

**ЖАЛАЛОВА Д.З., НОРМАТОВА Н.М., БАБАЕВ С.А.**



**ФЕНОФИБРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
ОФТАЛЬМОПАТИИ**



**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**ЖАЛАЛОВА Д.З., НОРМАТОВА Н.М., БОБОЕВ С.А.**



**ФЕНОФИБРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
ОФТАЛЬМОПАТИИ**

*Монография*

Монография утверждено Ученым Советом  
Самаркандского государственного медицинского института  
«31» март 2021 год. Протокол № 8

**Sam DTI**  
**axborot-resurs markazi**



**САМАРҚАНД**  
**2021**

УДК 617.7

КБК 54.15

Ж 24

Жалалова Д.З., Норматова Н.М., Бобоев С.А.

Фенофибраты в лечении диабетической офтальмопатии [текст]:  
монография / Д.З. Жалалова, Н.М. Норматова, С.А. Бобоев. – Самарканд:  
TIBBIYOT KO'ZGUSI, 2021. – 148 с.

#### СОСТАВИТЕЛИ:

- Жалалова Д.З.** – к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии СамМИ  
**Норматова Н.М.** – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ТашИУВ  
**Бобоев С.А.** – к.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии  
СамМИ

#### РЕЦЕНЗЕНТЫ:

- Бабаханова Д.М.** – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ТашИУВ  
**Бектурдиев Ш.С.** – к.м.н., заведующий отделением офтальмологии  
клиники СамМИ

*В монографии описываются все физиологические механизмы диабетической ретинопатии, представлены наиболее значимые механизмы патогенеза ее возникновения. Описана клиническая картина различных проявлений диабетической ретинопатии, методы диагностики, лечения и профилактики.*

*При этом особое внимание уделено современным методам лазерной терапии, высокая эффективность которых авторами проверена на практике.*

*Монография рассчитана для врачей –офтальмологов, клинических ординаторов, резидентов и студентов медицинских вузов.*

ISBN 978-9943-7152-6-4

© Д.З. Жалалова, Н.М. Норматова, С.А. Бобоев, 2021 г.

© TIBBIYOT KO'ZGUSI, 2021 г.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГБУЗ** – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
- ГОб** – гематофтальмический барьер
- ДМО** – диабетический макулярный отек
- ДР** – диабетическая ретинопатия
- ИГ** – исследуемая группа
- ИРМА** – интравитреальные микрососудистые аномалии
- КЗМО** – клинически значимый макулярный отек **ЛКС** – лазерная коагуляция сетчатки
- МБУЗ** – муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения **ОКТ** – оптическая когерентная томография **ПГ** – исследуемая подгруппа
- ПЭЧС** – порог электрической чувствительности сетчатки
- СД** – сахарный диабет
- ФАГ** – флюоресцентная ангиография сетчатки
- ЭЛЗН** – электрическая лабильность зрительного нерва
- ЭРГ** – электроретинограмма
- ЭФИ** – электрофизиологическое исследование
- ETDRS** – исследование по раннему лечению диабетической ретинопатии
- HbA1c** – гликированный гемоглобин
- VEGF** – фактор роста эндотелия сосудов



## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний и является одним из самых распространенных хронических заболеваний. Сахарный диабет занимает четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах. По данным Международной диабетической федерации – IDF (The International Diabetes Federation), число больных среди взрослого населения в мире неуклонно растет и к 2030 году составит почти 10% населения [214].

Согласно новому изданию Атласа Международной диабетической федерации, на сегодняшний день насчитывают 366,3 млн. больных сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,31% этой популяции. Почти половина случаев диабета не диагностирована. У 280,4 млн. лиц выявляется нарушенная толерантность к глюкозе – 6,36% в той же возрастной популяции. К 2030 году число лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе достигнет 7,1% [71].

Основную долю больных составляют лица с СД 2 типа, в разных популяциях их количество достигает 80-95% [44, 133, 175].

России также наблюдается рост числа больных сахарным диабетом. По данным официального регистра в Российской Федерации на 01.01.2013 года было зарегистрировано 3 537 035 пациентов с СД. Реальная численность больных СД гораздо больше и приближается к 10 млн. (около 7% населения страны) [3, 175].

Почти 20% пациентов с сахарным диабетом имеют проблемы со зрением. Большую часть (70-75%) из них составляют пациенты с различной степенью диабетической ретинопатии (ДР) [67].

РФ зарегистрировано более 630 000 пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии. Высокая распространенность ДР среди взрослого населения (старше 18 лет): у лиц с СД 1 типа она составляет 35,25%, с СД 2 типа – 16,67% [68].

Своевременно начатое и адекватное лечение больных СД, в 60% случаев исключает развитие диабетической ретинопатии и / или замедляет темп её прогрессирования [77, 197]. настоящее время «золотым стандартом» в лечении ДР остается лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС). Абсолютным показанием являются:



диабетический макулярный отек и пролиферативная стадия ДР [24, 81, 94, 197, 201, 223]. ЛКС направлена на устранение явлений гипоксии, облитерацию новообразованных сосудов или их полное регрессирование, так как они представляют основную угрозу развития инвалидизирующих изменений: гемофтальма, тракционной отслойки сетчатки и вторичной глаукомы [94].

Однако, несмотря на усовершенствование метода лазерного лечения, в 50-ти процентах случаев после его применения болезнь продолжает прогрессировать, кроме того у 10-60% пациентов отмечаются различные послеоперационные осложнения, в том числе, и поздние, развивающиеся на 3-8 неделях после проведения лазеркоагуляции. К этим осложнениям относятся: снижение остроты зрения в среднем на 0,1%, возникновение или увеличение макулярного отека, формирование ретинальных, преретинальных геморрагий и гемофтальма, усиление неоваскуляризации, формирование эпиретинальных мембран в зоне коагуляции, сужение границ поля зрения, нарушение цветового зрения и снижение остроты центрального зрения [19, 56, 74, 91]. Бесспорно, панретинальная лазерная коагуляция необходима при пролиферативной диабетической ретинопатии и позволяет достичь стабилизации процесса при компенсации основного заболевания. Проведение лазеркоагуляции при препролиферативной стадии остается дискуссионным. Не определен достаточный и безопасный объем панретинальной лазеркоагуляции при разных стадиях ДР [32].

Поиск щадящих методик, направленных на снижение негативного лазерного влияния на сетчатку постоянно проводится [16, 32, 56, 139, 153, 208]. Широко предлагаются методики субпорогового лазерного воздействия, минимальный повреждающий эффект которых подтвержден электронной микроскопией [207]. Но эффективность субпорогового воздействия остается спорной [16].

Лекарственная терапия диабетической ретинопатии - один из наиболее противоречивых разделов современной офтальмологии, и в настоящее время нет единых общепризнанных рекомендаций по лекарственной терапии диабетической ретинопатии [8], как нет и единого мнения об эффективности медикаментозного лечения диабетической ретинопатии [21].

Профилактике осложнений ДР в последние годы подтверждена эффективность применения фенофибрата. В 2005-2007 гг. результаты крупномасштабного многоцентрового исследования FIELD показали



уменьшение частоты возникновения ДР на 34%, прогрессирование имеющейся ДР на 79%, потребность в любом лазерном лечении на 37%, лазеркоагуляции в макуле на 36% и панретинальной лазеркоагуляции при пролиферативной ДР на 36% [18, 78, 217]. Препарат оказывает влияние на основные звенья патогенеза ДР, а также оказывает благоприятное влияние на микрососудистое русло [6, 16, 78, 110, 180, 181]. Имеется много работ о профилактическом применении препарата на начальных стадиях ДР [78, 90, 110], однако работ о влиянии фенофибрата на клиническо – функциональные показатели глаза при одновременном применении с лазеркоагуляцией у больных непролиферативной ДР на фоне сахарного диабета 2 типа, недостаточно.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является микрососудистым осложнением сахарного диабета (СД).

Внутренняя оболочка глаза - сетчатка наиболее метаболически активная ткань. Повышение уровня сахара в крови приводит к повышению транспорта глюкозы в эндотелиальные клетки, что вызывает биохимические и молекулярные нарушения. Длительная гипергликемия приводит к нарушению проницаемости капилляров, потере перицитов, образованию микроаневризм [1-7].

Профилактика диабетической ретинопатии базируется, прежде всего, на устранении основных факторов риска. Главным из них является коррекция углеводного обмена. Актуальными являются также разработки методик комплексной терапии больных СД, использование различных медикаментозных средств, направленных на различные звенья патогенеза ДР. Для уменьшения риска и уровня осложнений сахарного диабета проводились и продолжают проводиться международные исследования по изучению действия различных препаратов у больных сахарным диабетом [8-13].

Исследование UKPDS (Исследование по предупреждению осложнений диабета в Великобритании). Результат: контроль глюкозы сахароснижающими препаратами привел к статистически достоверному снижению прогрессирования микрососудистых осложнений на 25% через 5 лет наблюдения. (Diabetic Retinopathy Candesartan Trial). Исследование DIRECT (Исследование Кандесартана при диабетической ретинопатии) обследовано около 5000 пациентов и изучена эффективность блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана для лечения диабетической ретинопатии. Применение антигипертензивного препарата у пациентов с СД 1, 2



типа и нормальным АД в течение 5 лет не показало статически значимых результатов [14, 15].

Исследование FIELD (Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes) выявила эффективность фенофибратов у 9795 пациентов СД 2 типа в течении 5 лет. Уже через 8 месяцев статистически достоверное снижение прогрессирования ретинопатии было достигнуто у большинства обследуемых. Положительный эффект фенофибрата со временем продолжал увеличиваться. Было достигнуто снижение макулопатии на 41% и замедление прогрессирования ретинопатии на 79%. Лучший результат был достигнут при препролиферативной стадии ДР. Наряду с этим отмечалось снижение диабетической стопы на 48%.

ACCORD-EYE (Action to control cardiovascular risk in diabetes eye study) – продолжение исследования положительных свойств фенофибрата у больных с диабетической ретинопатией.

Фенофибраты влияют на основные звенья патогенеза:

- Блокируют ангиогенез (VEGF).
- Напрямую, восстанавливают активность альфа рецепторов в ядрах клеток. В результате этого, восстанавливается нормальная работа клеток и снижается патологическая трансформация сосудистой стенки [14, 15, 16].

Подавляется активность NF- $\kappa$ B (нуклеарный фактор каппа би), активация которого приводит к гипоксии и началу пролиферации сосудов.

Снижается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов за счет блокады эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF).

Снижается активность фермента альдозоредуктазы, то есть снижается продукция сорбитола, который вызывает отек клеток. Сорбитол образуется прежде всего в инсулинонезависимых клетках, поэтому сетчатка и нейроны повреждаются наиболее быстро [16, 17].

- Уменьшается синтез фибриногена.
- Снижается гиперкоагуляция через активацию ядерных рецепторов в тромбоцитах.
- Снижается воспаление, в том числе в клетках эндотелия.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Эпидемиология диабетической ретинопатии

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний. Четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах занимает сахарный диабет. По последним данным Международной диабетической федерации – IDF (The International Diabetes Federation), число больных среди взрослого населения (20-79 лет) в мире к 2030 году составит 552 млн. (9,9%). Кроме того, между 2010 и 2030 гг. ожидается прирост числа больных с СД в развивающихся странах на 69% [214].

Согласно новому изданию Атласа Международной диабетической федерации, в настоящее время насчитывают 366,3 млн. больных сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,31% этой популяции. Почти половина случаев диабета является не диагностированной. У 280,4 млн. лиц обнаруживается нарушенная толерантность к глюкозе – 6,36% в той же возрастной группе. Эксперты считают, что к 2030 году число лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе достигнет 398 млн. – 7,1% [71].

Несмотря на разнообразие форм СД, основную долю больных составляют лица с СД 2 типа, в разных популяциях и этнических группах их количество достигает 80-95%. По данным IDF, распространенность среди лиц взрослого населения в среднем 5,1% (из них 90% приходится на СД 2 типа) [149, 175].

Первая десятка территориальных образований с наиболее высокой распространенностью диабета: Кирибати (25,7%), Маршалловы Острова (22,2%), Кувейт (21,1%), Науру (20,7%), Ливан (20,2%), Катар (20,2%), Саудовская Аравия (20,2%), Бахрейн (19,9%), Тувалу (19,5%), ОАЭ (19,2%). В абсолютном количестве больных сахарным диабетом лидируют Китай (90 млн.), Индия (61,3 млн.), США (23,7 млн.) [71].

В странах Северной Америки этот показатель составляет 7,9%. Максимально большое его значение отмечено в Канаде – 9%, США – 8,2% и Мексике – 7% [141, 167].

В Европейском регионе (к нему относится и Россия) насчитывается 52,8 млн. больных с диабетом, то есть средняя



распространенность СД составляет 8,1%, наибольшее ее значение имеют Германия – 10,2% и Бельгия – 10%, наименьшее – Великобритания – 4,2% [71, 221].

Западно-Тихоокеанском регионе средняя распространенность СД – 3,1%, в Японии – 6,9%, в Австралии – 6,2%, Новой Зеландии – 7,6% [155, 192, 212]. течение последних лет в условиях очень быстрого роста числа больных СД 2 типа проблемой остается позднее обнаружение этого заболевания. Разные источники показывают, что доля не диагностированного СД достигает 29-32% от общей распространенности диабета [3].

Чаще всего СД 2 типа развивается постепенно у лиц старше 35-40 лет. Но в последние десятилетия наметилась тенденция к увеличению распространенности СД 2 типа у лиц моложе 30 лет.

России тоже наблюдается быстрый рост числа больных СД. По данным официального регистра в Российской Федерации на 01.01.2013 года, было зарегистрировано 3 537 035 пациентов с СД. Однако реальная численность больных СД в 2-3 раза превышает зарегистрированную и приближается к 10 млн. (около 7% населения страны) [3].

Если учитывать данные Государственного Регистра больных СД 2 типа, то на 01.01.2015г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается только 3,7 млн. человек с этим заболеванием [46, 47].

Общая распространенность СД выше у женщин (3911,2 на 100000 населения в год) по сравнению с мужской популяцией (1528,0 на 100000 населения в год). Заболеваемость СД 1 типа выше среди лиц мужского пола, тогда как СД 2 типа – среди женского пола [76].

Для человека, страдающего хроническим заболеванием, каковым является диабет, важно, прежде всего, то, в какой степени заболевание влияет на его физическое, эмоциональное и социальное благополучие, то есть на качество жизни. Необходимо также учитывать, что и качество жизни оказывает значительное влияние на прогноз заболевания [117, 118].

Качество жизни больных СД в настоящее время определяется развитием прогрессированием осложнений этого заболевания, одним из которых является диабетическая ретинопатия.

По данным ряда авторов, почти четвертая часть (19,85%) пациентов с СД имеют проблемы со зрением. Основную часть (70-



75%) из них составляют пациенты с различной степенью диабетической ретинопатии (ДР) [67].

Распространенность ДР при СД I типа находится в пределах 30-60%. Так, в Англии ее значение составило 41%, в Швеции – 56-65%, Австралии – 33%, Исландии – 34%, Новой Зеландии – 51%, Канаде – 59,9% [76].

При СД 2 типа распространенность ДР в Австралии составила – 27%, Дании – 41%, Швеции – 17%, Канаде – 29,9%, Польше – 63,5% [184, 198, 209, 229].

РФ на сегодняшний день зарегистрировано более 630 000 пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии. Высока распространенность ДР среди взрослого населения (старше 18 лет): у лиц с СД I типа она составляет 35,25%, с СД 2 типа – 16,67%. Это значит, что почти каждый пятый пациент (17,63%) с СД имеет проблемы со зрением [68, 76].

Общее число инвалидов с диабетической ретинопатией в РФ за 2014 год составило 6 635 человек. Количество женщин увеличивается в возрасте 50 лет старше, по сравнению с мужчинами. Также наметилась тенденция к увеличению инвалидов I и II групп в возрасте от 40 лет и выше [82].

Одним из основных факторов риска развития ДР является гипергликемия. настоящее время уже доказано, что высокая концентрация глюкозы в плазме крови является одним из наиболее важных факторов риска развития и прогрессирования ДР.

Однако в настоящее время более информативным показателем является концентрация в крови гликированного гемоглобина – HbA1c (это соединение гемоглобина с глюкозой, которое образуется в результате неферментативной химической реакции гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, с глюкозой крови). Определение уровня HbA1c стало стандартом в оценке гликемического статуса пациентов с сахарным диабетом. Этот показатель значительно меньше подвержен колебаниям в течение суток и отражает средний уровень содержания глюкозы за последние 2-3 месяца. Авторы отмечают, что распространенность ДР среди больных с HbA1c ≤ 6,9% составила 11,6%, при уровне HbA1c ≥ 7,0-7,9% составила 23,7% и достигла 42,3% при уровне HbA1c ≥ 8,0% [210]. исследованиях DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было показано, что при хорошей компенсации СД (уровень HbA1c около 7%) вероятность прогрессирования ДР при наблюдении через 6,5 лет снижается на 22,5% (с 33,2% до 10,7%),



кроме того риск развития пролиферативной стадии этого заболевания уменьшается с 6,8% до 2,5%, а также возникновение диабетического макулярного отека (ДМО) снижается в 2 раза (с 7,7% до 3,9%) [218]. В последних исследованиях выявлена зависимость предполагаемой продолжительности жизни от уровня гликированного гемоглобина, она составляет при уровне  $HbA1c = 7\%$  – 83 года,  $8\%$  – 42 года,  $9\%$  – 28 лет,  $10\%$  – 21 год,  $11\%$  – 18 лет [72]. Настоящее время авторами подтверждено, что неблагоприятными факторами в отношении ДР являются длительная гликемия выше 12 ммоль/л, гликированный гемоглобин больше 7% (риск прогрессирования возрастает при величине  $HbA1c \geq 8,7\%$ ), интенсивные колебания уровня сахара в крови, а также частые эпизоды гипогликемических состояний (ниже 3,3 ммоль/л). Показано, что интенсивный контроль гипергликемии снижает риск развития ретинопатии примерно на 30%, хотя возрастает риск макрососудистых осложнений [101, 206].

Однако, при агрессивном снижении уровня глюкозы также возможно и временное ухудшение ДР – это транзиторная ретинопатия [113].

По результатам таких крупных международных исследований, как ACCORD, VADT, UKPDS, ADVANCE и был принят алгоритм индивидуализированного выбора целей по уровню  $HbA1c$  [47, 154, 168].

В настоящее время врачи – эндокринологи используют пациент – ориентированный подход к уровню гликированного гемоглобина:  $HbA1c < 7,0\%$  для большинства пациентов. Более жесткие цели ( $HbA1c = 6,0 - 6,5\%$ ) – для молодых, здоровых с небольшой продолжительностью по сахарному диабету, большой ожидаемой продолжительностью жизни и без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. Более мягкие цели ( $HbA1c = 7,5 - 8,0\%$ ) для пожилых, с сопутствующими заболеваниями и склонных к гипогликемическим реакциям [47, 48].

Гипертония также является другим фактором риска. Авторы изучали зависимость распространения ДР от цифр систолического артериального давления (САД) у больных СД 2 типа в США. Haggis M.I. и соавторы установили, что в группе больных с уровнем САД  $\geq 143$  мм рт. ст. распространенность ДР была выше, чем у больных с уровнем САД  $\leq 129$  мм рт. ст. [171].

Ряд наших авторов: Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е. и Селиванова Л.Ю. (2005, 2006 гг.) - так же приводят данные о том, что развитие



диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа с уровнем систолического артериального давления выше 145 мм рт. ст. отмечается в два раза чаще, чем при уровне систолического давления ниже 125 мм рт. ст. [7, 9]. Исследования ETDRS представлены данные, свидетельствующие о высоком риске развития липидной экссудации в макулярной области сетчатки у пациентов с исходно высокими показателями общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, что также очень сильно повышает риск снижения зрения, и эффективность проводимого лечения падает на 50% по сравнению с пациентами, исходно имеющими нормальные показатели липидограммы [100, 162, 166].

Микрососудистые осложнения и их распространенность зависят не только от типа СД, но и изменяются с увеличением его длительности. Исследование WESDR показало, что длительность СД 1 типа можно рассматривать как фактор развития ДР [160]. Так, при увеличении длительности СД, соответственно и распространенность ДР постепенно увеличивалась: 8% при длительности 3 года, 25% – 5 лет, 60% – 10 лет и достигла 80% при длительности 15 лет.

Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С. и соавторы провели скрининг ДР в Санкт-Петербурге и также показали, что частота ДР зависит от длительности СД и колеблется в пределах от 14,4% до 96,8% при СД 1 типа и от 54,0% до 93,6% при СД 2 типа на инсулинотерапии при длительности СД менее 5 лет и 26-30 лет [109].

Авторы показали, что частота КЗМО зависит больше всего от типа СД: у больных СД 2 типа на инсулинотерапии она была значительно выше (30,3%), чем у пациентов с СД 1 типа (7,4%). Длительность СД влияет на частоту КЗМО больных СД 1 типа. У пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии этой зависимости не наблюдается. [109].

Многие больные СД 2 типа на момент постановки диагноза уже имеют какие-либо микрососудистые осложнения. Mwendwa F.M., Otieno C.F. и соавторы тоже показали, что больные СД 2 типа с длительностью заболевания всего только менее 2 лет уже имеют ДР в 7% [196]. рамках популяционного исследования NHANES 3 (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) исследователи оценивали распространенность ДР в трех разных этнических группах американцев – испанского происхождения, белых и чернокожих американцев неиспанского происхождения [171].



Распространенность ДР была разной, так авторы показали высокую распространенность ДР среди американцев испанского происхождения и чернокожих американцев неиспанского происхождения.

По данным других авторов (Kalk W.J., Joannou J. И др.), показатели распространенности ДР при СД 2 типа у африканцев, европейцев, индийцев схожи – 37%, 41%, 37% соответственно [177].

Разной была распространенность форм ДР, так распространенность пролиферативной формы ДР (ПДР) у африканцев и индийцев выше в сравнении с европейцами – 52%, 41%, 26% соответственно [177].

Также ряд авторов отмечает обратную связь развития и течения ДР с миопической рефракцией: у больных СД с миопией средней и высокой степени, также при рубцовых изменениях на глазном дне ДР протекает более благоприятно [105, 195].

Известен факт, что проживание в разных климатических зонах и районах также влияет на возникновение и течение ДР: диабетическая ретинопатия у жителей горных районов встречается реже, чем у жителей равнинной местности, равно как и у жителей сельской местности в сравнении с проживающими в городе [96].

Таким образом, распространенность сахарного диабета уже достигла масштабов эпидемии во всем мире и в дальнейшем прогнозируется только увеличение числа пациентов в течение ближайших 20 лет, а значит и увеличение осложнений этого заболевания, в том числе и ДР [150].

Сахарным диабетом и его осложнениями страдают как мужчины, так и женщины разного возраста и происхождения, проживающие в различных местах земного шара и ведущие разнообразный образ жизни.

### Этиопатогенез диабетической ретинопатии

Патогенезу развития ДР принимает участие достаточно большое количество факторов. Основным и главным звеном в развитии сосудистых осложнений является повышение уровня глюкозы в крови [80]. Многие исследователи основное значение придают микроангиопатиям как начальному этапу развития ДР [25, 70].

Нормальная жизнедеятельность сетчатки определяется функционированием гематофтальмического барьера, который активно регулирует соотношение гидростатического и онкотического



давления между капиллярными пластинами и интерстициальным ретинальным пространством [16].

Одним из важных звеньев в патогенезе ДР является нарушение целостности и функции эндотелия ретинальных сосудов, а также пигментного эпителия сетчатки, которые являются основными структурами гематоретинального барьера. В основе ранних проявлений ДР лежит повышенная проницаемость капилляров, что свидетельствует о нарушении целостности функции гематоофтальмического барьера (ГОБ), которое предшествует клиническому проявлению ДР. Вместе с тем, степень увеличения проницаемости ГОБ, по мнению ряда авторов, коррелирует с тяжестью ДР [80, 97, 194].

В настоящее время некоторые авторы считают, что все осложнения СД (ДР в том числе) следует рассматривать в контексте обменных нарушений, возникающих на фоне измененной иммунной реактивности. У больных СД есть дисбаланс иммунных показателей, который проявляется в снижении уровня Т-супрессоров, угнетении иммунной реактивности Т-клеток, увеличении содержания В-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов [14, 108].

В отдельных исследованиях были обнаружены антитела к S-антигену (S-АГ) сетчатки и антигену стекловидного тела, а также к перицитам и даже ДНК [33, 164].

Также в патогенезе важную роль играет развитие локального воспалительного процесса, что проявляется достоверным повышением в слезной жидкости пациентов концентраций провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ , острофазового белка лактоферрина, величины коэффициента соотношения ИЛ-1 $\beta$  / ИЛ-4 при снижении концентраций ИЛ-4, обладающего противовоспалительными свойствами [107]. Тканевая гипоксия возможно вызывает иммунный ответ, а причиной гипоксии является гипергликемия.

Эндотелиоциты становятся основной мишенью для воздействия гипергликемии, развивается их дисфункция, также происходит расширение капилляров и потеря связи между перицитами. В результате нарушения целостности ГОБ Т-лимфоциты и моноциты проникают в экстравазальное пространство сетчатки, где происходит трансформация моноцитов в макрофаги. Т-клетки и макрофаги вырабатывают множество цитокинов (интерлейкинов, вазопротеративных факторов и факторов роста). Эти цитокины стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов, то есть



неоваскуляризацию, и инициируют продукцию фибробластами коллагеновых волокон, тем самым способствуя развитию фиброзной ткани [43, 50, 106, 132].

По мнению Fong D.S., сетчатка может быть очень чувствительна к повреждению, т.к. имеет максимальную скорость утилизации глюкозы и кислорода на единицу веса, чем любая другая ткань в организме, кроме того имеет высокую активность гликолитического и аэробного патологического пути метаболизма глюкозы [102, 160].

Механизмы патогенеза ДР очень многообразны и многофакторны, но все, как правило связаны с хронической гипергликемией, которая уже вызывает митохондриальную дисфункцию и сопровождается продукцией реактивных специфических компонентов окислительного стресса [9, 80, 119, 140, 157, 161]. Основе этих изменений могут лежать различные биохимические механизмы: внутриклеточный избыток сорбитола (полиоловый путь), неферментное гликирование белков, псевдогипоксия. условиях гипергликемии усиливается экспрессия гена фермента альдозоредуктазы, и это приводит к активации полиолового пути метаболизма глюкозы. Кроме того, это приводит к выраженному нарушению внутриклеточного метаболизма, истощению антиоксидантных резервов, накоплению свободных радикалов и, как следствие, повреждению клеточных мембран. Похожие изменения тоже могут служить причиной нарушения проницаемости гематоретинального барьера [98].

Избыток глюкозы вызывает биохимические нарушения, которые приводят к метаболическому дисбалансу, вызывающему изменения такие же, как и при гипоксии. Это позволяет объяснить повышение кровотока вследствие увеличенного синтеза оксида азота (NO), мощного вазодилататора, на ранних стадиях патологического процесса. По мере прогрессирования изменений, синтез NO снижается, а также снижается чувствительность к нему. Уменьшение выработки NO происходит при одновременном увеличении синтеза эндотелина-1 (ЭТ-1), что может приводить в дальнейшем к вазоконстрикции [64, 80, 119].

Авторы показали, что помимо вазоактивных эффектов, ЭТ-1 усиливает продукцию цитокинов и тем самым инициирует локальный воспалительный процесс. Он также потенцирует синтез и секрецию различных ростовых факторов, таких, как фактор роста фибробластов, стимулирующих процессы формирования внеклеточного матрикса и



фибронектина, которые способствуют развитию ретинопатии [79, 187].

Также авторы выявили взаимосвязь между экспрессией эндотелина мононуклеарными клетками периферической крови и тяжестью ретинопатии [215].

Кроме того, эритропоэтин – это гликопротеин, который стимулирует пролиферацию эндотелия и является также мощным фактором роста новообразованных сосудов сетчатки, независимо от фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [88, 186].

При сахарном диабете в результате хронической гипергликемии и увеличения окислительного стресса наблюдается процесс гликозилирования – неэнзиматического связывания молекулы глюкозы с аминокеттогруппами белков, липидами и ДНК. В результате этого связывания образуются конечные продукты гликозилирования – advanced glycation and products (AGE), которые являются одной из основных причин в патогенезе развития диабетических осложнений. Они могут быстро формироваться при резком повышении содержания глюкозы в крови. Ряд авторов доказали, что AGE повышает экспрессию VEGF в сетчатке [179]. На клетках, включая макрофаги, имеются специфические рецепторы для AGE, поэтому они могут накапливаться в тканях и вызывать различные структурные изменения. Метаболические нарушения, которые вызывает накопление AGE – это нарушения обновления белков, утолщение базальных мембран из-за накопления гликированных белков, увеличение ригидности тканей из-за возникновения перекрестных связей между белками, апоптоз [59, 61, 199].

VEGF нарушает структуру межэндотелиальных плотных соединений (zonula occludens), что приводит к формированию фенестр. Другие авторы говорят о том, что повышение проницаемости гематоретинального барьера под влиянием VEGF происходит за счет активации механизма пиноцитоза в клетках эндотелия [173]. VEGF – является основным фактором проницаемости сосудов, он также способствует неоваскуляризации и нарушению нормального функционирования гематоретинального барьера [80, 150].

Доказано, что VEGF активирует лейкостаз в сосудах сетчатки путем повышения синтеза молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) клетками эндотелия [80, 193]. Адгезированные лейкоциты нарушают нормальный кровоток, что является одной из причин появления неперфузируемых зон [28, 80, 98].



Уже известно, что выработка VEGF резко возрастает в условиях гипоксии. VEGF начинают секретировать перициты сосудов сетчатки, клетки Мюллера и нейроны ганглионарного, внутреннего и внешнего ядерных слоев сетчатки [131].

исследованиях многих авторов имеются сведения о взаимосвязи повышенной экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и диабетической ретинопатии [119, 136, 150, 165, 203, 218, 231].

Все вышеперечисленные патологические процессы, усиление кровотока у пациентов с некомпенсированным СД, также могут приводить к повреждению эндотелиальных клеток. Помимо повреждения стенки сосуда, отмечается изменение реологических свойств крови [17].

Такие факторы, как повреждение эндотелия, усиление агрегации тромбоцитов и активация факторов коагуляции (в частности, повышение уровня фибриногена) - способствуют окклюзии капилляров и нарушению кровоснабжения [13, 130].

Важная роль в этом процессе принадлежит свободным радикалам, которые оказывают повреждающее действие на эндотелиальные клетки и являются активными окислителями. Известно, что выработка их в условиях хронической гипергликемии резко повышена [80, 190].

Приведенные краткие сведения о патогенезе диабетической ретинопатии подтверждают его многофакторность. Иницирующим фактором является хроническая гипергликемия, которая вызывает ряд биохимических нарушений: повышение неферментативного гликирования белков, повышение активности протеинкиназы С, повышение активности альдозоредуктазы, выделение вазоактивных субстанций и многих других [80]. Вслед за этим развиваются нарушение функциональной активности сетчатки, замедляется скорость кровотока и насыщение кислородом, идет нарушение электрофизиологии сетчатки, повышение проницаемости капилляров. Уже эти изменения приводят морфологическим изменениям сосудов сетчатки: утрате перицитов, утолщению базальной мембраны, запустеванию капилляров, формированию микроаневризм и кровоизлияний, пролиферации эндотелия, неоваскуляризации.

### Классификация диабетической ретинопатии

Проявления диабетической классифицировать не только для

ретинопатии необходимо того, чтобы сформулировать axborot-resurs markazi



развернутый диагноз, который дает представление о степени угрозы зрительных функций, но и также для определения лечебной тактики. настоящее время в России единой официально признанной классификации нет, не существует ее и в мировой офтальмологической практике. Еще с конца 19 века начались попытки классификации изменений глазного дна при диабете. Одна из первых классификаций – Н.С. Zweng et al/(1977) - выделяла две формы ДР: непролиферативную, характерную для пожилых и пролиферативную – для молодых людей [16]. В монографии F.L'Esperance [185] также предложено разделение на непролиферативную и пролиферативную формы, выделены стадии – легкая, умеренная и тяжелая для непролиферативной, «цветущая» и обычная (сухая) - для пролиферативной. Одной из первых классификаций этого периода была классификация Л.А. Кацнельсона, где две формы ДР: экссудативная и пролиферативная - были признаны стадиями одного процесса [60]. Многие авторы выделяли на основании преобладающих в клинической картине признаков геморрагическую, неоваскулярную, фиброзную и отслоечные формы, ювенильную и другие формы [57].

Первый шаг на пути разработки новой классификации ДР был сделан Diabetic Retinopathy Study Research Group (DRS) в 1979 году, которая впервые изучила клинические признаки ДР с позиций прогноза для зрения. Было выявлено определяющее значение четкообразности венул, количества микроаневризм, микрогеморрагий и ИРМА (интратетинальных микрососудистых аномалий). В большинстве европейских стран используется классификация E.Kohner M.Porta (1991): она проста и удобна в практике. Согласно этой классификации, выделяют три основные формы (стадии) ретинопатии: непролиферативная (небольшое количество геморрагий, микроаневризм, твердого и мягкого экссудата), препролиферативная (появляются венозные аномалии и ИРМА, большое количество крупных и средних геморрагий, твердого и мягкого экссудата) и пролиферативная форма (собственно новообразованные сосуды). Эта классификация принята ВОЗ. В 1991 году Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS) представила итоговую шкалу тяжести ДР. В ее основе лежит традиционное деление ДР на непролиферативную и пролиферативную формы, однако в определении степени их тяжести и показаний к лазерному лечению лежат те клинические признаки, влияние которых на прогноз развития пролиферативного процесса и тяжелой потери зрения доказано. К



сожалению, DRS и ETDRS не создали классификацию ДР удобную для применения в клинике, так как она содержит большое количество уровней, требует применения целого ряда сложных правил [145, 159, 162, 166].

Американская Академия Офтальмологии представила интернациональную классификацию диабетической ретинопатии, в которой клинические признаки сопоставлены с уровнями тяжести итоговой шкалы ETDRS и вероятностью развития пролиферативного процесса в течение года [16]. нашей работе мы основывались на классификации ДР, разработанной Экгардтом В.Ф. [121, 122]:

**НЕПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ФОРМА** (тип течения): а) «без угрозы» развития пролиферативной формы; б) «с угрозой» развития пролиферативной формы.

**ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ФОРМА** (фазы развития):

- а) неоваскуляризации;
- б) ограниченного фиброза сетчатки;
- в) распространенного фиброза сетчатки.

**ОСЛОЖНЕНИЯ:**

- А. Гемофтальм.
- В. Неоваскулярная глаукома.
- С. Тракционная отслойка сетчатки.

Представленная классификация разработана для повседневного практического использования, отличается простотой и удобством в работе, позволяет определить необходимую тактику ведения и лечения больных с различной степенью выраженности диабетической ретинопатии. В данной классификации непролиферативная форма с угрозой развития пролиферативной стадии (взятая нами для исследования) соответствует препролиферативной стадии классификации E.Kohnera и M.Porta 1991г., принятой ВОЗ, или непролиферативной ДР высокого риска по американской классификации. Настоящее время существуют и другие различные классификации ДМО, адаптированные как для лазерного лечения, так и созданные применительно к витреальной хирургии [54, 55].

Однако остается общепринятым деление ДМО на фокальную (экссудативную или цирцинатную), диффузную (отёчную), ишемическую и смешанную формы [137, 138, 163, 176].

Тем не менее, деление отёчной макулопатии на диффузный или фокальный отёк достаточно условно. Такое деление удобно для



практического применения с целью определения тактики ведения и прогноза эффективности лечения [121, 122]. рамках исследования ETDRS разработано понятие «клинически значимый макулярный отёк» (КЗМО), являющийся стандартом при определении показаний к лазерному лечению, так как принципиально важным условием успеха является именно раннее лазерное лечение [201, 223].

1. Отёк сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него.
2. Твёрдые экссудаты сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него с отеком сетчатки.
3. Отёк сетчатки размером более 1 диаметра ДЗН (1500 мкм) при удалении его ближайшего края от центра макулы менее 1 диаметра диска (1500 мкм).

Однако в практической работе необходимо прогнозировать результат лазерного лечения при длительно существующем ДМО [34].

Для этих целей применима классификация Экгардта В.Ф. [122]:

Стадия I – микроаневризмы, мелкие геморрагии, минимальный отек сетчатки и облитерация капилляров, выявляемые с помощью ФАГ (доклиническая стадия без снижения остроты зрения).

Стадия II – локальный отек макулярной области, накопление твердого экссудата, увеличение количества микроаневризм и мелкоточечных геморрагий, ишемические фокусы на ФАГ, снижение остроты зрения. Лечение в этой стадии очень эффективное.

Стадия III – диффузный отек макулярной и парамакулярной области, большое количество твердого экссудата. Происходит разобщение повреждение клеточных структур сетчатки. Грубые морфологические изменения сопровождаются резким снижением остроты зрения. Лечение в этой стадии приводит лишь к улучшению остроты зрения.

Стадия IV – изменения более выраженные: усиливается отек сетчатки, происходит дальнейшее накопление твердого экссудата, формируется кистозная дегенерация макулы, острота зрения очень низкая. Ввиду грубой дегенерации структур макулярной области, лечение в этой стадии бесперспективно.

Одной из последних классификаций диабетической макулопатии, разработанная в Санкт-Петербургском филиале, опубликована в работе М.В. Гацу (2008) [32]. Это хирургическая классификация, помимо традиционного выделения различных типов макулярного отека, предусматривает дополнительную детализацию изменений в витреомакулярном интерфейсе.



## Клиника диабетической ретинопатии

При диабете, как и при любом другом заболевании, ответ сетчатки на действие патологического фактора всегда является неспецифическим. К непролиферативной форме диабетической ретинопатии относятся следующие симптомы: микроаневризмы (это выпячивания из стенки капилляров, могут подвергаться обратному развитию), ретинальные венозные аномалии – расширение вен равномерное и варикозное, их петлеобразная извитость, четкообразность и редупликация венул (петлеобразование и редупликации венул имеют тесную связь с развитием в скором времени пролиферативного процесса), геморрагии – возникают в результате разрыва микроаневризм, декомпенсации капилляров сетчатки и интратретинальных микрососудистых аномалий. Они имеют различную форму, величину и глубину залегания. Наличие большого количества пятнообразных геморрагий, микроаневризм и интратретинальных микрососудистых аномалий (ИРМА), является косвенным признаком быстро прогрессирующей гипоксии сетчатки именно в месте их локализации. Очаги твердого экссудата – это организованная субстанция локального или массивного выхода липидов и белковых фракций плазмы крови при отеке сетчатки. Он имеет желтоватый цвет, резко очерченные контуры, локализуется в межаркадной зоне и имеет тенденцию к слиянию. Обычно располагается в наружных слоях сетчатки, но может быть и более поверхностно. Мягкий экссудат – поверхностные, округлой формы, беловато-серые пятна различного размера, которые являются зоной острого нарушения кровообращения во внутренних слоях сетчатки, сопровождающиеся ее массивной ишемией. Локализуется мягкий экссудат на средней периферии глазного дна, реже в заднем полюсе глаза. В проекции его определяется скотома, которая не всегда исчезает и после рассасывания экссудата. Флюоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна позволяет определить образование обширных зон ишемии сетчатки, возникающих в результате окклюзии капилляров и артериол на большом протяжении [16, 92, 122, 178].

Появление зон неперфузии является фактором риска возникновения пролиферативной диабетической ретинопатии. Диабетическая папиллопатия – это передняя ишемическая оптикопатия, она обычно возникает на фоне диабетической ретинопатии и развивается, как следствие общей ишемии глаза при



плохо компенсированном диабете. Характеризуется внезапной потерей зрения, могут страдать центральное и периферическое поля зрения. Биомикроскопически видно ступенчатость границ диска зрительного нерва в результате его отека, дилатация сосудов диска, иногда с микрогеморрагиями в пределах отечной сетчатки вокруг него. Диабетическая макулопатия выделяется в отдельное понятие вследствие исключительной функциональной важности этого участка сетчатки, может присутствовать при ДР любой степени тяжести и характеризуется теми же клиническими признаками. Макулярный отек может возникать фокально из декомпенсированных микроаневризм или ИРМА. Начальный отек сопровождается исчезновением или «сглаживанием» фовеолярного рефлекса. Острота зрения не изменяется или снижается на 1 – 2 строки. Офтальмоскопически на глазном дне хорошо различим рефлекс сетчатки вокруг зоны ее фокального отека. Длительное существование отека сетчатки приводит к появлению и прогрессированию дегенеративных изменений в макуле, что клинически проявляется возникновением кист с накоплением внеклеточной жидкости в наружном сетчатом и внутреннем ядерном слоях. Затем идет укрупнение и слияние кист, образование крупных полостей и острота зрения прогрессивно снижается до 0,1-0,2. В редких случаях формируется крупная киста, при разрыве внутренней стенки которой может возникать несквозной макулярный разрыв. При длительно существующем отеке идет прогрессирование атрофических изменений ретинального пигментного эпителия, также возможна очаговая его гиперплазия. Наличие в макуле микроаневризм без признаков транссудации не ухудшает остроту зрения даже при их центральной локализации [138, 162, 166, 202].

Клиника пролиферативной формы – это, прежде всего, неоваскуляризация и развитие фиброзной ткани. Неоваскуляризация может быть в разных местах, различают следующие ее виды: эпипапиллярную, папилловитреальную, перипапиллярную, ретинальную и ретиновитреальную. Неоваскуляризация ДЗН на начальных стадиях выглядит как тонкая ажурная сеть. Поначалу сосуды растут между поверхностью диска и кортикальными слоями стекловидного тела, но потом прорастают в стекловидное тело. Длительно существующие новообразованные сосуды тянут за собой фиброзную ткань и приобретают фиброваскулярный характер (в виде «паруса»). Неоваскуляризация ДЗН считается наиболее тяжелым



клиническим признаком, наличие его при естественном течении ДР особенно часто приводит к тяжелой потере зрения и развитию осложнений [162, 166, 201, 228]. Ретинальная неоваскуляризация обычно локализуется в пределах  $45^\circ$  вокруг ДЗН и более чем в 70% случаев развивается из мест локализации ИРМА [142, 219]. отличие от ИРМА, новообразованные сосуды растут по поверхности сетчатки (эпиретинальная неоваскуляризация). В типичном случае ретинальная неоваскуляризация имеет вид «веера» или вид «колеса телеги», иногда с ампуловидными расширениями по краям. результате просачивания белковых фракций плазмы крови через стенку новообразованных сосудов развивается фиброзная пролиферация на ДЗН и в сетчатке. Фиброзная ткань склонна к сокращению, что вызывает вначале появление складок сетчатки, что уже вызывает значительное снижение зрительных функций, а затем тракционный ретиношизис или локальную отслойку сетчатки.

Другие клинические признаки: локальные сужения, муфтообразование артериол и венул, перивенозные экссудаты, частичное или полное помутнение стенки сосуда возникают при длительно существующей ретинальной ишемии и отражают выраженную декомпенсацию сосудистого русла сетчатки.

### Диагностика диабетической ретинопатии

При обследовании больных с ДР используют большой спектр различных методик: визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, фоторегистрацию глазного дна, биомикроскопию глазного дна с помощью бесконтактных и контактных линз, эхографическое исследование, электрофизиологические методы исследования.

Основными методиками, которые представляют объективные данные для определения тактики лечения, являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и флуоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ).

Офтальмоскопия и биомикроскопия макулярной зоны с бесконтактными контактными линзами, конечно, позволяет определить наличие отека и даже его распространенность. Однако точную картину локализации отека и его высоту дает возможность получить именно ОКТ. ОКТ начала развиваться в Массачусетском технологическом университете в конце 80-х годов XX века и стала кардинально новым методом оценки состояния роговицы, радужки,



стекловидного тела, сетчатки, сосудов и зрительного нерва на гистологическом уровне [1, 26, 69, 95, 120, 172, 211].

Самое первое устройство и принцип работы на нем для микроскопического исследования живой сетчатки предложил D. Huang совместно с C. Puliafito и J. Schuman в 1991 г. в США [174].

ОКТ – это бесконтактная и неинвазивная технология, которая позволяет выявить, записать и количественно оценить состояние переднего сегмента глаза, сетчатки и прилежащего стекловидного тела, а также диска зрительного нерва. Принцип исследования сходен с ультразвуковым В-сканированием, с той лишь разницей, что в ОКТ для зондирования ткани используется оптическое излучение ближнего инфракрасного диапазона длин волн, а не акустические волны. Смысл ОКТ заключается в измерении времени задержки светового луча, отраженного от исследуемой ткани. В основе метода лежит световая интерферометрия. До недавнего времени основой всех когерентных томографов был интерферометр Михельсона (time-domain OCT). Источником света в нем служит суперлюминисцентный диод, позволяющий получать луч низкой когерентности. В конечном итоге формируется одномерный А-скан (axial scan). Таким образом, получаемое путем суммирования нескольких А-сканов двухмерное изображение по аналогии с ультразвуковым исследованием формирует двухмерный В-скан. Расстояние между точками А-скана определяет продольное (аксиальное) разрешение, между соседними А-сканами – поперечное. Максимальная разрешающая способность time-domain OCT представлена в последней модификации Stratus OCT и составляет 8-10 мкм при скорости сканирования 400 А-сканов в секунду. Стандартное исследование, состоящее из 512 А-сканов, занимает более 1с.

С внедрением в практику спектральных интерферометров [26, 99], использующих преобразование Фурье (spectral/Fourier domain), произошел коренной перелом в технологии ОКТ. Их отличием от интерферометра Михельсона является наличие спектрометра и высокоскоростной CCD – камеры (CCD - charge-coupled device). Источником света является широкополосный суперлюминесцентный диод, позволяющий получить низкокогерентный луч, содержащий несколько длин волн. Путем математического преобразования Фурье из полученного большого количества данных выделяются частотные составляющие, из которых формируется А-скан. Таким образом, получение линейного скана происходит не путем последовательного



измерения отражающих свойств каждой отдельной точки пространства, а одномоментно. Глубина сканирования при этом равна зоне когерентности. Спектральные ОКТ позволяют выполнять более 25 тыс. линейных сканов в секунду и получить стандартный линейный профиль (1024 – сканов) за 0,04с. То есть главным отличием спектральных ОКТ стала возможность трехмерной визуализации объекта. Возможны более точное определение границ патологических образований, их локализация, поиск небольших по размерам изменений.

Используя ОКТ, можно наглядно наблюдать за динамикой изменения слоев сетчатки после проведения лазеркоагуляции и консервативной терапии, оценивая эффективность лечения, эффективность хирургических вмешательств [1, 27, 44, 69, 95, 99, 120, 172, 211].

Таким образом от морфологической картины ОКТ и от степени выраженности макулярного отека при сахарном диабете, длительности его существования зависит выбор тактики лечения [31, 200].

Для объективного исследования функциональной активности сетчатки применяют электрофизиологические методы исследования. К ним относятся смешанная ЭРГ, хроматическая макулярная ЭРГ на красный, зеленый и синий стимулы, характеризующие функциональное состояние макулярной области. Также и осцилляторные потенциалы, которые отражают функцию и взаимосвязь нейронов и амакриновых клеток во внутренних слоях сетчатки, являются специфическим критерием ретинальной ишемии, наряду с индексом амплитуды волн b/a в ЭРГ и фотопическим негативным ответом (ФНО), характеризуют функциональное состояние внутренних слоев и изменяются при прогрессировании диабетической ретинопатии [53, 75].

Другие виды ЭРГ, такие как ЭРГ на длительный стимул, включающий функцию on- и off-каналов колбочковой системы, on- и off-биполярных клеток фоторецепторов, а также паттерн-ЭРГ, которая тоже позволяет оценить функцию макулярной области и ганглиозных клеток с их аксонами, формирующими зрительный нерв. Мультифокальная ЭРГ используется для оценки топографии биоэлектрической активности центральной области сетчатки в зоне 60°.

При разных стадиях ДР различные виды ЭРГ изменяются в зависимости от степени ишемизации сетчатки, включения в



патологический процесс наружных и внутренних слоев сетчатки, фоторецепторов, биполяров и ганглиозных, амакриновых клеток в центральных отделах и на периферии. Самые первые изменения возникают в осцилляторных потенциалах, они являются очень чувствительными – конфигурация их нарушается: снижается или увеличивается амплитуда волночек ОП, удлиняется межпиковая латентность и латентность до пиков по мере развития ДР [227].

Локальная хроматическая макулярная ЭРГ изменяется по-разному. Такие изменения как снижение амплитуды и удлинение латентности являются характерными симптомами нарушения электрической активности и передачи информации в нейронах сетчатки [58].

Электроретинограмма при ДР изменяется в разной степени: от нормальной, супернормальной, субнормальной до нерегистрируемой. Наиболее чувствительным тестом, отражающим степень ишемизации сетчатки, является регистрация осцилляторных потенциалов и ЭРГ на длительный стимул, а макулярная ЭРГ является критерием включения в патологический процесс фоторецепторов и нейронов сетчатки в макулярной области, что тесно связано со степенью выраженности макулярного отека, макулярной ишемии и другими патологическими процессами [75, 86, 115, 182].

По мнению ряда авторов, (Chen H. с соавторами) фотопическая ЭРГ (красные стимулы, синий фон) является более чувствительным показателем функций именно внутренних слоев сетчатки, чем общая ЭРГ, так как показывает более выраженное снижение амплитуды b-волны. А амплитуда b-волны фотопической ЭРГ достоверно снижается с прогрессированием ДР [143].

Достаточно информативна в плане выявления ранних диабетических поражений сетчатки (как с ДР, так и без ДР) мультифокальная ЭРГ, при которой имеется возможность точно локализовать изменённые области, так как центральная область сетчатки разбита на отдельные сегменты (до 241). При ДР именно латентность мультифокальной ЭРГ достоверно выше в изменённых областях сетчатки, чем в неизменённых. При ДМО снижаются амплитудные характеристики мультифокальной ЭРГ соответственно в зоне макулы [225, 230].

Кроме того, по мнению ряда авторов, мультифокальная ЭРГ помогает предсказать развитие угрожающего зрению ДМО [20, 135, 158].



Также мультифокальная ЭРГ очень важна для выявления клинически не видимых диабетических изменений [225].

На глазах с НПДР с расширенной фовеальной аваскулярной зоной (ФАЗ >650 мкм) и высокой остротой зрения (>0,6) без признаков ДМО по данным мультифокальной ЭРГ первоначально увеличивается латентность волн без изменения их амплитуды. Таким образом, нейрональные нарушения функции макулы при ишемии развиваются раньше снижения остроты зрения и клинических проявлений на глазном дне [224, 225].

Электроретинографические симптомы у больных ДР и клинически значимым макулярным отеком являются свидетельством значительного угнетения электрогенеза центральной области сетчатки уже в начальной стадии заболевания при непролиферативной форме. Таким образом, отсутствие достоверных различий показателей макулярной и мультифокальной ЭРГ при макулярном отеке в разных стадиях ретинопатии свидетельствует о сходстве патогенетических механизмов нарушения зрительных функций при отеке макулы [170, 224, 230].

Так ряд авторов [52], изучая кистозный макулярный отек при других заболеваниях (пигментном ретините, а патологический процесс – нарушение гематоретинального барьера и межклеточных контактов – будет единым), показали достоверное снижение амплитуды а- и в- волн хроматической макулярной ЭРГ на красный стимул, удлинение латентности а- и в- волн, что говорит о нарушении электрогенеза колбочковых фоторецепторов в макулярной области, о нарушении функции биполярных клеток, о нарушении фоторецепторного ответа и задержке развития в-волны. Причем достоверное увеличение латентности в-волны макулярной ЭРГ тесно связано с наличием кистозных изменений сетчатки во внутреннем ядерном и наружном сетчатом слоях. Таким образом, возможно стойкое удлинение латентности в-волны может быть признаком перехода кистозного макулярного отека в кистозную дистрофию макулярной области.

Электроретинографические симптомы являются отражением не только нейрональных нарушений колбочковой системы в центральном поле зрения, но также являются показателем метаболических нарушений и степени ишемизации сетчатки при развитии макулярного отека [86, 114, 115].



Актуальным остается изучение влияния диабета на биоэлектрическую активность, структуру и гемодинамику сетчатки и закономерностей их повреждения при терапевтических и хирургических вмешательствах [4, 5, 75, 83, 85].

Авторы [87], изучая функциональную активность сетчатки у больных с непролиферативной и пролиферативной стадиями ДР после панретинальной лазеркоагуляции показали, что ПЛК сетчатки избирательно повреждает элементы палочковой системы сетчатки, относительно сохраняя колбочковые. Частичная потеря палочек и биполярных клеток снижает потребность сетчатки в кислороде. В фотопической системе происходит нормализация взаимоотношений между глио – нейрональными клетками и клетками Мюллера, колбочковыми фоторецепторами и биполярными клетками.

Последние экспериментальные исследования на смешанной культуре глиальных и нейрональных клеток сетчатки показали, что на ранних стадиях ДР развивающаяся активация Мюллеровых клеток не является отражением начала нейродегенеративного процесса, а, наоборот, играет компенсаторную, защитную и нейропротективную роль в условиях нейротоксичности, индуцированной высоким содержанием глюкозы [53, 83, 191].

### Современные подходы к лечению диабетической ретинопатии

Диабетическая ретинопатия – одно из самых грозных осложнений диабета, обуславливающая значительное снижение зрительных функций и слепоту. В связи с этим, уже доказано, что рано начатое адекватное лечение больных СД, до 60% случаев исключает развитие диабетической ретинопатии и или замедляет темп её прогрессирования [77, 197].

Лекарственная терапия диабетической ретинопатии – один из наиболее спорных разделов современной офтальмологии. По данному вопросу проведено большое количество исследований и продолжается активный поиск препаратов, оказывающих лечебный эффект на течение ДР. Необходимо отметить, что, несмотря на активную работу многих исследовательских и лечебных центров, до настоящего времени нет и единых общепризнанных рекомендаций по лекарственной терапии диабетической ретинопатии [8, 144].

Среди разных авторов и исследователей нет единого мнения об эффективности медикаментозного лечения ДР [21]. Последние годы в профилактике осложнений ДР подтверждена эффективность



применения фенофибрата. Фибраты (производные фиброевой кислоты) используются при лечении нарушений липидного обмена с 50-х годов 20 века. Фенофибрат является препаратом 3-й генерации фибратов, размеры частиц которого были значительно уменьшены до 0,4 мкм, что позволило сократить количество случаев индивидуальной непереносимости препарата и увеличить его биодоступность, а также были сведены к минимуму и побочные эффекты. В 2005-2007 годах результаты крупномасштабного многоцентрового исследования FIELD показали уменьшение частоты возникновения ДР на 34%, прогрессирование имеющейся ДР на 79%, потребность в любом лазерном лечении на 37%, лазеркоагуляции в макуле на 36% и панретинальной лазеркоагуляции при пролиферативной ДР на 36% [180, 181]. В настоящее время установлен спектр фармакодинамической активности фенофибрата. Препарат оказывает влияние на основные звенья патогенеза ДР: блокирует ангиогенез, восстанавливает активность PPAR – альфа рецепторов в ядрах клеток, подавляет активность нуклеарного фактора NF –  $\kappa$ B, активация которого приводит к гипоксии и пролиферации сосудов, снижает активность фермента альдозоредуктазы, то есть ингибирует продукцию сорбитола, уменьшает патологическую активность тромбоцитов, благоприятно влияет на микрососудистое русло [6, 16, 18, 51, 78, 110, 180, 181, 217]. Были проведены работы, показывающие, что фенофибрат повышает скоростные характеристики и снижает периферическое сопротивление в основных сосудах глаза и расширяет сосуды хориоидеи [51] при непролиферативной стадией ДР.

«Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2011) для лиц с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано поддерживать более низкий уровень атерогенных липидов. Уже показано, что «безопасными» в отношении возникновения и прогрессирования ДМО и ДР при СД 2 типа являются низкие уровни ТГ (1,1-1,3 ммоль/л). Задачам коррекции иммунометаболических процессов и предотвращения сосудистых осложнений отвечает препарат фенофибрат. Особенно эффективно раннее лечение фенофибратом, когда еще не затронут центр макулы. При поражении центра макулы необходимо проводить комплексное лечение: своевременное интравитреальное введение КС или анти VEGF и ЛК сочетать с гиполипидемической терапией с применением фенофибрата [63, 80, 90, 91]. настоящее время эндокринологи рекомендуют проводить



самые эффективные стратегии лечения ДР: это прежде всего своевременное назначение медикаментозного лечения, направленного на достижение оптимальных уровней гликемии (HbA1c < 8% (в зависимости от возраста пациента)), артериального давления (< 140/80 мм.рт.ст.) и нормализации липидного обмена (общий холестерин < 4,0 ммоль/л, ТГ 1,1-1,3 ммоль/л). [16, 29, 30, 42, 45, 89, 90, 96, 119, 152, 222, 226]. По данным самого крупного 14-летнего исследования больных с СД 2-го типа, проведенного в Великобритании по программе UKPDS (1977-1997) с обследованием 5102 пациентов при снижении показателей гликированного гемоглобина на 1% вероятность развития микрососудистых изменений уменьшается на 35%, а уменьшение артериального давления на 10 мм рт.ст. на 11% снижает вероятность гемофтальмов и лазерной коагуляции по поводу ДР [222, 226]. Ввиду отсутствия пока эффективных медикаментозных препаратов, ключевое место в лечении ДР в течение многих лет занимает лазерная коагуляция сетчатки [16, 24, 81, 113, 197]. Абсолютным показанием для проведения ЛК является ДМО и пролиферативная стадия ДР [159, 162, 201, 223]. Проведение ЛК в препролиферативную стадию (по классификации принятой ВОЗ) или в непролиферативную стадию высокого риска является спорной. Не определен достаточный и безопасный объем панретинальной ЛК при разных стадиях диабетической ретинопатии [32].

При наличии новообразованных сосудов проводится панретинальная лазерная коагуляция сетчатки. Она направлена на устранение явлений гипоксии, прекращение функционирования новообразованных сосудов, как представляющих основную угрозу развития инвалидизирующих изменений: кровоизлияний в стекловидное тело, тракционной отслойки сетчатки и вторичной неоваскулярной глаукомы [80, 94].

Однако, несмотря на усовершенствование метода лазерного лечения, в 50-ти процентах случаев после его применения болезнь не останавливается и продолжает прогрессировать, кроме того, в литературе имеются сведения о том, что у значительного числа пациентов (10-60%) отмечаются различные послеоперационные осложнения, в том числе, и поздние, развивающиеся на 3-8 неделях после проведения лазеркоагуляции. К таким осложнениям относятся: снижение остроты зрения в среднем на 0,1%, увеличение макулярного отека, формирование ретинальных, преретинальных геморрагий и



гемофтальма, усиление неоваскуляризации, формирование эпиретинальных мембран в зоне коагуляции, сужение поля зрения, нарушение цветового зрения и снижение остроты центрального зрения [19, 56, 74, 91]. Постоянно идет поиск щадящих

методик, направленных на уменьшение негативного влияния ЛК на сетчатку. Так в работе М.В. Гацу [32] показано, что увеличение объема панретинальной ЛК больше 1200 коагулятов (при диаметре 500 мкм) при препролиферативной стадии не приводит к уменьшению риска развития пролиферации, а вызывает только ухудшение качества жизни пациентов. последнее время для уменьшения повреждающего действия лазерного излучения на сенсорную сетчатку и избирательного действия на пигментный эпителий стали воздействовать так называемыми субпороговыми дозами лазерного излучения, при этом практически не изменяется структура прилежащих слоев сенсорной сетчатки и хориокапилляров [32, 139, 153, 208]. При этом на морфологическом уровне происходит избирательное повреждение абсорбирующих структур, которое может ограничиться субклеточным уровнем и выявляться только лишь при электронной микроскопии [207].

Однако, другие авторы, проанализировали результаты и показали, что по мере увеличения высоты отека сетчатки эффективность щадящих методик лазеркоагуляции по сравнению с надпороговой коагуляцией уменьшается [16].

Были проведены попытки реваскуляризирующих операций, особенно вкупе с лазерным и медикаментозным лечением [65]. последние десятилетия в клинике стали доступны средства, применение которых в сочетании со стандартным лечением улучшает отдаленный прогноз, частности, препараты, блокирующие сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), являющийся ключевым звеном в механизме неоваскуляризации.

Однако, препараты имеют системные последствия, такие как: гипертензия, протеинурия, нарушение процесса заживления ран и формирования коллатерального кровообращения, подавление регенерации мышечной ткани и ремоделирования миокарда и др., они могут быть особенно опасны у лиц, страдающих сахарным диабетом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [22, 63, 64, 84, 111, 165].

Однако только лишь использование ингибиторов VEGF в лечении не позволяет добиться длительного и стойкого результата [10, 11, 35, 112]. настоящему времени разработан и используется в США



еще один интравитреальный имплант – «Озурдекс», который зарегистрирован с 2009 г. в США для лечения макулярного отека при окклюзии ЦВС и ее ветвей. Выделяя необходимое количество дексаметазона в течение определенного времени, имплант постепенно подвергается биодеградации и гидролизуется. В проведенном исследовании, оценивающем его эффективность в лечении диабетического макулярного отека, авторы показали повышение остроты зрения на 2-3 строчки в течение 3-6 месяцев, которого удалось добиться у 18% пациентов [11, 169]. С середины 2014 года специалисты FDA одобрили применение препарата у взрослых пациентов с ДМО, которым был имплантирован искусственный хрусталик или предписана операция по удалению катаракты. С 2016 года препарат разрешен к применению и в России. нашей стране также используют интравитреальное введение препарата – кеналог с целью уменьшения отека сетчатки и подготовки больного к дальнейшему лазерному лечению. А также широко используют местно нестероидные противовоспалительные препараты длительное время, как сопровождение лазерной коагуляции, с целью уменьшения побочных эффектов и профилактики макулярного отека [10, 81, 112].

Уже известно, что еще одним цитокином, участвующим в патогенезе ДР и развитии макулярного отека, является TNF $\alpha$  (тумор некротический фактор альфа). В настоящее время проводится исследование препарата инфликсимаб, являющегося антителом к TNF $\alpha$  [11, 62, 213].

Еще одним направлением фармакологической терапии макулярного отека при ДР является ингибирование протеинкиназы – С, которая, усиливая экспрессию VEGF, может стимулировать патологическую сосудистую проницаемость и неоваскуляризацию. В настоящее время изучают эффективность препарата – рубоксистаурин в качестве дополнительной терапии макулярного отека при ДР [11, 148, 169].

В свою очередь, именно комбинирование различных методов лечения: ингибиторов VEGF с лазерной коагуляцией, а также с кортикостероидами дает возможность успешного лечения диабетической ретинопатии и макулярного отека и позволяет добиться более стойкого результата [90, 91]. Последнее десятилетие значительно расширились показания к хирургическому лечению. Задняя витрэктомия выполняется не только, когда макулярный отек



связан с наличием витреоретинальной тракции, но и когда он остается рефрактерным к лазерному и медикаментозному лечению [11, 73, 128].

Тщательный и строгий контроль гликемии, бесспорно, является в настоящее время основным и действенным методом профилактики и консервативного лечения ДР на ранних стадиях заболевания [23, 103, 146]. Исследования DCCT показано, что по сравнению с традиционной терапией интенсивное ведение сахарного диабета уменьшает вероятность развития ДР на 74% и возникновения пролиферативной ретинопатии на 47% [12, 14, 220], но может увеличить риск макрососудистых осложнений, поэтому необходим пациент-ориентированный подход. Сожалению, существующие на сегодняшний день современные методы лечения довольно часто не позволяют достичь желаемого результата, что приводит к дальнейшему ухудшению зрительных функций. Возможно, это связано с тем, что все используемые в лечении методы направлены на устранение проявлений и осложнений ретинопатии, а коррекции метаболических нарушений и компенсации основного заболевания в полной мере при этом не происходит. Возможно необходимо проведение более раннего, но оптимального лечения, в частности лазерной коагуляции сетчатки при непролиферативной стадии ДР, когда нет еще максимально выраженных изменений на глазном дне с фармакологическим сопровождением, способствующим снижению негативного влияния лазеркоагуляции на сетчатку.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Дизайн исследования

Клинические исследования и лазерное лечение выполнены в глазном отделении расположенном на базе кафедры офтальмологии Самаркандского медицинского института .

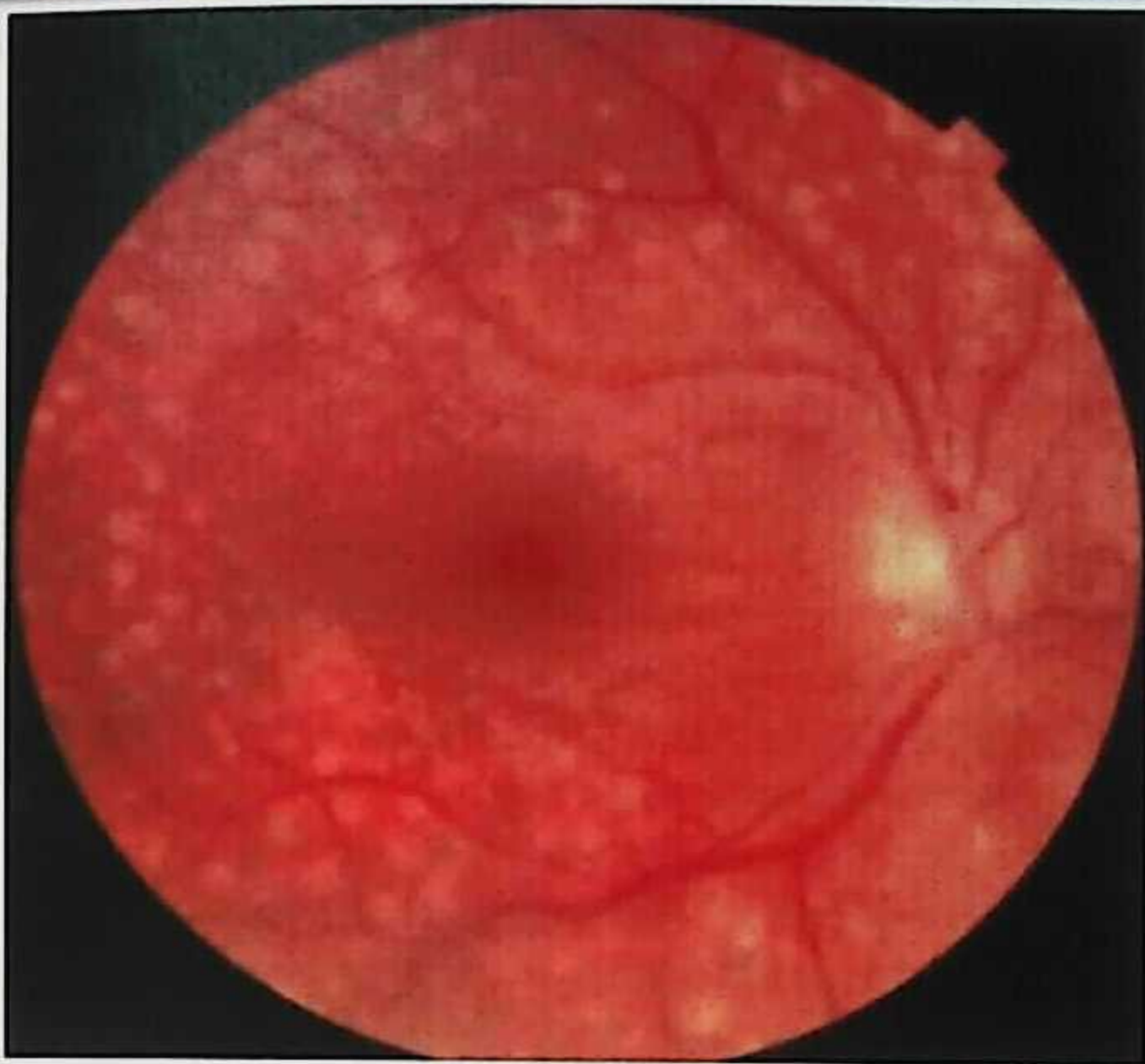
Исследования заключались в лечении и проспективном наблюдении за период 2010 – 2020 гг. 112 пациентов (224 глаза) с диабетической ретинопатией, развившейся на фоне 2 типа сахарного диабета, однако в процессе наблюдения часть пациентов не соблюдала установленные визиты и эти пациенты (11 человек – 22 глаза) были исключены из общего списка, таким образом, в исследование были включены 101 пациент (202 глаза). А также проведен проспективный анализ исследований 34 пациентов (68 глаз) с диабетической ретинопатией на фоне сахарного диабета 2 типа, которым уже была выполнена лазеркоагуляция сетчатки 3 года назад и они продолжали наблюдаться в нашей клинике. По классификации Кохера - Уикса (1995 год) все пациенты имели непролиферативную стадию диабетической ретинопатии с угрозой развития пролиферативной.

Все пациенты в проспективном исследовании были разделены на две группы. Исследуемая группа 1 (ИГ1) – 58 пациентов (116 глаз), которым проведена лазерная коагуляция сетчатки. Исследуемая группа 2 (ИГ2) – 43 пациента (86 глаз), которым не была проведена лазерная коагуляция. В эту группу вошли лица, которые категорически отказались от лазерного лечения.

По возрастно-половому составу распределение в группах было следующим: средний возраст пациентов составил 63,2 [61,9; 64,4] года в ИГ1 и 63,0 [61,2; 64,8] года в ИГ2, процентное соотношение мужчин и женщин составило 31% и 69% в ИГ-1 и 14% и 86% в ИГ-2, соответственно. Также все пациенты ИГ1 были поделены на две подгруппы: подгруппа 1 (28 человек – 56 глаз) – ЛК на фоне приема фенофибрата и подгруппа 2 (30 человек – 60 глаз) – только ЛК, без приема препарата.

Всем пациентам ИГ1 группы была выполнена лазеркоагуляция сетчатки (рисунок 1). Пациентов обеих групп наблюдали в сроки – 2 недели, 1 – 3 – 6 месяцев и 1 год.





*Рисунок 1 – Лазеркоагуляция сетчатки*

Таким образом, критериями включения пациентов в исследуемые группы служили: сахарный диабет 2 типа; достаточная прозрачность оптических сред; непролиферативная стадия диабетической ретинопатии с угрозой развития пролиферативной: с наличием средних и крупных ретинальных геморрагий в межаркадной зоне и за ее пределами; мягкого экссудата; твердого экссудата, но без ДМО; расширенных и неравномерного калибра вен, извитых и четкообразных вен; с наличием интравитреальных микрососудистых аномалий (ИРМА) в 2-3 квадрантах.

Критериями исключения из исследования были: 1 тип сахарного диабета, наличие лазеркоагуляции сетчатки в анамнезе, ДМО, а также присутствие другой глазной патологии: существенное помутнение хрусталика, глаукома, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ишемические оптикопатии, наследственные дистрофии и ВМД, которые могли бы повлиять на результаты обследования и лечения.

В проспективном анализе исследований через 3 года после ЛК (всего 34 человека – 68 глаз) соотношение составило 11 мужчин (32,4%) и 23 женщины (67,6%), средний возраст пациентов – 63,1 [64,9; 61,3] лет.



## Методы клинко-инструментального исследования

Все пациенты проспективного исследования проходили обследование и лечение в амбулаторных условиях. До выполнения лазеркоагуляции сетчатки пациенты проходили детальное комплексное обследование, включающее: сбор жалоб, анамнеза, определение глюкозы крови, гликированного гемоглобина и показателей липидограммы, рефрактометрию, визометрию, тонометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, исследование прозрачных сред глаза и глазного дна с помощью трёхзеркальной линзы Гольдмана и панфундус-линзы, фотоархивирование, компьютерную периметрию, оценку фотостресс-теста, электроретинографию общую и локальную, определение порога электрической чувствительности сетчатки (ПЭЧС) и электрической лабильности зрительного нерва (ЭЛЗН), оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки. Флюоресцентную ангиографию сетчатки (ФАГ) проводили не всем пациентам, а только в сомнительных случаях.

Динамическое наблюдение пациентов осуществляли до лечения и в ближайшие сроки после лечения: через 2 недели, 1, 3 и 6 месяцев и 1 год. Клинический мониторинг включал в себя: рефрактометрию, визометрию, компьютерную периметрию, оценку фотостресс-теста, электроретинографию общую и локальную, определение ПЭЧС и ЭЛЗН, ОКТ сетчатки.

*Анамнезе заболевания оценивали следующие данные:*

- длительность сахарного диабета;
- период времени наблюдения в нашем центре, после которого была выполнена лазерная коагуляция сетчатки;
- наличие жалоб пациента на ухудшение зрения или неудовлетворённость качеством зрения, возникших в указанный период;
- наличие осложнений сахарного диабета (полинейропатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, трофические язвы голени);
- вид терапии сахарного диабета (приём пероральных сахароснижающих препаратов, инсулинотерапия или комбинированное лечение).



При оценке анамнеза жизни выясняли следующие обстоятельства:

социальное положение на данный момент (работающие и пенсионеры, одинокие и проживающие с семьей);

вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), способные отрицательно сказаться на результатах обследования;

сопутствующая соматическая патология: гипертоническая болезнь и атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

**Методы исследования:**

уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина, как показатели;

компенсации общего состояния;

уровень общего холестерина и триглицеридов.

Определение процентного содержания гликированного гемоглобина в общем содержании гемоглобина в крови указывало на степень компенсации основного заболевания и проводилось в начале исследования и через 6 месяцев после. За целевые значения гликированного гемоглобина крови у больных сахарным диабетом, соответствующего компенсированному течению болезни и не приводящего к развитию микрососудистых осложнений, принимали значения в среднем возрасте  $<7,0-7,5\%$ , в пожилом возрасте (и/или ОПЖ менее лет)  $<7,5-8,0\%$ . [47, 116].

Автоматическую рефрактометрию выполняли с помощью авторефрактометра HUVITZ HRK-7000A (Ю. Корея - рисунок 2). Рефракцию пациента определяли при каждом наблюдении путём вычисления средних значений из трех измерений.

Исследование некорригированной остроты зрения вдаль проводили монокулярно в условиях дневного освещения с расстояния пяти метров при помощи таблиц Сивцева-Головина, помещённых в аппарат Рота. Установление наилучшей корригированной остроты зрения вдаль определяли с учётом данных авторефрактометрии, коррекцию аметропии проводили с использованием стандартного среднего набора пробных очковых линз и очковой оправы. Время исследования не регламентировалось.

Исследование внутриглазного давления проводили путём выполнения тонометрии по Нестерову с использованием тонометра



Маклакова массой 10 грамм с предварительной инстилляционной анестезией 0,4% раствором инокаина. Результаты исследования использовали для установления статистического соответствия исследуемых групп и исключения влияния глаукомы и офтальмогипертензии.



Рисунок 2 – Авторефрактометр Huvitz (Ю.Корея)

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и исследование прозрачных сред глаза проводили при помощи щелевой лампы Carl Zeiss к лазерному аппарату Visulas 532S (Германия) с бесконтактной линзой 60 диоптрий (США), также с использованием трёхзеркальной линзы Гольдмана для исключения анатомических особенностей оболочек и преломляющих сред глаза, способных повлиять на результаты обследования и лечения. При осмотре оценивали состояние роговицы, глубину и равномерность передней камеры, пигментацию и рельеф радужки, наличие или отсутствие новообразованных сосудов радужки, расширенных собственных сосудов радужки, оценивали фотореакцию зрачка. В условиях медикаментозного мидриаза оценивали состояние хрусталика (наличие или отсутствие субкапсулярных и ядерных помутнений) и стекловидного тела (его прозрачность и однородность структуры).

Исследование глазного дна с помощью бесконтактной линзы в 60 диоптрий, трёхзеркальной линзы Гольдмана и панфундус-линзы Майнстера выполняли в условиях медикаментозного мидриаза с целью распределения пациентов по исследуемым группам в зависимости от изменений глазного дна. Осмотр производился



последовательно: от центра до крайней периферии. В качестве мидриатика использовался раствор циклоптика 1%.

Фотоархивирование выполняли при помощи ретинальной камеры MARK

(Торсон, Япония) в условиях медикаментозного мидриаза (рисунок 3) на сроках наблюдения: до лечения, через 6 месяцев и через 1 год для оценки динамики состояния. Производили подсчет количества микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата, которые располагались непосредственно в межаркадной зоне, при максимальном увеличении фотографий, подсчет изменений за сосудистыми аркадами не производили.



*Рисунок 3 – Ретинальная камера MARK II (Торсон, Япония)*

Фотостресс-тест проводили с использованием ручного офтальмоскопа (WilchAllen, США). Предварительно определяли наилучшую корригированную остроту зрения вдаль, после чего проводили засвет сетчатки исследуемого глаза расстояния трех сантиметров в течение десяти секунд. Учитывали время реакции в секундах, необходимое для восстановления наилучшей корригированной остроты зрения вдаль до прежних значений [114].

Все исследования выполнены автором самостоятельно под руководством профессора Экгардта В.Ф.



## Электрофизиологическое исследование

Нашей работе для комплексной оценки состояния сетчатки и зрительного нерва применяли общую ЭРГ, локальную ЭРГ, определяли ПЭЧС ЭЛЗН. Для исследования общей ЭРГ и локальной ЭРГ использовали электроретинограф научно-медицинской фирмы MBN (Россия) (рисунок 4), разработанный совместно с МНИИ Гельмгольца. Для определения ПЭЧС и лабильности зрительного нерва применяли электростимулятор PHOSFEN KNSO2-90 (Германия).

Электрофизиологические исследования выполнены автором самостоятельно под руководством профессора Экгардта В.Ф.



*Рисунок 4 – Электроретинограф научно-медицинской фирмы MBN*

Методика проведения общей электроретинографии: для отведения электрических потенциалов сетчатки на передний отрезок глаза после местной анестезии 0,5% раствором дикаина надевают активный роговичный электрод в виде матовой полупрозрачной контактной линзы с большим открытием оптической зоны роговицы. Данная линза позволяла использовать ганцфельд-стимуляцию с равномерным освещением всего поля сетчатки даже вне медикаментозного мидриаза, но мы в своем исследовании проводили медикаментозный мидриаз, что рекомендовано исследователями [115]. Референтный электрод накладывается на ипсилатеральной стороне на мочку уха. Заземление осуществляется отдельным накожным электродом, прикреплённым к мочке противоположного уха. Перед наложением накожных электродов кожу предварительно



обрабатывают 70%-ным спиртом. Время темновой адаптации для каждого глаза составляло 5-7 минут, так как в первые минуты исследования большей чувствительностью обладает колбочковая система (фотопическая ЭРГ), к седьмой минуте светочувствительность колбочковой и палочковой систем уравнивается (общая ЭРГ), после пятнадцатой минуты доминирует функция палочковой системы (скотопическая

ЭРГ) [114]. Фоновое освещение, подавляющее функции палочковой системы и выделяющее функции колбочковой системы, не использовалось. Длина волны стимулирующего света находилась в пределах видимой части спектра (белый свет). Световые раздражения сетчатки осуществлялись с помощью фотостимулятора: энергия стимула составляла 0,6 Дж, среднее число стимулов равнялось 12, интервалы между стимулами составляли 0,5 секунд, длительность стимула для исключения интеграции сигналов фоторецепторов составляла 5 миллисекунд.

Результат исследования представлялся в виде графика средних результатов ЭРГ. На графике нами выделялись следующие компоненты:

амплитуда а-волны (в микровольтах), определяемая от изолинии до пика а-волны,

амплитуда в-волны (в микровольтах), определяемая от вершины а-волны до пика в-волны

латентность а-волны (в миллисекундах)

латентность в-волны (в миллисекундах)

За нормальное значение амплитуды а-волны принималось значение 155,7 [146,6; 164,8] мкВ, в-волны – 330,3 [322,1; 338,6] мкВ (М [ДИ], n=40 глаз). Нормальные значения латентности а-волны – 24,8 [24,6; 24,9] мс, в-волны – 49,5 [49,3; 49,8] мс. Границы нормы мы определяли специально для нашего аппарата, что рекомендовано стандартами ISCEV [115]. Для этого мы исследовали двадцать человек (40 глаз) соответствующих по возрасту, полу, но без сахарного диабета и других заболеваний глаз (группа нормы).

Мы также использовали модификации локальной ЭРГ для регистрации ее от центральной, макулярной области сетчатки. Метод, разработанный в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца при участии В.И. Говардовского и К.В. Голубцова, учитывает физиологические особенности сетчатки и свойства колбочковой системы, неравномерность распределения колбочек в сетчатке [115].



Для этого использовали электрод-присоску на роговицу, что определяет локализацию источника света в макулярной области вне зависимости от движения глаз и наличия центральных скотом в поле зрения, сопровождающихся нарушением фиксации взора. Источник локальной световой стимуляции (светодиод) установлен непосредственно на электроде-присоске с вмонтированной оптической системой, которая вместе с оптической системой глаза создает неподвижное изображение источника света на центральной области сетчатки в  $18^\circ$ . Мы использовали белый светодиод для максимальной ЭРГ и красный светодиод для локальных ЭРГ. Референтный электрод прикреплялся к мочке уха, заземление осуществлялось отдельным накожным электродом, прикрепленным к мочке противоположного уха.

Результат также представлен в виде графика, где можно выделить следующие компоненты:

- амплитуда а-волны светодиода белого цвета (в микровольтах);
- амплитуда b-волны светодиода белого цвета (в микровольтах);
- амплитуда b-волны светодиода красного цвета (в микровольтах);
- латентность а-волны светодиода белого цвета (в миллисекундах);
- латентность b-волны светодиода белого цвета (в миллисекундах);
- латентность b-волны светодиода красного цвета (в миллисекундах).

Нормы показателей для белого светодиода составили: а-волна – 67,8 [63,2; 72,5] мкВ, латентность – 26,5 [26,1; 26,9] мс; амплитуда b-волны – 339,3 [322,3; 356,2] мкВ, латентность – 56,7 [56,4; 57,1] мс; амплитуда b-волны красного светодиода – 21,4 [20,7; 22,1] мкВ, латентность – 55,9 [55,5; 56,4] мс (М [ДИ], n=40 глаз). Нормы также определены для нашего аппарата по группе лиц того же возраста и пола, но без сахарного диабета.

Методика исследования ПЭЧС и ЭЛЗН состояла в следующем: на предварительно обезжиренную 70%-ным спиртом кожу верхнего века помещали активный электрод, при этом референтный электрод размещался в ладони исследуемого. Для большей чувствительности методику проводили в скотопических условиях, время темновой адаптации – 5-7 минут. Определение ПЭЧС заключалось в предъявлении электрических стимулов с понижающейся силой тока, за порог электрической чувствительности принимали минимальное значение силы тока (в микроамперах), воспринимаемое пациентом в виде слабой вспышки света. Определение электрической лабильности



зрительного нерва заключалось в предъявлении серии электрических импульсов с повышающейся частотой мельканий, в качестве стимула использовали утроенную силу тока, определённую ранее по методике ПЭЧС. Выявляли минимальную частоту импульсов в герцах, при которой мелькающие электрические стимулы переставали восприниматься как слабый мерцающий свет. За норму ПЭЧС принимали значения 53,6 [52,1; 55,1] мкА, ЭЛЗН – 48,7 [47,8; 49,6] Гц (М [ДИ], n=40 глаз), которые определяли специально для этого прибора у группы здоровых лиц (группа нормы).

### Компьютерная периметрия

Для исследования поля зрения мы применяли автоматический статический периметр-периграф «Периком» (ВНИИМП-Оптимед, Россия, рисунок 5) по стандартной методике с использованием программы тотальной периметрии (количество тест-объектов – 153, сокращенный скрининг – 70% предъявляемых объектов) [2, 15]. Выполнено автором самостоятельно.



Рисунок 5 – Автоматический статический периметр-периграф «Периком»

Исследование проводили монокулярно с применением надавляющего окклюдера на другом глазу. Обязательным условием проведения исследования являлось отсутствие медикаментозного миоза или мидриаза. Голова пациента фиксировалась в подбороднике и лобном упоре, взгляд направлен на одну из групп фиксационных точек. После подробного разъяснения процедуры пациенту



предъявляли одиночный стимул, производимый точечным светодиодом зелёного цвета (555 – 565 нм). Светодиоды неподвижно фиксированы в полусфере радиусом 30 см с серой фоновой поверхностью и образуют испытательную сеть в поле зрения. Диаметр предъявляемого стимула составлял 2,25 мм, что соответствовало III тест – объекту по Гольдману и не требовало обязательной коррекции аметропии. При необходимости тестирования центрального поля зрения у гиперметропов и пресбиопов производили полную оптическую коррекцию для близи. Для обеспечения фиксации взора пациенту предлагали неподвижно смотреть на постоянно светящийся светодиод красного цвета диаметром 2,25 мм, находящийся в центре полусферы. Проверку фиксации взора пациента осуществляли путём нахождения слепого пятна и периодической подачи импульса в эту зону. Пациент отмечал появление объекта в поле зрения путём нажатия на кнопку джойстика. Длительность предъявления тест-объектов составляла 0,5 секунд, интервал между стимулами – 2 секунды. Начальный уровень яркости тест – объектов равнялся 25 дБ. Результаты фиксировали на экране монитора компьютера в виде бланка исследования стандартного образца.

Процедура исследования включала три этапа: 1) обнаружение дефектов поля зрения по надпороговой методике; 2) оценка глубины выявленных дефектов. своём исследовании мы использовали мезопическую периметрию (подсветка фоновой поверхности 0,0002 кд/м<sup>2</sup>, время темновой адаптации – 5 минут).

Среднее время проведения методики на оба глаза в сумме составляло 30 минут.

Мы оценивали следующие показатели:

количество точек поля зрения с нормальной чувствительностью (чувствительность соответствовала уровню надпорога),

количество скотом I класса (снижение чувствительности сетчатки на 0,8 – 1,2 log ед. – относительная скотома I уровня),

количество скотом II класса (снижение чувствительности сетчатки на 1,4 – 1,8 log ед. – относительная скотома II уровня),

количество скотом III класса (снижение чувствительности сетчатки более чем на 2 log ед. – практически абсолютная скотома).



## Методика оптической когерентной томографии

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки выполняли на томографе RTVue – 100, Version 6.0 (Optovue, США) (рисунок 6).

При проведении данного исследования на сетчатку и хориоидею направляли свет длиной волны 840 нм. Один луч проходит через ткани и частично отражается от них, другой является контрольным. Изображение результатов исследования выражено в псевдоцветной шкале (или черно – белой шкале) и зависит от оптической плотности сред глаза. Высокой отражательной способностью (рефлективностью) обладают пигментный эпителий, нервные волокна, хориокапилляры (представлены красным и желтым цветами или ярко-серым цветом), низкой – стекловидное тело, жидкости (представлены темным цветом). Наличие видеокамеры позволяет следить за фиксацией взора пациента и сохранять снимки глазного дна одновременно с томограммами.



Рисунок 6 – Томограф RTVue – 100, Version 6.0 (Optovue, США)



Анализ ОКТ включает в себя количественную и качественную оценку. В ходе количественной оценки получают информацию о размерах, топографии, толщине и объеме. Морфологическая интерпретация ОКТ – изображения или среза выполнена от стекловидного тела по направлению к сосудистой оболочке, путем последовательной оценки структур каждого слоя. Витреоретинальный интерфейс всегда хорошо виден, так же, как и изменения стекловидного тела. Контур, или профиль, сетчатки отражает точную картину морфологических изменений внутренних слоев сетчатки. Затем изучали морфологию наружных слоев сетчатки и их патологических изменений. После этого исследовали изменения комплекса пигментный эпителий – хориокапилляры. Возможна оценка более глубоких слоев сосудистой оболочки и, иногда, склеры [1,69].

Архитектоника ОКТ – «среза» сетчатки в макулярной зоне представлена на рисунке 7 [120]. Наружные слои сетчатки по данным ОКТ визуализируются как ярко-оранжевая полоса толщиной в среднем 70 мкм – единый комплекс пигментный эпителий-хориокапилляры (ПЭС + СХ). Над ним расположена более тонкая полоса оранжевого цвета – слой фоторецепторов, который представлен внутренними и наружными сегментами фоторецепторов (ВС/НС). Далее идет тонкая полоса наружной пограничной мембраны (НПМ), которая не всегда четко видна. Структуры сетчатки с высокой рефлективностью (наружный (НПС) и внутренний сетчатый или плексиформный слои (ВПС) разделены более темным слоем биполярных клеток (внутренний ядерный слой – ВЯС). Ярко-оранжевая полоса на внутренней поверхности сетчатки соответствует слою нервных волокон (СНВ), под ним визуализируется более «рассеянный» слой ганглиозных клеток (СГК). Далее идет внутренняя пограничная мембрана (ВПМ). Стекловидное тело в норме прозрачно и на томограмме представлено черным цветом. Мембрана Бруха не визуализируется как отдельная структура в связи с малой толщиной – 1–2 мкм. В ОКТ – «срезе» фовеальной зоны в центре хорошо заметно углубление – центральная ямка. Рельеф обусловлен особенностью строения сетчатки в данной области – наличием: внутренней пограничной мембраны, слоя ганглиозных клеток, внутреннего ядерного слоя, наружного ядерного слоя, пигментного эпителия. Постепенное истончение сетчатки к центру fovea образует скат (clivus).



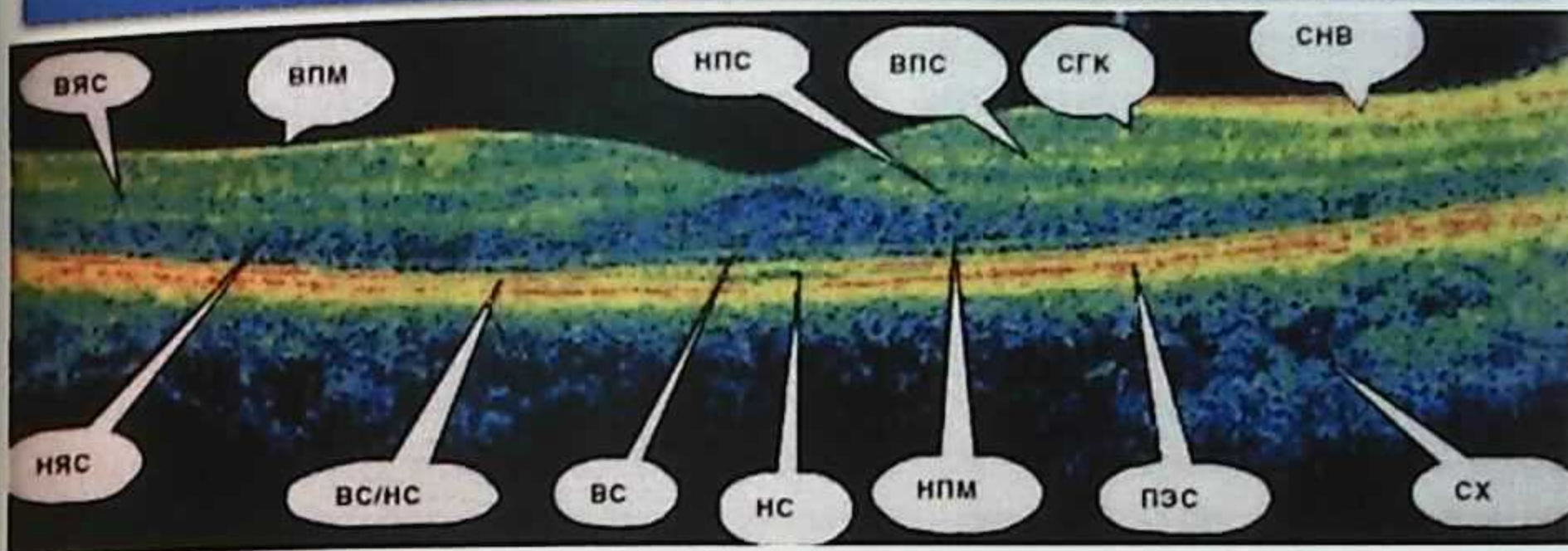


Рисунок 7 – «Срез» ОКТ в норме [120]

Оптическая когерентная томография произведена у 20 клинически здоровых человек (40 глаз) – группы нормы, с целью морфометрического анализа характеристик сетчатки в норме (таблицы 2.3.1 и 3.2.2). Также у двух групп исследуемых пациентов.

Таблица 2.2.3.1

Средние значения толщины сетчатки у группы нормы в фовеа и парафовеа (m [ДИ])

	Фовеола	Парафовеа сверху	Парафовеа снизу	Парафовеа с носовой стороны	Парафовеа с височной стороны
Средние значения (мкм)	165,5 [162,4; 168,6]	210,3 [203,4; 217,3]	209,3 [206,6; 211,9]	204,2 [201,8; 206,5]	184,2 [180,8; 187,7]

Таблица 2.2.3.2

Средние значения толщины сетчатки у группы нормы в перифовеа (m [ДИ])

	Верхняя височная аркада	Нижняя височная аркада	Височная часть
Средние значения (мкм)	193,7 [190,5; 196,9]	187,4 [186,0; 188,8]	166,2 [165,3; 167,0]



Динамическое наблюдение осуществляли до лечения и в сроки 2 недели, 1 – 3 – 6 месяцев и 1 год после лечения. Мы исследовали толщину нейросенсорной сетчатки («нейроэпителия») сетчатки в 7 зонах: в центральной зоне – фовеола, в парафовеальных зонах – 2,5 – 3 мм по горизонтальному и вертикальному меридианам, а также у сосудистых аркад и с височной стороны макулы. Высоту нейроэпителия измеряли от внутренней пограничной мембраны до слоя пигментного эпителия (без учета последнего). Единица измерения – мкм. Исследование производили с помощью версии программы 6.0. Качественную и количественную оценку полученного изображения производили в режиме 3-D макула. Для получения максимально информативных ОКТ – сканов исследование проводили в условиях медикаментозного мидриаза. Измерение в области сосудистых аркад производили при взгляде пациента в соответствующую расположению исследуемой аркады сторону (кверху, книзу и кнаружи) под контролем видеоизображения глазного дна в режиме реального времени.

### Методика лазеркоагуляции сетчатки

Лазерная коагуляция сетчатки проведена всем больным I группы (ИГ1 – 58 человек, 116 глаз) с помощью аппарата Visulas 532S (Carl Zeiss, Германия) с длиной волны 532 нм (рисунок 8).

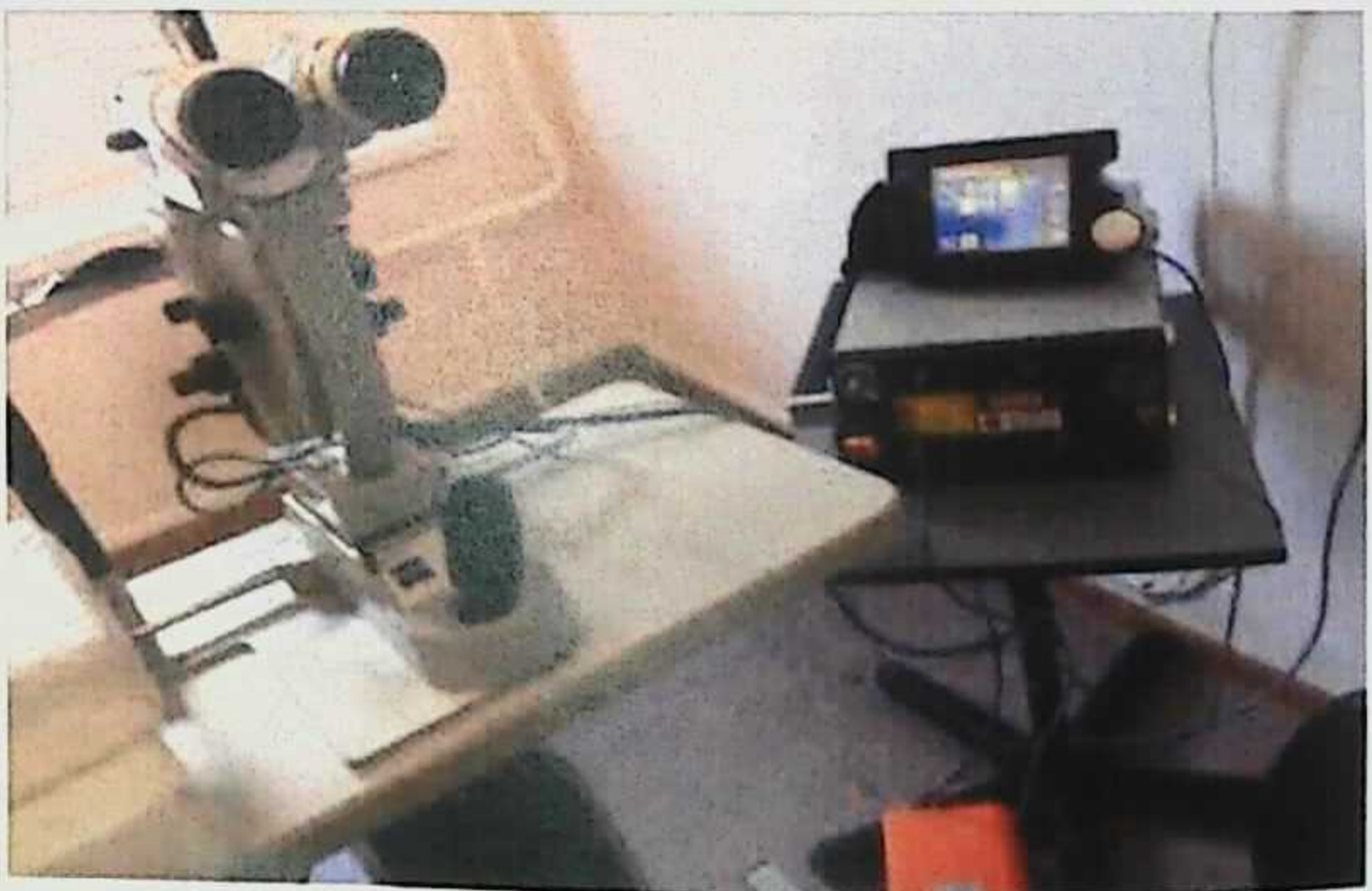
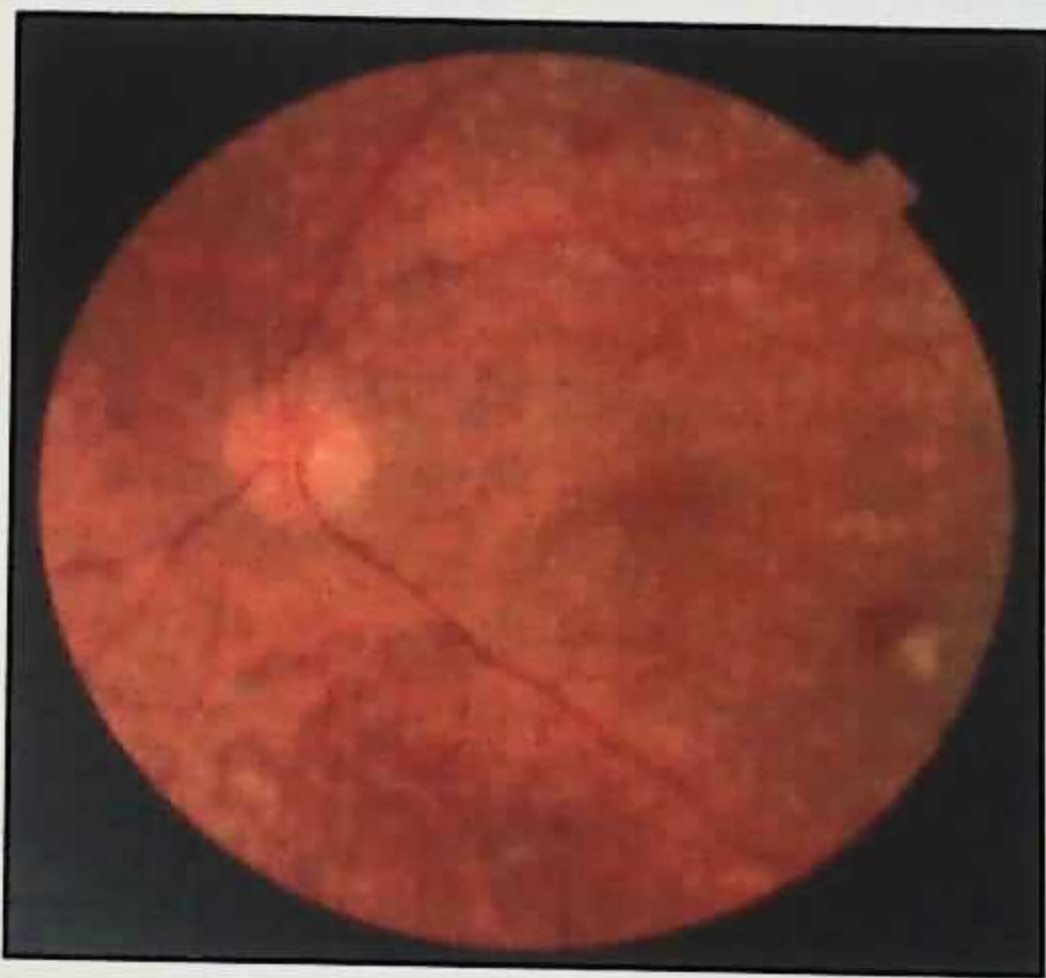


Рисунок 8 – Лазерная установка Visulas 532S (Carl Zeiss, Германия)



Пациентам ИГ1 была выполнена лазеркоагуляция сетчатки (рисунок 9). Коагуляты наносились как внутри сосудистых аркад (за исключением макулярной области), так и за их пределами в направлении средней периферии но, не достигая экватора с интервалом 2-2,5 диаметра коагулята. Мощность и время экспозиции подбирались индивидуально до получения коагулятов 2-3 степени по L'Esperance, диаметр пятна лазеркоагуляции составлял 100 мкм внутри сосудистых аркад и 200-300 мкм у сосудистых аркад и за их пределами для линзы Майнстера. Всем пациентам этой группы лазерное лечение было выполнено в 1 этап, среднее количество коагулятов - 510,8 [480,5; 541,1].



*Рисунок 9 – Лазеркоагуляция сетчатки в ИГ1*

Пациентам ИГ2 (43 человека, 86 глаз) ЛК сетчатки не выполняли, проводили обследование по тем же методикам и в те же сроки, что и в ИГ1.

Лазерному воздействию подвергли оба глаза одновременно за одно посещение. После окончания сеанса лазеркоагуляции пациенту обязательно назначали инстилляции 0,1% диклофенака или индоколлина по 1 капле – 4 раза в сутки в течение 7 дней. Повторные исследования пациентов проводили в сроки 2 недели, 1 – 3 – 6 месяцев и 1 год.

Часть пациентов, которым проводили лазеркоагуляцию (28 человек, 48,3%), принимала весь период наблюдения и лечения фенофибрат (145 мг) 1 раз в сутки (в течение 2 месяцев до ЛК и 10



месяцев после). Дальнейшее лечение проводили совместно с эндокринологом, оно заключалось в коррекции схемы приема сахароснижающих препаратов и/или инсулина, соблюдении диеты и контроле артериального давления.

### Статистическая обработка результатов

Результаты проведенных исследований обработаны методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (М) и доверительного интервала (ДИ). Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона (для таблиц 2 на 2 – в точном критерии Фишера).

Выборки результатов проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирного.

Для оценки достоверности различий средних значений двух независимых выборок при ненормальном распределении использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для оценки достоверности различий средних значений двух зависимых выборок - использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Оценку связи изучаемых признаков производили с помощью корреляционного анализа по Спирману. Коэффициент корреляции ( $r_s$ ) выражался числом от -1 до +1. Значение коэффициента отражает тесноту связи, знак – направление связи (прямая, обратная). Сила корреляции оценивалась как:

$r_s < 0,3$  – слабая корреляция

$0,3 \leq r_s \leq 0,7$  – умеренная корреляция  $r_s > 0,7$  – сильная корреляция

Анализ производился с использованием прикладного пакета программ «Microsoft Office Excel 2007» (для начальной обработки результатов и формирования таблиц и диаграмм), программы SPSS версия 21 – при определении показателей доверительного интервала, достоверности и корреляции.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Общеклиническое обследование пациентов

Соответствии с целями и задачами диссертационной работы, анализу были подвергнуты две группы пациентов проспективной группы, у которых имела место непролиферативная стадия диабетической ретинопатии с угрозой развития пролиферативной или препролиферативная по классификации E.Kohner и M.Porta (принятая ВОЗ) или непролиферативная высокого риска, развившаяся на фоне СД 2 типа. В первую исследуемую группу (ИГ1) вошли 58 человек (116 глаз), которым была проведена ЛК сетчатки. Вторую исследуемую группу (ИГ2) составили 43 человека (86 глаз), кому не проводилась ЛК сетчатки. В эту группу вошли лица, которые категорически отказались от лазерного лечения. Эта группа (ИГ2) определена в качестве контрольной. Также пациенты ИГ1 были поделены на две подгруппы: 1 - ЛК на фоне приема фенофибрата ( $n = 28$  человек – 56 глаз) и 2 - только ЛК, без приема препарата ( $n = 30$  человек – 60 глаз).

Критериями включения пациентов в исследуемые группы служили СД 2 типа с непролиферативной стадией ДР с наличием:

средних и крупных ретинальных геморрагий в межаркадной зоне и за ее пределами;

большого количества твердого экссудата, но без ДМО;

мягкого экссудата;

расширения и неравномерного калибра вен, патологической их извитости и четкообразности;

интратретинальных микрососудистых аномалий (ИРМА).

Критериями исключения из исследования являлись первый тип сахарного диабета, наличие лазеркоагуляции сетчатки в анамнезе, а также присутствие

другой глазной патологии (существенное помутнение хрусталика, глаукома, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ишемические оптикопатии, наследственные дистрофии и ВМД), которые могли бы повлиять на результаты обследования и лечения.

Нами проведен сравнительный анализ групп по возрасту, полу, социальному положению. Средний возраст составил в ИГ1 63,2 [61,9; 64,4] года, в ИГ2 – 63,0 [61,2; 64,8] года. Женщин в ИГ1 было 69%, мужчин – 31%, в ИГ2 соответственно 86% и 14%. Работающие в ИГ1



составили 39,7%, пенсионеры – 60,3%; в ИГ2 эти показатели соответственно 34,9% и 65,1%. Одиноких в ИГ1 было 12,1%, проживающие с семьей – 87,9%, в ИГ2 23,3% и 76,7% соответственно. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и социальному положению. В ИГ1 больше проживающих с семьей.

Нами проанализированы данные анамнеза СД и диабетической ретинопатии, результаты представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1

### Длительность сахарного диабета и сроки развития диабетической ретинопатии (m [ДИ])

	ИГ1, n=58	ИГ2, n=43
Длительность СД, года	10,9 [9,7; 11,9]	11,3 [10,3; 12,3]
Длительность ДР, года	5,0 [4,4; 5,6]	4,5 [4,2; 4,8]

По длительности сахарного диабета и длительности диабетической ретинопатии достоверных отличий между группами выявлено не было.

Мы провели анализ уровня глюкозы крови в начале исследования: в ИГ1 он составил 8,72 [8,26; 9,19] ммоль/л, в ИГ2 – 8,89 [8,39; 9,40] ммоль/л. Достоверных отличий между группами получено не было.

Также был проведен анализ компенсации СД по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) в начале и через 6 месяцев наблюдения, данные представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2

### Уровень гликированного гемоглобина в начале исследования и через 6 месяцев (m [ДИ]) в %

	ИГ1, n=58	ИГ2, n=43
Показатель HbA1c в начале исследования	8,53 [8,3; 8,8]	8,70 [8,4; 9,0]



Показатель HbA1c через 6 месяцев	7,98 [7,8; 8,2]*	8,20 [7,9; 8,4]*
-------------------------------------	---------------------	---------------------

Примечание: \* – достоверно относительно «в начале исследования» ( $p < 0,05$ )

Достоверных отличий между группами в начале исследования нет. Прослеживается достоверное снижение этого показателя в каждой группе через месяцы наблюдения.

По степени тяжести СД исследуемые группы достоверно не отличались, преобладала средняя степень тяжести: 87,9% в ИГ1 и 88,4% в ИГ2, легкая степень тяжести составила 6,9% и 4,7% соответственно, тяжелая степень 5,2% и 7,0%, что представлено на рисунке 10.

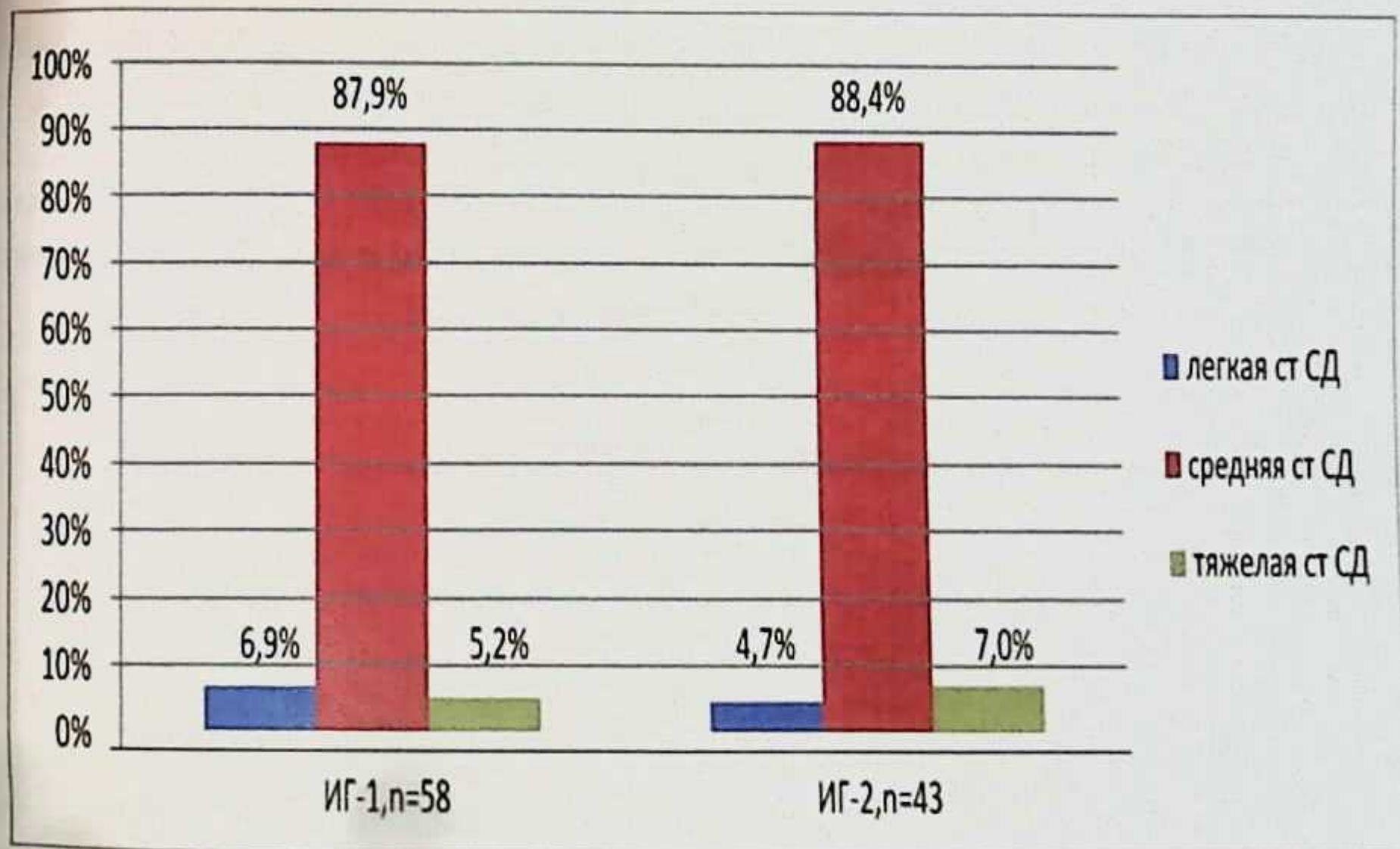


Рисунок 10 – Распределение больных исследуемых групп по степени тяжести сахарного диабета (n – количество человек)

При анализе внеглазных осложнений в исследуемых группах, была выявлена диабетическая нефропатия в ИГ1 у 3,4% пациентов, в ИГ2 у 10,5%, Диабетическая полинейропатия составила 13,8% и 20,9% соответственно, таким образом эти осложнения преобладали в ИГ2 (рисунок 11), но не вышли за пределы достоверности.



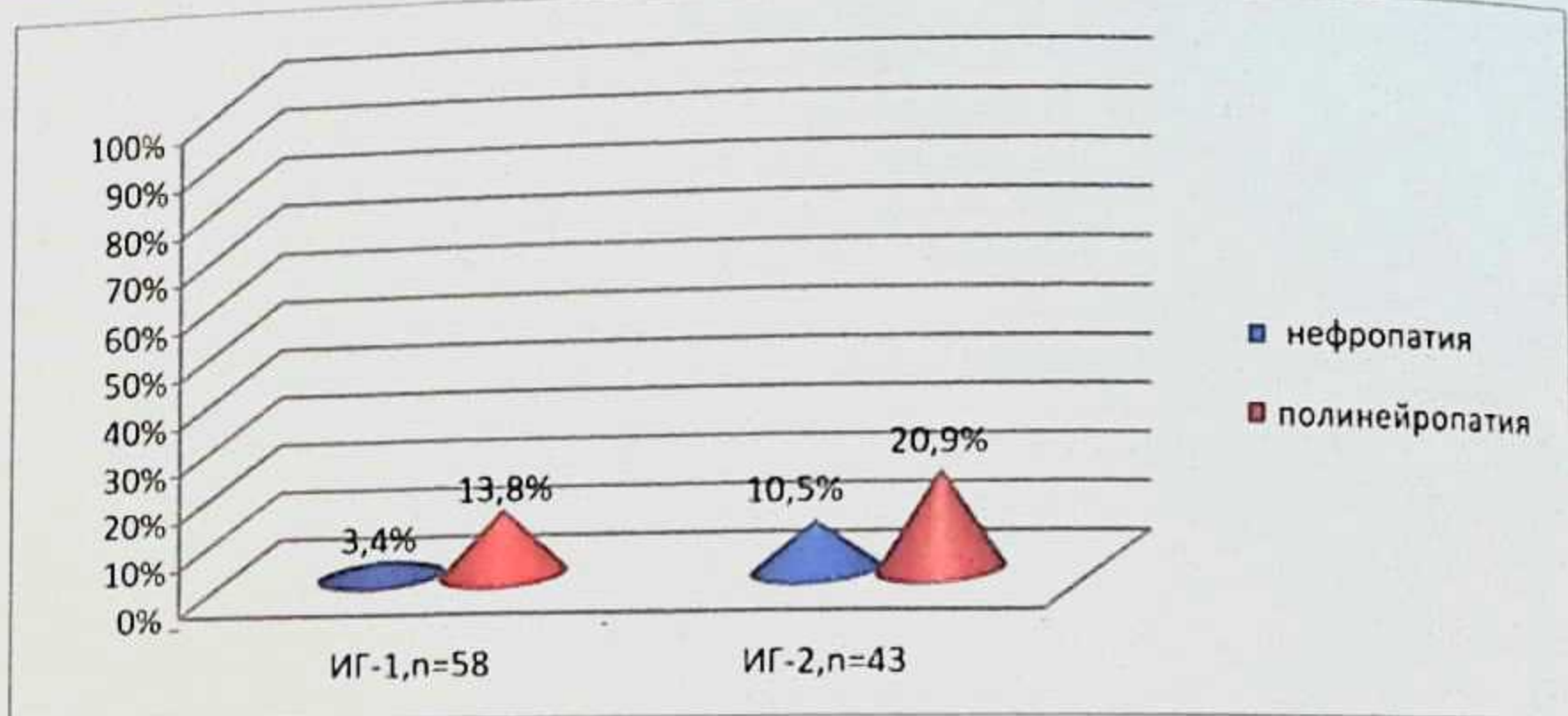


Рисунок 11 – Распределение внеглазных осложнений в группах (n – количество человек)

Из сопутствующей патологии гипертоническая болезнь была почти у всех пациентов с преобладанием 2 стадии: в ИГ1 – 56,9%, в ИГ2 – 51,2%, 1 стадия встречалась в 6,9% и 7,0% соответственно, 3 стадия в 34,5% и 39,5%. Достоверных отличий между группами выявлено не было, распределение по стадиям представлено на рисунке 12.

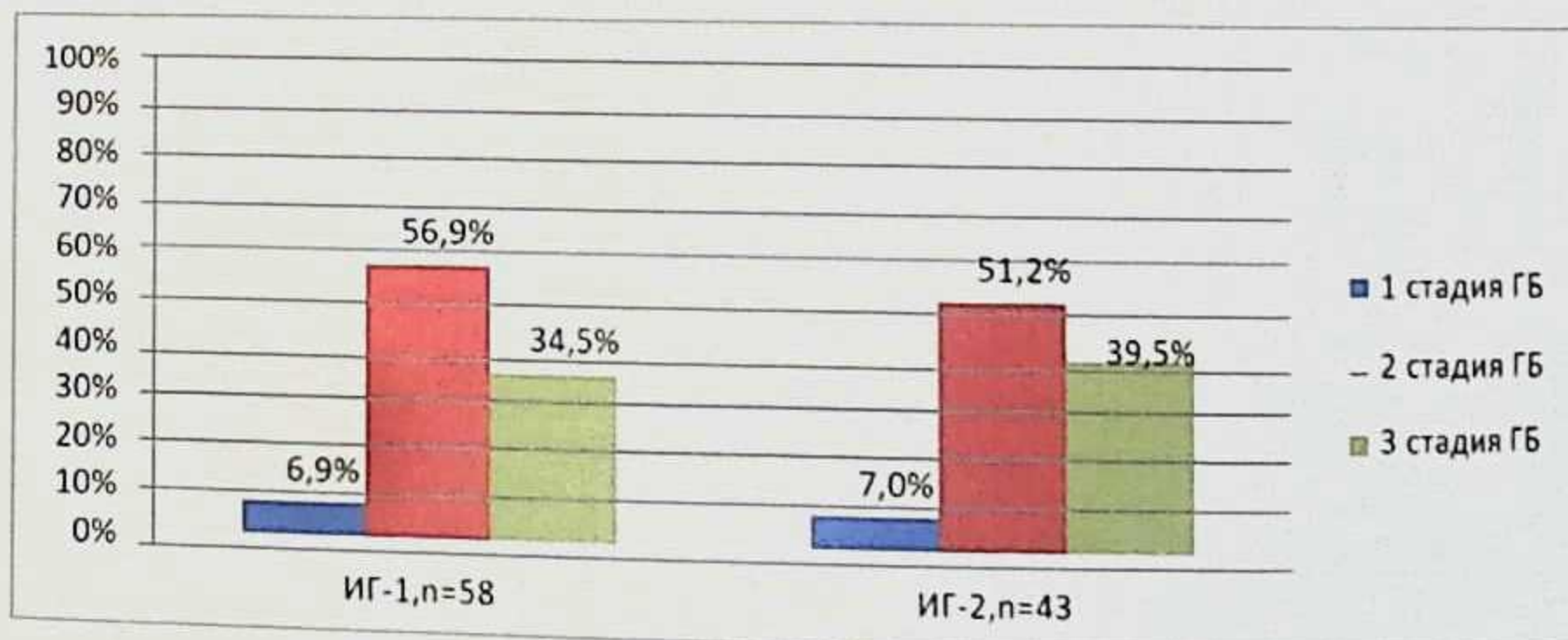


Рисунок 12 – Распределение гипертонической болезни по стадиям (n – количество человек)

Из другой сопутствующей патологии мы отметили ишемическую болезнь сердца и стенокардию напряжения в ИГ1 в 46,6%, в ИГ2 в 48,8% случаев, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей в 14,7 и 5,8% соответственно, постинфарктный



кардиосклероз в 12,1% и 20,9%, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе встречалось в ИГ1 в 8,6%, в ИГ2 в 9,3%. Достоверных отличий по сопутствующей патологии получено не было. Данные представлены на рисунке 13.

ИГ-2, n=43

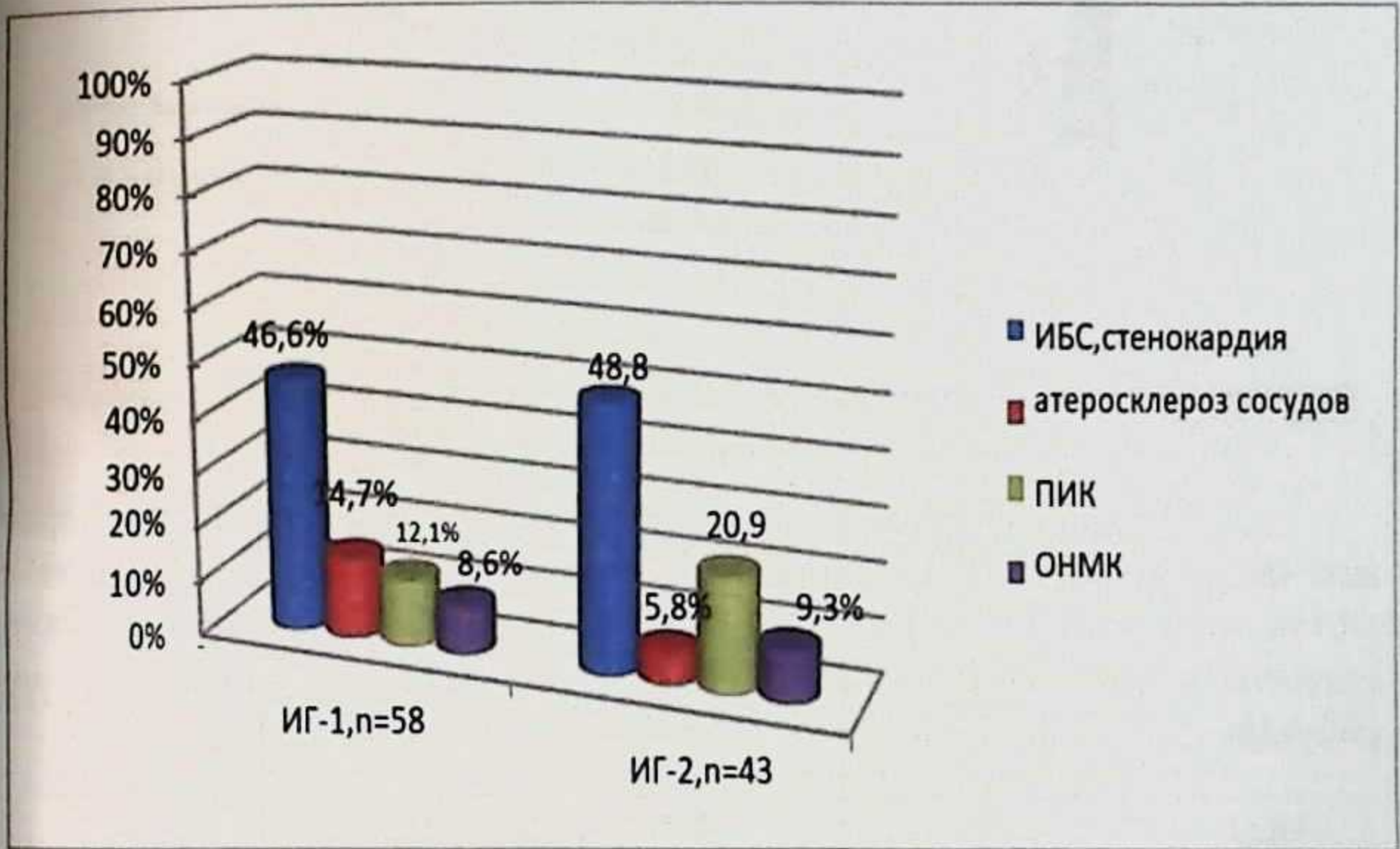


Рисунок 13 – Распределение сопутствующей патологии в группах (n – количество человек)

Терапия СД проводилась в виде пероральных сахароснижающих препаратов в ИГ1 – 53,4%, в ИГ2 – 37,2%, в виде инъекций инсулина короткого и продленного действия в ИГ1 – 22,4%, в ИГ2 – 27,9%, а также в виде комбинации этих методов в 24,1% и 34,9% соответственно, что видно на рисунке 14.

ИГ-1, n=58

ИГ-2, n=43

Таким образом, в ИГ1 таблетированные препараты преобладали над инсулинотерапией и комбинированным методом лечения, а в ИГ2 практически поровну использовались таблетированные препараты и комбинированный способ, меньше применялась инсулинотерапия. Достоверных отличий в лечении СД между группами выявлено не было.



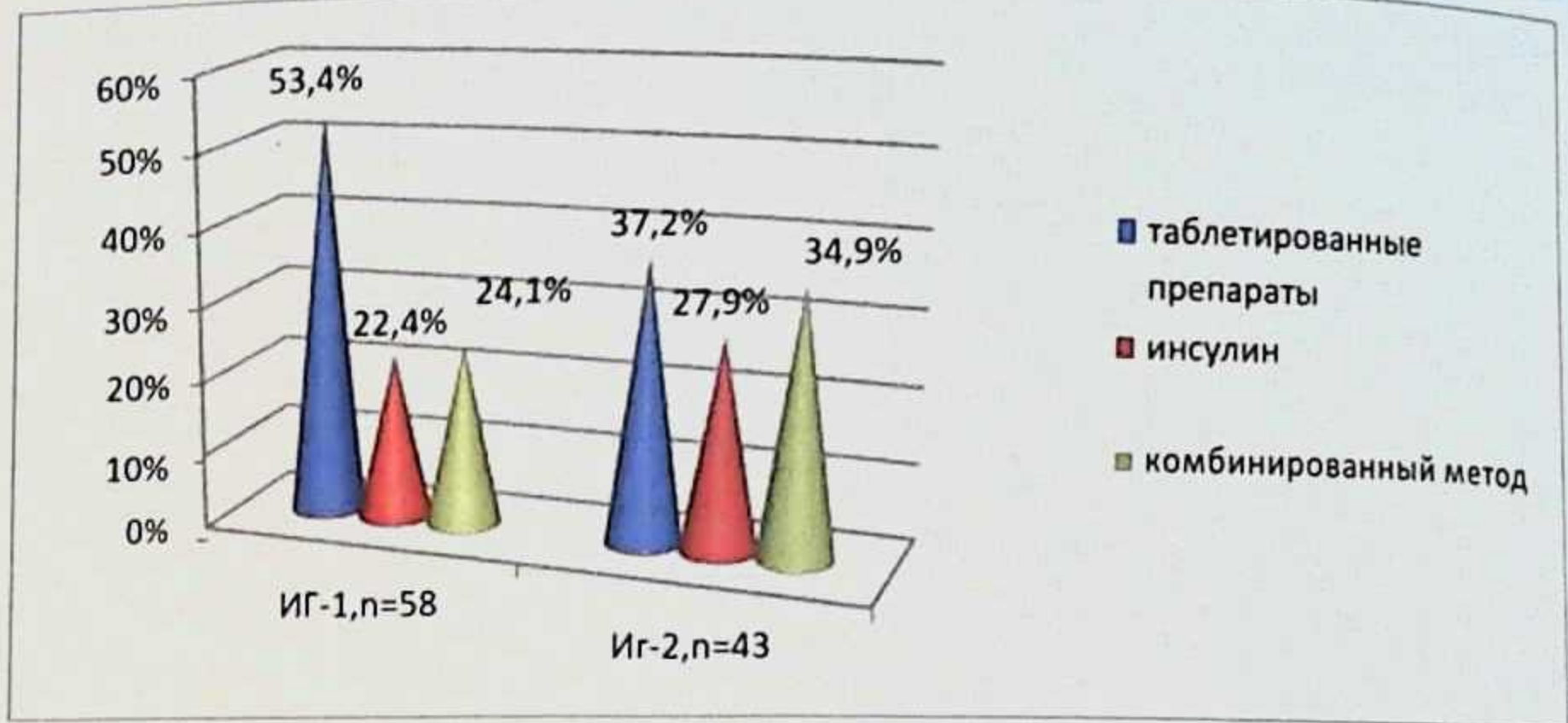


Рисунок 14 – Способы терапии сахарного диабета в группах (n – количество человек)

Также наши пациенты использовали в лечении такой препарат как фенофибрат, назначенный эндокринологом (рекомендованный офтальмологом) – в ИГ1 в 48,3%, в ИГ2 в 43%. Ряд больных получали статины в ИГ1 в 10,3%, в ИГ2 в 17,4%, данные представлены на рисунке 15.

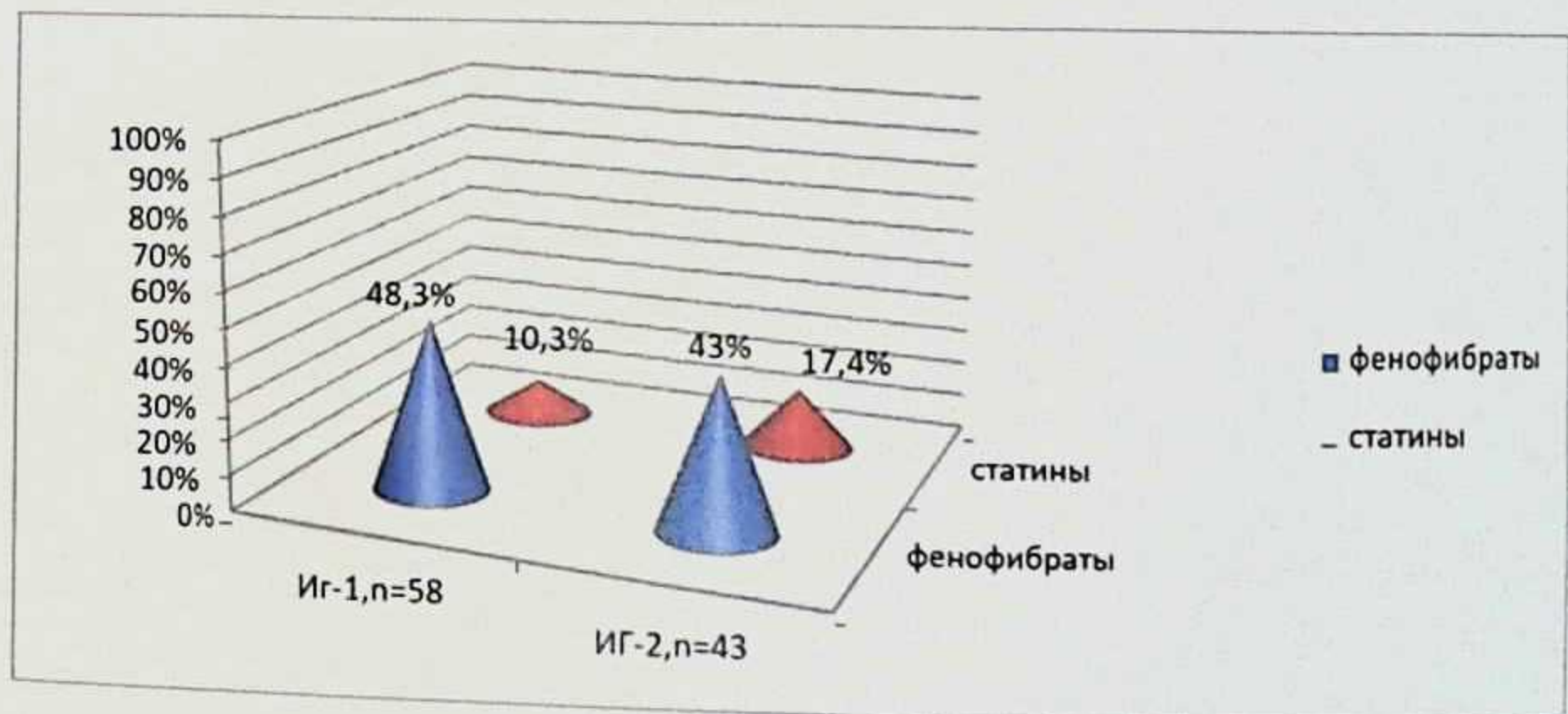


Рисунок 15 – Использование фенофибратов и статинов в группах (n – количество человек)

Мы проанализировали липидограмму исследуемых групп в начале наблюдения и через 1 год после начала лечения, достоверных отличий между группами получено не было. Показатели нормы (для нашей лаборатории) были следующие: общий холестерин = 3,0 – 6,3



ммоль/л, ЛПВП = 0,9 – 1,9 ммоль/л, ЛПОНП <1 ммоль/л, ЛПНП = 0,5 – 4,0 ммоль/л, триглицериды = 0,4 – 1,8 ммоль/л, коэффициент атерогенности = 0 – 3 ммоль/л.

Почти все средние значения находятся в пределах нормы, только триглицериды в ИГ1 выходят за границы нормальных значений, что видно из таблицы 3.1.3.

Таблица 3.1.3

**Липидограмма в начале исследования и через 1 год (m[ДИ])  
ммоль/л**

Норма	ИГ1, n=58		ИГ2, n=43	
	В начале	Через 1 год	В начале	Через 1 год
Общий холестерин	5,76 [5,48; 6,03]	5,49 [5,20; 5,78]	5,58 [5,26; 5,91]	5,31 [4,98; 5,63]
ЛПВП	1,54 [1,46; 1,63]	1,56 [1,47; 1,65]	1,45 [1,37; 1,52]	1,45 [1,34; 1,56]
ЛПОНП	0,85 [0,78; 0,93]	0,83 [0,75; 0,92]	0,80 [0,71; 0,90]	0,84 [0,74; 0,94]
ЛПНП	3,40 [3,19; 3,60]	3,19** [2,98; 3,40]	3,33 [3,07; 3,59]	3,17 [2,94; 3,39]
Триглицериды	1,83* [1,68; 1,99]	1,81 [1,62; 1,99]	1,72 [1,52; 1,93]	1,76 [1,55; 1,98]
Коэффициент атерогенности	2,89 [2,70; 3,08]	2,62** [2,46; 2,77]	2,85 [2,66; 3,04]	2,90 [2,65; 3,15]

Примечание: \* - выше нормальных значений

\*\* - достоверно относительно «в начале исследования» ( $p < 0,05$ )

Конце исследования достоверно снижается показатель ЛПНП и коэффициент атерогенности в ИГ1, а также снижается и уровень триглицеридов (до нормальных значений). В ИГ2 достоверных



изменений не происходит. Таким образом, в целом группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности сахарного диабета, по времени возникновения ДР, уровню глюкозы крови, гликированного гемоглобина, терапии сахарного диабета, внеглазным осложнениям сахарного диабета и сопутствующей патологии, уровню общего холестерина и триглицеридов крови. В ИГ1 было больше пациентов проживающих с семьей.

Лазеркоагуляция сетчатки проводилась только пациентам ИГ1 (раздел 2.3. «Материалы и методы исследования»). Пациенты ИГ2 находились под постоянным наблюдением. Дальнейшее лечение осуществлялось совместно с эндокринологом и сводилось к адекватной терапии сахарного диабета с учетом всей сопутствующей патологии и осложнений под контролем уровня гликированного гемоглобина.

### Состояние офтальмологического статуса пациентов

Все пациенты были направлены в офтальмоэндокринологический центр офтальмологами поликлиник по месту жительства или врачами эндокринологами. На момент осмотра только 50% предъявляли жалобы на небольшое постепенное снижение зрения, что было связано с небольшими помутнениями хрусталика и разными видами аметропий.

Острота зрения без коррекции в среднем составила в ИГ1 0,52 [0,47; 0,57], в ИГ2 0,51 [0,46; 0,57] и была сопоставимой в обеих исследуемых группах. Средняя острота зрения с коррекцией составила 0,81 [0,78; 0,85] и 0,79 [0,74; 0,83].

По данным авторефрактометрии в ИГ1 было 10,3% глаз с эмметропической рефракцией, в ИГ2 – 8,1% глаз с эмметропией. Большую часть составили пациенты с гиперметропией слабой степени: 70,7% глаз в ИГ1 64,0% глаз в ИГ2. Распределение пациентов с миопической рефракцией слабой и средней степеней в группах было следующим: 19,0% глаз в ИГ1 и 27,9% глаз в ИГ2. Достоверных отличий между группами получено не было. При биомикроскопии переднего отрезка глаза установлено, что роговица была прозрачной. Передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачная. Радужка структурная, без грубой патологии, у 48% пациентов было истончение пигментной каймы. Фотореакция зрачка на свет живая, экскурсия зрачка составила 3 – 4 мм. Угол передней камеры открыт, средней ширины у большинства пациентов, без грубой



пигментации. Большинство случаев имели место незначительные субкапсулярные помутнения хрусталика: 96,6% глаз в ИГ1 и 97,7% глаз в ИГ2. Только в 4 глазах (3,4%) в ИГ1 и в 2 глазах (2,3%) в ИГ2 был имплантирован искусственный хрусталик.

Стекловидное тело было прозрачным, встречались единичные элементы деструкции, но все это позволяло хорошо видеть детали глазного дна.

Диски зрительных нервов были бледно – розового цвета, с четкими границами, в четырех глазах с миопической рефракцией была небольшая зона перипапиллярной хориоидальной атрофии.

Артерии в большинстве случаев были сужены, вены извиты и неравномерного калибра, у больных с артериальной гипертензией в 58% был выявлен симптом Салюса – Гунна 2 степени. макулярной зоне фовеа была не изменена, сохранен ее рефлекс, без клинически значимого макулярного отека, но у всех пациентов в межаркадной зоне присутствовали микроаневризмы, средние и крупные кровоизлияния, твердый экссудат, мягкий экссудат у сосудистых аркад (клинически незначимый макулярный отек). За сосудистыми аркадами также были выявлены крупные геморрагии, твердый и мягкий экссудат и зоны интратретинальных микрососудистых аномалий в 2-3 квадрантах, что свидетельствовало о развитии зон ишемии сетчатки.

Периферические отделы глазного дна были в пределах возрастной нормы, встречались единичные зоны гиперпигментации и небольшие зоны дистрофии в виде «булыжной мостовой» у лиц с миопической рефракцией.

Уровень тонометрического внутриглазного давления был в пределах нормы составил в среднем 17,7 [17,34; 17,97] мм рт ст в ИГ1 и 18,6 [18,17; 19,02] мм рт ст в ИГ2.

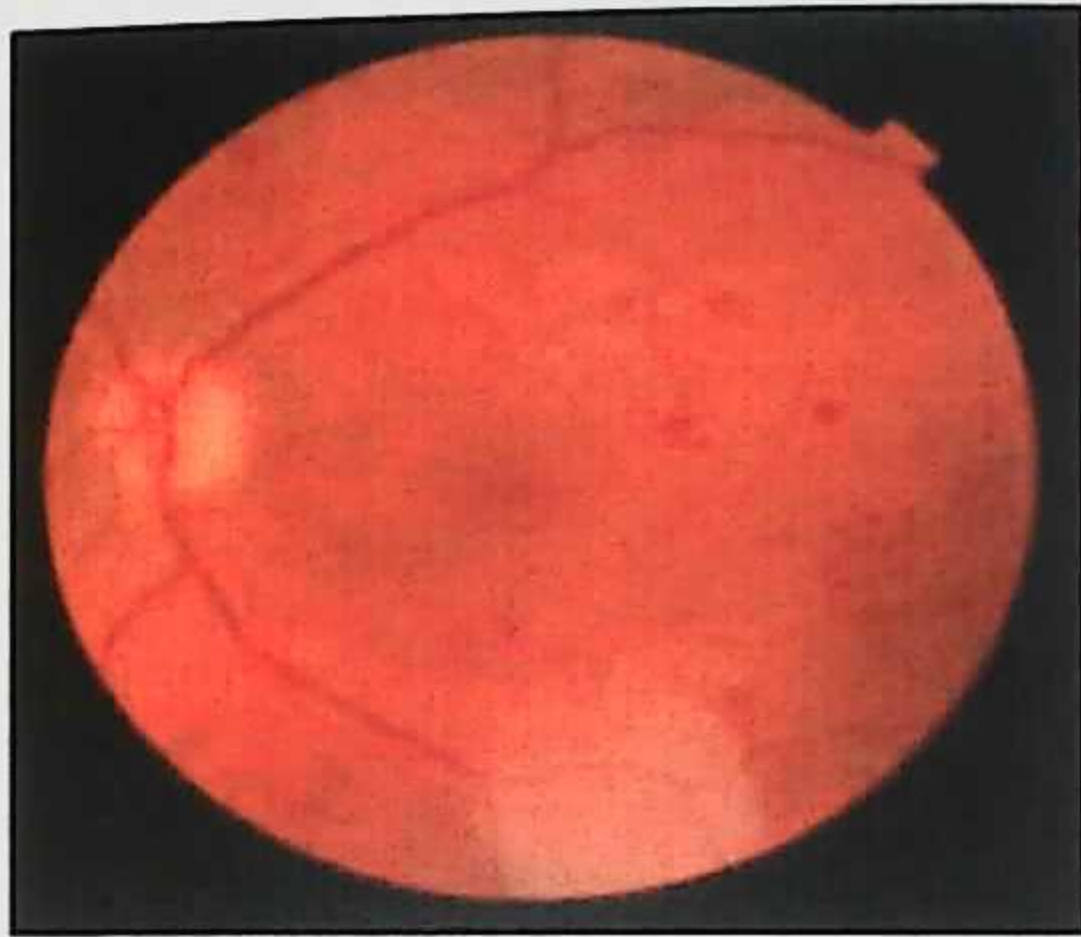
Все пациенты имели непролиферативную стадию диабетической ретинопатии с угрозой развития пролиферативной (рисунок 16) по классификации, что соответствует непролиферативной стадии высоко риска или препролиферативной стадии по классификации E.Kohner и M.Porta 1991г. (принятой ВОЗ).

Анализ количества микроаневризм, геморрагий, твердого экссудата позволяет оценить течение процесса на глазном дне (прогрессирование или стабилизация изменений), а также помогает оценить эффективность проводимого лечения [131].

Мы провели подсчет количества микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата, располагающихся в межаркадной зоне по



фотографиям глазного дна при максимальном увеличении на сроке - до лечения, через 6 месяцев и 1 год после лечения в обеих группах для оценки динамики состояния.



*Рисунок 16 – Непролиферативная диабетическая ретинопатия с угрозой развития пролиферативной*

Исходная картина глазного дна по количеству микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата в межаркадной зоне представлена в таблице 3.2.1.

**Таблица 3.2.1**

**Исходная количественная характеристика изменений глазного дна в исследуемых группах (m[ДИ])**

Изменения глазного дна в межаркадной зоне	ИГ1 (n=116 глаз)	ИГ2 (n=86 глаз)	Статистическое различие, p
Микроаневризмы	18,7 [17,9; 19,5]	18,2 [17,4; 18,9]	>0,05
Геморрагии	20,5 [19,8; 21,2]	19,8 [19,1; 20,5]	>0,05
Твердый экссудат	6,97 [6,6; 7,4]	6,69 [6,4; 7,0]	>0,05



Исходно группы не различались между собой по количеству микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата в межаркадной зоне, то есть были сопоставимы по клиническим проявлениям на глазном дне. Подсчет изменений за сосудистыми аркадами не производили.

Мы сравнили в динамике количество микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата в исследуемых группах на сроках до лечения, через 6 месяцев и через 1 год после лечения и наблюдения. Данные представлены в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2

**Количественная характеристика изменений глазного дна в исследуемых группах в динамике (m[ДИ])**

	ИГ 1 (n=116 глаз)			ИГ 2 (n=86 глаз)		
	До лечения	Через 6 месяцев	Через 1 год	До лечения	Через 6 месяцев	Через 1 год
Микроаневризмы	18,71 [17,9; 19,5]	14,64* [14,1; 15,2]	9,1* [8,7; 9,6]	18,20 [17,4; 18,9]	18,79 [17,7; 19,8]	20,92* [19,7; 22,2]
Геморрагии	20,46 [19,8; 21,2]	15,88* [15,3; 16,5]	10,56* [10,1; 11,1]	19,79 [19,1; 20,5]	19,40 [18,7; 20,1]	21,4* [20,4; 22,3]
Твердый экссудат	6,97 [6,6; 7,4]	5,24* [4,9; 5,6]	3,66* [3,4; 3,9]	6,69 [6,4; 7,0]	6,60 [6,2; 7,0]	7,10 [6,5; 7,7]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

Группе с лазерной коагуляцией сетчатки происходит достоверное снижение количества микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата уже через 6 месяцев после лечения и продолжает снижаться к 1 году. В группе контроля – незначительные колебания показателей к 6 месяцу наблюдения и достоверное повышение количества микроаневризм и геморрагий к 1 году наблюдения. Количество твердого экссудата незначительно повышается в ИГ2.

Таким образом, лазерная коагуляция способствует снижению клинических проявлений диабетической ретинопатии через 6 месяцев-1 год.



При проведении корреляционного анализа мы выявили в ИГ1: прямую взаимосвязь между количеством твердого экссудата и коэффициентом атерогенности в начале исследования слабой силы ( $r_s=0,238$ ,  $p=0,01$ ), прямую связь между количеством твердого экссудата и ЛПОНП в конце исследования слабой силы ( $r_s=0,192$ ,  $p=0,039$ ), прямую связь между количеством твердого экссудата и триглицеридами в конце исследования слабой силы ( $r_s=0,197$ ,  $p=0,034$ ), то есть чем выше показатели ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности, тем больше твердого экссудата на глазном дне. Конце исследования - через 1 год в ИГ1 на 11 глазах (9,5%) отмечена небольшая отрицательная динамика в виде увеличения количества геморрагий, микроаневризм за сосудистыми аркадами, что возможно связано с плохой компенсацией основного заболевания и артериальной гипертензией. Группе контроля (ИГ2) к концу исследования (через 1 год) на 15 глазах (17,4%) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества микроаневризм, геморрагий, твердого экссудата и увеличения количества ИРМА в нескольких квадрантах, а на 9 глазах (10,5%) в виде появления новообразованных сосудов на сетчатке (переход в следующую стадию), что подтвердило наличие непролиферативной ДР высокого риска в начале исследования. Развитие пролиферативного процесса потребовало проведения панретинальной лазерной коагуляции сетчатки данным пациентам. По разным данным [32, 121] переход непролиферативной ДР высокого риска (или препролиферативной стадии) в пролиферативную без лечения через 1 год наблюдения составляет 33,1- 43,0%.

Мы провели анализ скорректированной и нескорректированной остроты зрения в обеих группах на всех сроках наблюдения, данные представлены в таблицах 3.2.3 и 3.2.4.

Таблица 3.2.3

## Динамика нескорректированной остроты зрения вдаль (m [ДИ])

До лечения	Острота зрения без коррекции ИГ1, n =116глаз	Острота зрения без коррекции ИГ2, n =86глаз
	0,52 [0,47: 0,57]	0,51 [0,46: 0,57]
	Острота зрения без коррекции ИГ1, n =116глаз	Острота зрения без коррекции ИГ2, n =86глаз



Через 2 недели	0,52 [0,47; 0,57]	0,53 [0,47; 0,58]
Через 1 месяц	0,52 [0,47; 0,58]	0,52 [0,46; 0,58]
Через 3 месяца	0,52 [0,46; 0,57]	0,52 [0,46; 0,58]
Через 6 месяцев	0,51 [0,46; 0,56]	0,50 [0,44; 0,56]
Через 1 год	0,49 [0,44; 0,54]	0,49 [0,44; 0,54]

Достоверных отличий между группами «до лечения» и на всех сроках наблюдения получено не было. Отмечена некоторая тенденция снижения некорригированной остроты зрения в обеих группах к концу наблюдения.

Таблица 3.2.4

## Динамика корригированной остроты зрения вдаль (m [ДИ])

До лечения	Острота зрения с коррекцией ИГ1, n = 116 глаз	Острота зрения с коррекцией ИГ2, n = 86 глаз
		0,81 [0,78; 0,85]
Через 2 недели	0,79 [0,76; 0,83]	0,77 [0,73; 0,82]
Через 1 месяц	0,79 [0,76; 0,83]	0,77 [0,73; 0,82]
Через 3 месяца	0,82 [0,79; 0,86]	0,78 [0,73; 0,82]
Через 6 месяцев	0,81 [0,77; 0,84]	0,75 [0,71; 0,80]*
Через 1 год	0,79 [0,75; 0,82]	0,72 [0,68; 0,77] *

Примечание: \* - достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )



Из таблицы следует, что в обеих исследуемых группах была достаточно высокая корригированная острота зрения. У пациентов ИГ1 были незначительные колебания остроты зрения в период наблюдения. У пациентов ИГ2 корригированная острота зрения начала достоверно снижаться с 6 месяца наблюдения и к 1 году наблюдения составила 0,72 (исходно 0,79).

Мы провели анализ адаптационных способностей макулы на основе фотостресс – теста, который проводили в сроки: до лечения, через 2 недели, 1 – 3 – 6 месяцев и 1 год после ЛК сетчатки в ИГ1 и в такие же сроки в ИГ2. Анализ фотостресс – теста группы нормы (20 человек, 40 глаз) был 39,6 [39,4; 39,8] секунд, что достоверно меньше, чем в исследуемых группах. Изначально исследуемые группы между собой достоверно не отличались. Данные представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5

**Динамика фотостресс–теста в исследуемых группах (m [ДИ]) в секундах**

	Фотостресс-тест ИГ1, n =116глаз	Фотостресс-тест ИГ2, n =86глаз
До лечения	55,9 [53,9; 57,8]	57,6 [55,2; 59,9]
Через 2 недели	114,1 [109,8; 118,4]*	58,9 [56,9; 60,9]
Через 1 месяц	64,6 [62,4; 66,7]*	59,7 [57,5; 62,0]
Через 3 месяца	59,5 [57,4; 61,7]*	58,4 [56,2; 60,5]
Через 6 месяцев	57,8 [55,9; 59,6]	58,9 [56,8; 60,9]
Через 1 год	57,5 [55,9; 59,0]	59,6 [57,6; 61,6]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )



ИГ1 уже через 2 недели после лазерной коагуляции сетчатки происходит максимальное снижение адаптационных способностей макулы к высоким освещением. К 3 месяцу идет постепенное восстановление, а к 6 месяцу – 1 году происходит почти полное восстановление адаптационных возможностей до исходного уровня. В ИГ2 адаптационные возможности существенно не изменяются на протяжении всего срока наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о временных функциональных изменениях в макулярной области после лазерной коагуляции сетчатки [36].

При проведении корреляционного анализа выявлена слабая прямая связь между количеством коагулятов и фотостресс – тестом через 2 недели в ИГ1 ( $r_s=0,281$ ,  $p=0,002$ ), то есть чем больше коагулятов, тем ниже адаптационные возможности, особенно на сроке 2 недели после лечения.

Таким образом, лазерная коагуляция сетчатки у больных непролиферативной ДР, проведенная на ранних сроках по показаниям, достоверно снижает адаптационные возможности макулы в ранние сроки с последующим постепенным восстановлением до исходного уровня к 6 месяцу, при стабилизации зрительных функций. Полученные данные свидетельствуют кратковременных функциональных изменениях в макулярной области при воздействии лазерного излучения на сетчатку. У больных, которым лазерная коагуляция сетчатки не была выполнена, произошло постепенное снижение зрения.

### Результаты электрофизиологического исследования

Изучение электрофизиологических показателей выполнено в обеих группах наблюдения на сроках – до лечения, через 2 недели, через 1 – 3 – 6 месяцев и 1 год после лечения. Мы исследовали амплитудные характеристики и латентность а- и в-волн общей электроретинограммы (ЭРГ), а также а- и в-волн белого светодиода и в-волны красного светодиода. Также определяли порог электрической чувствительности сетчатки (ПЭЧС) и электрической лабильности зрительного нерва (ЭЛЗН). Изначально исследуемые группы достоверно отличались между собой по амплитуде а-волны общей ЭРГ, а- и в-волн белого светодиода. В ИГ2 эти показатели выше, чем в группе лазерного лечения. Вместе с тем, показатели ЭФИ глаза в обеих исследуемых группах ниже, чем в группе нормы ( $n=40$  глаз), это видно из таблицы 3.3.1.



Таблица 3.3.1

## Показатели ЭФИ глаза в группах и в норме (m[ДИ])

	Общая ЭРГ а-волна (мкВ)	Общая ЭРГ б-волна (мкВ)	Светодиод белый а-волна (мкВ)	Светодиод белый б-волна (мкВ)	Светодиод красный б-волна (мкВ)	ПЭЧС (мкА)	ЭЛЗН (Гц)
ИГ1 n=116	111.3*/* * [106.3; 116.4]	314.9 [303.8; 325.9]	45.2*/*/* [42.3; 48.1]	266.6*/*/* [256.2; 277.0]	14.3* [13.5; 15.1]	65.5* [61.5; 69.5]	42.9* [42.0; 43.9]
ИГ2 n=86	122.3* [114.9; 129.6]	319.6 [308.6; 330.9]	51.2* [47.6; 54.7]	309.5 [296.9; 322.1]	13.0* [11.7; 14.3]	66.7* [62.9; 70.4]	42.3* [41.2; 43.4]
Норма n=40	155.7 [146.6; 164.8]	330.3 [322.1; 338.6]	67.8 [63.2; 72.5]	339.3 [322.3; 356.2]	21.4 [20.7; 22.1]	53.6 [52.1; 55.1]	48.7 [47.8; 49.6]

Примечание: \* – достоверно относительно нормы ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Полученные результаты свидетельствуют, что обе исследуемые группы имели достоверно более низкие показатели амплитуды а-волны общей ЭРГ, а- и б-волн белого и красного светодиодов, ПЭЧС и лабильности зрительного нерва. Показатели амплитуды б-волны общей ЭРГ были ниже этого показателя группе нормы (особенно в ИГ1), но не вышли за пределы достоверности. Эти данные вполне объяснимы патологическими изменениями в сетчатке и зрительном нерве на фоне диабетической ретинопатии. Это согласуется с проведенными ранее исследованиями, когда даже без клинических проявлений ДР идет нарушение биоэлектрической активности внутренних слоев сетчатки (снижение амплитуды б-волны макулярной ЭРГ на красный и синий стимулы, снижение ИОП) и замедление генерации и/или передачи импульсов. Все эти изменения свидетельствуют о развитии ранних нейродегенеративных процессов в разных слоях сетчатки [53].

Далее мы сравнили динамику амплитудных показателей общей ЭРГ на разных сроках наблюдения в исследуемых группах, что представлено в таблице 3.3.2. В норме амплитуда а-волны общей ЭРГ



составила 155,7 [146,6; 164,8] мкВ, b-волны общей ЭРГ – 330,3 [322,1; 338,6] мкВ.

Таблица 3.3.2

**Динамика амплитудных характеристик а- и b-волн общей ЭРГ (m [ДИ]) в мкВ**

	а-волна общей ЭРГ		b-волна общей ЭРГ	
	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86
До лечения	111,3** [106,3;116,4]	122,3 [114,9;129,6]	314,9 [303,8;325,9]	319,7 [308,6;330,9]
Через 2 недели	108,1** [101,8;114,3]	123,6 [116,4;130,8]	259,1*** [284,2;306,0]	334,3* [322,5;346,1]
Через 1 месяц	106,8** [101,3;112,3]	128,7 [120,4;136,9]	280,3*** [269,6;290,9]	331,9* [319,8;343,9]
Через 3 месяца	115,0** [109,6;120,4]	131,6* [124,6;138,6]	287,1*** [277,3;296,9]	334,4* [321,9;346,9]
	а-волна общей ЭРГ		b-волна общей ЭРГ	
	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86
Через 6 месяцев	111,5** [105,8;117,3]	128,5* [122,6;134,4]	288,0*** [278,4;297,5]	316,6 [302,2;331,0]
Через 1 год	116,2** [110,7;121,7]	129,1* [122,8;135,5]	287,7*** [274,4; 297,9]	319,3 [307,9;330,6]

Примечание: \* – достоверные отличия в группе относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Амплитуда а-волны существенно не изменяется в ИГ1. В ИГ2 происходит достоверное повышение к 3 месяцу, сохраняясь на таком уровне до конца наблюдения. Достоверны отличия между группами на всех сроках наблюдения.



Амплитуда b-волны снижается через 2 недели после лазерного лечения в ИГ1, затем несколько повышается, но не достигает исходного уровня.

Амплитуда b-волны в ИГ2 достоверно повышается в сроки 2 недели – 3 месяца, затем возвращается к исходным значениям. Достоверны отличия между группами со 2 недели и до конца наблюдения.

Следует отметить, что динамика показателей a- и b-волн общей ЭРГ в ИГ1 на фоне лазеркоагуляции объяснима действием лазерного излучения на сетчатку. Повышение же этих показателей в ИГ2 возможно на фоне приема фенофибрата (43% пациентов используют препарат) и компенсации основного заболевания.

Также мы проанализировали изменения показателей волн на белый и красный светодиод, данные в таблице 3.3.3. В норме амплитуда a-волны на белый светодиод составила 67,8 [63,2; 72,5] мкВ, b-волны – 339,3 [322,3; 356,2] мкВ, b-волны на красный светодиод – 21,4 [20,7; 22,1] мкВ.

Таблица 3.3.3

**Динамика амплитудных характеристик волн на белый и красный светодиод (m [ДИ]), мкВ**

	a-волна на белый светодиод		b-волна на белый светодиод		b-волна на красный светодиод	
	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86
До лечения	45.2** [42.3; 48.1]	51.2 [47.6; 54.7]	266.6** [256.2; 277.0]	309.5 [296.9; 322.1]	14.3 [13.5; 15.1]	13.0 [11.7; 14.3]
Через 2 недели	44.1 [41.1; 47.1]	48.2 [44.7; 51.8]	263.4** [251.6; 275.2]	307.1 [293.8; 320.4]	10.4** [9.5; 11.3]	12.8 [11.8; 13.7]
Через 1 месяц	42.6** [39.7; 45.6]	49.5 [45.6; 53.3]	260.0** [250.1; 269.9]	297.3 [283.9; 310.7]	10.7** [9.8; 11.5]	12.5 [11.3; 13.6]



Через 3 месяца	43,4** [40,6; 46,3]	48,9 [45,5; 52,4]	262,4** [250,7; 274,0]	309,2 [295,1; 323,4]	12,5* [11,5; 13,4]	13,7 [12,6; 14,7]
Через 6 месяцев	42,2* [39,2; 45,2]	47,8 [45,3; 50,2]	253,4**/* [240,4; 266,3]	294,1 [278,8; 309,5]	12,1* [11,2; 12,9]	12,9 [11,7; 14,2]
Через 1 год	44,5** [41,8; 47,2]	51,7 [48,5; 54,9]	261,9** [251,0; 272,9]	305,1 [291,4; 318,8]	14,2 [13,3; 15,1]	15,8* [14,6; 17,1]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\* - достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Амплитуда а-волны на белый светодиод в ИГ1 достоверно снижается на сроке 1 и 6 месяцев после лазерного лечения, а к 1 году возвращается к исходным значениям. В ИГ2 а-волна не меняется на всем сроке наблюдения.

Амплитуда в-волны на белый светодиод снижается в ИГ1 через 2 недели, 1 и 6 месяцев после лечения и не восстанавливается к 1 году до исходных значений. Амплитуда в-волны в ИГ2 незначительно колеблется на всем сроке наблюдения. Амплитуда в-волны на красный светодиод достоверно снижается в ИГ-1 после лазерного лечения уже на сроке 2 недели, и это снижение сохраняется до 6 месяца наблюдения, возвращаясь к исходным значениям только к 1 году наблюдения. В то время как в ИГ-2 происходят только незначительные колебания и повышение к 1 году наблюдения.

При определении взаимосвязи между количеством коагулятов и амплитудой в-волны белого светодиода выявлена обратная связь слабой силы на сроках 2 недели и 1 месяц в ИГ 1:  $r_s = -0,193$ ,  $p = 0,038$  и  $r_s = -0,290$ ,  $p = 0,002$  соответственно, то есть чем больше коагулятов, тем ниже амплитуда в-волны белого светодиода.

Мы также провели исследование латентности основных волн общей ЭРГ и светодиодов на разных сроках в обеих исследуемых группах. Изначально достоверных различий между исследуемыми группами не было. Мы сравнили данные с группой нормы (лица такого же возраста и пола, но без сахарного диабета и другой патологии глаз,  $n = 40$  глаз), данные представлены в таблице 3.3.4.



Таблица 3.3.4

Латентность волн общей ЭРГ и на светодиоды в исследуемых группах и в норме (m [ДИ]) в мс

	а-волна общ ЭРГ	в-волна общ ЭРГ	а-волна светодиод белый	в-волна светодиод белый	в-волна светодиод красный
ИГ1 n=116	26,6* [26,4; 26,9]	55,7* [55,2; 56,2]	29,2* [28,9; 29,5]	62,8* [61,2; 63,4]	58,1* [57,6; 58,7]
ИГ2 n=86	26,6* [26,2; 27,0]	56,1* [55,2; 57,0]	29,4* [29,1; 29,7]	63,3* [62,5; 64,1]	58,7* [57,8; 59,6]
Норма n=40	24,8 [24,6; 24,9]	49,5 [49,3; 49,8]	26,5 [26,1; 26,9]	56,7 [56,4; 57,1]	55,9 [55,5; 56,4]

Примечание: \* – достоверно относительно нормы ( $p < 0,05$ )

Показатели латентности в исследуемых группах были схожи, но достоверно больше, чем в группе нормы по всем видам ЭРГ, что говорит о ранних нейродегенеративных процессах в сетчатке даже при минимальных изменениях - диабетической ангиопатии, в сравнении с нормой [53].

Мы сравнили показатели латентности на разных сроках наблюдения в обеих группах, данные представлены в таблицах 3.3.5. и 3.3.6. норме латентность а-волны общей ЭРГ составила 24,8 [24,6; 24,9] мс, в-волны общей ЭРГ – 49,5 [49,3; 49,8] мс.

Таблица 3.3.5

Динамика латентности а- и в-волн общей ЭРГ (m [ДИ]) в мс

	а-волна общей ЭРГ		в-волна общей ЭРГ	
	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86
До лечения	26,6 [26,4; 26,9]	26,6 [26,2; 27,0]	55,7 [55,2; 56,2]	56,1 [55,2; 57,0]



Через 2 недели	27.2*** [26.9; 27.6]	26,5 [26.1; 26.8]	57.7* [56.8; 58.7]	56.2 [55.4; 57.1]
Через 1 месяц	27.6*** [27.3; 27.9]	26,7 [26.3; 27.2]	57.9* [57.3; 58.7]	56.4 [55.6; 57.2]
Через 3 месяца	27,5*** [27,1; 27,9]	26,5 [26,1; 26,9]	57,5*** [56,7; 58,4]	55,8 [55,2; 56,4]
Через 6 месяцев	28,0*** [27,5; 28,5]	26,8 [26,4; 27,3]	58,4*** [57,5; 59,5]	55,8 [54,9; 56,7]
Через 1 год	28,2*** [27,8; 28,6]	26,3 [26,0; 26,5]	58,5*** [57,7; 59,4]	55,2 [54,5; 55,9]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ );  
 \*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Изначально достоверных отличий между группами выявлено не было.

Из полученных данных следует, что достоверно увеличивается латентность а- и в-волн общей ЭРГ в ИГ1 уже через 2 недели после лазерного лечения, сохраняясь на таком уровне весь период наблюдения. Существенных изменений латентности волн в ИГ2 не происходит. Достоверны отличия между группами через 2 недели – а-волны, через 3 месяца – в-волны и до конца наблюдения отличия сохраняются.

Данные латентности волн на белый и красный светодиоды представлены в таблице 3.3.6. В норме латентность а- волны на белый светодиод составила 26,5 [26,1; 26,9] мс, в-волны – 56,7 [56,4; 57,1] мс, в-волны на красный светодиод – 55,9 [55,5; 56,4] мс.

Изначально достоверных отличий между группами не было. Мы видим достоверное увеличение показателей латентности а- и в-волн на белый и красный светодиоды через 2 недели после лазерного лечения в ИГ1 и до 1 года, то время как в ИГ2 происходят незначительные колебания показателей на всех сроках наблюдения. Достоверны отличия между группами на белый светодиод через 6 месяцев и 1 год, на красный светодиод через 1 год.



Таблица 3.3.6

Динамика показателей латентности а- и в-волн на белый и красный светодиод (m [ДИ]) в мс

	а-волна на белый светодиод		в-волна на белый светодиод		в-волна на красный светодиод	
	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86
До лечения	29,2 [28,9;29,5]	29,4 [29,1;29,7]	62,8 [62,2;63,4]	63,3 [62,5;64,1]	58,1 [57,6;58,7]	58,7 [57,8;59,6]
Через 2 недели	29,9* [29,6;30,2]	29,8 [29,6;30,1]	64,3* [63,4;65,1]	64,3 [63,6;65,1]	60,1* [59,1;61,1]	58,8 [57,8;59,8]
Через 1 месяц	30,1* [29,8;30,5]	29,9 [29,5;30,2]	65,4* [64,6;66,3]	64,5 [63,6;65,4]	59,6* [58,9;60,3]	57,9 [57,1;58,9]
Через 3 месяца	30,0* [29,7;30,4]	29,6 [29,3;30,0]	65,1* [64,3;65,9]	63,8 [63,0;64,5]	59,6* [58,9;60,3]	58,7 [57,9;59,6]
Через 6 месяцев	30,4** [29,0;30,8]	29,7 [29,3;30,1]	66,5** [65,2;67,8]	63,8 [63,0;64,8]	59,6* [58,8;60,4]	58,7 [57,8;59,5]
Через 1 год	30,5** [30,1;30,9]	29,4 [29,1;29,7]	65,4** [64,6;66,3]	62,6 [61,9;63,3]	60,5** [59,8;61,1]	58,1 [57,3;58,9]

Примечание: \* – достоверные отличия относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Показатель порога электрической чувствительности сетчатки в группе нормы составил 53,6 [52,1; 55,1] мкА, а лабильность зрительного нерва – 48,7 [47,8; 49,6] Гц.

Динамика этих показателей в группах представлена в таблице 3.3.7.



Таблица 3.3.7

Динамика показателей порога электрической чувствительности и лабильности зрительного нерва в группах (m [ДИ])

	ПЭЧС, мкА		ЭЛЗН, Гц	
	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86
Норма	53,6 [52,1; 55,1]		48,7 [47,8; 49,6]	
До лечения	65,5 [61,5;69,5]	66,7 [62,9;70,4]	42,9 [42,0;43,9]	42,3 [41,2;43,4]
Через 2 недели	64,7 [61,2;68,2]	64,9 [61,6;68,4]	42,7 [41,8;43,6]	42,4 [41,3;43,5]
Через 1 месяц	65,3 [61,8;68,7]	67,9 [61,6;74,2]	42,8 [41,9;43,7]	42,7 [41,7;43,7]
Через 3 месяца	65,5 [60,8;70,2]	63,6 [60,3;67,0]	43,4 [42,7;44,1]	43,5 [42,6;44,3]
Через 6 месяцев	66,7 [62,1;71,3]	64,5 [61,2;67,9]	43,5 [42,8;44,3]	43,7 [42,9;44,5]
Через 1 год	66,0 [62,3;69,7]	64,7 [61,4;67,9]	43,4 [42,6;44,2]	43,6 [42,8;44,4]

Достоверных отличий в показателях ПЭЧС и ЭЛЗН как между группами изначально, так и в процессе динамического наблюдения нами не получено.

Результаты получены совместно с профессором Экгардтом В.Ф. [39; 40].

### Результаты компьютерной периметрии

Мы проводили исследование мезопической компьютерной периметрии в ИГ1 и ИГ2 на сроках до лечения и в ближайшие сроки после лечения: через 2 недели, через 1 – 3 – 6 месяцев и через 1 год. При этом мы оценивали количество точек поля зрения с нормальной чувствительностью и количество скотом I, II и III класса. Изначально



достоверных различий между группами по всем этим показателям выявлено не было.

Мы провели сравнение с группой нормы (у лиц того же возраста и пола, но без сахарного диабета и другой патологии глаз, исследованы 20 человек – 40 глаз), данные представлены в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1

## Показатели скотом в исследуемых группах и в норме (m [ДИ], мкм)

	Количество точек нормальной световой чувствительности	Количество скотома I класса	Количество скотома II класса	Количество скотома III класса
ИГ1, n=116	148,9* [148,4; 149,6]	0,77* [0,56; 0,98]	0,31* [0,19; 0,43]	2,94* [2,49; 3,38]
ИГ2, n=86	148,1* [146,9; 149,2]	0,88* [0,56; 1,21]	0,40* [0,20; 0,70]	3,52* [2,77; 4,27]
Норма, n=40	151,4 [151,0; 151,7]	0,32 [0,07; 0,6]	0,09 [0,0; 0,2]	1,23 [1,1; 1,4]

Примечание: \* – достоверно относительно нормы ( $p < 0,05$ )

Количество точек с нормальной световой чувствительностью достоверно меньше в исследуемых группах изначально, чем в группе нормы. Количество скотом I, II и III класса также изначально достоверно больше в исследуемых группах, чем в группе нормы (рисунок 17 и рисунок 18). При диабетической ретинопатии светочувствительность сетчатки ниже в сравнении с возрастной нормой.

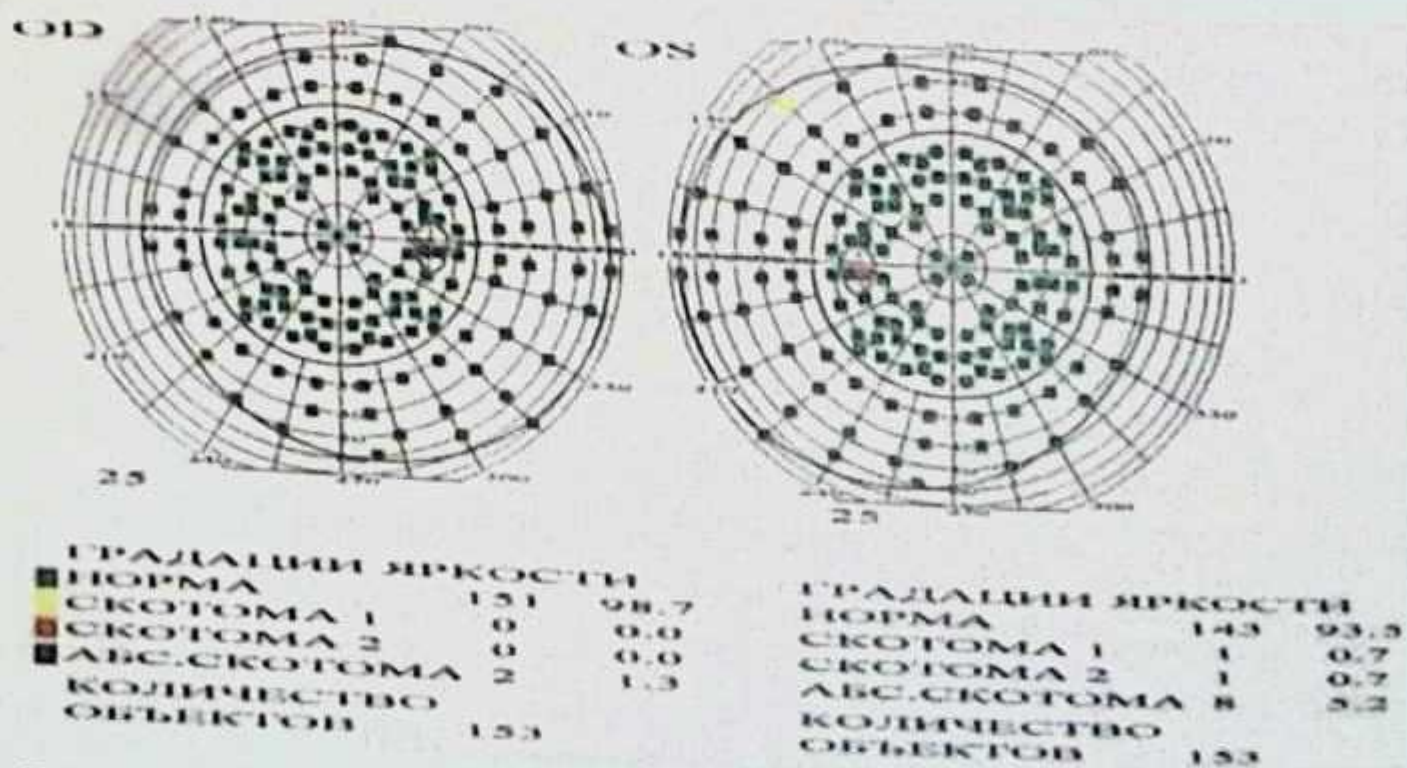


Рисунок 17 – Данные компьютерной периметрии в ИГ1



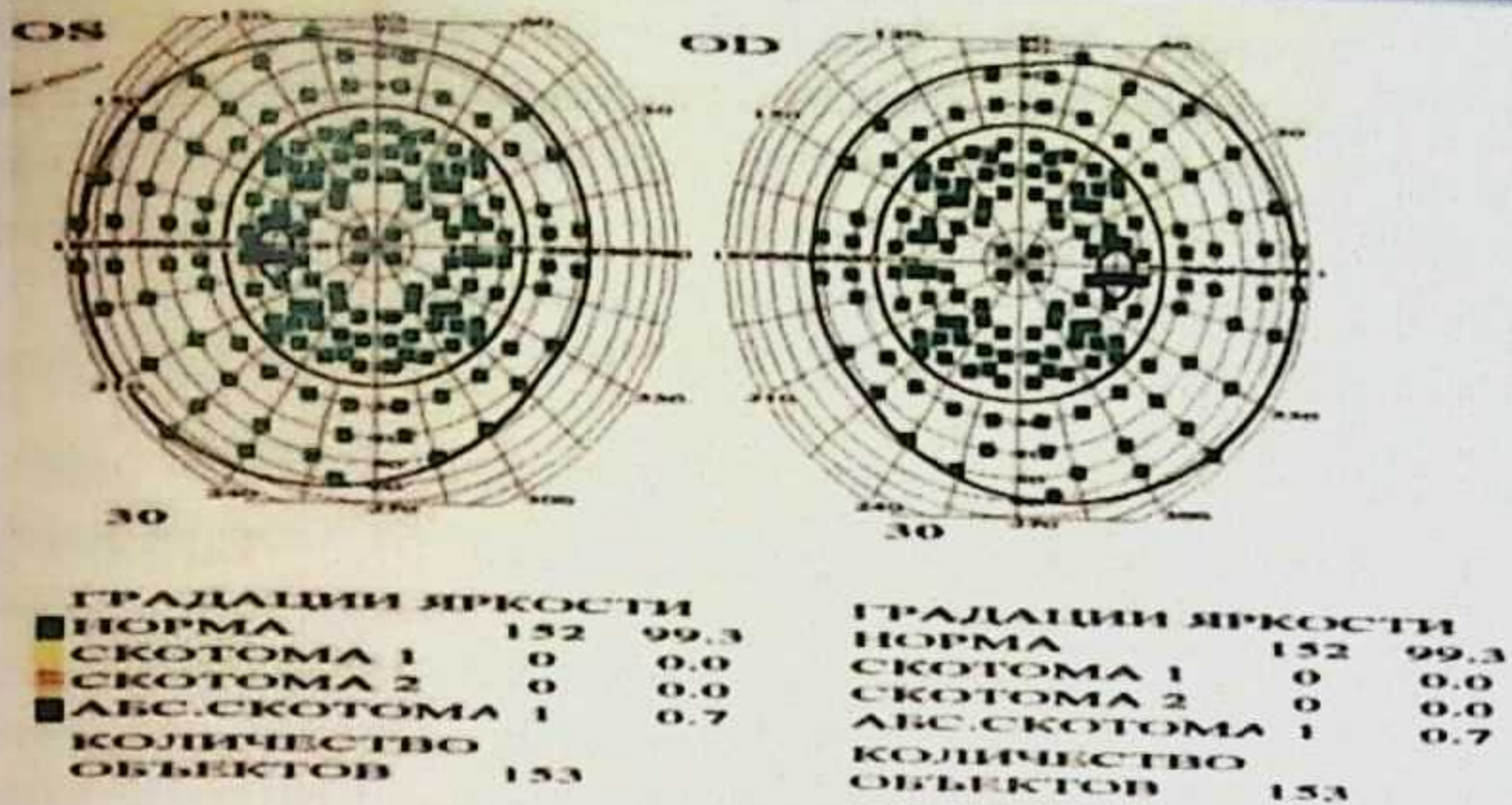


Рисунок 18 – Данные компьютерной периметрии в группе нормы

Данные исследования компьютерной периметрии исследуемых групп представлены в таблицах 3.4.2. и 3.4.3.

Таблица 3.4.2

**Количество точек поля зрения с нормальной чувствительностью в исследуемых группах (m ДИ)**

	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86
До лечения	148,9 [148,4; 149,6]	148,1 [146,9; 149,2]
Через 2 недели	147,9 [147,3; 148,6]	146,5 [144,8; 148,1]
Через 1 месяц	147,7 [146,9; 148,5]	147,9 [146,8; 149,1]
Через 3 месяца	148,4 [147,6; 149,1]	147,9 [146,9; 148,9]
Через 6 месяцев	149,1 [148,5; 149,6]	148,2 [147,0; 149,4]
Через 1 год	149,3 [148,7; 149,9]	148,5 [147,6; 149,5]



Таким образом, за период наблюдения достоверных отличий между группами и внутри групп относительно «до лечения» не было выявлено. Из чего можно сделать вывод, что проведенное лазерное лечение в объеме 500-600 коагулятов не влияет на количество точек поля зрения с нормальной световой чувствительностью.

Изменения количества скотом в исследуемых группах представлены в таблице 3.4.3.

Таблица 3.4.3

## Динамика скотом в исследуемых группах (m [ДИ])

	Скотом I класса		Скотом II класса		Скотом III класса	
	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86
До лечения	0,77 [0,6;0,9]	0,88 [0,6;1,2]	0,31 [0,2;0,4]	0,40 [0,2;0,7]	2,94 [2,5;3,4]	3,52 [2,8;4,3]
Через 2 нед	1,06* [0,8;1,3]	1,10 [0,8;1,6]	0,50* [0,3;0,7]	0,50 [0,2;0,8]	3,46* [3,0;3,9]	3,70 [2,5;4,9]
Через 1 мес	1,08* [0,8;1,3]	0,93 [0,6;1,2]	0,53* [0,4;0,7]	0,52 [0,3;0,8]	3,66* [3,1;4,2]	3,46 [2,7;4,2]
Через 3 мес	0,78 [0,5;1,1]	1,04 [0,8;1,3]	0,42 [0,3;0,6]	0,53 [0,3;0,8]	3,35 [2,8;3,9]	3,65 [2,9;4,4]
Через 6 мес	0,88 [0,7;1,1]	0,79 [0,5;1,0]	0,38 [0,2;0,5]	0,41 [0,2;0,6]	2,74 [2,3;3,2]	3,58 [2,5;4,6]
Через 1 год	0,75 [0,5;1,0]	0,87 [0,6;1,1]	0,31 [0,2;0,5]	0,44 [0,2;0,6]	2,79 [2,4;3,2]	3,19 [2,4;3,9]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

Анализ количества скотом показал достоверное увеличение скотом I, II и III класса в ИГ1 через 2 недели после проведенного



лазерного лечения, и в дальнейшем количество их снижалось, а к 3 – 6 месяцам пришло к исходному уровню – до лечения. В группе контроля (ИГ2) количество скотом I, II и III класса незначительно изменялось на протяжении всего срока наблюдения.

### Результаты оптической когерентной томографии

Мы провели исследование морфометрических показателей сетчатки в обеих группах до начала лазерной коагуляции и через 2 недели, 1-3-6 месяцев через 1 год. Проводили измерение нейросенсорной сетчатки в разных секторах макулярной карты: в центре фовеа, парафовеа сверху и снизу, с носовой и височной сторон, а также перифовеа сверху, снизу и с височной стороны. Исследование проводили на спектральном томографе RTVue – 100, версия 6.0 (Optovue, США) с помощью программы сканирования 3D – macula. Измерение проводили нейросенсорной сетчатки без пигментного эпителия (рисунок 19). Также мы провели измерение нейросенсорной сетчатки в тех же секторах макулярной карты и в группе нормы (у лиц того же возраста и пола, но без сахарного диабета и другой патологии глаз, исследованы 20 человек – 40 глаз) и сравнили с данными исследуемых групп до лечения (рисунок 20).

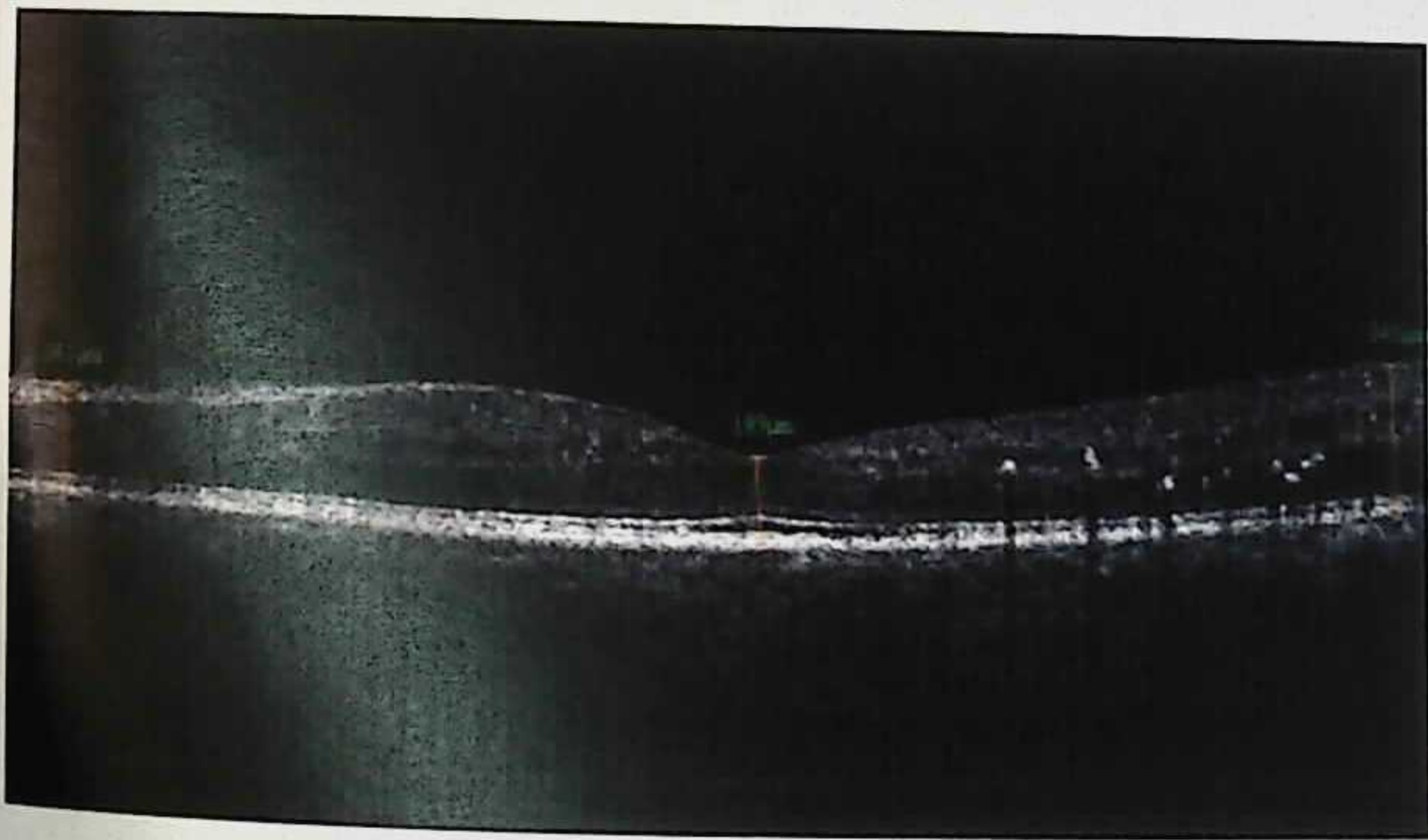


Рисунок 19 – Толщина нейросенсорной сетчатки в фовеа и парафовеа в исследуемой группе





Рисунок 20 – Толщина нейросенсорной сетчатки в фовеа и парафовеа в группе нормы

Исходные данные толщины сетчатки в различных секторах макулярной карты исследуемых групп до лечения и группы нормы представлены в таблицах 3.5.1 и 3.5.2.

Таблица 3.5.1

Исходные показатели толщины сетчатки в фовеа и парафовеа в исследуемых группах и в норме (m [ДИ]) в мкм

	Фовеа	Парафовеа сверху	Парафовеа спизу	Парафовеа с носовой стороны	Парафовеа с височной стороны
ИГ1 n=116	173,8 [168,6; 178,9]	259,5*/** [252,3; 266,6]	252,7*/** [247,4; 258,0]	232,1* [227,8; 236,4]	223,4*/** [216,7; 230,2]
ИГ2 n=86	172,9 [165,9; 180,1]	236,4* [231,8; 240,9]	234,9* [230,2; 239,7]	228,9* [225,1; 232,8]	205,5* [201,5; 209,4]
Норма n=40	165,5 [162,4; 168,6]	210,3 [203,4; 217,3]	209,3 [206,6; 211,9]	204,2 [201,8; 206,5]	184,2 [180,8; 187,7]

Примечание: \* – достоверно относительно нормы ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )



Таблица 3.5.2

**Исходные показатели толщины сетчатки в перифовеа в исследуемых группах и в норме (m [ДИ]) в мкм**

	Перифовеа сверху	Перифовеа снизу	Перифовеа с височной стороны
ИГ1 n=116	228,4*/** [223,8; 233,0]	224,7*/** [220,1; 229,3]	198,0*/** [192,5; 203,6]
ИГ2 n=86	212,9* [207,6; 218,3]	203,5* [199,9; 207,1]	181,6* [177,8; 185,4]
Норма n=40	193,7 [190,5; 196,9]	187,4 [186,0; 188,8]	166,2 [165,3; 167,0]

*Примечание:* \* – достоверно относительно нормы ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Изначально группы лазерного лечения и контроля достоверно отличались между собой почти по всем точкам измерения (кроме фовеа и парафовеа с носовой стороны). Также исследуемые группы почти по всем точкам (кроме фовеа) достоверно отличались от группы нормы (у лиц того же возраста и пола, но без сахарного диабета и другой патологии глаз, исследованы 20 человек – 40 глаз). Таким образом, у пациентов с ДР толщина сетчатки больше в сравнении с возрастной нормой.

Данные толщины сетчатки в динамике исследуемых групп представлены в таблицах ниже. Данные толщины сетчатки исследуемых групп в фовеа представлены в таблице 3.5.3. В группе нормы толщина нейросенсорной сетчатки в фовеа составила 165,5 [162,4; 168,6] мкм.

ИГ1 происходит уменьшение толщины сетчатки в фовеа после лазерного лечения уже через 1 месяц, но к 1 году наблюдения она возвращается исходным значениям. Мы отметили достоверное увеличение толщины сетчатки в фовеа в ИГ2 через 3 месяца, 6 месяцев и через 1 год наблюдения.

Полученные результаты свидетельствуют о прогрессировании диабетических изменений в сетчатке, в частности в фовеолярной зоне, что коррелирует со снижением корригированной остроты зрения в данной группе.



Таблица 3.5.3

Динамика морфометрических показателей в центре фовеа (m [ДИ]) в мкм

	Фовеа	
	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86
До лечения	173,8 [168,6; 178,9]	172,9 [165,9; 180,1]
Через 2 недели	172,3 [166,7; 177,9]	172,5 [165,5; 179,5]
Через 1 месяц	169,3* [163,1; 175,4]	175,0 [166,8; 183,2]
	Фовеа	
	ИГ1, n=116	ИГ2, n=86
Через 3 месяца	169,1* [163,3; 174,9]	180,3* [171,5; 189,2]
Через 6 месяцев	169,1* [163,2; 175,0]	182,5* [172,7; 192,3]
Через 1 год	171,2* [165,6; 176,8]	185,2* [175,1; 195,4]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

ИГ2 выявлена обратная связь между остротой зрения с коррекцией и толщиной сетчатки в фовеа на сроках 2 недели, 1 – 6 месяцев ( $r_s = -0,212$ ,  $p=0,05$ ;  $r_s = -0,259$ ,  $p=0,016$ ;  $r_s = -0,293$ ,  $p=0,006$ ;  $r_s = -0,283$ ,  $p=0,008$ ), а через 1 год между остротой зрения и без коррекции и с коррекцией ( $r_s = -0,237$ – $-0,247$ ,  $p=0,022$  –  $0,028$ ), то есть чем больше толщина сетчатки в фовеа, тем ниже острота зрения.

Изменения толщины сетчатки в парафовеальной области исследуемых групп представлены в таблице 3.5.4. Толщина нейросенсорной сетчатки в группе нормы парафовеа составила: сверху



– 210,3 [203,4; 217,3] мкм, снизу – 209,3 [206,6; 211,9] мкм, с височной стороны – 184,2 [180,8; 187,7] мкм, с носовой стороны – 204,2 [201,8; 206,5] мкм и достоверно отличалась от исследуемых групп.

Таблица 3.5.4

Динамика параfoвеа(т [ДИ]) в мкм морфометрических показателей

	Параfoвеа сверху		Параfoвеа снизу		Параfoвеа височная		Параfoвеа носовая	
	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86	ИГ1 n=116	ИГ2 n=86
До лечения	259,5* * [252,3 266,6]	236,4 [231,8 240,9]	252,7** [247,4 258,0]	234,9 [230,2 239,7]	223,4** [216,7 230,2]	205,5 [201,5 209,4]	232,1 [227,8 236,4]	228,9 [225,1 232,8]
Через 2 недели	244,3* [237,2 251,4]	234,3 [230,3 238,3]	237,5* [232,0 242,9]	235,4 [230,1 240,7]	215,3* [209,1 221,4]	203,9 [200,3 207,5]	230,8 [226,6 235,1]	227,6 [224,0 231,3]
Через 1 месяц	233,1* [225,8 240,4]	238,2 [232,4 244,0]	226,1* [219,7 232,5]	237,1 * [232,2 242,1]	208,9* [203,4 214,5]	208,1 [204,3 211,8]	227,3* [222,9 231,6]	230,1 [226,4 233,9]
Через 3 месяца	226,3* [220,0 232,6]	241,2* [235,1 247,4]	219,3* [213,2 225,3]	241,7 * [236,9 246,5]	204,2* [199,1 209,3]	212,5* [208,8 216,1]	224,2* [220,1 228,4]	233,8* [230,0 237,5]
Через 6 месяцев	219,2* [212,9 225,5]	242,7* [237,2 248,2]	214,3* [208,9 219,7]	238,6 * [233,8 243,5]	198,8* [194,6 203,1]	211,4* [207,4 215,4]	222,3* [218,1 226,5]	229,4 [226,0 232,8]
Через 1 год	217,0* [211,3 222,7]	240,5 [234,7 246,3]	214,8* [210,2 219,4]	235,9 [231,0 240,9]	198,6* [194,6 202,7]	211,3* [207,6 214,9]	224,9* [221,2 228,8]	231,3 [227,7 234,8]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Из таблицы следует, что изначально группы достоверно отличались между собой толщиной сетчатки в параfoвеа сверху, снизу и с височной стороны (в ИГ1 толщина нейросенсорной сетчатки



изначально больше). В динамике происходит достоверное уменьшение толщины сетчатки на сроке 2 недели в ИГ1 после лазерной коагуляции почти во всех точках измерения, за исключением носовой стороны, где уменьшение начинается через 1 месяц, и продолжается вплоть до 6 месяца, со стабилизацией к 1 году. Группе контроля происходит достоверное повышение толщины сетчатки в парафовеа снизу уже через 1 месяц, парафовеа сверху, снизу, с височной и носовых сторон к 3 месяцу наблюдения и сохраняется до 6 месяцев (рисунок 21) наблюдения парафовеа сверху, снизу и с височной стороны, а к 1 году наблюдения в парафовеа с височной стороны.



Рисунок 21 – Увеличение толщины сетчатки в группе контроля (ИГ2)

Изменения толщины сетчатки в перифовеальной области представлены в следующей таблице 3.5.5. Толщина нейросенсорной сетчатки перифовеа в группе нормы составила: сверху – 193,7 [190,5; 196,9] мкм, снизу – 187,4 [186,0; 188,8] мкм, с височной стороны –



166,2 [165,3; 167,0] мкм и достоверно меньше толщины сетчатки в исследуемых группах.

Таблица 3.5.5

Динамика морфометрических показателей перифовеа (m ДИ) в мкм

	Перифовеа сверху		Перифовеа снизу		Перифовеа височная	
	ИГ-1 n=116	ИГ-2 n=86	ИГ-1 n=116	ИГ-2 n=86	ИГ-1 n=116	ИГ-2 n=86
До лечения	228,4** [223,8 233,0]	212,9 [207,6 218,3]	224,7** [220,1 229,3]	203,5 [199,9 207,1]	198,0** [192,5 203,6]	181,6 [177,8 185,4]
Через 2 недели	213,7* [209,2 218,2]	215,8* [211,0 220,7]	209,6* [205,0 214,2]	205,2 [201,4 209,0]	183,9* [178,8 189,1]	183,9 [179,8 188,2]
Через 1 месяц	204,2* [199,5 208,9]	215,9 [211,3 220,6]	199,9* [195,0 204,7]	206,9* [203,3 209,6]	175,2* [170,5 179,8]	185,3* [180,3 190,2]
Через 3 месяца	198,4* [193,8 202,9]	217,5* [212,3 222,6]	193,2* [188,0 198,3]	210,4* [206,2 214,7]	170,8* [166,8 174,9]	187,5* [182,5 192,6]
Через 6 месяцев	193,8* [189,6 197,9]	215,4* [210,2 220,7]	188,7* [184,2 193,3]	209,2* [204,7 213,6]	169,8* [166,5 173,2]	186,5* [181,3 191,6]
Через 1 год	195,2* [191,7 198,7]	214,7 [209,6 219,8]	189,6* [185,6 193,6]	209,2* [205,1 213,4]	170,2* [167,4 172,9]	186,9* [182,1 191,7]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ )

Следует отметить, что изначально также исследуемые группы отличаются между собой (толщина нейросенсорной сетчатки перифовеа больше в ИГ1). Динамике происходит достоверное



уменьшение толщины сетчатки уже через 2 недели после лазерного лечения в ИГ1 (рисунок 22) и продолжается уменьшение толщины вплоть до 6 месяца наблюдения, а к 1 году наступает стабилизация показателей.

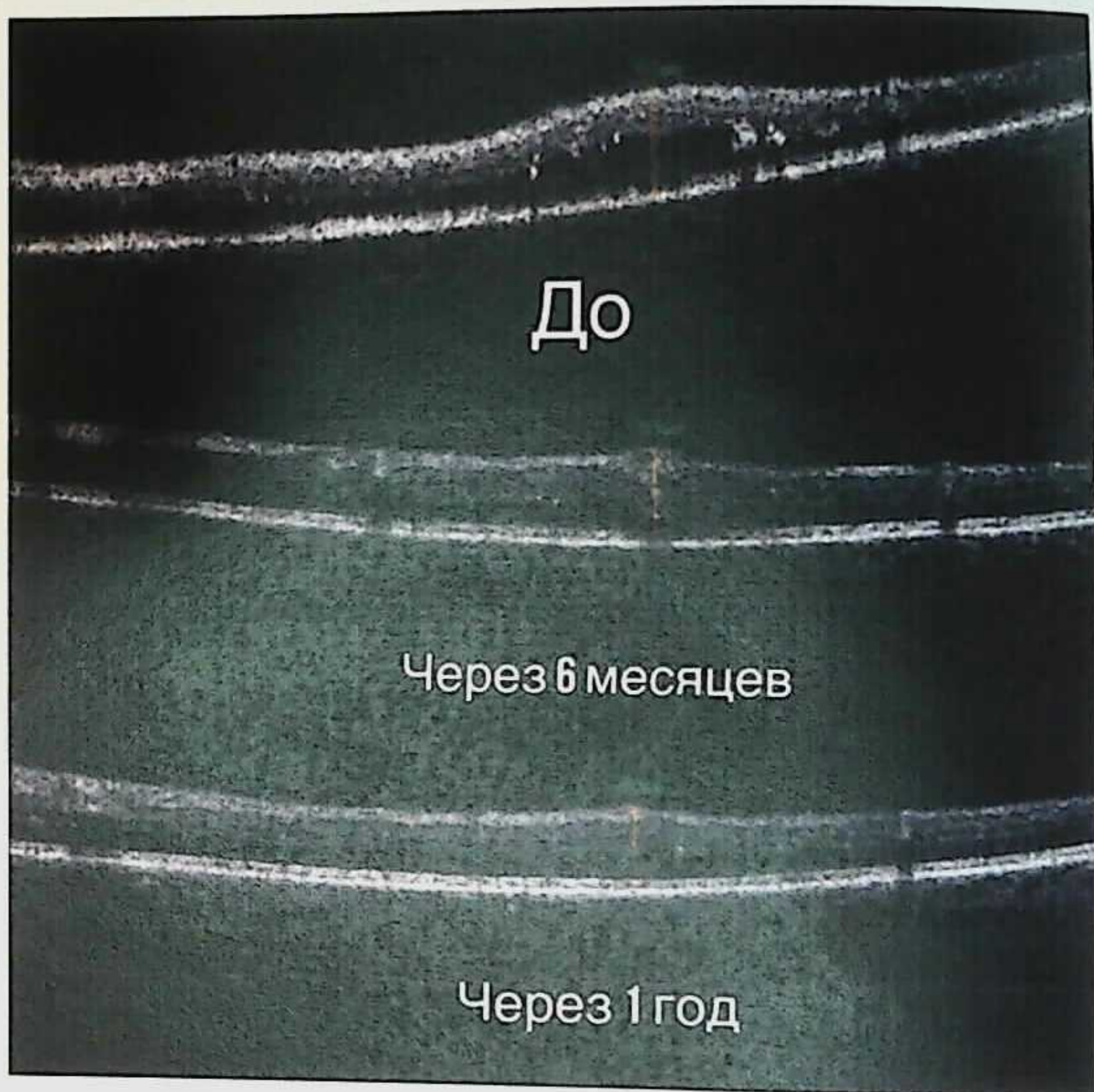


Рисунок 22 – Уменьшение толщины сетчатки перифовеа в динамике после ЛК (ИГ1)

ИГ2 достоверно увеличивается толщина сетчатки через 2 недели перифовеа сверху, через 1 месяц перифовеа снизу и с височной стороны.

Увеличение толщины нейросенсорной сетчатки сохраняется во всех этих зонах до 6 месяца, а до 1 года наблюдения сохраняется снизу и с височной стороны.

Предположительно более раннее увеличение толщины сетчатки перифовеа связано с тем, что эти зоны ближе расположены к основным сосудистым аркадам и больше подвержены отеку. В то время как



лазерное вмешательство позволяет активизировать процесс резорбции жидкости. Лазерное воздействие на сетчатку способствует достоверному уменьшению толщины сетчатки уже в ранние сроки после лечения, в дальнейшем эффект нарастает к 6 месяцу и стабилизируется к 1 году.

### Результаты лазерхирургического лечения

Мы провели сравнительный анализ пациентов в группе лазерного лечения, где часть пациентов (48,3%) принимала фенофибрат (145 мг/сут) в течение всего периода наблюдения (за 2 месяца до ЛК и 10 месяцев после), а другая часть пациентов (51,7%) отказалась от приема препарата. Таким образом, мы разделили пациентов на две подгруппы в группе лазерного лечения: ПГ1 (28 человек, 56 глаз), которым была проведена лазерная коагуляция сетчатки на фоне приема фенофибрата в течение 1 года и ПГ2 (30 человек, 60 глаз), которым проведена ЛК сетчатки без приема препарата.

Эти две подгруппы были сопоставимы по полу, стажу сахарного диабета, глюкозе крови, гликированному гемоглобину в начале исследования, социальному статусу, общему холестерину и количеству коагулятов. Данные представлены в таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.

Сравнительный анализ в двух подгруппах по общим показателям (m [ДИ])

Средний возраст (лет)	ПГ1(ЛК+фенофибрат) n=28	ПГ2(ЛК) n=30	Статистическая значимость
Женщин/мужчин (%)	61,6 [59,8; 63,4]	64,5 [62,9; 66,1]	p=0,014 (Манна-Уитни)
	77,8 / 22,2	61,3 / 38,7	p>0,05 (хи-квадрат)
Стаж СД (года)	10,7 [9,2; 12,2]	11,0 [9,3; 12,7]	p>0,05 (Манна-Уитни)



ДР (года)	5,17	4,87	P=0,005
	[4,7; 5,7]	[3,9; 5,9]	(Манна-Уитни)
Глюкоза крови (ммоль/л)	8,26 [7,7; 8,8]	9,13 [8,4; 9,9]	p>0,05 (Манна-Уитни)
Гликированный гемоглобин до лечения (%)	8,03 [7,7; 8,4]	8,41 [8,0; 8,8]	p>0,05 (Манна-Уитни)
	ПГ1 n=28	ПГ2 n=30	Статистическая значимость
Гликированный гемоглобин после лечения (%)	7,82 [7,5; 8,1]	8,14 [7,8; 8,5]	p>0,05 (Манна-Уитни)
Курящих (%)	53,7	27,4	p=0,005 (Манна-Уитни)
Работающих (%)	6,09 [5,7; 6,5]	5,46 [5,1; 5,8]	p>0,05 (Манна-Уитни)
Одиноких (%)	1,93 [1,7; 2,1]	1,75 [1,5; 1,9]	p=0,031 (Манна-Уитни)
Количество коагулятов	535,5 [492,4; 578,6]	489,3 [446,4; 532,2]	p>0,05 (Манна-Уитни)

Примечание: n – количество человек

Из таблицы следует, что достоверные отличия между подгруппами были по возрасту: в ПГ1 пациенты были моложе (61,6 года, против 64,5 в ПГ2), длительность ДР больше (5,17 лет против 4,87 в ПГ2), также больше было работающих пациентов (53,7% против 27,4% в ПГ2), курящих пациентов (53,7% против 27,4% в ПГ2) и больше одиноких (1,9% против 1,75% в ПГ2).

Мы также провели сравнительный анализ показателей липидограммы в обеих группах до лечения и через 1 год, результаты представлены в таблице 3.6.2. Данные нормальных значений (для нашей клинической лаборатории) следующие: общий холестерин 3,0 – 6,3 ммоль/л, ЛПВП 0,9 – 1,9 ммоль/л, ЛПОНП <1 ммоль/л, ЛПНП 0,5 – 4,0 ммоль/л, триглицериды 0,4 – 1,8 ммоль/л, коэффициент атерогенности 0 – 3 ммоль/л.



Таблица 3.6.2

Анализ данных липидограммы в исследуемых подгруппах до лечения и через 1 год (m [ДИ]) ммоль/л

	ПГ1 (ЛК+фенофибрат) n=28		ПГ2 (ЛК) n=30	
	До лечения	Через 1 год	До лечения	Через 1 год
Общий холестерин	6,09 [5,71; 6,47]	4,93* [4,59; 5,26]	5,46 [5,08; 5,84]	5,98* [5,55; 6,41]
ЛПВП	1,69** [1,56; 1,82]	1,45* [1,31; 1,59]	1,42 [1,31; 1,53]	1,65* [1,54; 1,77]
ЛПОНП	0,90 [0,81; 0,98]	0,62* [0,55; 0,68]	0,82 [0,70; 0,93]	1,02* [0,89; 1,16]
ЛПНП	3,51 [3,22; 3,81]	2,98* [2,70; 3,26]	3,29 [3,0; 3,59]	3,38 [3,07; 3,69]
Триглицериды	1,93** [1,73; 2,12]	1,32* [1,19; 1,45]	1,75 [1,51; 1,99]	2,23* [1,94; 2,52]
Коэффициент атерогенности	2,77 [2,54; 3,01]	2,53* [2,26; 2,81]	2,99 [2,71; 3,28]	2,69 [2,52; 2,86]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверно относительно ИГ2 ( $p < 0,05$ ); n – количество человек

Обе подгруппы были сопоставимы по уровню общего холестерина, ЛПОНП, ЛПНП и коэффициенту атерогенности, однако в ПГ1 средний показатель триглицеридов и ЛПВП был достоверно выше, чем в ПГ2.

Из таблицы следует, что в динамике происходит достоверное снижение всех показателей в ПГ1 на фоне приема фенофибрата, хотя выше нормальных значений были только триглицериды. К концу исследования уровень значений триглицеридов в ПГ1 устанавливаются в пределах нормы, но в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2011) для лиц с уже имеющимися сердечно – сосудистыми заболеваниями рекомендовано поддерживать более низкий уровень



атерогенных липидов (общий холестерин  $<4,0$  ммоль/л). «Безопасными» в отношении возникновения и прогрессирования ДМО и ДР при СД 2 типа являются низкие уровни триглицеридов (1,1 – 1,3 ммоль/л) [3]

ПГ2 через 1 год наблюдения происходит достоверное повышение всех показателей и за пределы нормальных значений вышли показатели ЛПОНП.

Мы также сравнили среднее количество микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата в межаркадной зоне в подгруппах с лазерным лечением у пациентов, принимающих фенофибрат – ПГ1 и у пациентов, не использующих данный препарат – ПГ2. Данные представлены в таблице 3.6.3.

Таблица 3.6.3

**Количественная характеристика изменений глазного дна в подгруппах на разных сроках (m[ДИ])**

	ПГ 1(ЛК + фенофибрат) n=56 глаз			ПГ 2(ЛК) n=60 глаз		
	До лечения	Через 6 месяцев	Через 1 год	До лечения	Через 6 месяцев	Через 1 год
Микро- аневризмы	18,9 [17,5; 20,4]	14,4* [13,4; 15,5]	8,2*/** [7,7; 8,8]	18,5 [17,7;19,3]	14,8* [14,3; 15,4]	9,9* [9,3; 10,5]
Геморра- гии	20,7 [19,4; 21,9]	15,8* [14,6; 16,9]	10,3*/** [9,3;11,2]	20,3 [19,5;21,1]	16,0* [15,5; 16,5]	10,8* [10,1;11,1]
Твердый экссудат	6,9 [6,2; 7,5]	5,1* [4,6; 5,6]	3,5* [3,1; 3,8]	7,1 [6,5; 7,6]	5,3* [4,9; 5,8]	3,8* [3,4; 4,2]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\*- достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )

Подгруппе 1, у пациентов, принимающих фенофибрат, происходит более быстрое уменьшение геморрагий и микроаневризм, особенно через 1 год наблюдения, чем в подгруппе 2, где проведена только лазерная коагуляция сетчатки. Уменьшение количества твердого экссудата происходит в обеих группах в одинаковой степени.



Мы сравнили две подгруппы по скорригированной и некорригированной остроте зрения вдаль. Данные представлены в таблицах 3.6.4. и 3.6.5.

Таблица 3.6.4

**Динамика некорригированной остроты зрения вдаль в подгруппах (m [ДИ])**

	ПГ1 (ЛК+фенофибрат) n=56 глаз	ПГ2 (ЛК) n=60 глаз
До лечения	0,55 [0,5; 0,6]	0,49 [0,4; 0,6]
Через 2 недели	0,54 [0,5; 0,6]	0,50 [0,4; 0,6]
Через 1 месяц	0,54 [0,5; 0,6]	0,51 [0,5; 0,6]
Через 3 месяца	0,54 [0,5; 0,6]	0,50 [0,4; 0,6]
Через 6 месяцев	0,54 [0,5; 0,6]	0,49 [0,4; 0,6]
Через 1 год	0,55** [0,5; 0,6]	0,44* [0,4; 0,5]

*Примечание: \* – достоверные отличия в подгруппах относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )*

Из таблицы следует, что изначально обе подгруппы сопоставимы по некорригированной остроте зрения. В дальнейшем, в подгруппе пациентов, получавших фенофибрат, острота зрения остается на достаточно высоком уровне до конца наблюдения, в подгруппе только лазерного лечения острота зрения постепенно снижается к 1 году и становится достоверно ниже исходных значений. Достоверны отличия и между подгруппами через 1 год наблюдения.



Таблица 3.6.5

Динамика скорректированной остроты зрения вдаль в подгруппах (m [ДИ])

	ПГ1 (ЛК+фенофибрат) n=56 глаз	ПГ2 (ЛК) n=60 глаз
До лечения	0,84 [0,8; 0,9]	0,79 [0,7; 0,8]
Через 2 недели	0,84** [0,8; 0,9]	0,75 [0,7; 0,8]
Через 1 месяц	0,83 [0,8; 0,9]	0,77 [0,7; 0,8]
	ПГ1 (ЛК+фенофибрат) n=56 глаз	ПГ2 (ЛК) n=60 глаз
Через 3 месяца	0,84 [0,8; 0,9]	0,81 [0,8; 0,9]
Через 6 месяцев	0,82 [0,8; 0,9]	0,79 [0,7; 0,8]
Через 1 год	0,83** [0,8; 0,9]	0,74* [0,7; 0,8]

Примечание: \* – достоверные отличия в подгруппах относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )

ПГ1 после лазерного лечения на фоне приема фенофибрата весь период наблюдения сохранялась достаточно высокая скорректированная острота зрения она не претерпела серьезных изменений, небольшое снижение наблюдалось через 1 год наблюдения. В ПГ2 скорректированная острота зрения достоверно снизилась к 1 году наблюдения от исходных значений. Также достоверны отличия между подгруппами через 1 год наблюдения.

Таким образом, дополнительное использование фенофибрата во время лазерного лечения способствует стабилизации зрительных функций.



Мы оценили амплитудные характеристики ЭФИ показателей в двух подгруппах. Данные представлены в таблицах 3.6.6. и 3.6.7.

Таблица 3.6.6

Динамика амплитудных характеристик а- и в-волн общей ЭРГ (m [ДИ]) в мкВ

	а-волна общей ЭРГ		в-волна общей ЭРГ	
	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60
Норма	155,7 [146,6; 164,8]		330,3 [322,1; 338,6]	
До лечения	116,8 [109,1;124,5]	106,6 [99,9;113,2]	320,9 [305,6;336,3]	309,6 [293,4;325,7]
Через 2 недели	113,9 [105,5;122,2]	102,9 [93,8;112,2]	303,4* [287,7;318,9]	287,9* [272,4;303,4]
Через 1 месяц	118,4 [109,8;126,9]	96,7* [90,4;103,0]	285,8* [270,1;301,5]	275,4* [260,7;290,1]
	а-волна общей ЭРГ		в-волна общей ЭРГ	
	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60
Через 3 месяца	123,7 [115,7;131,7]	107,5 [100,5;114,4]	297,5* [282,9;312,1]	278,1* [264,7;291,4]
Через 6 месяцев	121,0 [114,1;127,9]	103,3 [94,8;111,7]	297,8* [283,4;312,1]	279,3* [266,5;292,1]
Через 1 год	125,2*/** [118,5;131,8]	108,4 [100,3;116,6]	307,1*/** [293,3;320,9]	270,7* [256,9;284,5]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\*- достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )

ПГ1 амплитуда а-волны общей ЭРГ незначительно колеблется и достоверно повышается к 1 году наблюдения. При этом в-волна после



лазерного воздействия достоверно снижается через 2 недели и к 1 году остается сниженной на 4,3%.

ПГ2 показатели амплитуды а-волны общей ЭРГ достоверно снижается через 1 месяц после лечения и к 1 году восстанавливается до исходных значений. Амплитуда б-волны общей ЭРГ достоверно снижается со 2 недели после лечения, снижение к 1 году составляет 12,6% от исходных значений, то есть снижение амплитуды б-волны в ПГ2 было более значительным чем в ПГ1 (на 38,8 против 13,7 мкВ). Достоверны различия и через 1 год.

Таблица 3.6.7

**Динамика амплитудных характеристик волн на белый и красный светодиод (m [ДИ]), мкВ**

	а-волна на белый светодиод		б-волна на белый светодиод		б-волна на красный светодиод	
	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60
Норма	67,8 [63,2; 72,5]		339,3 [322,3; 356,2]		21,4 [20,7; 22,1]	
До лечения	46,7 [41,9; 51,5]	43,9 [40,4; 47,4]	278,1** [261,6; 294,5]	256,7 [243,5; 269,8]	15,8** [14,6; 16,9]	12,9 [11,9; 13,9]
Через 2 недели	48,4 [47,7; 53,1]	40,3* [36,6; 43,9]	283,9** [267,3; 300,7]	245,4* [229,7; 261,1]	11,9* [10,6; 13,3]	9,1* [8,0; 10,2]
	а-волна на белый светодиод		б-волна на белый светодиод		б-волна на красный светодиод	
	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60
Через 1 месяц	49,1 [45,0; 53,1]	37,0* [33,2; 40,8]	277,2** [263,0; 291,4]	245,1* [231,9; 258,2]	13,1*/** [11,9; 14,3]	8,6* [7,6; 9,6]



Через 3 месяца	47,4 [43,3; 51,6]	39,9* [36,1; 43,7]	281,2** [266,3; 296,2]	245,9 [229,2; 262,7]	14,4*/** [13,0; 15,8]	10,7* [9,6; 11,9]
Через 6 месяцев	47,3 [42,9; 51,6]	37,8* [33,8; 41,7]	275,9** [258,5; 293,4]	233,7* [215,9; 251,4]	14,9** [13,7; 16,1]	9,6* [8,7; 10,6]
Через 1 год	50,4*/** [46,6; 54,2]	39,4 [36,0; 42,8]	286,0** [271,6; 300,4]	241,1* [226,5; 255,6]	16,9*/** [15,7; 18,3]	11,7* [10,8; 12,6]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )

ПГ1 на фоне приема фенофибрата амплитуда а-волны на белый светодиод достоверно повышается к 1 году наблюдения, а в ПГ2 достоверно снижается уже через 2 недели после лечения и не достигает исходного уровня к концу наблюдения. Достоверны отличия между подгруппами и через 1 год.

Амплитуда б-волны на белый светодиод в ПГ1 незначительно снижается на всех сроках наблюдения, а в ПГ2 снижается уже через 2 недели после лечения и сохраняется сниженной до 1 года наблюдения.

Амплитуда б-волны на красный светодиод достоверно снижается в обеих подгруппах уже через 2 недели после лазерного лечения, но к 6 месяцу в ПГ1 приходит к исходным значениям и достоверно увеличивается к 1 году, а в ПГ2 остается сниженной до 1 года наблюдения. Достоверны отличия между подгруппами через 1 год.

Таким образом, при исследовании именно макулярной зоны, что позволяют сделать светодиоды, мы установили снижение амплитудных характеристик после лазерного лечения в обеих подгруппах, но в разной степени. Применение фенофибрата в течение 1 года позволяет достоверно повысить амплитуду б-волны на красный светодиод, а также сохранить показатели максимальной ЭРГ на белый светодиод на высоком уровне.

Мы также провели анализ латентности волн общей ЭРГ и на белый и красный светодиоды. Данные представлены в таблицах 3.6.8. и 3.6.9.



Таблица 3.6.8

Динамика показателя латентности а- и в-волн общей ЭРГ в подгруппах (m [ДИ]), мс

	а-волна общ ЭРГ		в-волна общ ЭРГ	
	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60
Норма	24,8 [24,6; 24,9]		49,5 [49,3; 49,8]	
До лечения	26,5 [26,2; 26,9]	26,7 [26,3; 27,1]	55,4 [54,8; 55,9]	55,9 [54,1; 56,7]
Через 2 недели	27,3* [26,9; 27,6]	27,2* [26,7; 27,8]	56,4* [55,8; 56,9]	58,9* [57,2; 60,7]
Через 1 месяц	27,6* [27,2; 27,9]	27,6* [27,1; 28,1]	56,6* [56,0; 57,1]	59,1* [58,1; 60,1]
Через 3 месяца	27,1* [26,7; 27,5]	27,9* [27,2; 28,6]	55,9* [55,3; 56,5]	58,9* [57,6; 60,4]
Через 6 месяцев	27,2* [26,7; 27,6]	28,7* [27,9; 29,6]	56,1* [55,5; 56,7]	60,5* [58,8; 62,1]
Через 1 год	27,5*/** [27,1; 27,9]	28,7* [28,1; 29,3]	56,6*/** [55,9; 57,2]	60,3* [58,9; 61,7]

Примечание: \*- достоверные отличия относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\*-достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )

Мы отметили, что в ПГ1 и в ПГ2 идет достоверное увеличение показателей латентности а- и в-волн общей ЭРГ уже через 2 недели и сохраняется до конца наблюдения – через 1 год. Но в ПГ2 идет увеличение латентности в большей степени, чем в ПГ1: латентность а-волны в ПГ1 увеличивается на 3,6%, в ПГ2 на 7,5%; латентность в-волны в ПГ1 увеличивается на 2,2%, в ПГ2 на 7,8%. Достоверны отличия между подгруппами через 1 год наблюдения.



Таблица 3.6.9

Динамика показателя латентности а- и в- волн на белый и красный светодиоды в подгруппах (m [ДИ]), мс

	а-волна на белый светодиод		в-волна на белый светодиод		в-волна на красный светодиод	
	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60
Норма	26,5 [26,1; 26,9]		56,7 [56,4; 57,1]		55,9 [55,5; 56,4]	
До лечения	28,8 [28,4;29,3]	29,5 [29,1;29,9]	62,4 [61,7;63,0]	63,1 [62,2;64,1]	56,9 [56,2;57,7]	59,2 [58,5;59,8]
Через 2 недели	29,6* [29,1;29,9]	30,1* [29,7;30,5]	63,1* [62,3;63,9]	65,3 [63,8;66,7]	58,3* [57,5;59,0]	61,7* [59,9;63,4]
Через 1 месяц	29,7* [29,3;30,1]	30,5* [30,0;31,0]	63,5* [62,8;64,2]	67,1* [65,8;68,5]	58,8* [58,0;59,6]	60,4* [59,3;61,4]
Через 3 месяца	29,3* [28,8;29,8]	30,7* [30,2;31,2]	63,3* [62,6;63,9]	66,7* [65,4;68,0]	59,3* [58,2;60,4]	59,9* [59,1;60,7]
Через 6 месяцев	29,4* [28,9;29,9]	31,2* [30,6;31,9]	63,5* [62,7;64,2]	69,1* [67,1;71,2]	57,7* [56,8;58,6]	61,3* [60,2;62,5]
Через 1 год	29,5*/** [28,9;29,9]	31,4* [30,9;31,9]	63,4*/** [62,8;64,0]	67,2* [65,8;68,6]	58,3*/** [57,5;59,0]	62,4* [61,5;63,2]

Примечание: \* – достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )

Мы отметили, что латентность а- и в- волн белого и красного светодиодов достоверно увеличивается уже через 2 недели после лечения в обеих подгруппах, но в ПГ2 более значительно. Так латентность а-волны белого светодиода увеличивается в ПГ1 на 2,2%, в ПГ2 – на 6,5%; латентность в-волны белого светодиода в ПГ1 увеличивается на 1,7%, в ПГ2 – на 6,5%, а латентность красного светодиода в ПГ1 – на 2,4%, в ПГ2 – на 7,1%. Достоверны отличия между подгруппами через 1 год наблюдения.



Таким образом, увеличение латентности всех волн после лазеркоагуляции происходит в обеих подгруппах, но в разной степени: на фоне приема фенофибрата - в меньшей степени.

ПЭЧС и ЭЛЗН изменяются незначительно внутри подгрупп относительно исходного уровня, что видно из таблицы 3.6.10.

Таблица 3.6.10

**Динамика показателей порога электрической чувствительности и лабильности зрительного нерва в подгруппах (m [ДИ])**

	ПЭЧС (мкА)		ЭЛЗН (Гц)	
	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60	ПГ1, n=56	ПГ2, n=60
Норма	53.6 [52,1; 55,1]		48.7 [47,8; 49,6]	
До лечения	61,6** [56,6;66,5]	68,9 [62,8;75,1]	44,5** [43,3;45,7]	41,7 [40,3;43,1]
Через 2 недели	61,4 [56,4;66,4]	67,6 [62,6;72,6]	44,3 [43,2;45,3]	41,3 [39,9;42,7]
Через 1 месяц	62,8 [57,9;67,7]	67,4 [62,5;73,4]	43,8 [42,7;45,1]	42,0 [40,9;43,1]
Через 3 месяца	62,7 [57,8;67,6]	68,0 [60,2;75,8]	44,6 [43,7;45,4]	42,4 [41,3;43,5]
Через 6 месяцев	62,2 [57,3;67,0]	70,7 [63,1;78,2]	44,8 [44,0;45,6]	42,4 [41,2;43,6]
Через 1 год	62,2 [57,4;66,9]	69,4 [63,9;74,9]	44,9* [44,1;45,7]	42,1 [40,9;43,2]

Примечание: \* – достоверно относительно « до лечения» ( $p < 0,05$ );  
\*\* – достоверно относительно ПГ2 ( $p < 0,05$ )



Показатели порога электрической чувствительности глаза и электрической лабильности зрительного нерва отличались исходно от нормы и между подгруппами (в ПГ1 показатели лучше, чем в ПГ2), но не претерпели существенных изменений в периоды наблюдения в обеих исследуемых подгруппах. Результаты исследования получены совместно с профессором Экгардтом В.Ф. [39; 40; 41; 125].

### Результаты исследования в отдаленном периоде

Мы провели анализ группы пациентов, которым лазерная коагуляция сетчатки была проведена 3 года назад и которые продолжали наблюдаться в городском офтальмоэндокринологическом центре. Исследование были включены 34 человека (68 глаз) с ДР, развившейся на фоне сахарного диабета 2 типа. По классификации Э.Кохера и М.Порта [121] все больные имели непролиферативную стадию диабетической ретинопатии с угрозой развития пролиферативной на момент начала лечения. Картина глазного дна характеризовалась наличием средних и крупных ретинальных и преретинальных геморрагий, микроаневризм, твердого и мягкого экссудата, патологии вен в виде их извитости, неравномерного калибра, четкообразности и интравитреальных микрососудистых аномалий.

Всем больным была проведена ЛК сетчатки (методика описана в главе 2.3. «Материалы и методы исследования»). Коагуляция выполнена с помощью аппарата Visulas 532s (Carl Zeiss, Германия) с длиной волны 532 нм, диаметр коагулята 100 – 300 для линзы Майнстера, экспозиция и мощность подбирали индивидуально до появления коагулята 2-3 степени по L'Esperance. В среднем было выполнено 479 [534,2; 423,8] лазерных аппликаций.

Средний возраст пациентов составил 63,1 [64,9; 61,3] года, женщины составили – 67,6% (23 человека), мужчины – 32,4% (11 человек). По степени компенсации сахарного диабета существенных изменений не произошло, уровень гликированного гемоглобина составил до лечения 8,53 [9,02; 7,98]%, через 3 года – 8,08 [8,30; 7,89]%, достоверных отличий не выявлено.

Данные по некорригированной и корригированной остроте зрения представлены в таблице 3.7.1.



Таблица 3.7.1

## Острота зрения до лечения и через 3 года после ЛК (m [ДИ])

	До лечения (n=68 глаз)	Через 3 года (n=68 глаз)
Острота зрения без коррекции	0,61 [0,69; 0,53]	0,52 [0,59; 0,44]*
Острота зрения с коррекцией	0,88 [0,93; 0,83]	0,78 [0,84; 0,72]*

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

Нами установлено достоверное снижение некорригированной и корригированной остроты зрения через 3 года после лазеркоагуляции, в то же время она сохранилась на достаточно высоком уровне.

Адаптационные способности макулярной зоны к высоким освещениям сохранились на том же уровне, что и до лечения и составили в среднем 55 секунд, при норме - 39,6 [39,4; 39,8] секунд (группы нормы 20 человек, 40 глаз). Данные фотостресс – теста представлены в таблице 3.7.2.

Таблица 3.7.2

## Динамика фотостресс – теста до лечения и через 3 года после ЛК (m [ДИ])

	До лечения (n=68 глаз)	Через 3 года (n=68 глаз)
Фотостресс – тест (сек)	55 [59; 51]	55 [58; 52]

Таким образом, через 3 года после проведения лазеркоагуляции сетчатки в объеме 500-600 коагулятов, зрительные функции сохранились на достаточно высоком уровне и адаптационные способности макулы не ухудшились.

Мы проанализировали динамику электрофизиологических показателей сетчатки (общая и максимальная ЭРГ, локальная ЭРГ на



красный цвет, ПЭЧС) зрительного нерва (ЭЛЗН) до лечения и через 3 года, данные представлены в таблицах 3.7.3 – 3.7.5.

Таблица 3.7.3

**Динамика амплитудных характеристик общей ЭРГ и локальной ЭРГ (m [ДИ])**

Амплитуда (мкВ)	До лечения (n=68 глаз)	Через 3 года (n=68 глаз)
а-волна общей ЭРГ	114,9 [124,6; 105,2]	116,1 [125,2; 107,0]
в-волна общей ЭРГ	304,5 [317,3; 291,7]	259* [276,7; 242,3]
а-волна на белый светодиод	50,2 [56,9; 43,5]	46,1 [51,4; 40,8]
в-волна на белый светодиод	278,5 [300,6; 256,4]	252,7* [271,4; 230,6]
в-волна на красный светодиод	14,7 [15,9; 13,5]	15,8 [17,1; 14,5]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

Нами отмечено достоверное снижение амплитуды в-волны общей ЭРГ и в-волны на светодиод белого цвета через 3 года после лазеркоагуляции.

Динамика временных характеристик (латентность) электроретинограммы представлена в таблице 3.7.4.

Таблица 3.7.4

**Динамика латентности общей ЭРГ и локальной ЭРГ (m [ДИ])**

Латентность (мс)	До лечения (n=68 глаз)	Через 3 года (n=68 глаз)
а-волна общей ЭРГ	26,6 [26,9; 26,3]	28,3* [28,6; 27,4]



в-волна общей ЭРГ	56,4 [57,6; 56,0]	57,9* [58,3; 56,5]
а-волна на белый светодиод	30,2 [30,6; 29,8]	30,7 [31,4; 30,0]
в-волна на белый светодиод	63,0 [63,7; 62,3]	65,0* [66,1; 63,9]
в-волна на красный светодиод	57,8 [58,6; 58,0]	59,4* [60,1; 58,7]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

Достоверно увеличилась латентность а- и в-волн общей ЭРГ, а также латентность в-волн на светодиод белого и красного цвета через 3 года после лазеркоагуляции.

Таким образом, сохраняется нарушение биоэлектрической активности сетчатки и замедление генерации и/или передачи импульсов в отдаленном периоде после лазерной коагуляции сетчатки.

Таблица 3.7.5

Динамика ПЭЧС и ЭЛЗН до лечения и через 3 года после ЛК (m [ДИ])

	До лечения (n=68 глаз)	Через 3 года (n=68 глаз)
ПЭЧС (мЛА)	75,9 [82,8; 69,6]	68,2 [72,4; 64,0] *
ЭЛЗН (Гц)	44,6 [46,1; 43,1]	46,3 [47,0; 45,6] *

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

Мы отметили улучшение показателей порога электрической чувствительности сетчатки и лабильности зрительного нерва через 3 года, что возможно связано с улучшением метаболических процессов



во внутренних слоях сетчатки и зрительном нерве на фоне лечения и компенсации общего состояния.

Часть пациентов, а именно 47,0 % продолжали принимать фенофибрат

мг в сутки. Мы разделили всех пациентов на две подгруппы: ПГ 1а – принимающие фенофибрат – 16 человек (32 глаза) и ПГ 2а – не принимающие данный препарат – 18 человек (36 глаз).

Средний возраст пациентов составил в ПГ 1а – 61,6[63,7; 59,5] лет, в ПГ 2а – 64,4[67,1; 61,7] года, достоверных отличий не получено. По половому составу отличий также получено не было, преобладали женщины в обеих подгруппах (70% в ПГ 1а и 66,7% в ПГ 2а), мужчин соответственно было 30% и 33,3%.

По степени компенсации изначально подгруппы были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), однако через 3 года в ПГ 1а наметилась тенденция к снижению этого показателя, а в ПГ 2а значения практически не изменились. Данные представлены в таблице 3.7.6.

**Таблица 3.7.6 – Динамика гликированного гемоглобина в подгруппах (m [ДИ])**

Показатель HbA1c (%)	ПГ 1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза	ПГ 2а (ЛК) n=36 глаз
До лечения	8,67 [9,27; 8,07]	8,41 [9,11; 7,71]
Через 3 года	7,75 [7,95; 7,65] **	8,35 [8,65; 8,05]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\*- достоверно относительно ПГ 2а ( $p < 0,05$ )

Таким образом, подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и степени компенсации сахарного диабета в начале исследования. Среднее количество коагулятов в ПГ 1а составило 502 [595; 409], в ПГ 2а – 459 [522; 396], достоверных отличий между подгруппами не получено.

Данные по остроте зрения представлены в таблице 3.7.7.



Таблица 3.7.7

### Динамика некорригированной и корригированной остроты зрения в подгруппах (m [ДИ])

ПГ1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза		ПГ2а (ЛК) n=36 глаз	
Без коррекции до лечения	Без коррекции через 3 года	Без коррекции до лечения	Без коррекции через 3 года
0,72** [0,83; 0,61]	0,67** [0,79; 0,55]	0,52 [0,60; 0,44]	0,44 [0,52; 0,36]
С коррекцией до лечения	С коррекцией через 3 года	С коррекцией до лечения	С коррекцией через 3 года
0,93 [0,98; 0,88]	0,87** [0,92; 0,82]	0,84 [0,92; 0,76]	0,70* [0,78; 0,62]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\*- достоверно относительно ПГ2а ( $p < 0,05$ )

Пациенты ПГ1а изначально имели более высокую некорригированную и корригированную остроту зрения, через 3 года она несколько снизилась, но осталась на высоком уровне. В ПГ2а снижение зрения оказалось более значимым, особенно показатель корригированной остроты зрения.

Данные адаптационных способностей макулярной зоны представлены в таблице 3.7.8.

Таблица 3.7.8

### Динамика фотостресс – теста в подгруппах (m [ДИ])

Фотостресс – тест (сек)	ПГ1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза	ПГ2а (ЛК) n=36 глаз
До лечения	58 [62; 54]**	52 [56; 48]
Через 3 года	51 [55; 47]*	55 [58; 52]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ ); \*\*- достоверно относительно ПГ2а ( $p < 0,05$ )



Изначально в ПГ 1а показатели адаптационных способностей макулы были ниже, чем в ПГ 2а, однако через 3 года в ПГ 1а показатели улучшаются, в ПГ 2а несколько ухудшаются.

Таким образом, назначение фенофибрата при проведении лазерной коагуляции сетчатки у больных с непролиферативной стадией ДР способствует стабилизации остроты зрения и повышению адаптационных способностей макулярной зоны в отдаленном периоде.

Данные амплитудных характеристик ЭФИ общей и локальной ЭРГ

Таблица 3.7.9

Динамика амплитудных показателей в подгруппах m (ДИ)

Амплитуда волн (мкВ)	ПГ 1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза		ПГ 2 а (ЛК) n=36 глаз	
	До лечения	Через 3 года	До лечения	Через 3 года
а-волна общей ЭРГ	118,5 [132,4; 104,6]	118,6 [131,9; 105,3]	111,9 [125,4; 98,4]	114,1 [126,5; 101,7]
б-волна общей ЭРГ	318,9 [339,3; 298,5]	265,0* [288,8; 241,2]	292,5 [307,2; 277,8]	255,0* [279,3; 230,7]
Окончание табл.	ПГ 1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза		ПГ 2 а (ЛК) n=36 глаз	
3.7.9 Амплитуда волн (мкВ)	До лечения	Через 3 года	До лечения	Через 3 года
а-волна на белый светодиод	45,1 [55,1; 35,1]	48,8 [57,7; 39,9]	54,6 [63,4; 45,8]	43,8* [50,1; 37,5]
б-волна на белый светодиод	272,3 [305,8; 238,8]	258,6 [288,4; 228,8]	283,7 [312,9; 254,5]	247,8* [271,5; 224,1]
б-волна на красный светодиод	14,6 [16,1; 13,1]	15,9 [18,1; 13,7]	14,8 [16,5; 13,1]	15,1 [16,4; 13,8]

Примечание: \*- достоверно относительно « до лечения» (p<0,05)



Исследуемые подгруппы на начало лечения были сопоставимы по амплитудным показателям общей и локальной ЭРГ. В динамике через 3 года достоверно снижается амплитуда b-волны общей ЭРГ в обеих подгруппах. В ПГ1а амплитуда других волн существенно не изменяется. В ПГ2а происходит снижение амплитуды а- и b- волн на белый светодиод.

Данные изменений временных показателей (латентности) представлены в таблице 3.7.10.

Таблица 3.7.10

## Динамика латентности волн в подгруппах (m [ДИ])

Латентность волн (мс)	ПГ1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза		ПГ2а (ЛК) n=36 глаз	
	До лечения	Через 3 года	До лечения	Через 3 года
а-волна общей ЭРГ	26,5 [26,8; 26,2]	27,6* [28,5; 26,7]	26,6 [27,2; 26,0]	28,8* [29,6; 28,0]
б-волна общей ЭРГ	56,4 [57,3; 55,5]	57,3* [58,6; 56,0]	56,4 [57,6; 55,2]	58,5* [59,8; 57,2]
а-волна на белый светодиод	29,5** [30,1; 28,9]	30,2 [31,3; 29,1]	30,8 [29,2; 31,4]	31,2 [32,1; 30,3]
б-волна на белый светодиод	62,0** [61,4; 62,6]	64,2 [65,9; 62,5]	63,9 [62,8; 65,0]	65,7* [67,1; 64,3]
Латентность волн (мс)	ПГ1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза		ПГ2а (ЛК) n=36 глаз	
	До лечения	Через 3 года	До лечения	Через 3 года
б-волна на красный светодиод	56,5** [57,9; 55,1]	58,6** [59,4; 57,8]	58,9 [59,7; 58,1]	60,2* [61,3; 59,1]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ );  
\*\*- достоверно относительно ПГ2а ( $p < 0,05$ )



В обеих подгруппах через 3 года достоверно увеличивается латентность а- и b-волн общей ЭРГ, только в первой подгруппе латентность а-волны увеличивается на 4,0%, во второй подгруппе – на 8,2%, латентность b-волны соответственно на 1,6% и 3,7%. Различия по остальным волнам были менее значимыми.

Динамика показателей порога электрической чувствительности сетчатки лабильности зрительного нерва в подгруппах представлена в таблице 3.7.11.

Таблица 3.7.11

Динамика ПЭЧС и ЭЛЗН в подгруппах (m [ДИ])

	ПГ1а (ЛК+фенофибрат) n=32 глаза		ПГ2 а (ЛК) n=36 глаз	
	До лечения	Через 3 года	До лечения	Через 3 года
ПЭЧС (мсА)	75,8 [84,2; 67,4]	64,5* [69,5; 59,5]	76,0 [85,0; 67,0]	71,3* [77,6; 65,0]
ЭЛЗН (Гц)	44,5 [46,0; 43,0]	46,8* [47,4; 46,2]	44,6 [47,1; 42,1]	45,9* [47,1; 44,7]

Примечание: \*- достоверно относительно «до лечения» ( $p < 0,05$ )

Мы отметили улучшение порога электрической чувствительности сетчатки и электрической лабильности зрительного нерва в обеих подгруппах через 3 года после лазерной коагуляции сетчатки: в первой подгруппе ПЭЧС снизился на 17,5%, а ЭЛЗН повысилась на 5,2%; во второй подгруппе – на 6,6%, и 2,9% соответственно.

Таким образом, прием фенофибрата позволяет уменьшить негативное влияние лазерной коагуляции на сетчатку.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее время сахарный диабет остается одной из важнейших медико-социальных проблем. Сахарный диабет во всем мире признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний. Он занимает четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах.

Для исследования функциональной активности сетчатки применяют электрофизиологические методы исследования. При разных стадиях ДР различные виды ЭРГ изменяются в зависимости от степени ишемизации сетчатки, включения в патологический процесс различных (наружных и внутренних) слоев сетчатки, фоторецепторов, биполяров, ганглиозных и амакриновых клеток в центральных отделах и на периферии. По мнению ряда авторов (Chen H. с соавторами), фотопическая ЭРГ (красные стимулы, синий фон) является наиболее чувствительным показателем функций именно внутренних слоев сетчатки, чем общая ЭРГ [143]. Проведены исследования на ранних стадиях, когда нет еще проявлений ДР, но уже есть изменения функциональной активности сетчатки в сравнении со здоровыми людьми [58].

Также есть исследования при диабетической макулопатии и после панретинальной коагуляции сетчатки [5, 75, 86, 87, 135, 182], которые говорят о существенных изменениях в функциональной активности сетчатки.

Основное место в лечении ДР в течение многих лет занимает лазерная коагуляция сетчатки [24, 80, 81, 197, 201, 223]. До конца еще не определены сроки и объем ЛК при разных стадиях ДР [32]. Однако лазерная коагуляция имеет побочные эффекты, постоянно идет поиск щадящих методик для снижения повреждающего действия ЛК на сетчатку. Последние годы в профилактике осложнений ДР подтверждена эффективность применения фенофибрата. Результаты крупномасштабного многоцентрового исследования FIELD показали уменьшение частоты возникновения ДР на 34%, прогрессирование имеющейся ДР на 79%, потребность в любом лазерном лечении на 37%, лазеркоагуляции в макуле на 36% и панретинальной лазеркоагуляции при пролиферативной ДР на 36% [16, 18, 110, 180, 181, 217]. Однако работ о влиянии фенофибрата на клиническо-функциональные показатели сетчатки при одновременном



применении с лазеркоагуляцией в небольшом объеме при непролиферативной диабетической ретинопатии недостаточно.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния лазерной коагуляции сетчатки на клинико-функциональные характеристики глаза, морфометрические показатели глаза и действие фенофибрата на них в ближайшие и отдаленные сроки у больных непролиферативной диабетической ретинопатией на фоне сахарного диабета 2 типа.

Комплексное клинико-инструментальное обследование больных с сахарным диабетом 2 типа с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии проведено на базе офтальмоэндокринологического отделения МБУЗ ГKB №11 города Челябинска. Все исследования выполнены автором самостоятельно под руководством профессора Экгардта В.Ф.

Исследования заключались в лечении и проспективном наблюдении за период 2012 – 2016 гг. 101 пациента (202 глаза) с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии, а также проспективный анализ 34 пациентов (68 глаз) с такой же стадией ДР, которым уже была выполнена лазеркоагуляция сетчатки 3 года назад. Все пациенты имели сахарный диабет 2 типа. По классификации профессора Экгардта В.Ф. (1997 год) [121] все пациенты имели непролиферативную стадию диабетической ретинопатии с угрозой развития пролиферативной стадии. Критериями исключения из исследования были: первый тип сахарного диабета, наличие лазеркоагуляции сетчатки (кроме исследования в отдаленном периоде), ДМО, а также присутствие другой глазной патологии (выраженные помутнения хрусталика, глаукома, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ишемические оптикопатии, наследственные дистрофии и ВМД), которые могли бы повлиять на результаты обследования и лечения.

Все отобранные пациенты проспективного исследования были разделены на две группы. Исследуемая группа 1 (ИГ1) – 58 пациентов (116 глаз), которым проводилась лазерная коагуляция сетчатки. Исследуемая группа 2 (ИГ2) – 43 пациента (86 глаз), которым не была проведена лазерная коагуляция (контрольная группа). По возрастнополовому составу распределение в группах было следующим: средний возраст пациентов составил 63,2 [61,95; 64,38] года

ИГ1 и 63,0 [61,2; 64,8] года в ИГ2, процентное соотношение мужчин и женщин составило 31% и 69% в ИГ1 и 14% и 86% в ИГ2, соответственно.



Работающие в ИГ1 составили 39,7%, пенсионеры – 60,3%; в ИГ2 эти показатели соответственно 29% и 71%. Одиноких в ИГ1 было 10%, проживающие с семьей – 90%, в ИГ2 34,9% и 65,1% соответственно. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и социальному положению. Также все пациенты ИГ1 были поделены на две подгруппы: подгруппа 1 (ПГ1) – 28 человек (56 глаз), принимающие фенофибрат (145 мг/сут) и подгруппа 2 (ПГ2) – 30 человек (60 глаз), не принимающие препарат.

Всем пациентам ИГ1 выполнена лазеркоагуляция сетчатки (глава 2.3. «Материалы и методы исследования») автором самостоятельно под руководством профессора Экгардта В.Ф. Пациенты ИГ2 (контрольной группы) – без лазерной коагуляции сетчатки. В эту группу вошли лица, которые категорически отказались от лазерного лечения. Пациентов обеих групп наблюдали на сроках: до лечения, через 2 недели, 1 – 3 – 6 месяцев и 1 год.

По длительности сахарного диабета (ИГ1 – 10,9 лет и в ИГ2 – 11,3 года) и длительности диабетической ретинопатии (5,0 и 4,5 лет соответственно) группы наблюдения были схожи. По уровню глюкозы крови в начале исследования: (в ИГ1 – 8,7 ммоль/л, в ИГ2 – 8,9 ммоль/л), достоверных отличий между группами получено не было.

Не отличались исследуемые группы по уровню компенсации СД, так показатель гликированного гемоглобина в начале и через 6 месяцев наблюдения составил 8,5 – 7,9% в ИГ1 и 8,7 – 8,2% в ИГ2. Но прослеживается тенденция в снижении этого показателя в каждой группе через 6 месяцев наблюдения.

По степени тяжести СД исследуемые группы достоверно не отличались, преобладала средняя степень тяжести: 87,9% в ИГ1 и 88,4% в ИГ2, легкая степень тяжести составила 6,9% и 4,7% соответственно, тяжелая степень 5,2% и 7,0%.

Анализ внеглазных осложнений в исследуемых группах позволил установить диабетическую нефропатию в ИГ1 у 3,4% пациентов, в ИГ2 у 10,5%. Диабетическая полинейропатия составила 13,8% и 20,9% соответственно, таким образом эти осложнения немного преобладали в ИГ2, но достоверных отличий не было. Обе группы были практически идентичны по внеглазным осложнениям.

Из сопутствующей патологии гипертоническая болезнь была почти у всех пациентов с преобладанием 2 стадии: в ИГ1 – 56,9%, в ИГ2 – 51,2%, 1 стадия встречалась в 6,9% и 7,0% соответственно, 3 стадия в 34,5% и 39,5%.



Из другой сопутствующей патологии мы отметили ишемическую болезнь сердца и стенокардию напряжения в ИГ1 в 46,6%, в ИГ2 в 48,8% случаев, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей в 14,7 и 5,8% соответственно, постинфарктный кардиосклероз в 12,1% и 20,9%, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе встречалось в ИГ1 в 8,6%, в ИГ2 в 9,3%. Достоверных отличий между группами не было.

Терапию СД проводили в виде пероральных сахароснижающих препаратов в ИГ1 – 53,4%, в ИГ2 – 37,2%, в виде инъекций инсулина короткого продленного действия в ИГ1 – 22,4%, в ИГ2 – 27,9%, а также в виде комбинации этих методов в 24,1% и 34,9% соответственно.

По уровню общего холестерина (5,76 в ИГ1 и 5,58 ммоль/л в ИГ2) и триглицеридов (1,83 ммоль/л в ИГ1 и 1,72 в ИГ2) в крови исследуемых групп, достоверных отличий получено не было.

Целом группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности сахарного диабета, уровню глюкозы крови, гликированного гемоглобина, терапии сахарного диабета, внеглазным осложнениям сахарного диабета, сопутствующей патологии, уровню общего холестерина и триглицеридов крови.

Дальнейшее лечение проводили совместно с эндокринологом, которое сводилось к адекватной терапии сахарного диабета с учетом всей сопутствующей патологии и осложнений под контролем уровня гликированного гемоглобина.

Исходная картина глазного дна обеих групп пациентов по количеству микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата в среднем в межаркадной зоне была сопоставимой. Результате наблюдения установлено, что в ИГ1 достоверно уменьшилось количество микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата уже через 6 месяцев после лазерной коагуляции сетчатки с дальнейшим их уменьшением к 1 году. В то время как в ИГ2 количество микроаневризм и геморрагий незначительно уменьшилось к 6 месяцу наблюдения, но в итоге увеличилось к 1 году наблюдения. В конце исследования, через 1 год, в ИГ1 на 11 глазах (9,5%) отмечена небольшая отрицательная динамика в виде увеличения количества геморрагий, микроаневризм за сосудистыми аркадами, что, возможно, связано с плохой компенсацией основного заболевания и артериальной гипертензией. Группе контроля (ИГ2) к концу исследования (через 1 год) на 15 глазах (17,4%) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества



микроаневризм, геморрагий, твердого экссудата и увеличения количества ИРМА в нескольких квадрантах, а на 9 глазах (10,5%) в виде появления новообразованных сосудов на сетчатке (переход в следующую стадию), что подтвердило наличие непролиферативной ДР высокого риска в начале исследования. Развитие пролиферативного процесса потребовало проведения панретинальной лазерной коагуляции сетчатки данным пациентам. По разным данным [32, 121] переход непролиферативной ДР высокого риска (или препролиферативной стадии) в пролиферативную без лечения через 1 год наблюдения составляет 33,1- 43,0%.

Острота зрения без коррекции в среднем составила 0,52 [0,48; 0,55] и была сопоставимой в обеих исследуемых группах. Достоверных отличий внутри групп относительно «до лечения» и между группами изначально и на всех сроках наблюдения получено не было. Отмечена некоторая тенденция к снижению некорригированной остроты зрения в обеих исследуемых группах. Обеих исследуемых группах была достаточно высокая корригированная острота зрения. У пациентов ИГ1 были незначительные колебания остроты зрения в период наблюдения. У пациентов ИГ2 корригированная острота зрения начала достоверно снижаться с 6 месяца наблюдения и к 1 году наблюдения составила 0,72 (исходно 0,79). Мы провели анализ адаптационных способностей макулы на основе фотостресс – теста, который проводили также в сроки до лечения, через 2 недели, 1 – 3 – 6 месяцев и 1 год после лечения в обеих группах. Значение фотостресс-теста группы нормы (n = 20 человек, 40 глаз) был 39,6 [39,4; 39,8] секунды, что достоверно меньше, чем в исследуемых группах. Так в ИГ1 исходно показатель составил 55,9 [53,9; 57,8] секунд, через 2 недели после лазерного вмешательства увеличился почти в 2 раза – 114,1 [109,8; 118,4] секунд, к концу наблюдения пришел к исходному значению – 57,5 [55,9; 59,0] секунд. В ИГ2 результат фотостресс-теста составил 57,6 [55,2; 59,9] секунд, без существенных колебаний в период наблюдения в итоге составил 59,6 [57,6; 61,6] секунд. В результате установлено, что в ИГ1 уже через 2 недели после лазерной коагуляции сетчатки происходит достоверное снижение адаптационных способностей макулы к высоким освещением. К 3 месяцу идет постепенное восстановление, а к 6 месяцу происходит почти полное восстановление адаптационных возможностей до исходного уровня. В ИГ2 адаптационные возможности существенно не изменяются на протяжении всего срока наблюдения.



При проведении корреляционного анализа выявлена слабая прямая связь между количеством коагулятов и фототестом через 2 недели в ИГ1 ( $r_s = 0,281, = 0,002$ ), то есть чем больше коагулятов, тем ниже адаптационные способности макулы.

Следовательно, лазерная коагуляция сетчатки у больных непролиферативной ДР, проведенная на ранних сроках по показаниям, достоверно снижает адаптационные возможности макулы в ранние сроки с последующим постепенным восстановлением до исходного уровня к 6 месяцу, при стабилизации зрительных функций. Полученные данные свидетельствуют о кратковременных функциональных изменениях в макулярной области.

При проведении электрофизиологических исследований мы отметили следующие изменения: в обеих исследуемых группах имели достоверно более низкие показатели амплитуды а-волны общей ЭРГ, а- и в-волн на белый и красный светодиод, ПЭЧС и лабильности зрительного нерва в сравнении с группой нормы. Показатели амплитуды в-волны общей ЭРГ были ниже этого показателя в группе нормы (особенно в ИГ1), но не вышли за пределы достоверности между исследуемыми группами. Полученные данные о снижении амплитуды в-волны у больных с ДР соответствуют результатам проведенным ранее исследованиям, согласно которым даже без клинических проявлений ДР наступает нарушение биоэлектрической активности внутренних слоев сетчатки (снижение амплитуды в-волны макулярной ЭРГ на красный и синий стимулы, снижение индекса осцилляторных потенциалов) и замедление генерации и/или передачи импульсов. Все эти изменения свидетельствуют о развитии ранних нейродегенеративных процессов в разных слоях сетчатки [58].

При наблюдении в динамике в исследуемых группах на разных сроках наблюдения мы получили следующие результаты.

Амплитуда а-волны общей ЭРГ существенно не изменяется в ИГ1. В ИГ2 происходит ее достоверное повышение к 3 месяцу, сохраняясь на таком уровне до конца наблюдения.

Амплитуда в-волны общей ЭРГ снижается через 2 недели после лазерного лечения в ИГ1, затем несколько повышается, но не достигает

Исходного уровня. Амплитуда в-волны в ИГ2 достоверно повышается в сроки 2 недели – 3месяца, затем возвращается к исходным значениям.



Следует отметить, что динамика показателей а- и в-волн общей ЭРГ в ИГ1 на фоне лазерного лечения объяснима действием лазерного излучения на сетчатку. Динамика же этих показателей в ИГ2 возможно объясняется использованием фенофибрата (43% пациентов его принимают) и компенсацией общего состояния.

Амплитуда а-волны на белый светодиод в ИГ1 достоверно снижается на сроке 1 и 6 месяцев после лазерного лечения, а к 1 году возвращается к исходным значениям. В ИГ2 а-волна не меняется на всем сроке наблюдения.

Амплитуда в-волны на белый светодиод снижается в ИГ1 через 2 недели, 1 и 6 месяцев после лечения и не восстанавливается к 1 году до исходных значений. Амплитуда в-волны в ИГ2 незначительно колеблется на всем сроке наблюдения.

Амплитуда в-волны на красный светодиод достоверно снижается в ИГ1 после лазерного лечения уже спустя 2 недели, и это снижение сохраняется до 6 месяца наблюдения и повышается к 1 году наблюдения. В то время как в ИГ2 происходят только незначительные колебания за период наблюдения.

При определении взаимосвязи между количеством коагулятов и амплитудой в-волны белого светодиода выявлена обратная связь слабой силы на сроках 2 недели и 1 месяц в ИГ1:  $r_s = -0,193$ ,  $p = 0,038$  и  $r_s = -0,290$ ,  $p = 0,002$  соответственно, то есть чем больше коагулятов, тем ниже в-волна.

Показатели латентности исследуемых групп изначально достоверно больше показателей латентности группы нормы по всем видам ЭРГ, что может говорить о нарушении электрогенеза уже на начальных стадиях диабетической ретинопатии [58].

Мы исследовали латентность основных волн общей ЭРГ и на светодиодах на разных сроках в обеих исследуемых группах. На начало исследования различий между группами не было выявлено. Через 2 недели после лазерной коагуляции сетчатки в ИГ1 отмечено достоверное увеличение латентности а- и в-волн общей ЭРГ, которое сохранилось на весь период наблюдения, т.е. до 1 года. В контрольной же группе, где не было проведено лазерное лечение, существенных изменений латентности не происходило.

Аналогичные результаты получены в показателях латентности а- и в-волн ЭРГ на белый и красный светодиоды.



Достоверных отличий в показателях ПЭЧС и ЛЗН как между группами изначально, так и в процессе динамического наблюдения нами не получено.

Таким образом, небольшое по объему (500-600 коагулятов) лазерное вмешательство на сетчатке вызывает нарушение биоэлектрической ее активности и замедление генерации и/или передачи импульсов.

Мы проводили исследование мезопической компьютерной периметрии обеих группах. Количество точек с нормальной световой чувствительностью достоверно меньше в исследуемых группах изначально, чем в группе нормы.

Количество скотом I, II и III класса также больше в исследуемых группах, чем в группе нормы.

За период наблюдения отличий внутри групп по количеству точек с нормальной световой чувствительностью относительно «до лечения» не было выявлено. Из чего можно сделать вывод, что проведенное лазерное лечение в объеме 500-600 коагулятов не влияет на количество точек поля зрения с нормальной световой чувствительностью.

Анализ количества скотом показал достоверное увеличение скотом I, II и III класса в ИГ1 через 2 недели после проведенного лазерного лечения и в дальнейшем количество их снижалось и к 3 месяцам пришло к исходному уровню – до лечения. В группе контроля (ИГ2) количество скотом I, II и III класса незначительно изменялось на протяжении всего срока наблюдения. Таким образом, лазерная коагуляция сетчатки в небольших объемах вызывает транзиторное функциональное нарушение в сетчатке.

Мы провели исследование морфометрических показателей сетчатки в разных секторах макулярной карты по ОКТ совместно с к.м.н. Авдеевой О.Н.

В фовеа установлено достоверное увеличение толщины сетчатки в ИГ2 через 3 месяца, 6 месяцев и через 1 год наблюдения. В ИГ1 идет достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа после лазерного лечения уже через 1 месяц, но к 1 году наблюдения возвращается к исходным значениям.

Мы отметили достоверное увеличение толщины сетчатки в фовеа в ИГ2 через 3-6 месяцев и 1 год наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют прогрессировании диабетических изменений в



сетчатке, в частности в фовеолярной зоне, что коррелирует со снижением корригированной остроты зрения в данной группе.

ИГ2 выявлена обратная связь между остротой зрения с коррекцией и толщиной сетчатки в фовеа на сроках 2 недели, 1 – 6 месяцев ( $r_s = -0,212, p = 0,05$ ;  $r_s = -0,259, p = 0,016$ ;  $r_s = -0,293, p = 0,006$ ;  $r_s = -0,283, p = 0,008$ ), а через 1 год между остротой зрения без коррекции и с коррекцией ( $r_s = -0,237 - 0,247, p = 0,022 - 0,028$ ), то есть чем больше толщина сетчатки в фовеа, тем ниже острота зрения. парафовеа группы достоверно отличались между собой толщиной сетчатки - сверху, снизу и с височной стороны (в ИГ1 толщина нейросенсорной сетчатки в этих зонах была больше). В динамике происходит уменьшение толщины сетчатки на сроке 2 недели в ИГ1 после лазерной коагуляции почти во всех точках измерения, за исключением носовой стороны, где уменьшение начинается через 1 месяц, и продолжается вплоть до 6 месяца, со стабилизацией к 1 году. В группе контроля (ИГ2) происходит достоверное повышение толщины сетчатки в парафовеа снизу уже через 1 месяц, парафовеа сверху, снизу, с височной и носовых сторон к 3 месяцу наблюдения и сохраняется до 6 месяцев наблюдения парафовеа сверху и снизу, а к 1 году наблюдения – парафовеа с височной стороны. Области перифовеа исследуемые группы также отличались между собой толщиной сетчатки (толщина нейросенсорной сетчатки в перифовеа была больше в ИГ1). В динамике происходит достоверное уменьшение толщины сетчатки уже через 2 недели после лазерного лечения в ИГ1 и продолжается снижение до 6 месяца наблюдения, к 1 году наступает стабилизация показателей. В ИГ2 достоверно увеличивается толщина сетчатки через 2 недели перифовеа сверху, через 1 месяц перифовеа снизу и с височной стороны. Увеличение толщины нейросенсорной сетчатки сохраняется во всех этих зонах перифовеа до 6 месяцев, а перифовеа снизу и с височной стороны до 1 года наблюдения.

Более раннее увеличение толщины сетчатки перифовеа связано с тем, что эти зоны ближе расположены к основным сосудистым аркадам и больше подвержены отеку. В то время как лазерное вмешательство позволяет активизировать процесс резорбции жидкости. Лазерное воздействие на сетчатку способствует уменьшению толщины сетчатки уже в ранние сроки после лечения, в дальнейшем эффект нарастает к 6 месяцу и стабилизируется в дальнейшем к 1 году.



Проведен анализ лазерхирургического лечения. Это пациенты, отнесенные к ПГ1 (28 человек, 56 глаз – 48,3%), которым была проведена лазерная коагуляция сетчатки на фоне приема фенофибрат (145 мг/сут) в течение 1 года и ПГ2 (30 человек, 60 глаз – 51,7%), которым только была проведена лазерная коагуляция сетчатки.

Эти две подгруппы были сопоставимы по полу, стажу сахарного диабета, времени развития ДР, глюкозе крови, гликированному гемоглобину в начале исследования, курению, социальному статусу и количеству коагулятов.

ПГ1 после лазерного лечения на фоне приема фенофибрат весь период наблюдения сохранялась достаточно высокая острота зрения, в группе только лазерного лечения острота зрения постепенно снижается и 1 году становится достоверно ниже исходного значения. Это позволяет сделать вывод, что применение фенофибра, несмотря на негативное влияние лазерной коагуляции сетчатки, способствует стабилизации зрительных функций у больных с непролиферативной стадией ДР.

Мы также сравнили среднее количество микроаневризм, геморрагий и твердого экссудата в межаркадной зоне в подгруппах с лазерным лечением у пациентов принимающих фенофибрат – ПГ1 и у пациентов, не использующих данный препарат – ПГ2. В подгруппе 1, у пациентов принимающих фенофибрат, имело место более быстрое уменьшение геморрагий, микроаневризм, особенно через 1 год наблюдения, чем в подгруппе 2, где проведена только лазерная коагуляция сетчатки. Подсчет изменений за сосудистыми аркадами не производился.

ПГ1 амплитуда а-волны общей ЭРГ незначительно колеблется и достоверно повышается к 1 году наблюдения. В ПГ2 показатели амплитуды а-волны общей ЭРГ достоверно снижаются к 1 месяцу после лечения и восстанавливаются до исходных значений только к 1 году наблюдения.

Амплитуда в-волны общей ЭРГ снижается в обеих подгруппах, но на фоне фенофибрат снижение к 1 году составляет 4,3%, а в ПГ2 – 12,6% (на 13,7 против 38,8 мкВ в ПГ2), достоверны отличия между подгруппами через 1 год.

ПГ1 на фоне приема фенофибрат амплитуда а-волны ЭРГ на белый светодиод достоверно повышается к 1 году наблюдения, а в ПГ2 достоверно снижается уже через 2 недели после лечения и немного повышается далее, но не достигает исходного уровня. Амплитуда в-



волны белого светодиода в ПГ1 незначительно колеблется на всех сроках наблюдения, оставаясь на высоком уровне до 1 года, а в ПГ2 достоверно снижается уже через 2 недели после лечения и сохраняется сниженной до 1 года наблюдения. Амплитуда b-волны красного светодиода достоверно снижается в обеих подгруппах уже через 2 недели после лазерного лечения, но к 6 месяцу в ПГ1 приходит к исходным значениям и достоверно увеличивается к 1 году, а в ПГ2 остается сниженной до 1 года наблюдения.

Таким образом, при исследовании непосредственно макулярной зоны, что позволяет сделать исследование ЭРГ на светодиоды разного цвета, мы установили снижение амплитудных характеристик после лазерного лечения в обеих подгруппах, но в разной степени. Длительный (в течение 1 года) прием фенофибрат позволяет не только сохранить показатели ЭРГ почти на исходном (до лазерного вмешательства) уровне, но и повысить амплитуду b-волны красного светодиода через 1 год после лечения, а также поддерживать показатели максимальной ЭРГ на белый светодиод на высоком уровне. Это подтверждает благотворное влияние фенофибрата на функциональное состояние сетчатки у больных с непролиферативной стадией ДР.

Мы отметили, что в ПГ1 и в ПГ2 идет достоверное увеличение показателей латентности a- и b-волн общей ЭРГ уже через 2 недели и сохраняется до конца наблюдения – через 1 год. Но в ПГ2 идет увеличение латентности в большей степени, чем в ПГ1: латентность a-волны в ПГ1 увеличивается на 3,6%, в ПГ2 на 7,5%, латентность b-волны в ПГ1 увеличивается на 2,2%, в ПГ2 на 7,8%.

Мы отметили, что латентность a- и b-волн белого и красного светодиодов достоверно увеличивается уже через 2 недели после лечения в обеих подгруппах, но в ПГ2 более значительно. Так латентность a-волны белого светодиода увеличивается к 1 году в ПГ1 на 2,2%, в ПГ2 – на 6,5%, латентность b-волны белого светодиода в ПГ1 увеличивается на 1,7%, в ПГ2 – на 6,5%, а латентность красного светодиода в ПГ1 – на 2,4%, в ПГ2 – на 7,1%. Мы получили достоверные отличия латентности всех волн между подгруппами через 1 год наблюдения.

Показатели ПЭЧС и ЭЛЗН достоверно не изменяются внутри подгрупп относительно исходного уровня на протяжении всех сроков наблюдения.



Лазерная коагуляция сетчатки у больных с непролиферативной стадией ДР в ближайшие сроки вызывает снижение функционального состояния сетчатки, в частности колбочкового аппарата. Назначение фенофибратов позволяет нивелировать отрицательное воздействие ЛК на сетчатку.

Результаты исследования в отдаленном периоде.

Мы провели анализ группы пациентов, которым лазерная коагуляция сетчатки была проведена 3 года назад и которые продолжали наблюдаться в городском офтальмоэндокринологическом центре.

В исследование были включены 34 человека (68 глаз) с непролиферативной ДР с угрозой развития пролиферативной стадии [121], развившейся на фоне сахарного диабета 2 типа. Всем больным была проведена ЛК сетчатки, методика описана в главе 2.3. «Материалы и методы исследования». Коагуляция выполнена с помощью аппарата Visulas 532s (Carl Zeiss, Германия) с длиной волны 532 нм, диаметр коагулята 100 – 300, экспозицию и мощность подбирали индивидуально до получения коагулята 2-3 степени по L'Esperance. В среднем было выполнено 479 [534,2; 423,8] лазерных аппликаций.

Средний возраст пациентов составил 63,1 [64,9; 61,3] года, женщины составили – 67,6% (23 человека), мужчины – 32,4% (11 человек). Уровень гликированного гемоглобина составил до лечения 8,53 [9,02; 7,98]%, через 3 года – 8,08 [8,30; 7,89]%, достоверных отличий не выявлено.

Нами установлено достоверное снижение некорригированной (с 0,61 до 0,52) и корригированной остроты зрения (с 0,88 до 0,78) через 3 года после лазеркоагуляции, однако она сохранилась на достаточно высоком уровне.

Адаптационные способности макулярной зоны к высоким освещениям сохранились на том же уровне, что и до лечения и составили в среднем 55 секунд, при норме - 39,6 [39,4; 39,8] секунд.

Таким образом, через 3 года после проведенной лазеркоагуляции сетчатки в объеме 500-600 коагулятов, зрительные функции сохранились на достаточно высоком уровне и адаптационные способности макулы не ухудшились.

Мы проанализировали динамику электрофизиологических показателей сетчатки (общая и максимальная ЭРГ, локальная ЭРГ на



красный цвет, ПЭЧС) и зрительного нерва (ЭЛЗН) до лечения и через 3 года.

Нами отмечено достоверное снижение амплитуды b-волны общей ЭРГ и b-волны на светодиод белого цвета через 3 года после лазеркоагуляции, то есть в большей степени повреждаются средние слои сетчатки, клетки Мюллера. Достоверно увеличилась латентность a- и b-волн общей ЭРГ, а также латентность b-волн на светодиод белого и красного цвета через 3 года после лазеркоагуляции.

Таким образом, сохраняется нарушение биоэлектрической активности сетчатки и замедление генерации и/или передачи импульсов и в отдаленном периоде после лазерной коагуляции сетчатки.

Мы отметили улучшение показателей порога электрической чувствительности сетчатки и лабильности зрительного нерва через 3 года, что возможно связано с улучшением метаболических процессов во внутренних слоях сетчатки и зрительном нерве на фоне лечения и компенсации общего состояния.

Часть пациентов, а именно 47,0 % продолжали принимать фенофибрат 145 мг в сутки. Мы разделили всех пациентов на две подгруппы: ПГ1а – принимающие фенофибрат – 16 человек (32 глаза) и ПГ2а – не принимающие данный препарат – 18 человек (36 глаз). Средний возраст пациентов составил в ПГ1а – 61,6[63,7; 59,5] лет, в ПГ2а – 64,4[67,1; 61,7] года. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и степени компенсации сахарного диабета в начале исследования. Через 3 года в ПГ1а наметилась тенденция к снижению уровня гликированного гемоглобина (с 8,67 до 7,75%), а в ПГ2а значения практически не изменились (8,41-8,35%). Среднее количество коагулятов в ПГ1а составило 502 [595; 409], в ПГ2а – 459 [522; 396].

Пациенты ПГ1а изначально имели более высокую некорригированную (0,72) и корригированную остроту зрения (0,93), через 3 года она несколько снизилась (до 0,67 и 0,87 соответственно), но осталась на высоком уровне. В ПГ2а снижение зрения оказалось более значимым, особенно показатель корригированной остроты зрения (с 0,84 до 0,7).

Изначально в ПГ1а показатели адаптационных способностей макулы были ниже, чем в ПГ2а, однако через 3 года в ПГ1а показатели улучшаются (с до 51 секунды), в ПГ2а несколько ухудшаются (с 52 до 55 секунд).



Таким образом, назначение фенофибрата при проведении лазерной коагуляции сетчатки у больных с непролиферативной стадией ДР способствует стабилизации остроты зрения и повышению адаптационных способностей макулярной зоны в отдаленном периоде.

Исследуемые подгруппы на начало лечения были сопоставимы по амплитудным показателям общей и локальной ЭРГ. В динамике через 3 года достоверно снижается амплитуда b-волны общей ЭРГ в обеих подгруппах. В ПГ1а амплитуда других волн существенно не изменяется. В ПГ2а происходит снижение амплитуды a- и b- волн на белый светодиод.

В обеих подгруппах через 3 года достоверно увеличивается латентность a- и b-волн общей ЭРГ, только в первой подгруппе латентность a-волны увеличивается на 4,0%, во второй подгруппе – на 8,2%, латентность b-волны соответственно на 1,6% и 3,7%. Различия по остальным волнам были менее значимыми.

Мы отметили улучшение показателей порога электрической чувствительности сетчатки и лабильности зрительного нерва в обеих подгруппах через 3 года после лазеркоагуляции: в первой подгруппе ПЭЧС снизился на 17,5%, а ЭЛЗН повысилась на 5,2%; во второй – на 6,6%, и 2,9% соответственно.

Таким образом, прием фенофибрата позволяет уменьшить негативное влияние лазерной коагуляции на сетчатку.



## ВЫВОДЫ

Лазерная коагуляция сетчатки в объеме 500-600 коагулятов у больных с непролиферативной стадией ДР способствует улучшению клинической картины ретинопатии и стабилизации остроты зрения в течение 6 месяцев – 1 года. Вместе с тем, она вызывает снижение адаптационных способностей макулы, увеличение скотом I-III класса, снижение амплитуды а- и в- волн общей ЭРГ и на белый и красный светодиоды с восстановлением 6 месяцу, увеличению латентности а- и в-волн общей ЭРГ и на белый и красный светодиоды с сохранением показателей до 1 года.

У больных непролиферативной стадией ДР без ДМО имеет место достоверное увеличение толщины сетчатки по данным ОКТ в пара- и перифовеолярной области. После ЛК сетчатки происходит постепенное уменьшение толщины сетчатки в парафовеа и перифовеа со 2 недели, а в фовеа с месяца, со стабилизацией эффекта к 1 году.

Назначение фенофибрата больным с непролиферативной стадией ДР способствует стабилизации зрительных функций, предупреждению и нивелированию негативного влияния лазерной коагуляции на функциональное состояние сетчатки, что подтверждается стабилизацией и улучшением электрофизиологических показателей в течение 1 года наблюдения.

Через 3 года после ЛК больных непролиферативной стадией ДР установлено улучшение показателей ПЭЧС и ЭЛЗН; незначительное снижение остроты зрения, амплитуды и латентности ЭРГ; вместе с тем, у пациентов, принимавших фенофибрат процент снижения указанных показателей в 2 раза меньше.

Для сохранения высоких клинико-функциональных показателей глаза у больных непролиферативной стадией ДР целесообразно проведение ЛК сетчатки в объеме 500-600 аппликаций на фоне приема фенофибрата.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для стабилизации клинико-функциональных показателей глаза у больных с непролиферативной стадией ДР без макулярного отека рекомендована ЛК в объеме 500-600 коагулятов.

С целью нивелирования или предупреждения негативного влияния ЛК на функциональное состояние сетчатки рекомендовано назначение фенофибрата за 2 месяца до и 10 месяцев после лазерного лечения.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, Д.А. Оптическая когерентная томография в офтальмологии / Д.А. Аверьянов, С.А. Алпатов, В.В. Букина [и др.]; под ред. А.Г. Щуко, В.В. Малышева. – Иркутск : ЦОП БИБММ ИГУ, 2005. – 112 с.
2. Автоматический статический периметр «Периком» в клинической практике офтальмолога : метод. рек. / Б.И. Вагин, П.П. Бакшинский, О.И. Баурина [и др.]. – Москва, 1998. – 29 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва, 2013. – Вып.6. – 118 с.
4. Аракелян, М.А. Локальная и мультифокальная электроретинография в диагностике диабетической ретинопатии / М.А. Аракелян, Н.Б. Мансурина, А.М. Шамшинова // Вестник офтальмологии. – 2009. – №1. – С. 36-39.
5. Аракелян, М.А. Электроретинограмма на длительный стимул при диабетической ретинопатии / М.А. Аракелян, Н.Б. Мансурина, Э.В. Калеева, А.М. Шамшинова // Съезд офтальмологов России, 9-й: Тез. докл. - Москва, 2010. - 501с.
6. Арбеньева, Н.С. Опыт применения микронизированного фенофибрата при непролиферативной диабетической ретинопатии / Н.С. Арбеньева, В.В. Патрина, Г.В. Братко [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т.9 - № 4. – С.11-14.
7. Астахов, Ю.С. Диабетологические центры – новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией / Ю.С. Астахов, Ф.Е. Шадричев // Клиническая офтальмология. – 2001. – №4. – С. 148-153.
8. Астахов, Ю.С. Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии(обзорданных литературы) / Ю.С. Астахов, А.В. Лисичкина, Ф.Е. Шадричев // Клиническая офтальмология. – 2003. – №3. – С. 96-100.
9. Астахов, Ю.С. Диабетическая ретинопатия / Ю.С. Астахов, Ф.Е. Шадричев, А.Б. Лисочкина // Клинические рекомендации «Офтальмология». – Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2007. – С. 139-163.



10. Астахов, Ю.С. Влияние интравитреального введения «Кеналога» и «Авастина» на течение диабетического макулярного отека / Ю.С. Астахов, Ф.Е. Шадричев, Н.Н. Григорьева [и др.] // Микролекции, тезисы докладов, стенограммы дискуссий 3 Всероссийского семинара - круглого стола «Макула-2006» / под общ. ред. Ю.А. Иванишко. – Ростов-на-Дону, 2008. – С. 345-347.
11. Астахов, Ю.С. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека / Ю.С. Астахов, Ф.Е. Шадричев, М.И. Красавина [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 59-69.
12. Балаболкин, М.И. Возможности лечения сахарного диабета 2 типа на современном этапе / М.И. Балаболкин, В.М. Клебанова, В.М. Кремлинская // Русский мед. журн. – 2002. – № 11. – С. 496-502.
13. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений : руководство для врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремлинская. – Москва : Медицина, 2005. – 511 с.
14. Балашева, Л.М. Антитела к коллагену 2 и 4 типов, фактор некроза опухоли альфа и циркулирующие иммунные комплексы в слезе и сыворотке крови у больных с различными стадиями диабетической ангиоретинопатии / Л.М. Балашева, Н.С. Зайцева, Л.Е. Теплинская [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2000. – №3. – С. 31-34.
15. Балашевич, Л.И. Методы исследования поля зрения : учебное пособие / Л.И. Балашевич. – Санкт-Петербург : Издат. дом СПбМАПО, 2004. – 54 с.
16. Балашевич, Л.И. Диабетическая офтальмопатия / Л.И. Балашевич, А.С. Измайлов. – Санкт-Петербург : Человек, 2012. – 396 с.
17. Бальжинимаев, Э.Б. Диабетическая ретинопатия (обзор литературы) / Э.Б. Бальжинимаев, Г.Ф. Жигаев, М.П. Рябов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №6 (88). – С.130-134.
18. Бардеева, Ю.Н. Результаты исследования ACCORD EYE открывают новые горизонты в борьбе с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2 типа / Ю.Н. Бардеева // Офтальмология. – 2011. – Т.8, №1. – С. 64.
19. Басинская, Л.А. Комплексный метод лечения диабетической ретинопатии / Л.А. Басинская // Клиническая офтальмология. – 2006. – № 3. – С. 95-97.
20. Батищева, Ю.С. Соотношение результатов мультифокальной электроретинографии и оптической когерентной томографии в диагностике диабетического макулярного отека /



Ю.С.Батищева, Т.Г. Каменских, И.О. Колбнев // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – Саратов, 2014. – Т.4. - № 11. – С.1310-1312.

21. Белая, Ж.Е. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете / Ж.Е. Белая, О.М. Смирнова, И.И. Дедов // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 2. – С. 28-37.

22. Бикбов, М.М. Влияние антиангиогенной терапии на диабетический макулярный отек / М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, Р.М. Зайнуллин [и др.] // 8 Российский общенациональный офтальмологический форум 2015 : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2015. – Т.1. – С. 201-205.

23. Возженников, А.Ю. Организация работы лазерного центра по устранению обратимой слепоты больным сахарным диабетом / А.Ю. Возженников, И.В. Ковеленова, Т.А. Мидленко // VIII Съезд офтальмологов России : тез. докл. – Москва, 2005. – С. 381.

24. Воробьева, И.В. К вопросу о предупреждении развития диабетической ретинопатии / И.В. Воробьева // VIII Съезд офтальмологов России : тез. докл. – Москва, 2005. – С. 382.

25. Воробьева, И.В. Основные механизмы патогенеза диабетической ретинопатии (обзор литературы) / И.В. Воробьева, М.Ю. Репкина // Сборник научных трудов «7 Всероссийская школа офтальмологов». – Москва, 2008. – С. 232-240.

26. Воробьева, И.В. Оптическая когерентная томография: новый метод диагностики диабетической ретинопатии / И.В. Воробьева, С.А. Кочергин, Е.А. Нешкова [и др.] // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2012. – №3. – С. 46-49.

27. Воробьева, И.В. Практические рекомендации о наблюдении больных с диабетической ретинопатией / И.В. Воробьева, М.Ю. Репкина // Русский мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 24. – С. 1591-1595.

28. Воробьева, И.В. 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.

29. Всемирное руководство по сахарному диабету 2-го типа // Международный эндокринологический журн. – 2005. – №2. – С. 23-35.

30. Гайдаев, Ю.О. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / Ю.О. Гайдаев // Международный эндокринологический журн. – 2006. – № 2. – С. 9-14.



31. Галоян, Н.С. Оптическая когерентная томография в определении эффективности лечения диабетического макулярного отека / Н.С. Галоян, Э.Э. Казарян, В.К. Сургуч [и др.] // Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра : науч.-практ. конф. – Москва, 2009. – С. 169-171.
32. Гацу, М.В. Комплексная система функционально сберегающих лазерхирургических технологий лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Гацу. – Санкт-Петербург, 2008. – 50 с.
33. Герасименко, В.П. Роль цитокинов и аутоиммунных реакций в развитии пролиферации при диабетической ретинопатии : дис. ... канд. мед. наук / В.П. Герасименко. – Москва, 1999. – 115 с.
34. Глазные проявления диабета / под ред. Л.И. Балашевича. – Санкт-Петербург : Изд. дом СПбМАПО, 2004. – 382 с.
35. Гостева, К.Е. Результаты мониторинга рубцова радужной оболочки после переднекамерного введения луцентиса при неоваскулярной глаукоме диабетического генеза / К.Е. Гостева, С.Л. Кузнецов // 6 Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2013. – Т. 2. – С. 396-398.
36. Дашенко, К.Н. Адаптационные способности макулы в ближайшие сроки после лазерной коагуляции сетчатки у больных непролиферативной диабетической ретинопатией при 2 типе сахарного диабета / К.Н. Дашенко, В.Ф. Экгардт, Е.В. Троицкова // Вестн. СМУС 74. – 2014. – Спец. вып. №1 (5). – С. 16-18.
37. Дашенко, К.Н. Морфометрические показатели сетчатки в ближайшие сроки после лазеркоагуляции у больных непролиферативной диабетической ретинопатией при 2 типе сахарного диабета / К.Н. Дашенко, В.Ф. Экгардт, О.Н. Авдеева [и др.] // Вестн. СМУС 74. – 2014. – Спец. вып. №1 (5). – С. 14-16.
38. Дашенко, К.Н. Зрительные функции в отдаленные сроки после лазерной коагуляции сетчатки у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / К.Н. Дашенко, Е.П. Рышкова, М.М. Баймакова // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2014. – № 12 (173). – С. 113-115.
39. Дашенко, К.Н. Динамика электрофизиологических показателей глаза и влияние фенофибрата на них в ближайшие сроки после лазеркоагуляции сетчатки у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / К.Н. Дашенко, В.Ф. Экгардт // Точка зрения. Восток-Запад. – 2015. – Вып. 1. – С. 140-142.



40. Дашенко, К.Н. Изменения в электрофизиологических показателях сетчатки под воздействием лазерной коагуляции и их коррекция фенофибратами у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / К.Н. Дашенко, В.Ф. Экгардт, Е.В. Троицкова // 7 Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии: материалы. – Екатеринбург, 2015. – С. 88-90.
41. Дашенко К.Н. Динамика функциональных показателей глаза и влияние фенофибрата на них в ближайшие и отдаленные сроки после лазеркоагуляции сетчатки у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / К.Н. Дашенко // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2015. – № 12 (187). – С. 56-59.
42. Дедов, И.И. Введение в диабетологию / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – Москва : Берг, 1998. – 200 с.
43. Дедов, И.И. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.В. Кочемасова [и др.] // Рос. физиологический журн. им. Сеченова И.М. – 2001. – Т.87, №8. – С. 1073-1084.
44. Дедов, И.И. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, №12. – С. 5-8.
45. Дедов, И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2013. – №3. – С. 4-10.
46. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7 выпуск) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, №15. – С. 1-112.
47. Дедов, И.И. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов [и др.] // Сахарный диабет. Нормативные документы. – 2015. – №1. – С. 5-23.
48. Демидова, Т.Ю. Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему / Т.Ю. Демидова // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, №6. – С. 53-59.
49. Демидова, Т.Ю. Современные возможности терапии диабетической ретинопатии / Т.Ю. Демидова, Ю.А. Трахтенберг // Сахарный диабет. – 2014. – №3. – Р. 122-128.
50. Жабоедов, Г.Д. Содержание Т-лимфоцитов и экспрессия интрацеллюлярной молекулы адгезии ICAM-1 в сетчатке и хориоидее



- глаза при диабетической ретинопатии / Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, М.В. Сидорова // Вестн. офтальмологии. – 2001. – №5. – С. 41-43.
51. Звездин, Ю.Н. Фенофибрат в лечении непролиферативной стадии диабетической ретинопатии / Ю.Н. Звездин, В.Ф. Экгардт, А.И. Скребков // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2012. – №12 (148). – С. 58-60.
52. Зольникова, И.В. Макулярная электроретинограмма, световая чувствительность и оптическая когерентная томография при пигментном ретините с атрофической макулопатией и кистозным макулярным отеком / И.В. Зольникова, О.Н. Деменкова, Е.В. Рогатина [и др.] // 8 Российский общенациональный офтальмологический форум 2015 : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2015. – Т.1. – С. 211-220.
53. Зуева, М.В. Фундаментальная офтальмология: роль электрофизиологических исследований / М.В. Зуева // Вестн. офтальмологии. – Москва, 2014. – Т. 130, № 6. – С. 30-31.
54. Иванишко, Ю.А. Новая классификация диабетических макулопатий, адаптированная к проблематике их лазерного лечения / Ю.А. Иванишко // Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии, 2-я : материалы конф. – Екатеринбург, 2001. – С. 174-175.
55. Измайлов, А.С. Клиническая классификация диабетической макулопатии / А.С. Измайлов, Л.И. Балашевич // Современные технологии лечения витероретинальной патологии : сб. науч. ст. – Москва, 2002. – С. 123-127.
56. Измайлов, А.С. Диабетическая ретинопатия и макулярный отёк (диагностика и лазерное лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Измайлов. – Санкт-Петербург, 2004. – 46 с.
57. Ильков, Л.Н. О классификации диабетических изменений глазного дна / Л.Н. Ильков // Офтальмологический журн. – 1981. – №6. – С. 372-374.
58. Казарян, А.А. Структурно – функциональная характеристика макулярной зоны сетчатки у больных сахарным диабетом 1-го и 1-го типов без диабетической ретинопатии / А.А. Казарян, Т.Р. Овсепян, М.М. Шишкин // Клиническая практика. – Москва, 2014. – № 2 (18). – С.4-10.
59. Касаткина, Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков / Э.П. Касаткина – Москва : Медицина, 1996. – 240 с.



60. Кацнельсон, Л.А. Клинические формы диабетической ретинопатии / Л.А. Кацнельсон // Вестн. офтальмологии. – 1979. – №6. – С. 43-47.
61. Кацнельсон, Л.А. Сосудистые заболевания глаза / Л.А. Кацнельсон, Т.И. Форофонова, А.Я. Бунин. – Москва : Медицина, 1990. – 272 с.
62. Коненков, В.И. Ассоциации вариантов гена факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL1bЯ, IL4, IL10, TNFα) с сахарным диабетом 2 типа у женщин / В.И. Коненков, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2010. – №3. – 4-10.
63. Коненков, В.И. Анти-VEGF препараты в лечении диабетического макулярного отека / В.И. Коненков, В.В. Климонтов, В.В. Черных [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 78-84.
64. Кузьмин, А.Г. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А.Г. Кузьмин, Д.В. Липатов, О.М. Смирнова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2009. – № 3. – С. 53-57.
65. Куликов, В.П. Потребность в двигательной активности / В.П. Куликов, В.И. Киселев. – Новосибирск : Наука, 1998. – 150 с.
66. Липатов, А.В. Оценка эффективности терапии препаратом Ганфорт у пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой при сахарном диабете / А.В. Липатов, Т.А. Чистяков, А.Г. Кузьмин [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2014. – Т. 130, №3. – С. 45-46.
67. Липатов, Д.В. Отдаленные результаты офтальмохирургических вмешательств у пациентов с сахарным диабетом / Д.В. Липатов, Т.А. Чистяков, А.А. Толкачева [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – 69-73.
68. Липатов, Д.В. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации / Д.В. Липатов, В.К. Александрова, Д.С. Атарщиков // Сахарный диабет. – 2014. – №1. – С. 4-7.
69. Лумбросо, Б. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома) : практ. рук. / Б. Лумбросо, М. Рисполи; пер. с англ. К.С. Турко. – Москва: Бином: Изд-во Панфилова, 2014. – 202 с.
70. Лысенко, В.С. Современные представления о патогенезе препролиферативной диабетической ретинопатии / В.С. Лысенко // Вестник РАМН. – 2003. – №5. – С. 44-47.
71. Майоров, А.Ю. Конгресс IDF-2011: представлен новый алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2 типа / А.Ю. Майоров



- // Эффективная фармакотерапия : медфорум. – Москва, 2012. – № 45. – С. 2-4.
72. Майоров, А.Ю. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета / А.Ю. Майоров, О.Г. Мельникова, Ю.И. Филиппов // Медицинский совет. – 2013. – №1-2. – С. 90-97.
73. Малышев, А.В. Оценка состояния центральной зоны сетчатки при оперативном лечении эпилетинальной мембраны / А.В. Малышев, З.Ж. Аль-Рашид, С.В. Янченко [и др.] // 6 Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2013. – Т.1. – С. 44-47.
74. Мальцев, Э.В. Диабетическая ретинопатия : механизмы развития / Э.В. Мальцев, С.С. Родин, С.Н. Черняева // Офтальмологический журн. – 2003. – № 2. – С. 82-88.
75. Мансурина, Н.Б. Биоэлектрическая активность сетчатки при диабетической макулопатии / Н.Б. Мансурина, М.А. Аракелян, А.М. Шамшинова // Актуальные проблемы офтальмологии : сб. ст. IV Всерос. науч. конф. молодых ученых. – Москва, 2008. – С. 165-168.
76. Маслова, О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О.В. Маслова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2011. – №3. – С. 6-11.
77. Миленькая, Т.М. Диабетическая ретинопатия, диагностика, лечение / Т.М. Миленькая, В.С. Терентьев, Л.Н. Щербачева // Русский мед. журн. – 1998. – №12. – С. 791-796.
78. Миленькая, Т.М. Трайкор (фенофибрат) – новый подход в лечении диабетической ретинопатии / Т.М. Миленькая // Офтальмология. – Москва, 2010. – Т.7. - № 3. – С.41-45.
79. Минушкина, Л.О. Есть ли перспективы у антагонистов рецепторов эндотелина? / Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2003. – №6. – С. 51-58.
80. Мкртумян, А.М. Диабетическая ретинопатия: можно ли предотвратить слепоту? / А.М. Мкртумян, Ф.Е. Шадричев // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2014. – №5. – С. 32-41.
81. Московченко, А.А. Изучение возможностей предоперационной подготовки пациентов с СД 2 типа с диффузным макулярным отеком к выполнению панмакулярной лазеркоагуляции сетчатки / А.А. Московченко, Е.Л. Сорокин, М.В. Пшеничнов [и др.] // 6 Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2013. – Т.1. – С. 56-59.



82. Назарян, М.Г. Инвалидность вследствие диабетической ретинопатии в Российской Федерации за 2014 год / М.Г. Назарян, П.М. Арбуханова // 8 Российский общенациональный офтальмологический форум 2015 : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2015. – Т. 1. – С. 240-242.
83. Нероев, В.В. Функциональная диагностика ретинальной ишемии: I-реакция клеток Мюллера на ранних стадиях диабетической ретинопатии / В.В. Нероев, М.В. Зуева, И.В. Цапенко [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2004. – Т. 120, №5. – С. 21-24.
84. Нероев, В.В. Современные аспекты лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека / В.В. Нероев // Вестн. РАМН. – 2012. – №1. – С. 61-65.
85. Нероев, В.В. Ассоциации нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом без признаков ретинопатии / В.В. Нероев, А.А. Колчин, М.В. Зуева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – №1. – С. 20-25.
86. Нероев, В.В. Электроретинография в диагностике разных форм диабетического макулярного отека / В.В. Нероев, Н.Б. Мансурина, М.В. Зуева [и др.] // Рос. офтальмологический журн. – 2013. – Т.6, №3. – С. 54-61.
87. Нероев, В.В. Изменения функциональной активности и гемодинамики сетчатки у больных тяжелыми стадиями диабетической ретинопатии до и после лазерной коагуляции сетчатки / В.В. Нероев, М.В. Зуева, А.А. Колчин [и др.] // 6 Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2013. – Т.1. – С. 68-72.
88. Нероев, В.В. Содержание эндотелина и эритропоэтина в биологических жидкостях при различных клинических вариантах осложненной ПДР / В.В. Нероев, О.С. Слепова, О.В. Зайцева [и др.] // 8 Российский общенациональный офтальмологический форум 2015 : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2015. – Т.1. – С. 250-255.
89. Нестеров, А.П. Диабетическая ретинопатия / А.П. Нестеров // Русский мед. журн. – 2000. – №1. – С. 3-8.
90. Новикова-Билак, Т.А. Анализ эффективности лечения диабетического макулярного отека и возможности его профилактики в свете современных подходов к профилактике сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / Т.А. Новикова-Билак // 6



Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2013. – Т.1. – С. 93-98.

91. Новикова-Билак, Т.А. Медикаментозное сопровождение лазерного лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека / Т.А. Новикова-Билак // 8 Российский общенациональный офтальмологический форум 2015 : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2015. – Т.1. – 255-259.

92. Олевская, Е.А. Диабетическая макулопатия: клиника, прогноз развития, дифференцированный подход к лечению : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Олевская. – Челябинск, 2004. – 24 с.

93. Оптическая когерентная томография в офтальмологии / Д.А. Аверьянов, С.А. Алпатов, В.В. Букина [и др.]; под ред. А.Г. Щуко, В.В. Малышева. – Иркутск : ЦОП БИБММ ИГУ, 2005. – 112 с.

94. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение и профилактика) / М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, Т.М. Миленькая [и др.]. – Москва : Эндокринологический научный центр РАМН, 1995. – 108 с.

95. Офтальмология : нац. рук. / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 944 с.

96. Палеев, Н.Р. Сахарный диабет и сердце / Н.Р. Палеев, А.П. Калинин, С.Р. Мравян // Клиническая медицина. – 2005. – №8. – С. 37-42.

97. Пасечникова, Н.В. Состояние гематоретинального барьера при диабетической ретинопатии по данным флюорометрии / Н.В. Пасечникова, В.А. Науменко, А.В. Зборовская [и др.] // Офтальмологический журн. – 2008. – №5. – С. 4-7.

98. Сарыгина, О.И. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии / О.И. Сарыгина, В.В. Нероев, О.А. Левкина // Вестн. офтальмологии. – 2009. – №2. – С. 58-60.

99. Свирин, А.В. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода / А.В. Свирин, Ю.И. Кийко, Б.В. Обруч [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2009. – Т. 10, №2. – С. 50-53.

100. Сизова, М.В. Роль системных нарушений в развитии диабетического макулярного отека и основные принципы их коррекции / М.В. Сизова // Вестн. офтальмологии. – 2011. – №3. – С. 52-54.



101. Сизова, М.В. Современные подходы к комплексному лечению диабетического макулярного отека / М.В. Сизова, В.К. Сургуч // Астраханский медицинский журн. – 2011. – Т. 6, №2. – С. 43-45.
102. Скоробогатова, Е.С. Клиническое течение диабетической ретинопатии в зависимости от уровня компенсации гликемии / Е.С. Скоробогатова // Сахарный диабет и глаз : сб. науч. тр. – Москва, 2006. – С. 218-222.
103. Сорокин, Е.Л. Значение морфометрических параметров сетчатки в прогнозировании дебюта диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.Л. Сорокин, М.В. Пшеничнов // Сахарный диабет. – 2008. – №3. – С. 18-20.
104. Старкова, Н.Т. Клиническая эндокринология / Н.Т. Старкова. – Москва : Медицина, 2002. – 576 с.
105. Султанов, М.Ю. Особенности течения диабетической ретинопатии при близорукости / М.Ю. Султанов, Р.В. Гаджиев // Вестн. офтальмологии. – 1990. – №1. – С. 49-51.
106. Третьяк, Е.Б. Цитокины и их роль в патогенезе диабетической ретинопатии / Е.Б. Третьяк, О.Н. Сыроедова, О. Неухаус [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2010. – №6. – С. 53-57.
107. Черных, В.В. Особенности местного иммуновоспалительного процесса при непролиферативной диабетической ретинопатии / В.В. Черных, А.Г. Лысиков, О.О. Обухова [и др.] // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. – 2011. – Т.9, №1. – С. 164-167. – (Серия «Биология, клиническая медицина»).
108. Черных, В.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе диабетической ретинопатии и их коррекция / В.В. Черных, В.И. Братко, И.Б. Дружинин [и др.] // Аллергология и иммунология. – Москва, 2007. – Т.8. – № 3. – С.307.
109. Шадричев, Ф.Е. Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки при сахарном диабете (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге) / Ф.Е. Шадричев, Ю.С. Астахов, Н.Н. Григорьева [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т.2, №4. – С. 16-18.
110. Шадричев, Ф.Е. Почему фенофибрат может снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа? / Ф.Е. Шадричев, В.В. Рахманов, Н.Н. Григорьева [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. 3, №2. – С. 53-57.
111. Шадричев, Ф.Е. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека / Ф.Е. Шадричев, Е.Б.



Шкляр, Н.Н. Григорьева // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, №1. – С. 83-93.

112. Шадричев, Ф.Е. Применение кортикостероидов в лечении диабетического макулярного отека / Ф.Е. Шадричев, Е.Б. Шкляр, Н.Н. Григорьева // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, №2. – С. 76-88.

113. Шадричев, Ф.Е. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм / Ф.Е. Шадричев // Фарматека. – 2012. – №6. – С. 104-111.

114. Шамшинова, А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков. – Москва : Медицина, 1999. – 416 с.

115. Шамшинова, А.М. Электроретинография в офтальмологии / А.М. Шамшинова. – Москва : Медика, 2009. – 304 с.

116. Шестакова, М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники и лечения / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 1999. – №4. – С. 21-22.

117. Шишкова, Ю.А. Качество жизни при сахарном диабете / Ю.А. Шишкова, Е.В. Суркова, А.Ю. Майоров [и др.] // Врач. – 2010. – №12. – С. 22-25.

118. Шишкова, Ю.А. Качество жизни при сахарном диабете : определения понятия, современные подходы к оценке, инструменты для исследования / Ю.А. Шишкова, О.Г. Мотовилин, Е.В. Суркова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – №3. – С. 70-75.

119. Шмарина, О.В. Орган зрения у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / О.В. Шмарина, Л.В. Жарко, К.И. Туркина // IX Съезд офтальмологов России : тез. докл. – Москва, 2010. – С. 292.

120. Щуко, А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней / А.Г. Щуко, В.В. Малышева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.

121. Экгардт, В.Ф. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения диабетической ретинопатии : дис. ... д-ра мед. наук / В.Ф. Экгардт. – Челябинск, 1997. – 215 с.

Экгардт, В.Ф. Диабетическая ретинопатия. Патогенез, клиника и лечение / В.Ф. Экгардт. – Челябинск, 2001. – 100 с.

123. Экгардт, В.Ф. О комплексном подходе к лечению диабетической ретинопатии / В.Ф. Экгардт, Е.В. Троицкова, Ю.Е. Суворова, К.Н. Дашенко [и др.] // Воспалительные заболевания органа



зрения : материалы Межрегиональной науч.-практ. конф. – Челябинск : Изд-во ЮУрГУ, 2004. – С. 212-213.

124. Экгардт, В.Ф. Современные возможности в профилактике и лечении неоваскулярной глаукомы у больных диабетической ретинопатии / В.Ф. Экгардт, Е.В. Троицкова, Ю.Е. Павлова, К.Н. Дашенко [и др.] // Проблемы воспаления в офтальмологии : материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. Л.Н. Тарасовой в связи с ее 80-летием и 30-летием кафедры офтальмологии фак. последипломного и дополнительного проф. образования ЮУГМУ. – Челябинск : Издат. центр ЮУрГУ, 2013. – 133-134.

125. Экгардт, В.Ф. Функциональные и гемодинамические показатели у больных диабетической ретинопатией после лазерного лечения / В.Ф. Экгардт, Ю.Н. Звездин, К.Н. Дашенко // Проблемы воспаления в офтальмологии : материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. Л.Н. Тарасовой в связи с ее 80-летием и 30-летием кафедры офтальмологии фак. последипломного и дополнительного проф. образования ЮУГМУ. – Челябинск : Издат. центр ЮУрГУ, 2013. – С. 196-197.

126. Экгардт, В.Ф. Пространственная контрастная чувствительность у больных диабетической ретинопатией / В.Ф. Экгардт, Ю.Н. Звездин, К.Н. Дашенко // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2013. – № 4 (153). – С. 324-325.

127. Экгардт, В.Ф. Динамика морфометрических показателей сетчатки в ближайшие сроки после лазеркоагуляции у больных непролиферативной диабетической ретинопатией при 2 типе сахарного диабета / В.Ф. Экгардт, К.Н. Дашенко, О.Н. Авдеева // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2014. – № 12 (173). – С. 358-360.

128. Юлдашева, Н.М. О продолжительности жизни пациентов с тяжелыми формами пролиферативной диабетической ретинопатии после витреоретинальной хирургии / Н.М. Юлдашева, Е.Ю. Шиковная, Шишкин // 6 Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. / под ред. В.В. Нероева. – Москва, 2013. – Т.1. – С. 113-116.

129. Abbate, M. Prevention and Treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives / M. Abbate, P. Cravedi, I. Iliev [et al.] // Curr Diabetes Rev. – 2011. – Vol. 7, №3. – P. 190-200.

130. Abiko, T. Characterization of retinal leukostasis and hemodynamics in insulin resistance and diabetes: role of oxidants and



protein kinase - C activation / T. Abiko, A. Abiko, A. Clermont [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, №3. – P. 829-837.

Aiello, L.P. Vascular endothelial growth factor. 20-th century mechanisms. 21-st century therapies / L.P. Aiello, N. Ferrara, G.L. King // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1997. – Vol. 38, №9. – P. 1647-1652.

Algenstaedt, P. Microvascular alterations in diabetic mice correlate with level of hyperglycemia / P. Algenstaedt, C. Schaefer, T. Biermann [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 542-549.

133. American Diabetes Association: Standarts of medical care in diabetes-2011 // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, Suppl 1. – P. 4-88.

134. Asefzadeh, B. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy / B. Asefzadeh, B.M. Fisch, C.E. Parenteau [at al.] // Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2008. – Vol. 36, №5. – P. 455-463.

Bearse, M.A. Jr. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy / M.A. Jr. Bearse, A.J. Adams, Y. Han [atal.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2006. – Vol. 25, №5. – P. 425-448.

136. Boulq, N.G. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials / N.G.Boulq, E. Haddad, G.P. Kenny [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol.286, №10. – P. 1218-1227.

Bresnisk, G.N. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macula edema / G.N. Bresnisk // Ophthalmology. – 1983. – Vol.90, №11. – P. 1301-1317.

Bresnisk, G.N. Diabetic macula edema / G.N. Bresnisk // Ophthalmology. – 1986. – Vol.93, №7. – P. 989-997.

139. Brinkmann, R. Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and clinical results / R. Brinkmann, J. Roider, R. Birngruber // Bul. Soc. Belg. Ophthalmol. – 2006. – Vol.96, №6 – P. 822- 834.

140. Cai, J. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions / J. Cai, M. Boulton // Eye. – 2002. – Vol.16, № 3. – P. 242-260.

141. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2003. – Reved. Atlanta (GA) : U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2004. – 12 p.

142. Chang, S.L. Relationship between IRMA and diabetic neovascularization / S.L. Chang, C. Leonard-Martin, S.S. Feeman // Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci. – 1995. – Vol.36, №4. – P. S483.



143. Chen, H. The photopic negative response of flash ERG in nonproliferative diabetic retinopathy / H. Chen, M. Zhang, S. Huang [et al.] // *Documenta Ophthalmologica*. – 2008. – Vol. 117, №2. – P. 129-135.
144. Chew, E.Y. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes / E.Y. Chew, W.T. Ambrosius, M.D. Davis [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363, №3. – P. 233-244.
- Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98, №5 (Suppl). – P. 807-812.
146. Conway, B.N. Prediction of proliferative diabetic retinopathy with hemoglobin level / B.N. Conway, R.G. Miller, R. Klein [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127. – P. 1494-1499.
147. Csaky, K. G. Retinal microaneurysm counting has been suggested as an appropriate marker of retinopathy progression / K.G. Csaky, E.A. Richman, F.L. Ferris // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – V.49. – P.479-489.
148. Cunha-Vaz, J.G. Clinical characterization of diabetic macular edema / J.G. Cunha-Vaz // *Ophthalmol. Intern.* – 2007. – Vol.1, № 4. – P. 99-100.
149. Diabetes Atlas Committee. Diabetes Atlas. – 6-d edition. – International Diabetes Federation. Brussels, 2013. – 162p.
150. Ding, J. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema / J. Ding, T.Y. Wong // *Curr. Diab. Rep.* – 2012. – Vol.12, №4. – P. 346-354.
151. Do, D.V. Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1C / D.V. Do, S.M. Shah, J.U. Sung [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139, №4. – P. 620-623.
152. Dodson, P.M. Management of diabetic retinopathy: could lipidlowering be a worthwhile treatment modality? / P.M. Dodson // *Eye*. – 2009. – Vol.23, №5. – P. 997-1003.
153. Dorin, G. Subthreshold and micropulse diod laser photocoagulation / G. Dorin // *Semin. in Ophthalmol.* – 2003. – Vol.18, №3. – P. 147-153.
154. Duckworth, W. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Motitz [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360, №2. – P. 129-139.
155. Dunstan, D.W. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study /



- D.W. Dunstan, P.Z. Zimmet, T.A. Welborn [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25. – P. 829-834. Electroretinogram changes with scotopic stimuli in retinas of diabetic patients with and without retinopathy / M.K. Kim, J.A. Mocko, D.E. Olson, P. Pardue, C.S. Barnes // *The Association for Research in Vision and Ophthalmology: Abstracts*. – Fort Lauderdale, USA, 2010. – 4685. – D. 960.
157. Engerman, R.L. Pathogenesis of diabetic retinopathy / R.L. Engerman // *Diabetes*. – 1989. – Vol.38, №10. – P. 1203-1206.
158. Farahvash, M.S. Multifocal electroretinogram in clinically significant diabetic macular edema / M.S. Farahvash, S. Mohammadzadeh // *Arch. Iran. Med.* – 2006. – Vol. 9, №3. – P. 261-265.
159. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98, №5 (Suppl). – P. 834-840.
160. Fong, D.S. Retinopathy in diabetes / D.S. Fong, L. Aiello, T.W. Gardner [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27. – P. 84-89.
161. Frank, R.N. Diabetic retinopathy / R.N. Frank // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P. 48-58.
162. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98, №5 (Suppl). – P. 823-833.
163. Gass, J.D.M. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment / J.D.M. Gass. – St-Louis; Washington; Toronto : The C.V. Mosby Company, 1987. – Vol. 1. – 1378 p. Giardina, E. Anti-singlestranded DNA antibody in the sera of patients with type 2 diabetes mellitus. Relation to vascular complications / E. Giardina, G. Triolo, A. Accardo-Palumbo [et al.] // *Acta diabetol.* – 1997. – Vol.34, №1. – P. 39-41.
- Gilbert, R.E. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes / R.E. Gilbert, D.J. Kelly, A.J. Cox // *Diabetologia*. – 2000. – Vol. 43. – P. 1360-1367.
166. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98, №5 (Suppl). – P. 786-806.
167. Gregg, E.W. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. / E.W. Gregg,



B.L. Cadwell, Y.J. Cheng // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27, №12. – P. 2806-2812.

168. Group, A.C. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A.C. Group, A. Patel, S. MacMahon [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2008. – Vol.358, №24. – P. 2560-2572.

169. Haller, J.A. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema / J.A. Haller, A.P. Schachat // *Advanced studies in ophthalmology*. – 2007. – Vol.4, №7. – P. 178-190.

170. Han, Y. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy / Y. Han, A.J. Adams, M.A. Jr Bearnse [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol.122, №12. – P. 1809-1815. Harris, M.I. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican-Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? / M.I. Harris, R. Klein, C.C. Cowie [et al.] // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol.21, №8. – P. 1230-1235.

172. Hee, M.R. Optical coherence tomography of the human retina / M.R. Hee, J.A. Izatt, E.A. Swanson // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113, №3. – P. 325-332.

173. Hofman P. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. Vascular endothelial growth factor-A / P. Hofman, H.G. Blaauwgeers, M.J. Tolentino [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2000. – Vol.21, №2. – P. 637-645.

174. Huang, D. Optical coherence tomography / D. Huang, E. Swanson, C. Lin [et al.] // *Science*. – 1991. – Vol.254. – P. 1178-1181.

175. International Diabetes Federation. Triennial Report (1991-1994) and Directory / International Diabetes Federation. – Brussels, 1994. – 88p.

176. Ivanisevic, M. Argon laser photocoagulation for the treatment of diabetic macular oedema. Comparative study of efficacy between focal extramacular treatment and focal macular perifoveolar treatment / M. Ivanisevic, M. Striga, R. Stanic // *Ophthalmologica*. – 1992. – Vol. 205, №1. – P. 15-18.

177. Kalk, W.J. Ethnic differences in the clinical and laboratory associations with retinopathy in adult onset diabetes: studies in patients of African, European and Indian origins / W.J. Kalk, J. Joannou, S. Ntsepo [et al.] // *J. Intern.Med.* – 1997. – Vol.241, №1. – P. 31-37.

178. Kanski, J.J. *Clinical ophthalmology* / J.J. Kanski. – 6 th ed. – Oxford, UK : Elsevier Mosby, 2009. – 424 p.



179. Karashalias, N. Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats / N. Karashalias, R. Babaei-Jadidi, N. Ahmed [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31, №6. – P.1423-1425.

180. Keech, A. The FIELD study investigators. Effects of long – term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomized controlled trial / A. Keech, R.J. Simes, P. Barter [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P. 1849-1861.

181. Keech, A.C. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial / A.C. Keech, P. Mitchell, P.A. Summanen [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol.370, № 9600. – P. 1687-1697.

182. Kim, M.K. Electroretinogram changes with scotopic stimuli in retinas of diabetic patients with and without retinopathy / M.K. Kim, J.A. Mocko, D.E. Olson [et al.] // *The Association for Research in Vision and Ophthalmology: abstracts.* – Fort Lauderdale, USA, 2010. – 4685. – P. 960.

183. Kim, S.J. Multifocal electroretinogram responses of the clinically normal retinal areas in diabetes / S.J. Kim, S.J. Song, H.G. Yu // *Ophthalmic. Research.* – 2007. – 184. King, H. Diabetic retinopathy in Nauruans / H. King, B. Balkau, P. Zimmet [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1983. – Vol.117. – P. 659-667.

185. L'Esperance, F.A. *Ophthalmic Lasers* / F.A. L'Esperance. – 3-rd edition. – St. Louis; Baltimore; Toronto, 1989. – 161 p.

186. Lombardero, M. Erythropoietin: a hormone with multiple function / M. Lombardero, K. Kovaes, B.W. Schethauer // *Pathobiology.* – 2011. – Vol.78. – P. 41-53.

187. Lucher, T.F. Eart : endothelin A receptor antagonist trial in heart failure / T.F. Lucher, F. Ruschitzka, I. Anand [et al.] // *Heart Drug.* – 2001. – Vol.1. – P. 294-298.

188. Maia, O.O. Jr. Visual acuity and macular thickness in diabetic retinopathy treated with panphotocoagulation / O.O. Jr. Maia, W.Y. Takahashi, Y. Nakashima // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2008. – Vol. 71, №3. – P. 394-399.

189. Manaviat, M.R. Four years incidence of diabetic retinopathy and effective factors on its progression in type II diabetes / M.R. Manaviat, M. Rashidi, M. Afkhami-Ardekani // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 18, №4. – P. 572-577.



190. Manson, J.E. Physical activity and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in women / J.E. Manson, E.B. Rimm, M.J. Stampfer [et al.] // *Lancet*. – 1991. – Vol.338. – P. 774-778.

Matteucci, A. Neuroprotektion by rat Muller glia against high glucose-induced neurodegeneration through a mechanism involving ERK1/2 activation A. Matteucci, L. Gaddini, M. Villa [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2014. – Vol. 125. – P. 20-29.

192. Ministry of Health NZ. Diabetes in New Zealand : Models and forecasts 1996-2011. – New Zealand, Wellington, 2002. – 238 p.

Miyamoto, K. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1

(ICAM-1) / K. Miyamoto, S. Krosrof, S.E. Bursell [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156, №5. – P.1733-1739.

Moriarty, A.P. Studies of the blood – aqueous barrier in diabetes mellitus / A.P. Moriarty, D.J. Spalton, B.J. Moriarty [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1994.

195. Mwale, C. Refractive errors in type 2 diabetic patients / C. Mwale, J. Karimurio, M. Njuguna // *East. Afr. Med J.* – 2007. – Vol. 84, №6. – P. 259-263.

196. Mwendwa, F.V. Risk factor profile and the occurrence of microvascular complications in short-term type 2 diabetes mellitus at Kenyatta National Hospital, Nairobi / F.V. Mwendwa, C.F. Otieno, J.K. Kayima [et al.] // *East. Afr. Med. J.* – 2005. – Vol.82, Suppl.12. – S. 163-172.

197. Neubauer, A.S. Laser treatment in diabetic retinopathy / A.S. Neubauer, M.W. Ulbig // *Ophthalmologica.* – 2007. – Vol.221. – P. 95-102.

198. Nielsen, N.V. Diabetic retinopathy. 2. The course of retinopathy in diabetics treated with oral hypoglycemic agents and diet regime alone. A one-year epidemiologic cohort study of diabetes mellitus. The Island of Falster, Denmark / N.V. Nielsen // *Acta Ophthalmol.* – 1984. – №62. – P. 266-273.

199. Ogawa, S. Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure / S. Ogawa, K. Nakayama, M. Nakayama // *Hypertension.* – 2010. – Vol.56. – P. 471-476.

200. Otani, T. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema / T. Otani, S. Rishi // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol.129, №4. – P. 487-494.

201. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic



Retinopathy Study research group // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103. – P. 1796-1806.

202. Quillen, D.A. Clinical retina / D.A. Quillen, B.A. Blodi // American Medical Association. Press 1 edition. - Toronto. – 2002. – 402 p.

203. Ramachandran, A. Vascular complications in young Asian Indian patients with type 1 diabetes mellitus / A. Ramachandran, C. Snehalatha, R. Sasikala [et al.] // Diabetes. Res. Clin. Pract. – 2000. – Vol.8, №1. – P. 51-56.

204. Retinal microaneurysm count predicts progression and regression of diabetic retinopathy. Post-hoc results from the DIRECT Programme / A. K. Sjolie, R. Klein, M. Porta [et al.] // Diabetic Medicine. – 2011. – V. 28. – P. 345-351.

205. Risk factors for development of retinopathy in elderly Japanese patients with diabetes mellitus / A. Araki, H. Ito, A. Hattori [et al.] // Diabetes Care. – 1993. – V. 16, № 8. – P. 1184-1186.

206. Rodriquez-Fontal, M. Metabolic control and diabetic retinopathy / M. Rodriquez-Fontal, J.B. Kerrison, D.V. Alfaro // Curr. Diabetes Rev. – 2009. – Vol.5. – P. 977-986.

207. Roider, J. Microcoagulation of the fundus. Experimental results of repeated laser pulse exposure / J. Roider, N. Michaud, T. Flotte [et al.] // Fortschr Ophthalmol. – 1991. – Vol.88, №5. – P. 473-476.

208. Roider, J. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study / J. Roider, R. Brinkmann, C. Wirbelauer [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol.84. – P. 40-47.

209. Ross, S.A. Hyperlipidemia and vascular risk factors among diabetics in southern Alberta / S.A. Ross, S.A. Huchcroft // Clin. Invest. Med. – 1989. – 12. – P. 25.

210. Sabanayagam, C. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? / C. Sabanayagam, G. Liew, E.S. Tai [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol.52. – P. 1279-1289.

211. Schuman, J.S. Optical coherence tomography of ocular diseases / J.S. Schuman, C.A. Puliafjto, J.G. Fujumoto // Sec. ed. New Jersey. : Slack inc. Thorafore, USA, 2004.

212. Sekikawa, A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural area of Japan. The Funagata Diabetes Study / A. Sekikawa, H. Eguchi, M. Tominaga [et al.] // Diabetes Complications. – 2000. – Vol.14. – P. 78-83.



213. Sharma, A. New and in-development treatments for diabetic macular edema / A. Sharma, B.D. Kupperman // *Retinal Physician*. – 2008. – № 7. – P. 53-56.
214. Shaw, J.E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol.87, №1. – P. 4-14.
- Strizalka-Mrozik, B. Factors associated with changes in endothelin-1 gene expression in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus / B. Strizalka-Mrozic, A. Nowak, J. Gola [et al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol.16. – P. 1272-1279.
216. Tang, L.P. Therapeutic effect of argon green laser for diabetic retinopathy / L.P. Tang, H.Y. Feng // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. – 2004. – Vol. 24, №12. – P. 1452-1454.
217. The accord – eye study results // *Сахарный диабет*. – 2010. – №2. – С. 132.
218. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.329. – P. 977-986.
219. The Diabetic. Retinopathy Study Research Group, report number 6. Designs, methods and baseline result // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1981. – Vol.21, №1, Pt.2. – P.149-209.
220. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus / The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329, №14. – P. 977-986.
221. Thefeld, W. Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population / W. Thefeld // *Gesundheitswesen*. – 1999. – Vol.61, Spec. №. – P. S85-89.
222. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *Br. Med. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
223. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. // *Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 94, №7. – P. 761-774.
224. Tyrberg, M. Multifocal electroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetics with and without clinically apparent retinopathy / M.



Tyrberg, V. Ponjavic, M. Lovestam-Adrian // Doc. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 110, № 2-3. – P. 137-143.

225. Tyrberg, M. Multifocal electroretinogram (mfERG) in patients with diabetes mellitus and an enlarged foveal avascular zone (FAZ) / M. Tyrberg, V. Ponjavic, M. Lovestam-Adrian // Doc. Ophthalmol - 2008. - Nov; 117(3) - P. 185-189.

226. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.

227. Vadala, M. Electroretinographic oscillatory potentials in insulin-dependent diabetes patients : a long-term follow-up / M. Vadala, M. Anastasi, G. Lodato [et al.] // Acta Ophthalmol. Scand. – 2002. – Vol. 80, №3. – P. 305-309.

228. Valsania, P. Different determinants of neovascularization on the optic disk and on the retina in patients with severe nonproliferative diabetic retinopathy / P. Valsania, J.H. Warram, L.I. Rand [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 111, №2. – P. 202-206.

229. Wilczyncki, M. Evaluation of state of the organ of sight in patients with diabetes type 2 / M. Wilczyncki, K. Dziegielewski // Klin Oczna. – 2005. – Vol.107, №10-12. – P. 672-674.

230. Wu, D. Multifocal electroretinogram in cystoid macular edema / D. Wu // Arch. Iran. Med. - 2006. - Jul; 9(3). - P. 261-265.

231. Yang, Y. Association of vascular endothelial growth factor-634C/G polymorphism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic Han Chinese / Y. Yang, B.T. Andresen, K. Yang [et al.] // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 238, 10. – P. 1204-1211.

232. Zheng, W.D. Atlas of Testing and Clinical Application for ROLAND Electrophysiological Instrument / W.D. Zheng, L. Yan. – Beijing, China, 2007. – 174p.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8
Эпидемиология диабетической ретинопатии .....	8
Этиопатогенез диабетической ретинопатии .....	13
Классификация диабетической ретинопатии .....	17
Клиника диабетической ретинопатии.....	21
Диагностика диабетической ретинопатии.....	23
Современные подходы к лечению диабетической ретинопатии .....	28
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	34
Дизайн исследования.....	34
Методы клинико-инструментального исследования .....	36
Электрофизиологическое исследование.....	40
Компьютерная периметрия .....	43
Методика оптической когерентной томографии .....	45
Методика лазеркоагуляции сетчатки.....	48
Статистическая обработка результатов .....	50
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	51
Общеклиническое обследование пациентов .....	51
Состояние офтальмологического статуса пациентов.....	58
Результаты электрофизиологического исследования .....	65
Результаты компьютерной периметрии .....	73
Результаты оптической когерентной томографии .....	77
Результаты лазерхирургического лечения .....	85
Результаты исследования в отдаленном периоде .....	97
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	106
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	120
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	120
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	121



**ЖАЛАЛОВА Д.З., НОРМАТОВА Н.М., БОБОЕВ С.А.**

**ФЕНОФИБРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
ОФТАЛЬМОПАТИИ**

*Монография*

**ИЗДАТЕЛЬСТВО “TIBBIYOT KO'ZGUSI”**

*Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА*

*Корректор — Олим РАХИМОВ*

*Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ*

*Дизайн и верстка — Шахбоз МУСТАФАЕВ*

**Отпечатано в типографии Самаркандского  
государственного медицинского института 140100.  
г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.**

**Подписано в печать 31.03.2021 Протокол 8**

**Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 8.6**

**Тираж: 500 экз. Заказ № 240-2021**

**Тел/факс: 0(366)2330766. e-mail: [samgmi@mail.ru](mailto:samgmi@mail.ru), [www.sammi.uz](http://www.sammi.uz)**



