

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**Урманова Фируза Махкамовна
Бахритдинова Фазилат Арифовна
Туйчибаева Дилобар Мираталиевна**

**СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ
ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

Монография

Ташкент 2026

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

«ТАСДИҚЛАЙМАН»
Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Илмий техник кенгаши раиси
_____ Ш.К. Атаджанов
« _____ » _____ 2026й.

УРМАНОВА Ф.М., БАХРИТДИНОВА Ф.А., ТУЙЧИБАЕВА Д.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТКИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ
СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

(Монография)

ТОШКЕНТ – 2026

УДК: 616.379-008.64:617.735-007.281-07

ББК: 54.15 + 56.7

© Урманова Ф.М., Бахритдинова Ф.А., Туйчибаева Д.М.
«Современные критерии диагностики доклинической стадии
диабетической ретинопатии» – М.: Изд., 2026. – 136 с.

Монография рассмотрена на заседании Центральной проблемной комиссии ТГМУ (протокол № 8 от «7» апреля 2026 года) и на Ученом Совете Ташкентского Государственного медицинского университета (протокол № от « » 2026 года).

Составители:

Урманова Ф.М. доцент кафедры офтальмологии ТГМУ, д.м.н.

Бахритдинова Ф.А. профессор кафедры офтальмологии ТГМУ, д.м.н.

Туйчибаева Д.М. доцент кафедры офтальмологии ТГМУ, д.м.н.

Рецензенты:

Бузруков Б.Т. заведующий кафедры детской офтальмологии
ТГМУ, профессор, д.м.н.

Бобоев С.А. заведующий кафедры Офтальмологии СамГМУ,
к.м.н., доцент

В монографии представлены вопросы ранней диагностики доклинической стадии диабетической ретинопатии, изучены и проанализированы показатели ОКТ-А у пациентов с СД2 типа без диабетической ретинопатии, представлены результаты проведенных лабораторных исследований сосудистого фактора роста VEGF и нейротрофического фактора головного мозга BDNF, предложены методы профилактики возникновения диабетической ретинопатии.

Монография ориентирована на широкий круг врачей офтальмологов, докторантов, клинических ординаторов, студентов магистратуры, и студентов медицинских вузов.

ISBN

© Урманова Ф.М.

© Издательство

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ.....	8
§1.1. Этиопатогенетические аспекты диабетической ретинопатии	8
§1.2. Современные методы ранней диагностики диабетической ретинопатии	13
1.2.1. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике развития и прогрессирования диабетической ретинопатии	13
1.2.2. Ультразвуковая офтальмодопплерография при диабетической ретинопатии	16
§1.3. Роль биомаркеров ангиогенеза в ранней диагностике и прогрессировании диабетической ретинопатии	19
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
§2.1. Общая характеристика исследований.....	25
§2.2. Офтальмологические методы исследования	34
§2.3. Специальные офтальмологические методы исследования	36
2.3.1. Ультразвуковая офтальмодопплерография	36
2.3.2. Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография	38
§2.4. Лабораторные методы исследования.....	41
2.4.1. Биомаркеры диабетической ретинопатии нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и сосудистого фактора роста (VEGF) в сыворотке крови и слезной жидкости.....	42
§2.5. Интегральная оценка факторов риска.....	43
§2.6. Методы статистической обработки	44
ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКИХ	

ПРИЗНАКОВ И РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ	45
§3.1. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции сетчатки методом оптической когерентной томографии-ангиографии пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии со здоровыми лицами	46
3.1.1. Исследование параметров фовеальной аваскулярной зоны.....	46
3.1.2. Оценка плотности перифовеальных сосудов поверхностного и глубокого сплетений.....	50
3.1.3. Результаты сегментарного исследования плотности капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения.....	54
3.1.4. Результаты сегментарного исследования плотности капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения	56
§3.2. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции сетчатки методом УЗОДГ у пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии со здоровыми лицами	59
ГЛАВА IV. ПОКАЗАТЕЛИ БИОМАРКЕРОВ BDNF И VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ.....	64
§4.1. Сравнительный анализ и определение диагностической ценности показателей BDNF в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии.....	64
§4.2. Сравнительный анализ и определение диагностической ценности показателей VEGF в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии.....	68

§4.3. Корреляционная зависимость между показателями микроциркуляции сетчатки и биомаркерами при отсутствии клинических признаков диабетической ретинопатии.....	71
ГЛАВА V. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ.....	75
§5.1. Интегральная оценка факторов риска возникновения диабетической ретинопатии, как современный подход формирования групп риска возникновения диабетической ретинопатии	75
§5.2. Структура и анализ результатов электронной «Программы прогнозирования степени риска возникновения диабетической ретинопатии»	81
§5.3. Профилактика и тактика введения пациентов различных групп риска возникновения диабетической ретинопатии и её экономическая эффективность	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	108
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	133

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) считается одной из ведущих причин осложнений сахарного диабета (СД) и основной причиной нарушения зрения и предотвратимой слепоты у взрослых трудоспособного возраста. По данным ВОЗ СД в мире диагностирован более чем у 463 миллионов человек, в то время как реальное количество пациентов в 2–3 раза выше с учетом не выявленных случаев [1-3,7-8,11].

В Узбекистане за 2022 год зарегистрировано более 300 000 пациентов с СД, из них СД 2 типа - 259 748 больных. Реальное количество больных превышает зарегистрированное в 10 раз, за последние 18 лет количество больных СД по обращаемости в Узбекистане увеличилось в 2.4 раза (по данным МЗ РУз).

Неуклонный рост заболеваемости СД, высокая частота осложнений, растущий уровень инвалидизации, отсутствие или слабо выраженные симптомы начальной стадии диабетической ретинопатии, не сопровождающееся зрительными расстройствами определяет поиск новых научных направлений в ранней диагностике данной патологии, путем воздействия на основные патогенетические звенья развития и прогрессирования патологии.

Принимая во внимание мнение ряда авторов о важности нарушений ретинального и хориоидального кровообращения в патогенезе диабетической ретинопатии (ДР) [7,9,12], изучение гемодинамики является важным критерием ее ранней диагностики [8,10-11].

Одним из таких неинвазивных, перспективных методов ранней диагностики сосудистой патологии сетчатки является оптико-когерентная томография с ангиографией (ОКТ-А), позволяющей послойно оценивать состояние микрососудов, открывая новые возможности в изучении патогенеза многих глазных заболеваний, прогнозировании их течения и исхода оперативных вмешательств, проведении динамического контроля [4-5,10].

ОКТА лучше, чем ФАГ, в обнаружении макулярной ишемии из-за отсутствия просачивания красителя, может верифицировать микрососудистые изменения и ишемию как в поверхностном (SCP), так и в глубоком сплетении (DCP), что является большим преимуществом, поскольку DCP не может быть визуализирован с помощью ФАГ, к недостаткам которого относится инвазивность, риск побочных явлений, анафилактические реакции [4, 16-19].

Малочисленные исследования сосудистой плотности и неоднозначные данные анализа FAZ при диабетической ретинопатии, подчеркивают важность дальнейшего совершенствования и создания автоматизированных электронных программ с целью изучения капиллярной сети, что позволит использовать ОСТА для прогнозирования зрительных функций.

Основываясь на глубоком понимании клеточной и молекулярной патологии, лежащей в основе ДР актуальным является, изучение новых биомаркеров ДР в ранней диагностике, прогнозировании возникновения, прогрессирования и оценки эффективности лечения данной патологии. В связи с этим, поиск исследований, направленных на раннюю диагностику, профилактику и лечение ДР является актуальной [13-15].

В стандарты лечения в стадии без клинических признаков ДР, легкая и умеренная непролиферативная диабетической ретинопатия не включены фармакологические препараты, кроме как контроль за компенсацией сахарного диабета (гликированный гемоглобин HbA1C), артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, длительность СД, курение и генетические факторы, что является ключевым звеном в прогнозировании возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии [20-24].

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. Этиопатогенетические аспекты диабетической ретинопатии

По оценкам экспертов, в 2019 году во всем мире насчитывается 463 миллиона взрослых (9,3% всех взрослых в возрасте 20–79 лет) с СД 2 типа по сравнению со 151 миллионом в 2000 году. Важно отметить, что число людей с СД 2 типа в 2045 году достигнет 700 миллионов (10,9%) [155; с.1-10]. Метаанализ 35 популяций, проведенный в период с 1980 по 2009 год на четырех континентах, подсчитал, что у людей с диабетом в возрасте от 20 до 79 лет общая распространенность ДР, ПДР и ДМО составляет 35%, 7,2% и 7,5% соответственно [175; с.556-564, 10; с.18-21, 17; с. 763-768, 46; с.1-19, 126; с.759-768].

В норме сосудистая система сетчатки предназначена для предотвращения просачивания жидкости в ткани сетчатки, защищая сетчатку от попадания избыточной жидкости (и некоторых потенциально вредных молекул, циркулирующих в крови). Эти изменения клинически проявляются ДР [143].

Характеризуется возникновением микроаневризм (МА), повышенной проницаемостью сосудов, окклюзией капилляров, фиброзной и неоваскулярной пролиферацией. ДР можно разделить на легкую (ЛНПДР), умеренную (УНПДР) и тяжелую (ТНПДР) непролиферативную ДР (НПДР) и ПДР. На любой стадии, из-за повышения проницаемости сосудов и скопления внутри- и внеклеточной жидкости в пределах макулы может появиться ДМО [3; с. 434-438, 114; с.1-15]. Общая распространенность любой формы ДР в период с 2015 по 2019 год оценивалась в 27%, включая 25,2% с НПДР, 1,4% с ПДР и 4,6% с ДМО [5; с.37-45]. После 20 лет СД почти у всех пациентов с 1 типом и более чем у 60% пациентов с 2 типом развивается ретинопатия в той или иной форме.

Основными факторами риска развития ДР являются гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, апноэ во сне, беременность, длительность СД, курение и генетические факторы [45, 72; с. 1685-1694, 110, 111, 112; с. 65-70, 113, 122; 84-90]. В патогенез ДР вовлечены различные биохимические процессы, которые несмотря на интенсивные исследования, до сих пор не до конца изучены [49, 82; с.1534-1540, 132, 159]. Согласно текущим исследованиям, ДР считается нейродегенеративным, воспалительным и микрососудистым осложнением диабета. Вклад воспалительных процессов и ангиогенеза в структурные и молекулярные изменения, связанные с ДР, привлекает все большее внимание и стало предметом многих исследований [151; с.51-56, 154; с.1-42, 166; с.51-7, 172; с.1-17, 173; с.1257-1270].

Патофизиология ДР сложна и многофакторна [80;1299-1309, 86; с. 580-591]. Хроническая гипергликемия влияет как минимум на пять взаимосвязанных путей: активацию полиолового пути; производство конечных продуктов передового гликирования (AGE); активацию протеинкиназы С (ПКС); активацию гексозаминового пути; и повышению регуляции (АДФ-рибозы) полимеразы [28; с.72-78, 82; с.1534-1540].

Изменения сосудов сетчатки хорошо документированы при диабете и ДР. Нарушение целостности ГРБ является первым последствием ДР [75; с.20-68], при котором происходит накопление жидкости в интратретинальных слоях макулы, известному как ДМО. Механизм нарушения ГРБ является многофакторным и был описан Bhagat et al. [59; с.1-32]. Вкратце, это вторично по отношению к изменениям в плотных соединениях, потере перицитов, потере ЭК, лейкостазу сосудов сетчатки, повышению регуляции везикулярного транспорта, дилатации сосудов сетчатки и витреоретинальной тракции.

Нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) связано с утолщением базальной мембраны сосудов вследствие усиленной продукции компонентов базальной мембраны сосудов [153; с.1045-1056]. Это приводит к

изменению связи между ЭК и перицитами [163; с.156-186], и последующей потере перицитов и повреждению ЭК [160; с.1902-1912]. В ходе заболевания ЭК также гибнут, что приводит к бесклеточным сосудам и последующей вазодегенерации, что клинически проявляется выпадением сосудов [167; с.4264-4271].

В то время как первоначальные триггеры являются прямым результатом метаболической дисрегуляции, присущей гипергликемии, последующее прогрессирование ДР связано с воздействием на нейроны токсинов, проникающих через поврежденный ГРБ, и ишемическим повреждением в результате нарушения кровоснабжения из-за сосудистых нарушений, окклюзии [150].

Учитывая, что перициты и ЭК являются ключевыми факторами в регуляции сосудистого тонуса, неудивительно, что диабет и ДР связаны с сосудистой дисрегуляцией, что было подтверждено в большом количестве клинических и экспериментальных исследований [124; с. 377-406, 138; с.1685-1695, 152; с.183-215], изменена в диабетической сетчатке [90; с.887-891, 140; с.2075-2080]. Нарушение сосудистой реакции на гипероксию согласуется с нарушением сосудистой ауторегуляции при ДР. Это, по крайней мере частично, является следствием гипергликемии [78; с.123-137] и связано с дисфункцией эндотелия [69; с.450-454]. Кроме того, диабет характеризуется аномальной ауторегуляцией сосудов сетчатки и диска зрительного нерва, что относится к адаптации тонуса сосудов в ответ на изменения внутриглазного перфузионного давления [147; с. 4029-4032, 148; с.284-330, 124; с.377-406, 28; с. 18-24, 57; 230-235].

На сегодняшний день существует большой интерес к раскрытию патогенеза и молекулярного механизма развития ДР. Американская диабетическая ассоциация определила ДР как тканеспецифическое нейроваскулярное осложнение, включающее прогрессирующее нарушение взаимозависимости между несколькими типами клеток сетчатки [160; с.1902-1912]. В частности, функция сосудисто-нервного аппарата преждевременно

нарушается часто до того, как можно оценить микрососудистые осложнения [67; 144; с.1412-1418, 158; с.223-231].

Исследование раннего лечения ДР (ETDRS) разделило ДР на группы: НПДР и ПДР. Пересмотренная 2017 году Международная классификация ДР ICO ((ICDR) Guidelines for Diabetic Eye Care) классифицирует НПДР на легкую, умеренную и тяжелую ДР [91; с.242-247]. На каждом уровне у пациентов наблюдаются различные изменения глазного дна, связанные либо с увеличением проницаемости сосудов, либо со снижением кровоснабжения, включая МА, экссудацию или отек, кровоизлияния, интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА), сосудистые изменения и НВ [128; с.7-14].

В ранней непролиферативной стадии потеря перицитов и эндотелиальная дисфункция приводят к ослаблению стенки капилляров сетчатки, которые проявляются МА и перерастают в экссудативные изменения (вытекание липопротеидов-твердые экссудаты) и крови (геморрагические пятна) из поврежденной сосудистой сети [53; с.1227-1239, 120; с.19-48]. Формирование ДМО, нарушение внутреннего эндотелиального ГРБ, характеризуется повышенной сосудистой проницаемостью, утолщением и отложением твердых экссудатов внутри макулы и может возникать на любой стадии ДР [76; с.123-137].

Показано, что на ранних стадиях ДР сосудистый фактор роста VEGF экспрессируется и высвобождается для защиты нейронов сетчатки, не только как проангиогенный, но и как фактор выживания. При этом пролонгированное высвобождение VEGF приводит к микрососудистым осложнениям и в конечном итоге к пролиферации новых сосудов [7; с.16-18].

На ранней стадии, клинически классифицируемой как НПДР, наблюдается утолщение базальных мембран капилляров и потеря перицитов в сосудистой сети глаза [166; с.51-7]. Поскольку перициты отвечают за обеспечение структурной поддержки капилляров, их потеря приводит к образованию МА (т.е. небольших выпячиваний из стенки сосуда) в капиллярах

внутри внутреннего ядерного слоя [168; с.52-150]. В дополнение к потере перicyтов в патогенезе ДР также выявляют апоптоз ЭК, которые в совокупности способствуют нарушению ГРБ [171; с.391- 397]

Прилипание активированных лейкоцитов к стенке капилляров сетчатки и их повреждение, в конечном итоге приводит к окклюзии капилляров. Прогрессирующее ухудшение микроциркуляции приводит к окклюзии капилляров и ишемии в слое нервных волокон, с отложением мягких экссудатов [84; e1004932], интравитреальными микрососудистыми аномалиями, которые увеличивают кровоизлияния в сетчатку и экссудацию.

В результате локализованной капиллярной неперфузии образуются участки ишемии (инфаркты слоя нервных волокон в виде ватных пятен), прогрессирующая ишемия способствует последующему высвобождению проангиогенных факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и прорастанию сосудов во внутреннюю часть сетчатки, как следствие развивается ПДР [97], когда в сетчатке, диске зрительного нерва и, возможно, в радужной оболочке могут развиваться новые аномальные кровеносные сосуды - НВ [74;с.1120-1128].

Эндотелиально-клеточный проангиогенный фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), продукция которого увеличивается при гипоксии, стимулируют неоваскуляризацию в обход поврежденных кровеносных сосудов сетчатки. На границе перфузируемых и неперфузируемых областей сетчатки в результате ангиогенеза из существующих капилляров происходит образование новых кровеносных сосудов [113]. Новообразованные сосуды развиваются из диска зрительного нерва и радужной оболочки, при этом их стенки хрупкие, проницаемые и легко кровоточат, вызывая такие осложнения, как кровоизлияние в стекловидное тело и в дальнейшем отслойку сетчатки [114]. ДР чаще встречается у пациентов с плохим гликемическим контролем и с большей продолжительностью заболевания [115].

К другим основным факторам риска следует отнести гипертензию [156; с.971-979], заболевания почек [161; с.2655-64], дислипотеинемия [55;

с.163-171], как разновидность микроангиопатии, при котором повреждения сосудов генерализованы и проявляются во всем сосудистом русле, влияя не только на сетчатку, но и на почки, периферические нервы, миокард и кожу [112].

§1.2. Современные методы ранней диагностики диабетической ретинопатии

1.2.1. ОКТ-ангиография в диагностике возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии

ОКТ и ОКТ-А стали важным инструментом в диагностике и контроле пациентов с диабетом, с ДР и без нее, позволяя визуализировать микроциркуляторное русло сетчатки и хориоидеи, их качественные и количественные изменения, прогрессирование сосудистых заболеваний, количественную оценку областей ишемии и выявление доклинических изменений. Быстро сканируя ткань зондирующим лучом ОКТ, можно получить несколько А-сканов ОКТ и объединить их для получения изображения поперечного сечения (В-скана). Объемная информация может быть получена путем последовательного захвата нескольких В-сканов в области сетчатки [43; с.171-182, 48; с.1078-1081].

ОКТ позволяет неинвазивно получать трехмерные топографические карты сетчатки с высоким разрешением (смотрите рисунок 1.1 и 1.2). Учитывая превосходную воспроизводимость, ОКТ-измерения толщины сетчатки используются для количественного и качественного мониторинга макулярного отека, чтобы направлять терапевтическое вмешательство при ДР.

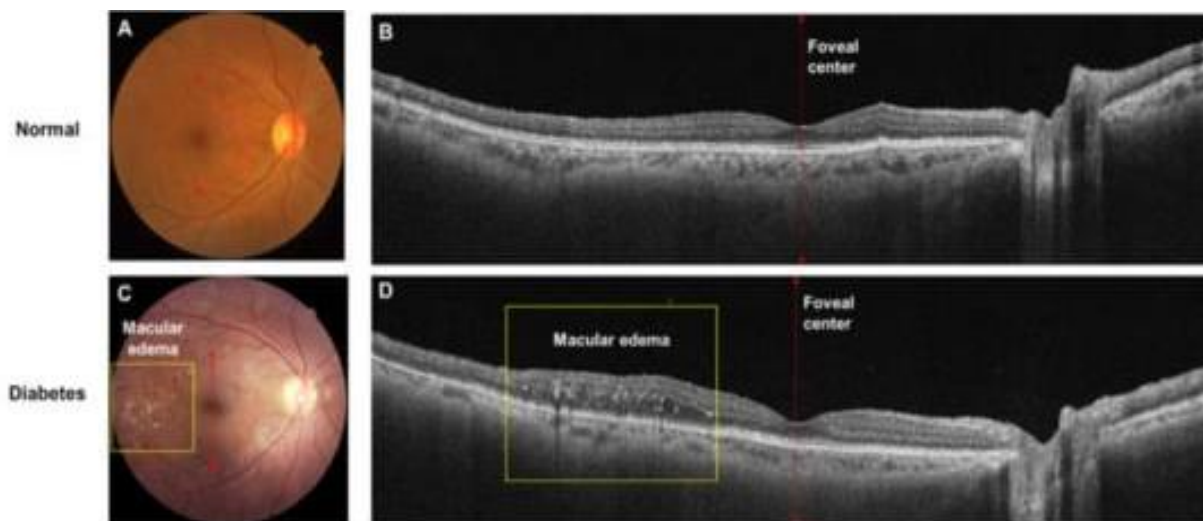


Рис.1.1. (Верхний ряд; **A, B**) Изображения правого глаза 58-летней женщины без каких-либо хронических системных заболеваний или заболеваний глаз. (**A**) Цветная фотография глазного дна. (**B**) широкопольная ОКТ горизонтального сканирования через центр центральной ямки (красная линия), показывающая нормальную сетчатку. (Нижний ряд, **C, D**) Изображения правого глаза 45-летнего мужчины с признаками умеренной НПДР (**C**) [70].

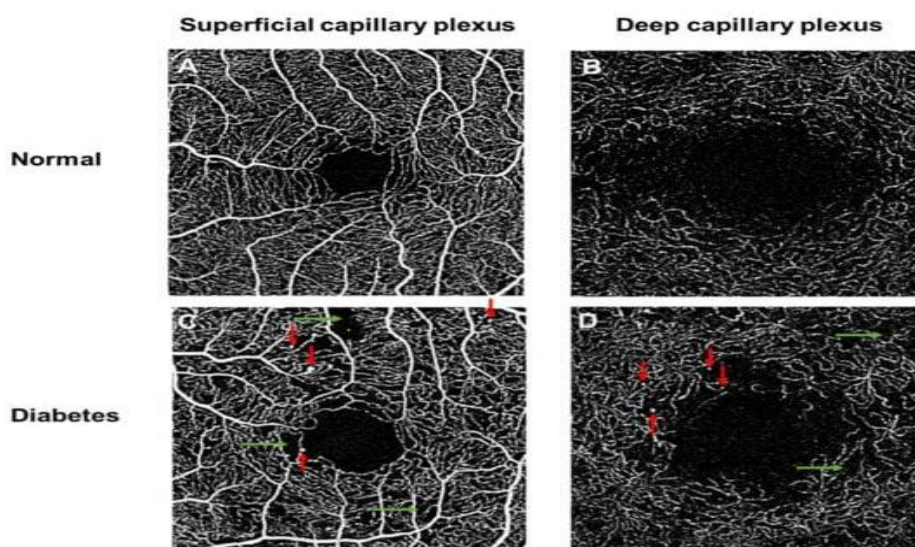


Рисунок 1.2. ОКТ-А; область 3×3 мм здорового человека из контрольной группы (верхняя панель; **A, B**), показывающая разветвленную сеть капилляров поверхностного сосудистого сплетения, где ФАЗ окружена фовеальной капиллярной сетью. ОКТ-А-изображения пациента с диабетом (нижняя панель; **C, D**), демонстрирующие сосудистые аномалии как в поверхностных, так и в глубоких слоях сплетения, такие как микроаневризмы (красные стрелки), капиллярная неперфузия (зеленые стрелки) [70].

Кроме того, ОКТ может выявить субклинический макулярный отек, который в противном случае можно было бы пропустить при использовании традиционных методов, таких как контактная и бесконтактная биомикроскопия с щелевой лампой, непрямая офтальмоскопия и фотография глазного дна. ОКТ фиксирует структурную информацию в сетчатке и не предоставляет ангиографическую информацию. При диагностике и лечении ДМО ОКТ не может диагностировать макулярную ишемию [66; 1056-1082, 79; с.45-88].

В последнее десятилетие функциональные методы исследования в офтальмологии достигли качественно нового уровня. Одним из таких неинвазивных, перспективных методов диагностики является ОКТ-А, которая с момента одобрения FDA во второй половине 2016 г. открыла новые возможности в изучении патогенеза многих глазных заболеваний, прогнозировании их течения и исхода оперативных вмешательств, проведении динамического контроля [103; с.1893-1900]. ОКТ-А может отображать капиллярное русло на определенной глубине, разделяя поверхностные и глубокие капиллярные сплетения, а также хориокапиллярный слой, что расширило наше понимание о микрососудистых изменениях при ДР [145; с.146-156, 162; с.1-55, 178; с.891-897].

Визуализация ОКТ-А стала полезным инструментом для диагностики НВ сетчатки. ОКТ-А может идентифицировать НВ сетчатки, возникающую на зрительном нерве или в других местах сетчатки. ОКТ-А также может оценить активность НВ сетчатки, выявляет изменения, предшествующие появлению НВ сетчатки и оценивает ее прогрессирование как при активной, так и при фиброзной НВ [145; с.146-156].

Ониши и др. обсуждали, как сосудистые изменения, «предвестники неоваскуляризации», наблюдаемые в поверхностных сплетениях (дилатация, телеангиэктазии с высоким кровотоком), могут привести к «феномену обкрадывания», увеличивающему ишемические явления в более глубоких сплетениях [143; с.2167-2176].

Многие общие сосудистые особенности ДР, наблюдаемые при флюоресцентной ангиографии, включая НВ, НВ и неперфузионные области сетчатки, были всесторонне изучены и описаны с помощью ОКТ-А [64; с.671-676, 81; 84-96, 88;1-6, 134; с.796-805].

Первым автором, проанализировавшим изменения ОКТ-А у пациентов без признаков ДР, был De Carlo [60], который показал, что при СД без ДР наблюдается увеличение ФАЗ и зон капиллярной неперфузии (у пациентов как с СД 1, так и с СД 2 типа). Точно так же Димитрова и соавт. показали увеличение площади и периметра ФАЗ у пациентов СД без ДР, а также снижение плотности сосудов в обоих сплетениях [137; с.10307-10315, 104; с.1345-1351].

1.2.2. Ультразвуковая офтальмодопплерография при диабетической ретинопатии

УЗОДГ является одним из наиболее широко используемых и хорошо зарекомендовавших себя методов оценки скорости глазного кровотока в ретробульбарных сосудах. Это неинвазивный, безболезненный метод визуализации с высокой воспроизводимостью процедур. Оценка скорости орбитального кровотока с помощью УЗОДГ глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), задней цилиарной артерии (ЗЦА) и центральной вены сетчатки (ЦВС) представляет собой метод, предлагающий большой потенциал для выявления ранней ретинопатии у пациентов с диабетом.

Однако неясно, является ли нарушение гемодинамики в орбитальных сосудах у пациентов СД 2 типа решающим фактором в патогенезе ДР. На этот вопрос в своих исследованиях ответили авторы из Ирана [108; с.104-111], наблюдавшие повышение индекса сопротивления в ГА и ЦВС сетчатки, что свидетельствовало о нарушениях ретинального и хориоидального кровообращения у пациентов с ДР. Эти изменения наблюдались уже в ранних стадиях ДР, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования с большими группами пациентов, чтобы лучше понять роль

ретробульбарной гемодинамики в патогенезе ДР, отметили авторы. Они оценили взаимосвязь между HbA1c, продолжительностью диабета и гемодинамическими параметрами. Анализ показал значимые положительные корреляционные связи между уровнями HbA1c и показателями сопротивления в ЦАС и ЦВС, а также показателями сопротивления и пульсации ЦАС. HbA1c отрицательно коррелировал с конечно-диастолической скоростью кровотока (КДС) ЦАС. Длительность диабета положительно коррелировала с индексом пульсации и резистентности ГА, ЦАС, ЗЦА и ЦВС. Корреляции между уровнями HbA1c и продолжительностью диабета не выявлена.

Немногочисленные доступные в литературе исследования, основанные на УЗОДГ, предполагают, что определенные гемодинамические изменения происходят в ретробульбарных кровеносных сосудах, которые предшествуют изменениям глазного дна [92; с.175-180]. УЗОДГ является установленным методом неинвазивной безрадиационной оценки картины кровотока в сосудах орбиты. Этот метод позволяет оценивать кровотоки посредством измерения пиковой систолической скорости и конечно-диастолической скорости, а также косвенно оценивать сосудистое сопротивление путем расчета индекса сопротивления (RI). Глазные кровеносные сосуды, наиболее часто изучаемые, представляли собой ГА, ЦАС и задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА). В нескольких исследованиях предполагалось снижение цветового потока в некоторых или во всех трех сосудах [164; с.246-51], в то время как в других предполагалось увеличение [95; с.237-242] или отсутствие изменений [56; с.708-712]. Аналогичные расхождения наблюдались при измерении RI. Кроме того, предполагается, что эти изменения более выражены на поздних стадиях ДР [57; с.230-235].

ДР характеризуется изменениями сосудов глаза, которые впоследствии приводят к гемодинамическим нарушениям. Считается, что ишемия сетчатки и последующая гипоксия являются причиной появления поражений сетчатки. Однако имеются противоречивые данные о гемодинамических изменениях,

связанных с гипоксией сетчатки [107; с.2-7,135]. УЗОДГ обеспечивает косвенное измерение кровотока в сосудах [108; с.104-111].

СД характеризуется повышенным сопротивлением току крови из-за повышения вязкости крови, повышенной агрегации эритроцитов и тромбоцитов, снижения податливости эритроцитов при прохождении через микрососуды и изменения формы тромбоцитов. Допплерографическое исследование кровотока в сосудах дает возможность оценить изменения сопротивления сосудов посредством измерения RI. В исследовании RI ЦАС и ЗКЦА были значительно выше у пациентов с ретинопатией по сравнению с контрольной группой. Увеличение RI сопровождалось снижением пиковой систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости в ЦАС и ЗКЦА. Наружная сетчатка кровоснабжается хориоидальными сосудами, а внутренние слои кровоснабжаются ЦАС. Снижение кровотока как в систолическую, так и в диастолическую фазы может быть одним из триггеров ретинопатии, вызванной гипоксией. Наблюдается потеря капиллярных перicyтов, утолщение базальной мембраны капилляров, повышенная слипчивость эритроцитов и микроокклюзия сосудов сетчатки. Возникающее в результате повреждение капилляров и выпадение могут быть причиной повышенного сосудистого сопротивления ЦАС и ЗКЦА. Капиллярные изменения, вызванные гипоксией, и вызванное повреждением капилляров увеличение сосудистого сопротивления создают порочный круг, ведущий к прогрессирующим изменениям сетчатки [116, 136; с.116-122].

Димитрова Дж., Тамаки и др. сообщили, что индекс сопротивления в ГА, ЦАС и ЗКЦА значительно увеличены у пациентов с ДР по сравнению с контрольными субъектами [77; 602-7]. Бастюрк Т. и др. показали более высокие значения RI. орбитальных артерий у пациентов с ДР, чем у пациентов без ретинопатии [56; с.708-712].

П.Доманска и др. также использовали цветную доплеровскую визуализацию для исследования ретробульбарной сосудистой реактивности при ранней ДР [146; с.28-35]. В условиях изокапнической гипероксии у пациентов СД наблюдался значительно более низкий индекс сопротивления

как в ГА, так и в ЦАС по сравнению с контрольной группой. Гипоксия индуцировала более высокий конечную диастолическую скорость в ЦАС и более низкую пиковую систолическую скорость в ГА по сравнению со здоровой группой. Более высокий RI в ГА, обнаруженный в группе ретинопатии, может свидетельствовать о снижении кровотока в сетчатке и снижении перфузии. Было показано, что хориоидальный кровоток снижался с увеличением тяжести ДР из-за повышения сосудистого сопротивления и снижения перфузионного давления [77; с.622-625].

Таким образом, значительные изменения происходят в ретробульбарном кровообращении у пациентов СД, особенно с ретинопатией. Индекс сопротивления в ГА, ЦАС и ЗКЦА потенциально могут быть использованы для диагностики ДР. Это имеет особенно большое значение у пациентов, у которых визуализация глазного дна затруднена из-за помутнения структур впереди от сетчатки.

§1.3. Роль биомаркеров ангиогенеза в ранней диагностике и прогрессировании диабетической ретинопатии

Биохимические биомаркеры — это молекулы, обнаруженные в крови или других биологических жидкостях и тканях, которые указывают на наличие аномального состояния или заболевания. Они могут быть ценным инструментом для выявления ранних стадий ДР, выявления пациентов, наиболее предрасположенных к прогрессированию ретинопатии, и мониторинга результатов лечения. Биомаркеры, связанные с ДР, можно измерить в крови, сетчатке, стекловидном теле, водянистой влаге и недавно в слезах. Поскольку сетчатка представляет собой небольшую часть общей массы тела, циркулирующий биомаркер ДР должен быть высокоспецифичным. Локальные биомаркеры более надежны как индикаторы патологии сетчатки; однако получение образца водянистой влаги, стекловидного тела или сетчатки является инвазивной процедурой с потенциальными серьезными осложнениями. Как неинвазивный новый метод,

анализ слезы предлагает многообещающее направление в дальнейших исследованиях по обнаружению биомаркеров ДР [114; с.030502].

Недавние исследования показывают, что современные стандартные факторы риска имеют ограниченную прогностическую ценность и позволяют предположить, что патогенез ретинопатии более сложен, чем предполагалось ранее [77; с.149-161, 85; с.1064-1068, 87; с.428-434, 177; с.885-887].

Новые аналитические методы, в частности, связанные с молекулярными маркерами, ускоряют прогресс в исследованиях ДР. Биомаркеры могут способствовать лучшему пониманию ДР и способствовать разработке новых методов лечения и новых клинических стратегий для предотвращения потери зрения у людей с диабетом [104; с.1893-1900].

Примеры биомаркеров в клинической медицине включают уровни HbA1c, толщину интимы меди сонных артерий, уровни креатинина в сыворотке, оценку раннего лечения ДР (ETDRS) и генотипы или опухолевые маркеры, такие как рак молочной железы. Биомаркеры, связанные с ДР, в том числе имеющиеся в клинической практике и исследованиях, обобщены в **таблице 1.1**. Обычно существуют традиционные и новые биомаркеры и факторы риска. Традиционные биомаркеры хорошо зарекомендовали себя в клинической практике и исследованиях [94; с. 7113-7128, 170; BIO68-BIO75, 180].

Традиционные и новые факторы риска могут относиться к одной и той же категории и одному и тому же процессу. Например, HbA1c, показатель гликемического контроля, тесно связан с ДР и является традиционным фактором риска [118; с.1-16].

Как известно биомаркеры широко используются в клинических исследованиях, тем не менее, мы до сих пор не можем точно предсказать, у кого разовьется клинически значимая ДР, и мы не можем надежно предсказать ответ на лечение. Все виды лечения связаны с потенциальными побочными эффектами, которые можно отслеживать с помощью биомаркеров.

Таблица 1.1

Традиционные и новые биомаркеры, связанные с ДР [106; с.159-195].

Клиничес-кие общие	Офтальмологичес-кие	Биохимические	Молекулярные
Возраст	Стадия ретинопатии (острота зрения, поля зрения, глазное дно)	Гликемия и вариабельность гликемии (HbA1C)	На основе ДНК (SNP, GWAS, теломеры)
Тип диабета	Показатели ОКТ (ретинальное истончение, отек и др)	Функция почек – уровень креатинина, рСКФ мл/мин, экскреция альбумина с мочой	Эпигенетически е (н-р метилирование ДНК, ацетилирование ДНК, модификация гистона)
Длительность диабета	Калибр сосудов ретины	Инсулинорезистентность (расчетная скорость утилизации глюкозы, адипонектин)	На основе ДНК (н-р, некодирующая РНК),
История семьи	Геометрия сосудов ретины	Липидный спектр (АРО-А1, АРО-В, АСЕ-LDL, LDL-иммунный комплекс)	Протемиксы
Оценка ИМТ, кг/м ²	Корнеальная аутофлюоресценция	Гематологические показатели (гемоглобин, ЕРО)	Метамоломиксы
АД, мм.рт.ст.	Корнеальная микроскопия	Связанные с питанием (Вит Д, гомоцистеин)	Липидомиксы
Пульс, уд/мин	Электроретинограмма	Воспаление (адгезия молекул, цитокины, хемокинов, факторов транскрипции)	Гликомиксы
Кожа		Оксидативный стресс (изопростаны, ox-LDL)	
		Конечные продукты гликирования-Rage)	
		Факторы роста (VEGF, PEDF, FGF-21)	
		Восстановление тонуса сосудов (эндотелин-1, ADMA, оксид азота)	
		Связано с тромбозом и фибринолизом (фибриноген, PAI-1)	

Благодаря все более сложному набору доступных клинических, биохимических и молекулярных биомаркеров клинические и фундаментальные исследования и клиническая практика могут добиться дальнейшего прогресса [1; с. 389-392].

Таким образом, дальнейшие исследования биомаркеров представляют собой попытку улучшить наше понимание о ДР и клинических исходах [106; с.159-195, 130; с.382-389].

VEGF является мощным индуктором просачивания сосудов сетчатки и ангиогенеза. Метаанализ, проведенный Zhou Z., *et al.* показали, что концентрации VEGF в сыворотке коррелируют с наличием и тяжестью ретинопатии у пациентов с диабетом, и сделали вывод, что сывороточный VEGF может быть потенциальным биомаркером для оценки развития и прогрессирования ДР. Однако при интерпретации результатов необходимо учитывать, что на концентрацию VEGF в сыворотке может влиять активация тромбоцитов [180].

Оценка VEGF в слезе представляет собой прогресс в скрининге и диагностике ДР. Ang W.J. *и др.* в сравнительном перекрестном исследовании оценивали концентрацию VEGF в слезе у 88 пациентов с СД 2 типа [52; e0221481]. Образцы слезы собирали с помощью полосок Ширмера и измеряли с помощью твердофазного иммуоферментного анализа. Средние концентрации VEGF в слезе были значительно выше в группах НПДР и ПДР ($114,9 \pm 8,6$ пг/мл и $149,5 \pm 10,4$ пг/мл соответственно) по сравнению с группой без ДР ($41,2 \pm 11,3$ пг/мл, $p < 0,001$) предполагая значительную связь с тяжестью ДР [133].

В последние годы пристальное внимание специалистов различных профилей привлекает нейротрофический фактор головного мозга (brain derived neurotrophic factor – BDNF). В работах, посвященных исследованиям нейродегенеративных заболеваний, ишемических повреждений и травм центральной нервной системы (ЦНС) установлено, что BDNF обладает выраженными нейро-защитными свойствами, угнетает клеточный апоптоз [115; с.958-66], препятствует гибели нейронов [121; с.37-48] и стимулирует рост холинергических нервных волокон [127;

с. 842-847]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ген BDNF в условиях патологии и повреждения сетчатки выполняет функции нейропротектора и сохраняет жизнеспособность фоторецепторов ганглионарных клеток [15; с.49-51].

Мозговой нейротрофический фактор BDNF и фактор роста эндотелия сосудов VEGF играют решающую роль в стимулировании нейро- и ангиогенеза, однако каждый из них находится под регуляторным контролем различных сигнальных путей. Ишемические состояния и снижение уровня BDNF при ДР приводят к нейродегенерации и высвобождению провоспалительных цитокинов [93; с.479-84, 115; с.958-66]. В результате экспрессия VEGF и ангиогенез ослабляются [133; 387842]. Ангиогенез обеспечивает фон для набора циркулирующих нейротрофинов в место повреждения и усиливает регенерацию поврежденных нейронов. Таким образом, увеличение VEGF у пациентов с ДР происходит в ответ на воспалительные цитокины и способствует нейроретинальной регенерации [129; с.108-114]. Было продемонстрировано, что добавление экзогенного BDNF на ранних стадиях ДР и лечение диабетических животных моделей может подавлять VEGF, сохранять ГРБ и защищать другие нейроны от дегенерации [141; с.2559-2572].

По результатам экспериментального исследования, выполненного бразильскими авторами в 2014 г. из трех центров, хронические упражнения у крыс на беговой дорожке значительно повышали уровни BDNF в плазме и толерантность к инсулину, и оба эффекта ослаблялись блокировкой TrkB (тропомозиновый тирозинкиназный рецептор) [91; с.242-247].

Автор из Института Тэмпла из США в 2015 г. представила, что BDNF помогает защитить нейроны от повреждений, вызванных инфекцией или травмой, и играет важную роль во многих из тех же процессов памяти и пластичности гиппокампа, нарушенных нерегулируемой выработкой IL-1 β . [128; с. 108-114].

Клетки ПЭС также являются четко определенными источниками продукции BDNF в сетчатке [98; с.805-823, 115; с.958-66, 174; с.2377-2386] пациенты с диабетом демонстрируют более низкое содержание BDNF в

сыворотке по сравнению с людьми, не страдающими диабетом. Согласно предыдущим исследованиям, BDNF, по-видимому, является хорошим диагностическим маркером для выявления ДР на ранних стадиях [93; с.479-484, 151; с.51-56]. Недавно сообщалось, что уровень BDNF в сыворотке и водянистой влаге у пациентов с ДР заметно снижается еще до появления клинических признаков [151; с.51-56].

Оценка пациентов также показала, что уровень BDNF в сыворотке был значительно снижен в случаях НПДР и ПДР. Было высказано предположение, что пониженный уровень BDNF в сыворотке крови (СК) является индикатором развития ДР [32; с.12-12]. Снижение уровня BDNF может способствовать нейродегенерации на животных моделях [4; 126; с.759-768, 168; с.52-150]. Похоже, что ранняя нейропатия сетчатки имеет положительную корреляцию со снижением уровня BDNF [163; с.156-88].

В 2015 г. авторы отмечают, что BDNF является движущей силой нейропластичности и поэтому имеет решающее значение для поддержания и восстановления ЦНС. Однако, BDNF также способствует сенсibilизации болевых путей, что делает его новой терапевтической мишенью [44; с.46-51].

Данные большинства исследований предполагают связь между нефропатией, проявляющейся микроальбуминурией и ДР [175; с.556-564]. Связь между нефропатией и ретробульбарными гемодинамическими изменениями не до конца изучена. Повышение индекса резистентности при ДР может быть показателем повышения уровня микроальбумина в моче и других сосудистых осложнений СД. Однако при этом не было зарегистрировано никакой информации о функции почек или нефропатии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы расширить исследование по этим данным. Могут быть различия в связи между биомаркерами и ДР у людей с диабетом 1 и 2 типа, а также между людьми на разных стадиях диабета, людьми разного возраста, этнической принадлежности и пола. Сопутствующие заболевания, лекарства и факторы окружающей среды также могут изменять уровни биомаркеров и их связь с ДР.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования выполнены в отделении офтальмологии и эндокринологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, в частной клинике «SAIF OPTIMA» за период с 2016 по 2023 годы, иммуноферментные исследования в центральной клиничко-диагностической лаборатории многопрофильной клиники ТМА.

В соответствии с целью и задачами в данной работе использовались как специальные офтальмологические: оптикокогерентная томография - ангиография, так и высокочувствительные электрофизиологические (доплерография), лабораторные иммуноферментные исследования биомаркеров сосудистого фактора роста VEGF и нейротрофического фактора головного мозга BDNF, статистические методы, методы интегральной оценки и разработки автоматизированных электронных программ.,

§2.1. Общая характеристика исследований

Клинические исследования проведены у 357 физических лиц (713 глаз), из которых 273 пациентов (n=545 глаз) с СД 2 типа без ДР, с ДР и 84 (n=168 глаз) лиц контрольной группы, с той же возрастной категорией и сопутствующей патологией, только без СД.

I контрольную группу составили 84 пациента (n=168 глаз) лица той же возрастной категории и сопутствующей патологии без СД.

Во II группу исследования включены 107 пациентов (n=214 глаз) с СД 2 типа без ДР.

III группу составили 166 пациентов (n=331 глаз) с ДР, которые разделены на подгруппы согласно Международной классификации ДР и ДМО (IDF-2017): ЛНПДР - 63 пациента (n=126 глаз), УНПДР - 61 пациента (n=122 глаза), ТНПДР - 22 пациента (n=44 глаза) и ПДР - 20 пациентов (n=39 глаз). На

рисунках 2.3 и 2.4. представлено распределение обследованных пациентов по возрасту и полу.

На *1 этапе* исследования проведено изучение показателей микроциркуляции сетчатки по данным ОКТ-А и гемодинамики глаза по данным УЗОДГ у лиц контрольной группы, пациентов с СД 2 типа без ДР и при различных стадиях ДР с целью выявления прогностически значимых маркеров возникновения и прогрессирования ДР.



Рис.2.1. Группы исследования

Для создания контрольной группы показателей ОКТ-А и УЗОДГ проведены исследования среди 84 (n=168 глаз) лиц (42-мужчины и 42 женщины), с той же возрастной категорией и сопутствующей патологией, без офтальмопатологии и без СД 2 типа, не принимавшие каких-либо фармакологических препаратов и без вредных привычек.

На *2 этапе* исследования проводилось изучение уровня сосудистого фактора роста VEGF и нейротрофического фактора головного мозга BDNF в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ) в контрольной группе, у

пациентов с СД 2 типа без ДР и при различных стадиях ДР с целью выявления прогностически значимых маркеров возникновения и прогрессирования ДР.

Иммуноферментный анализ выполнялся на базе центральной клиничко-диагностической лаборатории многопрофильной клиники ТМА, под руководством заведующей лабораторией к.м.н. Джумановой Н.А.

3 этап. На основании выявленных параметров микроциркуляции сетчатки, гемодинамики глаза и биомаркеров VEGF и BDNF в СК и СЖ у пациентов с СД 2 типа без ДР и с ДР проведено определение диагностической ценности данных показателей в сравнении с установленными параметрами контрольной группы, которые позволили провести корреляционную связь со стадиями заболевания и определить прогностические критерии ранней диагностики возникновения и прогрессирования ДР, среди которых выделены неблагоприятные факторы, способствующие усугублению тяжести ДР. Методом ОКТ-А описаны качественные и количественные микрососудистые изменения микроциркуляции макулярной зоны в стадии без офтальмологических признаков ДР, позволяющие диагностировать ранние нарушения микроциркуляции.

4 этап. Проведена разработка, внедрение и оценка эффективности применения автоматизированной электронной «Программы прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии». С целью определения баллов для введения в электронную программу и расчёта групп риска возникновения ДР, опрошено 186 пациентов с СД 2 типа, проведена интегральная оценка факторов риска ДР на основе модифицированного метода Байеса. Всем пациентам с СД 2 типа с группами риска возникновения ДР для подтверждения диагноза проводилось офтальмологическое исследование.

В научной работе применялась пересмотренная 2017 году Международная классификация диабетической ретинопатии ICO ((ICDR) Guidelines for Diabetic Eye Care (смотрите таблицу 2.1.).

Проводились офтальмологические и инструментальные методы исследования, с применением метода офтальмоскопии, ОКТ-А, УЗОДГ, а также иммуноферментные методы исследования VEGF и BDNF в СК и СЖ.

Исследована диагностическая специфичность, чувствительность и экономическая эффективность использования автоматизированной электронной «Программы прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии».

Таблица 2.1

Классификация диабетической ретинопатии.

ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2014 и дальнейший ее пересмотр 2017 [91; с.242-247]

Диабетическая ретинопатия	Результат офтальмоскопии
Без ДР	отсутствие патологических изменений
ЛНПДР	только микроаневризмы
УНПДР	микроаневризмы и другие симптомы (геморрагии по типу точек и пятен, твердые экссудаты, ватообразные очаги), но менее выражены, чем при тяжелой НПДР
ТНПДР	умеренная НДР с одним из нижеприведенных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • более 20 интравитреальных кровоизлияний в каждом из 4 квадрантов • сегментарное расширение вен (в 2-х квадрантах); • интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА) в одном квадранте • отсутствие признаков ПДР
ПДР	тяжелая НДР с одним из нижеприведенных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • неоваскуляризация • гемофтальм • преретинальное кровоизлияние

При выделении возраста пациентов мы опирались на классификацию возрастных категорий, принятую на семинаре Европейского регионарного

бюро ВОЗ в 2017 году. Согласно данной классификации, молодым считается возраст от 18-34 лет, зрелым 35-44 лет, средним 45-59 лет, пожилым 60-74, старческим от 75 лет и выше (смотрите рисунок 2.3.).

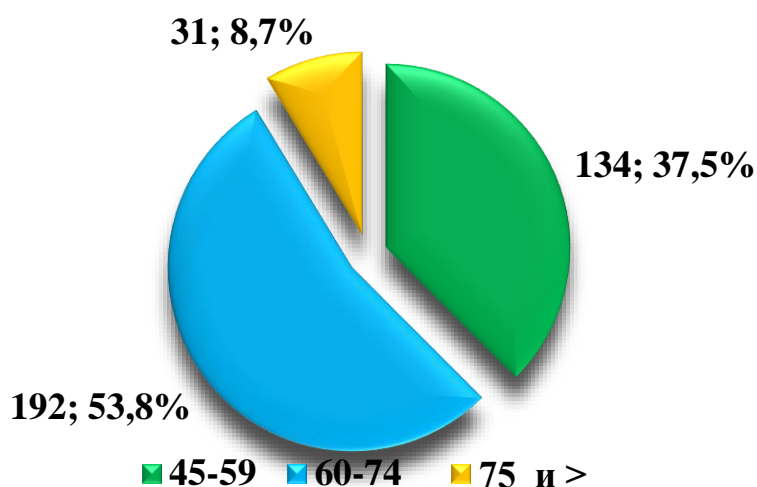


Рис.2.2. Распределение пациентов по возрасту

Распределение пациентов по полу и возрасту показало, что основной контингент составили пациенты в возрастной категории от 60 до 74, средний возраст которых составил $67,5 \pm 4,2$ лет. Всего мужчин было 49,2%, женщин 50,8% (смотрите таблицу 2.2).

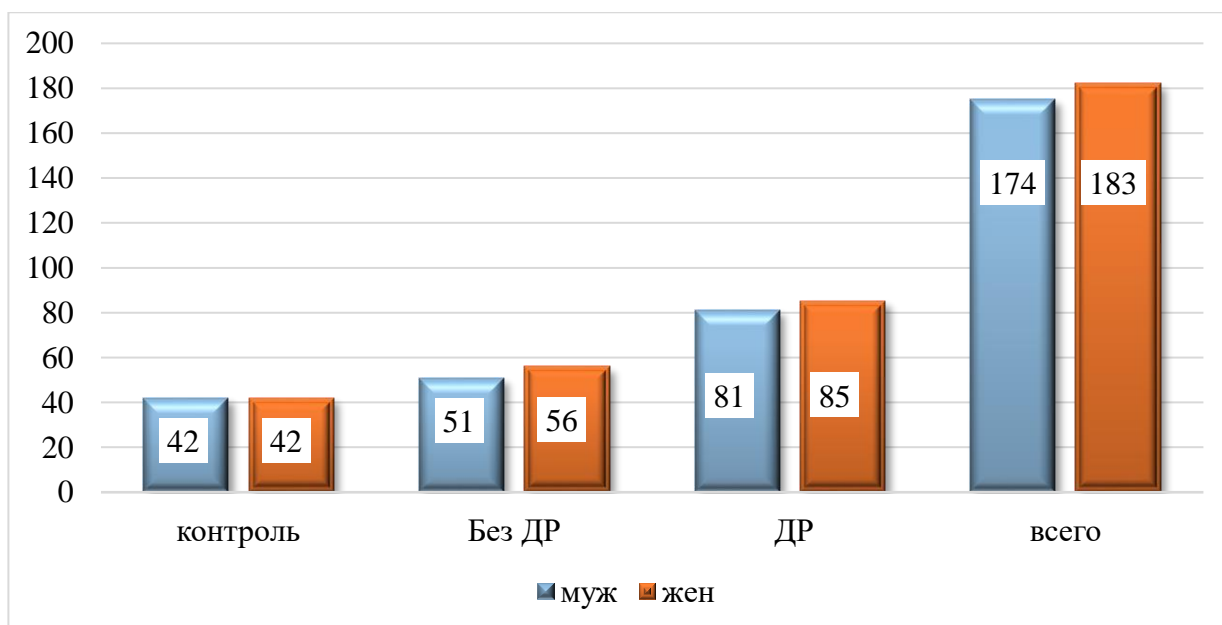


Рис.2.3. Распределение пациентов по полу

Лица контрольной группы (n=168 глаз), которые были направлены в наше отделение для неофтальмологического сканирования имели нормальный уровень глюкозы в крови (3,3-5,6 ммоль/л), нормальный процент

гликозилированного гемоглобина HbA1 (4,8-5,9%), информированное согласие было получено от пациентов контрольной группы до начала исследования.

Таблица 2.2.

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

	I	II	III			
	группа	группа	группа			
	Контроль	Без ДР	ЛНПДР	УНПДР	ТНПДР	ПДР
Кол-во глаз, %	168 23,5%	214 30,0%	126 17,6%	122 17,1%	44 6,1%	39 5,4%
Давность СД 2, лет	0	5,25±2,69	9,35±3,12	12,8±4,25	17,2±5,82	22,8±6,79
Мужчин, n	42	51	34	32	8	7
Женщин, n	42	56	29	28	14	13

При описании полученных результатов, приведены данные по количеству глаз, так как в большинстве случаев процесс был двусторонним.

Большее количество пациентов составили лица с СД 2 типа без ДР - 214 (30,0%), с ЛНПДР - 126 (17,6%), с УНПДР – 122 (17,1%), ТНПДР - 44 (6,1%) и ПДР - 39 (5,4%) (смотрите Таблицу 2.2.). Все пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты, назначенные эндокринологом клиники. Средний уровень HbA1 составил 7,5±1,9.

Клинические методы исследования. Проведен сбор общего анамнеза заболевания, в ходе которого оценивали следующие параметры: давность заболевания, возраст манифестации болезни, снижение качества зрения, наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), наличие СД 2 типа у родственников, сопутствующие соматические заболевания: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и

перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, уровень глюкозы крови и HbA1. Наличие осложнений (диабетической нефропатии, диабетической полинейропатии, синдрома диабетической стопы), приема сахароснижающих препаратов (пероральные, инсулинотерапия).

Продолжительность и сопутствующие заболевания играют важную роль в развитии, прогрессировании и эффективности лечения ДР.

По продолжительности заболевания пациенты СД 2 типа без ДР страдали СД 2 типа в среднем $5,25 \pm 2,69$ лет, пациенты с ЛНПДР - $9,35 \pm 3,12$ лет, с УНПДР - $12,8 \pm 4,25$ лет, с ТНПДР - $17,2 \pm 5,82$ и ПДР - $22,8 \pm 6,79$ лет. У 45 пациентов (16,4%) в группе, по СД отягощен наследственный анамнез.

Все пациенты отрицали наличие других соматических заболеваний, кроме гипертонической болезни и СД.

Внешний осмотр включал оценку таких показателей: общее состояние пациента, состояние его сознания, осанки, походки, положения, телосложения, конституционального типа, кожных покровов, их дериватов, подкожно-жировой клетчатки, состояние лимфатических узлов, мышечной системы, костной системы и суставов.

Диагноз СД 2 типа устанавливал врач эндокринолог на основании стандартных клинических показателей (жалоб, данных анамнеза, выраженности и времени развития эндокринологических симптомов, осмотра глазного дна и др.), исследований (общий анализ крови, биохимические показатели крови), а также параклинических методов (ЭКГ, рентгенологические исследования) и др.

Критериями исключения явились: пациенты с другими заболеваниями глаз (допускали наличие аномалий рефракции слабой степени), HbA1 свыше 10%, непрозрачность оптических сред, пациенты с любой предыдущей травмой глаза/операцией/лазерной фотокоагуляцией в анамнезе в течение 1 года, курильщики, пациенты, страдающие глаукомой, системными заболеваниями, декомпенсированное течение СД 2 типа, сердечно-сосудистая недостаточность, хроническая почечная недостаточность, перенесенные

инфаркт и острое нарушения кровообращения головного мозга и т.д., а также те, кто принимает лекарства, влияющие на системный кровоток, такие как ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и препараты против мигрени, низкий уровень сигнала при сканировании ОКТ-А (ниже 60).

Однородность групп пациентов позволила получить сопоставимые результаты лечения в группах сравнения и сделать обоснованные выводы.

Всем пациентам проведено офтальмологическое обследование: визиометрия с оптимальной оптической коррекцией, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия. Помимо стандартных методов исследования выполнены специальные методы исследования: ОКТ-А с модулем ангиографии с зоной сканирования 3×3 мм, 6×6 мм на аппарате REVONX («Optopol Technology», Польша), оптическую когерентную томографию с оценкой толщины центральной ямки на и макулы в 4-х меридианах на приборе SpectralisHRA/ОСТ (Heidelberg) и цветную доплеровскую визуализацию глаза с помощью общеклинической ультразвуковой системы HD 11XE (Phillips), с использованием линейного датчика, при частоте излучения 4 и 8 МГц.

Острота зрения в среднем в контрольной группе здоровых лиц составляла $-0,98 \pm 0,03$, во 2 –ой группе СД2 типа без признаков ДР $0,89 \pm 0,04$, в 3 –ей группе с ДР – $0,35 \pm 0,08$;

Центральная толщина сетчатки (ЦТС) в фовеа – у здоровых лиц данной возрастной группе $247,9 \pm 23,2$, у пациентов с СД 2 типа без признаков ДР $268,0 \pm 26,1$, среди пациентов с ДР $306,4 \pm 47,49$ мкм. Пациенты, которые были направлены в наше отделение для офтальмологического сканирования и имели нормальный уровень глюкозы в крови/нормальный процент гликозилированного гемоглобина.

Характеристика групп, включенных в исследование

№	Показатели		Группы	
			1 Контрольная (n=168)	2 Без ДР (n=214)
1.	Количество пациентов		84	107
2.	Средний возраст		62,7±5,6	61,6±7,8
3.	Пол, в %	мужской	46,4	47,6
		женский	53,5	52,3
4.	Длительность настоящего заболевания		-	7,25±0,07
5.	Частота фоновой соматической патологии:		3,42±0,4	3,54±0,12
	1 заболевание, %		19,23	21,43
	2 заболевания, %		46,15	46,43
	3 заболевания, %		11,53	10,71

Как видно из таблицы № 2.3, всего мужчин было 47,2%, женщин 52,8%, средний возраст которых составил $65,5 \pm 4,9$ лет.

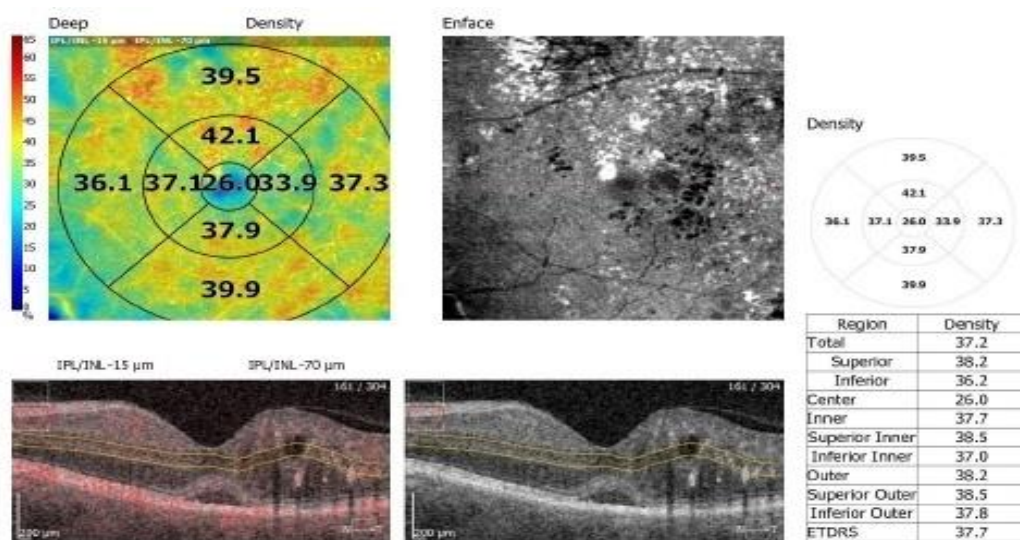


Рис 2.4. Анализ СП DCP макулярной зоны по данным ОКТ.

Лабораторное исследование включало: исследование параметров фактора роста сосудов VEGF и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в слезной жидкости (СЖ) и в сыворотке крови (СК) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов тест – систем фирмы BDNF-ИФА-БЕСТ и VEGF - ИФА-БЕСТ (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ статистического анализа с использованием пакета программы *Microsoft Excel 2010*, с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической величины, представленной в виде $M \pm m$ (средняя арифметическая \pm средняя ошибка средней арифметической). Достоверными считались различия, удовлетворяющие $P < 0,05$, общепринятые для медицинских объектов.

§2.2. Офтальмологические методы исследования

Визометрия – исследование остроты зрения выполняли с коррекцией аномалии рефракции по таблицам Головина-Сивцева, согласно общепринятым методикам.

Острота зрения. Исходная величина остроты зрения у пациентов II группы при СД 2 типа без ДР (n=214 глаз) составила от 0,9-1,0, из них 0,9 на 89 глазах (41,5%), 1,0 на 125 глазах (58,4%). Показатели исходной величины остроты зрения у пациентов III группы (n=331 глаз) варьировали от 0,01 до 0,8 с коррекцией.

В зависимости от стадии заболевания, среднее значение остроты зрения различалось: при ЛНПДР - $0,75 \pm 0,03$, при УНПДР - $0,55 \pm 0,02$, при ТНПДР - $0,28 \pm 0,04$ и ПДР - $0,08 \pm 0,03$ (смотрите таблицу 2.3).

При ЛНПДР (n=126 глаз) исходная величина средней остроты зрения составила от 0,8-1,0 с коррекцией, из них: 0,9-1,0 на 41 глазах (31,9%), 0,7-0,8 наблюдалась в 85 глазах (68,1%).

При УНПДР (n=122 глаз) исходная величина средней остроты зрения составила от 0,4-0,6 с коррекцией, из них: 0,5-0,6 наблюдалось на 39 глазах (32,5%), 0,3-0,4 на 83 глазах (67,4%).

В стадии ТНПДР (n=44 глаз) исходная средняя острота зрения составила от 0,08 до 0,2, из них: 0,08-0,09 наблюдалось на 31 глазах (68,8%), 0,1-0,2 наблюдалось на 14 глазах (31,1%).

При ПДР (n=39 глаз) исходная средняя острота зрения ниже 0,07, при этом 0,01-0,04 наблюдалось на 17 глазах (43,6%) и 0,05-0,07 на 22 глазах (56,4%).

Таблица 2.3.

Средние показатели остроты зрения пациентов исследуемых групп

Группы	I группа	II группа	III основная группа (n=331)			
	контроль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
Visus	0,98±0,03	0,87±0,04	0,75±0,03*	0,55±0,02*	0,28±0,04*	0,08±0,03*

Примечание: *-различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$; n–количество пациентов.

По данным авторефрактометрии, проведенной на авторефрактометре РМК-200 (Китай), выявлена гиперметропическая рефракция слабой степени на 37 глазах I группы (22,0%), 42 глазах II группы (19,6%) и 71 глазах III группы (21,4%); в остальных случаях наблюдалась эмметропия. Выявленная степень амметропии, коррегирована, поэтому при описании полученных результатов, приведены данные остроты зрения с максимальной коррекцией.

При исследовании тонометрического внутриглазного давления методом пневмотонометрии HUVITZ HRK-9000A (Корея) у пациентов с СД 2 типа без ДР и при различных стадиях ДР выраженных изменений не выявлено. Уровень средней величины внутриглазного давления в контрольной группе соответствовал $14,81 \pm 0,05$ мм.рт.ст, среди пациентов II группы составлял $14,45 \pm 0,08$ мм.рт.ст., в III группе - $15,56 \pm 0,06$ мм.рт.ст.

Биомикроскопия переднего отдела глаза проводилась при помощи щелевой лампы HUVITZ HS-7000 (Корея). Выявлена патология хрусталика в виде: субкапсулярного помутнения хрусталика в 18,2% случаях (II группа) и в 40,2% случаях (III группа), отсутствие хрусталика наблюдалось среди пациентов

III группы в 6,2% глазах (после экстракции катаракты). При этом выявленная патология хрусталика не влияла на развитие клинических проявлений ДР, а также на эффективность лечения.

Всем больным СД 2 типа выполнялась прямая офтальмоскопия, офтальмобиомикроскопия глазного дна, с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана и асферических линз 60 дптр. на фоне медикаментозного мидриаза для распределения пациентов по группам исследования. Стадии ДР устанавливали согласно Международной классификации ДР и ДМО (IDF - 2017). Исследование глазного дна пациентов с СД 2 типа без ДР характеризуется отсутствием патологических изменений глазного дна.

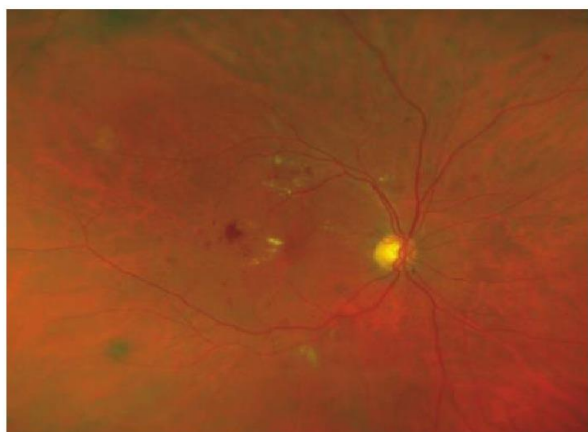


Рис.2.5. Непролиферативная диабетическая ретинопатия

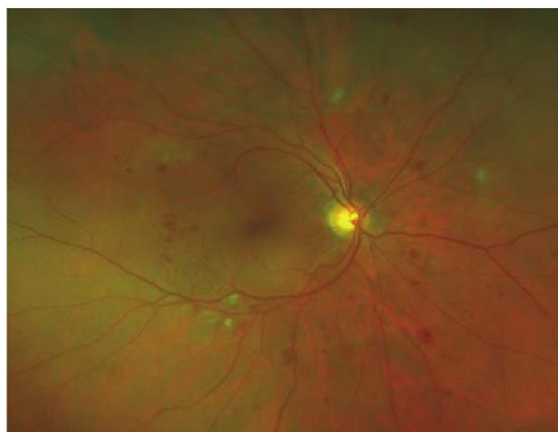


Рис.2.6. Проллиферативная диабетическая ретинопатия

§2.3. Специальные офтальмологические методы исследования

2.3.1. Ультразвуковая офтальмодопплерография

УЗОДГ является одним из наиболее широко используемых и хорошо зарекомендовавших себя методов оценки скорости глазного кровотока в ретробульбарных сосудах. Это неинвазивный, безболезненный метод визуализации с высокой воспроизводимостью процедур. Оценка скорости орбитального кровотока с помощью цветной доплерографии ГА, ЦАС, ЗЦА и ЦВС представляет собой метод, предлагающий большой потенциал для

выявления ранней ретинопатии у пациентов с СД 2 типа (смотрите рисунок 2.7.).



Рис.2.7. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в глазничной артерии

Систолическая скорость ретробульбарного кровотока оценивали с помощью орбитальной доплерографии и сонографии в градациях серого. Цветная доплеровская визуализация глаза выполнялась у всех пациентов двумя опытными сонографистами в масках (КК и АК) с использованием блока цветного доплера и линейного преобразователя 7,5–10 МГц (модель G-60; Siemens, Германия).

Гемодинамические измерения имели коэффициенты внутри- и межсонографической достоверности 0,913 и 0,934 (с использованием коэффициента Каппа). Пациентов обследовали в положении лежа на спине, чтобы избежать какого-либо давления на глаз. На закрытые веки наносили стерильный контактный гель, при этом рука исследователя лежала на краю орбиты, чтобы свести к минимуму давление на глазное яблоко, и были получены изображения потока в оттенках серого и цвета в режиме реального времени [150].

К импульсным доплеровским записям применялась угловая коррекция, чтобы свести к минимуму ошибки в измеренных скоростях. Мы получили измерения максимальной систолической (V_{sist}) и минимальной диастолической (V_{diast}) скорости в ГА, ЦАС, ЗЦА и ЦВС. Мы использовали эти измерения для расчета сосудистого сопротивления (выраженного индексом сосудистого сопротивления и пульсационным индексом) по следующей формуле:

Индекс резистивности (индекс сосудистого сопротивления Пурсело). Определяется как соотношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости и отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения:

$RI = (V_{sist} - V_{diast})/V_{sist}$ и чем выше показатели RI, тем больше периферическое сопротивление сосудистого русла.

Пульсирующий индекс (индекс Гослинга), отношение разности максимальных систолической и диастолической скоростей к средней скорости:

$$PI = (V_{sist} - V_{dias}) / V_{mean}, \text{ где } V_{mean} = 1/3 (V_{sist} - V_{diast}) + V_{diast} \text{ у всех пациентов.}$$

Коэффициент ишемии (КИ), характеризуется соотношением индекса резистентности внутренней сонной артерии к индексу резистентности глазничной артерии, равное 0,86.

Исследование было выполнено на ультразвуковой системе экспертного класса PHILIPS HD 11XE с использованием линейного датчика, при частоте излучения 4 и 8 МГц в непрерывном (или импульсном) режиме. Общее число обследованных – 713 глаз. Кратность исследований составила до лечения, через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после лечения.

2.3.2. Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография

Всем пациентам проведено ОКТ и ОКТ-А исследование с помощью оптического когерентного томографа REVO FC (OptopolTechnology, Польша) с модулем ангиографии с зоной сканирования 6×6 мм.

Проведены исследования методом ОКТ, при котором определяли центральную толщину сетчатки (ЦТС) область фовеа. В I контрольной группе

средние показатели ЦТС составили $247,9 \pm 23,2$, у пациентов II группы с СД 2 типа с отсутствием клинических признаков ДР средняя величина ЦТС составила $268,0 \pm 26,1$ мкм, среди пациентов с ЛНПДР - $282,3 \pm 22,5$ мкм, с УНПДР - $304,5 \pm 28,7$ мкм, с ТНПДР - $332,6 \pm 34,2$ мкм и ПДР - $389,8 \pm 43,3$ мкм.

ОКТ-А — это новый неинвазивный метод ангиографии, основанный на технологии ОКТ, который можно проводить без расширения зрачка. Он обеспечивает изображения капиллярных сплетений сетчатки и хориокапилляров с высоким разрешением без использования контраста неинвазивным методом

Оценивалась плотность капиллярной сети поверхностного (SCP) и глубокого (DCP) сосудистых сплетений в 9 сегментах, соответствующих алгоритму сегментации при ОКТ, где область фовеа устанавливалась автоматически исходя из соответствующих данных ОКТ.

Сосудистая плотность (VD) определялась как общая площадь перфузируемой сосудистой сети на единицу площади зоны измерения. Использовалось программное обеспечение для картирования плотности сосудов микроциркуляторного русла, выраженную в процентах, ФАЗ - в мм^2 .

Использование данных ОКТ-А позволило визуализировать карты плотности перфузии и среднюю плотность перфузии. ОКТ-А дало возможность визуализировать изменения при ДР, такие как микроаневризмы, области без перфузии, IRMA или NV, некапиллярные зоны перфузии, движущиеся эритроциты. Выполнение последовательных В-сканов в одном и том же месте сетчатки показывало наличие движения по кровеносным сосудам. Изменение контраста во времени указывало на расположение сосудов и движение по ним эритроцитов. Изменения впоследствии обрабатывались с помощью различных компьютерных алгоритмов. Эта технология позволяла получать изображения ОКТ-А с большой точностью, поскольку она основана на дифференциальном анализе изменений В-скана, связанных с микродвижениями эритроцитов и высокой последовательной скоростью изображений устройств.

Карты, созданные с помощью ОКТ-А, представляли собой представление васкуляризации сетчатки в определенной интересующей области, в данном случае в макулярной области, и в соответствии с различными анатомическими профилями сегментации.

Введение алгоритмов ОКТ-А с проекционным разрешением и трехмерной визуализацией повысило качество глубины изображений. ОКТ-А позволило сегментировать сетчатку на различные сосудистые и несосудистые слои: поверхностного (SCP), промежуточного (ICP), глубокого сосудистого сплетений (DCP), наружную и внутреннюю сетчатку. Углубленное разрешение позволило визуализировать аневризматические расширения в сплетениях, аваскулярные области или области с низкой перфузией, ретинальную неоваскуляризацию или интравитреальные шунты, сосудистые структуры в сосудистой оболочке.

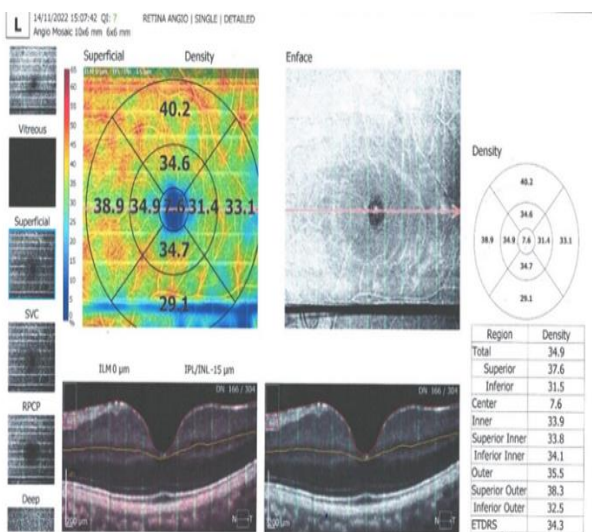


Рис.2.8. Протокол анализа сосудистой плотности SCP макулярной зоны по данным ОКТ-А пациента с умеренной НПДР

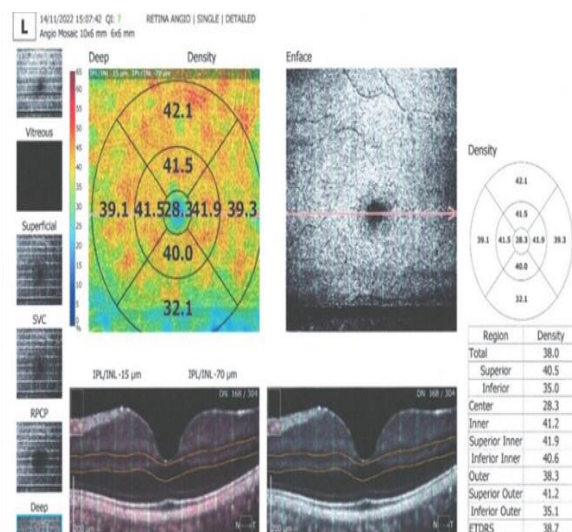


Рис.2.9. Протокол анализа сосудистой плотности DCP макулярной зоны по данным ОКТ-А пациента с умеренной НПДР

ОКТ-А дало изображение без красителей, полезное для выявления ангиографических признаков ДР и изменений в капиллярной сети на

макулярном уровне еще до начала заболевания. В дополнение к этим качественным характеристикам ОКТ-А дала возможность обеспечить количественный анализ плотности и потока кровеносных сосудов сетчатки в каждом слое (смотрите рисунок 2.8., 2.9).

Таким образом, ОКТ-А следует регулярно использовать при клинической оценке пациентов с ДР и макулопатией. ОКТ-А полезна для определения областей капиллярной неперфузии и демонстрации выпадения капилляров, особенно в глубоких капиллярных сплетениях, что позволяет избежать необходимости проведения флюоресцентной ангиографии. Исследование ОКТ-А было выполнено в частной клинике «SAIF OPTIMA», директором клиники Салиевым И.Ф. Кратность исследований составила до лечения, через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после лечения.

§2.4. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования: общеклинические, биохимические и иммуноферментные методы исследования крови проводились в клинко-биохимической лаборатории Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Общеклинические и биохимические методы исследования крови включали в себя общий анализ крови, мочи, определение сахара крови натощак, гликемического профиля, электролитов, липидного спектра, коагулограммы, мочевины, креатинина, глюкозы, HbA1c, наличие макроальбуминурии.

Кроме того, нами проведены иммуноферментные исследования СК и СЖ, а именно исследование биомаркеров BDNF и VEGF у пациентов с СД 2 типа, различной степени тяжести.

Биомаркеры ДР в системном кровотоке или местных тканях могут быть индикатором патологических процессов, связанных с ДР, исходя из их роли в ее развитии. Их можно измерить в крови, стекловидном теле, сетчатке, а в последнее время и в слезе. Преимуществом определения биомаркеров в крови является доступность и больший объем образца, рутинные процедуры сбора и

стандартизированные методы анализа, а также возможность повторного анализа [114; с.65-70].

Некоторые клинические и биохимические биомаркеры, такие как гликемия, уровень HbA1c, артериальное давление, концентрация липидов в крови и результаты ОКТ, обычно используются в качестве биомаркеров при мониторинге пациентов с диабетом.

2.4.1. Биомаркеры диабетической ретинопатии нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и сосудистого фактора роста (VEGF) в сыворотке крови и слезной жидкости

Исследование биомаркеров было выполнено в многопрофильной клинике ТМА заведующей центральной клинико-диагностической лабораторией многопрофильной клиники ТМА, к.м.н. Жумановой Н.А. Кратность исследований составила до лечения, через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после лечения.

Стандартный протокол, поставляемый с набором, был использован для приготовления реагентов в наборе. Для определения нейротрофических факторов в сыворотке использовали периферическую кровь, взятую натошак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 7 мл. Для получения сыворотки образцы крови центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 15 мин, затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже -200С и хранили от 1 до 3-х месяцев. Непосредственно перед анализом все исследуемые образцы прогревали при комнатной температуре. Концентрацию BDNF в образце сыворотки рассчитывали на основе стандартной кривой.

Для определения нейротрофических факторов в СЖ забор СЖ проводили в положении пациента сидя, после вдыхания паров нашатырного спирта проводили забор СЖ в количестве 100 мкл из нижнего конъюнктивального свода стерильной микропипеткой и помещали в пробирки «Eppendorf». Замораживали СЖ при температуре -20°С и хранили от 1 до 3-х месяцев, размораживали при комнатной температуре

непосредственно перед тестированием, центрифугировали 10 минут со скоростью 4000 об/мин и определяли уровень BDNF (пг/мл).

Нейротрофический фактор мозга BDNF. Производителем лабораторного теста ИФА-БЕСТ установлены нормальные значения для BDNF – от 0,08 до 20 пг/мл.

В нашей группе контроля его средние значения в СК были в пределах $25,6 \pm 1,33$ пг/мл при диапазоне от 19,3 до 37,2 пг/мл и в СЖ $113,2 \pm 27,8$ пг/мл в диапазоне значений от 110,7 до 115,4 пг/мл, что соответствует данным литературы (уровень BDNF в СЖ в среднем составляет $100,8 \pm 23,3$, $P = 0,001$).

Сосудистый фактор роста VEGF. По данным литературы нормальные значения VEGF в сыворотке крови составляют от 27 до 870 пг/мл. В результате проведенного мета-анализа (C.Rut, F.MacCabhanh, 2019) нормальные диапазоны VEGF составляли 62–707 пг/мл для сыворотки и 0–115 пг/мл для плазмы. Наборы VEGF-ИФА-БЕСТ имеют свою чувствительность определения данного фактора и для VEGF диапазон измерений составляет 0–2000 пг/мл (мЕд/мл), т.е. данный тест может определить концентрации в вышеуказанном диапазоне.

В нашей группе контроля его средние параметры для СК составляли $100,4 \pm 9,6$ пг/мл от 90,0 до 135,6 пг/мл и для СЖ средние значения были $215,6 \pm 12,5$ при диапазоне определения от 150 до 220 пг/мл.

§2.5. Интегральная оценка факторов риска

Интегральная оценка факторов риска проводилась при помощи метода нормированных интенсивных показателей (НИП), основанная на вероятностном методе Байеса.

В основу построения прогностической шкалы положен дискриминантный анализ, позволяющий дифференцированно оценивать наиболее значимый клинический признак по отношению к рассматриваемому состоянию - возникновению или не возникновению ДР.

Прогностическая шкала строилась на выделении комплекса наиболее значимых начальных проявлений ДР по отношению к прогнозируемому

явлению, в нашем случае ДР, развившемся в 3-летнем периоде проспективного наблюдения.

Вычисление показателя относительного риска (ОР) проводили путем деления максимального по уровню интенсивности показателя к минимальному.

Нормирующий интенсивный показатель (НИП), вычислялся по формуле:

$$\text{НИП} = r/M,$$

где r - интенсивный показатель в данной градации на 100 обследованных, M - показатель в исследуемом контингенте - «нормирующий показатель».

Влияние каждого фактора на возникновение ДР, определялось на основании определения интегральной оценки (ИО), т.е. прогностического коэффициента (X), который рассчитывался по следующей формуле:

$$X = \text{НИП} \times \text{ОР},$$

путем умножения нормирующего интенсивного показателя на показатель относительного риска

§2.6. Методы статистической обработки

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6. Вычислялись средняя арифметическая (M), стандартное отклонение среднеарифметической или ошибка средней арифметической из всех n повторностей (m). Достоверность различий в уровне между группами вычислялась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов с целью оценки достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Как известно, особенностью кровоснабжения макулярной зоны является огибание макулы верхними и нижними темпоральными ветвями центральной артерии сетчатки, которые отдают к ней тонкие ветви, доходящие только до границы макулярной зоны образуя капиллярное сплетение в окружности желтого пятна.

- В области центральной ямки желтого пятна имеется аваскулярная зона диаметром около 0,4 мм;
- Фовеальная зона получает питание из хориокапиллярного слоя;
- Ретинальные капилляры заканчиваются, не достигая зубчатой линии –аваскулярная зона;
- **Поверхностное:**
 - ✓ располагается в слое нервных волокон;
 - ✓ более выражено в темпоральной половине сетчатки;
- **Глубокое:**
 - ✓ Локализуется между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями;
 - ✓ Имеет большую плотность;
 - ✓ Оба сплетения анастомозируют

По-видимому, это может быть вызвано тем, что поверхностное капиллярное сплетение напрямую соединено с ретинальными артериолами, которые характеризуются высоким перфузионным давлением и оксигенацией, а значит и остается более стойким к внешним воздействиям [21; с.69-72].

§3.1. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции сетчатки методом оптической когерентной томографии-ангиографии пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии со здоровыми лицами

3.1.1. Исследование параметров фовеальной аваскулярной зоны

В нашем исследовании по ОКТ-А анализировались параметры фовеальной аваскулярной зоны сетчатки (ФАЗ): площадь ФАЗ, периметр ФАЗ, индекс циркулярности; оценивалась плотность перифовеальной капиллярной сети поверхностного и глубокого сосудистого сплетений, а также сосудистая плотность (VD) капиллярной сети поверхностного (SCP) и глубокого (DCP) сосудистых сплетений в 9 сегментах, соответствующих алгоритму сегментации при ОКТ, где область фовеа устанавливалась автоматически, с зоной сканирования 6х6 мм.

Таблица 3.1

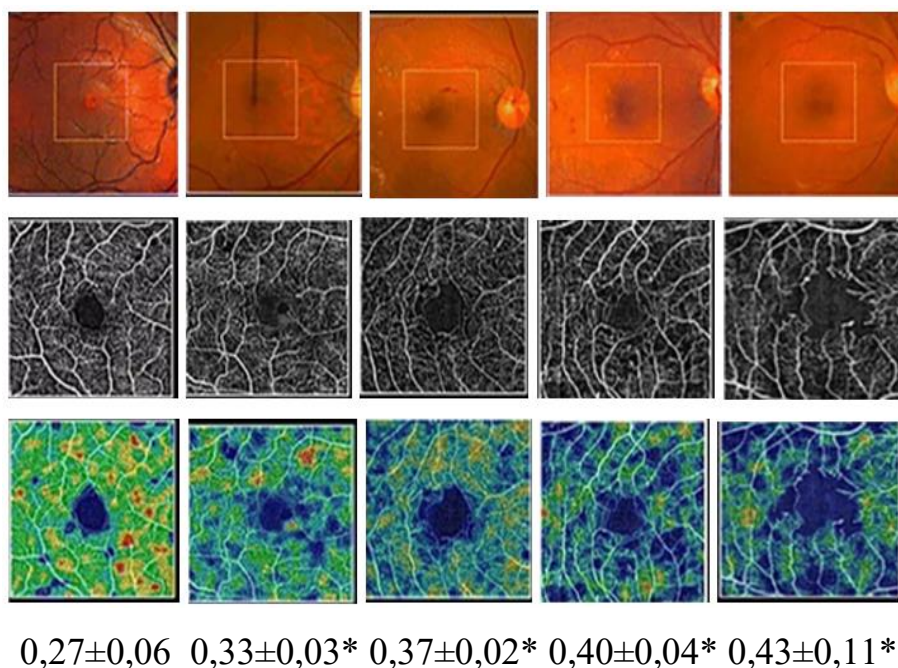
Параметры фовеальной аваскулярной зоны у пациентов СД и на разных стадиях ДР, (мм²)

Показатели	I группа	II группа	III основная группа (n=331)			
	Контроль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
Площадь ФАЗ, мм ² 6х6мм	0,27±0,06	0,33±0,03*	0,37±0,02*	0,40±0,04*	0,43±0,11*	0,45±0,08*
Периметр ФАЗ 6х6мм	2,27±0,44	2,66±0,51*	2,98±0,88*	3,22±0,79*	3,78±1,25*	4,12±1,72*
IC ФАЗ 6х6мм	1,33±0,06	1,39±0,33*	1,42±0,25*	1,53±0,16*	1,65±0,25*	1,75±0,33*

Примечание: *-различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$; n–количество пациентов; IC - индекс циркулярности ФАЗ

VD определялась как общая площадь перфузируемой сосудистой сети на единицу площади зоны измерения. Использовалось программное обеспечение для картирования плотности сосудов микроциркуляторного русла, выраженную в процентах, ФАЗ-в мм² (смотрите Таблицу 3.1.).

У пациентов СД 2 типа без ДР наблюдалось достоверное расширение площади ФАЗ в 1,2 раза от $0,27 \pm 0,06$ мм² до $0,33 \pm 0,03$ мм² по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). В то время как в III группе пациентов с ДР наблюдалась тенденция к увеличению показателя площади ФАЗ в зависимости от тяжести заболевания: $0,37 \pm 0,02$ мм², $0,40 \pm 0,04$ мм², $0,43 \pm 0,09$ мм² и $0,45 \pm 0,07$ мм² при ЛНПДР, УНПДР и ТНПДР и ПДР соответственно ($p < 0,001$) на 1,6 раза (смотрите рисунок 3.1.).



Примечание: * - различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$

Рис. 3.1. Параметры площади фовеальной аваскулярной зоны у больных СД 2 типа и на разных стадиях ДР, (мм²)

Таким образом, площадь ФАЗ при СД без ДР была на 22%, при ЛНПДР – на 24%, при УНПДР – на 28%, при ТНПДР - на 56% и при ПДР – на 66% выше контрольных значений. На основании проведенных исследований выявленная положительная корреляционная связь между площадью ФАЗ и

тяжестью ДР ($p < 0,001$) может указывать на увеличение неперфузии и служить биомаркером тяжести ДР и визуального прогноза.

При исследовании средней величины периметра ФАЗ отмечалось недостоверное увеличение параметров у пациентов II группы в 1,1 раза ($2,66 \pm 0,51$ мм) по сравнению с I контрольной группой $2,27 \pm 0,44$ мм. В то время как в III группе пациентов с ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР и ПДР отмечалось увеличение средней величины периметра ФАЗ $2,98 \pm 0,88$ мм², $3,22 \pm 0,79$ мм², $3,78 \pm 1,25$ мм² и $4,12 \pm 1,72$ мм² ($p < 0,001$) в 1,8 раза (смотрите таблицу 3.1.).

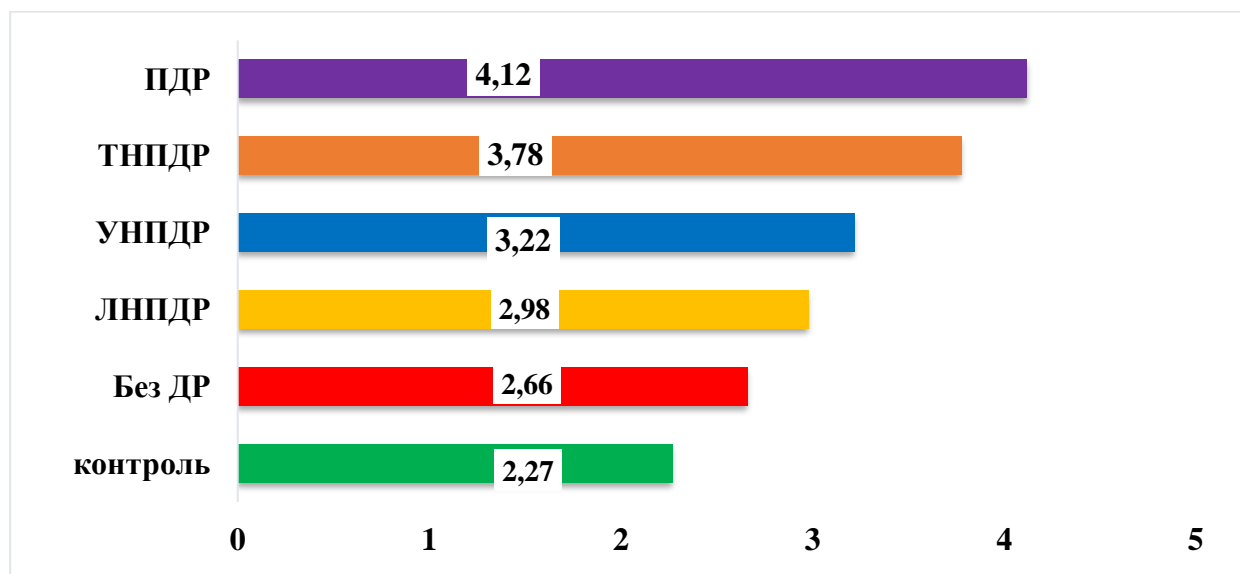


Рис.3.2. Параметры периметра фовеальной аваскулярной зоны у пациентов СД 2 типа и на разных стадиях ДР, (мм²)

Таким образом, периметр ФАЗ при СД без ДР был на 17%, при ЛНПДР – на 31,2%, при УНПДР – на 41,8%, при ТНПДР - на 66,5%, при ПДР – на 81,5% выше контрольных значений (смотрите рисунок 3.2.).

При оценке параметров ФАЗ методом ОКТ-А выявлено недостоверное увеличение показателя индекса циркулярности в группе без признаков ДР $1,39 \pm 0,33$ мм², который в 1,0 раза выше, чем в контрольной группе $1,33 \pm 0,06$ мм², ($p < 0,001$).

Среди пациентов с ДР индекс циркулярности ФАЗ имеет тенденцию к увеличению показателей в 1,5 раза в зависимости от тяжести заболевания $1,42 \pm 0,25$ мм², $1,53 \pm 0,16$ мм², $1,65 \pm 0,25$ мм² и $1,75 \pm 0,33$ мм² в группе ЛНПДР,

УНПДР и ТНПДР и группе ПДР соответственно ($p < 0,001$) (смотрите рисунок 3.3).

Таким образом, индекс циркулярности ФАЗ при СД без ДР была на 4,5%, при ЛНПДР – на 6,7%, при УНПДР – на 15,0%, при ТНПДР - на 24,0% и при ПДР – на 31,5% выше контрольных значений.

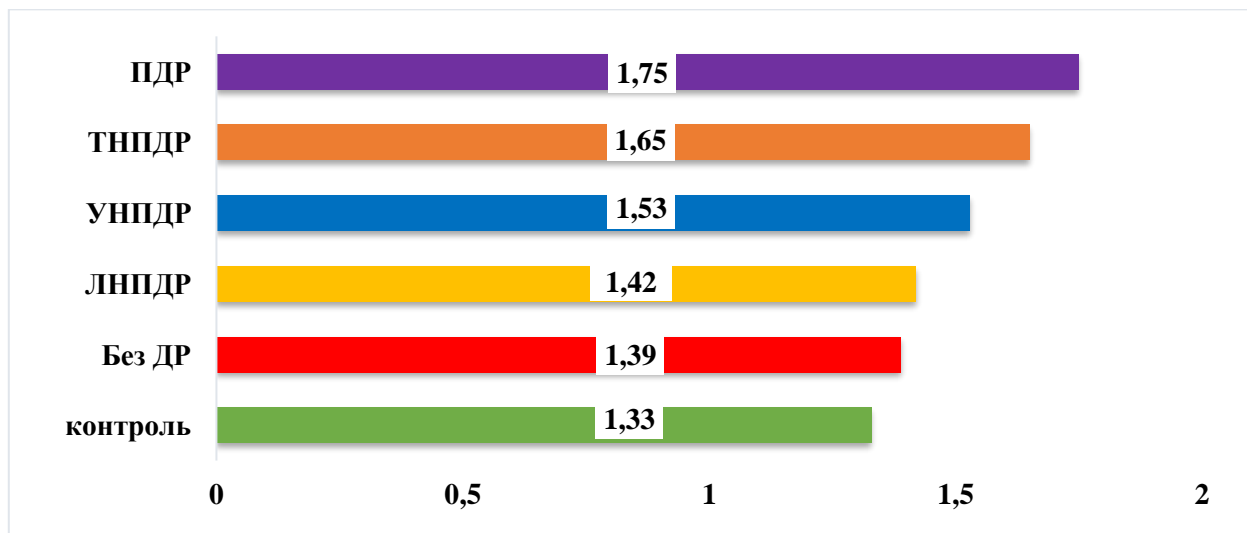


Рис.3.3. Параметры индекса циркулярности фовеальной аваскулярной зоны бхб мм у пациентов СД и на разных стадиях ДР, (мм²)

При качественной оценке ФАЗ – наблюдалась разорванность перифовеального сосудистого кольца, несимметричность её формы, вследствие разрывов капиллярных сплетений, потеря целостности кровеносных сосудов, обеднение сосудистого рисунка и появление ишемических зон в фовеа.

Таким образом, результаты ОКТ-А исследования параметров ФАЗ свидетельствуют, что наиболее чувствительным параметром ФАЗ является ее площадь, которая еще на доклинической стадии изменяет свою форму и увеличивается в 1,2 раза.

В результате проведенных исследований установлены определенные пороговые значения ФАЗ, характерные для различных групп пациентов с различными стадиями заболевания, на основании которых установлены различные степени риска прогрессирования ДР: низкий, средний и высокий (смотрите Таблицу 3.2.).

Таблица 3.2.

Пороговые значения параметров фовеальной аваскулярной зоны

Показатели	Низкий риск прогрессирования	Средний риск прогрессирования	Высокий риск прогрессирования
Площадь ФАЗ	0,22-0,36	0,37-0,41	0,42-0,53
ФАЗ периметр	2,00-2,90	2,91-3,65	3,66-4,25
ИС ФАЗ	1,25-1,55	1,56-1,66	1,67-1,85

Увеличение пороговых значений площади ФАЗ > от 0,42 до 0,53мм², периметра ФАЗ > от 3,66 до 4,25 мм² и индекса циркулярности > от 1,67 до 1,85 свидетельствует о высоком риске развития ПДР.

3.1.2. Оценка плотности перифовеальных сосудов поверхностного и глубокого сплетений

Для проведения ОКТ-А исследования выбран протокол сканирования 6×6 мм, так как он охватывает всю анатомическую область макулы. При исследовании с помощью ОКТ-А мы изучали перифовеальную плотность поверхностных и глубоких сосудов у больных СД 2 типа без ДР и на разных стадиях ДР. После проведенного анализа показателей плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного и глубокого сплетений выявлено значительное снижение плотности кровотока как у пациентов без ДР, так и у пациентов с ДР ($p < 0,001$), что указывает на нарушение микроциркуляции ФАЗ и его влияние на прогрессирование патологического процесса.

В нашем исследовании снижение плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного капиллярного сплетения наблюдалось у пациентов с УНПДР и ТНПДР ($p < 0,005$) и у пациентов с ПДР по сравнению с нормальным контролем ($p < 0,005$).

Таблица 3.3.

**Показатели плотности перифовеальных сосудов поверхностного и
глубокого сплетения**

ОСТ -А	І группа	ІІ группа	ІІІ основная группа (n=331)			
	контроль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
SCP- VD	42,27±3,15	41,25±3,20	39,8±3,68	32,10±3,45*	28,72±2,74*	25,45±2,70*
DCP- VD	55,72±4,36	51,97±4,15*	48,66±4,42*	39,2±3,05*	36,74±3,55*	28,23±2,35*

Примечание: SCP-VD: плотность перифовеальных сосудов поверхностного капиллярного сплетения; DCP-VD: плотность перифовеальных сосудов глубокого капиллярного сплетения

Анализ плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного капиллярного сплетения свидетельствует о снижении этого показателя в подгруппе пациентов с СД 2 типа без признаков ДР на 2,5% (41,25%±3,20) по сравнению с контрольной группой 42,27%±3,15 (смотрите Таблицу 3.3).

В то время, как среди пациентов с ДР выявлено снижение показателей в зависимости от тяжести заболевания при ЛНПДР на 5,8% (39,8% ± 3,68), при УНПДР - этот показатель снижен на 24,8% (32,10% ± 3,45), при ТНПДР на 32,1% (28,72% ± 2,74), а при ПДР на 39,8% (25,45% ± 2,70), что в 1,6 раза ниже контрольных значений ($p < 0,005$) (смотрите рисунок 3.4.).

Результаты исследования плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого капиллярного сплетения свидетельствует о снижении этого показателя во II группе пациентов с СД 2 типа без признаков ДР на 7% (51,97±4,15) по сравнению с I контрольной группой 55,72±4,36.

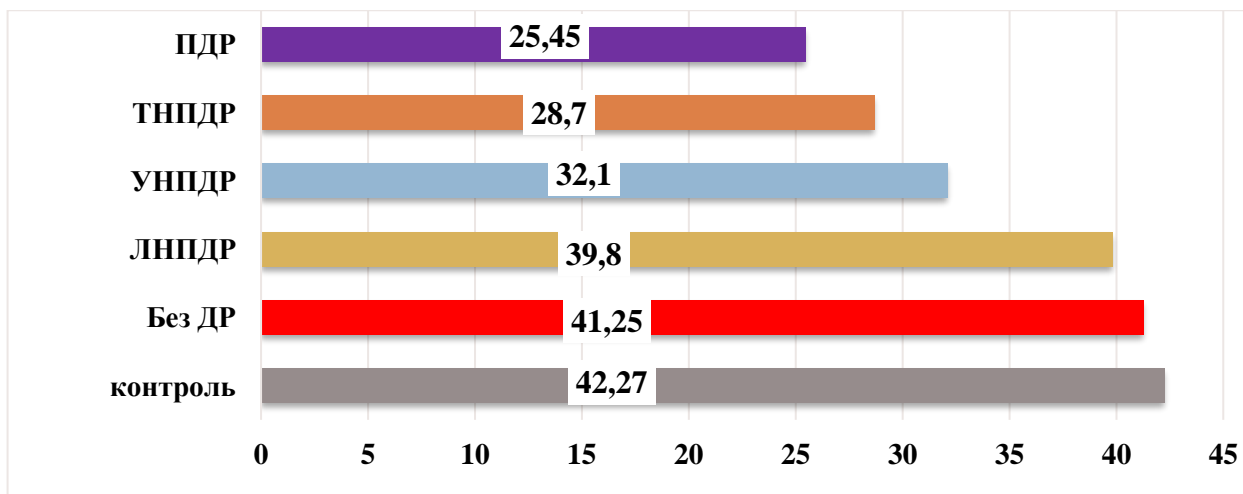


Рис.3.4. Показатель плотности перифовеальных сосудов поверхностного сосудистого сплетения пациентов сравниваемых групп

Среди пациентов III группы с ДР – отмечается снижение показателей при ЛНПДР на 12,6% ($48,66\% \pm 4,42$), при УНПДР - этот показатель снижен на 29,6% ($39,2\% \pm 3,05$), при ТНПДР на 34 % ($36,74\% \pm 3,55$), при ПДР на 49,3% ($28,23 \pm 2,35$), что в 2,0 раза ниже группы контроля (смотрите рисунок 3.5.).

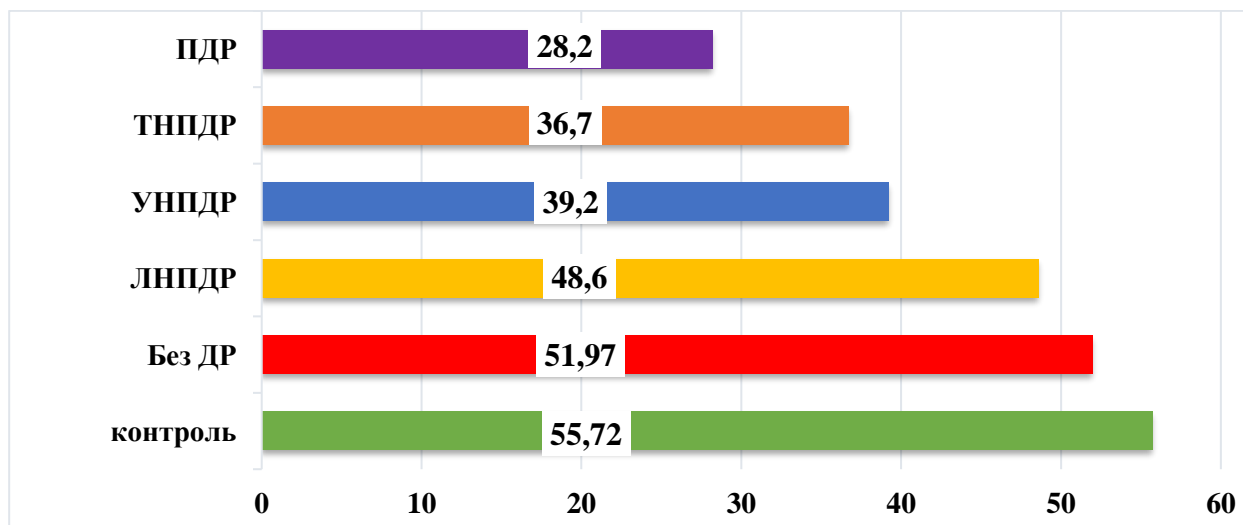


Рис.3.5. Показатель плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетения пациентов сравниваемых групп

При сравнительном анализе показателей плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного и глубокого сплетений выявлено значительное на 7% снижение плотности кровотока глубокого сосудистого сплетения ($p < 0,001$) раньше уже в стадии СД 2 типа без ДР. В то время, как снижение плотности перифовеальных сосудов поверхностного капиллярного сплетения наблюдалось у пациентов со стадии УНПДР ($p < 0,001$).

В целом, мы обнаружили увеличение площади ФАЗ при увеличении тяжести заболевания, а также снижение плотности перифовеальных поверхностных и глубоких сосудов на разных стадиях ДР.

В глубоком сплетении снижение плотности перифовеальных сосудов имело место раньше, проявляясь у пациентов с СД 2 типа без ДР, по сравнению с поверхностным сплетением, где оно начиналось с умеренной и тяжелой НПДР и было более выраженным при ПДР. Это подтверждает мнение об относительно первичном вовлечении глубокого сосудистого сплетения при других сосудистых заболеваниях сетчатки [14; с.210-215].

В результате проведенных исследований выявлены определенные пороговые значения перифовеальной зоны, характерные для различных групп пациентов с различными стадиями заболевания, на основании которых установлена степень риска возникновения и прогрессирования ДР (смотрите Таблицу 3.4.).

Таблица 3.4.

Пороговые значения параметров перифовеальной зоны поверхностного и глубокого сплетений

Показатели	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Perifovea SCP- VD	50,0-33,0	49,9-26,0	25,9-21,0
Perifovea DCP- VD	70,0-44,0	43,9-38,0	37,9-25,0

Снижение пороговых значений Perifovea SCP-VD ниже 25,9%-21,0 % и Perifovea DCP-VD ниже 37,9%-25,0 % свидетельствует о развитии ПДР.

По результатам наших исследований можно сделать вывод, что количественная оценка (определение площади ФАЗ) информативна в динамическом обследовании пациентов, позволяет оценить стабилизацию или прогрессирование ишемических изменений в макулярной зоне. Полученные данные показывают, что наиболее ранним маркером изменений микроциркуляторного русла сетчатки при СД являются качественные и количественные изменения в ФАЗ, а также снижение плотности капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения, которые выявляются еще на доклинических стадиях развития ДР и увеличиваются по мере прогрессирования заболевания.

3.1.3. Результаты сегментарного исследования плотности капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения

В результате проведенных сегментарных исследований плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного сосудистого сплетения в режиме AngioRetina с площадью сканирования 6х6 мм выявлено, что в секторе Perifovea Superior hemi во II группе пациентов с СД 2 типа без ДР регистрировалось снижение этого показателя в среднем на 0,9% ($41,09 \pm 3,20$).

В III группе с ДР в секторе Perifovea Superior hemi отмечалось снижение плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного сосудистого сплетения при СД 2 типа без ДР 0,8%, при ЛНПДР на 2,1% ($40,98 \pm 3,05$), при УНПДР на 16,5% ($35,78 \pm 2,45$), при ТНПДР на 26,1% ($31,68 \pm 2,74$) и при ПДР на 36,2% ($27,39 \pm 2,70$), по сравнению с контрольной группой (смотрите Таблицу 3.5.).

На основании полученных результатов исследований плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного сосудистого сплетения в секторе Perifovea Inferior hemi выявлена тенденция снижения параметров во II группе при СД 2 типа без ДР на 2,1%, в III группе пациентов с ДР при ЛНПДР на 6,0% ($39,6\% \pm 2,45$), при УНПДР - этот показатель снижен на 19,6% ($34,02\% \pm 2,75$), при ТНПДР на 28,7% ($30,14\% \pm 2,72$), а при ПДР на 38,5% ($26,01\% \pm 1,74$), ниже контрольных значений, что соответствовало тяжести ДР.

В других секторах отмечалось такая же тенденция равномерного снижения плотности кровотока по всем сегментам по степени тяжести ДР, но менее выражено.

В результате сегментарных исследований плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного сосудистого сплетения в секторе Perifovea Inferior hemi выявлено статистически недостоверное снижение плотности кровотока перифовеальных сосудов в группе пациентов с СД 2 типа без ДР в среднем на 1,0%.

В связи с чем, ОКТ-А исследования плотности кровотока в секторе Perifovea Superior hemi и Perifovea Inferior hemi поверхностного сосудистого сплетения не были включены в перечень диагностических исследований в ранней диагностике ДР.

Таблица 3.5

Плотность кровотока в макулярной зоне у пациентов на разных стадиях ДР в поверхностном сосудистом сплетении

Показатель	I группа	II группа	III группа, n=331			
	контроль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
Perifovea Superior hemi	42,26±3,15	41,9±3,20	40,98±3,05	35,78±2,45*	31,68±2,74*	27,39±2,70*
Perifovea Inferior hemi	42,15±3,48	41,2±1,67*	39,6±2,45*	34,02±2,75*	30,14±2,72*	26,01±1,74*
Total	43,01±4,25	42,07±3,15*	41,2±3,25*	35,6±3,12*	31,4±3,67*	27,5±3,15*
Superior	42,57±3,23*	42,1±3,22	41,7±3,26*	36,18±3,59	31,5±3,16*	27,2±2,76*
Inferior	42,36±3,13*	42,1±3,38	41,7±3,46	37,7±3,77*	30,85±3,25*	26,01±3,36*
Central sector	5,21±3,34*	20,9±3,26	22,4±3,17*	25,1±3,33*	29,8±2,78*	31,6±3,37*
Inner Macula	42,2±3,28*	42,0±3,27	41,5±3,63*	34,6±3,88*	32,9±3,15*	31,6±3,34*
Superior Inner	42,1±3,55*	41,4±3,35	40,8±3,34*	35,2±3,56*	31,33±3,66*	27,0±2,34*
Inferior Inner	42,6±3,35*	42,2±3,33	41,6±3,75*	36,2±3,75*	30,4±3,25*	26,5±3,23*
Outer Macula	42,7±3,15	41,8±3,28	40,86±3,56	36,9±3,85*	34,5±3,33*	31,2±3,23*
Superior Outer	42,8±3,23	42,3±3,45	41,1±3,23*	37,2±3,45*	31,2±3,77*	27,3±2,36*
Inferior Outer	41,0±3,17	40,4±3,23	39,4±3,55*	37,8±3,23*	30,2±3,26*	26,2±3,35*
ETDRS	42,9±3,15	42,1±3,25	40,82±3,15	36,2±3,55*	33,4±3,17*	31,8±3,15*

Примечание: процентное отношение снижения плотности кровотока в данной группе по отношению к группе контроля;

** - различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$; n – количество пациентов*

3.1.4. Результаты сегментарного исследования плотности капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения

В результате исследований плотности кровотока капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения по сегментам (смотрите таблицу 3.6) также выявлены статистически значимые различия во всех исследуемых зонах между основной и контрольными группами.

При изучении плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетения в секторе *Perifovea Superior hemi* среди пациентов II группы отмечалось снижение параметров на 3,2%, в сравнении с контролем. В III группе с ДР в секторе *Perifovea Superior hemi* отмечалось снижение плотности кровотока перифовеальных сосудов при легкой НПДР на 12,7,1% $48,6 \pm 3,41$, при умеренной НПДР на 24,0% $42,3 \pm 3,74$, при тяжелой НПДР на 28,7% $39,7 \pm 3,72$ и при ПДР 34,5% $36,5 \pm 2,74$.

При сравнительном анализе показателей капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения по секторам обращает на себя внимание тот факт, что максимальные снижение параметров плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетения наблюдается в нижнем секторе *Perifovea Inferior hemi* во II группе пациентов с СД 2 типа без ДР на 7,0% ($50,7 \pm 3,41$), в III группе пациентов с СД 2 типа с ЛНПДР на 20,0% ($43,6 \pm 3,64$), при УНПДР - этот показатель снижен на 28,1% ($39,2 \pm 3,20$), при ТНПДР - на 31,8% ($37,1 \pm 2,72$), а при ПДР - на 37,5% ($34,0 \pm 2,55$) ниже контрольных значений.

Тогда как в других секторах снижение было менее выраженным и составляло 1-3% (смотрите рисунок 3.6.).

Таблица 3.6

Плотность кровотока в макулярной зоне среди пациентов без ДР и ДР на разных стадиях ДР глубокое сплетение

	I группа	II группа	III группа (n=174)			
	контроль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
Perifovea Superiorhemi	55,73±4,66	53,9±±3,65	48,6±3,41	42,3±3,74	39,7±3,72	36,5±2,74
Perifovea Inferior hemi	54,4±4,69	50,7±3,41*	43,6±3,64*	39,2±3,20*	37,1±2,72*	34,0±2,55*
Total	55,6±4,66	51,4±4,15*	48,3±5,75*	38,7±4,23*	38,4±3,67*	32,6±1,15*
Superior	55,9±4,25*	52,4±4,22	48,2±4,15	41,0±4,45*	40,0±4,16*	31,9±0,76*
Inferior	55,6±4,31*	50,4±4,38*	47,2±4,23*	37,3±3,75*	35,8±3,25*	33,6±0,36*
Central sector	36,4±3,23*	33,3±3,26	48,5±4,37*	31,5±3,55*	29,9±3,78*	26,5±0,37*
Inner Macula	53,9±4,56*	52,9±4,27	48,8±4,25*	39,2±3,37*	38,5±3,15*	32,6±0,34*
Superior Inner	55,8±4,45*	53,6±4,35	48,4±4,15*	41,8±4,15*	37,5±3,66*	33,6±0,23*
Inferior Inner	55,6±4,69*	53,4±4,33*	47,9±4,36*	39,3±3,28*	36,6±3,25*	31,5±0,34*
Outer Macula	54,7±4,31	52,0±4,28	48,7±4,32	38,9±3,77*	35,3±3,33*	32,2±0,23*
Superior Outer	55,8±4,53	53,2±4,45	48,2±4,26*	41,5±4,29*	40,8±3,77*	32,9±0,35*
Inferior Outer	54,3±4,44	51,1±3,23*	47,7±2,55*	37,0±3,66*	36,3±3,26*	31,6±0,36*
ETDRS	55,2±4,35	51,9±3,25	48,7±2,15	38,9±3,35*	38,6±3,17*	32,1±0,15*

Примечание: процентное отношение снижения плотности кровотока в данной группе по отношению к группе контроля; * - различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$; n – количество пациентов

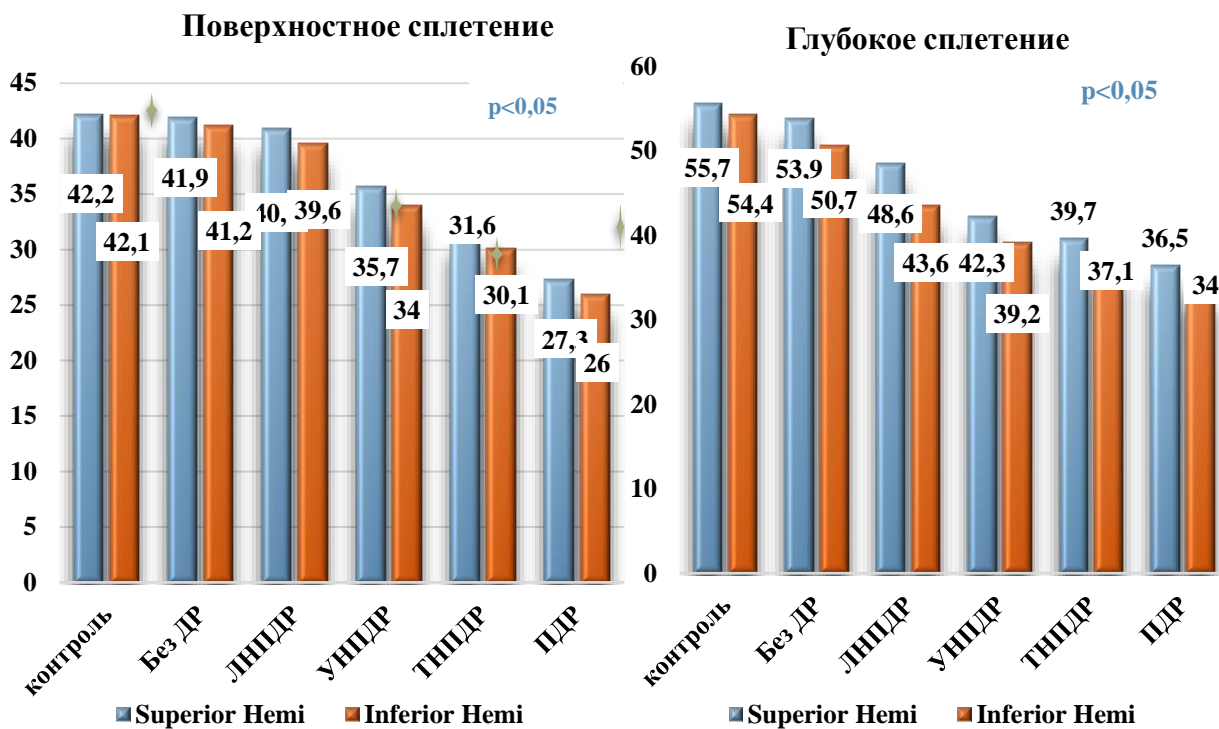


Рис.3.6. Показатели плотности кровотока поверхностного и глубокого сосудистого сплетений в зоне SUPERIOR и INFERIOR HEMI у пациентов сравниваемых групп исследования

В результате проведенных исследований выявлены определенные пороговые значения зоны нижней и верхней гемисферы перифовеальной зоны, характерные для различных групп пациентов с различными стадиями заболевания, на основании которых установлена высокая степень риска прогрессирования ДР (смотрите Таблицу 3.7).

Таблица 3.7

Пороговые значения параметров плотности кровотока нижней гемисферы перифовеальной зоны поверхностного и глубокого сплетений

Показатели	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Inferior Hemi SCP	43,0 - 38,0	37,9 - 32,0	31,9 - 22,0
Inferior Hemi DCP	60,0 - 45,0	44,9 - 37,0	37,9 - 31,0

На основании проведенных исследований было сделано заключение, что снижение пороговых параметров Perifovea Inferior Hemi DCP от 37,9 % до 31,0 %, показателей плотности капиллярной сети для Perifovea в DCP от 37,9 % до

25,0% и увеличение пороговых значений площади ФАЗ от 0,42 до 0,53 мм² свидетельствует о высоком риске прогрессирования и переходе в ПДР.

§3.2. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции сетчатки методом УЗОДГ у пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии со здоровыми лицами

Изучение параметров доплерографических показателей глазного яблока позволило выявить снижение исходных значений вследствие нарушения его кровоснабжения, что в свою очередь подтверждает мнение ряда авторов о влиянии гемодинамического фактора в патогенезе ДР.

Проведена оценка систолической скорости кровотока (V_{sist}), индекса сопротивления (RI) в следующих артериях: ГА, ЦАС, ЗКЦА и коэффициента ишемии (КИ).

Как видно из таблицы 3.8, исходные значения V_{sist} ГА были значительно выше в III группе пациентов с ЛНПДР на 19,5% ($34,2 \pm 2,47$ см/сек), с УНПДР на 25,1% ($31,8 \pm 1,95$ см/сек), ТНПДР на 33,1% ($28,4 \pm 2,49$ см/сек) соответственно, в отличие от II группы пациентов без ДР $41,6 \pm 2,66$ см/сек. Исследованная исходная величина V_{sist} в ГА были значительно ниже у пациентов с ПДР на 40,7% ($25,2 \pm 1,93$ см/сек) по сравнению с I контрольной группой $42,5 \pm 2,85$ ($p < 0,005$). Кроме того, уровни систолической скорости кровотока в ЦАС были значительно выше во II группе пациентов без ДР на 7,4% ($13,7 \pm 0,45$ см/сек). V_{sist} в ЦАС были значительно ниже у пациентов в III группе с ЛНПДР на 12,8% ($12,9 \pm 0,33$ см/сек), при УНПДР на 16,8% ($12,3 \pm 0,42$ см/сек), при ТНПДР на 22,0% ($11,5 \pm 0,28$ см/сек) и ПДР на 40,5% ($8,8 \pm 0,15$ см/сек) ($p < 0,005$) (смотрите Таблицу 3.8).

В результате исследования систолическая скорость кровотока в ГА была значительно, в 1,6 раза ниже у пациентов с ПДР по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$), в то время как V_{sist} в ЦАС была в 1,4 раза ниже у пациентов с НПДР и 1,8 раза ниже при ПДР ($p < 0,005$).

Таблица 3.8

Показатели офтальмодопплерографии среди пациентов без ДР и с ДР

Показатели	I группа	II группа	III группа (n=331)			
	Конт- роль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
ЦАС Vsist см/сек	14,8±0,56	13,7±0,45*	12,9±0,33*	12,3±0,42*	11,5±0,28*	8,8±0,15*
ЦАС RI см/сек	0,65±0,04	0,68±0,05	0,72±0,08	0,82±0,05	0,85±0,04	0,88±0,06
ЗКЦА Vsist см/сек	15,3±1,3	14,6±1,24*	11,6±1,07*	10,2±0,94*	8,8±0,88*	7,4±0,68*
ЗКЦА RI, см/сек	0,76±0,03	0,77±0,05*	0,82±0,05	0,85±0,04	0,87±0,06	0,89±0,07*
ГА Vsist см/сек	42,5±2,85	41,6±2,66*	34,2±2,47*	31,8±1,95*	28,4±2,49*	25,2±1,93*
ГА RI см/сек	0,72±0,05	0,73±0,06	0,75±0,07	0,82±0,07*	0,85±0,08*	0,87±0,08*
КИ	0,85±0,06	0,86±0,08	0,87±0,04	0,88±0,05	0,89±0,03	0,90±0,07

Примечание: *-различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$; n–количество пациентов; Vsist в ГА: систолическая скорость кровотока в глазной артерии, Vsist в ЦАС: систолическая скорость кровотока в ЦАС, Vsist в ЗКЦА: систолическая скорость кровотока в ЗКЦА.

Исследованная Vsist в ЗКЦА была значительно понижена среди пациентов СД 2 типа без ДР (II группа) на 17,6% ($11,6 \pm 1,07$ см/сек) и достоверно повышен показатель RI на 7,8%. В III группе среди пациентов с ЛНПДР показатель Vsist снижен на 24,0% ($0,82 \pm 0,05$) ($p < 0,005$), при УНПДР отмечается снижение параметров на 33,3% ($10,2 \pm 0,94$) и ТНПДР на 42,4%

(8,8±0,88 см/сек). Тогда как V_{sist} в ЗКЦА у пациентов с ПДР (7,4±0,68 см/сек) была снижена на 51,6% в 2 раза ($p<0,005$) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о повышении циркуляторного сопротивления.

На основании проведенного УЗОДГ исследования ЦАС, ГА и ЗКЦА, сделано заключение, что среди параметров сосудов глаза наиболее чувствительными являются показатели кровотока в ЗКЦА. Анализ результатов исследования свидетельствует, что ДР характеризуется достоверным снижением скорости кровотока в ЗКЦА в 2 раза, КИ в 1,5 раза и достоверном повышении RI в 1,6 раза в сравнении с контролем, что отражает тяжесть ретинальной микрососудистой обструкции.

В связи с чем, в качестве маркера ранней диагностики и профилактики риска возникновения ДР изучены параметры гемодинамики задней короткой цилиарной артерии.

В результате проведенных исследований методом УЗОДГ выявлены определенные пороговые значения параметров V_{sist} ЗКЦА, характерные для различных групп пациентов с различными стадиями заболевания, на основании которых установлена степень риска прогрессирования ДР (смотрите Таблицу 3.9).

Таблица 3.9.

Пороговые значения параметров плотности кровотока нижней гемисферы перифовеальной зоны поверхностного и глубокого сплетений

Показатели	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
V_{sist} ЗКЦА, см/сек	15,3-12,0	11,9-10,0	9,9-8,0
RI, ЗКЦА, см/сек	0,65-0,75	0,76-0,86	0,87-0,96
КИ	0,86-0,82	0,81-0,79	0,78-0,70

На основании проведенных исследований было высказано предположение, что снижение пороговых значений V_{sist} ЗКЦА <9,9-8,0 см/сек и КИ <0,78-0,70, повышение RI в ЗКЦА >0,87-0,96 см/сек свидетельствует о высоком риске развития ПДР.

Резюме по главе

Таким образом, площадь ФАЗ при СД без ДР была на 22%, при ЛНПДР – на 24%, при УНПДР – на 28%, при ТНПДР - на 56% и при ПДР – на 66% выше контрольных значений. На основании проведенных исследований выявленная положительная корреляционная связь между площадью ФАЗ и тяжестью ДР ($P < 0,001$) может указывать на увеличение неперфузии и служить биомаркером тяжести ДР и визуального прогноза.

Выявленные качественные изменения формы ФАЗ на доклинической стадии ДР, разорванность перифовеального сосудистого кольца, несимметричность её формы, вследствие разрывов капиллярных сплетений, потеря целостности кровеносных сосудов, обеднение сосудистого рисунка и появление ишемических зон в фовеа, свидетельствуют о ранних нарушениях капиллярного кровотока.

Параметры периметра ФАЗ и индекса циркулярности также были значительно выше в группе с ДР в 1,8 и 1,3 раза по сравнению с контрольной группой и у пациентов без признаков ДР ($p < 0,001$). В то время, как показатели периметра ФАЗ и индекса циркулярности среди пациентов без ДР не были статистически значимыми. Таким образом, результаты ОКТ-А исследования параметров ФАЗ свидетельствуют, что наиболее чувствительным параметром ФАЗ является ее площадь, которая еще на доклинической стадии изменяет свою форму и увеличивается в 1,2 раза.

При изучении плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетения выявлено снижение показателей ниже, чем в группе контроля: у пациентов без признаков ДР на 7,0%, ЛНПДР - на 12,6%, при УНПДР - этот показатель снижен на 29,6%, при ТНПДР - на 34,0%, при ПДР - на 49,3%, что в 2,0 раза ниже группы контроля ($p < 0,005$).

Сравнительный анализ показателей плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного и глубокого сплетений свидетельствует о снижении плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сплетений на 7% среди пациентов II группы ($p < 0,001$) раньше уже

в стадии отсутствия клинических признаков ДР. В то время как снижение плотности перифовеальных сосудов поверхностного капиллярного сплетения наблюдалось у пациентов со стадией УНПДР ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе показателей капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения по секторам обращает на себя внимание тот факт, что максимальное снижение параметров наблюдается в нижнем секторе Perifovea Inferior hemi во II группе пациентов с СД 2 типа без ДР на 7,0% при ЛНПДР - на 20,0%, при УНПДР - на 28,1%, при ТНПДР - на 31,8%, а при ПДР - на 37,5% ниже контрольных значений.

На основании проведенных исследований сделано заключение, что параметры плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетения в стадии отсутствия клинических признаков ДР являются наиболее чувствительными в ранней диагностике ДР и могут служить биомаркером риска возникновения ДР.

На основании проведенного УЗОДГ исследования ЦАС, ГА и ЗКЦА, сделано заключение, что среди параметров сосудов глаза наиболее чувствительными являются показатели кровотока в ЗКЦА. А именно достоверно во II группе уже среди пациентов без клинических признаков ДР наблюдается понижение V_{sist} в ЗКЦА на 17,6% ($12,6 \pm 1,24$ см/сек) и повышение RI $0,79 \pm 0,05$ ($p < 0,005$). В III группе пациентов с ДР наблюдается достоверное снижение скорости кровотока в ЗКЦА в 2 раза, KI в 1,5 раза и достоверное повышение RI в 1,6 раза в сравнении с контролем, что отражает тяжесть ретинальной микрососудистой обструкции. Исследованная V_{sist} в ЗКЦА была значительно понижена среди пациентов СД 2 типа без ДР на 17,6%, при ЛНПДР - на 24,0%, при УНПДР - на 33,3%, при ТНПДР - на 42,4% и при ПДР - на 51,6%.

ГЛАВА IV. ПОКАЗАТЕЛИ БИОМАРКЕРОВ BDNF И VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

§4.1. Сравнительный анализ и определение диагностической ценности показателей BDNF в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии

Всего обследовано 357 физических лиц, среди которых группу пациентов с СД 2 типа без офтальмологических признаков ДР составили 107 пациентов и 166 пациентов с ДР (всего 273 пациента). Группу контроля составили 84 участника с той же соматической патологией, но без СД 2 типа. Далее нами были выполнены расчеты чувствительности и специфичности, то есть достоверности теста с определением в СК и СЖ нейротрофического фактора головного мозга BDNF.

Чувствительность рассчитывается следующим образом:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Истинно - положительные}}{\text{Истинно - положительные} + \text{Ложно - отрицательные}} * 100$$
$$= \frac{a}{a + c} * 100$$

Специфичность рассчитывается следующим образом:

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{Истинно - отрицательные}}{\text{Истинно - отрицательные} + \text{Ложно - положительные}} * 100$$
$$= \frac{d}{d + b} * 100$$

диагностическая эффективность = (ДЧ+ДС%)/2

При исследовании показателя BDNF в СК чувствительность теста составляет (смотрите Таблицу 4.1.):

чувствительность теста = $148/148+18 \times 100=89,1 \%$,

специфичность теста = $95/95+12 \times 100=88,4\%$.

Таблица 4.1.

Результаты теста	BDNF в СК (пг/мл)	
	СД 2 типа с ДР	СД 2 без ДР
	Истинно-положительные	Ложно-положительные
Положительные	148	12
	Ложно-отрицательные	Истинно-отрицательные
Отрицательные	18	95

При исследовании показателя BDNF в СЖ чувствительность теста составляет (смотрите Таблицу 4.2.):

чувствительность теста= $154/154+12 \times 100=92,7 \%$.

специфичность теста= $100/100+7 \times 100=93,4\%$.

Таблица 4.2.

Результаты теста	BDNF в СЖ (пг/мл)	
	СД 2 типа с ДР	СД 2 без ДР
	Истинно-положительные	Ложно-положительные
Положительные	154	7
	Ложно-отрицательные	Истинно-отрицательные
Отрицательные	12	100

Как видно из таблицы 4.3., уровень BDNF в СК пациентов II и III групп был достоверно ниже соответствующих значений контрольной группы ($25,6 \pm 2,64$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Таблица 4.3.

Сравнительный анализ содержания биомаркеров BDNF в слезной жидкости и сыворотке крови пациентов сравниваемых групп

Показатели	I группа	II группа	III группа n=331			
	контроль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
BDNF СК пг/мл	$25,6 \pm 2,64$	$23,8 \pm 1,33$	$21,5 \pm 0,6$	$19,7 \pm 1,04^*$	$16,5 \pm 1,22^*$	$11,2 \pm 1,21^*$
BDNF СЖ пг/мл	$113,2 \pm 27,8$	$97,5 \pm 5,57^*$	$82,7 \pm 7,69^*$	$73,4 \pm 4,39^*$	$65,6 \pm 4,66^*$	$46,2 \pm 3,43^*$

Примечание * - различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$; n – количество пациентов

В нашем исследовании значения BDNF в сыворотке крови среди пациентов без признаков ДР составляли $23,8 \pm 1,33$ пг/мл, для пациентов с легкой, умеренной, тяжелой НПДР и ПДР параметры BDNF в СК соответствовали $21,5 \pm 0,6$, $19,7 \pm 1,04$, $16,5 \pm 1,22$ и $11,2 \pm 1,21$ пг/мл. По мере прогрессирования ДР отмечалось снижение параметров BDNF в СК в 2,2 раза (смотрите рисунок 4.1).

Параметры нейротрофического фактора роста BDNF в СЖ среди пациентов II группы без ДР был достоверно ниже соответствующих значений I контрольной группы и составили $97,5 \pm 5,57$ пг/мл ($p < 0,05$).

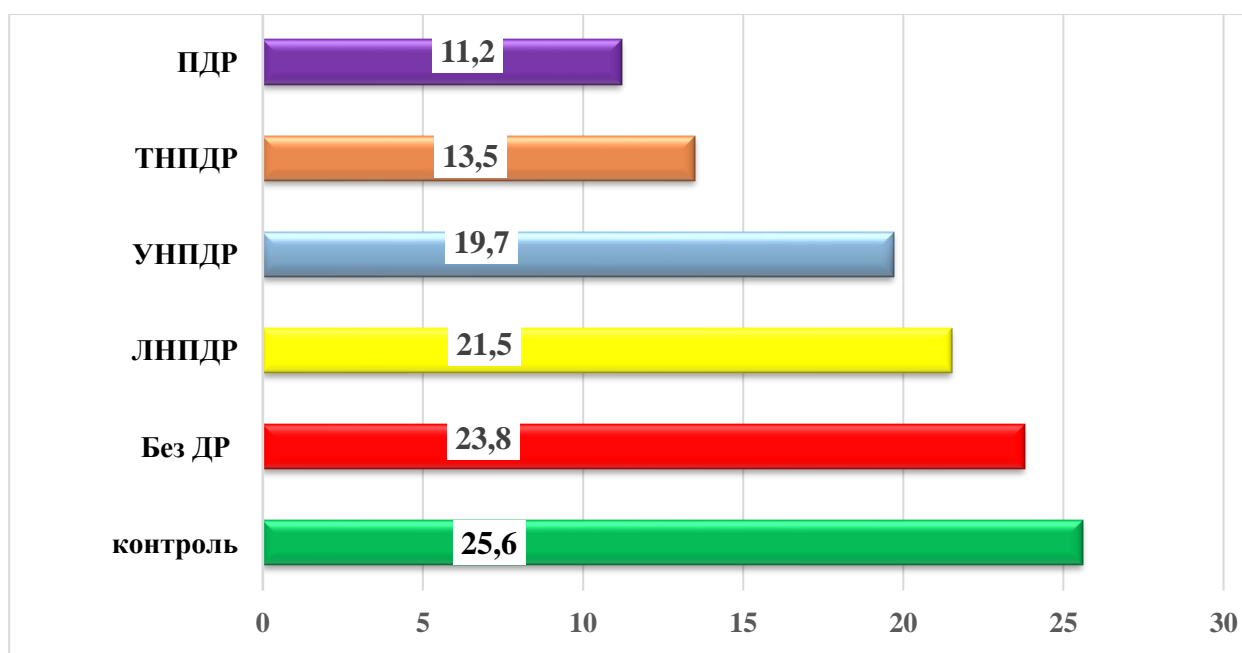


Рис.4.1. Уровень нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови пациентов сравниваемых групп

В III группе пациентов с ДР наблюдалось снижение среднего уровня BDNF в СЖ при ЛНПДР до $82,7 \pm 7,69$ пг/мл, при УНПДР - до $73,4 \pm 4,39$ пг/мл, среди пациентов с ТНПДР – до $65,6 \pm 4,66$ пг/мл и при ПДР - до $46,2 \pm 3,43$ пг/мл, что составило значительное, в 2,4 раза снижение параметров (смотрите рисунок 4.2). Статистически было установлено, что разница между всеми группами была значимой ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе показателей BDNF в СК и СЖ выявлено, что средние параметры BDNF в слезной жидкости лиц I контрольной группы

составляют $113,2 \pm 27,8$ пг/мл (в диапазоне 110,7-115,4) в 4,5 раза выше, чем в сыворотке крови $25,6 \pm 2,64$ пг/мл (в диапазоне 19,3-37,2).

Статистически было установлено, что разница между всеми группами была значимой ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня BDNF в СЖ в 1,2 раза до того, как ДР наступил клинически $97,5 \pm 5,57$ пг/мл (II группа). Сывороточный уровень BDNF во II группе пациентов с СД 2 типа без ДР составил $23,8 \pm 1,33$ пг/мл, в то время как в СЖ он составил $97,5 \pm 5,57$ пг/мл, т.е. содержание BDNF в слезной жидкости в 4,0 раза выше, чем в сыворотке крови.

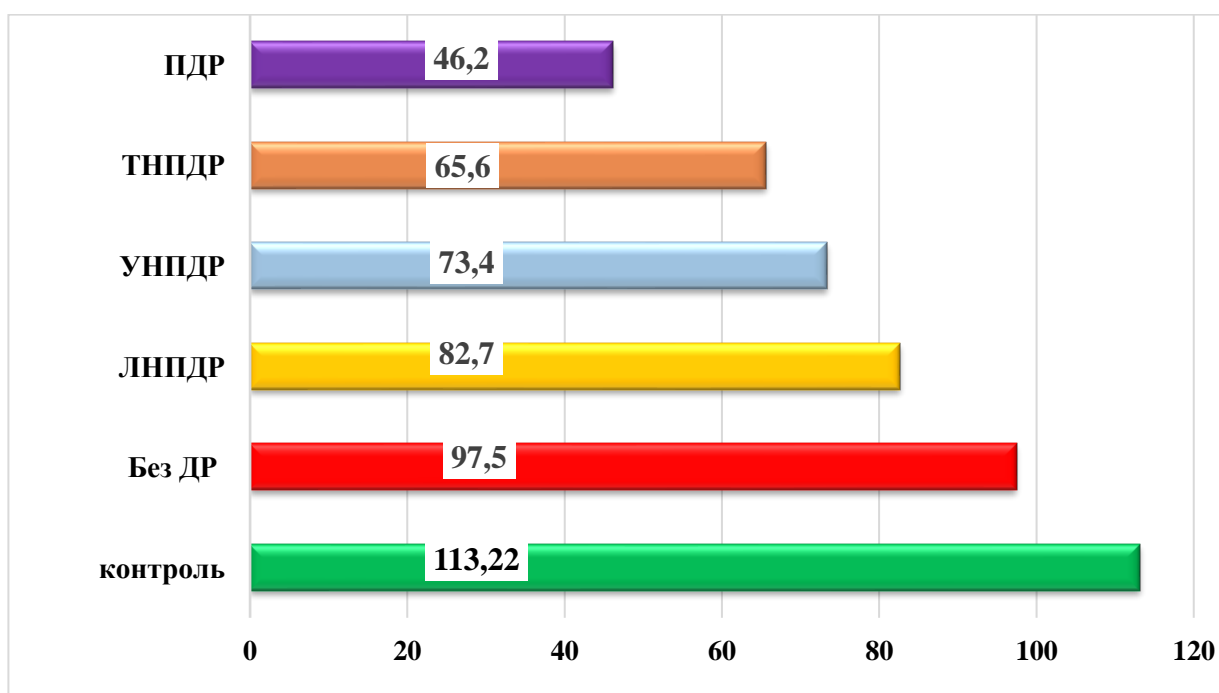


Рис.4.2. Уровень нейротрофического фактора BDNF в слезной жидкости пациентов сравниваемых групп

В III группе пациентов с ДР средний уровень BDNF при ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР также показали значительное в 2,4 раза снижение параметров. По мере прогрессирования ДР наблюдается понижение уровня BDNF как в СК, так и в СЖ: при ЛНПДР на 16% ($21,5 \pm 0,6$ пг/мл) в СК и на 26% ($82,7 \pm 7,69$ пг/мл) в СЖ, при УНПДР - на 23,0% ($19,7 \pm 1,04$ пг/мл) СК и на 35,1% ($73,4 \pm 4,39$ пг/мл) в СЖ, при ТНПДР - на 35,5% ($16,5 \pm 1,22$ пг/мл) в СК и 42,0% ($65,6 \pm 4,66$ пг/мл) в СЖ и при ПДР - на 56,2% ($11,2 \pm 1,21$ пг/мл) в СК и на 59,1% ($46,2 \pm 3,43$ пг/мл) в СЖ.

§4.2. Сравнительный анализ и определение диагностической ценности показателей VEGF в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и при различной степени тяжести диабетической ретинопатии

С целью исследования диагностической чувствительности и специфичности показателей сосудистого фактора роста VEGF нами были выполнены расчеты достоверности теста.

При исследовании показателя VEGF в СК чувствительность теста составляет (смотрите Таблицу 4.4):

$$\text{чувствительность теста} = 146 / (146 + 20) \times 100 = 87,9 \%$$

$$\text{специфичность теста} = 92 / (92 + 15) \times 100 = 85,9 \%$$

Таблица 4.4

Результаты теста	VEGF в СК (пг/мл)	
	СД 2 типа с ДР	СД 2 типа с ДР
	Истинно-положительные	Истинно-положительные
Положительные	146	146
	Ложно-отрицательные	Ложно-отрицательные
Отрицательные	20	20

При исследовании показателя VEGF в СК чувствительность теста составляет (смотрите Таблицу 4.5):

$$\text{чувствительность теста} = 155 / (155 + 11) \times 100 = 93,3 \%$$

$$\text{специфичность теста} = 101 / (101 + 6) \times 100 = 94,4 \%$$

Таблица 4.5

Результаты теста	VEGF в СЖ (пг/мл)	
	СД 2 типа с ДР	СД 2 типа с ДР
	Истинно-положительные	Истинно-положительные
Положительные	155	155
	Ложно-отрицательные	Ложно-отрицательные
Отрицательные	11	11

В нашем исследовании значения VEGF в СК в I контрольной группе были в пределах $100,4 \pm 9,6$ пг/мл и в СЖ $215,6 \pm 12,5$ пг/мл. В результате проведенных исследований уровни VEGF в СЖ в исследуемых группах показали значительную тенденцию к увеличению от $215,6 \pm 12,5$ пг/мл (контрольная группа) до $2203,2 \pm 185,6$ пг/мл мл ПДР ($p < 0,001$). Выявлено повышение показателя VEGF в СЖ до того, как ДР наступил клинически $225,7 \pm 84,4$ пг/мл (II группа). Анализ проведенных лабораторных исследований свидетельствует, что параметры сосудистого фактора роста VEGF СЖ в 4,7 раза и нейротрофического фактора BDNF в СЖ в 4,5 раза чувствительнее, чем в сыворотке крови

Сывороточный уровень VEGF во II группе пациентов СД 2 типа без ДР составил $137,2 \pm 14,4$ пг/мл, в то время как в СЖ он составил $225,7 \pm 8,49$ пг/мл, т.е. содержание VEGF в СЖ в 1,6 раза выше, чем в СК.

Таблица 4.6

Сравнительный анализ содержания биомаркеров VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови пациентов сравниваемых групп

Показатели	I группа	II группа	III группа n=331			
	Контроль (n=168)	Без ДР (n=214)	ЛНПДР (n=126)	УНПДР (n=122)	ТНПДР (n=44)	ПДР (n=39)
VEGF в СК, пг/мл	$100,4 \pm 9,6$	$137,2 \pm 14,4$	$177,0 \pm 15,3$	$255,2 \pm 25,6^*$	$424,3 \pm 43,6^*$	$463,1 \pm 42,6^*$
VEGF в СЖ, пг/мл	$215,6 \pm 12,5$	$225,7 \pm 8,49$	$948,7 \pm 27,9^*$	$1326,6 \pm 124,9^*$	$1704,4 \pm 142,6^*$	$2203,2 \pm 185,6^*$

Примечание * - различие достоверно относительно показателей в группе контроля, $p < 0,05$; n – количество пациентов

В III группе пациентов средний уровень VEGF в СЖ при ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР и ПДР показали увеличение параметров в 10,2 раза. В то

время как уровень VEGF в СК имел тенденцию к увеличению лишь в 4,6 раза (смотрите Таблицу 4.6.).

По мере прогрессирования ДР наблюдается повышение уровня VEGF в изучаемых средах, а именно при ЛНПДР в 1,7 раза ($177,0 \pm 15,3$ пг/мл) в СК и в 4,4 раза ($948,7 \pm 27,9$ пг/мл) в СЖ, при УНПДР - в 2,5 раза ($255,2 \pm 25,6$ пг/мл) в СК и в 6,1 раза ($1326,6 \pm 124,9$ пг/мл) в СЖ, при ТНПДР - в 4,2 раза ($424,3 \pm 43,6$ пг/мл) в СК и в 7,9 раза ($1704,4 \pm 142,6$ пг/мл) в СЖ и при ПДР - в 4,6 раза ($463,1 \pm 42,6$ пг/мл) в СК и в 10,2 раза ($2203,2 \pm 185,6$ пг/мл) в СЖ.

Таким образом, низкий уровень BDNF и высокий уровень VEGF в СЖ могут быть потенциальными факторами риска возникновения ДР при СД 2 типа. Проведенное исследование показало, что ранняя ретинопатия сетчатки у пациентов с ДР связана со сниженной экспрессией BDNF. Наши результаты подтверждают исследования Кавиарасан Н. и соавт. [5; с. 37-45], которые показали, что BDNF был значительно снижен в сыворотке как НПДР, так и ПДР. Следует отметить, что при диабетической нейропатии также наблюдается снижение уровня BDNF по мере прогрессирования диабетической нейропатии [9; с. 59-67].

Анализ проведенных лабораторных исследований свидетельствует, что параметры сосудистого фактора роста VEGF и нейротрофического фактора головного мозга BDNF в СЖ в 4,7 раза чувствительнее, чем в СК. Результаты исследования показывают, что уровень VEGF СЖ имели значительную тенденцию к увеличению, а BDNF снижению до того, как ретинопатия наступила клинически.

Установлены пороговые значения параметров VEGF и BDNF в СЖ (повышение VEGF > от 350,1 до 1500 пг/мл и снижение уровня < BDNF в СЖ от 74,9 до 62,0 пг/мл соответственно), позволяющие дифференцировать переход в ДР, а также повышение VEGF от 1500,0 до 2500,0 пг/мл и снижение уровня BDNF в СЖ от 61,9 до 35,0 пг/мл, свидетельствует о высоком риске прогрессирования и переходе в ПДР (смотрите Таблицу 4.7).

Таблица 4.7

Пороговые значения параметров BDNF и VEGF в слезной жидкости

Показатели	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
BDNF СЖ, пг/мл	110,0-75,0	74,9-62,0	61,9-35,0
VEGF СЖ, пг/мл	150,0-350,0	350,1-1500	1500,0-2500,0

Представленные факты являются веским аргументом в пользу утверждения о том, что нарушения молекулярного гомеостаза предшествуют нарушениям тканевого гомеостаза.

В связи с чем, повышение параметров VEGF до $225,7 \pm 21,7$ пг/мл и снижение уровня BDNF до $97,5 \pm 18,8$ пг/мл в СЖ включены диагностические и прогностические критерии доклинической стадии развития ДР.

§4.3. Корреляционная зависимость между показателями микроциркуляции сетчатки и биомаркерами при отсутствии клинических признаков диабетической ретинопатии

В результате исследования среди функциональных показателей зарегистрированы следующие статистически значимые ведущие факторы риска в возникновении ДР: Inferior Hemi DCP, площадь ФАЗ мм², Perifovea VD DCP, Периметр ФАЗ, IC ФАЗ, ЦТС, RI ЗКЦА, Vsist ЗКЦА.

Таблица 4.8

Корреляционная связь (R) значений BDNF в слезной жидкости с лабораторно-инструментальными показателями

BDNF СЖ, пг/мл	Inferior Hemi DCP, %	Площадь ФАЗ	VD Perifovea DCP	Периметр ФАЗ	IC ФАЗ	ЦТС	RI, ЗКЦА, см/сек	Vmax ЗКЦА, см/сек
R Без ДР	0,65	-0,78	0,78	-0,64	-0,45	-0,59	-0,54	0,45

Для изучения взаимосвязей между показателями микроциркуляции сетчатки и биомаркеров нейро- и ангиогенеза нами был вычислен коэффициент корреляции. Прогноз возникновения ДР и ее прогрессирования

возможен на основе комбинации из 8 перечисленных факторов риска (смотрите Таблицу 4.8).

Подтверждена корреляционная связь между уровнем V_{sist} кровотока в ЗКЦА ($p=0,45$) с тяжестью ДР и ее влияние на течение ретинопатии.

Полученные данные демонстрируют достоверную зависимость между тяжестью ДР и плотностью кровотока капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения, определяемого по нижней гемисфере.

Пациенты без признаков ДР находятся в прямой корреляция с риском возникновения ДР. Чем выше их значения, тем вероятнее возникновение ДР и прогрессирование в продвинутую стадию ДР.

Знак «плюс» перед параметром BDNF в СЖ и СП «Inferior Hemi DCP» ($p=0,65$), параметрами СП «перифовеальных сосудов глубокого сплетения» ($p=0,78$), « V_{sist} ЗКЦА» ($p=0,45$) устанавливается в случае прямой корреляционной взаимосвязи.

Таблица 4.9

Корреляционная связь (R) значений VEGF слёзной жидкости с лабораторно-инструментальными показателями

VEGF СЖ, нг/мл	Inferior Hemi DCP	Площадь ФАЗ	VD Perifovea DCP	Периметр ФАЗ	ИС ФАЗ	ЦТ С	RI, ЗКЦА, см/сек	Vmax ЗКЦА, см/сек
R без ДР	-0,65	0,78	-0,78	0,64	0,45	0,59	0,54	-0,45

Знак «минус» перед параметром «Площади ФАЗ» ($p=-0,78$), «Периметром ФАЗ» ($p=-0,64$), «Индексом циркулярности ФАЗ» ($p=-0,45$), «Центральной толщиной сетчатки» ($p=-0,59$) и «Индексом резистентности ЗКЦА» ($p=-0,64$) (смотрите Таблицу 3.13.) свидетельствует о том, что они находятся в обратной корреляции с параметром BDNF СЖ, нг/мл. Чем выше их параметры, тем меньше вероятность возникновения ДР и прогрессирование (смотрите Таблицу 4.9).

Показатели сосудистого фактора роста VEGF в СЖ у пациентов без признаков ДР положительно коррелировали с площадью ($p = - 0,78$), периметром ($p=0,64$) и индексом циркулярности ФАЗ ($p=0,45$), центральной толщиной сетчатки ($p=0,59$), индексом резистентности ЗКЦА ($p=0,45$) и отрицательно коррелировали с плотностью кровотока в глубоком сосудистом сплетении в Inferior Hemi ($p = - 0,65$), параметрами перифовеальных сосудов глубокого сплетения ($p = - 0,78$) и Vsist ЗКЦА ($p = - 0,45$).

Выявлено, что степень тяжести ДР находится в обратной зависимости от уровня BDNF в СЖ пациентов, по мере снижения уровня нейротрофического фактора головного мозга наблюдается прогрессирование ДР.

Таким образом, прогрессирование нейродегенерации и состояние хронической ишемии приводит к истощению источника синтеза BDNF и повышению экспрессии VEGF в тканях глаза, что имеет важное значение в патогенезе возникновения ДР. В совокупности, представленные выше данные позволяют считать высокодостоверным и информативным независимым маркером риска возникновения и прогрессирования ДР.

Резюме по главе

На основании проведенных исследований выявлено, что в I контрольной группе средние параметры BDNF в СЖ составляют $113,2 \pm 27,8$ пг/мл, что в 4,5 раза выше, чем в СК $25,6 \pm 2,64$ пг/мл. Наблюдалось снижение уровня BDNF в СЖ в 1,2 раза до того, как ДР наступил клинически $97,5 \pm 5,57$ пг/мл (II группа). Сывороточный уровень BDNF во II группе пациентов с СД 2 типа без клинических признаков ДР составил $23,8 \pm 1,33$ пг/мл, в то время как в СЖ он составил $97,5 \pm 5,57$ пг/мл, т.е. содержание BDNF в СЖ в 4,0 раза выше, чем в сыворотке крови.

В III группе пациентов с ДР средний уровень BDNF при ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР также показали значительное в 4,6 раза снижение параметров.

Было установлено, что показатели BDNF отрицательно коррелирует с показателями VEGF в СЖ и СК пациентов ($p < 0,05$). Данные исследования свидетельствуют, что повышение уровня VEGF и снижение уровня BDNF являются факторами, ухудшающими прогноз ретинопатии.

При исследовании VEGF в СК в I контрольной группе значения были в пределах $100,4 \pm 9,6$ пг/мл и в СЖ $215,6 \pm 12,5$ пг/мл. В результате проведенных исследований уровни VEGF в СЖ в исследуемых группах показали значительную тенденцию к увеличению от $215,6 \pm 12,5$ пг/мл (контрольная группа) до $2203,2 \pm 185,6$ пг/мл мл ПДР ($p < 0,001$). Выявлено повышение показателя VEGF в СЖ до того, как ДР наступил клинически $225,7 \pm 84,4$ пг/мл (II группа). Сывороточный уровень VEGF во II группе пациентов с СД 2 типа без клинических признаков ДР составил $137,2 \pm 14,4$ пг/мл, в то время как в слезной жидкости он составил $225,7 \pm 8,49$ пг/мл, т.е. содержание VEGF в СЖ в 1,6 раза выше, чем в сыворотке крови.

Анализ проведенных лабораторных исследований свидетельствует, что параметры сосудистого фактора роста VEGF и нейротрофического фактора головного мозга BDNF в СЖ в 4,7 раза чувствительнее, чем в сыворотке крови. Результаты исследования показывают, что уровень VEGF СЖ имели значительную тенденцию к увеличению, а BDNF снижению до того, как ретинопатия наступила клинически. Таким образом, низкий уровень BDNF и высокий уровень VEGF в СЖ могут быть потенциальными факторами риска возникновения ДР при СД 2 типа. Проведенное исследование показало, что ранняя ретинопатия сетчатки у пациентов с ДР связана со сниженной экспрессией BDNF.

ГЛАВА V. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

§5.1. Интегральная оценка факторов риска возникновения диабетической ретинопатии, как современный подход формирования групп риска возникновения диабетической ретинопатии

На основании проведенных исследований ведущие маркеры использованы для разработки автоматизированной электронной программы прогнозирования риска возникновения ДР.

С целью изучения прогноза риска возникновения ДР нами разработана прогностическая шкала оцениваемых факторов, в которую входили: возраст пол, давность СД 2 типа, наследственность, вредные привычки, уровень гликемии, уровень АД, уровень липидов в крови, ожирение, VEGF в СК, VEGF в СЖ, BDNF в СК, BDNF в СЖ, Inferior Hemi SCP, Inferior Hemi DCP, Perifovea VD DCP, Perifovea VD SCP, ЦТС, Vsist ЦАС, RI ЦАС, ЦВС PSV, Vsist ЗКЦА, RI ЗКЦА, Vsist ГА, RI ГА, Площадь ФАЗ, периметр ФАЗ, IC ФАЗ. В основу построения прогностической шкалы положен дискриминантный анализ, позволяющий дифференцированно оценивать наиболее значимый клинический признак по отношению к рассматриваемому состоянию - возникновению или не возникновению ДР за 3-летний период проспективного наблюдения.

В результате проведенного исследования выявлено, что контингент группы высокого риска сформирован последовательно, в основном за счет следующих факторов: лица старше 65 лет (ОР=5,9) с длительность заболевания 7,5 лет (ОР=8,9), повышенным уровнем гликемии (ОР=7,9), повышенным уровнем АД (ОР=7,5), наследственной отягощенностью (ОР=5,8), сниженным уровнем плотности кровотока в Inferior Hemi DCP (ОР=7,12), расширением площади ФАЗ (ОР=6,0), наследственной отягощенностью (ОР=5,8), сниженным уровнем плотности кровотока в Perifovea DCP-VD (ОР=5,25), расширением периметра ФАЗ (ОР=5,09), низким уровнем BDNF в СЖ (ОР=4,46), расширением ICФАЗ (ОР=4,41), снижением плотности кровотока в Perifovea SCP-VD (ОР=4,3) и Inferior Hemi SCP (ОР=4,21), низким уровнем Vsist ЦАС (ОР=3,81), повышенным RI ЗКЦА (ОР=3,06), сниженным Vsist ЗКЦА (ОР=3,0), высоким уровнем VEGF в СЖ

(OP=3,06), увеличением параметра ЦТС (OP=3,16), повышением RI в ЦАС (OP=2,78), низким уровнем BDNF в СК (OP=2,5), высоким уровнем RI ГА (OP=2,26), сниженным ЦВС PSV (OP=2,14) и Vsist ГА (OP=1,86), высоким уровнем VEGF в СК (OP=1,68) (смотрите Таблицу 5.1).

Таблица 5.1

**Комплексная интегральная оценка факторов риска возникновения ДР,
включенных в электронную программу**

Вопросы электронной программы	Варианты ответов на вопросы	% (на 100 пациентов с ДР)	НИП (N)	OP (R)	ИО (X)	min	max
VEGF СК, пг/мл	нормальный	25	0,25	1,68	0,42	0,42	0,70
	умеренно повышен	33	0,33		0,55		
	повышен	42	0,42		0,70		
VEGF СЖ, пг/мл	нормальный	15	0,15	3,06	0,45	0,45	1,38
	умеренно повышен	39	0,39		1,17		
	повышен	46	0,46		1,38		
BDNF СК, нг/мл	нормальный	18	0,18	2,5	0,45	0,45	1,12
	умеренно понижен	37	0,37		0,92		
	повышен	45	0,45		1,12		
BDNF СЖ, пг/мл	нормальный	12	0,12	4,66	0,55	0,55	2,57
	умеренно понижен	32	0,32		1,47		
	понижен	56	0,56		2,57		
Inferior HemiSCP, %	нормальный	14	0,14	4,21	0,58	0,58	2,48
	умеренно понижен	27	0,27		1,13		
	понижен	59	0,59		2,48		

Inferior HemiDCP, %	нормальный	8	0,08	7,12	0,56	0,56	4,05
	умеренно понижен	35	0,35		2,49		
	понижен	57	0,57		4,05		
Perifovea DCP -VD, %	нормальный	12	0,12	5,25	0,63	0,63	3,30
	умеренно понижен	25	0,25		1,31		
	понижен	63	0,63		3,30		
Perifovea SCP- VD, %	нормальный	13	0,13	4,30	0,55	0,55	2,40
	умеренно понижен	31	0,31		1,33		
	понижен	56	0,56		2,40		
ЦТС, мкм	нормальный	18	0,18	3,16	0,56	0,56	1,80
	умеренно повышен	25	0,25		0,79		
	повышен	57	0,57		1,80		
Vsist ЦАС, см/сек	нормальный	16	0,16	3,81	0,60	0,60	2,32
	умеренно понижен	23	0,23		0,87		
	понижен	61	0,61		2,32		
RI ЦАС, см/сек	нормальный	19	0,19	2,78	0,52	0,52	1,47
	умеренно повышен	28	0,28		0,77		
	повышен	53	0,53		1,47		
ЦВС PSV, см/сек	нормальный	21	0,21	2,14	0,45	0,45	0,96
	нет информации	34	0,34		0,72		
	повышен	45	0,45		0,96		
Vsist ЗКЦА, см/сек	нормальный	17	0,17	3,0	0,51	0,51	1,53
	умеренно понижен	32	0,32		0,96		
	понижен	51	0,51		1,53		

RI ЗКЦА, см/сек	нормальный	16	0,16	3,06	0,48	0,48	1,49
	умеренно повышен	35	0,35		1,07		
	повышен	49	0,49		1,49		
Vsist ГА, см/сек	нормальный	23	0,23	1,86	0,42	0,42	0,79
	умеренно понижен	34	0,34		0,63		
	понижен	43	0,43		0,79		
RI ГА, см/сек	нормальный	19	0,19	2,26	0,42	0,42	0,97
	умеренно повышен	38	0,38		0,85		
	повышен	43	0,43		0,97		
Площадь ФАЗ, мм²	нормальный	9	0,09	6,0	0,54	0,54	3,24
	умеренно повышен	37	0,37		2,22		
	повышен	54	0,54		3,24		
ФАЗ периметр, бхб мм	нормальный	11	0,11	5,09	0,55	0,55	2,85
	умеренно повышен	33	0,33		1,67		
	повышен	56	0,56		2,85		
IC ФАЗ, бхб мм	нормальный	12	0,12	4,41	0,52	0,52	2,33
	умеренно повышен	35	0,35		1,54		
	повышен	53	0,53		2,33		

Только 6 из 19 факторов риска, первоначально включенных в прогностическую шкалу, оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Анализируя значения интегрированного показателя риска возникновения патологии выявлено, что ведущими факторами характеризующих вероятность возникновения ДР являются: снижение уровня плотности кровотока в Inferior Nemi DCP ($OR=7,12$), расширение площади ФАЗ ($OR=6,0$), снижение уровня плотности кровотока в Perifovea VD DCP ($OR=5,25$), расширение периметра

ФА3 (OR=5,09), низкий уровень BDNF в СЖ (OR=4,46). Эти параметры имеют наибольшую прогностическую ценность по сравнению с остальными факторами.

Также, в определенной степени, в риске возникновения ДР играют роль следующие факторы: расширение IC ФА3 (OR=4,41), снижение плотности кровотока в Perifovea SCP-VD (OR=4,3) и Inferior Hemi SCP (OR=4,21), низкий уровень VEGF в СЖ (OR=3,81), повышение RI ЗКЦА (OR=3,06), снижение Vsist ЗКЦА (OR=3,0) и Vsist ЦАС (OR=3,06), увеличение параметра ЦТС (OR=3,16), повышение RI в ЦАС (OR=2,78), низкий уровень BDNF в СК (OR=2,5), высокий уровень RI ГА (OR=2,26), снижение ЦВС PSV (OR=2,14) и Vsist ГА (OR=1,86), высокий уровень VEGF в СК (OR=1,68).

На основании показателей прогностической таблицы был рассчитан диапазон значений риска, при котором суммировали минимальные значения прогностического коэффициента (X) по каждому фактору. Итоговая величина минимальных значений риска возникновения ДР является начальной. Для интегрированной оценки и проведения расчета диапазона риска возникновения ДР необходимо определить сумму максимальных и минимальных значений прогностических индексов (X) по всем факторам:

"E_{min}"-

$$0,42+0,45+0,45+0,55+0,58+0,56+0,63+0,55+0,56+0,60+0,52+0,45+0,51+0,48+0,42+0,42+0,54+0,55+0,52=9,76$$

"E_{max}"-

$$0,70+1,38+1,12+2,57+2,48+4,05+3,30+2,40+1,80+2,32+1,47+0,96+1,53+1,49+0,79+0,97+3,24+2,85+2,33=37,75$$

На основании проведенных исследований выявлено, что наиболее высокие параметры (OR) свидетельствует о высокой вероятности возникновения ДР и выделяют их в группу неблагоприятного прогноза.

Определив общую сумму минимальных и максимальных значений баллов для каждого фактора риска, был определен диапазон риска возникновения ДР у пациентов с СД 2 типа, который находится в пределах

9,76-37,75. Учитывая естественную разгруппировку пациентов согласно изучаемым факторам риска, необходимы расчеты поддиапазонов риска, которые более конкретно учитывали бы комплексную оценку.

На основании полученных данных интегральной оценки факторов риска по Байесу весь диапазон риска возникновения ДР, должен быть разделен на три интервала: наименьшая вероятность (9,76-18,23), средняя вероятность (18,24-27,56) и наибольшая вероятность (27,57-37,75) риска возникновения ДР. Пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения ДР представлены в Таблице 5.2.

В поддиапазон «Наименьшая вероятность» (для без ДР: 9,76-18,23) включены пациенты, которые относятся к группе с благоприятным прогнозом и имеется основание прогнозировать у них «низкий риск» возникновения ДР.

Таблица 5.2

Диапазоны риска возникновения ДР (в баллах)

Под диапазоны	Размер диапазона	Группа риска
Наименьшая вероятность	9,76-18,23	Низкий риск
Средняя вероятность	18,24-27,56	Умеренный риск
Наибольшая вероятность	27,57-37,75	Высокий риск
Весь диапазон	9,76-37,75	

У пациентов, попавших в поддиапазон «Средняя вероятность» (для без ДР: 18,24-27,56), «умеренный риск» возникновения ДР уже выше, и они должны быть в центре внимания врачей ПЗЗ.

В поддиапазоне «Наибольшая вероятность» (для без ДР: 27,57-37,75) влияние факторов риска максимальное и пациенты, попавшие в него, имеют «высокий риск» возникновения ДР и неблагоприятный прогноз. Для этой категории пациентов должно быть организовано диспансерное наблюдение, включающее весь комплекс профилактических мероприятий.

§5.2. Структура и анализ результатов электронной «Программы прогнозирования степени риска возникновения диабетической ретинопатии»

Научные исследования, направленные на разработку компьютерных программ с целью выявления пациентов, наиболее предрасположенных к возникновению и прогрессированию ДР [178; с. 891-897, 179; с. 5071-5076], позволит совершенствовать систему оказания специализированной помощи, достичь высокого уровня медицинской, социальной и экономической эффективности оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией [81; с.84-96].

На основании проведенных исследований ведущие маркеры риска возникновения ДР использованы с целью создания автоматизированной электронной «Программы прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии» (смотрите рисунок 5.1).

Риск возникновения диабетической ретинопатии

VEGF СК, пг/мл =	повышен	RI ЦАС, см/сек =	умеренно повышен
VEGF СЖ, пг/мл =	нормальный	ЦВС PSV, см/сек =	понижен
BDNF СК, нг/мл =	умеренно понижен	Vmax ЗКЦА, см/сек =	понижен
BDNF СЖ, пг/мл =	понижен	RI ЗКЦА, см/сек =	повышен
Inferior Hemi SCP, % =	умеренно понижен	Vmax ГА, см/сек =	умеренно понижен
Inferior Hemi DCP, % =	понижен	RI ГА, см/сек =	повышен
Parafovea VD DCP, % =	понижен	Площадь ФАЗ, мм ² =	нормальный
Parafovea VD SCP, % =	умеренно понижен	ФАЗ периметр, 3x3 мм =	повышен
ЦТС, мкм =	повышен	ИСФАЗ, 3x3 мм =	умеренно повышен
Vmax ЦАС, см/сек =	понижен	Сумма баллов =	29,85
		Уровень риска (%) =	71,78
		Заключение =	риск высокий

Градация риска	
9,76-18,23	низкий
18,24-27,56	умеренный
27,57-37,75	высокий

Рис.5.1. Вид автоматизированной электронной программы прогнозирования риска возникновения ДР

Наша программа разработана с целью прогнозирования степени риска возникновения ДР среди пациентов с СД 2 типа без признаков ДР. Рассчитанный нами показатель интегральной оценки (ИО) вносился в качестве

баллов в соответствующий ответ электронной программы, и программа автоматически рассчитывала группы риска возникновения ДР для каждого человека: низкий риск, умеренный риск, высокий риск (смотрите рисунок 5.2).

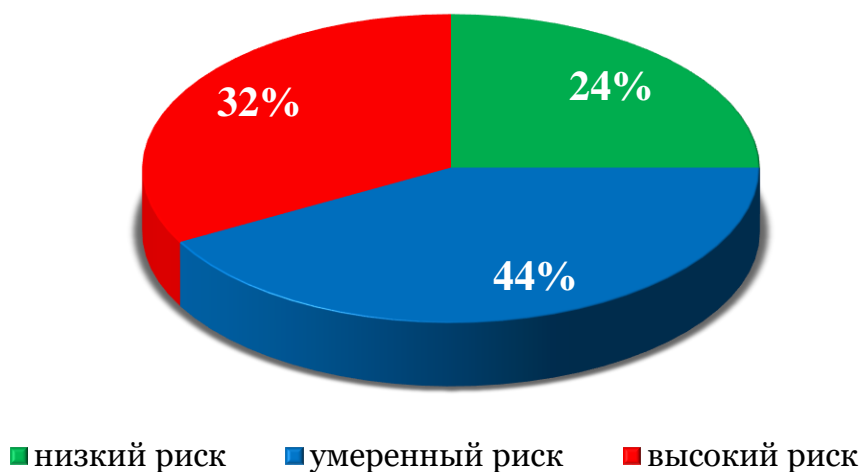


Рис. 5.2. Группы риска возникновения диабетической ретинопатии

Согласно определённой группе риска, программа представляет обследуемому лицу рекомендации по дальнейшим действиям врачей офтальмологов ПЗЗ и специализированных офтальмологических отделений для получения квалифицированной медицинской помощи.

Так, при подсчете размеров поддиапазона, применение электронной программы «Прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии» позволило персонализировано определить группы риска возникновения ДР: 26 лиц (24%) были отнесены в группу с «низким риском» с благоприятным прогнозом; 47 лиц (44%) - с «умеренным риском» возникновения ДР- «внимание»; 34 человека (32%) – с «высоким риском» возникновения ДР и неблагоприятным прогнозом.

Пациенты 26 человек (n=52 глаза) (24%) с низким риском возникновения ДР находились под наблюдением в течение 3-х лет и в исследование не включены. Пациенты с умеренным и высоким риском развития с СД 2 типа без ДР в количестве 81 человек (n=162 глаза) разделены на 2 однородные группы в зависимости от проводимого консервативного лечения: 1 контрольная группа (n=80 глаз), получавшие только традиционное медикаментозное лечение основного заболевания, включающее: компенсацию

углеводного обмена ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$) сахараснижающими пероральными препаратами. Основной 2 группе ($n=82$ глаза) на фоне проводимого стандартного лечения основного заболевания, был назначен препарат Добезилат Кальция по 500 мг x 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

При обследовании в группе с наименьшей вероятностью ДР выявлена у 1 пациента (3,8%) – ложно-отрицательный результат, у 25 пациентов ДР не диагностирована (96,1%) – истинно-отрицательный результат; в группе с наибольшей вероятностью развития ДР у 3-х пациентов выявлена ДР (8,8%) – ложно-положительный результат, у 31 пациента ДР не диагностирована (91,1%) – истинно-положительный результат.

С целью определения диагностической ценности разработанной автоматизированной электронной «Программы прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии» рассчитана диагностическая специфичность (ДС), диагностическая эффективность (ДЭ), диагностическая чувствительность (ДЧ) по формулам:

диагностическая чувствительность:

$$\text{ДЧ} = a/(a+c) \times 100\% = 31/(31+1) \times 100\% = 96,8\%$$

диагностическая специфичность:

$$\text{ДС} = d/(d+b) \times 100\% = 25/(25+3) \times 100\% = 89,3\%$$

диагностическая эффективность:

$$\text{ДЭ} = (\text{ДЧ} + \text{ДС}\%)/2 = (96,8 + 89,3\%)/2 = 93,1\%$$

a – истинно-положительный результат,

b – ложно-положительный результат,

c – ложно-отрицательный результат,

d – истинно-отрицательный результат.

В результате диагностическая специфичность предложенной прогностической матрицы для комплексной интегральной оценки риска возникновения ДР составила 89,3%, диагностическая чувствительность - 96,8%, а диагностическая эффективность – 93,1%.

5.3. Профилактика и тактика введения пациентов различных групп риска возникновения диабетической ретинопатии и её экономическая эффективность

5.3.1. Результаты медикаментозной профилактики пациентов без диабетической ретинопатии в динамике

На основании разработанной прогностической шкалы ДР выявлено, что среди функциональных показателей, наиболее значимыми факторами в возникновении ДР являются параметры: Inferior Hemi DCP, площадь ФАЗ мм², Perifovea DCP-VD, ЦТС, Vsist по ЗКЦА, индекс резистентности по ЗКЦА, коэффициент ишемии по ЗКЦА, показатели VEGF и BDNF в СЖ. Следовательно, как биомаркеры риска возникновения ДР, были изучены именно эти параметры.

ОКТ-А. Площадь ФАЗ в контрольной группе в течение 6 месяцев наблюдения расширилась от $0,32 \pm 0,03$ до $0,38 \pm 0,03$ выше исходных значений, в то время как в основной группе уменьшилась от $0,33 \pm 0,02$ до $0,29 \pm 0,04$ на $2,0 \text{ мм}^2$ за счет улучшения микроциркуляции и уменьшения макулярной ишемии (смотрите Таблицу 5.3).

Анализ плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сплетения свидетельствует, что на фоне традиционного лечения отмечалось снижение кровотока, ниже исходных данных, в то время как в основной группе параметры кровотока увеличились в 1,2 раза.

Результаты ОКТ-А свидетельствуют, что в динамике за 6 месяцев наблюдения на фоне традиционного лечения в нижней гемисфере (INFERIOR HEMI) глубокого сплетения отмечается снижение сосудистой плотности кровотока в 1,2 раза в 78% случаев, в то время как в основной группе наблюдается усиление сосудистой плотности в 1,5 раза на 3 месяц наблюдения в 85% случаев, с незначительной тенденцией к снижению к 6 месяцу наблюдения.

Таблица 5.3

**Сравнительная оценка результатов лечения по динамике показателей
ОКТ-А**

Группы наблюдения	Показатели ОКТ-А, (M±m)	Периоды наблюдения			
		До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
I контрольная группа, n=80	INFERIOR HEMI DCP	49,6± 2,41	47,6 ±5,7*	45,3±7,5*	42,1±7,9*
	Perifovea DCP-VD	51,96±8,15	51,85±7,75	50,15±7,17*	49,12±6,75*
	Площадь ФАЗ	0,32±0,03	0,33±0,02	0,34±0,04*	0,38±0,03*
II основная группа n=82	INFERIOR HEMI DCP	49,5± 3,55	53,7±4,33***	58,5±6,5***	55,2±4,32***
	Perifovea DCP-VD	51,95±7,76	51,9±7,23***	52,5±7,05***	53,2±6,68***
	Площадь ФАЗ	0,33±0,02	0,30±0,04***	0,28±0,05***	0,29±0,04***

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность различий по отношению к данным до лечения.

** - $P < 0,05$ достоверность различий между группами

INFERIOR HEMI DCP: нижняя гемисфера глубокого сплетения;
Perifovea DCP-VD: плотность кровотока перифовеальных сосудов глубокого сплетения

ОКТ. Анализ ОКТ центра фовеа выявил неравномерное утолщение нейрорепителия сетчатки в 23% случаев (от $282,02 \pm 0,22$ до $283,79 \pm 0,28$), что, по-видимому, связано с явлениями гипоксии и нарушениями микроциркуляции у пациентов II группы без клинических признаков ДР, которые на фоне традиционного лечения к 6 месяцу наблюдения имели тенденцию к увеличению параметров ЦТС до $283,79 \pm 0,28$ (смотрите Таблицу 5.4.).

Таблица 5.4.

Сравнительная оценка результатов лечения по динамике показателей центральной толщины сетчатки

Центральная толщина сетчатки, мкм	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
I контрольная группа				
Fovea Centr.	282,02±0,22	282,98±0,24	283,01±0,21	283,79±0,28*
Temp. macula	320,53±0,36	320,48±0,33	320,44±0,35	320,39±0,34
Sup. macula	304,28±0,40	305,71±0,36*	304,23±0,37*	303,99±0,39
Nasal macula	304,18±0,23	304,13±0,25	304,36±0,22	304,12±0,24
Inf. macula	303,63±0,83	303,36±0,82	303,39±0,80	303,28±0,29*
II основная группа				
Fovea Centr.	281,44±0,49	279,84±0,59***	279,01±0,45***	279,35±0,42***
Temp. macula	321,43±0,48	320,07±0,46***	319,79±0,42***	320,05±0,49***
Sup. macula	305,92±0,37	304,42±0,27***	304,02±0,23***	303,52±0,26***
Nasal macula	304,46±0,25	303,36±0,21***	302,99±0,26***	303,05±0,22***
Inf. macula	300,49±0,39	299,12±0,32***	299,03±2,80***	299,36±0,37***

Примечание: n – количество пациентов; * $P < 0,05$ достоверность различий по отношению к данным до лечения; ** – $P < 0,05$ достоверность различий между группами.

ОКТ-сканирование центральной зоны сетчатки у пациентов основной группы через 3 месяца выявило уменьшение толщины в фовеа в среднем на $1,60 \pm 0,08$ мкм ($p < 0,05$), а также уменьшение толщины в других отделах центральной зоны ($279,01 \pm 0,45$), с тенденцией к увеличению к 6 месяцу после лечения, при этом значения сохранились значительно ниже исходных данных $279,35 \pm 0,42$ ($p < 0,05$).

В целом положительная динамика отмечена в 75% случаев (44 глаза). В то время как в контрольной группе при сравнении результатов толщины сетчатки до и после лечения статистически значимых изменений не отмечено ($p > 0,05$).

УЗОДГ. При проведении УЗОДГ в таблице 5.5 показано снижение исходной величины показателей систолической скорости кровотока в ГА, ЦАС и ЗКЦА.

Таблица 5.5.

Результаты ультразвуковой офтальмодопплерографии сосудов глаза среди пациентов без ДР до медикаментозной профилактики

Показатели	Группы пациентов	
	I контрольная группа (n=80)	II основная группа (n=82)
Vsist ЦАС, см/сек	$13,7 \pm 0,42$	$13,6 \pm 0,41$
ЦАС RI, см/сек	$0,67 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,04$
Vsist ГА см/сек	$41,5 \pm 2,59$	$41,8 \pm 2,76$
ГА RI см/сек	$0,74 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,03$
Vsist ЗКЦА, см/сек	$13,6 \pm 0,18$	$13,8 \pm 0,29$
ЗКЦА RI, см/сек	$0,78 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,04$
КИ	$0,86 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,03$

Примечание: n – количество пациентов; $p < 0,05$, Vsist в ЦАС – систолическая скорость кровотока в центральной артерии сетчатки; Vsist в ГА – систолическая скорость кровотока в глазной артерии; Vsist в ЗКЦА – систолическая скорость кровотока в ЗКЦА.

В результате изучения показателей систолической скорости кровотока в ЦАС через 1 месяц после лечения в контрольной группе пациентов наблюдалось увеличение V_{sist} ЦАС на 1,5% с $13,7 \pm 0,42$ см/с до $13,9 \pm 0,41$ см/с, что не было статистически значимым ($p > 0,05$). На 3-м месяце наблюдения показатели гемодинамики в контрольной группе пациентов снизились до прежних значений и к 6 месяцу ухудшились на 7,3% от исходного уровня (смотрите Таблицу 5.6).

Таблица 5.6

**Сравнительная оценка результатов лечения по динамике показателей
УЗОДГ**

Группы наблюдения	Показатели гемодинамики	Периоды наблюдения			
		До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
I контрольная группа					
ЦАС, см/сек	V_{sist}	$13,7 \pm 0,42^*$	$13,2 \pm 0,41^*$	$12,9 \pm 0,38^*$	$12,8 \pm 0,37^*$
	RI	$0,67 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,02^*$	$0,73 \pm 0,02^*$
ГА, см/сек	V_{sist}	$41,6 \pm 2,59$	$40,5 \pm 2,83$	$39,4 \pm 2,78$	$38,1 \pm 2,55^*$
	RI	$0,74 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,07$	$0,76 \pm 0,08$	$0,79 \pm 0,02^*$
ЗКЦА, см/сек	V_{sist}	$14,6 \pm 1,24^*$	$13,5 \pm 0,17^*$	$13,0 \pm 0,18^*$	$12,7 \pm 0,21^*$
	RI	$0,78 \pm 0,05^*$	$0,78 \pm 0,06^*$	$0,79 \pm 0,04^*$	$0,80 \pm 0,02^*$
КИ		$0,86 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,04$
II основная группа					
ЦАС, см/сек	V_{sist}	$13,5 \pm 0,19$	$13,7 \pm 0,19^*$	$14,6 \pm 0,24^*, **$	$14,4 \pm 0,21^*$
	RI	$0,69 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,05^*$	$0,67 \pm 0,05^*$	$0,66 \pm 0,07^*$
ГА, см/сек	V_{sist}	$41,5 \pm 2,96$	$41,9 \pm 2,34^*$	$42,4 \pm 2,35^*, **$	$42,2 \pm 2,44^*, **$
	RI	$0,73 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,05^*$	$0,72 \pm 0,04^*$	$0,72 \pm 0,05^*$
ЗКЦА, см/сек	V_{sist}	$14,8 \pm 1,25$	$15,2 \pm 1,34^*$	$15,7 \pm 1,27^*, **$	$15,3 \pm 1,29^*, **$
	RI	$0,78 \pm 0,04$	$0,77 \pm 0,07^*$	$0,76 \pm 0,05^*, **$	$0,75 \pm 0,06^*, **$
КИ		$0,86 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,04^*, **$	$0,84 \pm 0,03^*, **$

Примечание: n – количество пациентов; $*P < 0,05$ достоверность различий по отношению к данным до лечения; $**$ - $P < 0,05$ достоверность различий между группами.

В основной группе пациентов через 1 месяц после медикаментозной профилактики V_{sist} в ЦАС значительно увеличился ($p < 0,05$) на 1,5% от исходного уровня, через 3 месяца показатели V_{sist} в ЦАС увеличились на 7,8%, сохраняя достоверно высокие значения на протяжении всего периода наблюдения. Аналогично, RI достоверно ($p < 0,05$) снизился на 5% после терапии и сохранял достоверное отличие от исходного уровня на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует о стойком снижении периферического сопротивления в бассейне локализованной артерии и уменьшении дефицита ретинальной перфузии.

Среди пациентов контрольной группы средние параметры V_{sist} в ГА (от $41,6 \pm 2,59$ после $39,4 \pm 2,78$) после проведенного лечения статистически не увеличились и оставались в пределах прежних значений на протяжении всего периода наблюдения. Хотелось отметить увеличение показателя коэффициента ишемии, который повысился в 1,6 раза. Тогда как в основной группе через 1 месяц после лечения отмечалось статистически незначимое увеличение средних параметров V_{sist} в ГА от $41,5 \pm 2,96$ до $41,9 \pm 2,34$, которое на фоне медикаментозной профилактики к 3 месяцу наблюдения увеличилось на 5,2% ($42,4 \pm 2,35$), с незначительной тенденцией к снижению показателей на 2,0% к 6 месяцу наблюдения ($42,2 \pm 2,44$).

Анализ параметров систолической скорости кровотока ЗКЦА показал, что у пациентов контрольной группы на фоне медикаментозной профилактики в динамике средние параметры V_{sist} в ЗКЦА к 1 месяцу наблюдения снизились на 7,5% (от $14,6 \pm 1,24$ до $13,5 \pm 0,17$), к 3-6 месяцу V_{sist} имела тенденцию к снижению показателей на 13,0% ($12,7 \pm 0,21$). В то время как в основной группе на фоне медикаментозной профилактики в динамике наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение V_{sist} ЗКЦА на 15,0% от исходного уровня (от $14,8 \pm 1,25$ до $15,2 \pm 1,34$), сохраняя достоверно высокие значения на протяжении всего периода наблюдения (смотрите Таблицу 5.6.). Наблюдалось увеличение показателя коэффициента ишемии в 1,5 раза и снижение RI ЗКЦА на 7,0%, что свидетельствовало об улучшении

реологии крови, которое в свою очередь, может служить потенциальным биомаркером для ранней диагностики, прогнозирования и последующего наблюдения за ДР. Эти параметры у пациентов основной группы достоверно коррелировали с показателями ОКТ-А.

Фактор роста сосудов VEGF. Анализ показателей фактора роста сосудов VEGF в СЖ в контрольной группе свидетельствует об увеличении параметров к 1 месяцу наблюдения на 7,2% от $235,6 \pm 8,45$ до $252,7 \pm 8,75$, к 3 месяцу отмечалась дальнейшая тенденция к увеличению параметров на 26,5% ($298,2 \pm 8,17$) выше исходных значений.

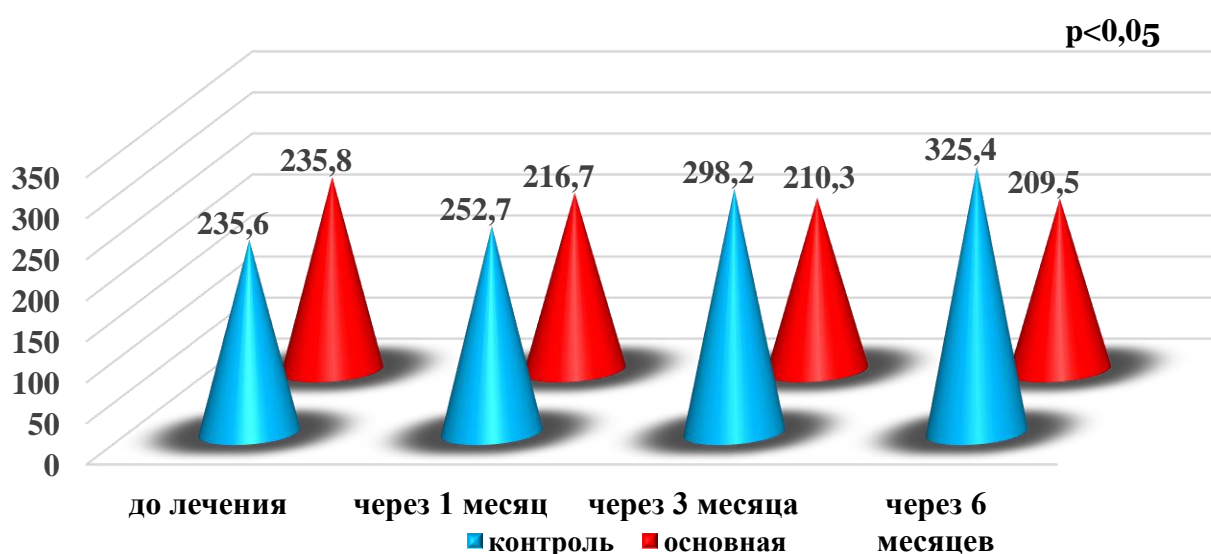


Рис.5.3. Динамика показателей VEGF в СЖ на фоне профилактического лечения

К 6 месяцу наблюдения уровень сосудистого фактора роста увеличился на 38,0% выше параметров до лечения $365,4 \pm 9,75$, что свидетельствует о неэффективности традиционного метода лечения.

В то время как основной группе после лечения показатели VEGF в СЖ значительно уменьшились на 1 месяце наблюдения на 8,5% (от $235,8 \pm 8,56$ до $216,7 \pm 7,23$) от исходного уровня. К 3 месяцу наблюдения параметры VEGF и значительно снизились на 12,5% от $225,8 \pm 8,56$ до $210,3 \pm 7,05$, сохраняясь в течение всего периода наблюдений ниже исходных значений.

Нейротрофический фактор головного мозга BDNF. Анализ показателей BDNF в СЖ в контрольной группе свидетельствует об снижении

параметров к 1 месяцу наблюдения на 8,9% от $97,4 \pm 5,42$ до $89,4 \pm 4,59$, к 3 месяцу отмечалась дальнейшая тенденция к снижению параметров в 1,3 раза на 18,0% ($75,7 \pm 4,64$) от исходного уровня. К 6 месяцу наблюдения уровень BDNF в СЖ в контрольной группе снизился на 46,0% ниже исходных значений $66,4 \pm 4,42$ и ухудшение параметров в 1,5 раза, что подтверждает неэффективность традиционного метода лечения (смотрите Таблицу 5.7).

Таблица 5.7.

Сравнительная оценка результатов профилактического лечения по динамике показателей биомаркеров BDNF и VEGF в СЖ

Период наблюдения	I группа		II группа	
	Контроль n=80		Основная n=82	
	BDNF	VEGF	BDNF	VEGF
До лечения	$97,4 \pm 5,42$	$235,6 \pm 8,45$	$97,6 \pm 5,38$	$235,8 \pm 8,56$
ч/з 1 месяц	$89,4 \pm 4,79^*$	$252,7 \pm 8,75^*$	$109,8 \pm 6,58^{***}$	$216,7 \pm 7,23^{***}$
ч/з 3 месяца	$75,7 \pm 4,64^*$	$298,2 \pm 8,17^*$	$115,3 \pm 6,59^{***}$	$210,3 \pm 7,05^{***}$
ч/з 6 месяцев	$66,4 \pm 4,42^*$	$325,4 \pm 9,75^*$	$114,2 \pm 6,36^{***}$	$209,5 \pm 6,68^{***}$

Примечание: n–количество пациентов; * $P < 0,05$ достоверность различий по отношению к данным до лечения; **- $P < 0,05$ достоверность различий между группами.

Положительные результаты получены при изучении параметров BDNF слезной жидкости в основной группе, у которой к 1 месяцу наблюдения отмечалось увеличение параметров на 11,0% от $97,6 \pm 5,38$ до $109,8 \pm 6,58$, выше исходного уровня. К 3-му месяцу наблюдения параметры увеличились на 15% ($115,3 \pm 6,59$), выше показателей до лечения. Через 6 месяцев параметры BDNF сохранялись на прежнем уровне, с незначительной тенденцией к снижению (смотрите рисунок 5.4.).

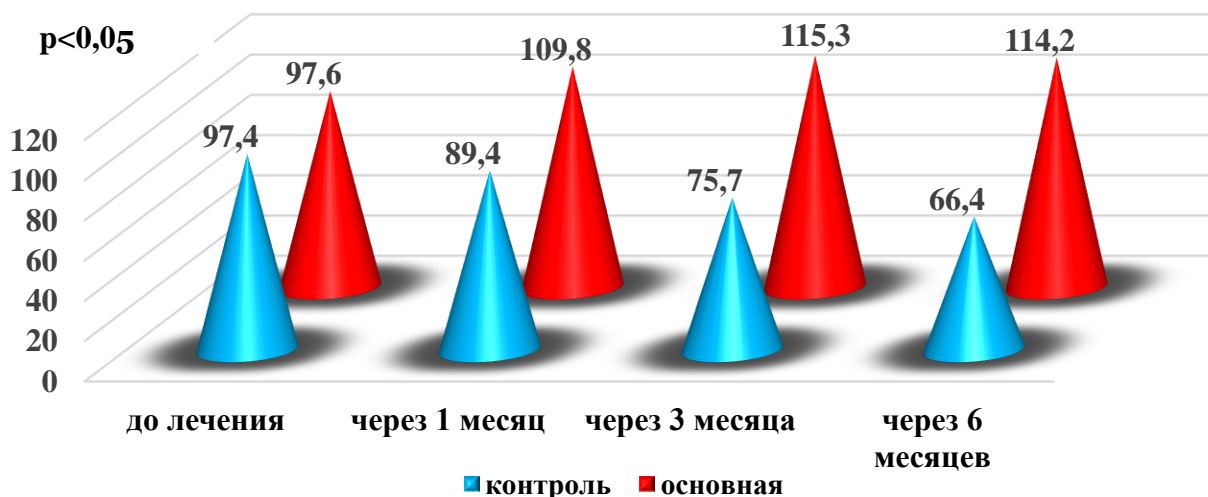


Рис.5.4. Динамика показателей BDNF в СЖ на фоне профилактического лечения

Таким образом, применение Добезилата кальция способствует снижению сосудистого фактора роста VEGF и повышению концентрации BDNF в СЖ у пациентов с СД 2 типа.

На основании проведенных исследований разработана тактика **ведения пациентов с СД 2 типа при различных группах риска возникновения ДР**. Для лиц с низким, средним и высоким риском возникновения ДР, предложена тактика ведения их семейными врачами и врачей-офтальмологов ПЗЗ, а группам со средним и высоким риском предложена медикаментозная профилактика.

При низком риске возникновения ДР профилактические мероприятия должны быть направлены на проведение просветительской работы семейных врачей по уменьшению факторов риска СД. Стандартное офтальмологическое обследование в ПЗЗ 1 раз в 2 года. Если через 2 года ретинопатия по-прежнему отсутствует, интервал обследования увеличивается до 3 лет.

Ведение пациента со «средним риском возникновения ДР» представляет собой проведение стандартного офтальмологического обследования 1 раз в 6 месяцев офтальмологом в ПЗЗ. Обследование в специализированном офтальмологическом учреждении 1 раз в год. Проведение просветительской работы СВ 1 раз в год. Работа СВ по уменьшению факторов риска ДР и

компенсации хронических сопутствующих заболеваний. Проведение медикаментозной профилактики: препарат Добезилат Кальция по 500 мгх3 раза в сутки в течение 3 месяцев каждые 6 месяцев.

При наблюдении за пациентами с «высоким риском возникновения ДР» следует незамедлительное офтальмологическое обследование офтальмологом в ПЗЗ, с включением при необходимости, объективных методов исследования в специализированном офтальмологическом учреждении. Взятие на диспансерный учёт «по группе риска», мониторинг семейным врачом 1 раз в 6 месяцев, офтальмологом ПЗЗ 1 раз в год, медикаментозная профилактика. Проведение просветительской работы семейным врачом 1 раз в год. Работа семейным врачом по уменьшению факторов риска ДР и компенсации хронических сопутствующих заболеваний.

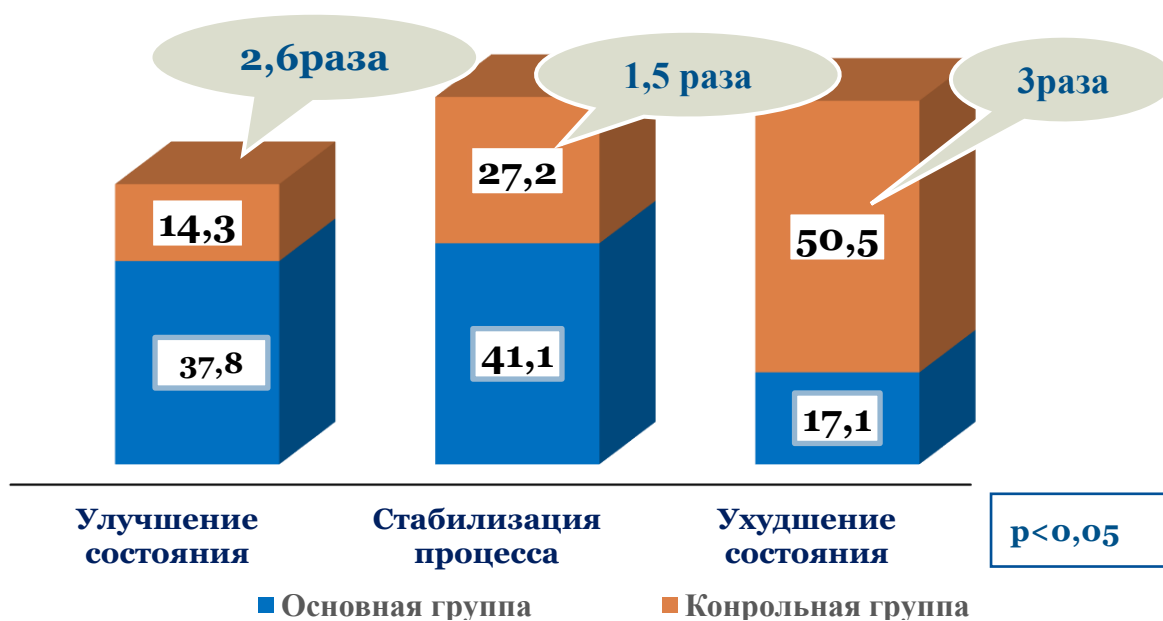


Рис.5.5. Эффективность тактики ведения пациентов с СД 2 типа при различных группах риска возникновения ДР в динамике 3-х лет

Расчет эффективности тактики ведения пациентов с СД 2 типа при различных группах риска возникновения ДР показал, что у пациентов основной группы отмечалось улучшения результатов лечения в 37,8% случаев, что 2,6 раза больше, чем в контрольной группе, стабилизация процесса у 41% пациентов, что 1,5 раза больше показателей в контрольной группе, ухудшение

процесса наблюдалось в контрольной группе в 3 раза больше и 50,5 % случаев наблюдался переход в ДР (смотрите рисунок 5.5.).

Ранняя диагностика ДР оказывает существенное влияние на снижение финансовых затрат на лечение осложнений диабетической ретинопатии. Своевременные прогностические расчеты с помощью электронной «Программы риска возникновения ДР», определения РИ, раннее назначение профилактического лечения позволит предупредить развитие диабетической ретинопатии у 35% пациентов, стабилизацию процесса 85% пациентов с СД 2 типа без признаков ДР. Выявлены прогностические критерии вероятности возникновения ДР у пациентов с СД 2 типа, персонализировано определены группы повышенного риска возникновения ДР.

Разработанный нами метод ранней диагностики ДР позволил достигнуть снижения уровня развития осложнений среди пациентов с СД 2 типа. Расчет экономической эффективности разработанного нами метода среди пациентов с СД 2 типа без признаков ДР проведен за счет ранней диагностики группы повышенного риска возникновения ДР и медикаментозной профилактики.

С этой целью проведена оценка экономической эффективности ($\mathcal{E}_{уст}$) применения прогностической матрицы для комплексной интегральной оценки риска возникновения ДР на 100 анкетированных лиц.

1.1 Сначала определяли стоимость традиционного клинического диагностирования ($S_{скл}$):

$$S_{скл} = A_0 * (T_M + Z_{зп}) = 107 * (425\,000 + 35\,000 \text{ сум}) = 49\,220\,000 \text{ сум}$$

$$T_M = D_J * C_J + M_N = (D_1 * C_1 + D_2 * C_2 + D_3 * C_3) + M_N = 425\,000 \text{ сум}$$

D_J - Количество по видам расходных материалов израсходованных для клинического диагностирования одного пациента ($J = 1, 2, \dots, N$);

C_J - Стоимость по видам расходных материалов израсходованных для клинического диагностирования одного пациента;

T_M - Стоимость сложного клинического диагностирования одного пациента.

$Z_{зп}$ – Затраты на оплату специалиста на обработку результатов диагностирования:

$$Z_{зп} = Z_{вро} + Z_{зпсм} = 22\,000 + 13\,000 = 35\,000 \text{ сум}$$

$Z_{вро}$ – заработная плата врача-офтальмолога на единицу времени;

$Z_{зпсм}$ - заработная плата среднего медицинского персонала.

Теперь определяем стоимость диагностирования с применением прогностической матрицы для комплексной интегральной оценки риска возникновения ДР:

$$S_{прд} = A_6 * T_m = 107 * 425\,000 = 45\,475\,000 \text{ сум}$$

В данном случае экономический эффект ($\mathcal{E}_{прог}$) за счет применения прогностической матрицы для комплексной интегральной оценки риска возникновения ДР:

$$\mathcal{E}_{прог} = S_{скл} - S_{прд} = 49\,220\,000 \text{ сум} - 45\,475\,000 \text{ сум} = 3\,745\,000 \text{ сум}$$

Таким образом, общая экономическая эффективность от внедрения прогностической матрицы для комплексной интегральной оценки риска возникновения ДР составляет – 3 745 000 сум на 100 анкетированных лиц.

Экономическая эффективность заключается в том, что при своевременной диагностике риска возникновения ДР с помощью определения РИ значительно сокращается сумма, затрачиваемая на проведение исследований и лечение осложнений. Затраты на профилактику составляют 6 упаковок Добезилата кальция в год – 500 000 сум, в то время как затраты на лечение осложнений ДР составляют 6 млн. сум.

Разработанная «Программа прогнозирования риска возникновения ДР» позволила определить группы риска возникновения ДР. Согласно определённой группе риска, программа представляет обследуемому лицу рекомендации по дальнейшим действиям врачей-офтальмологов ПЗЗ и специализированных офтальмологических отделений.

Затраты на профилактику составляют 6 упаковок Добезилата кальция в год – 500 000 сум, в случае возникновения ДР проводится стационарное

лечение длительностью 10 суток стоимостью 3 630 000 сум (280 0000+480 000+350 000). Из этого следует сделать вывод, что если государство затрачивает 3 630 000 сум, то на медицинскую профилактику риска прогрессирования ДР затрачивается 500 000 сум. Таким образом, общая экономическая эффективность профилактики возникновения ДР позволяет снизить затраты на – 3 130 000 сум на одного пациента.

В результате проведенного исследования за период наблюдения 3 года у лиц с высокой вероятностью возникновения ДР эффективность первичной профилактики составила - 93,1%, диагностическая специфичность - 89,3%, чувствительность - 96,8%, экономическая эффективность предложенной первичной профилактики на 1 лицо составляет 3 130 000 на один курс, в случае возникновения ДР.

Данная программа адаптирована к компьютеру, проста в использовании, не требует экономических затрат при использовании, не требует длительного времени, позволяет повысить уровень знаний населения о ДР и настороженность по ее возникновению, позволяет выявить группу риска возникновения ДР. Эти функции программы помогают в профилактике и предотвращении слепоты от ДР.

Таким образом, электронная программа разработана с целью прогнозирования степени риска возникновения ДР среди пациентов с СД 2 типа без признаков ДР. Применение данной программы позволило персонализировано определить группы риска возникновения ДР: 26 лиц (24%) с «низким риском» и благоприятным прогнозом; 47 лиц (44%) - с «умеренным риском» возникновения ДР «внимание»; 34 человека (32%) – с «высоким риском» возникновения ДР и неблагоприятным прогнозом.

Использование электронной «Программы прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии» в первичном звене практического здравоохранения Республики Узбекистан способствует совершенствованию системы раннего выявления пациентов с ДР и его профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия – остается одной из ведущих причин слепоты и слабовидения среди населения экономически развитых стран, лиц трудоспособного возраста и составляет 10-20% [3; с. 434-438, 114; с.1-15]. С целью эффективной профилактики, ранней диагностики и лечения ДР проводится ряд научных исследований, однако не до конца разработаны ранние диагностические критерии; недостаточно изучены вопросы, касающиеся тактики ведения пациентов с ДР, методов профилактики возникновения, прогрессирования ДР и алгоритмов лечения. Хотя ДР остается основной причиной потери зрения, в последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении этого распространенного осложнения СД. Во-первых, оптическая когерентная томография (ОКТ) и оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) позволяет получать неинвазивные изображения сетчатки, в частности, желтого пятна, с очень высоким разрешением, что облегчает диагностику и лечение ДР, позволяя визуализировать микроциркуляторное русло сетчатки и хориоидеи, количественную оценку областей ишемии и выявление доклинических изменений. Кроме того, недавние достижения в понимании патофизиологии ДР, в частности ключевой роли цитокинов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), привели к разработке антител против VEGF для внутриглазного применения.

Этиология и патология ДР широко изучаются на протяжении полувека, однако существует удручающе мало терапевтических вариантов на сегодняшний день [22; с.101]. Хотя для лечения диабетического макулярного отека (ДМО) были введены новые методы лечения (терапия «анти-VEGF»), однако более 50% пациентов не достигают клинически значимого улучшения остроты зрения. Кроме того, для людей с ПДР лазерная фотokoагуляция остается основной терапией, даже несмотря на то, что это по своей сути деструктивная процедура. Они подчеркивают, что хотя были достигнуты значительные успехи, по-прежнему существует острая необходимость в

лучшем понимании основных механизмов, позволяющих разработать надежные средства для выявления пациентов с наивысшим риском и эффективного вмешательства до того, как произойдет потеря зрения. Основываясь на глубоком понимании клеточной и молекулярной патологии, лежащей в основе ДР, ожидается дальнейший прогресс, поскольку исследователи стремятся к разработке эффективных терапевтических вариантов, которые могут воздействовать на все стадии заболевания [23; с.38].

В связи с этим поиск новых исследований, направленных на разработку диагностических критериев, дифференцированный подход к профилактике и лечению, предупреждение наступления инвалидности и полной утраты зрения у пациентов с СД 2 типа с ДР является приоритетным направлением в офтальмологии.

Как видно из вышеперечисленных данных, исследования в данной области очень актуальны и проводятся по сегодняшний день во всем мире. Однако работ, посвященных изучению ранней диагностики доклинической стадии заболевания, прогностических маркеров развития и прогрессирования ДР, профилактики и лечению ранних стадий ДР, прогнозированию поздних осложнений СД 2 типа с использованием современных высоких технологий в нашей Республике недостаточно, что послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Объектом исследования послужили 357 пациентов (713 глаз), из них 273 пациента (545 глаз) с СД 2 типа, получавших стационарное лечение в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии в отделениях: эндокринологии и офтальмологии с 2016 по 2023 гг., в частной клинике «SAIF OPTIMA». Группой контроля послужили 84 (168 глаз) лица той же возрастной категории и сопутствующей патологией, но без СД.

Каждый этап исследования решал поставленные задачи, для решения которых были выбраны соответствующие единицы наблюдения и объекты исследования. I блок – диагностический, состоял из 3 этапов:

Единицы наблюдения: 357 физических лиц (713 глаз), из которых 273 пациентов (n=545 глаз) с СД 2 типа без ДР, с ДР и 84 (n=168 глаз) лица без СД.

Пациенты разделены на следующие группы: I - контрольную группу составили 84 (n=168 глаз) лица той же возрастной категории и сопутствующей патологии без СД. Во II группу включены 107 пациентов (n=214 глаз) с СД 2 типа без клинических признаков ДР. III группу составили 166 пациентов (n=331 глаз) с ДР, которые разделены на подгруппы: легкая НПДР n=126 глаз, умеренная НПДР n=122 глаз, тяжёлая НПДР n= 44 глаз, ПДР n=39 глаз.

Для исследования функционального состояния сетчатки применялось офтальмологическое обследование: визиометрия, с максимальной коррекцией, авторефрактометрия, бесконтактная тонометрия, биомикроскопия, прямая офтальмоскопия на фоне мидриаза, офтальмобиомикроскопия, ультразвуковая офтальмодопплерография, оптическая когерентная томография (ОКТ) и оптикокогерентная томография с режимом ангиографией (ОКТ-А). Кроме того, проведены лабораторные иммуноферментные методы исследования: BDNF и VEGF в СК и СЖ.

На первом этапе проведенных исследования было выявлена положительная корреляционная связь между площадью ФАЗ и тяжестью ДР ($p < 0,001$), что может указывать на увеличение неперфузии и служить биомаркером тяжести ДР и визуального прогноза. Средние показатели площади ФАЗ при СД без ДР была на 22%, при ЛНПДР – на 24%, при УНПДР – на 28%, при ТНПДР - на 56% и при ПДР – на 66% выше контрольных значений. На основании проведенных исследований выявленные качественные изменения формы ФАЗ на доклинической стадии ретинопатии, разорванность перифовеолярного сосудистого кольца, несимметричность её формы, вследствие разрывов капиллярных сплетений, потеря целостности кровеносных сосудов, обеднение сосудистого рисунка и появление ишемических зон в области фовеа, свидетельствуют о ранних нарушениях капиллярного кровотока.

Параметры периметра ФАЗ и индекса циркулярности также были значительно выше в группе с ДР в 1,8 и 1,5 раза по сравнению с контрольной группой и пациентов без признаков ДР ($p < 0,001$). В то время как показатели

периметра ФАЗ и индекса циркулярности среди пациентов без ДР не были статистически значимыми.

Таким образом, анализ результатов исследований параметров фовеальной аваскулярной зоны свидетельствует, что наиболее чувствительным из них является площадь ФАЗ, которая уже на ранних стадиях СД 2 типа без признаков ДР увеличивается в 1,2 раза. Таким образом, количественная и качественная оценка послужила основанием считать параметры площади ФАЗ в качестве потенциального биомаркера макулярной ишемии при ДР.

Выявлено прогрессирующее снижение плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного сплетения во II группе пациентов с СД 2 типа без ДР на 2,5%, при ЛНПДР на 5,8%, при УНПДР - на 24,8%, при ТНПДР - на 32,1%, при ПДР - на 39,8% в зависимости от степени тяжести патологического процесса, что в 1,6 раза ниже контрольных значений ($p < 0,005$).

При изучении плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетения выявлено снижение показателей ниже, чем в группе контроля: у пациентов без признаков ДР на 7%, ЛНПДР - на 12,6%, при УНПДР - на 29,6%, при ТНПДР - на 34,0%, при ПДР - на 49,3%, что в 2,0 раза ($p < 0,005$) ниже контрольных значений.

Таким образом, параметры плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетения в стадии отсутствия клинических признаков ДР являются наиболее чувствительными в ранней диагностике ДР.

По данным ОКТ-А выявлено снижение плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного сосудистого сплетения в стадии умеренной НПДР, в то время как в глубоком сплетении наблюдалось достоверное в 1,2 раза ($p < 0,001$) снижение плотности сосудов раньше уже в стадии без клинических признаков ДР, что явилось основанием включить параметр плотности перифовеальных сосудов глубокого сплетения диапазон изучения факторов риска возникновения ДР.

В нашем исследовании снижение плотности кровотока перифовеальных сосудов поверхностного сосудистого сплетения в секторе Perifovea Superior hemi и в нижнем секторе Perifovea Inferior hemi в подгруппах пациентов без клинических признаков ДР составляло в среднем 0,9% и 1,0% соответственно, что было статистически незначимо. В связи с чем, параметры секторов Perifovea Superior hemi и Perifovea Inferior hemi поверхностного сосудистого сплетения не были диагностически значимыми и не включены в раннюю диагностику ДР.

При сегментарном изучении плотности кровотока капиллярной сети глубокого сосудистого сплетения в секторе Perifovea Superior hemi среди пациентов II группы отмечалось недостоверное снижение параметров на 3,2%, в сравнении с контролем. В III группе пациентов с ДР в секторе Perifovea Superior hemi отмечалось прогрессирующее снижение плотности кровотока при ЛНПДР на 12,7%, при УНПДР - на 24,0%, при ТНПДР - на 28,7% и при ПДР - 34,5%, в то время как в секторе Perifovea Inferior hemi эти изменения были более значительными: среднее снижение плотности кровотока составляло 7,0%, 20,0%, 28,1%, 31,8% и 37,5% соответственно.

Анализ сравнительных исследований плотности кровотока в поверхностном и глубоком сплетениях в зоне Superior и Inferior Hemi показало, что наиболее чувствительным параметром плотности кровотока является нижняя гемисфера глубокого сосудистого сплетения, которая снижена среди пациентов с СД 2 типа без признаков ДР в среднем на 7% по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными других авторов соответственно именно эти характеристики зоны Inferior Hemi использованы для анализа диагностических критериев.

При анализе показателей между группами статистически значимые различия установлены только в зонах Perifovea Inferior Hemi глубокого сосудистого сплетения, когда уже среди пациентов II группы с СД 2 типа без ДР отмечалось снижение параметров плотности кровотока на 7,0%. В то время как в верхнем сегменте (Perifovea Superior Hemi) среди этой группы пациентов показатели практически не отличались от контрольных значений (снижение в

среднем по подгруппе составляло 3,2%, что было статистически недостоверно).

Анализ результатов ОКТ-А свидетельствует, что параметры площади ФАЗ, плотности кровотока перифовеальных сосудов глубокого сплетения и плотность кровотока в нижней гемисфере глубокого сосудистого сплетения являются значимыми параметрами и включены в прогностические критерии ранней диагностики возникновения и прогрессирования ДР.

На основании проведенного ультразвукового доплеровского исследования систолической скорости кровотока ЦАС, ГА и ЗКЦА, сделано заключение, что среди параметров сосудов глаза наиболее чувствительными являются показатели кровотока в ЗКЦА. Анализ результатов исследования свидетельствует, что ДР характеризуются достоверным снижением скорости кровотока в ЗКЦА в 2 раза, КИ в 1,5 раза и достоверном повышении RI в 1,6 раза в сравнении с контролем, что отражает тяжесть ретиальной микрососудистой обструкции.

На втором и третьем этапах исследования анализ проведенных исследований выявил, что в I контрольной группе средние параметры BDNF в СЖ составляют $113,2 \pm 27,8$ пг/мл, что в 4,5 раза выше, чем в сыворотке крови $25,6 \pm 2,64$ пг/мл. Наблюдалось снижение уровня BDNF в СЖ в 1,2 раза до того, как ДР наступил клинически $97,5 \pm 5,57$ пг/мл (II группа). Сывороточный уровень BDNF во II группе пациентов с СД 2 типа без ДР составил $23,8 \pm 1,33$ пг/мл, в то время как в слезной жидкости он составил $97,5 \pm 5,57$ пг/мл, т.е. содержание BDNF в слезной жидкости в 4,0 раза выше, чем в сыворотке крови.

В III группе пациентов с ДР средний уровень BDNF при ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР также показали значительное в 4,6 раза снижение параметров. Было установлено, что показатели BDNF отрицательно коррелирует с показателями VEGF в СЖ и СК пациентов ($p < 0,05$). Данные исследования свидетельствуют, что повышение уровня VEGF и снижение уровня BDNF являются факторами, ухудшающими прогноз ретинопатии.

При исследовании уровня VEGF в СК среди участников I контрольной группы значения были в пределах $100,4 \pm 9,6$ пг/мл и в СЖ $215,6 \pm 12,5$ пг/мл. В

результате проведенных исследований уровни VEGF в СЖ в исследуемых группах показали значительную тенденцию к увеличению от $215,6 \pm 12,5$ пг/мл (контрольная группа) до $2203,2 \pm 185,6$ пг/мл при ПДР ($p < 0,001$). Выявлено повышение показателя VEGF в СЖ до того, как ДР наступил клинически $225,7 \pm 84,4$ пг/мл (II группа). Сывороточный уровень VEGF во II группе пациентов с СД 2 типа без клинических признаков ДР составил $137,2 \pm 14,4$ пг/мл, в то время как в слезной жидкости он составил $225,7 \pm 8,49$ пг/мл.

В основной группе пациентов средний уровень VEGF в СЖ при ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР и ПДР показали увеличение параметров в 10,2 раза. В то время как уровень VEGF в СК имел тенденцию к увеличению лишь в 4,6 раза. Выявленное повышение пороговых значений параметров VEGF в СЖ в диапазоне от 1500,0 до 2500,0 пг/мл, свидетельствует о высоком риске прогрессирования и переходе в ПДР.

Анализ проведенных лабораторных исследований свидетельствует, что параметры сосудистого фактора роста VEGF и нейротрофического фактора головного мозга BDNF в СЖ в 4,7 раза чувствительнее, чем в сыворотке крови. Результаты исследования показывают, что уровень VEGF в СЖ имели значительную тенденцию к увеличению, а BDNF снижению до того, как ретинопатия наступила клинически

Таким образом, низкий уровень BDNF и высокий уровень VEGF в СЖ могут быть потенциальными факторами риска возникновения ДР при СД 2. Проведенное исследование показало, что ранняя ретинопатия сетчатки у пациентов с ДР связана со сниженной экспрессией BDNF, что подтверждается исследованиями Кавиарасан Н. и соавт. [115; с.958-966], которые показали, что BDNF был значительно снижен в сыворотке как НПДР, так и ПДР. Выявлено, что степень тяжести ДР находится в обратной зависимости от уровня BDNF в СЖ пациентов, по мере снижения уровня нейротрофического фактора головного мозга наблюдается прогрессирование ДР. Следует отметить, что при диабетической нейропатии также наблюдается снижение уровня BDNF по мере прогрессирования диабетической нейропатии [39; с.111-112].

Показатели сосудистого фактора роста VEGF в СЖ у пациентов без признаков ДР положительно коррелировали с площадью ($p = -0,78$), периметром ($p=0,64$) и индексом циркулярности ФАЗ ($p=0,45$), центральной толщиной сетчатки ($p=0,59$), индексом резистентности ЗКЦА ($p=0,45$) и отрицательно коррелировали с плотностью кровотока в глубоком сосудистом сплетении в Inferior Nemi ($p = -0,65$), параметрами перифовеальных сосудов глубокого сплетения ($p = -0,78$) и Vsist ЗКЦА ($p = -0,45$).

Знак «минус» перед параметром «Площади ФАЗ» ($p = -0,78$), «Периметром ФАЗ» ($p = -0,64$), «Индексом циркулярности ФАЗ» ($p = -0,45$), «Центральной толщиной сетчатки» ($p = -0,59$) и «Индексом резистентности ЗКЦА» ($p = -0,64$) свидетельствует о том, что они находятся в обратной корреляции с параметром BDNF СЖ. Чем выше их параметры, тем меньше вероятность возникновения ДР и прогрессирование.

На четвертом этапе с целью создания автоматизированной электронной «Программы риска возникновения диабетической ретинопатии» была проведена интегральная оценка факторов риска при помощи метода нормированных интенсивных показателей (НИП) на основе модифицированного метода Байеса.

В результате проведенного аналитического разбора полученных данных выявлено, что контингент группы высокого риска сформирован за счет следующих факторов: лица старше 65 лет (ОР=5,9) с длительностью заболевания 7,5 лет (ОР=8,9), повышенным уровнем гликемии (ОР=7,9), повышенным уровнем АД (ОР=7,5), наследственной отягощенностью (ОР=5,8), сниженным уровнем плотности кровотока в Inferior Nemi DCP (ОР=7,12), расширением площади ФАЗ (ОР=6,0), наследственной отягощенностью (ОР=5,8), сниженным уровнем плотности кровотока в Perifovea DCP-VD (ОР=5,25), расширением периметра ФАЗ (ОР=5,09), низкий уровень BDNF в СЖ (ОР=4,46), расширением IC ФАЗ (ОР=4,41), снижением плотности кровотока в Perifovea SCP-VD (ОР=4,3) и Inferior Nemi SCP (ОР=4,21), низкий уровень V ЦАС (ОР=3,81), повышением RI ЗКЦА (ОР=3,06), снижением Vsist ЗКЦА (ОР=3,0), высокий уровень VEGF в СЖ

(OR=3,06), увеличение параметра ЦТС (OR=3,16), повышением RI в ЦАС (OR=2,78), низкий уровень BDNF в СК (OR=2,5), высокий уровень RI ГА (OR=2,26), снижении ЦВС PSV (OR=2,14) и Vsist ГА (OR=1,86), высокий уровень VEGF в СК (OR=1,68). Применение данной программы позволило персонализировано определить группы риска возникновения ДР: 26 лиц (24%) с «низким риском» и благоприятным прогнозом; 47 лиц (44%) - с «умеренным риском» возникновения ДР «внимание»; 34 человека (32%) – с «высоким риском» возникновения ДР и неблагоприятным прогнозом.

Анализируя значения интегрированного показателя риска возникновения патологии выявлено, что ведущими факторами характеризующих вероятность возникновения ДР являются: снижение уровня плотности кровотока в Inferior Hemi DCP (OR=7,12), расширение площади ФАЗ (OR=6,0), снижение уровня плотности кровотока в Perifovea DCP-VD (OR=5,25), расширение периметра ФАЗ (OR=5,09), низкий уровень BDNF в СЖ (OR=4,46). Эти параметры имеют наибольшую прогностическую ценность по сравнению с остальными факторами.

Прогностическая шкала строилась на выделении комплекса наиболее значимых начальных проявлений ДР по отношению к прогнозируемому явлению, в нашем случае ДР, развивающуюся в 3-летнем периоде проспективного наблюдения.

Наша программа разработана с целью прогнозирования степени риска возникновения ДР среди пациентов с СД 2 типа без признаков ДР. Рассчитанный нами показатель интегральной оценки вносился в качестве баллов, в соответствующий ответ электронной программы и программа автоматически рассчитывала группы риска возникновения ДР для каждого человека.

На основании проведенных исследований выявлено, что наиболее высокие параметры (OR) свидетельствуют о наибольшей вероятности развития ДР и имеет больше оснований для его выделения в группу неблагоприятного прогноза.

Под диапазоном «Наименьшая вероятность» (для без ДР: 9,76-18,23) включены пациенты, которые относятся к группе с благоприятным прогнозом и имеется основание прогнозировать у них «низкий риск» возникновения ДР

У пациентов, попавших поддиапазон «Средняя вероятность» (для без ДР: 18,24-27,56), «умеренный риск» возникновения ДР и они должны находиться в центре внимания врачей ПЗЗ.

В поддиапазоне «Наибольшая вероятность» (для без ДР: 27,57-37,75) наблюдается прямое влияние факторов риска на возникновение ДР и неблагоприятным прогноз для пациентов. В связи с чем, для этой категории пациентов должно быть организовано диспансерное наблюдение, включающее весь комплекс профилактических мероприятий

Использование электронной «Программы прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии» в ПЗЗ Республики Узбекистан способствует совершенствованию системы раннего выявления пациентов с ДР и его профилактики.

Так при подсчете размеров поддиапазона применение электронной программы «Прогнозирования риска возникновения диабетической ретинопатии» позволило персонализировано определить группы риска возникновения ДР: 26 лиц (24%) были отнесены в группу с «низким риском» с благоприятным прогнозом; 47лиц (44%) -с «умеренным риском» возникновения ДР «внимание»; 34 человека (32%) – с «высоким риском» возникновения ДР и неблагоприятным прогнозом.

При обследовании в группе с наименьшей вероятностью ДР у 3,8% выявлено ДР и 96,1% ДР не диагностирован. В группе с наибольшей вероятностью развития ДР у 8,8% выявлено ДР и у 91,1% ДР не диагностирован. Эти результаты свидетельствуют о необходимости выявления групп риска ДР и офтальмологического обследования в ПЗЗ.

В результате диагностическая специфичность предложенной прогностической матрицы для комплексной интегральной оценки риска возникновения ДР составила 89,3%, диагностическая чувствительность - 96,8%, а диагностическая эффективность – 93,1%.

На пятом этапе нами проведена оценка эффективности применения медикаментозной профилактики возникновения ДР среди пациентов с СД 2 типа с отсутствием ДР (107 пациентов) с различными группами риска возникновения ДР. Оценена ее эффективность и разработана тактика введения пациентов с СД 2 типа с различными группами риска возникновения ДР в ПЗЗ.

Проводилась медикаментозная профилактика возникновения ДР у лиц с наибольшей вероятностью риска возникновения ДР. Пациенты (26 человек) с низким риском возникновения ДР находились под наблюдением в течение 3-х лет $n=52$ глаз (25%) и в исследование не включены. Пациенты со средним и высоким риском развития без ДР в количестве 81 человек ($n=162$ глаз) разделены на 2 однородные группы в зависимости от проводимого консервативного лечения: 1 группа (контрольная – $n=80$ глаз), получавшие только традиционное медикаментозное лечение основного заболевания, включающее: компенсацию углеводного обмена ($HbA1c < 7\%$), сахара снижающими пероральными препаратами. Основной 2 группе ($n=82$ глаза) на фоне проводимого стандартного лечения основного заболевания, был назначен препарат Добезилат Кальция по 500 мг х 3 раза в сутки в течение 3 месяцев.

Таким образом, общая экономическая эффективность профилактики возникновения ДР позволяет снизить затраты на – 3 130 000 сум на одного пациента.

ВЫВОДЫ

1. На основании изучения показателей микроциркуляции сетчатки у пациентов с СД 2 типа при отсутствии клинических признаков и различной степени тяжести ДР (ЛНПДР, УНПДР, ТНПДР и ПДР) методом ОКТ-А и УЗОДГ установлено формирование комплекса нарушений: расширение параметров площади ФАЗ на 22% и 24%, 28%, 56%, 66% выше показателей группы контроля, периметра ФАЗ на 17% и 31,2%, 41,8%, 66,5%, 81,5% индекса циркулярности на 4,5% и 6,7%, 15,0%, 24%, 31,5% прогрессирующее снижение плотности перифовеальных сосудов глубокого сосудистого сплетений более 7% и 12,7%, 29%, 34%, 49,3%, плотности кровотока в зоне нижней гемисферы на 7% и 20%, 28,1%, 31,8%, 37,5%, а также нарастающий дефицит ретинального кровотока в ЗКЦА на 17,6% и 24%, 33,3%, 42,4%, 51,6% ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о нарушении хориоидального кровообращения и усилении ишемии макулярной области, которые явились диагностически значимыми критериями в раннем выявлении и прогрессировании заболевания.

2. Выявлено, что показатели биомаркеров VEGF и BDNF в СЖ в 4,7 раза чувствительнее, чем в сыворотке крови. Повышение уровня биомаркеров VEGF до $225,7 \pm 21,7$ пг/мл и снижение уровня BDNF до $97,5 \pm 18,8$ пг/мл в СЖ у пациентов с СД 2 типа является диагностическим и прогностическим критерием доклинической стадии развития ДР. Пороговые значения параметров VEGF $>$ от 350,1 до 1500 и снижение BDNF $<$ от 74,9 до 62,0 пг/мл позволяют дифференцировать о переходе в ДР, а также повышение VEGF от 1500,0 до 2500,0 пг/мл и снижение уровня BDNF в СЖ от 61,9 до 35,0 пг/мл, свидетельствует о высоком риске прогрессирования и переходе в ПДР.

3. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь биомаркера BDNF в СЖ с плотностью кровотока в Inferior Hemi DCP ($p=0,65$), Perifovea VD DCP ($p=0,78$), V sist ЗКЦА ($p=0,45$) и обратная с площадью ($p=-0,78$), периметром ($p=-0,64$), IC ФАЗ ($p=-0,45$), ЦТС ($p=-0,59$), RI ЗКЦА ($p=-0,54$), что является одним из важных индикаторов диагностики в возникновении и

прогрессировании ДР. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь биомаркера VEGF в СЖ с площадью ($p=0,78$), периметром ($p=0,64$) и IC ФАЗ ($p=0,45$), ЦТС ($p=0,59$), RI в ЗКЦА ($p=0,54$) и отрицательно корреляционная взаимосвязь в зоне Inferior Hemi DCP ($p=-0,65$), Perifovea VD DCP ($p=-0,78$) и V sist ЗКЦА ($p=-0,45$), что обосновывает их использование в качестве патогенетических биомаркеров доклинической стадии ДР и прогрессирования заболевания.

4. Разработанная автоматизированная электронная «Программа прогнозирования риска возникновения ДР» обладает диагностической чувствительностью (96,8%), специфичностью (89,3%) и эффективностью (93,1%), позволила персонализировано определить группы риска возникновения ДР: у 24% - наименьшая, у 44% средняя, у 32% наибольшая вероятность возникновения ДР.

5. Расчет эффективности тактики ведения пациентов с СД 2 типа при различных группах риска возникновения ДР показал, что у пациентов основной группы отмечалось улучшение результатов лечения в 37,8% случаев, что 2,6 раза больше, чем в контрольной группе, стабилизация процесса у 41% пациентов, что 1,5 раза больше показателей в контрольной группе, ухудшение процесса наблюдалось в контрольной группе в 3 раза больше, чем в основной 2Б группе. Экономическая эффективность предложенного метода профилактики позволяет снизить затраты на 3130 000 сум на одного пациента.

6. На основании проведенных клинико-функциональных и лабораторных методов исследования разработан научно обоснованный алгоритм совершенствования дифференцированного подхода профилактики и лечения ДР у пациентов с СД 2 типа, способствующий совершенствованию ранней диагностики, определению групп риска возникновения и прогрессирования ДР, стандартизации тактики ведения и лечения пациентов с СД 2 типа, первичной и вторичной профилактике ДР.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина Д.А., Балмуханова А.В., Канафьянова Э.Г. Особенности лабораторных исследований диабетической ретинопатии на ранних стадиях (обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2020. – №. 2-1. – С. 389-392.
2. Азнабаев Б.М. и др. Количественная оценка гемоперфузии макулы у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14. – №. 3 (81). – С. 5-9.
3. Аржуханов Д.Д., Петрачков Д.В. Морфофункциональные особенности макулярной зоны у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне лечения имплантом дексаметазона в авитреальных глазах // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17. – №. 3. – С. 434-438.
4. Бакаева Л.М. Влияние нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) на состояние сетчатки в эксперименте [Текст]*: Дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03, 14.01.07/Л. М. Бакаева. – Москва, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии Российской академии медицинских наук, 2010. – 22 с.
5. Бездетко П.А., Горбачева Е.В. Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – Т. 4. – №. 6. – С. 37-45. www.mif-ua.com/archive/article/2062?ysclid=m2cybzkv7p229882048
6. Бездетко, П.А. Корректоры дислипидемии: статины и фибраты в лечении диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Офтальмология. Восточная Европа.— 2014.— №1.— С. 48-54.
7. Борзилова, Ю.А. и др. Уровень VEGF-A в слезной жидкости при диабетической ретинопатии / Ю. А. Борзилова, Л. А. Болдырева, И. В. Шлык и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №. 6 (155). – С. 16-18.

8. Войтович В.В., Колотилова М.Л. Лечебная профилактика диабетической ретинопатии // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №. 8-3 (62). – С. 98-102.

9. Воробьева И.В. Новый способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 на основе ранней диагностики с анализом морфологии сетчатки // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №. 2 (15). – С. 59-67.

10. Воробьева И. В., Меркушенкова Д. А. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез. Обзор // Офтальмология. – 2014. – Т. 9. – №. 4. – С. 18-21.

11. Воробьева И.В. и др. Роль ангиогенеза в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.В. Воробьева, Д.А. Меркушенкова, Л.Г. Эстрин // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. – №. 2. – С. 50-51.

12. Гигинеишвили Д.Н. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете второго типа и сопутствующей гипертонической болезни [Текст]*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07/Д.Н. Гигинеишвили. - Москва, Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ, 2016.

13. Гойдин А.П. и др. Оценка диагностической ценности параметров оптической когерентной томографии с ангиографией пациентов с диабетической ретинопатией / А.П. Гойдин, О.Л. Фабрикантов, М.М. Проничника и др. //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – №. 1. – С. 210-215.

14. Гусев Е.И. и др. Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, Е.В. Костенко и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 3, вып. 2. – С. 61-68.

15. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом метод. рекомендации для врачей № 9 /

И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №. 1S1. – С. 1-144.

16. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – №1. – С. 95-105.

17. Демин Ю.А. и др. Изучение потенциальной роли криоконсервированных мезехимальных стромальных клеток плаценты в ингибировании нейродегенеративных изменений сетчатки при стрептозотоциновом диабете 2 типа по динамике изменений VEGF и BDNF // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – №. 1-3 (43). – С. 49-51.

18. Дога А.В. и др. Современные подходы к диагностике диабетического макулярного отека / А В. Дога, П.Л. Володин, Е.В. Иванова и др. // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – №. 3. – С. 260-266.

19. Дроздова Е. А. Эпидемиология сахарного диабета и основные направления совершенствования диабетологической помощи населению на региональном уровне [Текст]*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / Е. А. Дроздова. – Хабаровск, 2007. – 23 с.

20. Ибрагимова Н.Ш., Норматова Н.М. Частота встречаемости диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа в Узбекистане // Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий: сб. тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 2015. – С. 92.

21. Иойлева Е.Э. и др. Параметры ОКТ-ангиографии макулярной зоны сетчатки и диска зрительного нерва у здоровых лиц молодого возраста / Е. Э. Иойлева, М.С. Кривошеева, Е.П. Андрусякова // Российская детская офтальмология. – 2019. – №3. – С. 38-42.

22. Кангилбаева Г. Стадийный характер изменений биохимических показателей слезной жидкости при диабетической ретинопатии / Учения Авиценны и современная медицина: сб. статей и тезисов II Научно-

практической конференции с междунад. участием // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. - №3 (3). – С. 101.

23. Ковалевская М. А. и др. Новые возможности ОКТ-ангиографии в диагностике сложности сосудистых сетей при заболеваниях сетчатки //www.issledo.ru Редакционная коллегия. – 2019. – С. 38.

24. Козлова К.И. Нейротрофические факторы у больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст]*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / К. И. Козлова. – Москва, 2017. – 28 с.

25. Крутиков Е.С., Житова В.А. Новые подходы к ранней диагностике микроангиопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №5. – С. 43-47.

26. Мальцев Д.С. и др. Количественная оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике парацентральной острой срединной макулопатии и острой макулярной нейроретинопатии / Д.С. Мальцев, А. Н. Куликов, Т.А. Леонгардт // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – №. 7. – С. 55-57.

27. Нероев В.В. и др. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком (пилотное исследование) / В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, Т.Д. Охоцимская и др. // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – №2. – С. 72-78.

28. Нероев В.В. и др. Особенности глазного кровотока у пациентов с осложненной пролиферативной диабетической ретинопатией / В.В. Нероев, О.В. Зайцева, Т.Н. Киселева и др. // Медицинская визуализация. – 2016. – №. 1. – С. 18-24.

29. Павлов В.Г. и др. Современные тенденции скрининга диабетической ретинопатии / В.Г. Павлов, А.Л. Сидамонидзе, Д.В. Петрачков // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – №4. – С. 300-309.

30. Сдобникова С.В. Закономерности естественной эволюции пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии. Понятие

ремиссии пролиферативной диабетической ретинопатии // Офтальмология. – 2021. – Т. 18. – №4. – С. 763-768.

31. Сдобникова С.В. и др. Способ диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии: пат. RU 2402272С1 Рос. Федерация : МПК51 А 61 В 8/06 / С. В. Сдобникова, Н. Ю. Дорохина, Н. В. Кривошеева ; заявитель и патентообладатель Учреждение Российская академия медицинских наук Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН (НИИГБ РАМН) (RU). – № 2009123254/14; заявл. 18.06.2009; опубл. 27.10.2010, Бюл. № 30. – 4 с.

32. Столярова Е.А., Бочерикова Е.В. Итоги выполнения территориальной целевой программы «Сахарный диабет» в Сахалинской области // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2011. – №. 1. – С. 12.

<http://vozzdvr.fesmu.ru/20111/2011112.aspx>

33. Стулова А.Н. и др. ОКТ-А биомаркеры доклинической ретинопатии в динамике и их связь с системными факторами / А.Н. Стулова, Н. С. Семенова, А.В. Железнякова и др. // ActaBiomedicaScientifica. – 2021. – Т. 6. – №6-1. – С. 122-127.

34. Стулова А.Н. и др. Ранние функциональные и микроциркуляторные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1 типа без видимой диабетической ретинопатии / А.Н. Стулова, Н.С. Семенова, А.В. Железнякова и др. // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №. 3. – С. 243-250.

35. Стулова А.Н. и др. Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии / А.Н. Стулова, Н.С. Семенова, А.В. Железнякова и др. // Офтальмология. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 391-398.

<http://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1865/988>

<https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-391-398>

36. Трошина А.А. и др. Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение

3. Глиальный нейротрофический фактор / А.А. Трошина, А.А. Шпак, А.Б. Гехт и др. // Офтальмохирургия. – 2022. – №. 4. – С. 45-50.

37. Фабрикантов О.Л. и др. Исследование сосудов макулярной области методом ОКТ-ангиографии до и после панретинальной лазеркоагуляции по поводу диабетической ретинопатии / О.Л. Фабрикантов, Н.В. Яблокова, М.М. Яблоков и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – №4 (68). – С. 69-72.

38. Фабрикантов О.Л., Гурко Т.С. Диабетическая макулопатия. Эпидемиология, патогенез, современные подходы к лечению (обзор литературы) // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – Т. 19. – №. 2. – С. 744-747.

39. Филимонова Т.А., Каракулова Ю.В. Роль мозгового нейротрофического фактора в формировании синдрома диабетической стопы // Неврологический вестник. – 2018. – Т. 50, вып. 2. – С. 111-112.

40. Фурсова А.Ж. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты) // А.Ж. Фурсова, А.С. Дербенева, М.С. Тарасов и др. / Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т. 14. – №2. – С. 42-49.

41. Хайдарова Ф.А. Клинико-эпидемиологические аспекты поздних осложнений сахарного диабета // Авторская диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ташкент. – 1998.

42. Шадричев Ф.Е. и др. Новые возможности в профилактике прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом типа 2 / Ф.Е. Шадричев, Н.Н. Григорьева, В.В. Рахманов // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – №. 3 (8). – С. 51-57.

43. Шеремет Н.Л. и др. Особенности микрососудистых изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией по данным оптической когерентной томографии-ангиографии / Н.Л. Шеремет, М.С. Шмелькова, Н.А. Андреева и др. // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – №4. – С. 171-182.

44. Шпак А.А. и др. Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение 2. Нейротрофический фактор головного мозга // Офтальмохирургия. – 2018. – №4. – С. 46-51.

45. Явловская Л.Л. Клинико-генетические аспекты и прогнозирование диабетической ретинопатии у якутов при сахарном диабете 2 типа: [Текст]*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.07 / Л.Л. Явловская. – Красноярск, 2014. – 49 с.

46. Янгиева Н.Р. Клинико эпидемиологические аспекты поражения органа зрения при сахарном диабете // in Library. – 1997. – Т. 2. – №. 2. – С. 1-19.

47. Agardh E., Lundstig A., Perfilyev A., Volkov P., Freiburghaus T., Lindholm E., Rönn T., Agardh C.D., Ling C. Genome-wide analysis of DNA methylation in subjects with type 1 diabetes identifies epigenetic modifications associated with proliferative diabetic retinopathy // BMC Med. – 2015. – Vol. 13. N. 1. – P. 182.

48. Akbar Khan I., Mohamed M. D., Mann S. S, Hysi P. G., Laidlaw D. A. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain 438optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema// Br. J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 99. - N. 8. – P. 1078-1081.

49. Altmann C., Schmidt M.H.H. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration//Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19. – N. 1. – P. 110.

50. Amato R., Biagioni M., Cammalleri M., Dal Monte M., Casini G. VEGF as a Survival Factor in Ex Vivo Models of Early Diabetic Retinopathy // Invest OphthalmolVisSci. – 2016. – Vol. 57. - N. 7. – P. 3066-3076.

51. Amoaku W.M., Ghanchi F., Bailey C., Banerjee S., Banerjee S., Downey L., Gale R., Hamilton R., Khunti K., Posner E., Quhill F., Robinson S., Setty R., Sim D., Varma D., Mehta H. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema

pathways and management: // UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. – 2020. – Vol. 34. – N. 1. – P. 1-51.

52. Ang W.J., Zunaina E., Norfadzillah A. J., Raja-Norliza R. O., Julieana M., Ab-Hamid S. A., Mahaneem M. Evaluation of vascular endothelial growth factor levels in tears and serum among diabetic patients // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. – N 8. – P. 0221481.

53. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy // *N. Engl. J. Med*. – 2012. – Vol. 366. – N 13. – P. 1227-1239.

54. Bandello F., Cicinelli M. V. 19th Euretina Congress Keynote Lecture: Diabetic Retinopathy Today. // *Ophthalmologica*. - 2020. – Vol. 243. – N 3. – P. 163-171.

55. Bandello F., Corbelli E., Carnevali A., Pierro L., Querques G. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy // *Dev. Ophthalmol*. – 2016. Vol. 56. – P. 107-112.

56. Basturk T., Albayrak R., Ulas T., Akcay M., Unsal A., Toksoy M., Koc Y. Evaluation of resistive index by color Doppler imaging of orbital arteries in type II diabetes mellitus patients with microalbuminuria // *Ren. Fail*. – 2012. – Vol. 34. – N 6. – P. 708-712.

57. Baydar S., Adapinar B., Kebapci N., Bal C., Topbas S. Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy // *Australas. Radiol*. – 2007. – Vol. 51. – N 3. – P. 230-235.

58. Behl T., Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy // *Pharmacol Res*. – 2015. – Vol. 99. – P. 137-148.

59. Bhagat N., Grigorian R. A., Tutela A., Zarbin M. A. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment // *SurvOphthalmol*. – 2009. – Vol. 54. – N 1. – P. 1-32.

60. Boned-Murillo A., Albertos-Arranz H., Diaz-Barreda M. D., Orduna-Hospital E., Sánchez-Cano A., Ferreras A., Cuenca N., Pinilla I. Optical Coherence

Tomography Angiography in Diabetic Patients: A Systematic Review // Biomedicines. – 2021, - Vol. 10. – N 1. – P. 88.

61. Boss J.D., Singh P.K., Pandya H.K., Tosi J., Kim C., Tewari A., Juzych M. S., Abrams G. W., Kumar A. Assessment of Neurotrophins and Inflammatory Mediators in Vitreous of Patients with Diabetic Retinopathy // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2017. – Vol. 58. – N 12.. – P. 5594-5603.

62. Burdon K.P., Fogarty R.D., Shen W., Abhary S., Kaidonis G., Appukuttan B., Hewitt A. W., Sharma S., Daniell M., Essex R. W., Chang J. H., Klebe S., Lake S. R., Pal B., Jenkins A., Govindarjan G., Sundaresan P., Lamoureux E. L., Ramasamy K., Pefkianaki M., Hykin P. G., Petrovsky N., Brown M. A., Gillies M. C., Craig J. E. Genome-wide association study for sight-threatening diabetic retinopathy reveals association with genetic variation near the GRB2 gene // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58. – N 10. –P. 2288-2297.

63. Campbell J. P., Zhang M., Hwang T. S., Bailey S. T., Wilson D. J., Jia Y., Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography // Sci Rep. – 2017. – Vol. 10. – N. 7. – P. 42201.

64. Carpineto P., Mastropasqua R., Marchini G., Toto L., Di Nicola M., Di Antonio L. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography // Br. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 100. – N 5. - P. 671-676.

65. Chalam K.V., Sambhav K. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. // J. Ophthalmic Vis Res. – 2016. – Vol. 11. – N 1. – P. 84-92. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4860994/> DOI:10.4103/2008-322X.180709.

66. Chen C.L., Wang R.K. Optical coherence tomography based angiography [Invited] // Biomed Opt Express. – 2017. – Vol. 8. – N 2. – P. 1056-1082.

67. Chen Y., Li J., Yan Y., Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. // BMC Ophthalmol. – 2016. – Vol. 16. – P. 12.

68. Chi Z.S., Lee E.T., Lu M., Keen H., Bennett P. H. Vascular disease prevalence in diabetic patients in China: standardised comparison with the 14 centres in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44. - N 2. – P. 82-86.

69. Chittari M.V., McTernan P., Bawazeer N., Constantinides K., Ciotola M., O'Hare J. P., Kumar S., Ceriello A. Impact of acute hyperglycaemia on endothelial function and retinal vascular reactivity in patients with Type 2 diabetes // *Diabet Med*. – 2011. – Vol. 28. – N 4. – P. 450-454.

70. Chua J., Sim R., Tan B., Wong D., Yao X., Liu X., Ting D.S.W., Schmidl D., Ang M., Garhöfer G., Schmetterer L. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy // *J. Clin. Med*. – 2020. – Vol. 9. – N 6. – P. 1723.

71. Couturier A., Mané V., Bonnin S., Erginay A., Massin P., Gaudric A., Tadayoni R. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography // *Retina*. – 2015. – Vol. 35. – N 11. – P. 2384-2391.

72. Couturier A., Rey P.A., Erginay A., Lavia C., Bonnin S., Dupas B., Gaudric A., Tadayoni R. Widefield OCT-Angiography and Fluorescein Angiography Assessments of Nonperfusion in Diabetic Retinopathy and Edema Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor // *Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 126. – N 12. – P. 1685-1694.

73. Crawford S. E., Fitchev P., Veliceasa D., Volpert O.V. The many facets of PEDF in drug discovery and disease: a diamond in the rough or split personality disorder? // *Expert Opin Drug Discov*. – 2013. – Vol. 8. – N 7. – P. 769-792.

74. D'amico A.G., Maugeri G., Rasà D.M., La Cognata V., Saccone S., Federico C., Cavallaro S., D'Agata V. NAP counteracts hyperglycemia/hypoxia induced retinal pigment epithelial barrier breakdown through modulation of HIFs and VEGF expression // *J. Cell. Physiol*. – 2018. – Vol. 233. – N 2. – P. 1120-1128.

75. Daruich A., Matet A., Moulin A., Kowalczyk L., Nicolas M., Sellam A., Rothschild P.R., Omri S., Gélizé E., Jonet. L, Delaunay K., De Kozak Y., Berdugo

M., Zhao M., Crisanti P., Behar-Cohen F. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface // *Prog Retin Eye Res.* – 2018. – Vol. 63. – P. 20-68.

76. Díaz-Coránguez M., Ramos C., Antonetti D. A. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development // *Vision Res.* – 2017. – Vol. 139. – P. 123-137.

77. Dimitrova G, Kato S, Yamashita H, Tamaki Y, Nagahara M, Fukushima H, Kitano S. Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – N 5. – P. 622-625.

78. Dorner G.T., Garhöfer G., Huemer K.H., Riva C.E., Wolzt M., Schmetterer L. Hyperglycemia affects flicker-induced vasodilation in the retina of healthy subjects // *Vision Res.* – 2003. – Vol. 43. – N 13. – P. 1495-1500.

79. Drexler W., Fujimoto J. G. State-of-the-art retinal optical coherence tomography // *Prog Retin Eye Res.* – 2008. – Vol. 27. – N 1. – P. 45-88.

80. Dubow M., Pinhas A., Shah N., Cooper R. F., Gan A., Gentile R. C., Hendrix V., Sulai Y. N., Carroll J., Chui T. Y., Walsh J. B., Weitz R., Dubra A., Rosen R. B. Classification of human retinal microaneurysms using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – N 3. – P. 1299-1309.

81. Ebner A., Zinkernagel M. S. Novelties in Diabetic Retinopathy // *Endocr. Dev.* – 2016. – Vol. 31. – P. 84-96.

82. Fondi K., Wozniak P. A., Howorka K., Bata A. M., Aschinger G. C., Popa-Cherecheanu A., Witkowska K. J., Hommer A., Schmidl D., Werkmeister R. M., Garhöfer G., Schmetterer L. Retinal oxygen extraction in individuals with type 1 diabetes with no or mild diabetic retinopathy // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60. – N 8. – P. 1534-1540.

83. Fossataro F., Rispoli M., Pece A. OCTA in macular intraretinal microvascular abnormalities: Retinal vascular density remodeling after panretinal photocoagulation // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 32. – N 4. – P. 123-126.

84. Fu X., Gens J. S., Glazier J. A., Burns S. A., Gast T. J. Progression of Diabetic Capillary Occlusion: A Model // PLoSComputBiol. – 2016. Vol. 12. – N 6. – P. 1004932.

85. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Sakata K., Hori S. Risk evaluation of outcome of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy based on vitreous level of vascular endothelial growth factor and angiotensin II // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – N 8. – P. 1064-1068.

86. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H. H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – N 6. – P. 580-591.
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0706245?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
DOI:10.1056/NEJMoa0706245.

87. Gardlik R., Celec P., Bernadic M. Targeting angiogenesis for cancer (gene) therapy // Bratisl Lek Listy. – 2011. – Vol. 112. – N 8. – P. 428-434.

88. Gardner T. W., Davila J. R. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy // Graefes Arch. Clin Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255. – N 1. – P. 1-6.

89. Gardner T. W., Sundstrom J. M. A proposal for early and personalized treatment of diabetic retinopathy based on clinical pathophysiology and molecular phenotyping // Vision Res. – 2017. – Vol. 139. – P. 153-160.

90. Garhöfer G., Zawinka C., Resch H., Kothy P., Schmetterer L., Dorner G. T. Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – N 7. – P. 887-891.

91. Ghamdi A.H.A. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review // CurrDiabetesRev. – 2020. – Vol. 16. – N 3. – P. 242-247.

92. Gil Hernández M.A., Abreu Reyes P., Quintero M., Ayala E. Ecografía Doppler en diabetes tipo I: primeros resultados [Doppler ultrasound in type I diabetes: preliminary results] // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2001. – Vol. 76. – N 3. – P. 175-180.

93. Goldstein B. I., Collinger K. A., Lotrich F., Marsland A. L., Gill M. K., Axelson D. A., Birmaher B. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders // *J. Child. Adolesc Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 21. – N 5. – P. 479-84.

94. Gouliopoulos N.S., Kalogeropoulos C., Lavaris A., Rouvas A., Asproudis I., Garmpi A., Damaskos C., Garmpis N., Kostakis A., Moschos M. M. Association of serum inflammatory markers and diabetic retinopathy: a review of literature // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22. – N 21. - P. 7113-7128.

95. Gracner T. Ocular blood flow velocity determined by color Doppler imaging in diabetic retinopathy // *Ophthalmologica.* – 2004. – Vol. 218. – N. 4. – P. 237-242.

96. Han L., Zhang L., Xing W., Zhuo R., Lin X., Hao Y., Wu Q., Zhao J. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies // *J. Diabetes Res.* – 2014. – P. 805801.

97. Haohua Q., Harris R. Neurovascular interaction and the pathophysiology of diabetic retinopathy // *Open Access.* - Vol. 2011. – N 1. – ID. 693426.

98. He X., Cheng R., Benyajati S., Ma J. X. PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: implication in diabetic and hypoxia-induced angiogenic diseases // *Clin Sci (Lond).* – 2015. – Vol. 128. – N 11. – P. 805-823.

99. Hosseini S.M., Boright A.P., Sun L., Canty A.J., Bull S.B., Klein B.E., Klein R. DCCT/EDIC Research Group; Paterson AD. The association of previously reported polymorphisms for microvascular complications in a meta-analysis of diabetic retinopathy // *Hum Genet.* – 2015. – Vol. 134. – N. 2. P. 247-257.

100. International Diabetes Federation. // *IDF Atlas, 9th Edition.* 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.

101. International Diabetes Federation. // IDF Atlas, 3rd Edition. 2006.
<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/22-atlas-3rdedition.html>.

102. Ishibazawa A., Nagaoka T., Takahashi A., Omae T., Tani T., Sogawa K., Yokota H., Yoshida A. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study // *Am. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160. – N 1. – P. 35-44.

103. Jaffa A. A., Usinger W. R., McHenry M. B., Jaffa M. A., Lipstiz S. R., Lackland D., Lopes-Virella M., Luttrell L. M., Wilson P. W.; Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Connective tissue growth factor and susceptibility to renal and vascular disease risk in type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – N 5. – P. 1893-1900.

104. Jenkins A., Zhang S. X., Gosmanova A., Aston C., Dashti A., Baker M. Z., Lyons T., Ma J. X. Increased serum pigment epithelium derived factor levels in Type 2 diabetes patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 82. – N 1. – P. 5-7.

105. Jenkins A. J., Joglekar M. V., Hardikar A. A., Keech A. C., O'Neal D. N., Januszewski A. S. Biomarkers in Diabetic Retinopathy // *Rev. Diabet Stud.* – 2015. – Vol. 12. – N 1-2. – P. 159-195.

106. Jenkins A. J., Zhang S. X., Rowley K. G., Karschimkus C. S., Nelson C. L., Chung J. S., O'Neal D. N., Januszewski A. S., Croft K. D., Mori T. A., Dragicevic G., Harper C. A., Best J. D., Lyons T. J., Ma J. X. Increased serum pigment epithelium-derived factor is associated with microvascular complications, vascular stiffness and inflammation in Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* – 2007. – Vol. 24. – N 12. – P. 1345-1351.

107. Kannan R. India is Home to 77 Million Diabetics, Second Highest in the World // *The Hindu.* - 2019. – P. 2–7.

108. Karami M., Janghorbani M., Dehghani A., Khaksar K., Kaviani A. Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy // *Rev. Diabet. Stud.* – 2012. – Vol. 9. – N 2-3. – P. 104-111.

109. Kashani A. H., Chen C. L., Gahm J. K., Zheng F., Richter G. M., Rosenfeld P. J., Shi Y., Wang R. K. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2017. – Vol. 60. – P. 66-100.

110. Kaštelan S., Orešković I., Bišćan F., Kaštelan H., Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy // *Biochem. Med. (Zagreb)*. – 2020. – Vol. 30. – N 3. – P. 030502.

111. Kaštelan S., Tomić M., Gverović Antunica A., Ljubić S., Salopek Rabatić J., Karabatić M. Body mass index: a risk factor for retinopathy in type 2 diabetic patients // *Mediators Inflamm.* – 2013. - P. 436329.

112. Kaštelan S., Tomić M., Gverović Antunica A., Salopek Rabatić J., Ljubić S. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy // *Mediators Inflamm.* 2013. – P. 213130.

113. Kaštelan S., Tomić M., Pavan J., Orešković S. Maternal immune system adaptation to pregnancy--a potential influence on the course of diabetic retinopathy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 124.

114. Kastelan S., Tomić M., Salopek-Rabatić.J, Pavan J., Lukenda A., Gotovac M., Zunec R. The association between the HLA system and retinopathy development in patients with type 1 diabetes mellitus // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37, - N 1. – P. 65-70.

115. Kaviarasan K., Jithu M., Arif Mulla M., Sharma T., Sivasankar S., Das U. N., Angayarkanni N. Low blood and vitreal BDNF, LXA4 and altered Th1/Th2 cytokine balance are potential risk factors for diabetic retinopathy // *Metabolism.* – 2015. Vol. 64. – N 9. – P. 958-966.

116. Khatri M., Saxena S., Kumar M., Chhabra A. K., Bhasker S. K., Akduman E. I., Pham H., Akduman L. Resistive index of central retinal artery is a

bioimaging biomarker for severity of diabetic retinopathy // *Int. J. Retina Vitreous.* – 2019. – Vol. 5. – P. 38.

117. Kim A.Y., Chu Z., Shahidzadeh A., Wang R. K., Puliafito C. A., Kashani A. H. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography // *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57. – N 9. – P. 362-370.

118. Kim K., Kim E.S., Yu S. Y. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes // *Br. J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 102. – N 9. – P. 1226-1231.

119. Kim K. H., Lee M. S. FGF21 as a mediator of adaptive responses to stress and metabolic benefits of anti-diabetic drugs // *J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 226. – N 1. – P. 1-16.

120. Klaassen I., van Geest R. J., Kuiper E. J., van Noorden C. J., Schlingemann R. O. The role of CTGF in diabetic retinopathy // *Exp. Eye Res.* – 2015. – Vol. 133. – P. 37-48.

121. Klaassen I., Van Noorden C. J., Schlingemann R. O. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2013. – Vol. 34. – P. 19-48.

122. Klein R., Marino E. K., Kuller L. H., Polak J. F. Tracy R. P., Gottdiener J. S., Burke G.L., Hubbard L.D., Boineau R. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study // *Br. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86. – N 1. – P. 84-90.

123. Knudsen L.L., Lervang H.H., Lundbye-Christensen S., Gorst-Rasmussen A. The North Jutland County Diabetic Retinopathy Study: population characteristics // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – N 11. – P. 1404-1409.

124. Kur J., Newman E.A., Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2012. – Vol. 31. – N 5. – P. 377-406.

125. Kwak S.H., Park K.S. Genetic Studies on Diabetic Microvascular Complications: Focusing on Genome-Wide Association Studies // *Endocrinol. Metab.* (Seoul). – 2015. – Vol. 30. – N 2. – P. 147-158.

126. Lally D.R., Shah C. P., Heier J. S. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema // *Surv. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 61. – N 6. – P. 759-768.

127. Lasta M., Pemp B., Schmidl D., Boltz A., Kaya S., Palkovits S., Werkmeister R., Howorka K., Popa-Cherecheanu A., Garhöfer G., Schmetterer L. Neurovascular dysfunction precedes neural dysfunction in the retina of patients with type 1 diabetes // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* – 2013. – Vol. 54. – N 1. – P. 842-847.

128. Le Y.Z. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases // *Vision Res.* – 2017. – Vol. 139. – P. 108-114.

129. Lechner J., O'Leary O. E., Stitt A. W. The pathology associated with diabetic retinopathy // *Vision Res.* – 2017. – Vol. 139. – P. 7-14.

130. Liu J.J., Foo J.P., Liu S., Lim S.C. The role of fibroblast growth factor 21 in diabetes and its complications: A review from clinical perspective // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2015. – Vol. 108. – N 3. – P. 382-389.

131. Liu Y., Leo L. F., McGregor C., Grivitchvili A., Barnstable C. J., Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) peptide eye drops reduce inflammation, cell death and vascular leakage in diabetic retinopathy in *Ins2* (Akita) mice // *Mol. Med.* – 2012. – Vol. 18. – N 1. – P. 1387-1401.

132. Lu L., Jiang Y., Jaganathan R., Hao Y. Corrigendum to "Current Advances in Pharmacotherapy and Technology for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review" // *J. Ophthalmol.* – 2018: 5047142. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6304877/>

133. Maloney J.P., Gao L. Proinflammatory Cytokines Increase Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Alveolar Epithelial Cells // *Mediators Inflamm.* - 2015: 387842.

134. Matsunaga D.R., Yi J.J., De Koo L.O., Ameri H., Puliafito C.A., Kashani A. H. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy in Human Subjects // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. – 2015. – Vol. 46. – N 8. – P. 796-805.

135. McEwen L.N., Kim C., Haan M., Ghosh D., Lantz P. M., Mangione C. M., Safford M. M., Marrero D., Thompson T. J., Herman W. H; TRIAD Study Group. Diabetes reporting as a cause of death: results from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – N 2. – P. 247-253.

136. Michael J. Fowler; Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. // *Clin Diabetes*. – 2011. – Vol. 29. – N 3. – P. 116–122.

137. Nesper P. L., Roberts P. K., Onishi A. C., Chai H., Liu L., Jampol L. M., Fawzi A. A. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2017. – Vol. 58. – N 6. – P. 307-315.

138. Newman E. A. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab*. – 2013. – Vol. 33. – N 11. – P. 1685-1695.

139. Nghiem-Buffet S., Ayrault A., Delahaye-Mazza C., Grenet T., Quentel G., Fajnkuchen F., Cohen S. Y. OCT-Angiography. Neovascularization, Edema, Ischemia and Degeneration: Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2017. - P. 14–15.

140. Nguyen T. T., Kawasaki R., Wang J. J., Kreis A. J., Shaw J., Vilser W., Wong T. Y. Flicker light-induced retinal vasodilation in diabetes and diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – N 11. – P. 2075-2080.

141. Ola M.S., Nawaz M.I., Khan H.A., Alhomida A.S. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy // *Int. J. Mol. Sci*. – 2013. – Vol. 14. - N 2. – P. 2559-2572.

142. Ong K. L., Januszewski A. S., O'Connell R., Buizen L., Jenkins A. J., Xu A., Sullivan D. R., Barter P. J., Scott R. S., Taskinen M. R., Rye K. A., Keech

A. C; FIELD study investigators. Relationship of fibroblast growth factor 21 with baseline and new on-study microvascular disease in the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58. – N 9. – P. 2035-2044.

143. Onishi A. C., Nesper P. L., Roberts P. K., Moharram G. A., Chai H., Liu L., Jampol L. M., Fawzi A. A. Importance of Considering the Middle Capillary Plexus on OCT Angiography in Diabetic Retinopathy // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2018. – Vol. 59. – N 5. – P. 2167-2176.

144. Palkovits S., Told R., Schmidl D., Boltz A., Napora K. J., Lasta M., Kaya S., Werkmeister R. M. Popa-Cherecheanu A., Garhöfer G., Schmetterer L. Regulation of retinal oxygen metabolism in humans during graded hypoxia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2014. – Vol. 307. – N 10. – P. 1412-1418.

145. Pan J., Chen D., Yang X., Zou R., Zhao K., Cheng D., Huang S., Zhou T., Yang Y., Chen F. Characteristics of Neovascularization in Early Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy by Optical Coherence Tomography Angiography // *Am. J. Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 192. – P. 146-156.

146. Pauk-Domańska M., Walasik-Szemplińska D. Color Doppler imaging of the retrobulbar vessels in diabetic retinopathy // *J. Ultrason*. – 2014. – Vol. 14. – N 56. – P. 28-35.

147. Pemp B., Garhofer G., Weigert G., Karl K., Resch H., Wolzt M., Schmetterer L. Reduced retinal vessel response to flicker stimulation but not to exogenous nitric oxide in type 1 diabetes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2009. – Vol. 50. – N 9. – P. 4029-4032.

148. Pournaras C.J., Rungger-Brändle E., Riva C.E., Hardarson S.H., Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease // *Prog. Retin. Eye Res*. – 2008. – Vol. 27. – N 3. – P. 284-330.

149. Praidou A., Androudi S., Brazitikos P., Karakiulakis G., Papakonstantinou E., Dimitrakos S. Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy // *Curr. Diabetes Rev*. – 2010. – Vol. 6. – N 5. – P. 304-312.

150. Pusparajah P., Lee L. H., Abdul Kadir K. Molecular Markers of Diabetic Retinopathy: Potential Screening Tool of the Future? // *Front. Physiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 200.
151. Ramachandran A., Snehalatha C., Sasikala R., Satyavani K., Vijay V. Vascular complications in young Asian Indian patients with type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 48. – N 1. – P. 51-56.
152. Riva C. E., Logean E., Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2005. – Vol. 24. – N 2. – P. 183-215.
153. Roy S., Ha J., Trudeau K., Beglova E. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy // *Curr. Eye Res.* – 2010. – Vol. 35. – B 12. – P. 1045-1056.
154. Rübsam A., Parikh S., Fort P. E. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – N 4. – P. 942.
155. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A. A., Ogurtsova K., Shaw J. E., Bright D., Williams R. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 157. – P. 107843.
156. Sasaki M., Ozawa Y., Kurihara T., Kubota S., Yuki K., Noda K., Kobayashi S., Ishida S., Tsubota K. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53. – N 5. – P. 971-979.
157. Saw M., Wong V. W., Ho I. V., Liew G. New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy // *Eye (Lond).* – 2019. – Vol. 33. – N 12. – P. 1842-1851.
158. Scarinci F., Picconi F., Virgili G., Giorno P., Di Renzo A., Varano M., Frontoni S., Parravano M. Single Retinal Layer Evaluation in Patients with Type 1 Diabetes with No or Early Signs of Diabetic Retinopathy: The First Hint of

Neurovascular Crosstalk Damage between Neurons and Capillaries? // *Ophthalmologica*. – 2017. – Vol. 237. – N 4. – P. 223-231.

159. Semeraro F., Cancarini A., dell'Omo R., Rezzola S., Romano M. R., Costagliola C. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease // *J. Diabetes Res*. – 2015. – P. 582060.

160. Simó R., Stitt A. W., Gardner T. W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – N 9. – P. 1902-1912.

161. Sohn E. H., van Dijk H. W., Jiao C., Kok P. H., Jeong W., Demirkaya N., Garmager A., Wit F., Kucukevcilioglu M., van Velthoven M. E., DeVries J. H., Mullins R. F., Kuehn M. H., Schlingemann R. O., Sonka M., Verbraak F. D., Abramoff M. D. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2016. – Vol. 113. – N 19. – P. 2655-2664.

162. Spaide R. F., Fujimoto J. G., Waheed N. K., Sadda S. R., Staurengi G. Optical coherence tomography angiography // *Prog. Retin. Eye Res*. – 2018. – Vol. 64. – P. 1-55.

163. Stitt A. W., Curtis T. M., Chen M., Medina R. J., McKay G. J., Jenkins A., Gardiner T. A., Lyons T. J., Hammes H. P., Simó R., Lois N. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy // *Prog. Retin. Eye Res*. – 2016. – Vol. 51. – P. 156-86.

164. Sullu Y., Hamidova R., Beden U., Yakupov K., Canbaz S., Danaci M. Effects of pars plana vitrectomy on retrobulbar haemodynamics in diabetic retinopathy // *Clin. Exp. Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 33. – N 3. – P. 246-251.

165. Sun J.K., Radwan S.H., Soliman A.Z., Lammer J., Lin M.M., Prager S. G., Silva P. S., Aiello L. B., Aiello L. P. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema // *Diabetes*. – 2015. - Vol. 64. – N 7. – P. 2560-2570.

166. Tomić M., Ljubić S., Kastelan S. The role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy // Coll. Antropol. – 2013. – Vol. 1. – P. 51-57. PMID: 23837221.
167. Tonade D., Liu H., Kern T. S. Photoreceptor Cells Produce Inflammatory Mediators That Contribute to Endothelial Cell Death in Diabetes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – Vol. 57. – N 10. – P. 4264-4271.
168. Toti F., Mema V., Ismaili M. Prevalence of diabetic retinopathy and related risk factors in diabetic patients. Results of Tirana district /Albania // Diabetologia. - 2009. - Vol. 52. – P. 150.
169. Virgili G., Menchini F., Casazza G., Hogg R., Das R. R., Wang X., Michelessi M. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 1. – N 1. – P. 008081.
170. Vujosevic S., Simó R. Local and Systemic Inflammatory Biomarkers of Diabetic Retinopathy: An Integrative Approach // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2017. – Vol. 58. – N 6. – P. 68-75.
171. Wang B., Carter R. E., Jaffa M. A., Nakerakanti S., Lackland D., Lopes-Virella M., Trojanowska M., Luttrell L. M., Jaffa A. A.; DCCT/EDIC Study Group. Genetic variant in the promoter of connective tissue growth factor gene confers susceptibility to nephropathy in type 1 diabetes // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47. – N 6. – P. 391-397.
172. Wang W., Lo A. C. Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19. – N 6. – P. 1816.
173. Whitehead M., Wickremasinghe S., Osborne A., Van Wijngaarden P., Martin K. R. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies // Expert Opin. Biol. Ther. – 2018. – Vol. 18. – N 12. – P. 1257-1270.
174. Yamagishi S., Matsui T. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and cardiometabolic disorders // Curr. Pharm. Des. – 2014. – Vol. 20. – N 14. – P. 2377-2386.

175. Yang Y., Liu Y., Li Y., Chen Z., Xiong Y., Zhou T., Tao W., Xu F., Yang H., Ylä-Herttuala S., Chaurasia S. S., Adam W.C., Yang K. MicroRNA-15b Targets VEGF and Inhibits Angiogenesis in Proliferative Diabetic Retinopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105. – N 11. – P. 3404–3415.

176. Yau J. W., Rogers S. L., Kawasaki R., Lamoureux E. L., Kowalski J. W., Bek T., Chen S. J., Dekker J. M., Fletcher A., Grauslund J., Haffner S., Hamman R. F., Ikram M. K., Kayama T., Klein B. E., Klein R., Krishnaiah S., Mayurasakorn K., O'Hare J. P., Orchard T. J., Porta M., Rema M., Roy M. S., Sharma T., Shaw J., Taylor H., Tielsch J. M., Varma R., Wang J. J., Wang N., West S., Xu L., Yasuda M., Zhang X., Mitchell P., Wong T. Y; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – N 3. – P. 556-564.

177. Yokoi M., Yamagishi S., Saito A., Yoshida Y., Matsui T., Saito W., Hirose S., Ohgami K., Kase M., Ohno S. Positive association of pigment epithelium-derived factor with total antioxidant capacity in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91. – N 7. – P. 885-887.

178. You Q.S., Guo Y., Wang J., Wei X., Camino A., Zang P., Flaxel C. J., Bailey S. T., Huang D., Jia Y., Hwang T. S. Detection of clinically unsuspected retinal neovascularization with wide-field optical coherence tomography angiography // *Retina.* – 2020. – Vol. 40. – N 5. – P. 891-897.

179. Zhang D., Lv F. L., Wang G. H. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22. – N 16. – P. 5071-5076.

180. Zhou Z., Ju H., Sun M., Chen H. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Correlate with Severity of Retinopathy in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Dis. Markers.* – 2019. – 9401628.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДР	- Диабетическая ретинопатия
НПДР	- Непролиферативная диабетическая ретинопатия
ПДР	- Проллиферативная диабетическая ретинопатия
ЛНПДР	- Легкая непролиферативная диабетическая ретинопатия
УНПДР	- Умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия
ТНПДР	- Тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия
ОКТ-А	- Оптико-когерентная томография- ангиография
ОКТ	- Оптико-когерентная томография
ФАЗ	- Фовеальная аваскулярная зона
МА	- Микроаневризма
IC	- Индекс циркулярности
ЦТС	- Центральная толщина сетчатки
SCP	- Поверхностное сосудистое сплетение
DCP	- Глубокое сосудистое сплетение
Inferior Hemi	- Нижняя гемисфера
VEGF	- Фактор роста сосудов
BDNF	- Нейротрофический фактор головного мозга
СЖ	- Слезная жидкость
СК	- Сыворотка крови
СД	- Сахарный диабет
УЗОДГ	- Ультразвуковая офтальмодопплерография
RI	- Индекс сопротивления
КИ	- Коэффициент ишемии
ЗКЦА	- Задние короткие цилиарные артерии
Perifovea	- Перифовеальная область

ДМО	- Диабетический макулярный отек
VD	- Плотность кровотока
ПЗЗ	- Первичное звено здравоохранения
ГЭБ	- Гемато-энцефалический барьер
ГРБ	- Гемато-ретиальный барьер
ЭК	- Эндотелиальные клетки
ПЭС	- Пигментный эпителий сетчатки
ИРМА	- Интратретиальные микрососудистые аномалии