита совместно с лазерным лечением, его положительном влиянии на показатель гемостаза, увеличение скорости кровотока и снижение показателя резистивности в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях по данным цветной доплерографии у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией [21–23].

В сочетании с лазерной коагуляцией пиявит приводит к снижению уровня глюкозы и гликированного гемоглобина на 9,2 и 8,3 % соответственно по сравнению с курсом базисной терапии, к значимому повышению остроты зрения на 66,7 % через 2 недели после начала лечения, на 90,9 % через 2 месяца после начала лечения и на 70 % через 6 месяцев после начала лечения. При использовании пиявита совместно с лазерным лечением значительно снижается высота макулярного отека в сравнении с базисной терапией на 27,4, 38,8 и 37,9 % через 2 недели, 2 и 6 месяцев соответственно после начала лечения. Показатели доплерографии демонстрируют, что пиявит препятствует повышению резистивности глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артерий после проведения лазерной коагуляции. По данным лабораторного анализа у пациентов, получавших пиявит после проведенной лазеркоагуляции, происходит повышение ее терапевтической эффективности и нормализуются показатели гемостаза, углеводного и липидного обменов⁵.

Авторы пришли к заключению, что наиболее эффективным методом лечения непролиферативной диабетической ретинопатии представляется сочетание применения пиявита с лазерной коагуляцией, что приводит к выраженному уменьшению высоты макулярного отека,

⁴ Варганова Т.С. Оптимизация патогенетического лечения окклюзии центральной вены сетчатки: дисс. ... канд. мед. наук. 2009. 20 с.

⁵ Гилязова А.Р. Исследование применения препарата «пиявит» при макулярном отеке у больных с диабетической ретинопатией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2012. 23 с.

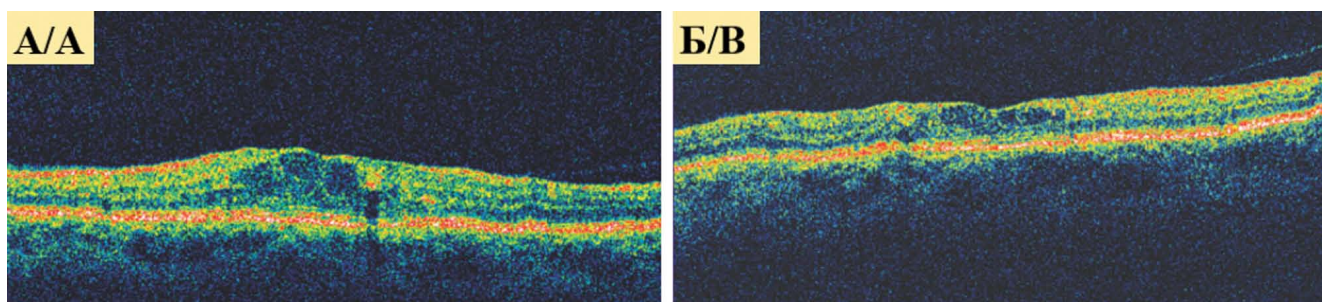


Рис. 2. Диабетический макулярный отек: А — до лечения; Б — на фоне применения пиявита [24]

Fig. 2. Diabetic macular edema: A — before treatment; B — upon the use of Pyavit [24]

как следствие, к повышению остроты зрения и улучшению гемодинамики.

Пиявит оказывает положительное влияние на систему гемостаза. Так, под его влиянием уменьшается концентрация фибриногена, происходит увеличение времени тромбопластино- и тромбинообразования, увеличение времени коагуляции, общего времени свертывания Т; возрастает величина АЧТВ на 33 %, время лизиса сгустка увеличивается на 22 % [24].

Таким образом, актуально дальнейшее исследование антикоагулянта прямого действия препарата «пиявит» у пациентов с диабетической ретинопатией с анализом нарушений микрососудистого русла сетчатки на фоне применения оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А), а также с анализом отдельных биомаркеров патогенеза [25–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены литературные источники, отражающие данные, касающиеся действия антикоагулянта прямого действия «пиявит», а также его эффективности в лечении диабетической ретинопатии. По результатам проведенного анализа установлено, что данный препарат обладает широким спектром терапевтических возможностей.

Его применение эффективно при профилактике тромбоэмболических осложнений при прееклампсии. Существует возможность изготовления водного раствора пиявита для использования в качестве глазных капель. Такая форма препарата может применяться в качестве репаративного средства при поверхностных травмах, проникающих ранениях роговицы и при внутриглазных кровоизлияниях. Помимо этого, водный

раствор пиявита способен оказывать антибактериальное действие, в частности, доказано его влияние на синегнойную палочку и грибы рода кандида.

Особое место занимает изучение эффективности пиявита при лечении диабетической ретинопатии. Рядом исследований установлено, что данный препарат оказывает положительное влияние на систему гемостаза у больных с сахарным диабетом, улучшает скорость кровотока в ретинальных сосудах и повышает остроту зрения, значимо снижает высоту диабетического макулярного отека, уровень глюкозы и концентрацию гликированного гемоглобина.

С целью более углубленного изучения влияния пиявита на морфологическое состояние сетчатки и ее микроциркуляторное русло целесообразно применять новый современный неинвазивный метод обследования — ОКТ с режимом ангиографии. Это позволяет без введения специальных контрастных веществ оценить ретинальную перфузию и определить наличие сосудистой патологии.

Таким образом, новые знания об офтальмологических показателях, включая морфологическое состояние сетчатки при применении антикоагулянта животного происхождения «пиявит», дадут возможность применять препарат для предупреждения нарушений микроциркуляции в сосудах сетчатки на самых ранних стадиях диабетической ретинопатии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Воробьева И.В. — разработка и дизайн исследования;
Бирюков В.В. — написание и редактирование текста;
Фролов М.А. — научное редактирование и окончательное утверждение рукописи;
Фролов А.М. — дизайн исследования;
Пляскина У.С. — получение и анализ данных;
Шаллах С. — получение и анализ данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Демидова ТЮ, Кожевников АА. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):95–105. Demidova TYu, Kozhevnikov AA. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, perspective views on prevention and treatment. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):95–105 (In Russ.). doi: 10.14341/DM10273.
- Chi-Juei Jeng, Yi-Ting Hsieh, Cheng-Li Lin, I-Jong Wang. Effect of anticoagulant/antiplatelet therapy on the development and progression of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2022;17(22(1):127. doi: 10.1186/s12886-022-02323-z.
- Ибрагимова РР, Мухаммадиев ТР. Перспективные направления патогенетического лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(4(88)):108–112. Ibragimova RR, Mukhamadeev TR. Promising directions of pathogenetic treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;15(4(88)):108–112 (In Russ.).
- Юрова ОВ, Турова ЕА, Морозова НЕ, Назарова ГА, Роган ОА. Комплексный подход при вторичной профилактике и терапии непролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2011;8(3):9–12. Yurova OV, Turova EA, Morozova NE, Nazarova GA, Rogan OA. An integrated approach in secondary prevention and treatment of non-proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2011;8(3):9–12 (In Russ.).
- Виноградова АД, Малигин АС, Демидова МА. Антикоагулянты в клинической практике: Обзор литературы. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2020;19(4):27–31. Vinogradova AD, Malygin AS, Demidova MA. Anticoagulants in clinical practice: A review of the literature. *Upper Volga Medical Journal*. 2020;19(4):27–31 (In Russ.).
- Петров ВИ, Шаталова ОВ, Горбатенко ВС, Смусева ОН, Маслаков АС. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями: метаанализ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;1(12):31–39. Petrov VI, Shatalova OV, Gorbatenko VS, Smuseva ON, Maslakov AS. Efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic complications: a meta-analysis. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;1(12):31–39 (In Russ.).
- Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):187–205. doi: 10.1007/s11239-015-1319-y.
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *International Angiology*. 2014;33(3):229–235.
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):206–232. doi: 10.1007/s11239-015-1310-7.
- Laine M, Lemesle G, Dabry T, Panagides V, Peyrol M, Paganelli F, Bonello L. Bivalirudin during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(3):295–304. doi: 10.1080/14656566.2018.1551361.
- Ascenzi P, Amiconi G, Bode W, Bolognesi M, Coletta M, Menegatti E. Proteinase inhibitors from the European medicinal leech *Hirudo medicinalis*: structural, functional and biomedical aspects. *Mol Aspects Med*. 1995;16(3):215–313. doi: 10.1016/0098-2997(95)00002-x.
- Dodt J, Machleidt W, Seemüller U, Maschler R, Fritz H. Isolation and characterization of hirudin isoinhibitors and sequence analysis of hirudin PA. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1986;367(8):803–11. doi: 10.1515/bchm3.1986.367.2.803.
- Самойлов АН. Экспериментальное обоснование применения препарата пиявита при механической травме роговицы. *Казанский медицинский журнал*. 2002;83(4):306–307. Samoilov AN. Experimental substantiation of the use of piyavit in mechanical trauma of the cornea. *Kazan Medical Journal*. 2002;83(4):306–307 (In Russ.).
- Самойлов АН, Перова НВ. Изучение применения 0,3% раствора «Пиявита» при проникающих ранениях роговицы в эксперименте. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2005;6(1):41–42.

- Samoilov AN, Perova NV. The study of the use of 0.3% solution "Piyavit" in penetrating wounds of the cornea in the experiment. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2005;6(1):41–42 (In Russ.).
15. Самойлов АН, Харрасова ЛР. Клиническое исследование эффективности препарата «Пиявит» в виде 0,3% раствора для лечения внутриглазных кровоизлияний. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2006;6(2):46–51. Samoilov AN, Kharasova LR. Clinical study of the effectiveness of the drug Piyavit in the form of a 0.3% solution for the treatment of intraocular hemorrhages. *Refractive surgery and ophthalmology*. 2006;6(2):46–51 (In Russ.).
 16. Павлова ИБ, Юдина ТГ, Баскова ИП, Данын ГТ, Лейли ЧЧ, Феоктистова НА, Васильев ДА, Золотухин СН. Изучение перспектив использования секрета слюнных клеток медицинской пиявки *Hirudo medicinalis* и препарата «Пиявит» как антимикробных комплексов, не вызывающих резистентности у микроорганизмов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2–3:252. Pavlova IB, Yudina TG, Baskova IP, Danyan GG, Leili ChCh, Feoktistova NA, Vasiliev DA, Zolotukhin SN. Studying the prospects for using the secretion of salivary cells of the medicinal leech *Hirudo medicinalis* and the drug "Piyavit" as antimicrobial complexes that do not cause resistance in microorganisms. *Modern problems of science and education*. 2015;2–3:252 (In Russ.).
 17. Тульцева СН. Использование рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в лечении окклюзий вен сетчатки. *Офтальмологические ведомости*. 2010;3(1):42–50. Tultseva SN. The use of recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of retinal vein occlusions. *Ophthalmological records*. 2010;3(1):42–50 (In Russ.).
 18. Астахов ЮС, Тульцева СН, Умникова ТС. Применение тканевого активатора плазминогена и сулодексида для лечения тромбозов вен сетчатки. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2002;1(2(4)):45–49. Astakhov YuS, Tultseva SN, Umnikova TS. The use of tissue plasminogen activator and sulodexide for the treatment of retinal vein thrombosis. *Regional circulation and microcirculation*. 2002;1(2(4)):45–49 (In Russ.).
 19. Мошетова ЛК, Слонимский ЮБ, Воробьева ИВ, Дгебуадзе А, Агафонова ОВ, Белогуров АА, Дельвер ЕП. Способы лечения кровоизлияний в стекловидное тело и сетчатку с помощью рекомбинантной проурокиназы у пациентов с сочетанной патологией глазного дна, диабетической ретинопатией, гипертонической ретинопатией при сахарном диабете второго типа. *Врач*. 2019;30(2):79–84. Moshetova LK, Slonimsky YuB, Vorobyeva IV, Dgebuadze A, Agafonova OV, Belogurov AA, Delver EP. Methods for the treatment of vitreous and retinal hemorrhages using recombinant prourokinase in patients with combined pathology of the fundus, diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Doctor*. 2019;30(2):79–84 (In Russ.). doi: 10.29296/25877305-2019-02-15.
 20. Гилязова АР, Самойлов АН, Хафизьянова РФ. Использование оптической когерентной томографии для исследования эффективности лечения больных с диабетической ретинопатией препаратом Пиявит. *Современные технологии в медицине*. 2011;4:154–157. Gilyazova AR, Samoilov AN, Khafizyanova RF. The use of optical coherence tomography to study the effectiveness of the treatment of patients with diabetic retinopathy with Piyavit. *Modern technologies in medicine*. 2011;4:154–157 (In Russ.).
 21. Гилязова АР, Хафизьянова РФ, Самойлов АН, Гайнутдинова РФ. Гемодинамика глаза у больных с диабетической ретинопатией по данным цветной ультразвуковой доплерографии под влиянием препарата Пиявит. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011;12(3):114–116. Gilyazova AR, Khafizyanova RF, Samoilov AN, Gainutdinova RF. Hemodynamics of the eye in patients with diabetic retinopathy according to color Doppler ultrasound under the influence of Piyavit. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2011;12(3):114–116 (In Russ.).
 22. Гилязова АР, Самойлов АН. Изучение влияния препарата «пиявит» на систему гемостаза у больных диабетической ретинопатией. *Казанский медицинский журнал*. 2011;92(4):516–519. Gilyazova AR, Samoilov AN. Study of the effect of the drug "piyavit" on the hemostasis system in patients with diabetic retinopathy. *Kazan Medical Journal*. 2011;92(4):516–519 (In Russ.).
 23. Михайлова ЕВ, Чиркова ЛД, Балаболкин МИ. Применение пиявита при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 1999;2:26–27. Mikhailova EV, Chirkova LD, Balabolkin MI. The use of piyavit in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 1999;2:26–27 (In Russ.).
 24. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)*. 2021;35(1):149–161. doi: 10.1038/s41433-020-01233-y.
 25. Suciu CI, Suciu VI, Nicora SD. Optical Coherence Tomography (Angiography) Biomarkers in the Assessment and Monitoring of Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res*. 2020;31:6655021. doi: 10.1155/2020/6655021.
 26. Коленко ОВ, Сорокин ЕЛ, Филь АА. Клиническая эффективность профилактического лечения женщин группы риска формирования сосудистой ретинопатии после перенесенной преэклампсии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):220–223. Kolenko OV, Sorokin EL, Fil AA. Clinical efficacy of prophylactic treatment of women at risk of developing retinal vascular pathology after preeclampsia. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2020;16(1):220–223 (In Russ.).
 27. Будзинская МВ, Липатов ДВ, Павлов ВГ, Петрачков ДВ. Биомаркеры диабетической ретинопатии. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):88–94. Budzinskaya MV, Lipatov DV, Pavlov VG, Petrachkov DV. Biomarkers for diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):88–94 (In Russ.). doi: 10.14341/DM10045.
 28. Kuan-Yu L, Wen-Hui H, Yen-Bo L, Chen-Yu W, Tien-Jyun C. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2021;12(8):1322–1325. doi: 10.1111/jdi.13480.
 29. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):211–217. doi: 10.1159/000499541.
 30. Al Ghamdi AH. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242–247. doi: 10.2174/1573399815666190215120435.
 31. Youngblood H, Robinson R, Sharma A, Sharma S. Proteomic Biomarkers of Retinal Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2019;25(20(19)):4755. doi: 10.3390/ijms20194755.
 32. Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG, Narayanan R. Diabetic retinopathy in pregnancy — A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(11):3015–3025. doi: 10.4103/ijo.IJO_1377_21.
 33. Barth T, Helbig H. Diabetic retinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021;238(10):1143–1159. doi: 10.1055/a-1545-9927.
 34. Nawaz IM, Rezzola S, Cancarini A, Russo A, Costagliola C, Semeraro F, Presta M. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications. *Prog Retin Eye Res*. 2019;72:100756. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.03.002.
 35. Tan Y, Fukutomi A, Sun MT, Durkin S, Gilhotra J, Chan WO. Anti-VEGF crunch syndrome in proliferative diabetic retinopathy: A review. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(6):926–932. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.03.001.
 36. Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2019;31(19(10)):95. doi: 10.1007/s11892-019-1226-2.
 37. Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic Retinopathy in the Aging Population: A Perspective of Pathogenesis and Treatment. *Clin Interv Aging*. 2021;15(16):1367–1378. doi: 10.2147/CIA.S297494.
 38. Borrelli E, Sacconi R, Querques G, Bandello F. Optical coherence tomography angiography in the management of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(11):3009–3014. doi: 10.4103/ijo.IJO_1367_21.
 39. Amato A, Nadin F, Borghesan F, Cicinelli MV, Chatziralli I, Sadiq S, Mirza R, Bandello F. Widefield Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2020;24:8855709. doi: 10.1155/2020/8855709.
 40. Hou Y, Cai Y, Jia Z, Shi S. Risk factors and prevalence of diabetic retinopathy: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;16;99(42):e22695. doi: 10.1097/MD.00000000000022695.
 41. Crabtree GS, Chang JS. Management of Complications and Vision Loss from Proliferative Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2021 Sep 3;21(9):33. doi: 10.1007/s11892-021-01396-2.
 42. Taurone S, Ralli M, Nebbioso M, Greco A, Artico M, Attanasio G, Gharbiya M, Plateroti AM, Zamai L, Micera A. The role of inflammation in diabetic retinopathy: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(20):10319–10329. doi: 10.26355/eurev_202010_23379.
 43. Oshitari T. Neurovascular Impairment and Therapeutic Strategies in Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;31(19(1)):439. doi: 10.3390/ijerph19010439.
 44. Scanlon PH. Improving the screening of risk factors in diabetic retinopathy. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022;17(3):235–243. doi: 10.1080/17446651.2022.2078305.
 45. Oshitari T. The Pathogenesis and Therapeutic Approaches of Diabetic Neuropathy in the Retina. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):9050. doi: 10.3390/ijms22169050.
 46. Rizwan A, Sufyan A, Asghar A, Khan H, Ahmad B, Rabbani MH. Awareness of diabetic retinopathy among diabetic patients. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(2(B)):651–655. doi: 10.47391/JPMA.897.
 47. Honasoge A, Nudleman E, Smith M, Rajagopal R. Emerging Insights and Interventions for Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):100. doi: 10.1007/s11892-019-1218-2.
 48. Sheemar A, Soni D, Takkar B, Basu S, Venkatesh P. Inflammatory mediators in diabetic retinopathy: Deriving clinicopathological correlations for potential targeted therapy. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(11):3035–3049. doi: 10.4103/ijo.IJO_1326_21.
 49. Simó R, Stehouwer CDA, Avogaro A. Diabetic retinopathy: looking beyond the eyes. *Diabetologia*. 2020;63(8):1662–1664. doi: 10.1007/s00125-020-05195-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Воробьева Ирина Витальевна
 доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней, профессор кафедры офтальмологии
 ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
 ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2707-8417>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Бирюков Владимир Васильевич
 врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней.
 ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4130-6511>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Фролов Михаил Александрович
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней
 ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Фролов Александр Михайлович
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, доцент кафедры глазных болезней
 ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0988-1361>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Пляскина Ульяна Сергеевна
 врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней
 ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9483-1571>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Шаллах Сами
 врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней
 ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3576-293X>

ABOUT THE AUTHORS

Peoples' Friendship University of Russia
 Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Vorobyeva Irina V.
 MD, Professor of the Department of eye diseases, Professor of the Ophthalmology department
 Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
 Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2707-8417>

Peoples' Friendship University of Russia
 Biryukov Vladimir V.
 ophthalmologist, postgraduate
 Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4130-6511>

Peoples' Friendship University of Russia
 Frolov Mikhail A.
 MD, Professor, head of the Department of eye diseases
 Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>

Peoples' Friendship University of Russia
 Frolov Aleksandr M.
 PhD, ophthalmologist, Associate Professor of the Department of eye diseases
 Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0988-1361>

Peoples' Friendship University of Russia
 Pliaskina Uliana S.
 ophthalmologist, postgraduate
 Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9483-1571>

Peoples' Friendship University of Russia
 Shallah Sami
 ophthalmologist, postgraduate
 Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3576-293X>