

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

*На правах рукописи*

**Булава Евгений Валерьевич**

**МОНИТОРИНГ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ  
У БОЛЬНЫХ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ И  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.5. Офтальмология

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
**Воробьева Ирина Витальевна**

Москва – 2023

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>13</b>
1.1. Распространенность микрососудистых осложнений среди больных сахарным диабетом первого типа.....	13
1.2. Классификация диабетических изменений глазного дна.....	14
1.3. Диагностика структурных, гемодинамических и функциональных изменений сетчатки у пациентов с сахарным диабетом .....	18
1.4. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в оценке степени тяжести и лечении диабетической ретинопатии.....	23
1.5. Взаимосвязь поражения сетчатки и почек при сахарном диабете .....	25
1.6. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на течение диабетической ретинопатии и продолжительность жизни пациентов .....	29
1.7. Офтальмологические показатели больных, получающих заместительную почечную терапию .....	36
1.7.1. <i>Офтальмологические показатели пациентов на программном гемодиализе .....</i>	<i>36</i>
1.7.2. <i>Офтальмологические показатели пациентов после изолированной трансплантации почки .....</i>	<i>40</i>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>46</b>
2.1. Клиническая характеристика пациентов .....	46
2.2. Методы обследования пациентов.....	49
2.2.1. <i>Сбор данных анамнеза и клинико–диагностических заключений.....</i>	<i>49</i>
2.2.2. <i>Офтальмологические методы исследования.....</i>	<i>50</i>
2.2.3. <i>Методы исследования гликемического профиля и функции почек .....</i>	<i>55</i>
2.2.4. <i>Лабораторное исследование образцов слезной жидкости.....</i>	<i>56</i>
2.3. Статистическая обработка полученных результатов .....	57
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>58</b>
3.1. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций больных из листа ожидания трансплантации поджелудочной железы и почки .....	58
3.1.1. <i>Динамика клинико–морфофункциональных показателей больных на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом.....</i>	<i>58</i>
3.1.2. <i>Результаты анализа гемодинамических показателей макулярной области у пациентов на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом.....</i>	<i>68</i>

<i>3.1.3. Взаимосвязь динамических изменений офтальмологических и системных показателей у больных, получающих программный гемодиализ</i> .....	77
3.2. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций пациентов после трансплантации поджелудочной железы и почки .....	80
3.3. Результаты анализа уровня иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии (VEGF–А) в слезной жидкости больных до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.....	102
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>104</b>
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>114</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>116</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	<b>117</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>119</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертационного исследования

Около 10% случаев сахарного диабета (СД) во всем мире приходится на диабет 1 типа (СД1), который является наиболее тяжелым типом диабета, развивающийся вследствие аутоиммунного поражения  $\beta$  – клеток поджелудочной железы. 85% случаев СД1 диагностируется в раннем подростковом возрасте [80]. Распространенность СД1 в России на конец 2020 года составила 180,9 случаев на 100 тыс. населения [16]. Микро– и макрососудистые осложнения СД1 (ретинопатия, нефропатия, нейропатия и ангиопатия) ухудшают качество жизни пациентов и приводят к трехкратному увеличению риска смерти по сравнению с лицами без диабета, а также являются огромным финансовым бременем в здравоохранении стран [46].

Диабетическая ретинопатия (ДР) – микрососудистое диабетическое осложнение [163]. Развитие ретинопатии отмечается у каждого третьего больного СД, а у каждого десятого развивается угроза утраты зрения. Согласно оценкам Международной ассоциации по предотвращению слепоты, около 145 млн. человек в мире страдают ДР, в том числе, 45 млн. человек имеют стадии заболевания, угрожающие потере зрения [58]. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра СД, количество пациентов с ДР составляет около 580 тыс. человек [16].

Как правило, ДР часто протекает и прогрессирует совместно с диабетической нефропатией (ДН), что обусловлено общими механизмами микрососудистых изменений, вызываемых хронической гипергликемией [83]. Исследования показали, что ДР сама по себе может служить фактором риска развития ДН [62,197,204], которая является наибольшей угрозой для жизни пациентов с СД1, так как в течении 15 – 20 лет приводит к терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН), требующей проведения заместительной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ, трансплантация почки) [43]. 5–летняя выживаемость больных, получающих заместительную

почечную терапию, остается низкой и составляет около 52 %. Данные показатели обусловлены неуклонным прогрессированием аутоиммунного поражения поджелудочной железы и развитием вторичной нефропатии трансплантата [117]. В таких случаях эффективным методом лечения пациентов является сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) [103], которая способна нормализовать углеводный обмен и выделительную функцию почек, тем самым освободив пациентов от постоянного мониторинга глюкозы, инсулинотерапии и изнурительных курсов гемодиализа [29]. Однако строгие требования к донору поджелудочной железы, тяжелая хирургическая техника выполнения, риски интра- и постоперационных осложнений, делают СТПиПЖ ограниченным способом лечения, применяемым только при определенных условиях [108]. Именно с этим количеством СТПиПЖ во всем мире уступает количеству операций по пересадке других органов [184].

Этот факт сказывается на малом количестве исследований, посвященных изучению офтальмологического статуса реципиентов панкреатодуоденального и почечного трансплантатов, большинство из которых были проведены в конце прошлого и начале нынешнего столетий. Данные проведенных работ противоречивы и основаны на традиционных офтальмологических методах диагностики.

### **Степень разработанности темы диссертационной работы**

Ранее проведенные исследования продемонстрировали стабилизацию ДР у большинства пациентов после СТПиПЖ, проявляющуюся в снижении потребности проведения лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) и витрэктомии [14,68,141]. В других работах сообщается об улучшении картины глазного дна, заключающегося в уменьшении зон интравитреальных микрососудистых аномалий (ИРМА), количестве твердых и мягких экссудатов, у 21,3% [111] и 41,7% больных [88], получивших успешное хирургическое лечение СД1 и терминальной ДН в виде СТПиПЖ. Имеется сообщение о повышении остроты зрения у пациентов с пролиферативной стадией ДР (ПДР) в отдаленные сроки после трансплантации поджелудочной железы и почки [161]. В свою очередь,

ряд исследователей не отметили влияние СТПиПЖ на состояние офтальмоскопической картины и зрительные функции больных или зафиксировали прогрессирование ДР и развитие диабетического макулярного отека (ДМО) в посттрансплантационном периоде [45,190,194].

На сегодняшний день в современных литературных источниках отсутствует информация о состоянии гемоперфузии макулярной области у больных, перенесших СТПиПЖ, по данным оптической когерентной томографии ангиографии (ОКТА). Не была исследована светочувствительность сетчатки у реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почечного трансплантата. Нет работ, посвященных оценке уровня иммунологического биомаркера патогенеза ДР – сосудистого эндотелиального фактора роста типа А (vascular endothelial growth factor – VEGF–А) после СТПиПЖ. Не проводился сравнительный анализ состояния зрительных функций и структур глазного дна у пациентов после СТПиПЖ и больных, получающих инсулинотерапию и заместительную почечную терапию в виде гемодиализа и изолированной трансплантации почки (ИТП). Результаты современных инструментальных и лабораторных методов исследования могут расширить представление о течении ДР до и после пересадки поджелудочной железы и почки, а также позволят разработать адаптированную офтальмологическую схему диагностики и ведения больных СД1 и терминальной ДН.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования являлось установление наиболее информативных критериев мониторинга диабетической ретинопатии для повышения эффективности ведения больных сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить офтальмологические клиничко–морфофункциональные показатели и параметры микроциркуляции макулярной области у больных плохо контролируемым сахарным диабетом 1–го типа, осложненным диабетической ретинопатией и терминальной стадией нефропатии, ожидающих

трансплантацию поджелудочной железы и почки, на фоне заместительной почечной терапии программным гемодиализом.

2. Сравнить офтальмологические клинико–морфофункциональные показатели и параметры микроциркуляции макулярной области у больных сахарным диабетом 1–го типа, осложненным диабетической ретинопатией и терминальной стадией нефропатии, до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.
3. Исследовать уровень иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии – VEGF–А в слезной жидкости больных сахарным диабетом 1–го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.
4. Разработать схему диагностики и ведения диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1–го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

### **Научная новизна результатов исследования**

Разработана методология мониторинга диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1–го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки, включающая показатели оптической когерентной томографии ангиографии (центральная толщина сетчатки, плотность гемоперфузии в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении сетчатки), микропериметрии (светочувствительность макулы) и иммуноферментного анализа слезной жидкости (уровень VEGF–А).

Доказана информативность оптической когерентной томографии ангиографии в диагностике микроциркуляторных изменений макулы у пациентов до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

Исследован уровень VEGF–А в слезе реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почки, страдающих диабетической ретинопатией.

Проведен сравнительный анализ офтальмологических клинико–морфофункциональных показателей и параметров микроциркуляции макулярной области у пациентов с диабетической ретинопатией и нефропатией, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, перенесших изолированную трансплантацию почки и сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В результате теоретического анализа исследуемой тематики, было получено более обширное представление о течении ДР у больных СД1 и терминальной стадией ДН до и после хирургического способа восстановления нормогликемии и купирования уремического синдрома. У реципиентов панкреатодуоденального комплекса, в сравнении с больными, получающими экзогенный инсулин и заместительную почечную терапию (гемодиализ, изолированная трансплантация почки), зафиксированы наилучшие морфофункциональные и гемодинамические показатели макулярной области, сопровождающиеся низкой концентрацией иммунологического биомаркера патогенеза диабетических изменений глазного дна – VEGF–А в слезной жидкости.

Для клинической практики предложена схема диагностики и ведения ДР у пациентов с СД1 и терминальной стадией ДН до и после трансплантации поджелудочной железы и почки, основанная на анализе офтальмологических характеристик (центральная толщина сетчатки, плотность ретинальной гемоперфузии в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении, светочувствительность макулы) и показателей локального цитокинового статуса (концентрация VEGF–А в слезной жидкости). Разработан способ прогнозирования течения ДР после СТПиПЖ (патент на изобретение РФ № 2785270, 05.12.2022).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Оптическая когерентная томография с режимом ангиографии является информативным объективным методом диагностики структурных и



гемодинамических изменений сетчатой и сосудистой оболочек у пациентов с нарушением выделительной функции почек, которым противопоказано проведение контрастных методов исследования (флюоресцеиновая и индоцианиновая ангиография глазного дна).

2. Выявлено значительное улучшение клинико–морфофункциональных и гемодинамических показателей сетчатки (уменьшение центральной толщины, увеличение плотности ретинальной гемоперфузии в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении, повышение светочувствительности макулы) у больных диабетическим макулярным отеком при изменении осмолярности крови на фоне заместительной почечной терапии программным гемодиализом.
3. Установлено, что достижение физиологической эугликемии у реципиентов панкреатодуоденального аллотранспланта приводит к стабилизации диабетических изменений глазного дна, заключающихся в снижении распространения офтальмоскопических признаков активных очагов пролиферации и диабетического макулярного отека, проявляющихся снижением толщины и улучшением гемоперфузии сетчатки, повышением светочувствительности макулы и снижением слезной концентрации VEGF–А. Комплексное обследование пациентов с использованием оптической когерентной томографии ангиографии, микропериметрии и иммуноферментного анализа слезной жидкости на определение уровня VEGF–А позволяет оценить офтальмологические эффекты хирургического лечения сахарного диабета 1–го типа и терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, достаточной выборкой (106 пациентов), применением современных высокоинформативных методов офтальмологического обследования (фундус–фоторегистрация, оптическая когерентная томография ангиография, офтальмоэхография, фундус–

микропериметрия), а также статистической обработкой результатов исследования.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1 от 18.01.2021).

Тема диссертации утверждена Советом хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1 от 19.01.2021).

Апробация диссертации состоялась 26 июня 2023 года на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9).

Основные положения диссертационной работы доложены на: VII ежегодной научно–практической конференции молодых ученых «Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых» (Москва, 04.02.2022); XIII научно-практической конференции молодых ученых–медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное. Эндокринология» (Москва, 01.06.2022); XVIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Федоровские чтения – 2022» (Москва, 07.06.2022).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику консультативно – диагностического отделения, офтальмологических отделений ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (акт внедрения в клиническую практику от 12.01.2023) и отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (акт внедрения в клиническую практику от 12.01.2023). Результаты научных исследований включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59 Офтальмология, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей–офтальмологов кафедры офтальмологии

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 12.01.2023).

### **Научные публикации по теме диссертации**

Опубликовано 9 научных работ, из них 3 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, и 4 – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS. Получен патент на изобретение РФ (№ 2785270, 05.12.2022).

**Личный вклад автора** заключается в выделении и обосновании критериев оценки морфофункционального состояния сетчатки, позволяющих осуществлять мониторинг течения диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа и терминальной диабетической нефропатией. Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов научной работы: анализ научной отечественной и зарубежной литературы; обоснование актуальности темы исследования и степени разработанности проблемы; формулирование цели и задач; определение методологического подхода и методов решения задач; проведение анализа полученных данных; обобщение результатов; формирование выводов и положений, выносимых на защиту, и практических рекомендаций; подготовка материалов для публикации по теме диссертационной работы. Автор лично проводил офтальмологическое обследование пациентов, забор слезной жидкости у больных для лабораторных исследований.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование «Мониторинг диабетической ретинопатии у больных с трансплантацией почки и поджелудочной железы» соответствует паспорту специальности 3.1.5. Офтальмология и направлению исследования п. 5 – «Совершенствование методов диспансеризации и динамического наблюдения пациентов с хроническими и прогрессирующими видами патологии глаза».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице печатного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 208 источников: 35 отечественных и 173 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 36 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Распространенность микрососудистых осложнений среди больных сахарным диабетом первого типа

СД1 — потенциально опасное для жизни многофакторное аутоиммунное заболевание, характеризующееся утратой  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводящей к дефициту синтеза и секреции инсулина [80]. По данным Международной диабетической Федерации, на конец 2019 года во всем мире зарегистрировано более 1,1 миллиона людей детского и подросткового возраста с СД1. Ежегодный рост заболеваемости СД1 по последним данным составляет 3 – 4% [79]. Общая численность больных СД1 в Российской Федерации на начало 2021 года составила 265,4 тыс. При этом наблюдается рост распространенности СД1, по сравнению с 2016 годом, с 168,7 до 180,9 случаев на 100 тыс. населения страны [16].

С ростом заболеваемости СД1 увеличивается распространенность диабетических микрососудистых осложнений. К наиболее часто встречаемым микрососудистым осложнениям СД1 относят ретинопатию и нефропатию. Данные проявления диабета являются ведущими причинами инвалидизации и смерти пациентов [46].

ДР – специфичное позднее микрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани [163]. Ретинопатия более распространена среди больных СД1, чем среди пациентов с другими типами диабета [81]. В течение 5 лет после постановки диагноза СД1 примерно у 58% больных наблюдается диабетические изменения на глазном дне, а уже через 10 лет данный показатель увеличивается до 90% пациентов, у которых в 60% случаев регистрируется ПДР [182].

ДН – специфическое прогрессирующее поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного

гломерулосклероза [39]. У 20 – 40% пациентов с СД1 через 5 лет после постановки диагноза развивается нефропатия. В настоящее время ДН является ведущей причиной хронической болезни почек (ХБП). При СД1 ХБП в течении 15 – 20 лет прогрессирует до ТХПН [43].

## 1.2. Классификация диабетических изменений глазного дна

На сегодняшний день имеется множество классификаций ДР, каждая имеет свои преимущества, которые раскрывают клинические проявления и определяют тактику лечения заболевания.

Одной из первых появившихся классификаций ДР является классификация, предложенная Е. Kohner и М. Porta (1991). Данная классификация одобрена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Согласно авторам, в течении заболевания можно выделить три стадии [27,143]:

- *Непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР или ДР-I)* характеризуется наличием интравитреальных изменений в виде: микроаневризм, локальных ретиальных геморрагий и твердых/мягких экссудативных очагов, расположенных в центральной зоне или паравазально.
- *Препролиферативная диабетическая ретинопатия (ППДР или ДР-II)* – предвестник ретиальной пролиферации. Проявляется наличием венозных аномалий (неравномерный калибр сосудов, извитость, чёткообразность), увеличением числа твёрдых и мягких экссудатов, массивными ретиальными геморрагиями и появлением ИРМА.
- *Проллиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР или ДР-III)* отличается появлением новообразованных сосудов в области диска зрительного нерва (ДЗН) и/или других отделов сетчатки, преретиальными кровоизлияниями и гемофтальмом, развитием витреоретиального тракционного синдрома.

В клинических рекомендациях по эндокринологии под редакцией И.И. Дедова (2017) представлена модифицированная версия классификации ВОЗ [1]. В ней, наряду с вышеуказанными стадиями ДР, авторы выделяют четвертую –

*терминальную стадию*, заключающуюся в присоединении осложнений ПДР: вторичной неоваскулярной глаукомы, тракционного синдрома и отслойки сетчатки.

Классификация ВОЗ нашла широкое применение в клинической практике за счет своей простоты и четкости прослеживания стадийности патологических изменений. Придерживаясь данной классификации, можно достаточно точно определить на каком этапе течения заболевания необходимо провести лазерное лечение. Классификацию ВОЗ можно адаптировать к самой полной на сегодняшний день классификации Исследования по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS).

Классификации ETDRS (1991) основана на количестве офтальмоскопических изменений (таблица 1) [82]. Такой детальный подход к определению стадии ДР стал популярен в научных клинических исследованиях, но из-за сложной и объемной структуры не нашел широкого применения в клинической практике [5]. Классификация ETDRS легла в основу Международной клинической шкалы тяжести диабетической ретинопатии (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale), разработанной Американской Академией офтальмологии (2002) [92], и классификации, предложенной в руководстве Международного совета офтальмологов по уходу за глазами при диабете (International Council of Ophthalmology Guidelines for Diabetic Eye Care, 2014) [170]. ETDRS ввело правило «4–2–1», которое является диагностическим критерием тяжелой формы НПДР. Правило «4–2–1» заключается в наличии обширных ретинальных кровоизлияний в 4 квадрантах, венозных аномалий в 2 квадрантах, ИРМА хотя бы в 1 квадранте глазного дна. Данное правило стали применять и в классификации ВОЗ, как критерий диагностики перехода непролиферативной в препролиферативную стадию заболевания [87].

Классификация диабетической ретинопатии по ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991)

Уровень по ETDRS	Стадия ДР	Офтальмоскопические признаки
<i>Непролиферативная стадия</i>		
10	Отсутствует	Изменения на глазном дне отсутствуют
14–35	Начальная	Незначительное количество микроаневризм и микрогеморрагий. Могут выявляться «твердые» и «мягкие» экссудаты
43	Умеренная	Наличие одного из признаков: – умеренное количество микроаневризм и геморрагий; – умеренно выраженные ИРМА в 1 квадранте
47	Выраженная	Наличие обоих признаков 43–го уровня или одного из перечисленных ниже: – множественные микроаневризмы и микрогеморрагии в 2–3 квадрантах; – множественные зоны ИРМА в 1–3 квадрантах; – четкообразность венул хотя бы в 1 квадранте
53	Тяжелая	Сочетание двух–трех признаков 47–го уровня или одного из перечисленных ниже: – множественные микроаневризмы и микрогеморрагии во всех квадрантах; – выраженные ИРМА хотя бы в 1 квадранте; – четкообразность венул в 2 и более квадрантах
<i>Прролиферативная стадия</i>		
61	Начальная	Наличие одного из следующих признаков: – фиброз на ДЗН или сетчатке без неоваскуляризации; – неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади ДЗН
65	Выраженная	Наличие одного из следующих признаков: – неоваскуляризация сетчатки более половины площади ДЗН; – неоваскуляризация менее трети площади диска ДЗН; – неоваскуляризация сетчатки менее половины площади ДЗН без неоваскуляризации ДЗН, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии менее 1,5 площади ДЗН
71	Тяжелая (высокого риска 1)	Наличие одного из следующих признаков: – преретинальная или витреальная геморрагия более 1,5 площади ДЗН; – преретинальная или витреальная геморрагия менее 1,5 площади ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади ДЗН; – преретинальная или витреальная геморрагия менее 1,5 площади ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией ДЗН менее трети его площади; – неоваскуляризация ДЗН более трети его площади



<i>Продолжение таблицы 1</i>		
Уровень по ETDRS	Стадия ДР	Офтальмоскопические признаки
75	Тяжелая (высокого риска 2)	Неоваскуляризация ДЗН более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН
81–85	Далеко зашедшая	Наличие одного и более признаков: –невозможно оценить площадь неоваскуляризации; –глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; –преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более четырех ДЗН; –ретиношизис в макулярной зоне
90	Градация невозможна	Глазное дно не офтальмоскопируется, даже фрагментарно

Диабетическая макулопатия (ДМ) является одной из основных причин снижения зрения у больных СД, данное состояние может развиваться на любом этапе течения ДР [100]. На данный момент отсутствует общепризнанная классификация ДМ. Наиболее полноценной классификацией, основанной на результатах оптической когерентной томографии (ОКТ) и флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД), отражающей механизм поражения, является клинико–топографическая классификация ДМ М.В. Гацу и Я.В. Байбородова (2008) [13]. В соответствии с ней диабетические изменения макулярной области делятся на:

*I. Влажные макулопатии (ДМО):*

1. Макулярный отек без наличия тракций:

- а. Фокальный;
- б. Диффузный: плоский; высокий.

2. Макулярный отек с наличием тракций:

- а. Вертикальные тракции: витреомакулярная тракция; неоваскуляризация; тракционный отек; тракционная отслойка сетчатки в макуле;
- б. Горизонтальные тракции – отек с уплотнением внутренней пограничной мембраны.

*II. Сухие макулопатии:*

- а. ишемическая макулопатия;
- б. атрофия пигментного эпителия в фовеоле в исходе длительного отека;
- в. атрофия пигментного эпителия в исходе лазерной коагуляции;
- г. фовеолярный субретинальный фиброз.

*III. Смешанные макулопатии*

**1.3. Диагностика структурных, гемодинамических и функциональных изменений сетчатки у пациентов с сахарным диабетом**

Установлено, что ДР долгое время может протекать без явно выраженной специфической симптоматики, субъективно ощущаемой пациентом [196]. Следовательно, диагноз заболевания основывается на длительности течения диабета и офтальмологических методах обследования, таких как офтальмоскопия, фундус–фоторегистрация, ФАГД, ОКТ, ОКТА и микропериметрия [125].

*Фундус–фоторегистрация* была разработана для получения цифровых фотоснимков глазного дна. Анализ фотографий позволяет не только диагностировать патологические изменения на глазном дне, но и отследить динамику и эффективность терапии заболевания [159,183]. В диагностике ДР ETDRS рекомендует проводить фоторегистрацию глазного дна в семи стандартных полях: область ДЗН, макулы, кнаружи от макулы, верхних/нижних височных/носовых сосудистых аркад. Фоторегистрация в указанных участках позволяет получить изображения центральной и средней периферии глазного дна с захватом заднего полюса до 75° [163].

*ФАГД* считается золотым стандартом оценки состояния ретинального сосудистого русла. Метод демонстрирует превосходную чувствительность в обнаружении ранних стадий ДР, ишемической формы ДМ, локализации микроаневризм с высокой проницаемостью, приводящих к развитию ДМО, и дифференцировке зон ИРМА от участков неоваскуляризации сетчатки [59]. В

связи с системным введением контрастного вещества при проведении ФАГД, данный метод диагностики противопоказан для проведения в возрасте до 15 лет и старше 65 лет, при беременности, бронхиальной астме, заболевании почек с нарушением выделительной функции, тромбозе, перенесенных острых нарушениях мозгового кровообращения, перенесенном инфаркте миокарда в течении года, аллергических реакциях на рентгенконтрастные вещества и мидриатики [85].

*ОКТ* является одним из основных диагностических методов, позволяющий оценить морфогистологическое состояние макулы у пациентов с ДР [65]. Кроме того, что *ОКТ* дает возможность выявить ДМО, этот метод предоставляет полезную информацию о состоянии витреоретинального интерфейса и толщине слоя нервных волокон, слоя ганглиозных клеток и сосудистой оболочки [193]. Количественная оценка *ОКТ* включает центральную толщину сетчатки (ЦТС) и объем макулы, которые часто принимаются во внимание в качестве основных анатомических результатов терапии ДМО [23,208]. Качественная оценка *ОКТ*-сканов заключается в оценке состояния эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны, целостность которых является признаком функционального здоровья фоторецепторов сетчатки [146].

*ОКТА* – современный диагностический метод неинвазивной послойной визуализации сосудистых структур глаза [101]. Построение изображения сосудистого рисунка основано на фиксации аппаратом *ОКТА* отраженного сигнала инфракрасного излучения от движущихся эритроцитов [206]. В последнее время *ОКТА* широко используется для выявления сосудистых патологий сетчатки и хориоидеи, таких как ДР, тромбоз вен сетчатки, хориоидальная неоваскуляризация при влажной форме возрастной макулодистрофии и т.д. [49,70,134].

Микроаневризмы – локальные расширения сосудистой стенки, возникающие вследствие потери перicyтов, считаются самым ранним признаком диабетического изменения сетчатки [18]. У больных СД при помощи *ОКТА* микроаневризмы в глубоком капиллярном сплетении сетчатки (ГКСС)

выявляются задолго до развития ретинопатии [115]. Кроме того, при отсутствии клиники ретинопатии у пациентов с СД, по результатам ОКТА, отмечается увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ). ФАЗ является безсосудистой областью сетчатки, которая широко используется для индикации ишемии макулы. Нормальная площадь ФАЗ составляет до 0,288 мм<sup>2</sup>, а у больных СД может достигать до 0,348 мм<sup>2</sup> и выше [57]. Также, на доклинических стадиях ДР обнаружено снижение плотности сосудов в ГКСС, без значительных изменений в поверхностном капиллярном сплетении сетчатки (ПКСС) [192]. Таким образом, ОКТА обеспечивает выявление качественных и количественных микрососудистых изменений в ГКСС на ранних этапах развития ДР, которые невозможно обнаружить при помощи офтальмоскопии и ФАГД.

По мере развития и прогрессирования ДР отмечается нарастающее обеднение сосудистого рисунка и увеличение межкапиллярного пространства, которое более заметно в ПКСС, одновременно наблюдается рост числа микроаневризм и расширение площади ФАЗ [105]. В сравнении с НПДР, при ППДР и ПДР установлены более низкие показатели плотности сосудов и гемоперфузии сетчатки [202]. При помощи ОКТА на препролиферативной стадии заболевания возле участков, лишенных капиллярной перфузии, можно обнаружить появление сосудистых петель большего калибра, которые клинически определяются как ИРМА [53]. Наличие зон ИРМА указывает на серьезность ретинопатии и риск развития пролиферативной стадии. Ретинальная неоваскуляризация, характерная для ПДР, определяется на ОКТА как участки дезорганизованных сосудов, проникающих в аваскулярную полость стекловидного тела [104]. Новообразованные сосуды в большинстве случаев можно обнаружить в области ДЗН, рядом с участками сетчатки, лишенных капиллярной перфузии и зон ИРМА [95].

Для ДМО на ОКТА–сканах характерно наличие округлых черных областей, схожих с областями, которые лишены перфузии и граничат с участками сетчатки, обедненной сосудистым рисунком [75]. В сравнении с пациентами с ДР без ДМО, у пациентов с ДР и ДМО по данным ОКТА

наблюдался более низкий показатель плотности сосудов, большая площадь ФАЗ и большое число микроаневризм в ГКСС [73]. По результатам исследования N. Hasegawa с соавторами (2016) 77,3% микроаневризм при ДМО были выявлены в ГКСС, большая часть (91,3%) которых находилась вблизи отека сетчатки [93]. Полученные результаты авторов подтверждают теорию повышенной проницаемости микроаневризм, лежащей в основе возникновения ДМО [148]. К тому же, заложенный режим В-сканирования в ОКТА позволяет установить точную локализацию микроаневризм, что необходимо знать при выполнении фокальной ЛКС [123].

Несмотря на преимущества, ОКТА все же имеет свои ограничения. ОКТА не может продемонстрировать сосудистую проницаемость, в отличие от ФАГД, при которой контрастное вещество выходит в околососудистое пространство [180]. ОКТА, как и ФАГД, чувствительна к движению глаз и непрозрачности оптических сред, поэтому получить изображения с высоким разрешением у пациентов, с значительной утратой зрительных функций и выраженной непрозрачностью оптических сред, невозможно [72]. Большинство программных алгоритмов ОКТА-устройств выявляют сосуды со скоростью кровотока более 0,3 мм в секунду, в связи с чем участки, лишенные перфузии и малое число выявленных микроаневризм, могут быть причиной замедленного тока крови, а не его отсутствия [71].

*Офтальмоэхография (В-скан).* Другим методом визуализации, который может быть полезен в диагностике ПДР, является ультразвуковое исследование – В-сканирование. В-сканирование создает изображение структур глаза с помощью звуковых волн, передаваемых с высокой частотой от преобразователя к ткани-мишени. Звуковые волны отражаются от биологических сред и возвращаются обратно к преобразователю с различным временем и амплитудой. Полученные сигналы суммируются, создавая двумерное изображения глаза. Более высокие амплитуды отраженного эхо-сигнала соответствуют более высокой плотности ткани, которая обладает большей отражающей силой, и выглядит на эхограмме более светлым участком (гиперэхогенная структура).

Более низкие амплитуды отраженного эхо–сигнала соответствуют ткани с меньшей плотностью, которая изображается на эхограмме темно–серым цветом (изо–, гипо– и анэхогенные структуры) [34]. В–сканирование наиболее полезно в диагностике гемофтальма, витреоретинальных сращений и отслойки сетчатки, а также для оценки состояния витреоретинального интерфейса при выраженных помутнениях роговицы и хрусталика, когда информативность других методов визуализации значительно снижена [131].

*Микропериметрия.* Базовым методом исследования функционального состояния сетчатки остается максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ), но до изменения остроты зрения у пациентов на начальных этапах развития ДР может отмечаться снижение контрастной чувствительности, относительные скотомы и метаморфопсии, которые могут проявляться снижением светочувствительности макулы (СМ) и влиять на стабильность зрительной фиксации [152]. Микропериметрия была разработана для определения дефектов центрального поля зрения у пациентов с ДР и ДМО, возрастной макулодистрофией и центральной серозной ретинопатией [147]. E. Orduna–Hospital с соавторами (2021) наблюдали достоверное снижение СМ у больных СД1 еще до развития изменений на глазном дне, по сравнению с контрольной группой ( $26,44 \pm 3,47$  дБ против  $28,16 \pm 1,46$  дБ,  $p = 0,005$ ), помимо снижения светочувствительности у пациентов с СД1 был выявлен высокий коэффициент потери зрительной фиксации ( $6,56 \pm 12,99\%$  против  $0,42 \pm 2,83\%$ ,  $p = 0,013$ ) [137]. Снижение световой чувствительности сетчатки нарастает с развитием и прогрессированием ДР, так у пациентов с ПДР СМ значительно ниже, чем у пациентов с непролиферативной и препролиферативной стадией заболевания [9]. Другие исследования продемонстрировали связь низкой СМ больных СД с морфометрическими и гемодинамическими показателями сетчатки: уменьшением ЦТС [191], толщины слоя нервных волокон [188], комплекса ганглиозных клеток [132], слоя фоторецепторов [189] и плотности сосудов сетчатки [38].

#### 1.4. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в оценке степени тяжести и лечении диабетической ретинопатии

Факторы роста – группа трофических регуляторных субстанций, представляющих собой полипептиды с молекулярной массой 5–50 кДа [67]. Аналогично гормонам, факторы роста регулируют широкий спектр биологических механизмов в виде: стимулирования и ингибирования митогенеза, хемотаксиса и дифференцировки клеток. Продуцируются факторы роста неспецифичными клетками, которые присутствуют во многих тканях организма [158].

Сосудистые эндотелиальные факторы роста (Vascular endothelial growth factors, VEGFs) играют ключевую роль в течении эмбриогенеза и жизнедеятельности организма. Они принимают участие в дифференцировке ангиобластов и влияют на ангио– и васкулогенез как в нормальных, так и патологических условиях [169]. Группа VEGFs состоит из семи белков: VEGF–A, –B, –C, –D, –E, –F и плацентарного фактора роста [168]. Данные белки продуцируются эндотелиальными клетками, макрофагами, CD4–лимфоцитами, плазматическими клетками, миоцитами, мегакариоцитами и неопластическими клетками [32]. VEGFs реализовывают свои функции через рецепторные тирозинкиназы (VEGFR–1, VEGFR–2, VEGFR–3) и мембрано–связанные ко–рецепторы (NRP–1, NRP–2) [164].

Наиболее изученным представителем семейства VEGFs является VEGF–A. Изначально считалось, что VEGF–A отвечает за повышенную проницаемость сосудистой стенки, но позже было обнаружено участие данного полипептида в процессах ангио– и васкулогенеза [69]. В результате альтернативного сплайсинга человеческой мРНК VEGF–A образуются шесть изоформ цитокина: VEGF–A<sub>121</sub>, VEGF–A<sub>145</sub>, VEGF–A<sub>165</sub>, VEGF–A<sub>183</sub>, VEGF–A<sub>189</sub>, VEGF–A<sub>206</sub> [48]. VEGF–A<sub>165</sub> – наиболее активная изоформа, которая в большинстве случаев находится в связанном с матриксом виде. Высвобождение VEGF–A<sub>165</sub> происходит за счет действия матриксных металлопротеиназ, плазмина и урокиназы [187].

Главным рецептором биологического действия VEGF–А является VEGFR–2. Индукция VEGFR–2 приводит к запуску путей сигнальной трансдукции, которые обеспечивают митогенез, миграцию и выживаемость клеток эндотелия [195]. Блокировка VEGFR–2 прекращает процесс ангиогенеза. Недостаток экспрессии VEGFR–2 в эмбриогенезе является причинной патологического развития кровеносных сосудов, приводящей к смерти плода [112].

Хроническая гипергликемия – фундаментальная причина микроангиопатии и дегенеративной нейроретинопатии, так как на ее фоне происходит ряд биохимических реакций, связанных со стимулированием гексозаминового и полиольного пути утилизации глюкозы, активации протеинкиназы С, повышения гликозилированных белков, образования свободных радикалов [199]. Повышенный окислительный стресс, активные формы кислорода и конечные продукты гликирования индуцируют экспрессию воспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, которые в свою очередь активируют миграцию лейкоцитов, приводящей к окклюзии капилляров и последующей гипоксии сетчатки [151]. Гипоксия сетчатки приводит к дисбалансу между проангиогенными (VEGF–А, тромбоцитарный фактор роста, ангиопоэтин–2, остеопонтин и эритропоэтин) и антиангиогенными факторами (фактор пигментного эпителия, эндостатин и ангиостатин) в пользу первых [150]. Проангиогенные факторы, в частности VEGF–А, активируют каскад из нескольких сигнальных путей, запускающих пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, что является причиной разрушения гематоретинального барьера и неоваскуляризации сетчатки, клинически проявляющихся ДМО и ПДР [128,135].

Текущие результаты исследований показывают высокую концентрацию VEGF–А в сыворотке крови и глазных образцах больных ДР и ДМО. При этом более высокие значения VEGF–А зафиксированы у пациентов с более выраженной стадией ДР [44,171,200]. Однако нужно отметить, что на концентрацию VEGF–А в крови пациентов могут влиять другие системные заболевания, например артериальная гипертензия, которая является частым



сопутствующими заболеваниями СД [56]. Глазные образцы, особенно водянистая влага и стекловидное тело, более достоверно отражают патофизиологические механизмы развития ДР [198], но получение этих образцов может быть связано с рядом серьезных осложнений. Поскольку анализ слезной жидкости легко доступен и безопасен, он становится перспективным инструментом для идентификации биомаркеров офтальмологических патологий [7]. Обнаружение патогенетических маркеров в слезе может быть хорошим неинвазивным тестом для ранней диагностики, оценки тяжести и эффективности лечения заболеваний [8]. Уже имеются ряд исследований, подтверждающих наличие корреляции между концентрацией VEGF–А в слезной жидкости и степенью ДР, а также изменения уровня VEGF–А в слезе на фоне лечения заболевания [3,11,22,40].

На основе изученной роли VEGF–А в патогенезе ДР и ДМО, и других заболеваний сетчатки, сопровождающихся патологическим ангиогенезом (возрастная макулярная дегенерация, посттромботическая ретинопатия), внедрен метод лечения – антиангиогенная терапия, заключающийся в интравитреальных инъекциях препаратов, которые способны связывать фактор роста, ингибировать экспрессию генов и рецепторов VEGF [86]. Большинство клинических исследований подтвердили эффективность интравитреальных введений анти–VEGF–препаратов в лечении больных ПДР и ДМО [10,52,165].

### **1.5. Взаимосвязь поражения сетчатки и почек при сахарном диабете**

ДН – главная причина ТХПН в Европе, США и Японии [110]. В 1936 году американские патологоанатомы Р. Kimmelstiel и С. Wilson впервые описали морфологические изменения почек у больных СД как комплекс изменений артериол, артерий, клубочков и канальцев почек, проявляющегося диффузным или узелковым гломерулосклерозом [107].

Согласно С.Е. Mogensen с соавторами (1983) в течении ДН можно выделить 5 стадий [130]:

- *I стадия (доклиническая гиперфункция почек)* развивается в дебюте СД, характеризуется гипертрофией почек, увеличением почечного кровотока, проявляется гиперфильтрацией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) свыше 140 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), нормальным уровнем альбумина в моче (<30 мг/сут);
- *II стадия (начальные структурные изменения почек)* развивается как правило спустя 2 – 5 лет от начала СД, характеризуется утолщением базальных мембран капилляров клубочков, экспансией мезангиума, проявляется гиперфильтрацией и нормоальбуминурией;
- *III стадия (начинающаяся нефропатия)* развивается после 5 лет течения СД, проявляется микроальбуминурией (30 – 300 мг/сут), высокой или нормальной СКФ, нестойким повышением артериального давления (АД);
- *IV стадия (выраженная нефропатия)* развивается спустя 10 – 25 лет от начала СД, характеризуется склерозом 50 – 75% клубочков, проявляется протеинурией (более 300 мг/сут), умеренно сниженной СКФ, артериальной гипертензией;
- *V стадия (уремия)* развивается после 15 – 20 лет от начала СД или 5 – 7 лет от появления протеинурии, характеризуется тотальным диффузным или узелковым гломерулосклерозом, проявляется снижением СКФ (<10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), артериальной гипертензией, симптомами интоксикации.

В настоящее время в клинической практике имеется два основных лабораторных признака, указывающих на развитие нефропатии: альбумин мочи и СКФ [33].

Определение уровня экскреции альбумина в суточной порции мочи или альбумин – креатининового соотношения в утренней порции мочи являются наиболее достоверными методами диагностики микро– и макроальбуминурии. Уровень экскреции альбумина с мочой – 30 – 300 мг/сутки или альбумин – креатининового соотношения – 30 – 300 мг/г является признаком микроальбуминурии, а увеличение свыше 300 мг/сутки уровня экскреции

альбумина с мочой или свыше 300 мг/г альбумин – креатининового соотношения указывает на развитие макроальбуминурии [24]. Больным СД с целью диагностики нефропатии на ранних стадиях рекомендован ежегодный скрининг на выявление микроальбуминурии. У пациентов СД1 скрининг целесообразно начинать после 5 лет от дебюта заболевания, а при диабете 2 типа (СД2) сразу после постановки диагноза [20].

Креатинин – продукт азотистого метаболизма, образуется в результате распада креатинфосфата в мышечной ткани, в организме поддерживается на определенном уровне, выводится почками. При снижении фильтрационной функции почек уровень креатинина в крови возрастает. СКФ – расчетный показатель, отражающий объем крови, очищенной почками от креатинина за одну минуту. СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> является признаком развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [4]. Больным СД рекомендован расчет СКФ не реже 1 раза в год [20].

Основная цель лечения ДН заключается в предотвращении развития ХПН, снижении риска острых нарушений мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца [186]. Ведение пациентов включает строгий контроль гликемии, АД, компенсацию нарушений углеводного, белкового, минерального и липидного обменов [2,31]. С этой целью назначается медикаментозная терапия в виде: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина–II, которые уменьшают протеинурию и снижают АД; статинов, нормализующих липидный спектр крови; сорбентов и противозотемических средств для проведения дезинтоксикационной терапии [17,25].

В случае, когда у больных ДН развивается ТХПН (СКФ <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), рассматривается вопрос о проведении заместительной почечной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ или трансплантация почки) [126].

Исследования демонстрируют связь между диабетическим поражением сетчатки и почек [83]. Так, было обнаружено, что микроальбуминурия является предиктором развития ДР [62], в то время как ДР была связана с более высокой

частотой развития ДН [62,197,204]. Среди больных ДН с продвинутыми стадиями ХПН (III – V стадии – СКФ от 59 до <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) чаще встречается ПДР, по сравнению с начальными стадиями ХПН (I – II стадии – СКФ >90 до 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) [76]. Данные результаты свидетельствуют о том, что ретинопатия и нефропатия у больных СД являются общим проявлением патологического влияния хронической гипергликемии на периферическое кровообращение.

Микрососудистым изменениям сетчатки и почек при СД могут способствовать несколько общих патогенетических механизмов:

- Во-первых, гетерогенный набор молекул, синтезируемых на фоне гипергликемии – конечные продукты гликирования [121] стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, клеточную гипертрофию, остановку клеточного цикла и апоптоз подоцитов, эндотелиальных клеток почек [12,185] и перицитов сетчатки [153].
- Во-вторых, ангиотензин II, запускающий воспалительные реакции через генерацию активных форм кислорода в клубочках почек при ДН [179], может вызывать аналогичные изменения сосудов сетчатки. Это подтверждается снижением концентрации VEGF-A в образцах стекловидного тела пациентов с ДР на фоне применения препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые блокируют образование ангиотензин II [96].
- В-третьих, у пациентов с патологией почек наблюдается дефицит витамина D [36]. Было высказано предположение, что промежуточный продукт превращения витамина D–25-гидроксикальциферол принимает участие в ингибировании неоваскуляризации сетчатки, лежащей в основе развития ПДР [140].
- В-четвертых, повышенный уровень цистатина С – раннего биомаркера нефропатии [6] опосредовано может способствовать неоангиогенезу сетчатки за счет своего ингибирующего действия на катепсины S и D, которые в свою очередь подавляют экспрессию VEGF. Высокий уровень цистатина С в

сыворотке крови был обнаружен у пациентов как с ДР [203], так и у пациентов с влажной формой возрастной макулодистрофии [109].

### **1.6. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на течение диабетической ретинопатии и продолжительность жизни пациентов**

Начало использования инсулина в клинической практике с 1921 года [54] значительно увеличило продолжительность жизни больных СД1, снизив число острых диабетических осложнений. В свою очередь, более продолжительный период жизни пациентов привел к росту распространенности поздних хронических осложнений СД [89,201], уровень смертности от которых остается достаточно высоким – около 13% случаев после 20 лет течения заболевания [120,166].

Для предупреждения развития и прогрессирования поздних диабетических осложнений необходимо постоянное поддержание гликемии, близкой к нормальному уровню [154]. С этой целью больным СД1 рекомендована интенсифицированная инсулинотерапия. Интенсифицированная инсулинотерапия заключается в многократных инъекциях инсулина схожей с постоянной физиологической секрецией гормона  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Она подразумевает прием инсулина пролонгированного действия для поддержания базальной (фоновой) инсулинемии и инсулина короткого действия перед приемом пищи, имитирующего добавочную (стимулированную) секрецию гормона [55]. Крупнейшее исследование по контролю и осложнениям диабета (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) продемонстрировало снижение риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД при переходе больных с традиционной на интенсифицированную схему инсулинотерапии [77,78]. Однако, на фоне такого лечения была зафиксирована высокая распространенность острых тяжелых гипогликемических состояний, угрожающих жизни пациентов [119,142].

В связи с этим, аллогенная трансплантация поджелудочной железы была разработана для достижения адекватной физиологической регуляции углеводного обмена и предупреждения развития и прогрессирования вторичных диабетических осложнений [30,177].

Показаниями к пересадке поджелудочной железы являются: декомпенсированное течение СД1 с некорректируемой гипергликемией и частыми кетоацидотическими состояниями; СД1 с периферической нейропатией в сочетании с ишемическими нарушениями (диабетическая стопа без инфекционных осложнений, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей); СД1, осложненный диабетическим гломерулосклерозом; СД1, осложненный препролиферативной и пролиферативной стадией ДР [155].

Большинство операций по пересадке поджелудочной железы (79%) выполняется в контексте сочетанной трансплантации, когда поджелудочная железа пересаживается одновременно с почкой пациенту, страдающему СД1 и терминальной стадией ДН [103]. Такой хирургический подход предупреждает вторичную нефропатию почечного трансплантата, доля которой остается высокой при ИТП и отсроченной пересадке поджелудочной железы реципиенту почечного аллотрансплантата [117].

В 1966 году W. Kelly и R. Lillehei выполнили первую СТПиПЖ 28-летней больной СД1 и терминальной стадией ДН [102]. Ранний опыт СТПиПЖ характеризовался высокой летальностью реципиентов, но с появлением иммуносупрессивной терапии и усовершенствованием хирургических методик выживаемость трансплантатов и пациентов значительно выросла. J.Y Choi с соавторами (2017) провели сравнительный анализ выживаемости больных СД и терминальной ДН, которые состоят в списках ожидания трансплантации поджелудочной железы (n = 503) и реципиентов после СТПиПЖ (n = 155), изолированной трансплантации поджелудочной железы (n = 89) и пересадки поджелудочной железы после трансплантации почки (n = 36). За период наблюдения с 2000 по 2015 год доля погибших пациентов в группе ожидания операции составила 11,9% (n = 60), а в группе больных после пересадки

поджелудочной железы – 4,3% (n = 12). На первом году наблюдения смертность была выше среди пациентов, перенесших трансплантацию, чем среди больных из листа ожидания (99,3% против 97,8%), но в последующие годы летальность пациентов группы больных, ждущих пересадку поджелудочной железы, была достоверно выше (p = 0,039). Относительный риск смерти от всех причин для реципиентов был ниже среди больных после СТПиПЖ (0,361; p = 0,012), нежели чем среди реципиентов после изолированной трансплантации поджелудочной железы (2,145; p = 0,285) и пересадки поджелудочной железы после трансплантации почки (0,688; p = 0,735) [66].

Согласно реестру Глобальной обсерватории донорства и трансплантации (Global Observatory on Donation and Transplantation) на 2021 год во всем мире зарегистрировано более 38 000 проведенных СТПиПЖ [184]. Из них 190 операций выполнено на территории Российской Федерации [15]. В нашей стране СТПиПЖ впервые была выполнена в советские годы В.И. Шумаковым (1987) [35].

Наиболее значимым периодом для жизни реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почки является первый год после трансплантации, когда имеется высокий риск летальности на фоне возможных хирургических, инфекционных и иммунологических осложнений [108]. Опыт многих трансплантологических центров говорит о высокой вероятности отличной долгосрочной функции пересаженных органов у больных с функционирующими трансплантатами в течении первого года после операции [66,91]. А.В. Пинчук с соавторами (2016) продемонстрировали успешные результаты одномоментной пересадки поджелудочной железы и почки на базе ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», не уступающие результатам ведущих зарубежных трансплантологических центров. У большинства реципиентов отмечалась первичная функция трансплантата поджелудочной железы (97,9%) и почки (83,3 %) с достижением полной инсулинонезависимости и нормализацией азотемии, отсроченная функция

пересаженной почки зафиксирована в 14,6 % случаях на 14 сутки после 6 сеансов гемодиализа, а годовичная выживаемость пациентов составила 91,6 % [28].

Наиболее очевидным преимуществом успешных СТПиПЖ является свобода от введения инсулина, нормализация стабильного уровня гликемии без эпизодов гипогликемии и прекращение диализной терапии [29]. Исследования демонстрируют, что данные достоинства оперативного лечения СД1 и терминальной ДН улучшают качество жизни пациентов [19,144,156] и минимизируют развитие и прогрессирование диабетических осложнений, а в ряде случаев приводят к их регрессу [41,113,117,118].

Имеются работы, демонстрирующие улучшение гемодинамических показателей бульбарной конъюнктивы пациентов в течение первого года после СТПиПЖ. После операции у больных наблюдалось уменьшение диаметра венул, повышение плотности и перфузии артериол конъюнктивы [63,64], что, в свою очередь, может отражать улучшение не только гемодинамики глаза, но и улучшение состояния периферического кровотока в других органах.

Снижение чувствительности роговицы является одним из проявлений периферической диабетической нейропатии, развивающийся на фоне уменьшения плотности корнеальных нервных сплетений [124]. Ряд авторов, основываясь на результатах конфокальной микроскопии больных до и после СТПиПЖ, сообщили об увеличении плотности и длины нервных волокон роговицы в посттрансплантационном периоде [42,127,178].

Ведущей причиной слепоты во всем мире является катаракта [58], которая довольно часто встречается среди пациентов с СД. Длительная предшествующая гипергликемия и послеоперационная пожизненная иммуносупрессивная терапия являются основными причинами развития помутнения хрусталика у реципиентов почки и панкреатодуоденального комплекса. R.P. Rai с соавторами (2000) оценили распространенность катаракты среди 54 пациентов после СТПиПЖ. В течении 6 лет после хирургического лечения заболеваемость катарактой увеличилась с 40 до 78%. Наиболее распространенными по



локализации помутнениями хрусталика были ядерные и задние субкапсулярные ( $p < 0,05$ ) [139].

P.S. Zehr с соавторами (1991) изучили влияние СТПиПЖ на зрительные функции и состояние сетчатки 18 пациентов с СД1 и ПДР. Офтальмологическое наблюдение за реципиентами проводилось в течение 6 лет после пересадки органов. За период наблюдения у 66% больных ( $n = 12$ ) наблюдалось стабильное течение ДР. Новые случаи пролиферации были зафиксированы у 22% больных ( $n = 4$ ), которые привели к рецидиву гемофтальма и развитию слепоты [205].

Похожее исследование, но уже с большей выборкой пациентов ( $n = 46$ ), выполнили V.C. Chow с соавторами (1999). В течении 10 лет реципиенты почки и панкреатодуоденального комплекса подвергались регулярным офтальмологическим осмотрам с частотой 1–2 раза в год. Исходный осмотр пациентов проводили за 8 месяцев до оперативного лечения. До трансплантации у 5,1% пациентов отмечалось отсутствие ДР, у 12,3% была диагностирована НПДР, а у 82,6% – ПДР. 83% больных до трансплантации получили ЛКС. После СТПиПЖ потребность в лазерном лечении снизилась до 10%. ДМО после трансплантации отмечался у одного пациента (2%), разрешился самопроизвольно в течении полугода посттрансплантационного периода. 10–летний период наблюдения показал стабильность ДР в 76% случаев, у небольшой части пациентов (14%) наблюдалось улучшение офтальмоскопической картины и остроты зрения [68].

R. Koznarová с соавторами (2000) оценили офтальмологический статус 2 групп больных. Первая группа включала пациентов с СД1 после успешной СТПиПЖ ( $n = 43$ ), вторая группа состояла из больных после неудачной СТПиПЖ, у которых отмечалось отторжение панкреатодуоденального комплекса и реципиентов почки ( $n = 45$ ). Офтальмологическое обследование проводили не менее чем за 1 год до трансплантации и в течение 3 лет после операции. К концу наблюдения состояние глазного дна у реципиентов с функционирующей поджелудочной железой в 21,3% случаях улучшилось, в 61,7% – не изменилось и в 17,0% – ухудшилось. В группе пациентов с

нефункционирующим поджелудочным трансплантатом и реципиентов почки данные показатели были значительно хуже (офтальмоскопическая картина в 6,1% случаев улучшилась, 48,8% – осталась прежней и 45,1% – ухудшилась). Потребность в ЛКС была ниже ( $p < 0,001$ ) среди реципиентов после успешной СТПиПЖ (31%), нежели чем среди больных из группы неудачной СТПиПЖ и реципиентов почки (58%) [111].

В продолжение 5 лет I.A. Pearce с соавторами (2000) наблюдали за течением ДР у больных СД и ТХПН до и после СТПиПЖ ( $n = 20$ ). У 9 пациентов до оперативного лечения было зафиксировано нестабильное течение ретинопатии, которое нуждалось в проведении повторных курсов ЛКС и витрэктомии. После СТПиПЖ в течении 2 лет у 89% таких пациентов наблюдалась ремиссия ПДР ( $n = 8$ ). В одном случае потребовалось проведение дополнительного сеанса ЛКС [141].

R. Giannarelli с соавторами (2005) отметили улучшение и стабилизацию офтальмоскопической картины у большинства больных ДР ( $n = 48$ ) после СТПиПЖ. До операции у 12 пациентов (25%) была НПДР, у 36 (75%) – ПДР. Наблюдение за пациентами после трансплантации в среднем составило 17 месяцев. Критерий улучшения/ухудшения НПДР был определен как регресс/прогресс к более низкому/высокому классу ретинопатии по шкале ETDRS. Стабилизация ПДР определялась как отсутствие новых очагов ретинальной неоваскуляризации, требующих лазерной обработки. В группе больных НПДР у 5 пациентов (41,7%) было зафиксировано улучшение офтальмоскопической картины, у 3 (25%) – картина глазного дна оставалась прежней, а у 4 (33,3%) – ДР прогрессировала на одну ступень шкалы ETDRS. У 35 больных ПДР (97%) офтальмоскопических изменений не наблюдалось, у одного пациента (3%) отмечалось появление свежих очагов пролиферации, требующих дополнительного сеанса ЛКС [88].

В отчете К.Е. Shipman с соавторами (2009) представлены два случая улучшения зрения у больных СД1 и ПДР после СТПиПЖ. В первом случае острота зрения повысилась с 0,1 до 0,5, во втором – с 0,3 до 0,5 [161].

А.М. Глазунова с соавторами (2015) провели ретроспективное исследование, заключающееся в анализе течения диабетических осложнений у реципиентов почки и панкреатодуоденального трансплантата ( $n = 16$ ). Еще до операции у пациентов (100%) имелись пролиферативные изменения на глазном дне. После трансплантации в период 6 – 48 месяцев наблюдения у большинства больных (62,5%) отмечалось стабильное течение ретинопатии. У 6 пациентов (37,5%) были зафиксированы свежие случаи неоваскуляризации и ДМО, требовавшие проведения повторной ЛКС и/или витрэктомии. После трансплантации авторы отметили высокий рост заболеваемости катарактой (81,25%) [14].

Имеются исследования, не отметившие существенных различий в течении ДР после СТПиПЖ и после других видов лечения терминальной стадии ДН. В частности, в исследовании F. Bandello с соавторами (1991) не было выявлено достоверных отличий офтальмоскопической картины у пациентов после СТПиПЖ ( $n = 20$ ) и ИТП ( $n = 12$ ) [45].

Q. Wang с соавторами (1994) изучили состояние глазного дна у больных после СТПиПЖ ( $n = 51$ ) и ИТП ( $n = 21$ ). Межгрупповой сравнительный анализ не выявил значительных различий ( $p > 0,05$ ) в наличии и степени выраженности ретинальных геморрагий, микроаневризм, ИРМА, твердых и мягких экссудатов. ПДР и ДМО были диагностированы практически с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ) как среди реципиентов после СТПиПЖ, так и среди больных после ИТП. Различий между группами до и после трансплантации в остроте зрения не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) [194].

V. Voglova с соавторами (2020) вели наблюдение за 43 больными в течение первого года после СТПиПЖ. В 62,8% случаях офтальмоскопические признаки ДР оставались стабильными, данным пациентам не требовалось проведение витрэктомии и ЛКС. У 26% пациентов отмечено улучшение МКОЗ. У 37,2% больных наблюдалось ухудшение течения ДР, которое было расценено как появление свежих зон ретинальной неоваскуляризации, развитие макулярного отека, ухудшение МКОЗ и развитие слепоты. Авторы не нашли значимых

различий между реципиентами со стабильным и нестабильным течением ретинопатии по следующим показателям: возраст, продолжительность СД, уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) до и после трансплантации, недавняя панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (ПРЛКС) в предоперационном периоде, что, в свою очередь, может говорить об отсутствии влияния СТПиПЖ на течение ДР [190].

## **1.7. Офтальмологические показатели больных, получающих заместительную почечную терапию**

### ***1.7.1. Офтальмологические показатели пациентов на программном гемодиализе***

Гемодиализ – метод экстраренальной очистки крови у пациентов с нарушением фильтрационной функции почек. Данный метод обеспечивает удаление из организма токсических продуктов обмена веществ и нормализует нарушения водно-электролитного баланса [47].

Первые попытки по очищению крови были проведены канадским физиологом J.J. Abel в 1913 году. Широкое применение гемодиализ получил с 60-х годов прошлого века, когда была решена проблема сосудистого доступа для подключения больных к аппарату [90]. Во время сеанса гемодиализа происходит очищение артериальной крови в аппарате искусственной почки и возвращение ее напрямую в вену пациента. Ток артериальной крови в аппарате гемодиализа происходит через микроскопические каналы, которые окружены тонкой мембраной. По другую сторону мембраны находится диализный раствор. Диализная жидкость содержит те же компоненты и в похожих концентрациях, что и плазма крови, однако вещества, подлежащие удалению из плазмы, в растворе отсутствуют. Тем самым эти вещества покидают кровь через мембрану аппарата, а в вену пациента поступает очищенная кровь [94].

Экскреция высокоосмолярных веществ крови при гемодиализе приводит к потере жидкости организмом [157]. Данное состояние может повлечь изменение

внутриглазных параметров, таких как: толщина сетчатки, слоя нервных волокон, хориоидеи, уровень внутриглазного давления (ВГД) и др.

Большинство работ, посвященных изучению офтальмологических показателей у пациентов, получающих курсы программного гемодиализа (ПГД), включали в свои исследования больных с ХБП терминальной стадии как диабетического, так и недиабетического генеза. Дизайн данных исследований заключался в сравнении результатов офтальмологического осмотра пациентов за несколько минут или часов до и после одного сеанса гемодиализа [60,61,98,116,122,160,174].

В работе А. Ishibazawa с соавторами (2015) при помощи ОКТ у 41 пациента была измерена толщина субфовеолярной хориоидеи до и после процедуры гемодиализа, на основании полученных результатов был рассчитан коэффициент изменения толщины хориоидеи ( $\Delta$  The Subfoveal Choroidal Thickness – SCT [%]). Толщина субфовеолярной хориоидеи после сеанса ПГД уменьшилась во всех исследуемых глазах ( $n = 77$ ). Значение  $\Delta$ SCT в группе пациентов с СД ( $\Delta$ SCT =  $-12,6 \pm 2,7\%$ ;  $n = 37$  глаз) было достоверно больше ( $p=0,00027$ ), чем в группе пациентов без СД ( $\Delta$ SCT =  $-6,9 \pm 2,3\%$ ;  $n = 40$  глаз). В группе пациентов с СД ( $n = 19$  глаз), получивших ПРЛКС среднее значение  $\Delta$ SCT было выше ( $p = 0,035$ ), чем у пациентов, не получавших лазерное лечение ( $n = 18$  глаз) [98].

О снижении толщины хориоидеи также сообщается в исследовании I.B. Chang с соавторами (2017). Авторы оценили офтальмологические параметры 31 пациента ( $n = 54$  глаз). После сеанса гемодиализа у больных было зафиксировано достоверное уменьшение толщины субфовеолярной и перипапиллярной хориоидеи ( $p < 0,001$ ), а также снижение ВГД (с  $14,8 \pm 2,5$  мм рт.ст. до  $13,0 \pm 2,6$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ). Уменьшение показателя толщины хориоидеи коррелировало с потерей массы тела, снижением осмолярности сыворотки крови и снижением систолического АД ( $p < 0,05$ ). Также как и в предыдущей работе у больных СД отмечалось большее снижение толщины хориоидеи от исходных значений, чем у пациентов без СД ( $p < 0,05$ ), что могло быть связано с более значительным изменением осмолярности крови ( $p < 0,001$ ) и массы тела ( $p < 0,05$ ) данной группы

больных на фоне сеанса гемодиализа. Статистически значимых различий в толщине перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и центральной толщины роговицы у пациентов до и после диализа авторы не выявили [60]. Уменьшение толщины перипапиллярной хориоидеи (с  $127,3 \pm 49,2$  до  $117,1 \pm 50,9$  мкм,  $p < 0,001$ ) после гемодиализа у своих пациентов ( $n = 29$ ) отметили и W.J. Lee с соавторами (2021) [116].

Y.U. Shin с соавторами (2018) при помощи ОКТА исследовали толщину и гемоперфузию сетчатки и хориоидеи в макулярной области 29 пациентов ( $n = 29$  глаз). Как и в ранних работах достоверные изменения были зафиксированы в хориоидее, но не в сетчатке. После одного сеанса гемодиализа средняя толщина хориоидеи снизилась с  $209,6 \pm 64,6$  до  $195,2 \pm 64,1$  мкм ( $p < 0,001$ ), сетчатки не изменилась (до –  $267,3 \pm 15,5$ ; после диализа –  $267,2 \pm 15,5$ ;  $p < 0,866$ ). Средний показатель плотности гемоперфузии хориокапилляров уменьшился (с  $46,2 \pm 11,3$  до  $43,3 \pm 10,7\%$ ;  $p < 0,001$ ), а в поверхностном ( $p = 0,772$ ) и глубоком ( $p = 0,512$ ) капиллярных сплетениях сетчатки остался в пределах исходных значений. Не было достоверной корреляции между плотностью гемоперфузии хориокапилляров и толщиной хориоидеи. Снижение плотности гемоперфузии хориокапилляров коррелировало со снижением систолического ( $p < 0,001$ ) и среднего АД ( $p < 0,05$ ), а уменьшение толщины хориоидеи – с объемом ультрафильтрации ( $p < 0,015$ ) [160].

H. Chen с соавторами (2018) наряду с уменьшением толщины хориоидеи ( $p < 0,001$ ), отмечали у наблюдаемых пациентов ( $n = 45$ ) после сеанса ПГД достоверное снижение времени разрыва слезной пленки ( $p = 0,020$ ), объема слезопродукции по результатам теста Ширмера–I ( $p = 0,030$ ), уменьшение глубины передней камеры ( $p = 0,006$ ) и толщины хрусталика ( $p < 0,001$ ). Толщина сетчатки и слоя нервных волокон в макуле наоборот имели тенденцию к увеличению ( $p < 0,05$ ) [61].

В работе G. Sun с соавторами (2019) такие офтальмологические показатели пациентов ( $n = 202$ ) как ЦТС, ВГД и МКОЗ не перетерпели особых изменений после гемодиализа, но толщина субфовеолярной хориоидеи уменьшилась с

254,29 ± 69,36 до 235,54 ± 65,90 мкм ( $p = 0,002$ ) наряду с увеличением калибра артериол ( $p = 0,033$ ) и венул ( $p = 0,007$ ) сетчатки. Изменения толщины хориоидеи достоверно коррелировали с уровнем систолического АД ( $p = 0,042$ ) и массой тела ( $p = 0,044$ ), а калибр венул сетчатки с исходным и конечным уровнем диастолического АД ( $p = 0,003$ ), изменением массы тела ( $p = 0,001$ ) и уровнем липопротеинов высокой ( $p = 0,009$ ) и низкой ( $p = 0,004$ ) плотности [174].

I. Maharshak с соавторами (2021) у обследуемых пациентов ( $n = 24$ ) не выявили достоверного изменения ЦТС ( $p = 0,571$ ), толщины слоя нервных волокон ( $p = 0,412$ ), комплекса ганглиозных клеток сетчатки ( $p = 0,639$ ) и слоя фоторецепторов ( $p = 0,869$ ). Центральная толщина роговицы особо не изменилась после процедуры ПГД (до – 563,4 ± 30,2 мкм и после диализа – 553,1 ± 47,2 мкм;  $p = 0,247$ ), в то время как ВГД достоверно снизилось с 14,48 ± 2,5 до 13,16 ± 2,28 мм рт.ст. ( $p = 0,028$ ) [122].

Дизайн исследования А. Elbay с соавторами (2017) отличался от выше приведенных работ. Авторы изучили офтальмологические параметры пациентов ( $n = 24$ ) непосредственно перед сеансом гемодиализа, во время второго часа и через полчаса после процедуры. По сравнению с исходными значениями, во время гемодиализа наблюдалось значительное увеличение ВГД (с 16,20 ± 3,27 до 18,28 ± 3,79 мм рт.ст;  $p = 0,001$ ) и центральной толщины роговицы (с 546,11 ± 35,14 до 553,89 ± 33,89 мкм;  $p = 0,011$ ), но после процедуры показали существенно не отличались от исходных данных. Величина угла передней камеры оставалась неизменной как во время ( $p = 0,101$ ), так и после гемодиализа ( $p = 0,589$ ). Толщина субфовеолярной хориоидеи была значительно ниже ( $p < 0,001$ ) исходных значений (270,85 ± 73,82 мкм) на втором часу (257,01 ± 71,49 мкм) и после сеанса гемодиализа (258,44 ± 75,17 мкм) [84].

Достоверные изменения ОКТ-параметров сетчатки отмечались у пациентов в результате продолжительных курсов гемодиализа. Так Н. Hwang с соавторами (2019) провели сравнительный анализ результатов ОКТ пациентов с СД и ТХПН ( $n = 15$ ) перед началом курсов ПГД и спустя месяц лечения. После начала диализной терапии частота ДМО уменьшилась с 69,2% до 26,9% случаев

( $p = 0,001$ ). У больных наблюдалось снижение ЦТС (с  $317,92 \pm 91,41$  до  $287,77 \pm 57,55$  мкм;  $p = 0,006$ ) и толщины субфовеолярной хориоидеи (с  $313,31 \pm 85,89$  до  $288,81 \pm 92,02$ ;  $p = 0,024$ ). Между уменьшением ЦТС и снижением содержания азота мочевины в сыворотке крови наблюдалась достоверная положительная корреляция ( $r = 0,481$ ;  $p = 0,013$ ) [97]. S. Suryakanth с соавторами (2021) провели похожее исследование, оценив ЦТС и объем макулы 19 пациентов ( $n = 31$  глаз) до начала заместительной почечной терапии и на 3 и 30 день ПГД. Спустя месяц наблюдения ЦТС снизилась с  $278,93 \pm 45,01$  до  $239,81 \pm 40,54$  мкм ( $p < 0,05$ ), как и объем макулы с  $8,14 \pm 0,68$  до  $7,80 \pm 0,63$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ) [175]. Y. Takamura с соавторами (2020) проанализировали результаты ОКТ пациентов с ДР и ТХПН ( $n = 70$ ) до начала диализной терапии и спустя 12 месяцев. ЦТС значительно снизилась (с  $334,0 \pm 142,6$  до  $266,8 \pm 78,5$  мкм;  $p < 0,001$ ), а МКОЗ улучшилась (с  $0,353 \pm 0,365$  до  $0,258 \pm 0,361$  logMARp;  $p = 0,0038$ ). ДМО разрешился самопроизвольно у 93,2% пациентов [176].

### ***1.7.2. Офтальмологические показатели пациентов после изолированной трансплантации почки***

С момента разработки иммуносупрессивных препаратов и совершенствования хирургической техники ИТП стала предпочтительным методом лечения больных терминальной стадией ХБП [21]. У реципиентов почечного аллотрансплантата отмечается высокая продолжительность жизни, в сравнении с больными, получающих диализную терапию. Пациенты, которые получают наибольшую выгоду от трансплантации почки с точки зрения полученных лет жизни, — это молодые больные СД1. Средняя продолжительность жизни больных СД1 и ТХПН в возрасте от 20 до 39 лет на диализе составляет около 2,5 лет против 15 лет после пересадки почки [138]. Увеличение продолжительности жизни реципиентов подвергает их влиянию различных неблагоприятных факторов, таких как: причины основного заболевания почек, иммуносупрессорная терапия, метаболические изменения и



послеоперационные инфекции, которые могут повлечь изменения органа зрения [162].

К. Berindán с соавторами (2017) оценили офтальмологический статус 42 больных ( $n = 84$  глаза) за 6 месяцев до и после ИТП. У 88% больных ТХПН, отмечалось наличие хотя бы одной глазной патологии. Из них в 57,1% случаях была диагностирована катаракта, в 52,4% – гипертоническая ангиопатия и атеросклероз сетчатки, в 14,3% – возрастная макулодистрофия, в 14,3% – сухой кератоконъюнктивит, в 7,1% – пингвекула, в 2,5% – глаукома, в 2,4% – arcus lipoides. У 75,8% пациентов после ИТП наблюдалось снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон. Степень выраженности катаракты положительно коррелировала с возрастом больных ( $p = 0,026$ ) и продолжительностью иммуносупрессивной терапии ( $p = 0,046$ ), а потеря толщины перипапиллярного слоя нервных волокон – с наличием послеоперационных инфекционных осложнений ( $p = 0,031$ ) [50].

В течении 10 лет наблюдения за 25 реципиентами почки ( $n = 50$  глаз) D. Raszuyńska с соавторами (2018) зафиксировали развитие глазных изменений в виде: катаракты (48%), гипертонической ангиопатии (28%), ДМО (16%) и глаукомы (16%). 67% случаев снижения остроты зрения было связано с развитием катаракты. Наиболее значимым фактором катарактогенеза был прием циклоспарина ( $p < 0,05$ ) [145].

По данным М. Ślizień с соавторами (2020) в течение 1 года после ИТП среди больных ( $n = 41$ ) наблюдается увеличение частоты развития катаракты (46%), гипертонической ангиопатии (20%) и глаукомы (20%). Через год после трансплантации почки острота зрения снизилась у 54% пациентов ( $n = 22$ ). В 45% случаях причиной ухудшения зрения была катаракта, в то время как у больных без изменений зрения ( $n = 9$ ) катаракта не была диагностирована. Пациенты с катарактой чаще получали высокие дозы болюсных стероидов, главным образом из-за острого отторжения почечного трансплантата, что было значительно связано с развитием помутнения хрусталика ( $p = 0,019$ ) [167].

J.J. Moon с соавторами (2021) исследовали частоту распространенности первичной глаукомы среди пациентов с ТХПН, получающих диализ ( $n = 10\,955$ ) и после ИТП ( $n = 10\,955$ ), и пациентов, не имеющих почечной патологии ( $n = 10\,955$ ). Частота открытоугольной глаукомы была достоверно выше среди больных ТХПН ( $p < 0,001$ ), при этом статистически значимая разница в распространенности открытоугольной глаукомы между пациентами на диализе и после ИТП отсутствовала ( $p = 0,08$ ). Заболеваемость закрытоугольной глаукомой была значительно выше у пациентов с ТХПН, чем у контрольной группы ( $p = 0,008$ ). Реципиенты почки имели более низкую распространенность закрытоугольной формы первичной глаукомы, чем пациенты на диализной терапии ( $p = 0,015$ ). Полученные результаты демонстрируют снижение риска развития первичной закрытоугольной глаукомы среди больных ТХПН после ИТП [133].

В исследовании J. Lee с соавторами (2021) частота тромбоза вен сетчатки у реципиентов почки ( $n = 10\,498$ ) была значительно ниже ( $p < 0,001$ ), чем у больных, получающих диализ ( $n = 10\,498$ ). Распространенность ретинального тромбоза среди больных на диализе была в 3,21 раза больше, чем в контрольной группе ( $n = 10\,498$ ), состоящей из пациентов не имеющих патологию почек, в то время как распространенность тромбоза ретинальных вен у реципиентов почки была всего в 1,53 раза выше, чем у контрольной когорты. Результаты исследования показывают снижение риска развития тромбоза вен сетчатки у пациентов с ТХПН практически вдвое после ИТП. В группе пациентов после ИТП развитие ретинального тромбоза было связано с пожилым возрастом ( $p < 0,001$ ), более высоким индексом коморбидности Чарлсона ( $p < 0,001$ ) и историей десенсибилизирующей терапии ( $p = 0,030$ ) [114].

Имеются сообщения об изменениях биометрических показателей глаза и биомеханических свойств роговицы у пациентов после пересадки почки. M. Aksoy с соавторами (2020) спустя месяц после ИТП отмечали у своих пациентов ( $n = 33$ ) уменьшение передне-задней оси глаза, толщины хрусталика, центральной толщины роговицы и увеличение глубины передней камеры ( $p$

<0,001) [37]. V.K. Jain с соавторами (2020) зафиксировали более низкое значение корнеального гистерезиса ( $p = 0,001$ ) у реципиентов почки ( $n = 68$ ), чем у контрольной группы пациентов ( $n = 68$ ). Показатели роговично–компенсированного ВГД были достоверно выше ( $p = 0,002$ ) у больных после ИТП ( $18,17 \pm 4,00$  мм рт. ст.), чем среди здоровых пациентов ( $16,00 \pm 3,94$  мм рт.ст.) [99].

N.S. Mittal с соавторами (2005) изучили течение ДР у пациентов с СД2 ( $n = 20$ ) до и после ИТП. До трансплантации у 19 (95%) пациентов была диагностирована ДР. НПДР присутствовала в 50% случаев, ПДР в 45%. Через 3 месяца после трансплантации изменений картины глазного дна у реципиентов не отмечалось. Через год у большинства больных (90%) офтальмоскопические проявления ДР оставались стабильными и лишь в 2 случаях (10%) отмечалось ухудшение, которое заключалось в прогрессировании НПДР до ПДР ( $n = 1$ ) и развитии тракционной отслойкой сетчатки ( $n = 1$ ). В 25% случаях у реципиентов почечного аллотрансплантата через 12 месяцев после операции была обнаружена задняя субкапсулярная катаракта [129].

Более продолжительное исследование по изучению течения ДР у больных терминальной ДН после ИТП провели R. Roy с соавторами (2013). Авторы оценили состояние глазного дна 28 реципиентов почки ( $n = 50$  глаз) до и после трансплантации в течении  $52,2 \pm 43,6$  месяцев. На первом осмотре пациентов перед операцией у 4 больных (8%) была диагностирована начальная стадия НПДР, у 8 (16%) – умеренная стадия НПДР, у 1 (2%) – выраженная стадия НПДР, у 1 (2%) – тяжелая стадия НПДР, у 4 (8%) – выраженная стадия ПДР и у 7 (14%) – тяжелая стадия ПДР. У большинства пациентов (50%) был постлазерный или послеоперационный статус ретинопатии. При конечном осмотре в посттрансплантационном периоде ИТП в 27 глазах (54%) стадия ДР оставалась прежней на фоне ЛКС и витрэктомии, в 13 глазах (26%) ретинопатия прогрессировала на 1–2 ступени шкалы ETDRS, не смотря на проведенное лазерное и хирургическое лечение, в 4 глазах (8%) наблюдалось улучшение картины глазного дна с регрессом стадии ДР на 1–2 ступени шкалы ETDRS. Как

и в предыдущих исследованиях, авторы отметили рост заболеваемости катарактой в посттрансплантационном периоде. Доля глаз с артефакцией достоверно ( $p = 0,02$ ) увеличилась с 10 (до ИТП) до 40% (после операции) [149].

Таким образом, анализ литературных источников указывает на увеличение распространенности заболеваемости СД1, который в основном встречается среди лиц детского и молодого трудоспособного населения.

Применение инсулина в лечении СД1 привело к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, снизив частоту острых диабетических осложнений. Вместе с тем, среди данного контингента больных наблюдается рост распространения хронических осложнений диабета. Хронические макро– и микрососудистые осложнения протекают наиболее реактивно при СД1, чем при других видах диабета.

Наиболее частыми микрососудистыми осложнениями СД1 являются ДР и ДН. Исследование демонстрирует практически одновременное развитие данных осложнений, что обусловлено общими механизмами патологического воздействия хронической гипергликемии на периферическое микроциркуляторное русло. Буквально через 15 лет от дебюта СД1 пациенты достигают конечных стадий ДР и ДН, что значительно ухудшает качество жизни и влияет на выживаемость больных.

Для достижения физиологической гликемии и азотемии у больных СД1 и терминальной стадии ДН разработано хирургическое лечение в виде СТПиПЖ. Однако, строгие требования к донору и реципиенту поджелудочной железы, тяжелая хирургическая техника выполнения, высокий риск интра– и постоперационных осложнений, делают СТПиПЖ ограниченным способом лечения, применяемым только при определенных условиях. В связи с этим количество СТПиПЖ во всем мире уступает количеству операций по пересадке других органов.

Этот факт сказывается на малом количестве исследований, посвященных изучению офтальмологического статуса реципиентов почки и панкреатодуоденального трансплантата, большинство из которых были

проведены в конце прошлого и начале нынешнего столетий. Проведенные работы противоречивы и основаны на традиционных офтальмологических методах диагностики.

На сегодняшний день нет научных исследований, посвященных изучению состояния гемоперфузии и светочувствительности макулярной области, оценке уровня иммунологического биомаркера патогенеза ДР – VEGF–А после СТПиПЖ. Отсутствуют работы, сравнивающие офтальмологические клинικο–морфофункциональные показатели и параметры микроциркуляции макулярной области у больных, получающих экзогенный инсулин и заместительную почечную терапию гемодиализом, ожидающих хирургического лечения СД и ТХПН, с результатами реципиентов панкреатодуоденального и почечного трансплантата. Нет данных о состоянии офтальмологических клинικο–морфофункциональных показателей и микроциркуляции макулярной области в ранние и поздние сроки посттрансплантационного периода СТПиПЖ и ИТП.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика пациентов

С 2020 по 2023 год проведено обследование и наблюдение 106 пациентов (212 глаз), из которых 76 страдали СД1, осложненным ДР и ТХПН в исходе ДН, 30 человек были здоровыми (без СД, глазной и почечной патологии). Количество мужчин в исследуемой выборке пациентов составило 49 человек (46,2%), женщин – 57 (53,8%). Средний возраст пациентов на период осмотра (Me) – 39 лет.

Для оценки состояния глазного дна и зрительных функций, в зависимости от типа терапии терминальной стадии ДН, пациенты были поделены на 4 группы (таблица 2):

- 1-я группа (гемодиализ) – больные СД1 и терминальной стадией ДН, получающие инсулинотерапию и приступившие к курсам ПГД, находящиеся в листе ожидания пересадки поджелудочной железы и/или почки (30 человек; 60 глаз).
- 2-я группа (ИТП) – больные СД1 и терминальной стадией ДН, получающие инсулинотерапию, после ИТП (24 человек; 48 глаз).
- 3-я группа (СТПиПЖ) – больные СД1 и терминальной стадией ДН после СТПиПЖ (22 человек; 44 глаза).
- 4-я группа (контроль) – пациенты, не имеющие глазных и системных патологий (30 человек; 60 глаз).

**Таблица 2**

#### Демографические данные пациентов

Показатель		Группа							
		Гемодиализ		ИТП		СТПиПЖ		Контроль	
Количество пациентов, n	мужчины, n (%)	30	14 (46,7)	24	11 (45,8)	22	9 (40,9)	30	15 (50,0)
	женщины, n (%)		16 (53,3)		13 (54,2)		13 (59,1)		15 (50,0)

<i>Продолжение таблицы 2</i>				
Показатель	Группа			
	Гемодиализ	ИТП	СТПиПЖ	Контроль
Количество глаз, n	60	48	44	60
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])	38 [33; 41]	40 [34; 45]	39 [32; 43]	37 [33; 45]
Стаж СД, лет (Me [Q1; Q3])	26 [23; 32]	28 [25; 31]	27 [22; 30]	–
Терапия СД	МИИ*, % (n)	57 (17)	54 (13)	–
	ППИИ#, % (n)	43 (13)	46 (11)	
Продолжительность посттрансплантационного периода, лет (Me [Q1; Q3])	–	4 [2; 6]	5 [3; 7]	–
Примечания: * – многократные инъекции инсулина при помощи инсулиновых шприцев или шприц-ручек; # – постоянная подкожная инфузия инсулина при помощи инсулиновой помпы				

*Критерии включения пациентов в исследование:*

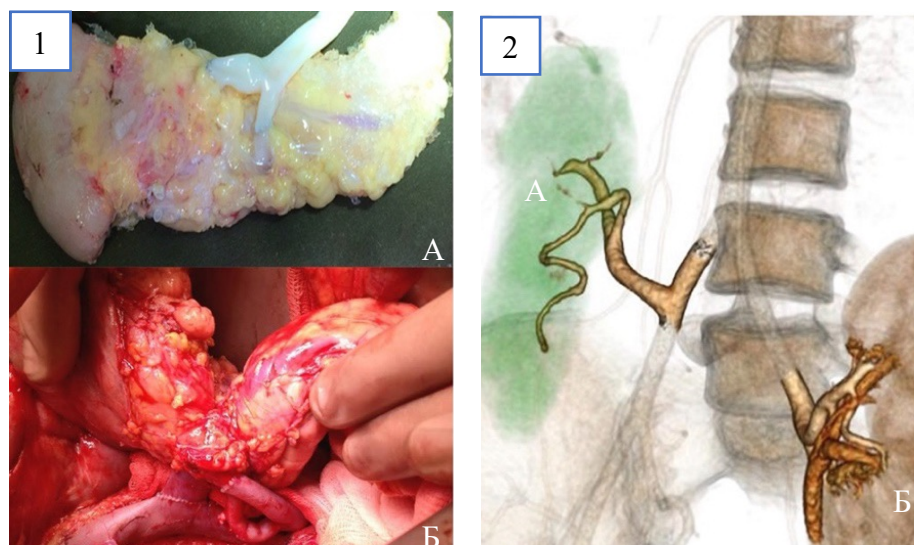
- наличие клинического диагноза СД1 и ТХПН в исходе ДН;
- заместительная почечная терапия в виде ПГД или ИТП;
- перенесенная СТПиПЖ;
- удовлетворительное функционирование донорского панкреатодуоденального комплекса и почечного трансплантата;
- для группы контроля: отсутствие глазных и системных патологий.

*Критерии невключения пациентов в исследование:*

- наличие клинического диагноза СД2;
- ТХПН недиабетической этиологии;
- отсутствие удовлетворительного функционирования донорского панкреатодуоденального комплекса и почечного трансплантата.
- для группы контроля: наличие глазных и системных патологий.

Пациенты 2 и 3 групп получили успешное хирургическое лечение терминальной ДН в период с 2012 по 2022 год в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (заведующий научным отделением, кандидат медицинских наук А.Г. Балкаров), заключающееся в купировании уремии

интоксикации и в случае пересадки поджелудочной железы нормализации гликемического профиля (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Хирургическое лечение больных на базе отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». 1 – этапы трансплантации поджелудочной железы: А – подготовка донорского панкреатодуоденального комплекса, Б – донорский панкреатодуоденальный трансплантат в брюшной полости реципиента после реперфузии; 2 – компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием в режиме 3D–реконструкции. Типичное расположение трансплантатов: А – поджелудочной железы, Б – почки.

После трансплантации больные принимают пожизненную поддерживающую иммуносупрессивную терапию для предупреждения отторжения пересаженных органов в виде фиксированных доз ингибиторов кальциневрина (Такралимуса 8 мг/сут под контролем концентрации препарата в крови 1 р/месяц), Микофеноловой кислоты (720 мг/сут под контролем количества лейкоцитов в периферической крови) и глюкокортикостероидов (Метилпреднизолон 4 мг/сут). Пациенты 2 группы, кому была выполнена операция по пересадке только почки получают интенсивную инсулинотерапию в виде многократных инъекций (МИИ) при помощи инсулиновых шприцев или шприц–ручек или постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) при помощи инсулиновой помпы.

Пациенты 1 группы на период исследования состояли в листе ожидания трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», получали интенсивную инсулинотерапию (в виде МИИ или ППИИ) и 4–



часовые курсы гемодиализа 3 раза в неделю. Во время нахождения в листе ожидания пациентам осуществлялся регулярный (один раз в 2 месяца) мониторинг состояния здоровья для установления наличия соответствия характеристикам потенциального реципиента. Отбор и наблюдение за реципиентами производились хирургами отделения трансплантации почки и поджелудочной железы на основании лабораторных, инструментальных (рентгенологических, ультразвуковых и эндоскопических) методов исследования и заключений узких специалистов (эндокринолога, кардиолога, нефролога, невролога, офтальмолога, подолога, анестезиолога).

## **2.2. Методы обследования пациентов**

Офтальмологические методы исследования были выполнены на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующая кафедрой, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Л.К. Мошетова) в Московском городском офтальмологическом центре ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (руководитель центра, кандидат медицинских наук Аржиматова Гульжияна Шевкетовна), лабораторный анализ образцов слезной жидкости был выполнен в Научно – исследовательском центре ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### ***2.2.1. Сбор данных анамнеза и клинико–диагностических заключений***

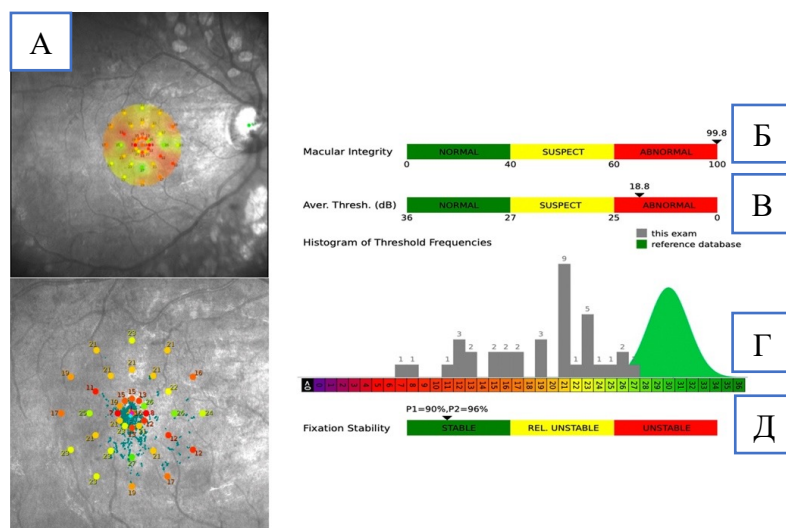
В ходе исследования все пациенты были проконсультированы смежными специалистами: трансплантологом, эндокринологом, нефрологом, кардиологом, неврологом и подологом. При сборе анамнестических данных и изучении клинико–диагностических заключений учитывали стаж и вид терапии СД1, предшествующее исследованию лечение ДР и сочетанной офтальмопатологии, степень выраженности и вид терапии сопутствующих диабетических осложнений, продолжительность посттрансплантационного периода и приема иммуносупрессивной терапии.

### 2.2.2. Офтальмологические методы исследования

Оценка офтальмологического статуса пациентов проводилась с применением стандартных и специальных инструментальных методов исследования. Стандартное офтальмологическое обследование заключалось: в определении МКОЗ при помощи авторефрактометра Auto Kerato–Refractometer KR–1 (Торсон, Япония), проектора знаков СС–100 (Торсон, Япония) и стандартного набора стекол; измерении уровня ВГД при помощи пневмотонометра Computerized Tonometer СТ–1Р (Торсон, Япония); биомикроскопии передних отделов глаза при помощи щелевой лампы SL–2G (Торсон, Япония); гониоскопии при помощи щелевой лампы и трехзеркальной линзы Гольдмана (Volk, США); офтальмобиомикроскопии глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза при помощи щелевой лампы и асферической линзы +78 дптр (Volk, США).

Специальное офтальмологическое обследование включало:

- *Измерение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ)* на аппарате Flash–test (Россия).
- *Фундус–микропериметрию* проводили при помощи периметра МАІА (CenterVue Spa, Италия) в программном режиме «Expert test». Аппарат состоит из конфокального инфракрасного офтальмоскопа и проекционной системы видимой части светового спектра. МАІА предназначен для оценки СМ в 37 точках измерения, локализации и устойчивости фиксации взора, а также для получения изображения сетчатки в инфракрасном режиме с углом обзора 36°. Периметр снабжен нормативной базой данных для проведения сравнительной оценки СМ конкретного пациента с базой данных здоровых людей (рисунок 2).



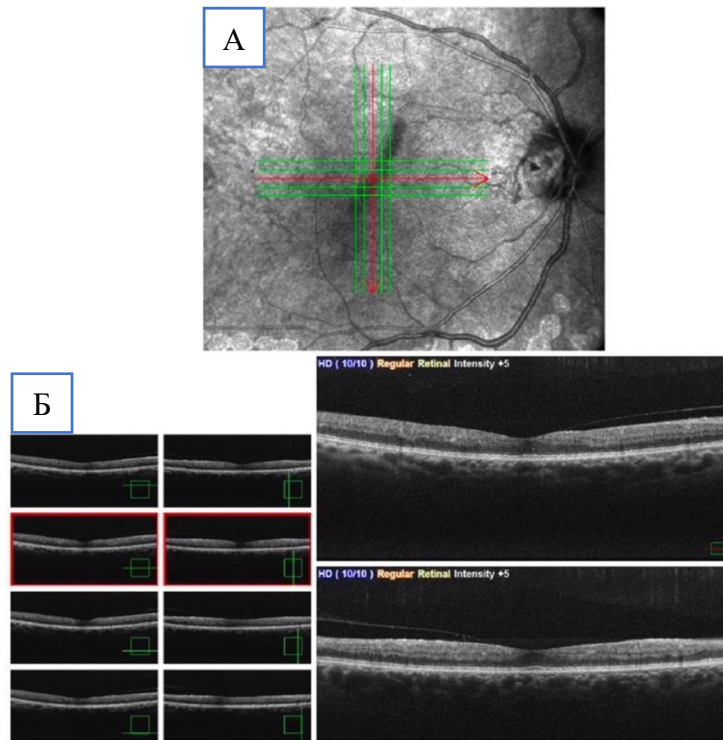
**Рисунок 2.** Фундус–микрпериметрия. А – конфокальное изображение макулярной области с результатами светочувствительности сетчатки в 37 точках измерения; Б – индекс состояния макулы; В – средний порог световой чувствительности макулы (дБ); Г – гистограмма пороговых частот относительно контрольной базы данных; Д – индексы устойчивости фиксации взора.

- *Фоторегистрацию* глазного дна на цветной фундус–камере TRC–NW8 (Торсон, Япония) проводили согласно рекомендациям ETDRS с захватом области ДЗН, макулы, кнаружи от макулы, верхних/нижних темпоральных/назальных сосудистых аркад. Для определения стадии ДР использовали классификацию, одобренную ВОЗ, М. Е. Kohner и М. Porta (1991) [143].
- *Офтальмоэзографию (В–скан)* выполняли на аппарате AVISO (Quantel Medical, Франция).
- *Оптическую когерентную томографию ангиографию* проводили с целью оценки структурных изменений витреомакулярного интерфейса, а также для изучения гемодинамики сетчатки и хориоидеи.

ОКТА была альтернативным методом диагностики состояния кровотока сетчатки и хориоидеи у пациентов с диагнозом ТХПН, кому противопоказано проведение контрастных исследований (флюоресцеиновая и индоцианиновая ангиография глазного дна). ОКТА–снимки выполняли пациентам в условиях медикаментозного мидриаза на аппарате RS–3000 Advance2 (Nidek, Япония). Аппарат позволяет провести комплексную оценку морфологического

состояния задних отделов глаза. При помощи RS-3000 Advance2 возможно получение изображений глазного дна и поперечного сечения сетчатки в реальном времени за счет встроенного в аппарат трехмерного оптического когерентного интерферометра (ОСТ) и конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа (SLO). SLO-изображение захватывается с помощью околоинфракрасного источника света длиной волны 785 нм, изображение поперечного сечения глазного дна (ОСТ-изображения) с помощью инфракрасного источника света длиной волны 880 нм. Максимально возможная площадь исследования – 12 x 12 мм. Дифференцировка локализации патологических ретинальных очагов обеспечивается по автоматически сегментируемым слоям сетчатки. Ко всему, при помощи томографа можно оценить состояние сосудистой оболочки и стекловидного тела. Четкие изображения оболочек глаза на RS-3000 Advance2 получаются за счет высокой скорости сканирования и высокой разрешающей способности аппарата с системой подавления визуальных шумов. Томограф автоматически настраивает фокус на глазном дне пациента при наведении оптики на роговицу, что во многом упрощает и уменьшает время исследования. Аппарат снабжен системой активного слежения за глазом и корректировки торсионных движений. Встроенная функция «Follow-up Examination» обеспечивает автоматический поиск и сканирование ранее исследованного участка сетчатки для получения ОСТ-сканов в динамике.

Для оценки состояния заднего полюса глаза исследование проводили в нескольких программных режимах прибора. Качественная оценка состояния витреомакулярного интерфейса осуществлялась по линейным сканам изображений, полученных в режиме «Macula multi» (площадь сканирования – 6,0 × 6,0 мм) (рисунок 3).



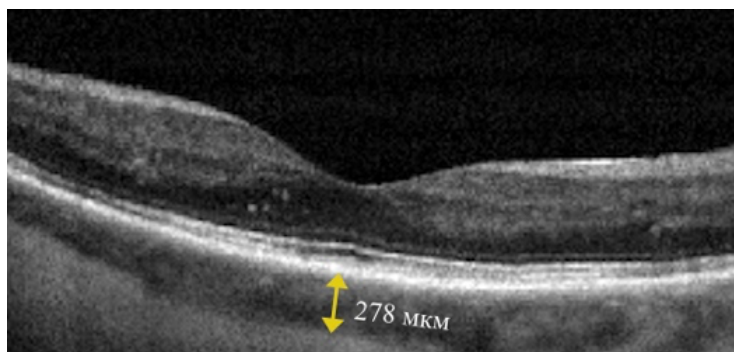
**Рисунок 3.** ОКТ – скан макулярной области правого глаза, выполненный на оптическом когерентном томографе RS-3000 Advance2 (Nidek, Япония) в режиме «Macula multi» (площадь сканирования – 6,0 × 6,0 мм): А – конфокальное изображение глазного дна; Б – линейные сканы поперечного сечения.

Вид имеющейся ДМ определяли согласно классификации М.В. Гацу и Я.В. Байбородова (2008) (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Классификация диабетических макулопатий (источник: М.В. Гацу и Я.В. Байбородов, 2008 [13]).

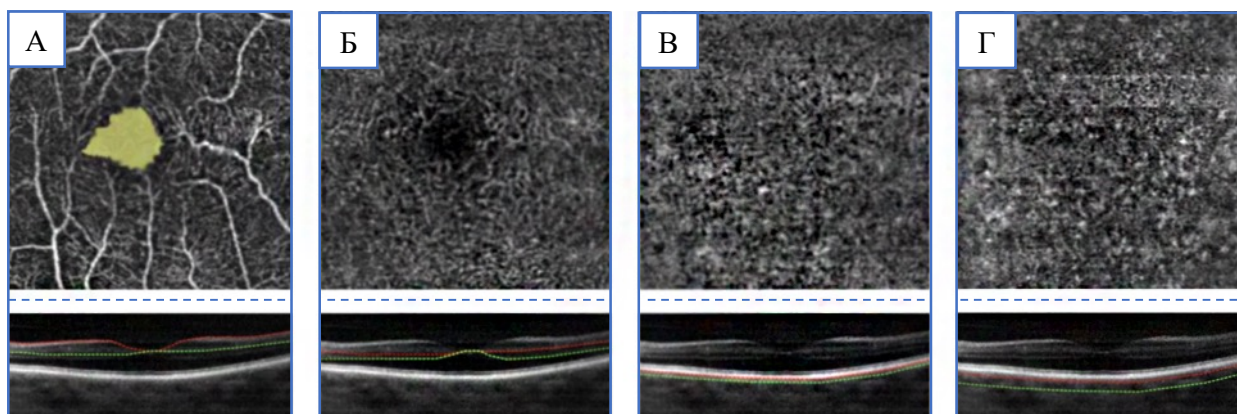
Количественную оценку показателей сетчатки и хориоидеи выполняли в программном режиме «Macula map – Angioscan» (площадь сканирования –  $3,0 \times 3,0$  мм). Расчет количественных показателей производился автоматически встроенным программным обеспечением прибора – NAVIS–EX. Измеряемыми переменными были: центральная толщина сетчатки (ЦТС, мкм); толщина субфовеолярной хориоидеи (мкм); плотность гемоперфузии (%) поверхностного и глубокого капиллярного сплетения сетчатки (ПКСС и ГКСС), слоя хориокапилляров (ХК) и глубокого слоя хориоидеи в фовеальной и парафовеальной зоне макулярной области; площадь ( $\text{мм}^2$ ), периметр (мм) и индекс окружности фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ). Толщину хориоидеи измеряли в ручном режиме используя виртуальную линейку программного обеспечения – NAVIS–EX (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Измерение толщины хориоидеи проводили субфовеолярно от наружной границы мембраны Бруха до внутренней поверхности склеры.

Показатель гемоперфузии (%) выражался в отношении общей площади перфузированных сосудов ( $\text{мм}^2$ ) к общей зоне измерения ( $\text{мм}^2$ ).

Сегментация сосудистых сплетений сетчатки и хориоидеи проводилась автоматически программным обеспечением томографа: ПКСС – на 3 мкм ниже внутренней пограничной мембраны до 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; ГКСС – от 15 до 70 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; ХК – от 10 до 20 мкм ниже мембраны Бруха; глубокий слой хориоидеи (слой Саттлера и Галлера) – от 20 до 100 мкм ниже мембраны Бруха (рисунок 6).



**Рисунок 6.** ОКТА – скан макулярной области выполненный на оптическом когерентном томографе RS-3000 Advance2 (Nidek, Япония) в режиме «Macula map – Angioscan» (площадь сканирования –  $3,0 \times 3,0$  мм): А – поверхностное капиллярное сплетение сетчатки (ПКСС); Б – глубокое капиллярное сплетение сетчатки (ГКСС); В – слой хориокапилляров (ХК); Г – глубокий слой хориоидеи (слой Саттлера и Галлера).

Интерпретация полученных ОКТА – изображений проводилась согласно рекомендациям учебного пособия по ОКТА – «ОКТ–ангиография. Клинический атлас» [26].

ОКТА–сканы пациентов, имеющих следы лазерного лечения макулы, с артефактами, ошибками сегментации слоев и низким качеством индекса силы сигнала были исключены из анализа состояния макулярного кровотока.

### ***2.2.3. Методы исследования гликемического профиля и функции почек***

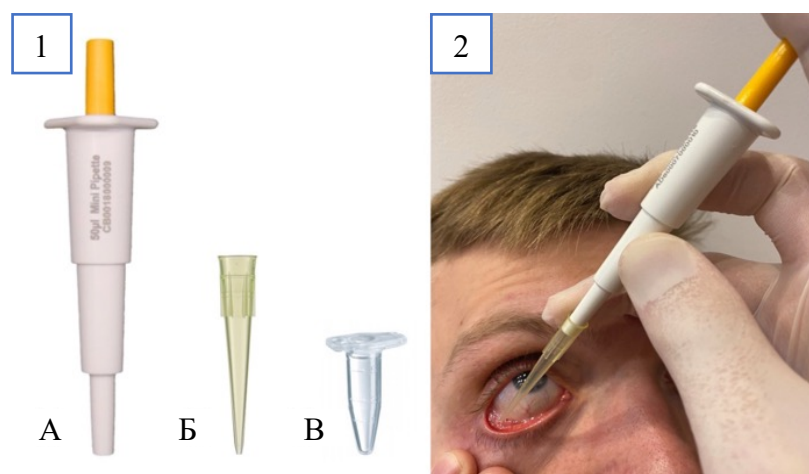
Оценка компенсации углеводного обмена заключалась в проведении анализа крови на определении уровня глюкозы (ммоль/л) и HbA<sub>1c</sub> (%).

Для оценки функционального состояния почек у пациентов определяли концентрацию креатинина (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л) в сыворотке крови и проводили расчет СКФ (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) по формуле СКD–EPi.

Забор крови на все лабораторные исследования производился в день офтальмологического обследования из кубитальной вены утром строго натощак.

#### 2.2.4. Лабораторное исследование образцов слезной жидкости

Забор образцов слезной жидкости для лабораторных исследований проводили в процедурном кабинете. Пациента усаживали, слегка запрокинув голову назад, просили смотреть не моргая вверх, оттянув нижнее веко книзу. Слезу получали в ответ на вдыхание пациентом раздражающего запаха паров нашатырного спирта. Скопившуюся в нижнем конъюнктивальном своде слезу собирали в микропробирки «Eppendorf» механической микропипеткой со стерильным одноразовым пластмассовым наконечником в объеме 100 мкл (рисунок 7).



**Рисунок 7.** Забор образцов слезной жидкости. 1 – лабораторный инструмент для забора слезы: А – механическая микропипетка; Б – одноразовый пластмассовый наконечник; В – микропробирка «Eppendorf». 2 – процедура забора слезы.

После забора необходимого количества слезы образцы однократно замораживали при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения лабораторного исследования. Уровень VEGF-A (пг/мл) в слезе определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактивов (Quantikine ELISA VEGF Immunoassay kit Six Pack, R&D Systems, США) на люминометре (Perkin-Elmer Victor X3, США).



### 2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного пакета StatTech v.3.1.0 (ООО "Статтех", Россия) и Microsoft Office 2019 (Microsoft, США).

Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей выполнили с использованием средних арифметических величины стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), или, в случае отсутствия нормального распределения, с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего/верхнего квартилей ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Для описания категориальных данных использовали абсолютные значения и процентные доли.

Для сравнения двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, использовали  $t$ -критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения числовых данных, сравнение выполняли с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни. Для сравнительного анализа качественных данных использовали точный критерий Фишера.

Для сравнения трех и более групп по количественному показателю, использовали однофакторный дисперсионный анализ. При отсутствии нормального распределения числовых данных, сравнение выполняли с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для сравнительного анализа качественных данных использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Теснота и направление корреляционной взаимосвязи количественных данных определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента Спирмена.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций больных из листа ожидания трансплантации поджелудочной железы и почки

##### 3.1.1. Динамика клинико–морфофункциональных показателей больных на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом

Обследовано 30 больных (60 глаз) СД1 и терминальной стадией ДН, получающих инсулинотерапию и приступивших к заместительной почечной терапии гемодиализом (1–я группа). Больные на период исследования по общему состоянию являлись потенциальными реципиентами панкреатодуоденального комплекса и почки, числились в листе ожидания трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Количество мужчин в группе гемодиализа составило 14 человек (46,7%), женщин – 16 (53,3%), средний возраст больных (Me) – 38 лет. Средняя продолжительность СД1 (Me) составила 26 лет.

У всех больных группы гемодиализа (100%) к началу исследования уже была диагностирована ДР. Проллиферативная стадия заболевания отмечалась у большинства (73,3%) пациентов (n = 22), намного реже (26,7%) встречалась ППДР (n = 8), глаза с НПДР среди исследуемой группы больных отсутствовали (рисунок 8).

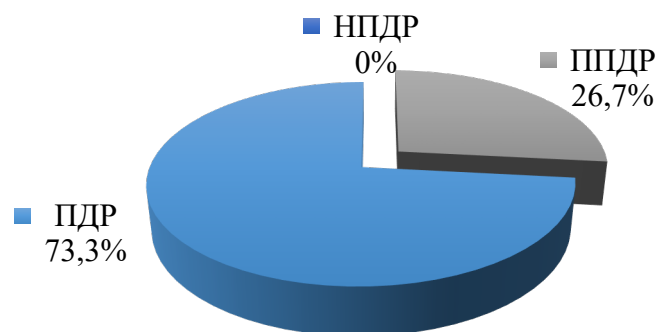
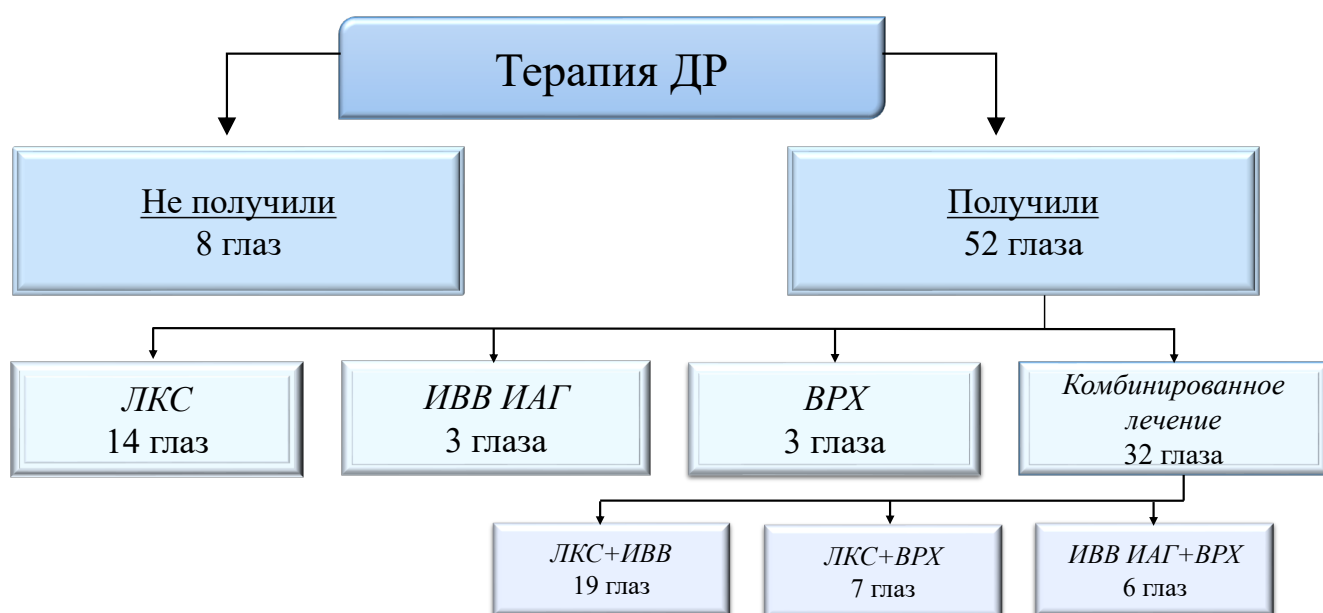


Рисунок 8. Распределение пациентов по стадиям ДР.

Анализ данных, предшествующих офтальмологических заключений, показал, что до начала курсов ПГД 86,7% глаз ( $n = 52$ ) ранее получили лечение ДР в виде: ЛКС по панретинальной, фокальной методики или по типу «решетки» – 23,3% глаз ( $n = 14$ ); интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (ИВВ ИАГ) – 5,0% глаз ( $n = 3$ ); витреоретинального хирургического лечения (ВРХ), заключающегося в витрэктомии, удалении витреоретинальных шварт, пилинге внутренней пограничной мембраны, эндолазерной коагуляции сетчатки и тампонаде витреальной полости – 5,0% глаз ( $n = 3$ ); комбинированного лечения, включающее ЛКС, ИВВ ИАГ и ВРХ – 53,4% глаз ( $n = 32$ ) (рисунок 9).

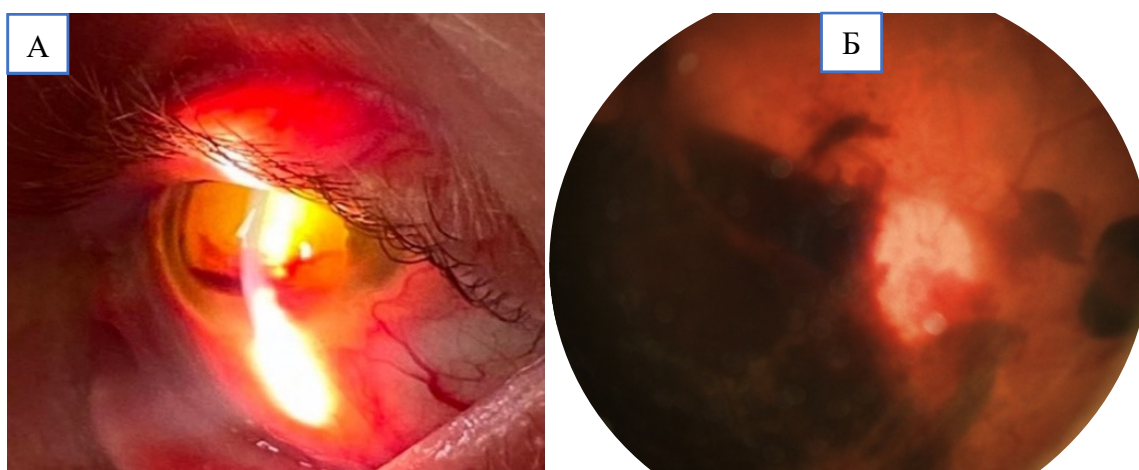


**Рисунок 9.** Полученное лечение ДР перед началом курсов ПГД.

По результатам биомикроскопии в группе гемодиализа были выявлены следующие изменения передних отделов глаза: роговица была прозрачной в 96,7% глаз ( $n = 58$ ), тусклой в 3,3% глаз ( $n = 2$ ); передняя камера была средней глубины в 93,3% глаз ( $n = 56$ ), мелкой в 6,7% глаз ( $n = 4$ ); влага передней камеры была прозрачной в 98,3% глаз ( $n = 59$ ), гифема присутствовала в 1,7% глаз ( $n = 1$ ); радужка была структурной в 26,7% глаз ( $n = 16$ ), субатрофичной в 70,0% глаз ( $n = 42$ ), рубец радужки зафиксирован в 3,3% глаз ( $n = 2$ ); хрусталик был прозрачным в 43,3% глаз ( $n = 26$ ), помутнения в кортикальных отделах хрусталика отмечались в 10,0% глаз ( $n = 6$ ), в ядре – в 8,3% глаз ( $n = 5$ ), задние

субкапсулярные помутнения зафиксированы в 20,0% глаз ( $n = 12$ ), смешанные хрусталиковые помутнения присутствовали в 11,7% глаз ( $n = 7$ ), артефакция наблюдалась в 6,7% глаз ( $n = 4$ ).

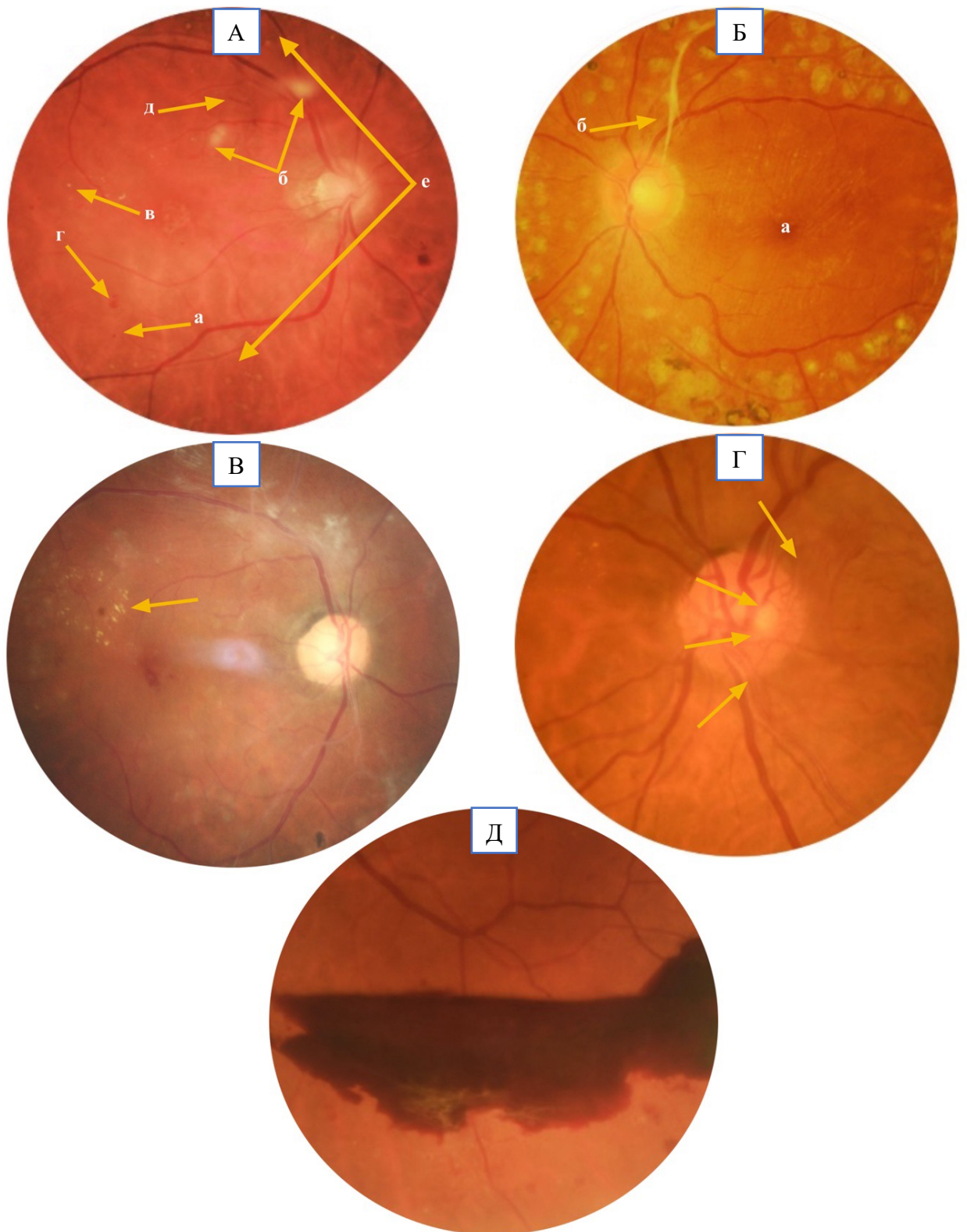
Исследование структур глазного дна при помощи биомикроофтальмоскопии, фундус – фоторегистрации и ОКТ в 7 из 60 глаз больных, получающих ПГД, было затруднено по причине выраженного помутнения оптических сред: почти зрелая и зрелая катаракта ( $n = 4$ ), тотальный и субтотальный гемофтальм ( $n = 3$ ) (рисунок 10). Оценка состояния задних отделов глаз в таких случаях проводилась при помощи ультразвуковых методов исследования (В–скан).



**Рисунок 10.** А – OS осложненная зрелая катаракта, рубец радужки и гифема. Б – OS субтотальный гемофтальм.

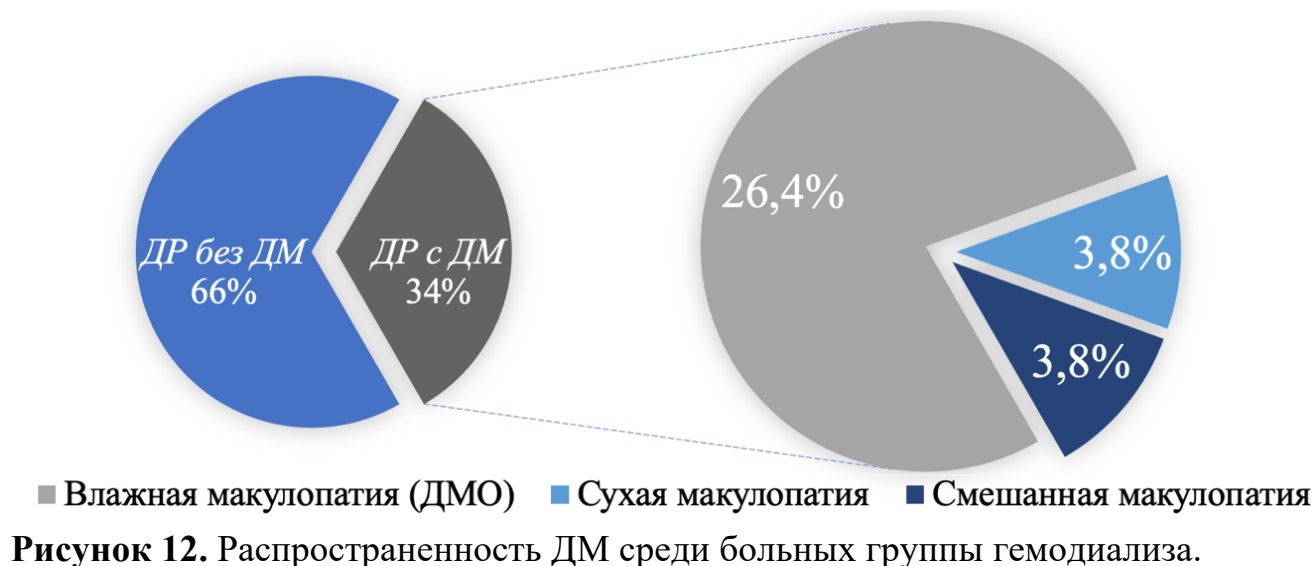
Анализ клинической картины глазного дна проводили методом биомикроофтальмоскопии и фундус – фоторегистрации в 53 глазах пациентов, доступных осмотру. При осмотре в 54,1% глаз ( $n = 20$ ) была зафиксирована активная фаза ПДР, характеризующаяся наличием участков неоваскуляризации сетчатки и ДЗН, преретинальными кровоизлияниями и гемофтальмом. В 26,4% глаз ( $n = 14$ ) наблюдалось наличие признаков ДМО.

На рисунке 11 проиллюстрированы примеры наиболее частых изменений глазного дна больных СД1 и терминальной стадией ДН.

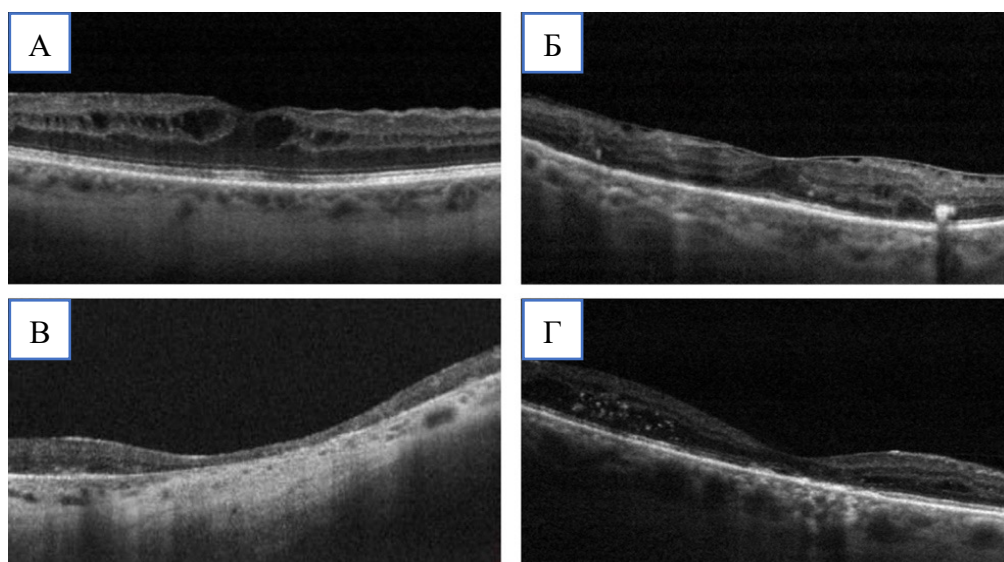


**Рисунок 11.** Фотографии глазного дна больных группы гемодиализа: А – OD микроаневризмы (а), мягкие (б) и твердые (в) экссудаты, интратетинальные кровоизлияния (г), зоны ИРМА (д) и следы ПРЛКС (е). Б – OS эпиретинальная мембрана (а), фиброглиальная ткань (б) и следы ПРЛКС. В – OD отложение твердых экссудатов в виде кольца (отмечено стрелкой) в зоне локального отека сетчатки. Г – OS участок роста новообразованных сосудов (отмечено стрелками). Д – OS преретинальное кровоизлияние.

Морфогистологическое состояние сетчатки и хориоидеи макулярной области изучали по результатам ОКТ. Анализ линейных ОКТ – сканов 53 глаз до начала заместительной почечной терапии позволил выявить наличие признаков ДМ в 34,0% глаз ( $n = 18$ ). Влажная макулопатия присутствовала в 14 глазах (26,4%). Наличие сухой макулопатии отмечалось в 2 глазах (3,8%). Смешанная макулопатия была выявлена в 2 глазах (3,8%) (рисунок 12).



**Рисунок 12.** Распространенность ДМ среди больных группы гемодиализа.

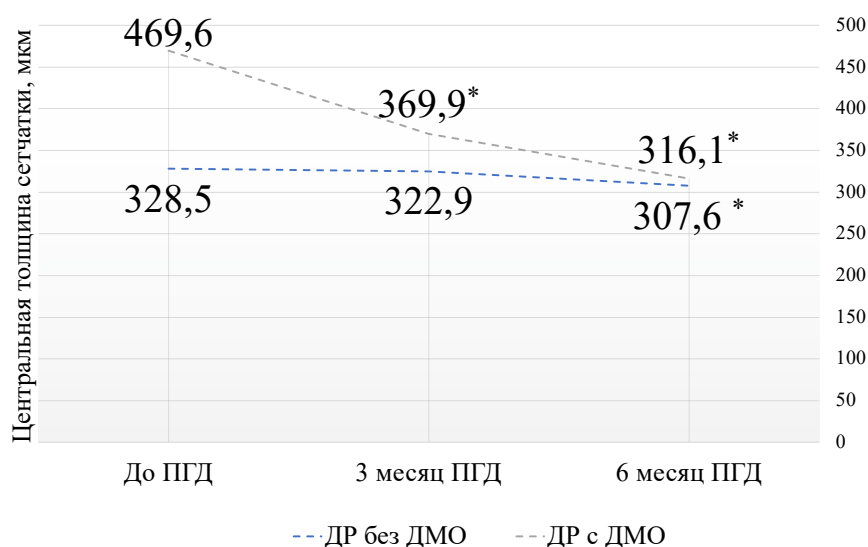


**Рисунок 13.** Линейные ОКТ – сканы макулярной области больных группы гемодиализа: А – влажная форма (ДМО без тракции сетчатки) ДМ; Б – влажная форма (ДМО с горизонтальной тракцией) ДМ; В – сухая форма ДМ; Г – смешанная форма ДМ.

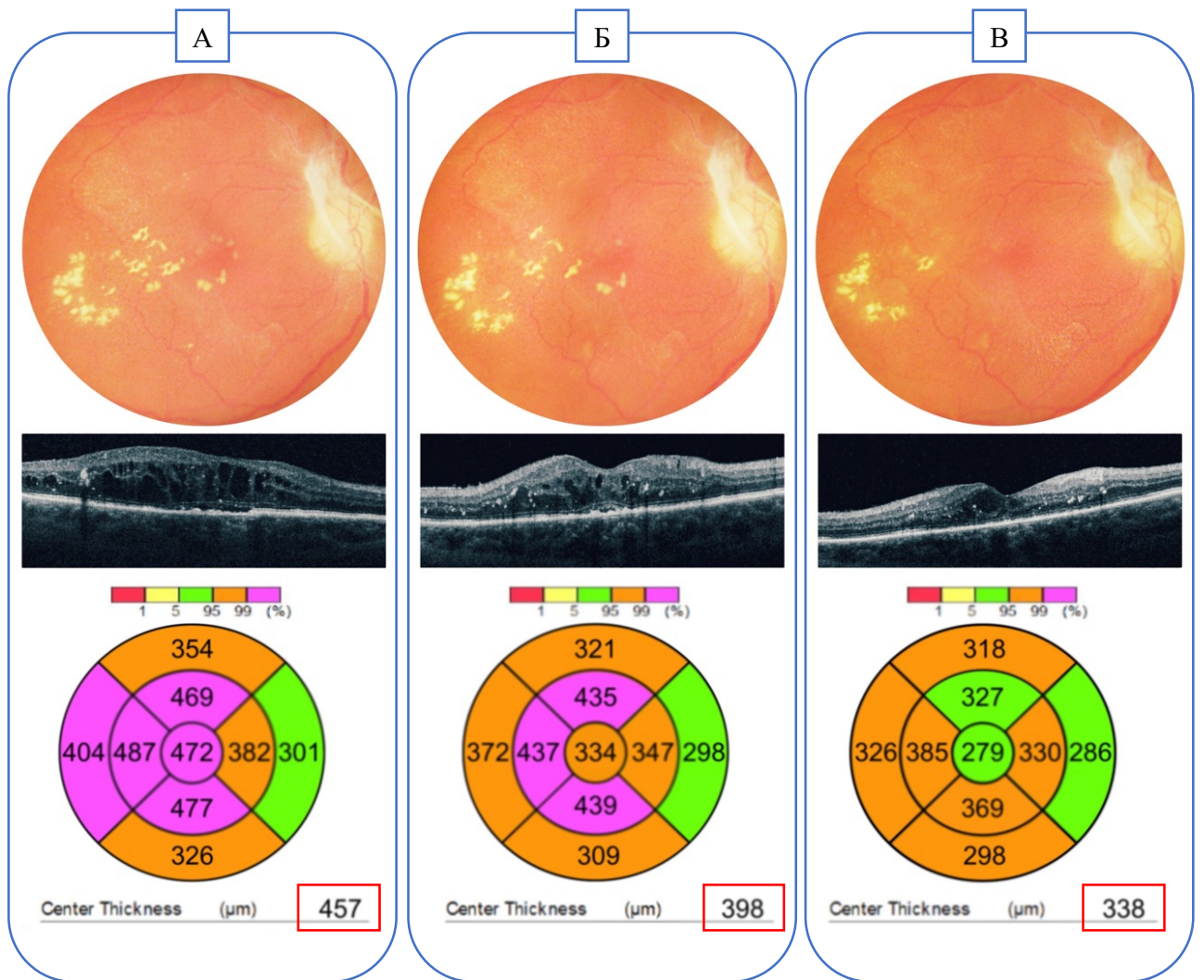
На рисунке 13 представлены примеры ОКТ – сканов, встречающихся среди больных СД1 и терминальной ДН, различных форм ДМ. Влажная макулопатия

на линейных сканах характеризовалась присутствием признаков интравитреальной жидкости в виде кистозных полостей в толще нейроэпителия и вертикальной (витреоретинальные шварты) или горизонтальной (эпиретинальная мембрана) тракцией сетчатки, сопровождающихся сглаженностью контуров центральной ямки и увеличением ЦТС. Сухая форма ДМ характеризовалась истончением сетчатки, нарушением ее морфологической послойной структуры. Для смешанной формы характерно было одновременное наличие ОКТ – признаков влажной и сухой макулопатии.

По результатам анализа количественных показателей ОКТ, ЦТС больных СД1 и ТХПН была значительно выше толщины сетчатки в группе контроля (Ме: 348,5 против 262,1 мкм;  $p < 0,05$ ). Наибольшая ЦТС среди пациентов с СД1 была в глазах с ДМО, чем в глазах с ДР без отека макулы (Ме: 469,6 против 328,5 мкм;  $p < 0,05$ ). На 3 и 6 месяце ПГД наблюдалось статистическое снижение ЦТС от исходных додиализных значений в глазах с макулярным отеком (Ме: 3 месяц ПГД – до 369,9 мкм; 6 месяц ПГД – до 316,1 мкм;  $p < 0,05$ ), в свою очередь, разница толщины сетчатки в глазах без ДМО от исходных значений на 3 месяце лечения гемодиализом была статистически незначима (Ме: 328,5 против 322,9 мкм;  $p > 0,05$ ) и достоверно снизилась только к 6 месяцу ПГД (Ме: до 307,6 мкм) (рисунок 14).



**Рисунок 14.** Анализ центральной толщины сетчатки по данным оптической когерентной томографии у больных на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом (Примечания: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до начала ПГД).



**Рисунок 15.** Клинический пример. Пациентка К., 36 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Пролiferативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Диабетический макулярный отек правого глаза. Фундус фотография, линейный ОКТ – скан, толщина сетчатки макулярной области правого глаза в 9 секторах ETDRS перед началом заместительной почечной терапии (А), на 3 (Б) и 6 месяце ПГД (В).

Представленный на рисунке 15 клинический пример наглядно отражает значительное снижение ЦТС (с 457 до 398 мкм) при ДМО уже к 3 месяцу ПГД. На фоне отсутствия какого-либо специфического офтальмологического лечения у пациентки была зафиксирована положительная динамика течения ДМО, заключающаяся в резорбции субретинальной, уменьшении интратетинальной жидкости, твердых экссудатов и снижении толщины сетчатки (до 338 мкм), нарастающая на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Разница в толщине субфовеолярной хориоидеи по данным ОКТ между глазами с ДМО и без отека макулы отсутствовала (Ме: 331,2 против 329,4 мкм;



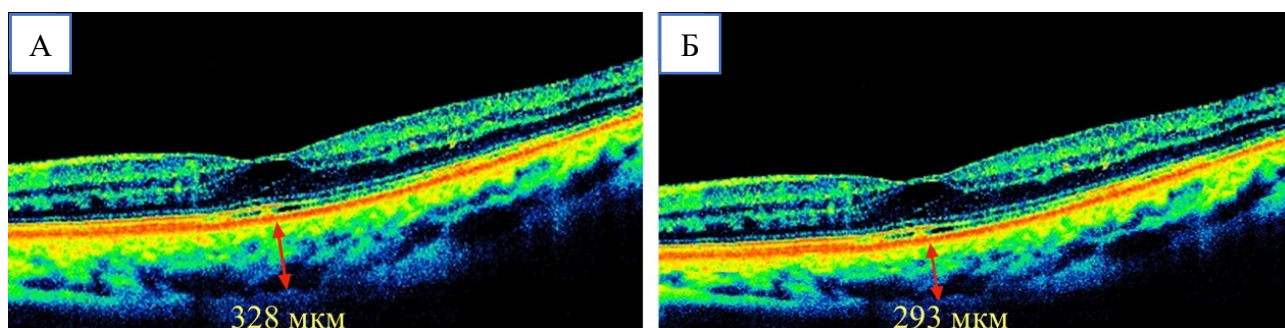
$p > 0,05$ ), но при этом толщина хориоидеи в глазах больных СД1 и терминальной ДН была значительно выше, чем в глазах контрольной группы (Me: 339,3 против 313,3 мкм;  $p < 0,05$ ). С началом курсов ПГД толщина субфовеолярной хориоидеи уменьшилась (Me: до 294,9 мкм на 3 месяце ПГД;  $p < 0,05$ ) и оставалась пределах данных значений на протяжении полугода заместительной почечной терапии (Me: 295,4 мкм на 6 месяце ПГД) (таблица 3) (рисунок 16).

Таблица 3

Анализ толщины субфовеолярной хориоидеи по данным оптической когерентной томографии у больных на фоне гемодиализной терапии

ОКТ – параметры*	Группа			
	1-я группа – гемодиализ (53 глаза)			4-я группа – контроль (60 глаз)
	До ПГД	3 месяц ПГД	6месяц ПГД	
Толщина субфовеолярной хориоидеи, мкм	339,3 <sup>\$</sup> [324,4; 341,3]	294,9 <sup>#, \$</sup> [289,8; 300,4]	295,4 <sup>#, \$</sup> [290,2; 300,1]	313,3 [305,8; 318,5]

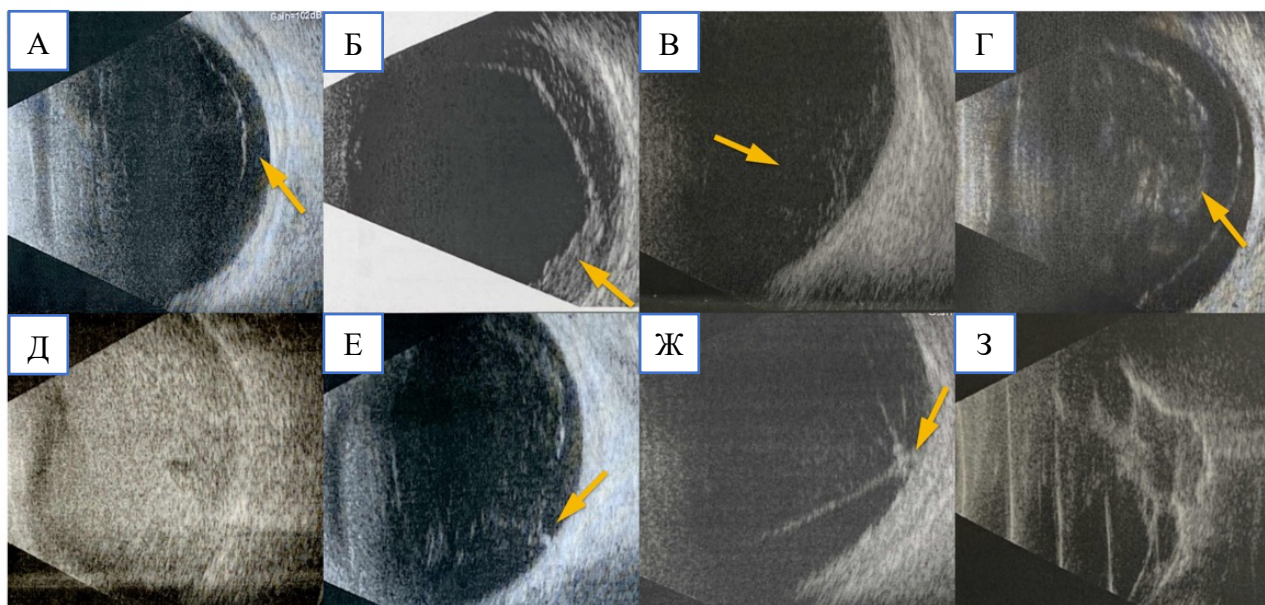
Примечания: \* – ОКТ – параметры приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; #, \$, – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до начала ПГД (#) и результатами контрольной группы (\$).



**Рисунок 16.** Клинический пример. Пациент В., 38 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Препролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. А – линейный ОКТ – скан макулярной области левого глаза перед началом заместительной почечной терапии гемодиализом (толщина субфовеолярной хориоидеи – 328 мкм). Б – линейный ОКТ – скан макулярной области левого глаза во время курсов ПГД (толщина субфовеолярной хориоидеи 293 мкм).

По результатам офтальмоэхографии (В–скан) при первичном осмотре больных СД1 и терминальной ДН в 31,7% глаз ( $n = 19$ ) были выявлены эхографические признаки задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ), в 8,3%

глаз ( $n = 5$ ) имелись признаки преретинального кровоизлияния, в 5,0% глаз ( $n = 3$ ) – гемофтальм, в 1,7% глаз ( $n = 1$ ) – эхографические признаки тотального гемофтальма на стадии соединительнотканной организации в виде фиброза стекловидного тела, в 21,7% глаз ( $n = 13$ ) – витреоретинальные шварты без ( $n = 7$ ) и с тракцией сетчатки ( $n = 6$ ), в 5,0% глаз ( $n = 3$ ) – старая тотальная тракционная отслойка сетчатки, в двух глазах сопровождающаяся субатрофией глазного яблока, в 26,6% глаз ( $n = 16$ ) – признаки авитрии (рисунок 17).



**Рисунок 17.** Эхограммы задних отделов глаз пациентов группы гемодиализа: А – ЗОСТ; Б – преретинальное кровоизлияние; В – частичный гемофтальм; Г – тотальный гемофтальм; Д – фиброз стекловидного тела; Е – витреоретинальная шварта без тракцией сетчатки; Ж – витреоретинальная шварта с тракцией сетчатки; З – старая тотальная тракционная отслойка сетчатки с субатрофичной деформацией глаза.

В течении 6 месяцев курсов гемодиализа по данным офтальмоскопии и офтальмоэхографии свежие случаи витреальных геморрагий были зафиксированы в 8 глазах (13,3%) 8 пациентов.

В таблице 4 приведены результаты анализа зрительных функций больных на фоне гемодиализной терапии. Зрительные функции больных СД1 и ТХПН были достоверно ниже контрольной группы ( $p < 0,05$ ). К 6 месяцу курсов ПГД было зафиксировано улучшение СМ как в глазах с ДР без ДМО (Ме: с 21,1 до

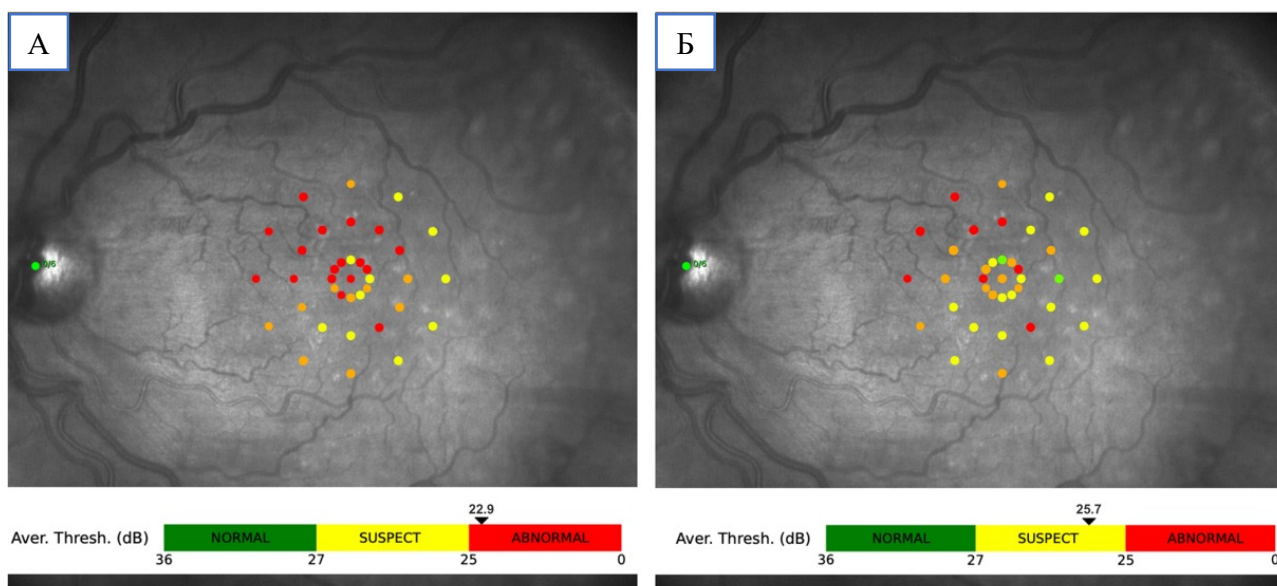
24,2 дБ;  $p < 0,05$ ), так и среди глаз с ДР и ДМО (Ме: с 16,7 до 20,3 дБ;  $p < 0,05$ ). Улучшение МКОЗ было зафиксировано в глазах больных с отеком макулы (Ме: с 0,1 до 0,3;  $p < 0,05$ ), в глазах без ДМО МКОЗ оставалась в пределах исходных значений ( $p > 0,05$ ). КЧСМ до курсов ПГД среди глаз с ДМО и без него была одинакова и не перетерпела особых изменений на фоне лечения гемодиализом ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4

## Анализ зрительных функций больных на фоне курсов ПГД

Группа			Показатель*		
			МКОЗ	СМ, дБ	КЧСМ, Гц
1-я группа – гемодиализ (53 глаза)	без ДМО (39 глаз)	До курсов ПГД	0,5 <sup>\$</sup> [0,3; 0,8]	21,1 <sup>\$</sup> [20,1; 24,3]	37 <sup>\$</sup> [35; 38]
		6 месяц ПГД	0,6 <sup>\$</sup> [0,3; 0,8]	24,2 <sup>#, \$</sup> [22,4; 25,9]	37 <sup>\$</sup> [35; 38]
	с ДМО (14 глаз)	До курсов ПГД	0,1 <sup>\$</sup> [0,05; 0,3]	16,7 <sup>\$</sup> [13,8; 19,3]	36 <sup>\$</sup> [35; 38]
		6 месяц ПГД	0,3 <sup>#, \$</sup> [0,1; 0,5]	20,3 <sup>#, \$</sup> [19,2; 22,1]	37 <sup>\$</sup> [35; 38]
4-я группа – контроль (60 глаз)			1,0 [1,0; 1,5]	31,4 [29,9; 33,5]	40 [39; 42]
Примечания: * – показатели приведены в виде медианы (Ме) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; #, \$ – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до начала ПГД (#) и результатами контрольной группы (\$).					

Клинический пример, проиллюстрированный на рисунке 18, демонстрирует улучшение СМ у больного ПДР с 22,9 до 25,7 дБ после начала заместительной почечной терапии гемодиализом.



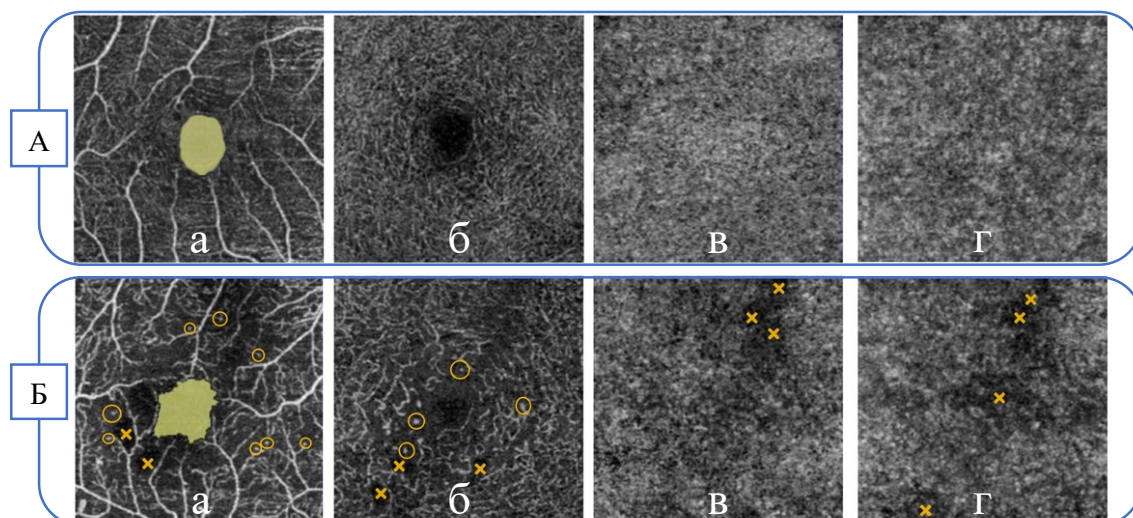
**Рисунок 18.** Клинический пример. Пациент Б., 41 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Пролiferативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. А – конфокальное изображение глазного дна с результатами светочувствительности сетчатки в 37 точках измерения и средним порогом световой чувствительности макулы (дБ) до начала заместительной почечной терапии. Б – конфокальное изображение глазного дна с результатами светочувствительности сетчатки в 37 точках измерения и средним порогом световой чувствительности макулы (дБ) на 6 месяце ПГД.

### *3.1.2. Результаты анализа гемодинамических показателей макулярной области у пациентов на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом*

Состояния ретинального и хориоидального кровотока макулярной области изучали на ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА). Из 53 ОКТА – сканов результаты исследования 11 глаз больных группы гемодиализа были исключены из анализа по причине наличия следов лазерного лечения и грубых изменений архитектоники макулярной области, нарушающих сегментацию сосудистых сплетений сетчатки и хориоидеи.

ОКТА – сканы больных из группы гемодиализа, характеризовались расширенной ФАЗ, обеднением сосудистого рисунка, присутствием патологической извитости, неравномерного калибра, участков локального

расширения ретинальных сосудов и наличием зон, лишенных капиллярной перфузии (рисунок 19).



**Рисунок 19.** ОКТА – скан пациента из группы контроля (А) и из группы гемодиализа (Б): а – поверхностное капиллярное сплетение сетчатки (ПКСС), б – глубокое капиллярное сплетение сетчатки (ГКСС), в – слой хориокапилляров (ХК), г – глубокий слой хориоидеи (слой Саттлера и Галлера) (Примечания: крестиками отмечены зоны, лишенные капиллярной перфузии; в кружки обведены микроаневризмы).

Анализ количественных данных ОКТА позволил выявить высокую площадь и периметр, низкий индекс окружности ФАЗ в глазах больных ДР, в сравнении с глазами пациентов группы контроля ( $p < 0,05$ ). Наибольшая площадь ФАЗ среди больных ДР наблюдалась в глазах с ДМО, чем без него (глаза с ДР и ДМО (Ме): площадь ФАЗ –  $0,45 \text{ мм}^2$ ; глаза с ДР без ДМО (Ме): площадь ФАЗ –  $0,39 \text{ мм}^2$ ;  $p < 0,05$ ).

**Таблица 5**

Анализ параметров фовеальной аваскулярной зоны по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до и на гемодиализе

Параметры ФАЗ	Группа	Ме	Q1 – Q3	n*	p	
Площадь, $\text{мм}^2$	1-я группа – гемодиализ	До курсов ПГД	0,42	0,36 – 0,44	42	> 0,05
		3 месяц ПГД	0,42	0,37 – 0,46	42	
		6 месяц ПГД	0,41	0,38 – 0,45	42	
	4-я группа – контроль	0,23	0,21 – 0,26	60		

<i>Продолжение таблицы 5</i>						
Параметры ФАЗ	Группа		Me	Q1 – Q3	n*	p
Периметр, мм	1-я группа – гемодиализ	До курсов ПГД	2,81	2,74 – 2,85	42	> 0,05
		3 месяц ПГД	2,82	2,77 – 2,88	42	
		6 месяц ПГД	2,80	2,76 – 2,83	42	
	4-я группа – контроль		2,08	1,94 – 2,23	60	
Индекс окружности	1-я группа – гемодиализ	До курсов ПГД	0,61	0,55 – 0,62	42	> 0,05
		3 месяц ПГД	0,62	0,56 – 0,63	42	
		6 месяц ПГД	0,60	0,56 – 0,62	42	
	4-я группа – контроль		0,78	0,65 – 0,80	60	
Примечания: * – количество глаз.						

В таблице 5 представлены параметры ФАЗ больных до и после начала курсов ПГД. По результатам анализа статистически значимых изменений параметров ФАЗ на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Плотность гемоперфузии ПКСС в глазах больных группы гемодиализа была значительно ниже, чем в глазах контрольной группы ( $p < 0,05$ ). До начала курсов ПГД глаза с ДР и ДМО продемонстрировали меньший показатель плотности гемоперфузии ПКСС, чем глаза с ретинопатией без отека макулы (среднее значение плотности гемоперфузии ПКСС в макулярной области (Me): 17,9% против 25,9%;  $p < 0,05$ ).

Во время диализной терапии гемоперфузия ПКСС не претерпела выраженных изменений в глазах больных ДР без ДМО (среднее значение плотности гемоперфузии ПКСС в макулярной области (Me): до ПГД – 25,9%, 6 месяц ПГД – 26,6%;  $p > 0,05$ ), а в глазах с отеком макулы улучшилась (среднее значение плотности гемоперфузии ПКСС в макулярной области (Me): до ПГД – 17,9%, 6 месяц ПГД – 23,6%;  $p < 0,05$ ) (таблица 6).

Анализ плотности гемоперфузии поверхностного капиллярного сплетения сетчатки по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до и во время курсов программного гемодиализа

Группа			Показатель плотности гемоперфузии*, %					Среднее значение
			Фовеа	Парафовеа				
				Верхний сектор	Внутренний сектор	Нижний сектор	Наружный сектор	
1-я группа – гемодиализ (42 глаза)	без ДМО (30 глаз)	До курсов ПГД	17,4 <sup>\$</sup> [16,9; 18,5]	27,9 <sup>\$</sup> [27,4; 29,1]	28,3 <sup>\$</sup> [27,2; 29,5]	27,8 <sup>\$</sup> [27,3; 28,9]	27,9 <sup>\$</sup> [27,0; 29,2]	25,9 <sup>\$</sup> [25,2; 27,0]
		3 месяц ПГД	17,5 <sup>\$</sup> [16,3; 18,2]	28,2 <sup>\$</sup> [27,6; 28,9]	28,4 <sup>\$</sup> [27,1; 29,6]	28,1 <sup>\$</sup> [27,0; 29,1]	28,3 <sup>\$</sup> [27,2; 29,1]	26,1 <sup>\$</sup> [25,0; 27,0]
		6 месяц ПГД	18,1 <sup>\$</sup> [16,8; 18,8]	28,5 <sup>\$</sup> [27,3; 29,3]	28,9 <sup>\$</sup> [27,1; 29,4]	28,7 <sup>\$</sup> [27,2; 29,3]	28,8 <sup>\$</sup> [27,3; 29,2]	26,6 <sup>\$</sup> [25,1; 27,2]
	с ДМО (12 глаз)	До курсов ПГД	10,6 <sup>\$</sup> [9,7; 13,4]	19,7 <sup>\$</sup> [17,2; 21,4]	19,9 <sup>\$</sup> [17,3; 21,6]	19,8 <sup>\$</sup> [17,1; 21,7]	19,5 <sup>\$</sup> [17,4; 21,5]	17,9 <sup>\$</sup> [15,7; 19,9]
		3 месяц ПГД	13,7 <sup>#, \$</sup> [11,8; 17,2]	21,6 <sup>#, \$</sup> [19,9; 23,5]	21,9 <sup>#, \$</sup> [19,6; 23,7]	21,7 <sup>#, \$</sup> [19,7; 23,4]	21,8 <sup>#, \$</sup> [19,8; 23,7]	20,1 <sup>#, \$</sup> [18,2; 22,3]
		6 месяц ПГД	15,8 <sup>#, \$</sup> [13,9; 17,2]	25,6 <sup>#, \$</sup> [25,2; 28,3]	25,8 <sup>#, \$</sup> [25,4; 28,5]	25,7 <sup>#, \$</sup> [25,2; 28,4]	25,1 <sup>#, \$</sup> [24,9; 28,6]	23,6 <sup>#, \$</sup> [22,9; 26,2]
4-я группа – контроль (60 глаза)			27,3 [26,1; 28,5]	51,5 [49,4; 52,6]	51,4 [49,2; 52,5]	50,9 [49,3; 52,7]	51,3 [49,1; 52,8]	46,5 [44,6; 47,8]

Примечания: \* – значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; #, \$, – статистически значимые различия (p <0,05) в сравнении с данными до начала ПГД (#) и результатами контрольной группы (\$).

Аналогичные изменения плотности гемоперфузии наблюдались в ГКСС. Во время исследования гемоперфузия ГКСС в глазах больных СД1 и ТХПН была намного меньше плотности капиллярной перфузии глаз контрольной группы (p <0,05). Додиализные значения плотности гемоперфузии в глазах с ДМО были достоверно ниже, показателей глаз с ДР без отека макулы (среднее значение плотности гемоперфузии ГКСС в макулярной области (Me): при ДР и ДМО – 25,0%, при ДР без ДМО – 33,8%; p <0,05).

На фоне 6 месяцев курсов ПГД глаза с ДМО продемонстрировали улучшение гемоперфузии ГКСС (среднее значение плотности гемоперфузии ГКСС в макулярной области (Me): с 25,0% до 31,0%; p <0,05), а в глазах без ДМО плотность гемоперфузии ГКСС не перетерпела особых изменений (среднее

значение плотности гемоперфузии ГКСС в макулярной области (Me): до ПГД – 33,8%, 6 месяц ПГД – 35,0%;  $p > 0,05$ ) (таблица 7).

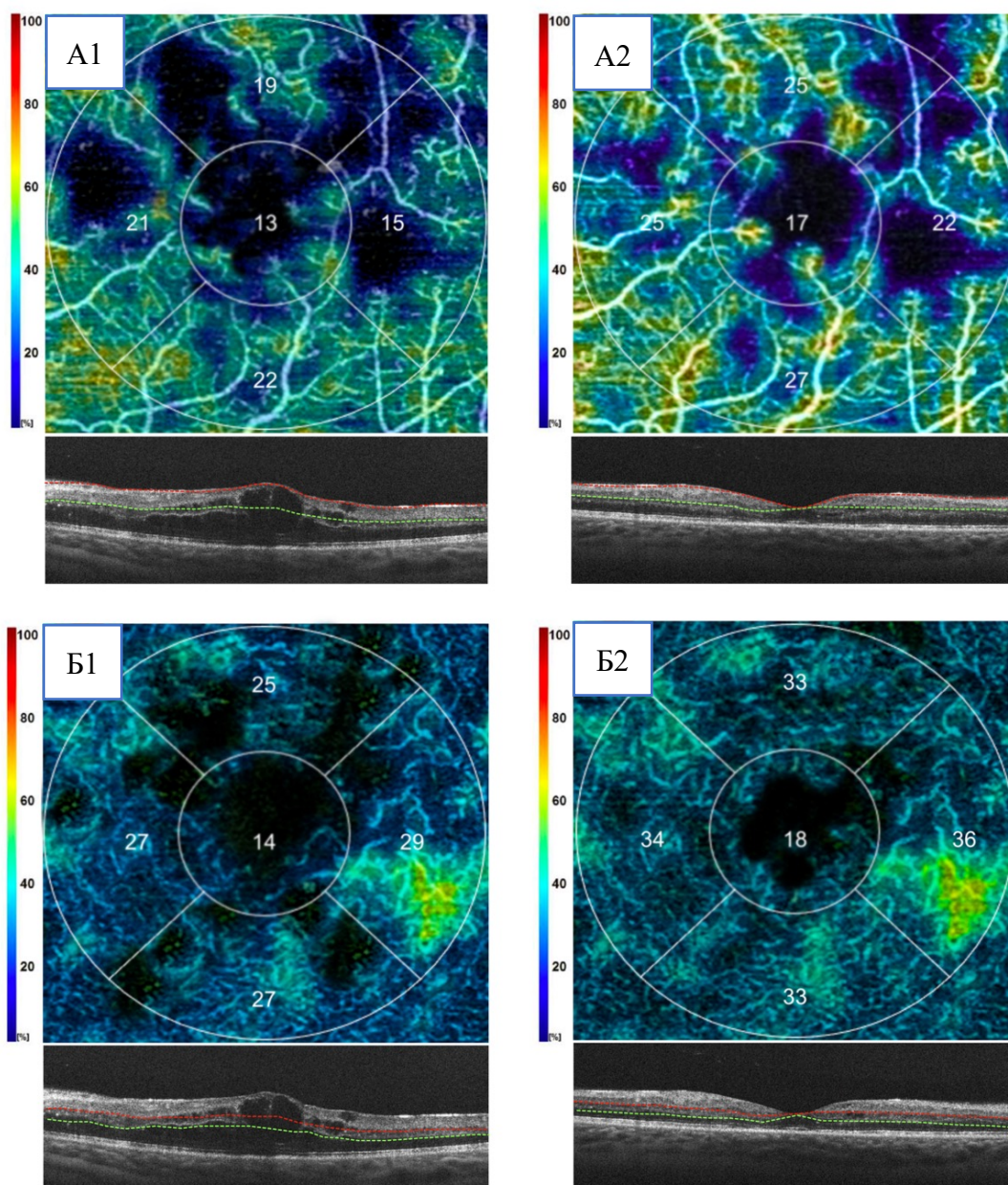
Таблица 7

Анализ плотности гемоперфузии глубокого капиллярного сплетения сетчатки по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до и во время курсов программного гемодиализа

Группа			Показатель плотности гемоперфузии*, %					Среднее значение	
			Фовеа	Парафовеа			Среднее значение		
				Верхний сектор	Внутренний сектор	Нижний сектор			Наружный сектор
1-я группа – гемодиализ (42 глаза)	без ДМО (30 глаз)	До курсов ПГД	24,0 <sup>\$</sup> [23,0; 24,8]	36,1 <sup>\$</sup> [34,5; 37,3]	36,2 <sup>\$</sup> [34,2; 37,1]	36,3 <sup>\$</sup> [34,3; 37,5]	36,4 <sup>\$</sup> [34,2; 37,4]	33,8 <sup>\$</sup> [32,0; 34,8]	
		3 месяц ПГД	24,6 <sup>\$</sup> [23,4; 25,1]	36,9 <sup>\$</sup> [34,3; 37,1]	36,9 <sup>\$</sup> [34,5; 37,2]	37,3 <sup>\$</sup> [34,2; 37,4]	37,4 <sup>\$</sup> [34,1; 37,7]	34,6 <sup>\$</sup> [32,1; 34,9]	
		6 месяц ПГД	25,1 <sup>\$</sup> [23,1; 25,9]	37,1 <sup>\$</sup> [34,8; 37,8]	37,2 <sup>\$</sup> [34,9; 37,8]	37,6 <sup>\$</sup> [34,7; 38,0]	37,8 <sup>\$</sup> [35,3; 38,1]	35,0 <sup>\$</sup> [32,6; 35,5]	
	с ДМО (12 глаз)	До курсов ПГД	15,4 <sup>\$</sup> [14,1; 17,0]	27,6 <sup>\$</sup> [25,3; 31,4]	27,4 <sup>\$</sup> [25,2; 31,3]	27,5 <sup>\$</sup> [25,4; 31,5]	27,3 <sup>\$</sup> [25,1; 31,2]	25,0 <sup>\$</sup> [23,0; 28,5]	
		3 месяц ПГД	18,7 <sup>#, \$</sup> [16,3; 20,4]	30,6 <sup>#, \$</sup> [29,1; 34,2]	30,7 <sup>#, \$</sup> [29,3; 34,4]	30,5 <sup>#, \$</sup> [29,2; 34,1]	30,4 <sup>#, \$</sup> [29,4; 34,5]	28,2 <sup>#, \$</sup> [26,7; 31,5]	
		6 месяц ПГД	20,9 <sup>#, \$</sup> [19,1; 22,3]	33,5 <sup>#, \$</sup> [31,2; 36,3]	33,7 <sup>#, \$</sup> [31,1; 36,2]	33,6 <sup>#, \$</sup> [31,3; 36,4]	33,2 <sup>#, \$</sup> [31,3; 36,1]	31,0 <sup>#, \$</sup> [28,8; 33,5]	
	4-я группа – контроль (60 глаза)			39,5 [37,3; 40,8]	61,7 [60,2; 63,6]	62,2 [60,4; 63,4]	60,9 [59,8; 62,9]	60,8 [59,9; 62,7]	57,0 [55,5; 58,7]
	Примечания: * – значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; #, \$ – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до начала ПГД (#) и результатами контрольной группы (\$).								

Положительная динамика изменений микроциркуляции сетчатки на фоне лечения гемодиализом у больных ДМО, заключающаяся в увеличении плотности гемоперфузии ПКСС и ГКСС, отражена в клиническом примере, приведенном на рисунке 20.





**Рисунок 20.** Клинический пример. Пациентка М., 37 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Препролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Диабетический макулярный отек левого глаза. А – ОКТА – скан плотности гемоперфузии поверхностного капиллярного сплетения сетчатки макулярной области левого глаза перед началом заместительной почечной терапии гемодиализом (А1) и на 6 месяце ПГД (А2). Б – ОКТА – скан плотности гемоперфузии глубокого капиллярного сплетения сетчатки макулярной области левого глаза перед началом заместительной почечной терапии гемодиализом (Б1) и на 6 месяце ПГД (Б2).

По результатам анализа плотности гемоперфузии слоя ХК разницы в плотности капиллярного кровотока между глазами с ДР и ДМО и глазами с ДР без ДМО не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Однако гемоперфузия слоя ХК у больных

СД1 и ТХПН была ниже показателей контрольной группы (среднее значение плотности гемоперфузии слоя ХК в макулярной области (Me): 59,2% против 65,3%;  $p < 0,05$ ). При осмотре больных на 3 месяце курсов ПГД среднее значение плотности перфузии слоя ХК в макулярной области достоверно снизилось (Me: с 59,2% до 54,5%;  $p < 0,05$ ) и оставалось на том же уровне на 6 месяце диализной терапии (Me: 54,6%) (таблица 8).

Таблица 8

Анализ гемоперфузии слоя хориокапилляров по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до и во время курсов программного гемодиализа

Группа		Показатель плотности гемоперфузии*, %					
		Фовеа	Парафовеа				Среднее значение
			Верхний сектор	Внутренний сектор	Нижний сектор	Наружный сектор	
1-я группа – гемодиализ (42 глаза)	До курсов ПГД	59,0 <sup>\$</sup> [54,8; 61,2]	59,3 <sup>\$</sup> [54,4; 61,3]	59,4 <sup>\$</sup> [54,6; 61,0]	59,2 <sup>\$</sup> [54,5; 61,1]	59,1 <sup>\$</sup> [54,7; 61,4]	59,2 <sup>\$</sup> [54,6; 61,2]
	3 месяц ПГД	54,5 <sup>#, \$</sup> [52,3; 56,4]	55,1 <sup>#, \$</sup> [53,1; 56,7]	54,9 <sup>#, \$</sup> [52,5; 56,9]	54,6 <sup>#, \$</sup> [51,9; 57,9]	54,3 <sup>#, \$</sup> [53,3; 57,4]	54,5 <sup>#, \$</sup> [52,6; 57,1]
	6 месяц ПГД	54,2 <sup>#, \$</sup> [52,4; 56,1]	54,9 <sup>#, \$</sup> [52,9; 56,8]	55,1 <sup>#, \$</sup> [52,2; 57,1]	54,8 <sup>#, \$</sup> [52,1; 57,9]	54,1 <sup>#, \$</sup> [53,1; 57,2]	54,6 <sup>#, \$</sup> [52,5; 57,0]
4-я группа – контроль (60 глаза)		65,4 [63,9; 66,2]	65,3 [64,2; 66,1]	65,1 [64,3; 66,3]	65,2 [64,1; 66,4]	65,3 [64,2; 66,2]	65,3 [64,1; 66,2]
Примечания: * – значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; #, \$, – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до начала ПГД (#) и результатами контрольной группы (\$).							

Анализ плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи (слой средних сосудов Саттлера и крупных сосудов Галлера) позволил выявить статистически значимую разницу между глазами больных СД1 и ТХПН и глазами группы контроля (среднее значение плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи

в макулярной области (Me): группа гемодиализа – 55,0%, группа контроля – 62,3%;  $p < 0,05$ ). Во время исследования статистически значимые различия в плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи между глазами с ДР и ДМО и глазами с ДР без ДМО отсутствовали ( $p > 0,05$ ). К 3 месяцу ПГД среднее значение плотности перфузии глубокого слоя хориоидеи в макулярной области снизилось (Me: с 55,0% до 50,6%;  $p < 0,05$ ) и сохранилось в пределах данных величин на протяжении полугода заместительной почечной терапии (на 6 месяце ПГД (Me) – 50,7%) (таблица 9).

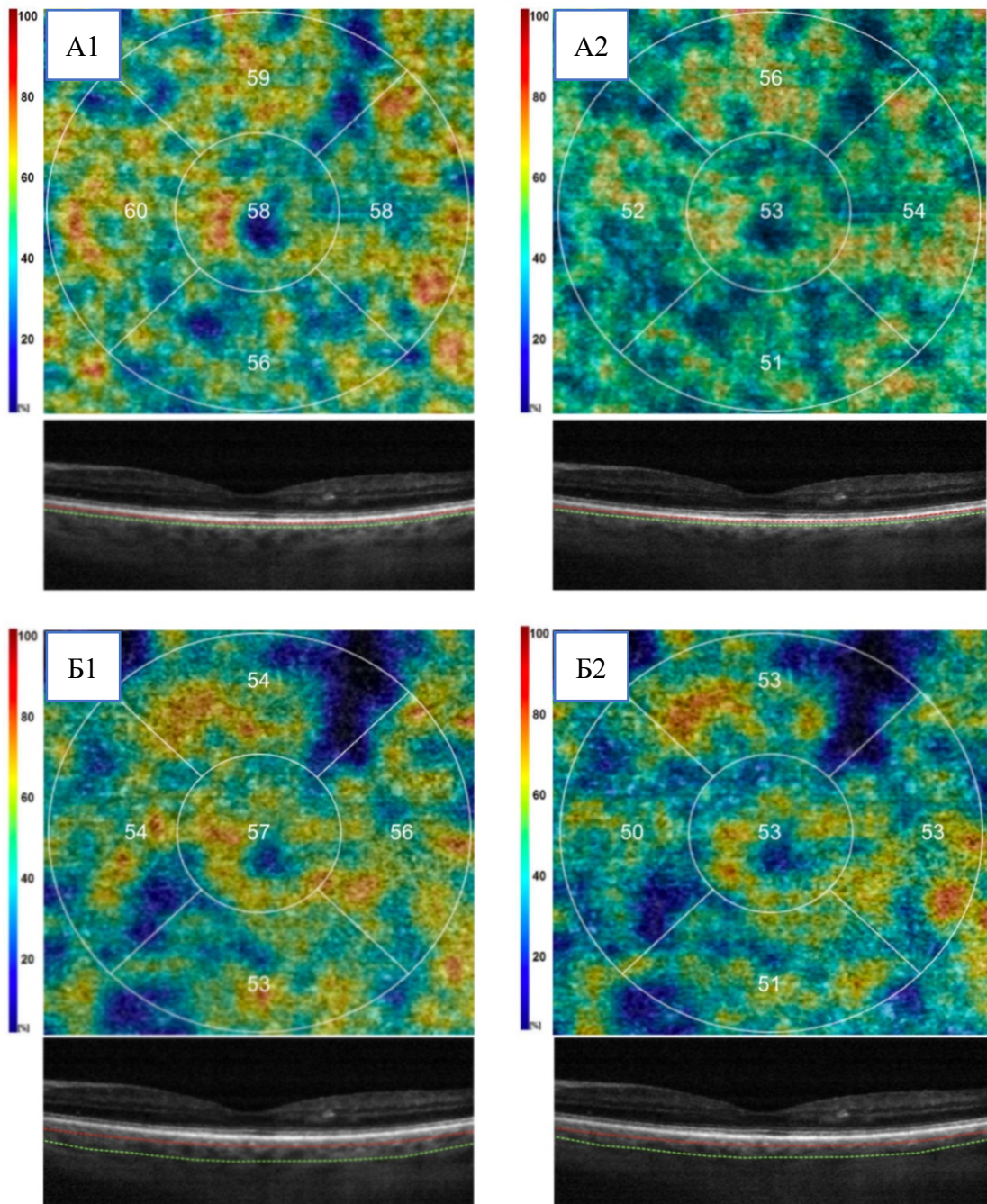
Таблица 9

Анализ гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до и во время курсов программного гемодиализа

Группа		Показатель плотности гемоперфузии*, %					
		Фовеа	Парафовеа				Среднее значение
			Верхний сектор	Внутренний сектор	Нижний сектор	Наружный сектор	
1-я группа – гемодиализ (42 глаза)	До курсов ПГД	54,2 <sup>\$</sup> [50,2; 55,3]	55,2 <sup>\$</sup> [50,4; 56,5]	55,4 <sup>\$</sup> [50,1; 56,2]	55,3 <sup>\$</sup> [49,9; 55,9]	55,1 <sup>\$</sup> [50,0; 57,0]	55,0 <sup>\$</sup> [50,1; 56,2]
	3 месяц ПГД	50,5 <sup>#, \$</sup> [49,1; 52,4]	51,1 <sup>#, \$</sup> [49,3; 51,6]	50,0 <sup>#, \$</sup> [49,0; 52,3]	50,6 <sup>#, \$</sup> [49,5; 52,0]	50,9 <sup>#, \$</sup> [48,7; 52,1]	50,6 <sup>#, \$</sup> [49,1; 52,1]
	6 месяц ПГД	50,7 <sup>#, \$</sup> [49,6; 52,1]	50,9 <sup>#, \$</sup> [49,5; 51,8]	50,2 <sup>#, \$</sup> [49,4; 52,2]	50,8 <sup>#, \$</sup> [49,7; 52,3]	50,7 <sup>#, \$</sup> [48,8; 51,9]	50,7 <sup>#, \$</sup> [49,4; 52,1]
4-я группа – контроль (60 глаза)		62,3 [60,8; 63,7]	62,2 [60,7; 63,9]	62,4 [60,6; 63,9]	62,1 [60,5; 63,8]	62,3 [61,1; 63,7]	62,3 [60,7; 63,8]

Примечания: \* – значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; #, \$, – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до начала ПГД (#) и результатами контрольной группы (\$).

Изменения гемодинамики слоя ХК и глубокого слоя хориоидеи у больных на фоне диализной терапии отражены в клиническом примере на рисунке 21.



**Рисунок 21.** Клинический пример. Пациент 3., 35 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Препролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. А – ОКТА – скан плотности гемоперфузии слоя хориокапилляров макулярной области левого глаза перед началом заместительной почечной терапии гемодиализом (А1) и на 6 месяце ПГД (А2). Б – ОКТА – скан плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи макулярной области левого глаза перед началом заместительной почечной терапии гемодиализом (Б1) и на 6 месяце ПГД (Б2).

### 3.1.3. Взаимосвязь динамических изменений офтальмологических и системных показателей у больных, получающих программный гемодиализ

На фоне приема заместительной почечной терапии в виде курсов ПГД, наряду с описанными изменениями офтальмологических параметров (ЦТС, толщина хориоидеи, плотность гемоперфузии сетчатки и хориоидеи, МКОЗ и СМ), у больных наблюдалось изменение уровня систолического АД (с  $159,0 \pm 8,0$  до  $146,2 \pm 5,6$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ) и лабораторных показателей крови.

Таблица 10

Динамика лабораторных показателей крови больных на фоне курсов ПГД

Группа		Результаты лабораторного исследования крови*						
		Гликемия натощак, ммоль/л	HbA <sub>1c</sub> , %	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л		СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
1-я группа – гемодиализ (30 человек)	До ПГД	$8,5 \pm 0,4^{\$}$	$9,3 \pm 1,1^{\$}$	$657,7 \pm 36,8^{\$}$		$18,8 \pm 0,4^{\$}$		$7,5 \pm 0,5^{\$}$
	6 месяц ПГД	$8,3 \pm 0,7^{\$}$	$9,2 \pm 1,3^{\$}$	$470,3 \pm 36,5^{\#, \$}$		$9,5 \pm 0,8^{\#, \$}$		—
4-я группа – контроль (30 человек)		$4,9 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,5$	$73,4 \pm 16,8$		$4,9 \pm 1,4$		$73,6 \pm 8,8$
Референсные значения		4,1 – 6,1	4,0 – 6,2	м	62 – 106	м	3,2 – 7,3	60 – 90
				ж	44 – 80	ж	2,6 – 6,7	

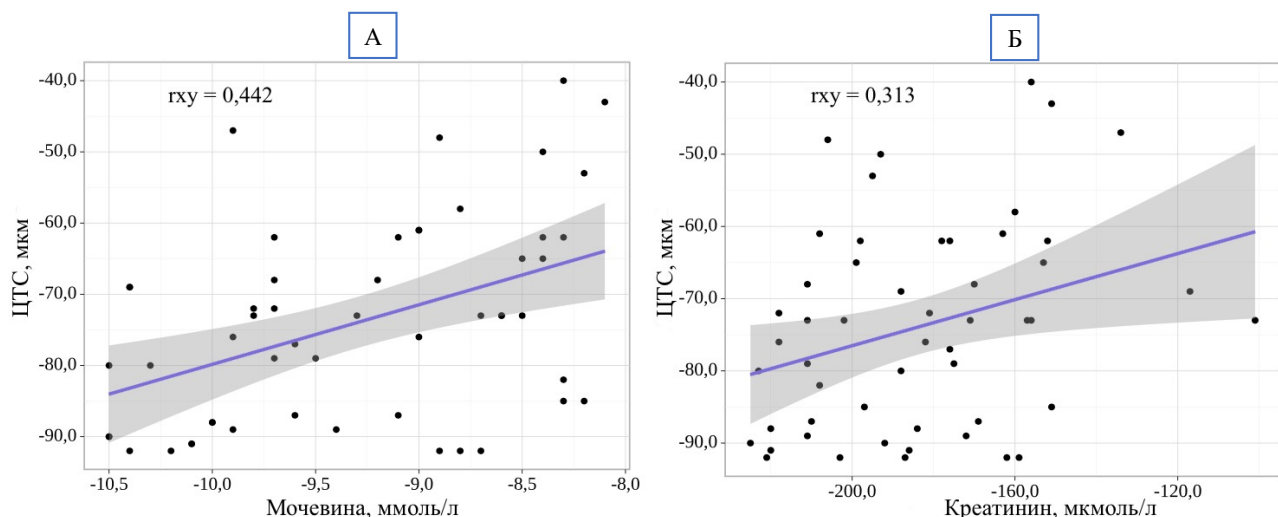
Примечания: \* – результаты лабораторного исследования крови приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ); #, \$ – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) лабораторных показателей в сравнении с показателями до начала ПГД (#) и результатами контрольной группы (\$).

В таблице 10 отражена динамика результатов лабораторного анализа крови, характеризующих гликемический профиль и уровень азотемии. Из приведенных данных видно частичное купирование гиперазотемии у больных на фоне гемодиализной терапии, проявляющееся снижением уровня сывороточного

креатинина (с  $657,7 \pm 36,8$  до  $470,3 \pm 36,5$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) и мочевины (с  $18,8 \pm 0,4$  до  $9,5 \pm 0,8$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ).

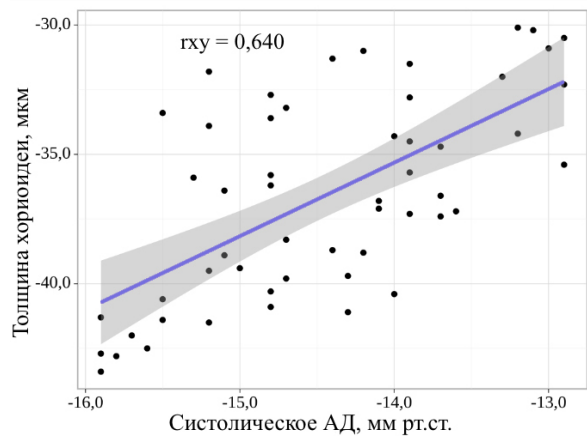
Для поиска возможных взаимосвязей глазных и почечных показателей были сопоставлены офтальмологические результаты исследования (ЦТС, толщина хориоидеи, плотность гемоперфузии сетчатки и хориоидеи) с системными параметрами (систолическое АД, мочевина, креатинин), которые перетерпели изменения на фоне диализной терапии.

Так было обнаружено, что между снижением ЦТС и снижением мочевины в крови больных на фоне курсов ПГД имеется прямая корреляционная взаимосвязь ( $r_{xy} = 0,442$ ;  $p < 0,05$ ). Влияние снижения уровня сывороточного креатинина на снижение толщины сетчатки характеризовалось наличием между показателями умеренной прямой корреляционной связи ( $r_{xy} = 0,313$ ;  $p < 0,05$ ) (рисунок 22).



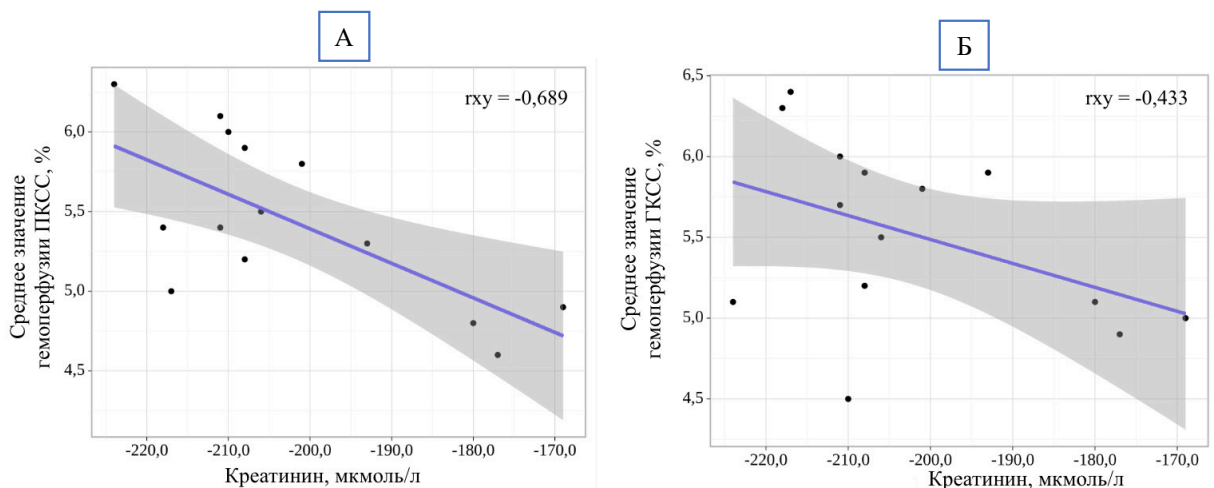
**Рисунок 22.** График зависимости изменения ЦТС от изменения уровня сывороточной мочевины (А) и креатинина (Б).

Изменение толщины субфовеолярной хориоидеи зависело от уровня систолического АД. При снижении систолического АД отмечалось снижение толщины хориоидеи ( $r_{xy} = 0,640$ ;  $p < 0,05$ ) (рисунок 23).



**Рисунок 23.** График зависимости изменения толщины субфовеолярной хориоидеи от изменения уровня систолического АД.

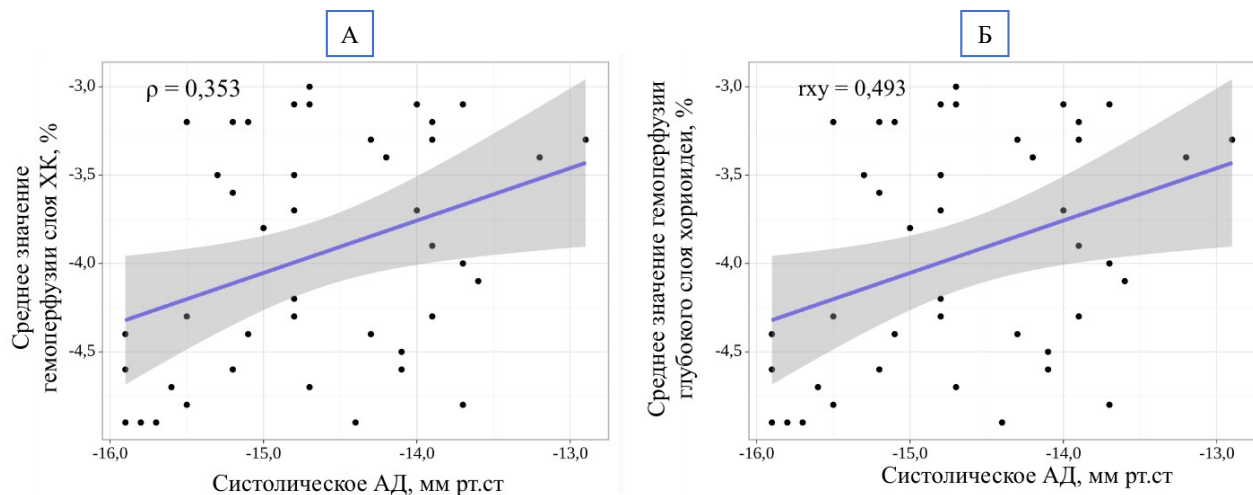
На фоне терапии гемодиализом глаза с ДР и ДМО, наряду с уменьшением ЦТС, продемонстрировали достоверное увеличение гемоперфузии ПКСС и ГКСС. При сопоставлении измененных системных показателей больных ДМО со средним значением уровня плотности гемоперфузии ПКСС и ГКСС в макулярной области было установлено наличие обратной корреляционной взаимосвязи с уровнем сывороточного креатинина. При этом выраженность изменений плотности гемоперфузии при изменении уровня креатинина была более заметна в ПКСС ( $r_{xy} = -0,689$ ;  $p < 0,05$ ), чем в ГКСС ( $r_{xy} = -0,433$ ;  $p < 0,05$ ) (рисунок 24).



**Рисунок 24.** График зависимости изменения среднего значения плотности гемоперфузии ПКСС (А) и ГКСС (Б) в макулярной области от изменения уровня сывороточного креатинина.

Снижение гемоперфузии хориоидеи было связано со снижением уровня систолического АД. Чем больше было выражено снижение систолического АД,

тем больше наблюдалось снижение гемоперфузии хориоидеи (динамика среднего значения гемоперфузии слоя ХК – динамика систолического АД:  $\rho = 0,353$ ; динамика среднего значения гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи – динамика систолического АД:  $r_{xy} = 0,493$ ;  $p < 0,05$ ) (рисунок 25).



**Рисунок 25.** График зависимости изменения среднего значения плотности гемоперфузии слоя ХК (А) и глубокого слоя хориоидеи (Б) в макулярной области от изменения уровня систолического АД.

Было проанализировано влияние степени изменения кровотока сетчатки и хориоидеи на толщину оболочек. Так при сопоставлении показателя ЦТС со средним значением гемоперфузии ПКСС и ГКСС наличие корреляционных зависимостей отсутствовало ( $p > 0,05$ ). В свою очередь, изменение толщины субфовеолярной хориоидеи напрямую зависело от изменений гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи ( $r_{xy} = 0,591$ ;  $p < 0,05$ ), но не от изменения гемоперфузии слоя ХК ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций пациентов после трансплантации поджелудочной железы и почки

Обследовано 46 больных (92 глаза) СД1 и терминальной стадией ДН, перенесших изолированную или сочетанную (одновременно с поджелудочной железой) пересадку почки на базе отделения трансплантации почки и



поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2012 по 2022 год.

Пациенты были поделены на 2 группы: больные после изолированной трансплантации почки (ИТП, 2-я группа) и пациенты после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ, 3-я группа). Количество пациентов в группе ИТП составило 24 человека (мужчин – 11 (45,8%), женщин – 13 (54,2%) человек), в группе СТПиПЖ – 22 человека (мужчин – 9 (40,9%), женщин – 13 (59,1%) человек). Средний возраст (Me) пациентов 2 и 3 групп на момент первичного осмотра составил 40 лет, стаж СД1 (Me) – 28 лет. Средняя продолжительность посттрансплантационного периода (Me) составила 5 лет. Для детального изучения течения ДР после хирургического лечения терминальной стадии ДН больные группы ИТП и СТПиПЖ были поделены на 2 подгруппы в зависимости от продолжительности посттрансплантационного периода: до 24 и более 24 месяцев после операции (рисунок 26).



**Рисунок 26.** Внутригрупповое деление пациентов.

Ретроспективный анализ лабораторных показателей крови, отражающих концентрацию остаточного азота и гликемического профиля, у больных 2 и 3 групп позволил выявить почти полное разрешение гиперазотемии и увеличение СКФ на фоне перенесенного хирургического лечения терминальной стадии ДН, в отличие от пациентов из листа ожидания пересадки органов (1-я группа), получающих диализную терапию. В случае одномоментной пересадки почки и

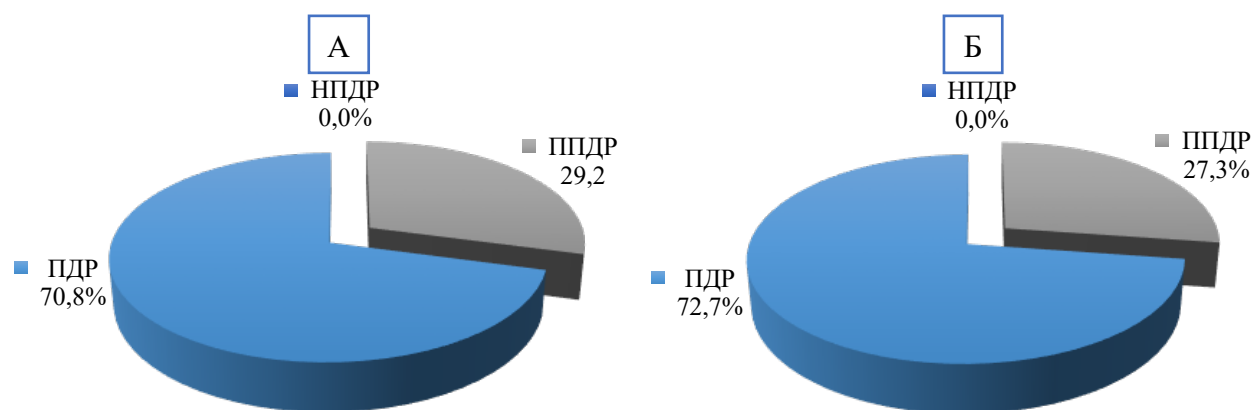
поджелудочной железы наряду с улучшением экскреторной функции почек наблюдалась нормализация гликемического профиля больных (таблица 11).

Таблица 11

Динамика лабораторных показателей крови на фоне гемодиализа, трансплантации почки и панкреатодуоденального комплекса

Группа		Результаты лабораторного исследования крови*						
		Гликемия натощак, ммоль/л	HbA <sub>1c</sub> , %	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>		
1-я группа – гемодиализ (30 человек)	До ПГД	8,5±0,4 <sup>\$</sup>	9,3±1,1 <sup>\$</sup>	657,7±36,8 <sup>\$</sup>	18,8±0,4 <sup>\$</sup>	7,5±0,5 <sup>\$</sup>		
	6 месяц ПГД	8,3±0,7 <sup>\$</sup>	9,2±1,3 <sup>\$</sup>	470,3±36,5 <sup>#, \$</sup>	9,5±0,8 <sup>#, \$</sup>	—		
2-я группа – ИТП (24 человека)	До ИТП	9,6±1,7 <sup>\$</sup>	9,3±0,9 <sup>\$</sup>	501,3±49,3 <sup>\$</sup>	15,8±1,5 <sup>\$</sup>	10,9±0,4 <sup>\$</sup>		
	После ИТП	9,7±1,3 <sup>\$</sup>	9,1±1,1 <sup>\$</sup>	115,8±20,2 <sup>#, \$</sup>	7,2±1,0 <sup>#, \$</sup>	52,3±17,7 <sup>#, \$</sup>		
3-я группа – СТПиПЖ (22 человека)	До СТПиПЖ	9,1±1,2 <sup>\$</sup>	9,4±1,2 <sup>\$</sup>	501,3±49,3 <sup>\$</sup>	16,2±1,4 <sup>\$</sup>	11,2±0,7 <sup>\$</sup>		
	После СТПиПЖ	5,1±0,9 <sup>#</sup>	5,2±1,2 <sup>#</sup>	114,5±10,7 <sup>#, \$</sup>	7,1±1,1 <sup>#, \$</sup>	51,9±18,2 <sup>#, \$</sup>		
4-я группа – контроль (30 человек)		4,9±1,1	5,3±0,5	73,4±16,8	4,9±1,4	73,6±8,8		
Референсные значения		4,1 – 6,1	4,0 – 6,2	м	62 – 106	м	3,2 – 7,3	60 – 90
				ж	44 – 80	ж	2,6 – 6,7	
Примечания: * – результаты лабораторного исследования крови приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M ± SD); #, \$ – статистически значимые различия (p < 0,05) лабораторных показателей в сравнении с показателями до диализной терапии и хирургического лечения ДН (#) и результатами контрольной группой (\$).								

К началу проведения исследования большинство больных из групп ИТП и СТПиПЖ имели ПДР (2 группа (ИТП): n = 17 человек (70,8%); 3 группа (СТПиПЖ): n = 16 человек (72,7%)). Второй по распространенности была препролиферативная стадия заболевания (2 группа (ИТП): n = 7 человек (29,2%); 3 группа (СТПиПЖ): n = 6 человек (27,3%)). Непролиферативные диабетические изменения глазного дна среди больных 2 и 3 групп отсутствовали (рисунок 27).



**Рисунок 27.** Распределение пациентов групп ИТП (А) и СТПиПЖ (Б) в зависимости от стадии ДР.

Статистически значимых различий в стадиях ДР между пациентами из листа ожидания пересадки органов, получающих диализную терапию, и больными после ИТП и СТПиПЖ не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

В связи с имеющимися продвинутыми стадиями заболевания в большинстве случаев у пациентов 2 и 3 групп имелась предшествующая исследованию терапия ДР. В группе ИТП лечение ДР было произведено в 42 глазах (87,4%): ЛКС получили 10 глаз (20,8%); ИВВ ИАГ – 5 глаз (10,4%); ВРХ – 4 глаза (8,3%); комбинированное лечение – 23 глаза (47,9%). В группе СТПиПЖ клинико–анамнестические данные, указывающие на наличие предшествующей терапии ДР, отмечались в 39 глазах (88,6%): ЛКС получили 9 глаз (20,5%); ИВВ ИАГ – 3 глаза (6,8%); ВРХ – 6 глаз (13,6%); комбинированное лечение – 21 глаз (47,7%).

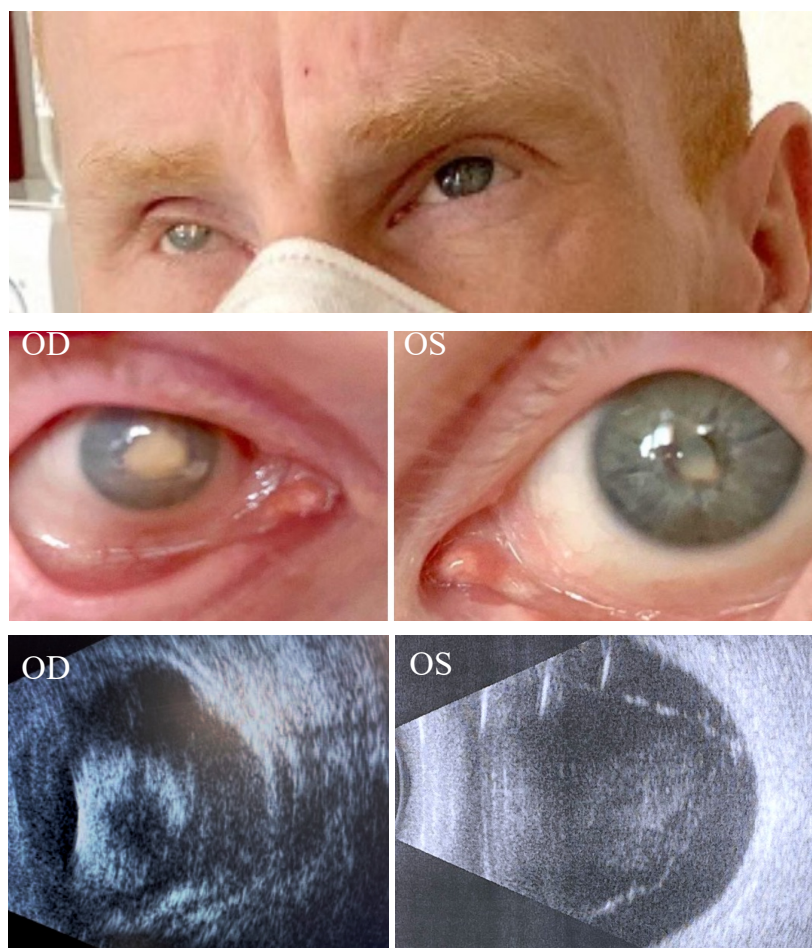
По результатам биомикроскопии среди больных групп ИТП и СТПиПЖ были выявлены следующие изменения передних отделов глаза: роговица была прозрачной в 94,6% глаз ( $n = 87$ ), тусклой в 5,4% глаз ( $n = 5$ ); передняя камера была средней глубины в 90,2% глаз ( $n = 83$ ), мелкой в 9,8% глаз ( $n = 9$ ); влага передней камеры была прозрачной в 100% глаз ( $n = 92$ ); радужка была структурной в 28,3% глаз ( $n = 26$ ), субатрофичной в 71,7% глаз ( $n = 66$ ); хрусталик был прозрачным в 30,4% глаз ( $n = 28$ ), помутнения в кортикальных отделах хрусталика отмечались в 8,7% глаз ( $n = 8$ ), задние субкапсулярные

помутнения зафиксированы в 22,8% глаз ( $n = 21$ ), смешанные хрусталиковые помутнения присутствовали в 17,4% глаз ( $n = 16$ ), артификация наблюдалась в 20,7% глаз ( $n = 19$ ).

Стоит отметить высокий процент артификачных глаз среди больных после ИТП (8 глаз, 16,7%) и СТПиПЖ (11 глаз, 25,0%), нежели чем среди пациентов из листа ожидания пересадки органов, получающих гемодиализ (4 глаза, 6,7%) ( $p < 0,05$ ).

Оценка структур глазного дна при помощи офтальмоскопии, фундус-фоторегистрации и ОКТ была доступна в 83 из 92 глаз реципиентов панкреатодуоденального и/или почечного трансплантата (группа ИТП – 44 глаза, группа СТПиПЖ – 39 глаз). В 4 глазах 3 больных после ИТП и в 5 глазах 4 пациентов группы СТПиПЖ имелись выраженные изменениями оптических сред (интенсивные помутнениями хрусталика, массивное кровоизлияние в стекловидное тело), тотальная тракционная отслойка сетчатки. В данных случаях исследование состояния задних отделов глаза ограничивалось результатами ультразвуковых методов исследования (В-скан).

На рисунке 28 представлен клинический пример больного СД1 и терминальной стадией ДН после СТПиПЖ, у которого зарегистрирована полная утрата зрительных функций ( $Visus\ OU = 0$  (ноль)), возникшая на фоне тотальной тракционной отслойки сетчатки обоих глаз, сопровождающаяся субатрофией правого глаза. Необходимо подчеркнуть, что данные пролиферативные изменения глазного дна у больного успели сформироваться еще до пересадки органов из-за отсутствия своевременного эффективного офтальмологического лечения во время прогрессирования ДН и этапа заместительной почечной терапии гемодиализом. В подобных случаях трудно ожидать положительного офтальмологического эффекта от нормализации гликемического профиля и устранения уремического синдрома, достигнутых путем трансплантации почки и поджелудочной железы.



**Рисунок 28.** Клинический пример. Пациент Д., 39 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5), состояние после аллотрансплантации трупной почки и панкреатодуоденального комплекса (срок посттрансплантационного периода 27 месяцев). Проллиферативная диабетическая ретинопатия, тотальная тракционная отслойка сетчатки обоих глаз с субатрофией правого глаза, осложненная зрелая катаракта обоих глаз.

По данным анализа клинической картины глазного дна, исследуемой методом биомикроофтальмоскопии и фундус-фоторегистрации признаки активной фазы ПДР (неоваскуляризация сетчатки и ДЗН, преретинальные кровоизлияния и гемофтальм) и ДМО встречались с наименьшей частотой среди пациентов после СТПиПЖ (активная пролиферация: 7 глаз, 25,9%; ДМО: 5 глаз, 12,8%), чем среди больных группы ИТП (активная пролиферация: 16 глаз, 53,3%; ДМО: 14 глаз, 31,8%) и гемодиализа (активная пролиферация: 20 глаз, 54,1%; ДМО: 14 глаз, 26,4%) ( $p < 0,05$ ). Различий в диабетических изменениях глазного дна между пациентами после ИТП и больными на гемодиализе не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

Активная фаза ПДР и ДМО встречались с одинаковой частотой как в более ранние, так и более поздние сроки посттрансплантационного периода ИТП, в отличие от пациентов группы СТПиПЖ, у которых все случаи активной фазы ПДР и ДМО были выявлены в течении первых 24 месяцев после оперативного лечения СД1 и терминальной ДН (таблица 12).

Таблица 12

## Клинические проявления ДР после ИТП и СТПиПЖ

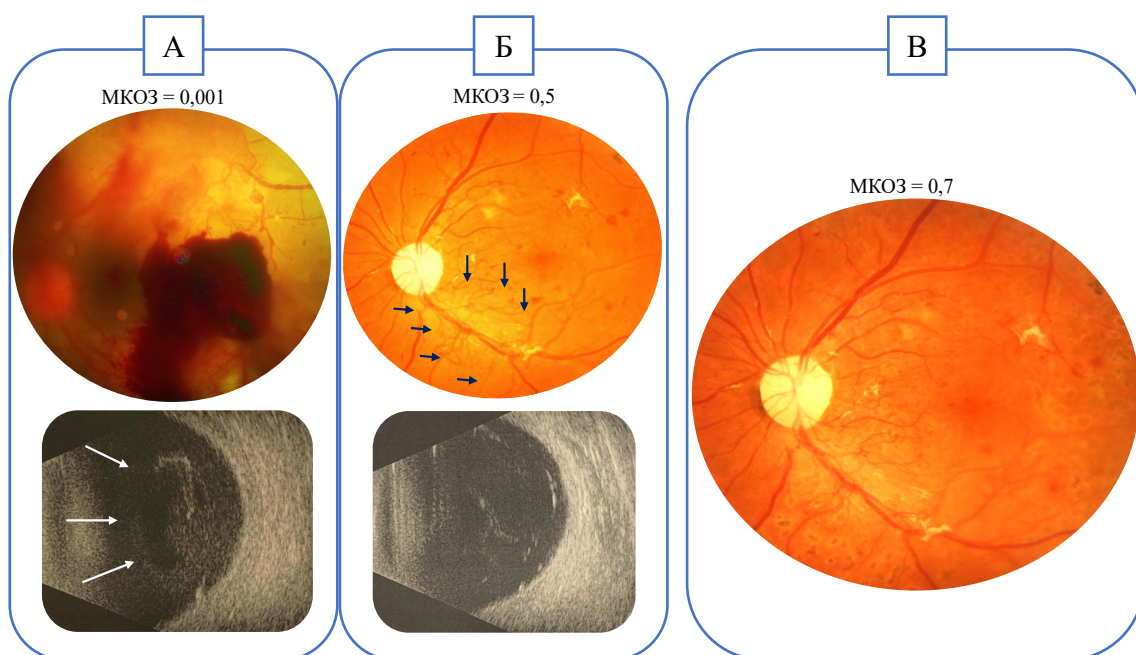
Группа	Офтальмоскопические признаки ДР		Продолжительность посттрансплантационного периода		p
			до 24 месяцев	более 24 месяцев	
2-я группа (ИТП), 44 глаза	ПДР, 30 глаз	активная фаза, (n* (%))	9 (60,0)	7 (46,7)	>0,05
		фаза ремиссии, (n* (%))	6 (40,0)	8 (53,3)	
	ДМО (n* (%))		6 (42,9)	8 (57,1)	>0,05
3-я группа (СТПиПЖ), 39 глаз	ПДР, 27 глаз	активная фаза, (n* (%))	7 (58,3)	0 (0,0)	<0,05 <sup>#</sup>
		фаза ремиссии, (n* (%))	5 (41,7)	15 (100,0)	
	ДМО (n* (%))		5 (100,0)	0 (0,0)	<0,05 <sup>#</sup>

Примечания: \* – количество глаз; <sup>#</sup> – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

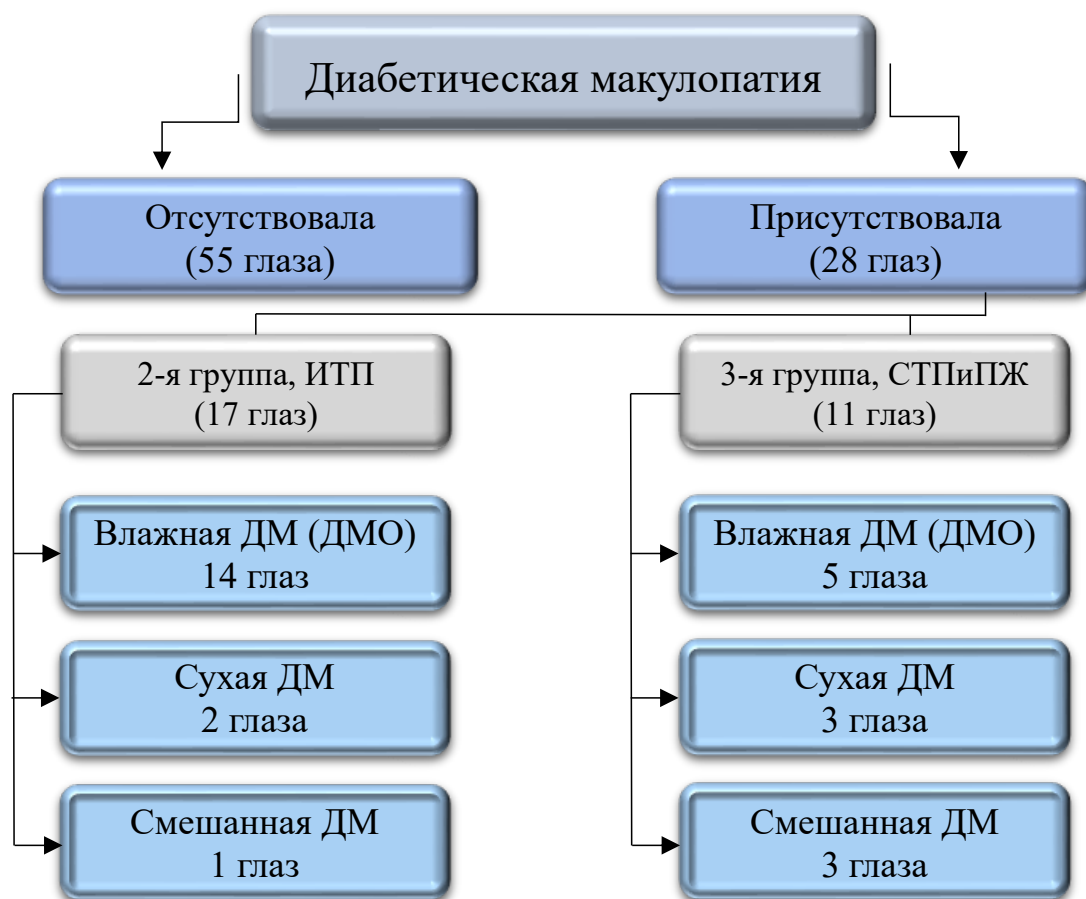
По данным анализа результатов офтальмоэхографии (В-скан) у пациентов 2 и 3 групп были выявлены эхографические признаки следующих состояний: в 14,1% глаз (n = 13) присутствовала ЗОСТ, в 8,7% глаз (n = 8) – преретинальное кровоизлияние, в 5,4% глаз (n = 5) – гемофтальм, в 33,7% глаз (n = 31) – витреоретинальные шварты без (n = 23) и с тракцией сетчатки (n = 8), в 6,5% глаз (n = 6) – старая тотальная тракционная отслойка сетчатки, в двух глазах сопровождающаяся субатрофией глазного яблока, в 31,5% глаз (n = 29) – признаки авитрии.

Офтальмоскопические и эхографические признаки кровоизлияния в стекловидное тело наблюдались с одинаковой частотой между пациентами

группы гемодиализа (8 глаз, 13,3%) и реципиентами почки (9 глаз, 18,8%) ( $p > 0,05$ ). После ИТП случаи витреальных геморрагий встречались с одинаковой частотой в срок до (5 глаз, 55,6%) и более 24 месяцев (4 глаза, 44,4%) посттрансплантационного периода ( $p > 0,05$ ). В сравнении с пациентами, получающими диализ и перенесшими ИТП, в группе СТПиПЖ зафиксирована наименьшая частота кровоизлияний в стекловидное тело (4 глаза, 9,1%) ( $p < 0,05$ ). Все случаи преретинального кровоизлияния и гемофтальма (100%) отмечались в первые 24 месяца после оперативного лечения СД1 и ТХПН ( $p < 0,05$ ) (рисунок 29).



**Рисунок 29.** Клинический пример. Пациентка М., 41 год. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5), состояние после аллотрансплантации трупной почки и панкреатодуоденального комплекса (срок посттрансплантационного периода 4 месяца). Проллиферативная диабетическая ретинопатия, субтотальный гемофтальм левого глаза: А – результаты В–сканирования, фундус–фоторегистрации и визометрии левого глаза на первичном приеме (глазное дно за флером, стрелками указаны помутнения стекловидного тела); Б – результаты В–сканирования, фундус–фоторегистрации и визометрии левого глаза после проведенного курса гемостатической и ферментной терапии (стрелками указаны участки ретинальной неоваскуляризации); В – результаты фундус–фоторегистрации и визометрии левого глаза после проведенной ПРЛКС.



**Рисунок 30.** Распределение глаз пациентов 2 и 3 групп в зависимости от имеющейся формы ДМ.

На рисунке 30 представлено распределение глаз больных 2 и 3 групп в зависимости от выявленных при помощи ОКТ морфогистологических изменений макулярной области. Признаки ДМ были обнаружены в 28 (33,7%) из 83 глазах, из них влажная макулопатия (ДМО) отмечалась в 19 глазах (22,9%), сухая – в 5 глазах (6,0%), смешанная – в 4 глазах (4,8%).

При межгрупповом сравнительном анализе количественных показателей ОКТ у пациентов групп ИТП и СТПиПЖ, как и у больных, ожидающих пересадку органов, выявлено наибольшее значение ЦТС, чем в группе контроля (ЦТС (Me): группа гемодиализа– 306,1 мкм, группа ИТП – 316,5 мкм, группа СТПиПЖ – 288,3 мкм, группа контроля – 262,1 мкм;  $p < 0,05$ ). Наибольшее значение толщины сетчатки отмечалось у больных на гемодиализе и после ИТП, чем у реципиентов панкреатодуоденального комплекса ( $p < 0,05$ ) (таблица 13).



Сравнительный анализ центральной толщины сетчатки по данным оптической когерентной томографии у пациентов до (на гемодиализе) и после трансплантации почки и поджелудочной железы

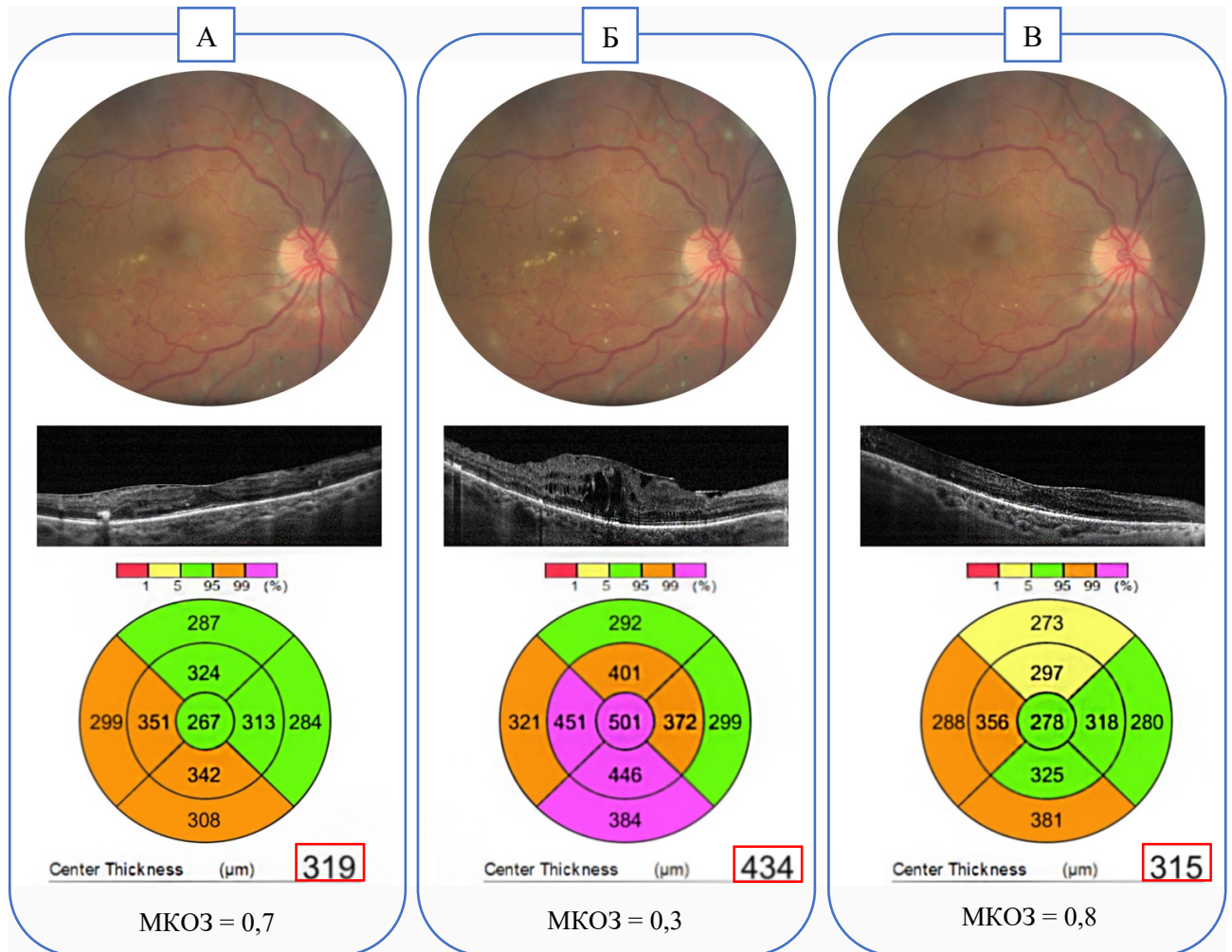
Группа	ЦТС, мкм				
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n*	p	
1-я группа (гемодиализ)	306,1	296,2 – 312,9	53	Группа 1 – 2 Группа 1 – 3 Группа 2 – 3 Группа 4 – 1 Группа 4 – 2 Группа 4 – 3	>0,05
2-я группа (ИТП)	316,5	294,8 – 406,0	44		<0,05 <sup>#</sup>
3-я группа (СТПиПЖ)	288,3	272,5 – 319,5	39		<0,05 <sup>#</sup>
4-я группа (контроль)	262,1	257,3 – 267,8	60		<0,05 <sup>#</sup>

Примечания: \* – количество глаз; # – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Отсутствовала разница в значении ЦТС у больных в более ранние и более поздние сроки посттрансплантационного периода ИТП (ЦТС (Me): до 24 месяцев – 317,2 мкм, более 24 месяцев – 314,4 мкм; p > 0,05). В свою очередь, у реципиентов панкреатодуоденального комплекса толщина сетчатки в течение первых 24 месяцев после хирургического лечения была достоверно выше более поздних сроков посттрансплантационного периода (ЦТС (Me): до 24 месяцев после операции – 323,3 мкм, более 24 месяцев после операции – 273,5; p < 0,05).

На рисунке 31 предоставлены результаты офтальмологического наблюдения за больной СД1 и терминальной стадией ДН до и после СТПиПЖ. Ко 2 месяцу посттрансплантационного периода было отмечено снижение МКОЗ (с 0,7 до 0,3) и ухудшение офтальмоскопической картины в виде увеличения количества твердых экссудатов и интравитреальных геморрагий в макулярной области. По данным ОКТ выявлен кистозный макулярный отек с максимальным увеличением толщины сетчатки в фовеа (501 мкм). Данные изменения сетчатки были расценены как клинически значимый ДМО, в связи с чем пациентке было проведено лечение в виде ИВВ ИАГ. Спустя месяц после интравитреальной инъекции наблюдалась положительная динамика в виде улучшения офтальмоскопической картины (уменьшение количества твердых экссудатов и

интареинальных геморрагий), резорбции интареинальной жидкости, снижения толщины сетчатки по данным ОКТ и улучшения остроты зрения.



**Рисунок 31.** Клинический пример. Пациентка Д., 37 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Проллиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Результаты офтальмологического осмотра (фундус фотография, линейный ОКТ – скан, центральная толщина сетчатки, МКОЗ) правого глаза: А – на этапе гемодиализной терапии, Б – спустя 2 месяца после СТПиПЖ, В – спустя 1 месяц после ИВВ ИАГ.

Толщина субфовеолярной хориоидеи среди здоровых пациентов была статистически значимо выше значений больных СД1 и терминальной стадией ДН (толщина субфовеолярной хориоидеи (Me): группа гемодиализа – 295,4 мкм, группа ИТП – 289,5 мкм, группа СТПиПЖ – 297,2 мкм, группа контроля – 313,3 мкм;  $p < 0,05$ ). Не отмечалось достоверных различий в толщине хориоидеи между пациентами, получающими курсы ПГД и больными после ИТП и СТПиПЖ ( $p > 0,05$ ) (таблица 14).

Сравнительный анализ толщины субфовеолярной хориоидеи по данным оптической когерентной томографии у пациентов до (на гемодиализе) и после трансплантации почки и поджелудочной железы

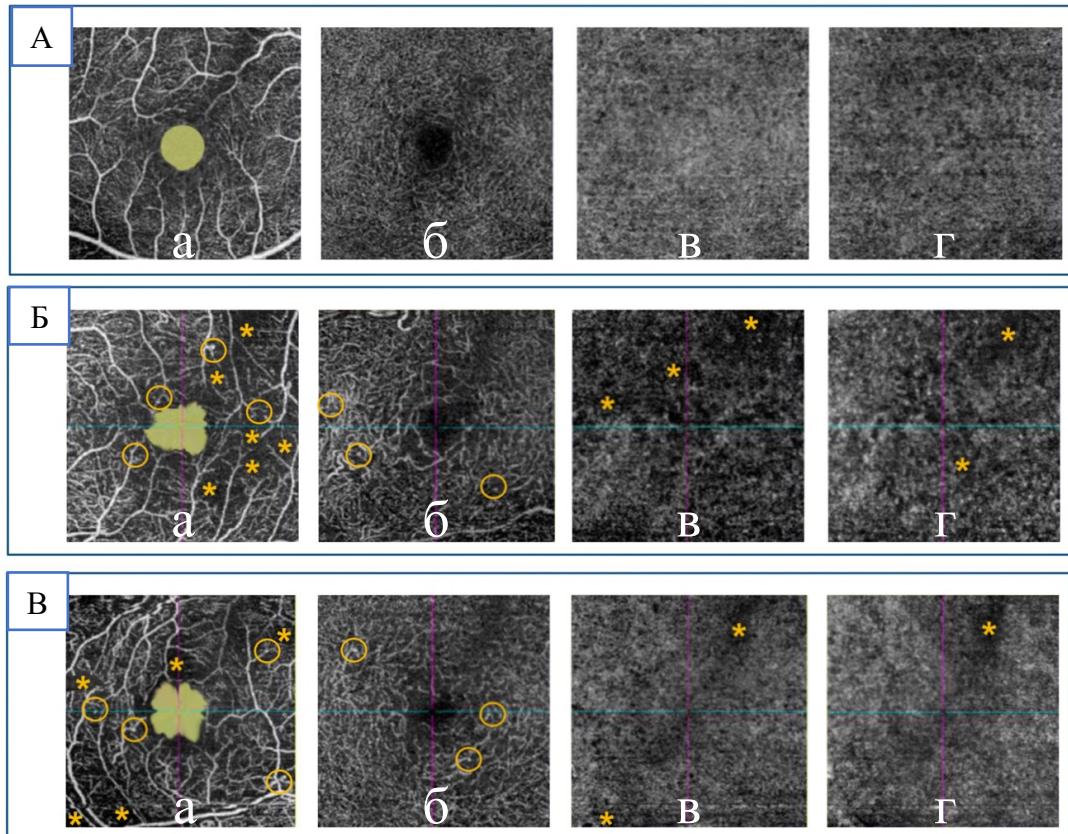
Группа	Толщина субфовеолярной хориоидеи, мкм				
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n*	p	
1-я группа (гемодиализ)	295,4	290,2 – 300,1	53	Группа 1 – 2 Группа 1 – 3 Группа 2 – 3 Группа 4 – 1 Группа 4 – 2 Группа 4 – 3	>0,05
2-я группа (ИТП)	289,5	279,8 – 299,4	44		>0,05
3-я группа (СТПиПЖ)	297,2	287,5 – 304,3	39		<0,05 <sup>#</sup>
4-я группа (контроль)	313,3	305,8 – 318,5	60		<0,05 <sup>#</sup>

Примечания: \* – количество глаз; <sup>#</sup> – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Также не была зафиксирована статистически значимая разница в толщине субфовеолярной хориоидеи в более ранние (до 24 месяцев после операции (Me): группа ИТП – 293,7 мкм, группа СТПиПЖ – 294,3) и в более поздние сроки после хирургического лечения терминальной ДН (более 24 месяцев после операции (Me): группа ИТП – 287,4 мкм, группа СТПиПЖ – 302,1) (p > 0,05).

Состояние микроциркуляции макулярной области по данным ОКТА было проанализировано в 34 глазах больных группы ИТП и в 31 глазу пациентов группы СТПиПЖ. Результаты ОКТА 18 глаз больных 2 и 3 групп были не приняты во внимание, в связи с имеющимися следами лазерного лечения макулярной области и грубыми изменениями архитектоники сетчатой и сосудистой оболочки, нарушающих сегментацию сосудистых сплетений.

При качественной оценке результатов ОКТА, в сравнении с результатами здоровых пациентов, у больных после изолированной и сочетанной трансплантации почки, как и у пациентов, получающих гемодиализ, отмечалось наличие расширенной, лишенной округлой формы ФАЗ, обедненного сосудистого рисунка, патологической извитости, неравномерного калибра, участков локального расширения ретинальных сосудов и зон, лишенных капиллярной перфузии (рисунок 32).



**Рисунок 32.** ОКТА – скан пациента из группы контроля (А) и из группы ИТП (Б) и СТПиПЖ (В): а – поверхностное капиллярное сплетение сетчатки (ПКСС), б – глубокое капиллярное сплетение сетчатки (ГКСС), в – слой хориокапилляров (ХК), г – глубокий слой хориоидеи (слой Саттлера и Галлера) (Примечания: звездочками отмечены зоны, лишенные капиллярной перфузии; в кружки обведены микроаневризмы).

При сравнительном анализе количественных показателей ОКТА между пациентами группы гемодиализа и больными после ИТП и СТПиПЖ не отмечалось достоверных различий в параметрах ФАЗ (площадь (Me): в группе гемодиализа – 0,41 мм<sup>2</sup>, в группе ИТП – 0,40 мм<sup>2</sup>, в группе СТПиПЖ – 0,39 мм<sup>2</sup>; периметр (Me): в группе гемодиализа – 2,80 мм, в группе ИТП – 2,81 мм, в группе СТПиПЖ – 2,79 мм; индекс окружности: в группе гемодиализа – 0,60, в группе ИТП – 0,59, в группе СТПиПЖ – 0,58;  $p > 0,05$ ). ФАЗ среди больных СД1 и терминальной ДН характеризовалась наибольшей площадью и периметром, наименьшим значением индекса окружности, в сравнении с результатами группы контроля (Me: площадь – 0,23 мм<sup>2</sup>, периметр – 2,08 мм, индекс окружности – 0,78) ( $p < 0,05$ ) (таблица 15).

Сравнительный анализ параметров фовеальной аваскулярной зоны по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до (на гемодиализе) и после трансплантации почки и поджелудочной железы

Параметры ФАЗ	Группа	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n*	p	
Площадь, мм <sup>2</sup>	1–я группа (гемодиализ)	0,41	0,38 – 0,45	42	Группа 1 – 2	>0,05
	2–я группа (ИТП)	0,40	0,37 – 0,43	34	Группа 1 – 3	>0,05
	3–я группа (СТПиПЖ)	0,39	0,36 – 0,44	31	Группа 2 – 3	>0,05
	4–я группа (контроль)	0,23	0,21 – 0,26	60	Группа 4 – 1	<0,05 <sup>#</sup>
Периметр, мм	1–я группа (гемодиализ)	2,80	2,76 – 2,83	42	Группа 4 – 2	<0,05 <sup>#</sup>
	2–я группа (ИТП)	2,81	2,75 – 2,84	34	Группа 4 – 3	<0,05 <sup>#</sup>
	3–я группа (СТПиПЖ)	2,79	2,75 – 2,84	31	Группа 1 – 2	>0,05
	4–я группа (контроль)	2,08	1,94 – 2,23	60	Группа 1 – 3	>0,05
Индекс окружности	1–я группа (гемодиализ)	0,60	0,56 – 0,62	42	Группа 2 – 3	>0,05
	2–я группа (ИТП)	0,59	0,57 – 0,62	34	Группа 4 – 1	<0,05 <sup>#</sup>
	3–я группа (СТПиПЖ)	0,58	0,55 – 0,61	31	Группа 4 – 2	<0,05 <sup>#</sup>
	4–я группа (контроль)	0,78	0,75 – 0,80	60	Группа 4 – 3	<0,05 <sup>#</sup>

Примечания: \* – количество глаз; # – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Не отмечалось достоверных различий в параметрах ФАЗ у реципиентов панкреатодуоденального комплекса и/или почки в более ранние и более поздние сроки посттрансплантационного периода (p > 0,05).

Низкая частота ДМО среди пациентов с восстановленной функцией поджелудочной железы подтверждена лучшими показателями плотности перфузии сетчатки. Так плотность гемоперфузии ПКСС у пациентов из листа ожидания пересадки органов и больных после хирургического лечения терминальной ДН (среднее значение плотности гемоперфузии ПКСС в макулярной области (Me): на гемодиализе – 25,1%, после ИТП – 24,9%, после СТПиПЖ – 27,6%) была достоверно ниже значений контрольной группы (среднее значение плотности гемоперфузии ПКСС в макулярной области (Me): 46,5%) (p < 0,05). Однако наибольшая плотность гемоперфузии ПКСС у больных СД1 и терминальной ДН отмечалась в глазах пациентов после СТПиПЖ (p < 0,05). Не наблюдалось достоверной разницы в значении плотности

гемоперфузии ПКСС между больными группы гемодиализа и пациентами после ИТП ( $p > 0,05$ ).

В первые 24 месяца после СТПиПЖ среднее значение плотности гемоперфузия ПКСС в макулярной области было ниже, чем в более поздние сроки посттрансплантационного периода (Me: 25,4% против 29,7%;  $p < 0,05$ ). Различий в среднем значении плотности гемоперфузии ПКСС в макулярной области между глазами больных группы ИТП в более ранние и более поздние сроки после оперативного лечения ТХПН не наблюдалось (Me: 24,8% против 24,9%;  $p > 0,05$ ) (таблица 16).

**Таблица 16**

Анализ плотности гемоперфузии поверхностного капиллярного сплетения сетчатки по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у больных 2 и 3 групп

Зона сканирования		Группа			
		2 (ИТП), 34 глаза		3 (СТПиПЖ), 31 глаз	
		Посттрансплантационный период		Посттрансплантационный период	
		До 24 месяцев (18 глаз)	Более 24 месяцев (16 глаз)	До 24 месяцев (14 глаз)	Более 24 месяцев (17 глаз)
Плотность гемоперфузии*, %					
Фовеа		16,9 [15,5;17,1]	17,2 [15,3; 18,3]	17,5 [15,1; 18,8]	19,6 <sup>#</sup> [18,7; 20,3]
Парафовеа	Верхний сектор	26,6 [25,7; 29,2]	26,5 [25,2; 29,3]	27,5 [26,0; 29,4]	31,8 <sup>#</sup> [30,1; 33,4]
	Внутренний сектор	26,8 [26,2; 28,6]	27,1 [26,6; 29,2]	27,4 [26,3; 28,8]	32,4 <sup>#</sup> [29,8; 33,5]
	Нижний сектор	26,9 [25,9; 28,9]	27,2 [26,1; 29,1]	27,2 [25,9; 29,2]	32,2 <sup>#</sup> [29,7; 33,3]
	Наружный сектор	26,7 [26,0; 28,4]	26,4 [25,8; 28,7]	27,4 [26,2; 29,0]	32,5 <sup>#</sup> [29,6; 33,4]
Среднее значение		24,8 [23,7; 26,4]	24,9 [23,8; 26,9]	25,4 [23,9;26,1]	29,7 <sup>#</sup> [27,6;30,8]

Примечания: \* – значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; # – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до 24 месяцев посттрансплантационного периода.

Аналогичные результаты сравнительного межгруппового анализа были выявлены в плотности гемоперфузии ГКСС. Пациенты группы гемодиализа,

после ИТП и СТПиПЖ имели наименьшее значение плотности перфузии в сравнении с группой контроля (среднее значение плотности гемоперфузии ГКСС в макулярной области (Me): на гемодиализе – 33,0%, после ИТП – 33,4%, после СТПиПЖ – 35,6%, контроль – 57,0;  $p < 0,05$ ). В свою очередь, в глазах реципиентов панкреатодуоденального комплекса плотность гемоперфузии ГКСС была достоверно выше результатов группы гемодиализа и больных после ИТП ( $p < 0,05$ ).

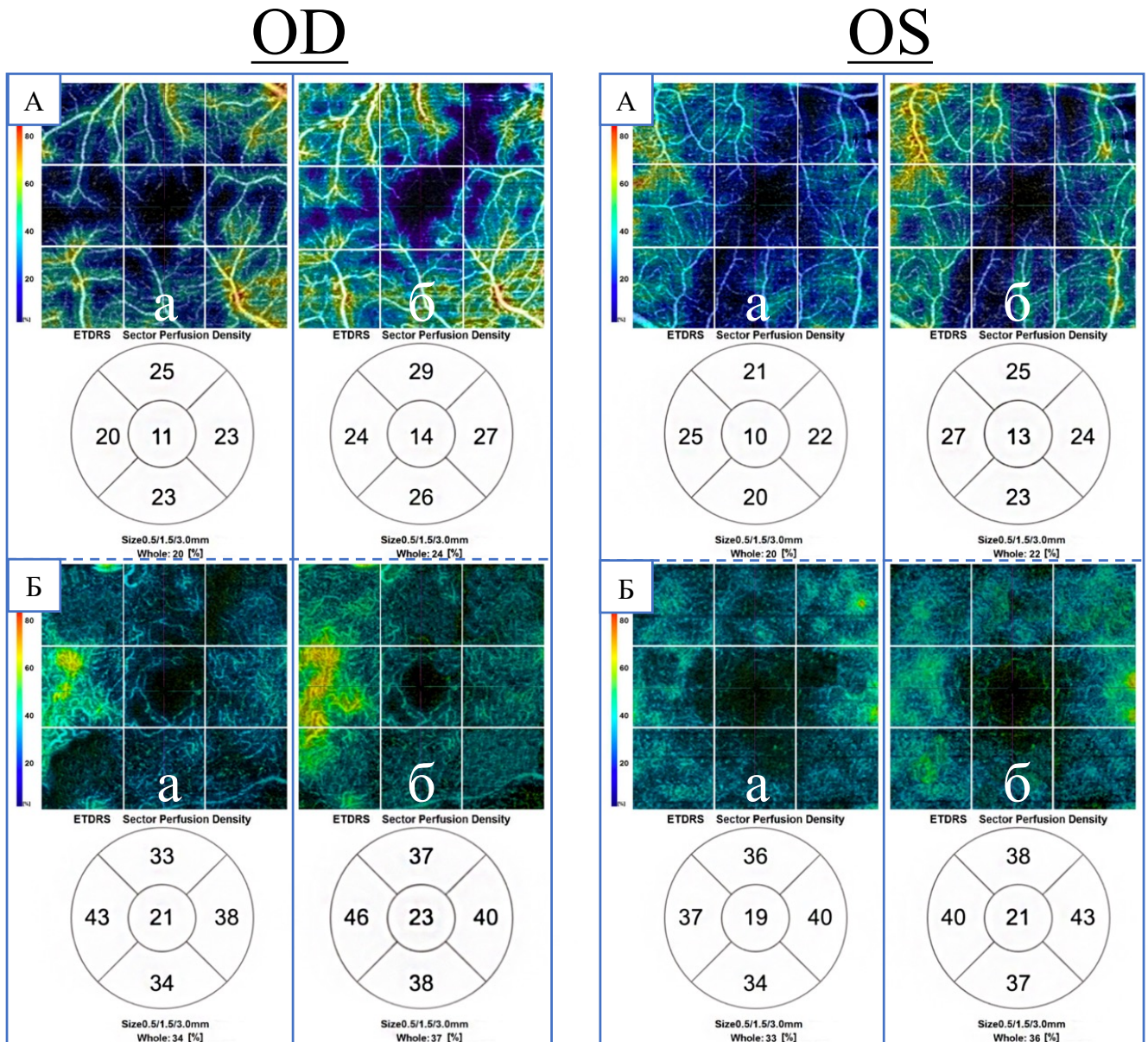
Таблица 17

Анализ плотности гемоперфузии глубокого капиллярного сплетения сетчатки по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у больных 2 и 3 групп

Зона сканирования		Группа			
		2 (ИТП), 34 глаза		3 (СТПиПЖ), 31 глаз	
		Посттрансплантационный период		Посттрансплантационный период	
		До 24 месяцев (18 глаз)	Более 24 месяцев (16 глаз)	До 24 месяцев (14 глаз)	Более 24 месяцев (17 глаз)
Плотность гемоперфузии *, %					
Фовеа		23,4 [20,1; 25,2]	23,0 [20,3; 25,8]	23,7 [21,3; 25,4]	25,7 <sup>#</sup> [24,7; 27,5]
Парафовеа	Верхний сектор	35,9 [32,2; 37,8]	35,8 [32,1; 38,2]	36,6 [32,7; 38,6]	39,8 <sup>#</sup> [38,1; 41,1]
	Внутренний сектор	35,8 [32,1; 37,7]	36,0 [32,3; 37,5]	37,0 [32,5; 37,9]	39,5 <sup>#</sup> [38,2; 40,9]
	Нижний сектор	36,1 [31,8; 37,9]	35,8 [31,9; 37,2]	37,1 [32,3; 38,4]	39,7 <sup>#</sup> [38,7; 41,2]
	Наружный сектор	36,3 [31,9; 37,2]	35,9 [31,8; 37,1]	36,5 [32,1; 37,8]	39,6 <sup>#</sup> [38,4; 41,4]
Среднее значение		33,5 [29,6; 35,2]	33,3 [29,7; 35,2]	34,2 [30,2; 35,6]	36,9 <sup>#</sup> [35,6; 38,4]
Примечания: * – значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; # – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными до 24 месяцев посттрансплантационного периода.					

Из приведенных данных в таблице 17 можно увидеть различия в среднем значении плотности гемоперфузии ГКСС в макулярной области между глазами реципиентов панкреатодуоденального комплекса в более ранние и более поздние сроки посттрансплантационного (Me: до 24 месяцев после операции – 34,2%, более 24 месяцев после операции – 36,9%;  $p < 0,05$ ), в отличие от группы ИТП,

где среднее значение плотности гемоперфузии ГКСС как в первые 24 месяца (Me: 33,5%), так и спустя 24 месяца (Me: 33,3%) после хирургического лечения терминальной ДН было схоже ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 33.** Клинический пример. Пациентка Ж., 40 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Пролiferативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Результаты ОКТА: А – поверхностное капиллярное сплетение сетчатки, Б – глубокое капиллярное сплетение сетчатки, а – до (на этапе гемодиализной терапии) СТПиПЖ, б – спустя 12 месяцев после СТПиПЖ.

На рисунке 33 представлены результаты ОКТА пациентки, страдающей ПДР, до и спустя 12 месяцев после СТПиПЖ. К 12 месяцу



посттрансплантационного периода у больной было зафиксировано увеличение плотности гемоперфузии как в поверхностном (OD – в фовеа с 11 до 14%, в парафовеа с 23 до 27%; OS – в фовеа с 10 до 13%, в парафовеа с 22 до 25%), так и в глубоком капиллярном сплетении сетчатки (OD – в фовеа с 21 до 23%, в парафовеа с 37 до 40%; OS – в фовеа с 19 до 21%, в парафовеа с 37 до 40%).

При сравнительном анализе плотности перфузии слоя ХК реципиенты панкреатодуоденального комплекса и почки, как и больные из листа ожидания трансплантации продемонстрировали наименьшее значение уровня гемоперфузии в сравнении с группой контроля (среднее значение плотности гемоперфузии слоя ХК в макулярной области (Me): на гемодиализе – 54,6%, после ИТП – 54,6%, после СТПиПЖ – 57,5%, контроль – 65,3;  $p < 0,05$ ). В глазах больных, перенесших СТПиПЖ плотность перфузии слоя ХК была достоверно выше, чем у больных после ИТП и на гемодиализе ( $p < 0,05$ ) (таблица 18).

**Таблица 18**

Сравнительный анализ плотности гемоперфузии слоя хориокапилляров по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до (на гемодиализе) и после трансплантации почки и поджелудочной железы

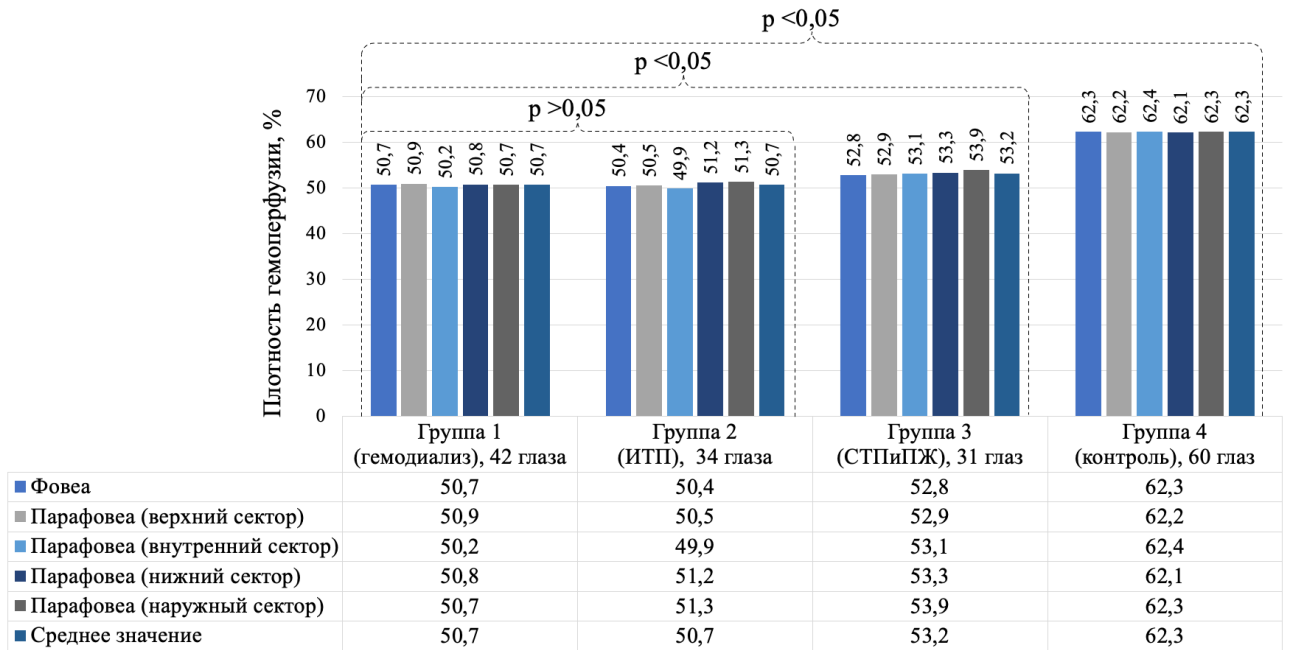
Зона сканирования		Группа	Плотность гемоперфузии*, %			
			Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n*	p
Фовеа	1–я группа (гемодиализ)	54,2	52,4 – 56,1	42	Группа 1 – 2 >0,05 Группа 1 – 3 <0,05 <sup>#</sup>	
	2–я группа (ИТП)	54,1	52,3 – 55,8	34	Группа 2 – 3 <0,05 <sup>#</sup> Группа 4 – 1 <0,05 <sup>#</sup>	
	3–я группа (СТПиПЖ)	56,5	55,1 – 57,6	31	Группа 4 – 2 <0,05 <sup>#</sup> Группа 4 – 3 <0,05 <sup>#</sup>	
	4–я группа (контроль)	65,4	63,9 – 66,2	60		
Парафовеа	Верхний сектор	1–я группа (гемодиализ)	54,9	52,9 – 56,8	42	Группа 1 – 2 >0,05 Группа 1 – 3 <0,05 <sup>#</sup>
		2–я группа (ИТП)	54,8	52,8 – 56,7	34	Группа 2 – 3 <0,05 <sup>#</sup> Группа 4 – 1 <0,05 <sup>#</sup>
		3–я группа (СТПиПЖ)	57,2	55,1 – 58,9	31	Группа 4 – 2 <0,05 <sup>#</sup> Группа 4 – 3 <0,05 <sup>#</sup>
		4–я группа (контроль)	65,3	64,2 – 66,1	60	
	Внутренний сектор	1–я группа (гемодиализ)	55,1	52,2 – 57,1	42	Группа 1 – 2 >0,05 Группа 1 – 3 <0,05 <sup>#</sup>
		2–я группа (ИТП)	54,9	52,0 – 56,9	34	Группа 2 – 3 <0,05 <sup>#</sup> Группа 4 – 1 <0,05 <sup>#</sup>
		3–я группа (СТПиПЖ)	57,8	55,9 – 59,2	31	Группа 4 – 2 <0,05 <sup>#</sup> Группа 4 – 3 <0,05 <sup>#</sup>
		4–я группа (контроль)	65,1	64,3 – 66,3	60	

Продолжение таблицы 18							
Зона сканирования		Группа	Плотность гемоперфузии*, %				
			Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n*	p	Me
Параfoвеа	Нижний сектор	1–я группа (гемодиализ)	54,8	52,1 – 57,9	42	Группа 1 – 2	>0,05
		2–я группа (ИТП)	55,1	51,9 – 57,8	34	Группа 1 – 3	<0,05 <sup>#</sup>
		3–я группа (СТПиПЖ)	58,2	55,2 – 59,3	31	Группа 2 – 3	<0,05 <sup>#</sup>
		4–я группа (контроль)	65,2	64,1 – 66,4	60	Группа 4 – 1	<0,05 <sup>#</sup>
	Наружный сектор	1–я группа (гемодиализ)	54,1	53,1 – 57,2	42	Группа 4 – 2	<0,05 <sup>#</sup>
		2–я группа (ИТП)	54,2	52,8 – 56,8	34	Группа 4 – 3	<0,05 <sup>#</sup>
		3–я группа (СТПиПЖ)	57,9	56,7 – 59,9	31	Группа 1 – 2	>0,05
		4–я группа (контроль)	65,3	64,2 – 66,2	60	Группа 1 – 3	<0,05 <sup>#</sup>
Среднее значение	1–я группа (гемодиализ)	54,6	52,5 – 57,0	42	Группа 2 – 3	<0,05 <sup>#</sup>	
	2–я группа (ИТП)	54,6	52,4 – 56,8	34	Группа 3 – 4	<0,05 <sup>#</sup>	
	3–я группа (СТПиПЖ)	57,5	55,6 – 59,0	31	Группа 1 – 2	>0,05	
	4–я группа (контроль)	65,3	64,1 – 66,2	60	Группа 1 – 3	<0,05 <sup>#</sup>	

Примечания: \* – количество глаз; # – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Не наблюдалось достоверных различий в среднем значении плотности гемоперфузии слоя ХК в более ранние и более поздние сроки посттрансплантационного периода (до 24 месяцев после операции (Me): группа ИТП – 53,8%, группа СТПиПЖ – 57,0%; более 24 месяцев после операции (Me): группа ИТП – 54,9%, группа СТПиПЖ – 57,9%;  $p > 0,05$ ).

На рисунке 34 представлены результаты межгруппового сравнительного анализа плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи. Глаза больных СД1 и терминальной ДН характеризовались наименьшим значением плотности перфузии глубокого слоя хориоидеи (среднее значение плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи в макулярной области (Me): на гемодиализе – 50,7%, после ИТП – 50,7%, после СТПиПЖ – 53,2%), чем глаза пациентов контрольной группы (среднее значение плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи в макулярной области (Me) – 62,3%) ( $p < 0,05$ ). Значение плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи у реципиентов СТПиПЖ было достоверно выше результатов больных, ожидающих пересадку органов и после ИТП ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 34.** Сравнительный анализ гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи по результатам оптической когерентной томографии ангиографии у пациентов до (на гемодиализе) и после трансплантации почки и поджелудочной железы.

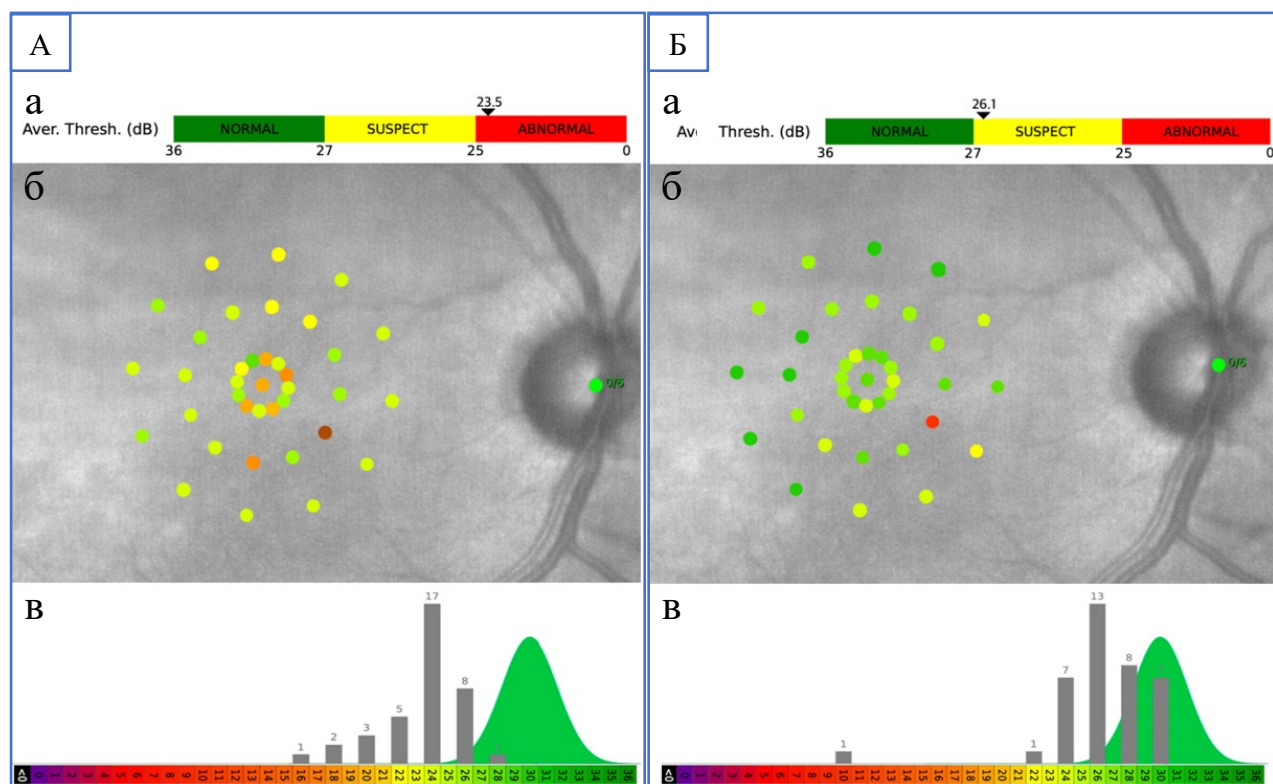
Среди больных группы ИТП и СТПиПЖ среднее значение плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи было в пределах одних значений как в более ранние (до 24 месяцев после операции (Me): группа ИТП – 50,6%, группа СТПиПЖ – 52,9%), так и более поздние сроки (более 24 месяцев после операции (Me): группа ИТП – 50,2%, группа СТПиПЖ – 53,7%) посттрансплантационного периода ( $p > 0,05$ ).

По результатам сравнительного анализа зрительных функций больные СД1 и терминальной ДН имели наименьшую МКОЗ, СМ и КЧСМ, чем пациенты из группы контроля ( $p < 0,05$ ). Однако, значение МКОЗ и СМ было статистически значимо выше в группе пациентов после СТПиПЖ (МКОЗ (Me) – 0,7; СМ (Me) – 25,7 дБ), чем среди больных на гемодиализе и после ИТП (МКОЗ (Me): в группе гемодиализа – 0,5; в группе ИТП – 0,5; СМ (Me): в группе гемодиализа – 23,1 дБ; в группе ИТП – 23,6 дБ) ( $p < 0,05$ ) (таблица 19).

Сравнительный анализ зрительных функций больных до (на гемодиализе) и после трансплантации почки и поджелудочной железы

Показатель	Группа	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n*	p	
МКОЗ	1–я группа (гемодиализ)	0,5	0,2 – 0,6	53	Группа 1 – 2 Группа 1 – 3 Группа 2 – 3 Группа 4 – 1 Группа 4 – 2 Группа 4 – 3	>0,05 <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup>
	2–я группа (ИТП)	0,5	0,3 – 0,6	44		
	3–я группа (СТПиПЖ)	0,7	0,4 – 0,8	39		
	4–я группа (контроль)	1,0	1,0 – 1,5	60		
СМ, дБ	1–я группа (гемодиализ)	23,1	19,2 – 25,8	53	Группа 1 – 2 Группа 1 – 3 Группа 2 – 3 Группа 4 – 1 Группа 4 – 2 Группа 4 – 3	>0,05 <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup>
	2–я группа (ИТП)	23,6	19,3 – 25,2	44		
	3–я группа (СТПиПЖ)	25,7	23,4 – 27,1	39		
	4–я группа (контроль)	31,4	29,9 – 33,5	60		
КЧСМ, Гц	1–я группа (гемодиализ)	37	35 – 38	53	Группа 1 – 2 Группа 1 – 3 Группа 2 – 3 Группа 4 – 1 Группа 4 – 2 Группа 4 – 3	>0,05 >0,05 >0,05 <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup> <0,05 <sup>#</sup>
	2–я группа (ИТП)	36	35 – 38	44		
	3–я группа (СТПиПЖ)	37	35 – 39	39		
	4–я группа (контроль)	40	39 – 42	60		
Примечания: * – количество глаз; # – различия показателей статистически значимы (p <0,05).						

Статистически значимых различий в зрительных функциях пациентов группы ИТП в более ранние и более поздние сроки посттрансплантационного периода не наблюдалось (p >0,05). Среди больных группы СТПиПЖ СМ в первые 24 месяца после операции (Me: 24,3 дБ) была меньше более поздних сроков посттрансплантационного периода (Me: 26,4 дБ) (p <0,05) (рисунок 35).



**Рисунок 35.** Клинический пример. Пациентка Б., 43 года. Диагноз: Сахарный диабет 1 типа. Диабетические микроангиопатии: Диабетическая нефропатия (ХБП С5). Препролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. А – результаты фундус–микропериметрии до (на этапе заместительной почечной терапии гемодиализом) СТПиПЖ; Б – результаты фундус–микропериметрии после СТПиПЖ (срок посттрансплантационного периода 26 месяцев); а – средний порог световой чувствительности макулы (дБ); б – конфокальное изображение глазного дна с результатами светочувствительности сетчатки в 37 точках измерения; в – гистограмма пороговых частот относительно контрольной базы данных.

В завершение, по результатам осмотра больных СД1 и терминальной ДН была проанализирована потребность в офтальмологическом лечении, а именно в ЛКС и ИВВ ИАГ. Показания к первичной или дополнительной ЛКС (по панретинальной, фокальной методике или по типу «решётки») присутствовали в большей степени в глазах больных групп гемодиализа (24 глаза, 45,3%) и ИТП (19 глаз, 43,2%), чем в глазах реципиентов панкреатодуоденального трансплантата (8 глаз, 20,5%) ( $p < 0,05$ ). Показания к проведению ИВВ ИАГ в меньшей степени зафиксированы в группе СТПиПЖ (2 глаза, 5,1%), чем среди больных после ИТП (11 глаз, 25,0%) и пациентов из листа ожидания пересадки органов (10 глаз, 18,9%) ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что все случаи активного

офтальмологического ведения больных ДР из группы СТПиПЖ были показаны и выполнены в более ранние сроки посттрансплантационного периода (первые 24 месяца после оперативного лечения СД1 и ТХПН).

### **3.3. Результаты анализа уровня иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии (VEGF–А) в слезной жидкости больных до и после трансплантации поджелудочной железы и почки**

Иммуноферментный анализ слезы на определение уровня концентрации VEGF–А был проведен 82 пациентам:

- 30 больным плохо контролируемым СД1 и терминальной ДН, находящимся в листе ожидания пересадки поджелудочной железы и почки, получающих интенсивную инсулинотерапию и гемодиализ (группа гемодиализа);
- 22 больным СД1 и терминальной ДН после успешной пересадки поджелудочной и почки (группа СТПиПЖ);
- 30 пациентам без глазной и сопутствующей хронической системной патологии (группа контроля).

По результатам лабораторного исследования слезной жидкости наименьшая концентрация VEGF–А была выявлена у пациентов контрольной группы (Me: 589,4 пг/мл), чем у больных из листа ожидания хирургического лечения СД1 и ТХПН (Me: 2006,1 пг/мл) и после СТПиПЖ (Me: 1626,7 пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Более высокие значения слезного уровня VEGF–А зафиксированы среди потенциальных реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почки, нежели чем у больных СД1 и терминальной ДН с пересаженными функционирующими органами ( $p < 0,05$ ) (таблица 20).

Таблица 20

Результаты сравнительного межгруппового анализа слезного уровня VEGF–А

Показатель	Группа	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	p
VEGF–А, пг/мл	Гемодиализ (1)	2006,1	1560,1 – 2380,8	30	p <sub>1-2</sub> <0,05 <sup>#</sup> p <sub>1-3</sub> <0,05 <sup>#</sup> p <sub>2-3</sub> <0,05 <sup>#</sup>
	СТПиПЖ (2)	1626,7	1306,5 – 1905,3	22	
	Контроль (3)	589,4	438,2 – 787,7	30	

Примечания: \* – количество человек; # – различия показателей статистически значимы (p <0,05).

Концентрация VEGF–А в слезных образцах больных СД1 и терминальной стадией ДН была проанализирована в зависимости от имеющихся диабетических изменений на глазном дне. Так было обнаружено, что у пациентов, имеющих офтальмоскопические признаки ДМО и активной фазы ПДР, были наибольшие уровни цитокина в слезе (VEGF–А (Me): при ДМО – 2573,5 пг/мл, при активной фазе ПДР – 2395,7 пг/мл) в сравнении с больными ПДР в фазе ремиссии ( VEGF–А (Me) – 1587,7 пг/мл) и без ДМО (VEGF–А (Me) – 1656,2 пг/мл) (p <0,05) (таблица 21).

Таблица 21

Концентрация VEGF–А в слезе при различных клинических проявлениях диабетической ретинопатии.

VEGF–А, пг/мл	Изменения на глазном дне		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	p
	ДР±ДМО	ДР с ДМО	2573,5	2296,3 – 2844,7	<0,05*
ДР без ДМО		1656,2	1387,1 – 1933,6		
ПДР	активная фаза	2395,7	2184,2 – 2590,1	<0,05*	
	фаза ремиссии	1587,7	1253,8 – 1809,4		

Примечания: \* – различия показателей статистически значимы (p <0,05).

В группах гемодиализа и СТПиПЖ между уровнем концентрации VEGF–А и офтальмологическими показателями, такими как ЦТС и СМ, были выявлены статистически значимые заметные корреляционные взаимосвязи. У больных с более высокими значениями VEGF–А наблюдалась более высокая ЦТС (ρ = 0,505; p <0,05) и более низкое значение СМ (ρ = –0,615; p <0,05).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование включены 106 пациентов (212 глаз): мужчин – 49 человек (46,2%), женщин – 57 (53,8%). Из них у 76 человек диагностирован СД1, осложненный терминальной стадией ДН, 30 человек не имели глазной и сопутствующей системной патологии. В зависимости от общего состояния пациенты были разделены на 4 группы:

1–я группа (гемодиализ) – больные СД1 и терминальной стадией ДН, получающие инсулинотерапию и приступившие к курсам ПГД, находящиеся в листе ожидания пересадки поджелудочной железы и/или почки (30 человек; 60 глаз). Средний возраст больных (Me) составил 38 лет, средняя продолжительность СД1 (Me) – 26 лет.

2–я группа (ИТП) – больные СД1 и терминальной стадией ДН, получающие инсулинотерапию, после изолированной трансплантации почки (24 человек; 48 глаз). Средний возраст больных (Me) составил 40 лет, средняя продолжительность СД1 (Me) – 28 лет.

3–я группа (СТПиПЖ) – больные СД1 и терминальной стадией ДН после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (22 человек; 44 глаза). Средний возраст больных (Me) составил 39 лет, средняя продолжительность СД1 (Me) – 27 лет.

4–я группа (контроль) – здоровые пациенты, без глазной и системной патологии (30 человек; 60 глаз). Средний возраст больных (Me) составил 37 лет.

По результатам комплексного офтальмологического обследования, включающего традиционные и специальные инструментальные методы исследования (фундус–фоторегистрацию, ОКТА, офтальмоэзографию, фундус–микропериметрию), у больных плохо контролируемым СД1 к моменту развития терминальной ДН и началу заместительной почечной терапии гемодиализом, по сравнению с пациентами контрольной группы, выявлен ряд изменений:

— Наличие офтальмоскопических признаков продвинутых стадий (II – III) ДР ± ДМО. ППДР зарегистрирована у 26,7% больных, ПДР – у 73,3% (активная



фаза пролиферации отмечена в 45,5% случаев, фаза ремиссии – в 38,6%, терминальные изменения – в 15,9%). ДМО присутствовал в 23,3% случаев.

- Высокое значение ЦТС (ЦТС (Ме): ДР ± ДМО – 348,5 мкм, контроль – 262,1 мкм;  $p < 0,05$ ), особенно в случаях наличия ДМО (ЦТС (Ме): при ДР с ДМО – 469,6 мкм, при ДР без ДМО – 328,5 мкм;  $p < 0,05$ ).
- Высокое значение толщины хориоидеи (толщина субфовеолярной хориоидеи (Ме): при ДР ± ДМО – 339,3, контроль – 313,3;  $p < 0,05$ ).
- Изменение параметров ФАЗ: высокая площадь (Ме: ДР ± ДМО – 0,42 мм<sup>2</sup>, контроль – 0,23 мм<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), большой периметр (Ме: ДР ± ДМО – 2,81 мм, контроль – 2,08 мм;  $p < 0,05$ ) и низкий индекс окружности (Ме: ДР ± ДМО – 0,61, контроль – 0,78;  $p < 0,05$ ). В глазах больных ДР с ДМО выявлено наибольшее значение площади ФАЗ, чем при ДР без ДМО (площадь ФАЗ (Ме): ДР с ДМО – 0,45 мм<sup>2</sup>, ДР без ДМО – 0,39 мм<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ).
- Низкое значение гемоперфузии сетчатки в поверхностном (среднее значение плотности гемоперфузии ПКСС в макулярной области (Ме): ДР с ДМО – 17,9%, ДР без ДМО – 25,9%, контроль – 46,5%;  $p < 0,05$ ) и глубоком капиллярном сплетении (среднее значение плотности гемоперфузии ГКСС в макулярной области (Ме): ДР с ДМО – 25,0%, ДР без ДМО – 33,8%, контроль – 57,0%;  $p < 0,05$ ), особенно в глазах с ДР + ДМО.
- Низкое значение гемоперфузии собственной сосудистой оболочки как в слое ХК (среднее значение плотности гемоперфузии слоя ХК в макулярной области (Ме): ДР ± ДМО – 59,2%, контроль – 65,3%;  $p < 0,05$ ), так и в глубоком слое хориоидеи (среднее значение плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи в макулярной области (Ме): ДР ± ДМО – 55,0%, контроль – 62,3%;  $p < 0,05$ ).
- Низкая МКОЗ, особенно при ДР с ДМО (Ме: ДР с ДМО – 0,1, ДР без ДМО – 0,5, контроль – 1,0;  $p < 0,05$ ).
- Низкая СМ, особенно при ДР с ДМО (Ме: при ДР с ДМО – 16,7 дБ, при ДР без ДМО – 21,1 дБ, контроль – 31,4 дБ;  $p < 0,05$ ).

Спустя 6 месяцев после инициации заместительной почечной терапии гемодиализом у больных ДР ± ДМО было отмечено:

— *Изменение толщины и гемоперфузии сетчатки.* В глазах больных на фоне продолжительной диализной терапии зафиксировано снижение ЦТС (Ме: с 348,5 до 306,1 мкм;  $p < 0,05$ ). Динамические изменения показателя ЦТС коррелировали с изменением уровня сывороточного креатинина ( $r_{xy} = 0,313$ ) и мочевины ( $r_{xy} = 0,442$ ) ( $p < 0,05$ ).

В глазах больных ДР с ДМО наряду со снижением толщины сетчатки (Ме: с 469,6 до 316,1 мкм;  $p < 0,05$ ), отмечено улучшение ретинальной гемоперфузии (ПКСС (Ме): среднее значение плотности гемоперфузии макулы – с 17,9 до 23,6%; ГКСС (Ме): среднее значение плотности гемоперфузии макулы – с 25,0 до 31,0%;  $p < 0,05$ ). Выявлены корреляционные зависимости между динамикой плотности гемоперфузии сетчатки и изменением уровня креатинина, которые были более выражены в поверхностном капиллярном сплетении ( $r_{xy} = -0,689$ ), чем в глубоком ( $r_{xy} = -0,433$ ) ( $p < 0,05$ ).

В норме гематоретинальный барьер, состоящий из перицитов и эндотелиальных клеток, имеет функцию ауторегуляции, которая обеспечивает баланс жидкости и электролитов между внутрисосудистым и межклеточным пространством сетчатки. Функция сосудистой ауторегуляции заключается в предотвращении избыточного накопления жидкости в сетчатой оболочке [136]. При СД хроническое воспаление, вызванное цитокинами, продуцируемыми эндотелиальными клетками и глией сетчатки, нарушает межклеточное соединение эндотелия и приводит к выпадению перицитов. Несостоятельность гематоретинального барьера влечет за собой сбой механизмов сосудистой ауторегуляции сетчатки. Данные патологические изменения могут лежать в основе развития ДМО [74].

Полученные результаты анализа состояния сетчатки, корреляционные взаимосвязи результатов офтальмологического обследования и лабораторных показателей функции почек позволяют предположить, что изменение осмолярности крови при гемодиализе приводит к снижению толщины

сетчатки. В свою очередь, резорбция интратетинальной жидкости, уменьшает экстравазальную компрессию, что проявляется увеличением показателя плотности гемоперфузии сетчатки.

- *Изменение толщины и гемоперфузии хориоидеи.* Выявлено достоверное снижение толщины хориоидеи (Me: с 339,3 до 295,4 мкм;  $p < 0,05$ ), гемоперфузии слоя ХК (среднее значение плотности перфузии в макулярной области (Me) – с 59,2 до 54,6%;  $p < 0,05$ ) и глубокого слоя хориоидеи (среднее значение плотности перфузии в макулярной области (Me) – с 55,0 до 50,7%;  $p < 0,05$ ). Изменение толщины собственной сосудистой оболочки глаза достоверно коррелировало с изменением плотности гемоперфузии глубокого слоя хориоидеи ( $r_{xy} = 0,591$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена взаимосвязь между динамикой систолического АД и изменением толщины хориоидеи ( $r_{xy} = 0,640$ ), показателя плотности гемоперфузии слоя ХК ( $r_{xy} = 0,353$ ) и глубокого слоя хориоидеи ( $r_{xy} = 0,493$ ) ( $p < 0,05$ ).

В отличие от сосудов сетчатки, хориоидея лишена функции ауторегуляции. В иннервации сосудистой оболочки глаза принимает участие симпатический отдел вегетативной нервной системы [172]. Следовательно, можно предположить, что наблюдаемые изменения сосудистой оболочки у диализных пациентов в виде снижения толщины и плотности гемоперфузии хориоидеи развиваются вследствие прямой потери жидкости организмом и активации компенсаторной симпатической вазоконстрикции в ответ на снижение уровня перфузионного давления.

- *Изменение функций центрального зрения.* Выявлено улучшение СМ в глазах больных ДР как с ДМО (СМ (Me): с 16,7 до 20,3 дБ;  $p < 0,05$ ), так и без него (СМ (Me): с 21,1 до 24,2 дБ;  $p < 0,05$ ). Наряду с улучшением светочувствительности, глаза с ДР и ДМО продемонстрировали повышение МКОЗ (Me: с 0,1 до 0,3;  $p < 0,05$ ). Улучшение зрительных функций на фоне гемодиализной терапии есть не что иное, как клиническое проявление снижения отека сетчатки и улучшение ретинальной гемоперфузии, которые были более заметны в глазах больных ДМО.

Результаты диссертационного исследования согласуются с ранее опубликованными работами зарубежных авторов, в которых сообщалось о том, что после инициации гемодиализной терапии у пациентов отмечается снижение толщины сетчатой и сосудистой оболочек, изменение гемоперфузии сетчатки и слоя ХК, а также происходит повышение остроты зрения [97,160,176,207]. В дополнение к проведенным исследованиям, в данной работе при помощи ОКТА впервые были изучены такие характеристики микроциркуляции макулярной области как параметры ФАЗ и плотность перфузии глубокого слоя хориоидеи, а также проведена оценка результатов микропериметрии.

Однако стоит отметить, что гемодиализ не всегда приводит к полному разрешению ДМО, особенно в случаях диффузных форм заболевания, сопровождающихся высокой толщиной сетчатки. Первично, как и при развитии терминальной стадии ДН, ответственной за изменение сетчатки является хроническая гипергликемия. Частичное купирование гиперазотемии и выведение из организма излишков жидкости при диализе может послужить благоприятным фоном для положительного эффекта от применения имеющихся офтальмологических методов лечения ДМО (ЛКС и ИВВ ИАГ) и в некоторых случаях снизить потребность их использования. Так же стоит отметить, что диализная терапия не освобождала наших пациентов от осложнений ПДР, а именно от случаев преретинальных кровоизлияний и гемофтальма. Возможно, в появлении данных состояний играет роль обязательного приема диализными пациентами системных антикоагулянтных препаратов. Данный вопрос остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

В работе проведен сравнительный анализ клинико–морфофункциональных показателей и состояния гемоперфузии макулы у потенциальных реципиентов на гемодиализе и больных, которые перенесли успешное хирургическое лечение основного заболевания в виде трансплантации почки и поджелудочной железы.

Выявлено, что пациенты с функционирующей пересаженной поджелудочной железой и почкой, в отличие от больных на гемодиализе и с пересаженной только почкой, имели:

- *Наименьшую частоту ДМО и активной фазы ПДР.* В группе СТПиПЖ ДМО отмечался в 12,8% случаев, а активная ПДР, характеризующаяся наличием участков невааскуляризации сетчатки и ДЗН, присутствием преретинальных кровоизлияний и гемофтальма, была зафиксирована в 25,9% случаях, что было статистически значимо ниже, чем в группах гемодиализа (ДМО – в 26,4% случаях, активная фаза пролиферации – в 54,1%) и ИТП (ДМО – в 31,8% случаях, активная фаза пролиферации – в 53,3%) ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что все случаи ДМО и активной фазы пролиферации у пациентов группы СТПиПЖ были зафиксированы в более ранний срок посттрансплантационного периода (до 24 месяцев после оперативного лечения СД1 и ТХПН).
- *Наименьшее значение ЦТС.* Низкая распространенность офтальмоскопических признаков ДМО в группе СТПиПЖ подтверждена более низким значением ЦТС, чем у больных после ИТП и диализных пациентов (ЦТС (Me): после СТПиПЖ – 288,3 мкм, после ИТП – 316,5 мкм, на гемодиализе – 306,1 мкм;  $p < 0,05$ ).
- *Наилучшую гемоперфузию сетчатки и хориоидеи.* Показатель плотности гемоперфузии сетчатки в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении в глазах больных групп гемодиализа (среднее значение плотности перфузии макулы (Me): в ПКСС – 25,1%, в ГКСС – 33,0%) и ИТП (среднее значение плотности перфузии макулы (Me): в ПКСС – 24,9%, в ГКСС – 33,4%) был статистически значимо ниже значений группы СТПиПЖ (среднее значение плотности перфузии макулы (Me): в ПКСС – 27,6%, в ГКСС – 35,6%) ( $p < 0,05$ ).
- Наряду с более высокими значениями плотности ретинальной перфузии, у больных после СТПиПЖ зафиксирована наибольшая плотность гемоперфузии собственной сосудистой оболочки в слое ХК (среднее значение плотности гемоперфузии в макулярной области (Me): на гемодиализе – 54,6%, после ИТП – 54,6%, после СТПиПЖ – 57,5%;  $p < 0,05$ ) и глубоком слое хориоидеи (среднее значение плотности гемоперфузии в

макулярной области (Me): на гемодиализе – 50,7%, после ИТП – 50,7%, после СТПиПЖ – 53,2%;  $p < 0,05$ ).

— *Наивысшую МКОЗ и СМ.* Значение МКОЗ и СМ было статистически значимо выше в группе пациентов после СТПиПЖ (МКОЗ (Me) – 0,7; СМ (Me) – 25,7 дБ), чем среди больных на гемодиализе и после ИТП (МКОЗ (Me): в группе гемодиализа – 0,5; в группе ИТП – 0,5; СМ (Me): в группе гемодиализа – 23,1 дБ; в группе ИТП – 23,6 дБ) ( $p < 0,05$ ).

— *Наименьшую потребность в активном офтальмологическом введении.* В первичной или дополнительной ЛКС и ИВВ ИАГ в большей степени нуждались больные плохо контролируемым СД1 из группы гемодиализа, ожидающие трансплантацию поджелудочной железы и почки, и пациенты после ИТП (показания к проведению ЛКС: в группе гемодиализа – в 45,3% случаях, в группе ИТП – 43,2% случаях; показания к проведению ИВВ ИАГ: в группе гемодиализа – 18,9% случаях, в группе ИТП – 25,0% случаях), чем пациенты из группы СТПиПЖ (показания к проведению ЛКС – 20,5% случаях, к ИВВ ИАГ – 5,1% случаях) ( $p < 0,05$ ).

Низкая частота ДМО и активной фазы ПДР, наилучшие офтальмологические клинико–морфофункциональные и гемодинамические характеристики у реципиентов панкреатодуоденального комплекса, в сравнении с пациентами из листа ожидания хирургического лечения диабета, подтверждаются низкой концентрацией иммунологического биомаркера патогенеза ДР – VEGF–А в слезной жидкости больных (VEGF–А (Me): до СТПиПЖ у диализных больных – 2006,1 пг/мл, после СТПиПЖ – 1626,7 пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты исследования согласуются с ранее опубликованными работами, в которых сообщается об улучшении и стабилизации офтальмологических клинико–морфофункциональных показателей у большинства больных ДР после пересадки поджелудочной железы [88,106,111]. В дополнении к проведенным работам, в данном исследовании

впервые при помощи ОКТА были изучены характеристики микроциркуляции макулярой области, проанализированы показатели микропериметрии и исследован глазной уровень VEGF–А неинвазивным методом в слезных образцах больных после СТПиПЖ.

Результаты исследования демонстрируют, что хирургический способ восстановления эугликемии в виде пересадки физиологически активной ткани поджелудочной железы снижает распространенность ДМО и активной фазы ПДР, что в свою очередь проявляется улучшением морфогистологического состояния сетчатки, ретинальной гемоперфузии, повышением МКОЗ и СМ.

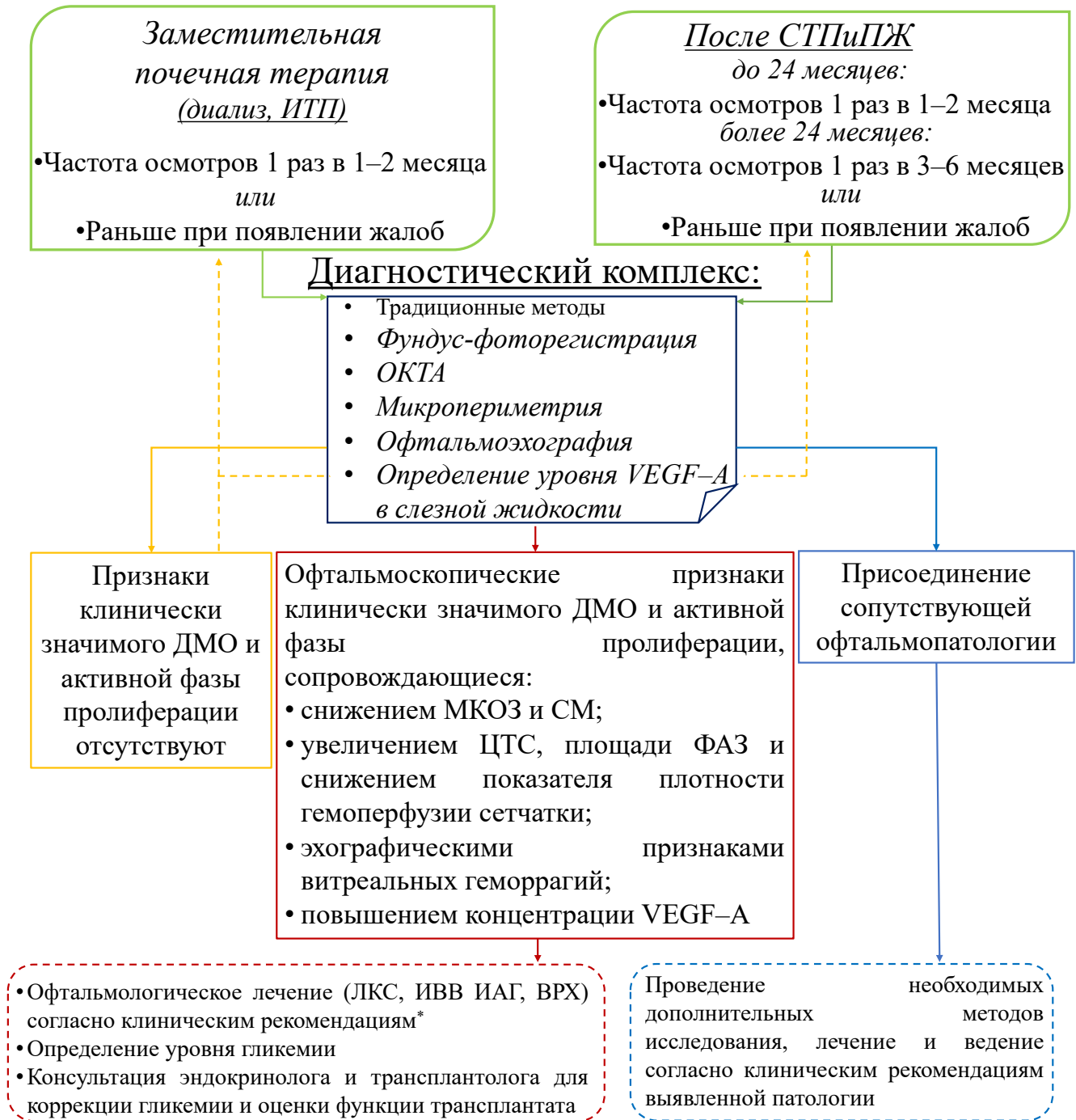
Однако нужно отметить, что в течение первых двух лет после пересадки поджелудочной железы часть пациентов имели офтальмоскопические признаки ДМО и активной фазы ПДР. Это может быть обусловлено отсутствием своевременной эффективной терапии данных состояний в дооперационном периоде СТПиПЖ, а также возможным их усугублением или появлением в послеоперационном периоде на фоне быстрого и значительного снижения уровня гликемии. Об ухудшении картины глазного дна в течении первых 6 – 12 месяцев после резкого изменения уровня гликемии ранее сообщалось в исследовании DCCT [181], по результатам которого у небольшой части больных СД1 без ДР или с ДР – I (13%), ранее получавших традиционную инсулинотерапию (одна или две инъекции инсулина), при переходе на интенсифицированную схему лечения, включающую три и более инъекции или постоянную подкожную инфузию инсулина, наблюдалось прогрессирование ДР на три ступени шкалы ETDRS в течение года наблюдения. К 18 месяцу регресс присоединившихся на фоне интенсивной инсулинотерапии диабетических изменений глазного дна произошел в 51% случаев. Выявленным относительным фактором ухудшения ДР был более высокий уровень HbA<sub>1c</sub> до старта интенсивного лечения диабета. Наличие риска ухудшения офтальмоскопической картины у больных СД1 после трансплантации поджелудочной железы необходимо учесть в определении частоты офтальмологических наблюдений пациентов в ранние сроки посттрансплантационного периода.

Следует обратить внимание на то, что больные после ИТП и СТПиПЖ имели высокий процент артефакции (в группе ИТП – 16,7% случаев, группе СТПиПЖ – 25,0%), чем в группе больных из листа ожидания хирургического лечения СД1 и терминальной ДН (6,7% случаев) ( $p < 0,05$ ). В ранее опубликованных исследованиях сообщалось об аналогичных изменениях органа зрения в посттрансплантационном периоде [51,129,145,149]. По данным авторов высокая частота заболеваемости катарактой имела связь с приемом иммуносупрессивной терапии, которую принимают пациенты для предупреждения отторжения трансплантатов [129,145].

Прием пожизненной иммуносупрессивной терапии может сопровождаться не только развитием и прогрессированием катаракты, но и быть причиной офтальмогипертензии [173], а также создавать благоприятный фон для развития внутриглазных инфекционных процессов [162]. Поэтому очень важно продолжать наблюдение за пациентами, возможно и с более низкой частотой, в отдаленные сроки посттрансплантационного периода пересадки поджелудочной железы и почки для своевременного выявления присоединения данных осложнений.

Таким образом, на основании полученных результатов офтальмологических и лабораторных методов исследования разработана схема диагностики и введения пациентов с СД1 и терминальной стадией ДН до и после трансплантации поджелудочной железы и почки с учетом возможных сценариев течения ДР и присоединения сопутствующей офтальмопатологии (рисунок 36).





*Примечание:* \* Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации МЗ РФ «Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек». Год утверждения: 2023.

**Рисунок 36.** Офтальмологическая схема диагностики и ведения больных до и после трансплантации поджелудочной железы и почки

**ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что плохо контролируемый сахарный диабет 1-го типа и терминальная стадия диабетической нефропатии в большинстве случаев сопровождаются наличием пролиферативных изменений на глазном дне (73,3%), характеризующимися высоким значением толщины сетчатки (348,5 мкм) и хориоидеи (339,3 мкм), ремоделированием фовеальной аваскулярной зоны (большая площадь: 0,42 мм<sup>2</sup>; большой периметр: 2,81 мм; малый индекс окружности: 0,61), низким значением плотности перфузии сетчатой (в поверхностном капиллярном сплетении: при ДР без ДМО – 25,9%, при ДР с ДМО – 17,9%; в глубоком капиллярном сплетении: при ДР без ДМО – 33,8%, при ДР с ДМО – 25,0%) и собственной сосудистой оболочек (в слое хориокапилляров – 59,2%; в глубоком слое хориоидеи – 55,0%), низкими зрительными функциями (МКОЗ: при ДР без ДМО – 0,5, при ДР с ДМО – 0,1; СМ: при ДР без ДМО – 21,1 дБ, при ДР с ДМО – 16,7 дБ).
2. Выявлен положительный терапевтический эффект заместительной почечной терапии программным гемодиализом в глазах, имеющих офтальмоскопические признаки диабетического макулярного отека, заключающийся в статистически значимом снижении толщины (с 469,6 до 316,1 мкм;  $p < 0,05$ ) и повышении плотности перфузии сетчатки (в поверхностном капиллярном сплетении: с 17,9 до 23,6%; в глубоком капиллярном сплетении: с 25,0 до 31,0%;  $p < 0,05$ ), улучшении зрительных функций (МКОЗ: с 0,1 до 0,3; СМ: с 16,7 до 20,3 дБ;  $p < 0,05$ ).
3. Доказана безопасность и положительный терапевтический эффект хирургического способа восстановления эугликемии в лечении диабетической ретинопатии, проявляющийся наименьшей частотой диабетического макулярного отека (до трансплантации поджелудочной железы – 26,4%, после – 12,8%;  $p < 0,05$ ) и активной фазы пролиферативной диабетической ретинопатии (до трансплантации поджелудочной железы – 54,1%, после – 25,9%;  $p < 0,05$ ), наименьшим значением центральной

толщины сетчатки (до трансплантации поджелудочной железы – 306,1 мкм, после – 288,3 мкм;  $p < 0,05$ ), наилучшими показателями микроциркуляции макулярной области ( $p < 0,05$ ) и зрительных функций (МКОЗ: до трансплантации поджелудочной железы – 0,5, после – 0,7; СМ: до трансплантации поджелудочной железы – 23,1 дБ, после – 25,7 дБ;  $p < 0,05$ ).

4. Низкая распространенность диабетического макулярного отека и активной фазы пролиферативной диабетической ретинопатии, наилучшие офтальмологические клиничко–морфофункциональные и гемодинамические характеристики у больных после пересадки поджелудочной железы, в сравнении с пациентами до трансплантации, подтверждены наименьшей концентрацией иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии – VEGF–А в слезной жидкости (до трансплантации поджелудочной железы – 2006,1 пг/мл, после – 1626,7 пг/мл;  $p < 0,05$ ).
5. Разработана офтальмологическая схема диагностики и ведения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией хронической почечной недостаточности до и после трансплантации поджелудочной железы и почки, учитывающая возможные сценарии течения имеющейся диабетической ретинопатии и присоединения сопутствующей офтальмопатологии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии, которым противопоказаны контрастные методы исследования ретинального и хориоидального кровотока, для выявления и отслеживания течения микроциркуляторных изменений макулярной области рекомендуется проводить оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии.

С целью диагностики диабетического макулярного отека и активного процесса пролиферативных изменений глазного дна, а также эффективности их лечения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии рекомендовано исследование уровня иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии – VEGF–А неинвазивным методом путем определения концентрации цитокина в слезной жидкости больных.

Пациентам с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы целесообразно проведение комплексной оценки безопасности и эффективности проводимого хирургического лечения со стороны органа зрения, заключающееся в сочетании традиционных офтальмологических методов осмотра, измерении светочувствительности и плотности гемоперфузии макулярной области, определении концентрации VEGF–А в слезной жидкости.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	— артериальное давление
ВГД	— внутриглазное давление
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВРХ	— витреоретинальная хирургия
ГКСС	— глубокое капиллярное сплетение сетчатки
ДЗН	— диск зрительного нерва
ДМ	— диабетическая макулопатия
ДМО	— диабетический макулярный отек
ДН	— диабетическая нефропатия
ДР	— диабетическая ретинопатия
ЗОСТ	— задняя отслойка стекловидного тела
ИВВ ИАГ	— интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза
ИРМА	— интравитреальные микрососудистые аномалии
ИТП	— изолированная трансплантация почки
КЧСМ	— критическая частота слияния мельканий
ЛКС	— лазерная коагуляция сетчатки
МИИ	— многократные инъекции инсулина
МКОЗ	— максимальная корригированная острота зрения
НПДР	— непролиферативная диабетическая ретинопатия
ОКТ	— оптическая когерентная томография
ОКТА	— оптическая когерентная томография ангиография
ПГД	— программный гемодиализ
ПДР	— пролиферативная диабетическая ретинопатия
ПКСС	— поверхностное капиллярное сплетение сетчатки
ППДР	— препролиферативная диабетическая ретинопатия
ПШИИ	— постоянная подкожная инфузия инсулина
ПРЛКС	— панретиальная лазерная коагуляция сетчатки
СД	— сахарный диабет

СД1	— сахарный диабет 1 типа
СД2	— сахарный диабет 2 типа
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СМ	— светочувствительность макулы
СТПиПЖ	— сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы
ТХПН	— терминальная хроническая почечная недостаточность
ФАГД	— флуоресцентная ангиография глазного дна
ФЗ	— фовеальная аваскулярная зона
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХК	— хориокапилляры
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЦТС	— центральная толщина сетчатки
DCCT	— Diabetes Control and Complications Trial, контроль и осложнения диабета
ETDRS	— Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, исследование по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии
HbA1c	— гликированный гемоглобин
VEGF-A	— vascular endothelial growth factor A, сосудистый эндотелиальный фактор роста типа A
VEGFs	— vascular endothelial growth factors, сосудистые эндотелиальные факторы роста
$\Delta$ SCT	— $\Delta$ The Subfoveal Choroidal Thickness, коэффициент изменения толщины хориоидеи

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 112 с.
2. Багрий, А.Э. Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор литературы) / А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 1. – С. 15–20.
3. Борзилова, Ю.А. Уровень VEGF-A в слезной жидкости при диабетической ретинопатии / Ю.А. Борзилова, Л.А. Болдырева, И.В. Шлык [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 6. – С. 16–18.
4. Борисов, А.Г. Диабетическая нефропатия: современные принципы классификации, диагностики и особенности сахароснижающей терапии / А.Г. Борисов, С.В. Чернавский, М.А. Смирнова [и др.] // Лечащий Врач. – 2021. – № 9 (24). – С. 53–58.
5. Будзинская, М.В. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии / М.В. Будзинская, Д.В. Петрачков, О.А. Савочкина [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – № 135 (5). – С. 272–277.
6. Василькова, О.Н. Значимость цистатина С в ранней диагностике диабетической нефропатии / О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, Е.П. Науменко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – № 2. – С. 79–85.
7. Воробьева, И.В. Диабетическая ретинопатия при сахарном диабете второго типа: автореф. дис. д-ра. мед. наук: 14.01.07 / Воробьева Ирина Витальевна. – М., 2019. – 47 с.
8. Воробьева, И.В. Мониторинг отдельных патогенетически значимых биохимических маркеров в слезной жидкости, офтальмологических показателей при сочетанной патологии диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации на фоне ангиопротекторной и

- антиоксидантной терапии / И.В. Воробьева // Офтальмология. – 2018. – № 15 (2). – С. 189–199.
9. Воробьева, И.В. Новый способ анализа светочувствительности сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа / И.В. Воробьева // Технологии живых систем. – 2017. – № 14 (2). – С. 38–43.
  10. Воробьева, И.В. Результаты клинико-морфологических и функциональных изменений у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией и первичной открытоугольной глаукомой II стадии на фоне лечения ранибизумабом / И.В. Воробьева, Е.В. Щербакова // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – № 2 (15). – С. 68–73.
  11. Воробьева, И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии / И.В. Воробьева // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 132 (5). – С. 60–67.
  12. Гаврилова, А.О. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии / А.О. Гаврилова, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – №5. – С. 461–469.
  13. Гацу, М.В. Клинико-топографическая классификация диабетических макулопатий / М.В. Гацу, Я.В. Байбородов // Сахарный диабет. – 2008. – № 11 (3). – С. 20–22.
  14. Глазунова, А.М. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа / А.М. Глазунова, М.С. Арутюнова, Е.В.Тарасов [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – № 18 (2). – С. 69–78.
  15. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – № 23 (3). – С. 8–34.



16. Дедов, И.И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – № 24 (3). – С. 204–221.
17. Демидова, Т.Ю. Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / Т.Ю. Демидова, О.А. Кисляк // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – № 17. – С. 323–331.
18. Дуржинская, М.Х. Микроаневризмы как маркер диабетической ретинопатии / М.Х. Дуржинская // Вестник офтальмологии. – 2021. – № 137 (5-2). – С. 300–305.
19. Загородникова, Н.В. Отдаленные результаты и качество жизни после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / Н. В. Загородникова, К. Е. Лазарева, Н. В. Шмарина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – № 20 (1). – С. 116.
20. Клинические практические рекомендации KDIGO 2020 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек / перевод на русский язык А.Ю. Денисова; под ред. Е.В. Захаровой // Нефрология и диализ. – 2021. – № 23 (2). – С. 9–121.
21. Мартынов, С.А. Подготовка пациента с сахарным диабетом 1 типа на заместительной почечной терапии диализом к трансплантации почки / С.А. Мартынов, А.С. Северина, И.И. Ларина [и др.] // Пробл. эндокр. – 2020. – № 6. – С. 18–30.
22. Мошетова, Л.К. Ангиогенные факторы в слезе и клинико-морфологические показатели при диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации: влияние рабинизумаба / Л.К. Мошетова, Д.А. Сычев, И.В. Воробьева // Oftalmologiya. – 2018. – № 1 (26). – С. 113–119.
23. Мошетова, Л.К. Результаты влияния антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека при сахарном диабете второго типа на

- клинико-функциональное и морфологическое состояние сетчатки / Л.К. Мошетьова, И.В. Воробьева, Е.В. Парфенова [и др.] // Офтальмология. – 2013. – №10 (1). – С. 50–55.
24. Мухин, Н.А. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с.
25. Одинец, Д.Ф. Опыт применения комбинированного энтерального сорбента в практике нефролога / Д.Ф. Одинец, Ю.И. Карпович, Е.В. Зубко [и др.] // Медицинские новости. – 2020. – № 5. – С. 49–51.
26. ОКТ-ангиография. Клинический атлас / Б. Лумбросо, Д. Хуанг, Я. Цзя [и др.]; перевод с англ. К.С. Турко; под ред. С.А. Коновалова – М.: Издательство Панфилова, 2017. – 118 с.
27. Офтальмология. Национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетьовой [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 752 с.
28. Пинчук, А. В. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы - опыт НИИ СП имени Н. В. Склифосовского / А.В. Пинчук, Ю.А. Анисимов, Р.В. Сторожев [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 111–112.
29. Пинчук, А.В. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы: сравнительная характеристика различных хирургических методик: автореф. дис. д-ра. мед. наук: 14.01.24 / Пинчук Алексей Валерьевич. – М., 2019. – 45 с.
30. Пинчук, А.В. Трансплантация поджелудочной железы: исторический обзор / А.В. Пинчук // Трансплантология. – 2011. – №1. – С. 5–12.
31. Ряпова, Э.И. Факторы развития, диагностика и методы лечения диабетической нефропатии / Э.И. Ряпова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2021. – №12 (3). – С. 82–84.
32. Светозарский, Н.Л. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение / Н.Л. Светозарский, А.А. Артифексова, С.Н. Светозарский // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – №5. – С. 24-32.

33. Смирнов, А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.А. Кисина [и др.] // Нефрология. – 2015. – № 19 (1). – С. 67–77.
34. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Нероева, Т.Н. Киселевой. – 1-е издание. – М.: Издательство ИКАР, 2019. – 322 с.
35. Шумаков, В.И. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом / В.И. Шумаков, С.Н. Игнатенко, Г.Н. Петров // Хирургия. – 1991. – № 7. – С. 3–8.
36. Afarid, M. Serum Levels of Vitamin D in Diabetic Patients with and without Retinopathy / M. Afarid, N. Ghattavi, M. Johari // J Ophthalmic Vis Res. – 2020. – № 15 (2). – P. 172–177.
37. Aksoy, M. Changes in ocular biometric parameters after renal transplantation / M. Aksoy, L. Asena, S.G. Gungor [et al.] // Int Ophthalmol. – 2020. – № 40 (9). – P. 2283–2289.
38. Alonso-Plasencia, M. Structure-Function Correlation Using OCT Angiography and Microperimetry in Diabetic Retinopathy / M. Alonso-Plasencia, R. Abreu-González, M.A. Gómez-Culebras // Clin Ophthalmol. – 2019. – № 13. – P. 2181–2188.
39. Anders, H.J. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease / H.J. Anders, T.B. Huber, B. Isermann [et al.] // Nat Rev Nephrol. – 2018. – № 14 (6). – P. 361–377.
40. Ang, W.J. Evaluation of vascular endothelial growth factor levels in tears and serum among diabetic patients / W.J. Ang, E. Zunaina, A.J. Norfadzillah [et al.] // PLoS One. – 2019. – № 14(8). – P. e0221481.
41. Argente-Pla, M. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test / M. Argente-Pla, A. Pérez-Lázaro, A. Martinez-Millana [et al.] // J Diabetes Res. – 2020. – № 2020. -P. 7574628.

42. Azmi, S. Early nerve fibre regeneration in individuals with type 1 diabetes after simultaneous pancreas and kidney transplantation / S. Azmi, M. Jeziorska, M. Ferdousi [et al.] // *Diabetologia*. – 2019. – № 62(8). – P. 1478–1487.
43. Baek, J.H. Age at Diagnosis and the Risk of Diabetic Nephropathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / J.H. Baek, W.J. Lee, B.W. Lee [et al.] // *Diabetes Metab J*. – 2021. – № 45 (1). – P. 46–54.
44. Baharivand, N. Relationship between vitreous and serum vascular endothelial growth factor levels, control of diabetes and microalbuminuria in proliferative diabetic retinopathy / N. Baharivand, N. Zarghami, F. Panahi [et al.] // *Clin Ophthalmol*. – 2012. – № 6. – P. 185–191.
45. Bandello, F. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report / F. Bandello, C. Vigano, A. Secchi [et al.] // *Diabetologia*. – 1991. – № 34 (1). – P. 92–94.
46. Barrett, E.J. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement / E.J. Barrett, Z. Liu, M. Khamaisi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2017. – № 102 (12). – P. 4343–4410.
47. Basile, C. Frontiers in hemodialysis: Innovations and technological advances / C. Basile, A. Davenport, S. Mitra [et al.] // *Artif Organs*. – 2021. – № 45(2). – P. 175–182.
48. Beazley-Long, N. VEGF-A165b is an endogenous neuroprotective splice isoform of vascular endothelial growth factor A in vivo and in vitro / N. Beazley-Long, J. Hua, T. Jehle [et al.] // *Am J Pathol*. – 2013. – № 183 (3). – P. 918–929.
49. Ben Abdessle, N. Retinal vein occlusions: an OCT- Angiography analysis / N. Ben Abdessle, S. Haddar, A. Mahjoub [et al.] // *Tunis Med*. – 2021. – № 99 (5). – P. 538–543.
50. Berindán, K. Ophthalmic Findings in Patients After Renal Transplantation / K. Berindán, B. Nemes, R.P. Szabó [et al.] // *Transplant Proc*. – 2017. – № 49 (7). – P. 1526–1529.

51. Berman, D.H. Aggressive ophthalmological management in diabetic end-stage renal disease: a study of 31 consecutively referred patients / D.H. Berman, E.A. Friedman, A.P. Lundin // *Am J Nephrol.* – 1992. – № 12 (5). – P. – 344–350.
52. Berrocal, M.H. Surgical Innovations in the Treatment of Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy / M.H. Berrocal, L.A. Acaba, M.L. Chenworth // *Curr Diab Rep.* – 2019. – № 19 (10). – P. 106.
53. Bhanushali, D. Linking Retinal Microvasculature Features with Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography / D. Bhanushali, N. Anegondi, S.G. Gadde [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – № 57 (9). – P. 519–525.
54. Bliss, M. The discovery of insulin: the inside story / M. Bliss // *Publ Am Inst Hist Pharm.* – 1997. – № 16. – P. 93–99.
55. Bolli, G.B. The physiological basis of insulin therapy in people with diabetes mellitus / G.B. Bolli, F. Porcellati, P. Lucidi [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2021. – № 175. – P. 108839.
56. Boursiquot, B.C. Hypertension and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Receptor Tyrosine Kinase Inhibition: Effects on Renal Function. Hypertension / B.C. Boursiquot, E.C. Zabor, I.G. Glezerman [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – № 117. – P. 09275.
57. Carnevali, A. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy / A. Carnevali, R. Sacconi, E. Corbelli [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2017. – № 54 (7). – P. 695–702.
58. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study / GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study // *Lancet Glob Health.* – 2021. – № 9 (2). – P. 144–160.

59. Cennamo, G. Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy / G. Cennamo, M.R. Romano, G. Nicoletti [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2017. – № 95 (1). – P. 36–42.
60. Chang, I.B. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease / I.B. Chang, J.H. Lee, J.S.Kim // *Retina.* – 2017. – № 37(5). – P. 896–905.
61. Chen, H. Ocular changes during hemodialysis in patients with end-stage renal disease / H. Chen, X. Zhang, X. Shen // *BMC Ophthalmol.* – 2018. – № 18 (1). – P. 208.
62. Chen, Y.H. More impact of microalbuminuria on retinopathy than moderately reduced GFR among type 2 diabetic patients/ Y.H. Chen, H.S. Chen, D.C. Tarng // *Diabetes Care.* – 2012. – № 35 (4). – P. 803–808.
63. Cheung, A.T. Improvement in conjunctival microangiopathy after simultaneous pancreas-kidney transplants / A.T. Cheung, P.C. Chen, T.V. Leshchinsky [et al.] // *Transplant Proc.* – 1997. – № 29 (1-2). – P. 660–661.
64. Cheung, A.T. Improvements in diabetic microangiopathy after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation: a computer-assisted intravital microscopy study on the conjunctival microcirculation / A.T. Cheung, R.V. Perez, P.C. Chen // *Transplantation.* – 1999. – № 68 (7). – P. 927–932.
65. Cho, Y.J. Optical coherence tomography findings predictive of response to treatment in diabetic macular edema / Y.J. Cho, D.H. Lee, M. Kim // *J Int Med Res.* – 2018. – № 46 (11). – P. 4455–4464.
66. Choi, J.Y. Association between the pancreas transplantation and survival of patients with diabetes: A single center experience / J.Y. Choi, J.H. Jung, S. Shin [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – № 12(11). – P. e0186827.
67. Choi, S. *Encyclopedia of Signaling Molecules*. 2nd ed. / S. Choi. – Switzerland: Springer Cham, 2018. – 243 p.

68. Chow, V.C. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation / V.C. Chow, R.P. Pai, J.R. Chapman [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 1999. – № 13 (4). – P. 356–362.
69. Claesson-Welsh, L. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies / L. Claesson-Welsh, E. Dejana, D.M. McDonald // *Trends Mol Med*. – 2021. – № 27 (4). – P. 314–331.
70. Corvi, F. Optical coherence tomography angiography for detection of macular neovascularization associated with atrophy in age-related macular degeneration / F. Corvi, M. Cozzi, A. Invernizzi [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2021. – № 259 (2). – P. 291–299
71. Coscas, G. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects / G. Coscas, M. Lupidi, F. Coscas // *Dev Ophthalmol*. – 2016. – № 56. – P. 1–5.
72. Coscas, G. Image Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography / G. Coscas, M. Lupidi, F. Coscas // *Dev Ophthalmol*. – 2016. – № 56. – P. 30–36.
73. Coscas, G. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Maculopathy / G. Coscas, M. Lupidi, F. Coscas // *Dev Ophthalmol*. – 2017. – № 60. – P. 38–49.
74. Das, A. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets / A. Das, P.G. McGuire, S. Rangasamy // *Ophthalmology*. – 2015. – № 122. – P. 1375–1394.
75. De Carlo, T.E. Distinguishing Diabetic Macular Edema from Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography / T.E. De Carlo, A.T. Chin, T. Joseph [et al.] // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. – 2016. – № 47 (2). – P. 108–114.
76. Deva, R. Vision-threatening retinal abnormalities in chronic kidney disease stages 3 to 5 / R. Deva, M.A. Alias, D. Colville [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2011. – № 6 (8). – P. 1866–1871.
77. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive

- Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes. The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up // *Diabetes Care*. – 2016. – № 39 (5). – P. 686–693.
78. 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 / D.M. Nathan, S. Genuth, J. Lachin [et al.] // *N Engl J Med*. – 1993. – № 329 (14). – P. 977–986.
79. Diaz–Valencia, P.A. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review / P.A. Diaz –Valencia, P. Bougnères, A.J. Valleron // *BMC Public Health*. – 2015. - № 15. – P. 255.
80. DiMeglio, L.A. Type 1 diabetes / L.A. DiMeglio, C. Evans-Molina, R.A. Oram // *Lancet*. – 2018. – № 391 (10138). – P. 2449–2462.
81. Ding, J. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema / J. Ding, T.Y. Wong // *Curr Diab Rep*. – 2012. – № 12 (4). – P. 346–354.
82. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11 // *Ophthalmology*. – 1991. – № 98 (5). – P. 807–822.
83. Edwards, M.S. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study / M.S. Edwards, D.B. Wilson, T.E. Craven [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – № 46 (2). – P. 214–224.
84. Elbay, A. Are the effects of hemodialysis on ocular parameters similar during and after a hemodialysis session? / A. Elbay, M. Altinisik, A. Dincyildiz [et al.] // *Arq Bras Oftalmol*. – 2017. – № 80(5). – P. 290–295.
85. Fan, W. Relationship Between Retinal Fractal Dimension and Nonperfusion in Diabetic Retinopathy on Ultrawide-Field Fluorescein Angiography / W. Fan, M.G. Nittala, A. Fleming [et al.] // *Am J Ophthalmol*. – 2020. – № 209. – P. 99–106.
86. Formica, M.L. Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology / M.L. Formica, H.G.



- Awde Alfonso, S.D. Palma // *Pharmacol Res Perspect.* – 2021. – № 9(2). – P. e00723.
87. Fukuda, M. Classification and treatment of diabetic retinopathy/ M. Fukuda // *Diabetes Res Clin Pract.* – 1994. – № 24. – P. 171–176.
88. Giannarelli, R. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy / R. Giannarelli, A. Coppelli, M. Sartini [et al.] // *Transpl Int.* – 2005. – № 18 (5). – P. 619–622.
89. Gomes, M.B. Diabetes-related chronic complications in Brazilian adolescents with type 1 diabetes. A multicenter cross-sectional study / M.B. Gomes, L.E. Calliari, D. Conte [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2021. – № 177. – P. 108895.
90. Gottschalk, C.W. History of the science of dialysis / C.W. Gottschalk, S.K. Fellner // *Am J Nephrol.* – 1997. – 17(3-4). – P. 289–298.
91. Gruessner, A.C. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis / A.C. Gruessner, R.W. Gruessner // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2016. – № 21 (4). – P. 377–385.
92. Haneda, S. International clinical diabetic retinopathy disease severity scale / S. Haneda, H. Yamashita // *Nihon Rinsho.* – 2010. – № 68 (9). – P. 228–235.
93. Hasegawa, N. New Insights into Microaneurysms in the Deep Capillary Plexus Detected by Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Macular Edema / N. Hasegawa, M. Nozaki, N. Takase [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – № 57 (9). – P. 348–355.
94. Himmelfarb, J. Hemodialysis / J. Himmelfarb, T.A. Ikizler // *N Engl J Med.* – 2010. – № 363 (19). – P. 1833–1845.
95. Hirano, T. Vitreoretinal Interface Slab in OCT Angiography for Detecting Diabetic Retinal Neovascularization / T. Hirano, K. Hoshiyama, K. Hirabayashi [et al.] // *Ophthalmol Retina.* – 2020. – № 4(6). – P. 588–594.
96. Hogeboom van Buggenum, I.M. Angiotensin converting enzyme inhibiting therapy is associated with lower vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy / I.M.

- Hogeboom van Buggenum, B.C. Polak, J.W. Reichert-Thoen [et al.] // *Diabetologia*. – 2002. – № 45 (2). – P. 203–209.
97. Hwang, H. Changes in optical coherence tomography findings in patients with chronic renal failure undergoing dialysis for the first time / H. Hwang, J.B. Chae, J.Y. Kim [et al.] // *Retina*. – 2019. – № 39(12). – P. 2360–2368.
98. Ishibazawa, A. Choroidal Thickness Evaluation Before and After Hemodialysis in Patients with and Without Diabetes / A. Ishibazawa, T. Nagaoka, Y. Minami [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2015. – № 56 (11). – P. 6534–6541.
99. Jain, V.K. Corneal biomechanical properties in patients with kidney transplant / V.K. Jain, R. Agarwal, S. Pal [et al.] // *Taiwan J Ophthalmol*. – 2020. – № 11 (2). – P. 141–145.
100. Jousseaume, A.M. Die diabetische Makulopathie. Entstehungsmechanismen und mögliche Behandlungsansätze / A.M. Jousseaume, K.D. Lemmen, B. Kirchhof // *Ophthalmologie*. – 2001. – № 98 (9). – P. 908–918.
101. Kashani, A.H. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications / A.H. Kashani, C.L. Chen, J.K. Gahm [et al.] // *Prog Retin Eye Res*. – 2017. – № 60. – P. 66–100.
102. Kelly, W.D. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy / W.D. Kelly, R.C. Lillehei, F.K. Merkel [et al.] // *Surgery*. – 1967. – № 61 (6). – P. 827–837.
103. Kerr, H.R. Pancreas transplant for diabetes mellitus / H.R. Kerr, B. Hatipoglu, V. Krishnamurthi // *Cleve Clin J Med*. – 2015. – № 82 (11). – P. 738–744.
104. Kilani, A. Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Proliferative Diabetic Retinopathy / A. Kilani, J.U. Werner, G.K. Lang [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2021. – № 244(3). – P. 258–264.
105. Kim, K. Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography / K. Kim, E.S. Kim, D.G. Kim [et al.] // *Acta Diabetol*. – 2019. – № 56 (12). – P. 1275–1282.
106. Kim, Y.J. Long-term Effects of Pancreas Transplantation on Diabetic Retinopathy and Incidence and Predictive Risk Factors for Early Worsening/

- Y.J. Kim, S. Shin, D.J.Han [et al.] // *Transplantation*. – 2018. – № 102 (1). – P. 30–38.
107. Kimmelstiel, P. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney / P. Kimmelstiel, C. Wilson // *Am J Pathol*. – 1936. – № 12(1). – P. 83–98.
108. King, E.A. Early Hospital Readmission After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: Patient and Center-Level Factors / E.A. King, L.M. Kucirka, M.A. McAdams-DeMarco [et al.] // *Am J Transplant*. – 2016. – № 16 (2). – P. 541–549.
109. Klein, R. Serum cystatin C level, kidney disease markers, and incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study / R. Klein, M.D. Knudtson, K.E. Lee [et al.] // *Arch Ophthalmol*. – 2009. – № 127 (2). – P. 193–199.
110. Koye, D.N. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease / D.N. Koye, D.J. Magliano, R.G. Nelson [et al.] // *Adv Chronic Kidney Dis*. – 2018. – № 25 (2). – P. 121–132.
111. Koznarová, R. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy / R. Koznarová, F. Saudek, T. Sosna [et al.] // *Cell Transplantation*. – 2000. – № 9 (6). – P. 903–908.
112. Laakkonen, J.P. Beyond endothelial cells: Vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta / J.P. Laakkonen, J. Lähteenvuo, S. Jauhiainen [et al.] // *Vascul Pharmacol*. – 2019. – № 112. – P. 91–101.
113. Lange, U.G. Cardiovascular outcomes after simultaneous pancreas kidney transplantation compared to kidney transplantation alone: a propensity score matching analysis / U.G. Lange, S. Rademacher, B. Zirnstein [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2021. – № 22(1). – P. 347.
114. Lee, J. Impact of kidney transplantation on the risk of retinal vein occlusion in end-stage renal disease / J. Lee, H.R. Choe, S.H. Park [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – № 11 (1). – P. 11583.
115. Lee, J. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes / J. Lee, R. Rosen // *Curr Diab Rep*. – 2016. – № 16 (12). – P. 123.

116. Lee, W.J. Effect of Hemodialysis on Peripapillary Choroidal Thickness Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography / W.J. Lee, R. Hong, M.H. Kang [et al.] // *J Glaucoma*. – 2021. – № 30 (6). – P. 459–464.
117. Lindahl, J.P. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone / J.P. Lindahl, F.P. Reinholt, I.A. Eide [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – № 57(11). – P. 2357–2365.
118. Lindahl, J.P. Long-term outcomes after organ transplantation in diabetic end-stage renal disease / J.P. Lindahl, T. Jenssen, A. Hartmann // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2014. – № 105(1). – P. 14–21.
119. Liu, J. The burden of severe hypoglycemia in type 1 diabetes / J. Liu, R. Wang, M.L. Ganz [et al.] // *Curr Med Res Opin*. – 2018. – № 34 (1). – P. 171–177.
120. Lu, C.L. Overall and Cause-Specific Mortality in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study in Taiwan from 1998 Through 2014 / C.L. Lu, Y.H. Chang, S. Martini [et al.] // *J Epidemiol*. – 2021. – № 31 (9). – P. 503–510.
121. Luc, K. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes / K. Luc, A. Schramm-Luc, T.J. Guzik [et al.] // *J Physiol Pharmacol*. – 2019. – № 70 (6). – P. 809–824.
122. Maharshak, I. The effect of hemodialysis on individual retinal layer thickness / I. Maharshak, I. Hecht, L. Mankuta [et al.] // *Int Ophthalmol*. – 2021. – № 41 (4). – P. 1233–1240.
123. Maltsev, D.S. Efficacy of navigated focal laser photocoagulation in diabetic macular edema planned with en face optical coherence tomography versus fluorescein angiography / D.S. Maltsev, A.N. Kulikov, M.A. Burnasheva [et al.] // *Int Ophthalmol*. – 2020. – № 40 (8). – P. 1913–1921.
124. Mansoor, H. Diabetic Corneal Neuropathy / H. Mansoor, H.C. Tan, M.T. Lin [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – № 9 (12). – P. 3956.

125. Markan, A. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema / A. Markan, A. Agarwal, A. Arora [et al.] // *Ther Adv Ophthalmol.* – 2020. – № 12. – P. 2515841420950513.
126. Martínez-Castelao, A. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease / A. Martínez-Castelao, M.J. Soler, J.L. Górriz Teruel [et al.] // *Clin Kidney J.* – 2020. – № 14(1). – P. 5–8.
127. Mehra, S. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes / S. Mehra, M. Tavakoli, P.A. Kallinikos [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – № 30 (10). – P. 2608–2612.
128. Mesquita, J. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: Current research and future perspectives / J. Mesquita, J.P. Castro-de-Sousa, S. Vaz-Pereira [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2018. – № 39. – P. 102–115.
129. Mittal, N.S. Diabetic retinopathy before and after renal transplantation: a longitudinal study / N.S. Mittal, G.S. Bajwa, J.S. Sandhu // *Transplant Proc.* – 2005. – № 37 (5). – P. 2077–2079.
130. Mogensen, C.E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy / C.E. Mogensen, C.K. Christensen, E. Vittinghus // *Diabetes.* – 1983. – № 2. – P. 64–78.
131. Mohamed, I.E. Use of ophthalmic B-scan ultrasonography in determining the causes of low vision in patients with diabetic retinopathy / I.E. Mohamed, M.A. Mohamed, M. Yousef [et al.] // *Eur J Radiol Open.* – 2018. – № 5. – P. 79–86.
132. Montesano, G. Structure–function relationship in early diabetic retinopathy: a spatial correlation analysis with OCT and microperimetry / G. Montesano, A. Gervasoni, P. Ferri [et al.] // *Eye.* – 2017. – № 31. – P. 931–939.
133. Moon, J.J. Nationwide Glaucoma incidence in end stage renal disease patients and kidney transplant recipients / J.J. Moon, Y.W. Kim, B.L. Oh [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – № 11 (1). – P. 7418.

134. Mustafi, D. New developments in angiography for the diagnosis and management of diabetic retinopathy / D. Mustafi, S.S. Saraf, Q. Shang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – № 167. – P. 108361.
135. Noma, H. Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Diabetic Macular Edema / H. Noma, K. Yasuda, M. Shimura // *Int J Mol Sci.* – 2021. – № 22 (7). – P. 3427.
136. O'Leary, F. The blood-retina barrier in health and disease / F. O'Leary, M. Campbell // *FEBS J.* – 2023. – № 290(4). – 878-891.
137. Orduna-Hospital, E. Microperimetry and Optical Coherence Tomography Changes in Type-1 Diabetes Mellitus without Retinopathy / E. Orduna-Hospital, J. Otero-Rodríguez, L. Perdices [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – № 11 (1). – P. 136.
138. Ortiz, F. Long-term Mortality After Kidney Transplantation in a Nationwide Cohort of Patients with Type 1 Diabetes in Finland / F. Ortiz, V. Harjutsalo, I. Helanterä [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – № 42 (1). – P. 55–61.
139. Pai, R.P. Posttransplant cataract: lessons from kidney-pancreas transplantation / R.P. Pai, P. Mitchell, V.C. Chow [et al.] // *Transplantation.* – 2000. – № 69 (6). – P. 1108–1114.
140. Payne, J.F. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy/ J.F. Payne, R. Ray, D.G. Watson [et al.] // *Endocr Pract.* – 2012. – № 18 (2). – P. 185–193.
141. Pearce, I.A. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant / I.A. Pearce, B. Ilango, R.A. Sells [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2000. – № 84 (7). – P. 736–740.
142. Pedersen-Bjergaard, U. Reporting Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Facts and Pitfalls / U. Pedersen-Bjergaard, B. Thorsteinsson // *Curr Diab Rep.* – 2017. – № 17 (12). – P. 131.
143. Porta, M. Screening for diabetic retinopathy in Europe / M. Porta, E.M. Kohner // *Diabetic Medicine.* – 1991. – № 8. – P. 197–198.
144. Posegger, K.R. The quality of life in type I diabetic patients with end-stage kidney disease before and after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a

- single-center prospective study / K.R. Posegger, M.M. Linhares, S. Mucci [et al.] // *Transpl Int.* – 2020. – № 33(3). – P. 330–339.
145. Raczyńska, D. A 10-year monitoring of the eyesight in patients after kidney transplantation / D. Raczyńska, M. Ślizień, B. Bzoma [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – № 97 (6). – P. e9822.
146. Reumueller, A. Three-Dimensional Adaptive Optics-Assisted Visualization of Photoreceptors in Healthy and Pathologically Aged Eyes / A. Reumueller, U. Schmidt-Erfurth, M. Salas [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2019. – № 60 (4). – P. 1144–1155.
147. Rohrschneider, K. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity / K. Rohrschneider, S. Bultmann, C. Springer // *Prog Retin Eye Res.* – 2008. – № 27 (5). – P. 536–548.
148. Romero-Aroca, P. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory / P. Romero-Aroca, M. Baget-Bernaldiz, A. Pareja-Rios [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2016. – № 2016. – P. 2156273.
149. Roy, R. The effects of renal transplantation on diabetic retinopathy: clinical course and visual outcomes / R. Roy, M.K. Das, B.P. Pal [et al.] // *Indian J Ophthalmol.* – 2013. – № 61 (10). – P. 552–556.
150. Rubio, R.G. Ocular Angiogenesis: Vascular Endothelial Growth Factor and Other Factors / R.G. Rubio, A.P. Adamis // *Dev Ophthalmol.* – 2016. – № 55. – P. 28–37.
151. Rübsam, A. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy / A. Rübsam, S. Parikh, P.E. Fort // *Int J Mol Sci.* – 2018. – № 19 (4). – P. 942.
152. Safi, H. Early detection of diabetic retinopathy / H. Safi, S. Safi, A. Hafezi-Moghadam [et al.] // *Surv Ophthalmol.* – 2018. – № 63 (5). – P. 601–608.
153. Sahajpal, N.S. Pathological Perturbations in Diabetic Retinopathy: Hyperglycemia, AGEs, Oxidative Stress and Inflammatory Pathways / N.S. Sahajpal, R.K. Goel, A. Chaubey [et al.] // *Curr Protein Pept Sci.* – 2019. – № 20 (1). – P. 92–110.

154. Salna, I. Achievement of treatment targets predicts progression of vascular complications in type 1 diabetes / I. Salna, E. Salna, L. Pahirko [et al.] // *J Diabetes Complications*. – 2021. – № 35 (12). – P. 108072.
155. Samoylova, M.L. Pancreas Transplantation: Indications, Techniques, and Outcomes / M.L. Samoylova, D. Borle, K.V. Ravindra // *Surg Clin North Am*. – 2019. – № 99 (1). – P. 87–101.
156. Scheuermann, U. Impact of pre-transplant dialysis modality on the outcome and health-related quality of life of patients after simultaneous pancreas-kidney transplantation / U. Scheuermann, S. Rademacher, N. Jahn [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2020. – № 18(1). – P. 303.
157. Schneditz, D. Sensitivity of Hematocrit to Osmotic Effects Induced by Changes in Dialysate Conductivity: Implications for Relative Blood Volume Measurement and Control / D. Schneditz, G. Schilcher, W. Ribitsch [et al.] // *ASAIO Journal*. – 2015. – № 61 (5). – P. 583–588.
158. Schwarz, E. Cystine knot growth factors and their functionally versatile proregions / E. Schwarz // *Biol Chem*. – 2017. – № 398 (12). – P. 1295–1308.
159. Sengupta, S. Ophthalmic diagnosis using deep learning with fundus images - A critical review / S. Sengupta, A. Singh, H.A. Leopold [et al.] // *Artif Intell Med*. – 2020. – № 102. – P. 101758.
160. Shin, Y.U. Optical coherence tomography angiography analysis of changes in the retina and the choroid after haemodialysis / Y.U. Shin, D.E. Lee, M.H. Kang [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – № 8(1). – P. 17184.
161. Shipman, K.E. The effect of combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy / K.E. Shipman, C.K. Patel // *Clin Ophthalmol*. – 2009. – № 3. – P. 531–535.
162. Silva, F. Presumed cytomegalovirus retinitis late after kidney transplant/ F. Silva, K.N. Ficher, L. Viana [et al.] // *J Bras Nefrol*. – 2022. – № 44 (3). – P. 457-461.



163. Simó-Servat, O. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes / O. Simó-Servat, C. Hernández, R. Simó // *Ophthalmic Res.* – 2019. – № 62(4). – P. 211–217.
164. Simons, M. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling / M. Simons, E. Gordon, L. Claesson-Welsh // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2016. – № 17 (10). – P. 611–625.
165. Singh, R.P. Advances in the treatment of diabetic retinopathy / R.P. Singh, M.J. Elman, S.K. Singh [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2019. – № 33 (12). – P. 107417.
166. Skupien, J. Variations in Risk of End-Stage Renal Disease and Risk of Mortality in an International Study of Patients with Type 1 Diabetes and Advanced Nephropathy / J. Skupien, A.M. Smiles, E. Valo [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – № 42 (1). – P. 93–101.
167. Ślizień, M. Ophthalmologic Diseases in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Prospective Study / M. Ślizień, B. Bzoma, D. Raczyńska [et al.] // *Transplant Proc.* – 2020. – № 52 (8). – P. 2417–2422.
168. Smith, G.A. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires coordinated signal transduction, trafficking and proteolysis / G.A. Smith, G.W. Fearnley, D.C. Tomlinson [et al.] // *Biosci Rep.* – 2015. – № 35(5). – P. 00253.
169. Smith, G.A. Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease / G.A. Smith, G.W. Fearnley, M.A. Harrison [et al.] // *J Inherit Metab Dis.* – 2015. – № 38 (4). – P. 753–763.
170. Solomon, S.D. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? / S.D. Solomon, M.F. Goldberg // *Ophthalmic Res.* – 2019. – № 62 (4). – P. 190–195.
171. Song, S. Increased levels of cytokines in the aqueous humor correlate with the severity of diabetic retinopathy / S. Song, X. Yu, P. Zhang [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2020. – № 34 (9). – P. 107641.

172. Spaide, R.F. CHOROIDAL BLOOD FLOW: Review and Potential Explanation for the Choroidal Venous Anatomy Including the Vortex Vein System / R.F. Spaide // *Retina* (Philadelphia, Pa.). – 2020. – № 40 (10). – P. 1851-1864.
173. Su, C.C. Ocular manifestations of patients receiving heart transplants: a single-center experience of 311 consecutive cases / C.C. Su, J.W. Chen, N.K. Chou [et al.] // *Transplant Proc.* – 2014. – № 46 (3). – P. 937-940.
174. Sun, G. The effect of hemodialysis on ocular changes in patients with the end-stage renal disease / G. Sun, R. Hao, L. Zhang [et al.] // *Ren Fail.* – 2019. – № 41 (1). – P. 629–635.
175. Suryakanth, S. A study of effect of hemodialysis on macular thickness in patients with end-stage renal disease / S. Suryakanth, H.N.R. Shankar, M.M. Heralgi [et al.] // *Taiwan J Ophthalmol.* – 2021. – № 11(4). – P. 367–371.
176. Takamura, Y. Functional and anatomical changes in diabetic macular edema after hemodialysis initiation: One-year follow-up multicenter study / Y. Takamura, T. Matsumura, K. Ohkoshi [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10 (1). – P. 7788.
177. Tavakoli, A. Pancreatic transplant in diabetes / A. Tavakoli, S. Liong // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – № 771. – P. 420–437.
178. Tavakoli, M. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation / M. Tavakoli, M. Mitu-Pretorian, I.N. Petropoulos [et al.] // *Diabetes.* – 2013. – № 62 (1). – P. 254–260.
179. Tawfik, M.K. Blocking angiotensin 2 receptor attenuates diabetic nephropathy via mitigating ANGPTL2/TL4/NF- $\kappa$ B expression / M.K. Tawfik, M.M. Keshawy, S. Makary // *Mol Biol Rep.* – 2021. – № 48 (9). – P. 6457–6470.
180. Teussink, M.M. OCT Angiography Compared to Fluorescein and Indocyanine Green Angiography in Chronic Central Serous Chorioretinopathy / M.M. Teussink, M.B. Breukink, M.J. van Grinsven [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2015. – № 56 (9). – P. 5229–5237.

181. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial / The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *Arch Ophthalmol.* – 1998. – № 116 (7). – P. – 874-886.
182. Ting, D.S. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review / D.S. Ting, G.C. Cheung, T.Y. Wong // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2016. – № 44 (4). – P. 260–277.
183. Tran, K. Multimodal imaging of diabetic retinopathy / K. Tran, K. Pakzad-Vaezi // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2018. – № 29 (6). – P. 566–575.
184. Transplant-observatory.org: GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation): сайт. – 2016. – URL: <http://www.transplant-observatory.org/> (дата обращения: 14.07.2022).
185. Turkmen, K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse / K. Turkmen // *International Urology and Nephrology.* – 2017. – № 49 (5). – P. 837–844.
186. Ueki, K. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes / K. Ueki, T. Sasako, Y. Okazaki [et al.] // *Kidney Int.* – 2021. – № 99 (1). – P. 256–266.
187. Vempati, P. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning / P. Vempati, A.S. Popel, F. Mac Gabhann // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2014. – № 25 (1). – P. 1–19.
188. Verma, A. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? / A.Verma, R. Raman, K. Vaitheeswaran [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2012. – № 47 (4). – P. 202–207.
189. Verma, A. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy / A.Verma, P.K. Rani, R. Raman [et al.] // *Eye (Lond).* – 2009. – № 23 (9). – P. 1824–1830.

190. Voglová, B. Early worsening of diabetic retinopathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation — Myth or reality? / B. Voglová, Z. Hladíková, L. Nemětová [et al.] // *Am J Transplant.* – 2020. – № 20 (10). – P. 2832–2841.
191. Vujosevic, S. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings / S. Vujosevic, E. Midena, E. Pilotto E [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2006. – № 47 (7). – P. 3044–3051.
192. Vujosevic, S. Standardization of Optical Coherence Tomography Angiography Imaging Biomarkers in Diabetic Retinal Disease / S. Vujosevic, J. Cunha-Vaz, J. Figueira [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2021. – № 64 (6). – P. 871–887.
193. Wanek, J. Alterations in Retinal Layer Thickness and Reflectance at Different Stages of Diabetic Retinopathy by En Face Optical Coherence Tomography / J. Wanek, N.P. Blair, F.Y. Chau [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – № 57 (9). – P. 341–347.
194. Wang, Q. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series / Q. Wang, R. Klein, S.E. Moss [et al.] // *Ophthalmology.* – 1994. – № 101 (6). – P. 1071–1076.
195. Wiszniak, S. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A / S. Wiszniak, Q. Schwarz // *Biomolecules.* – 2021. – № 11 (1). – P. 128.
196. Wong, T.Y. Diabetic retinopathy / T.Y. Wong, C.M. Cheung, M. Larsen [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – № 2. – P. 16012.
197. Wong, T.Y. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study / T.Y. Wong, J. Coresh, R. Klein [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2004. – № 15 (9). – P. 2469–2476.
198. Wu, F. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy / F. Wu, A. Phone, R. Lamy [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2020. – № 61 (2). – P. 26.
199. Wu, M.Y. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy / M.Y. Wu, G.T. Yiang, T.T. Lai [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – P. 3420187.

200. Wu, R. VEGF, apelin and HO-1 in diabetic patients with retinopathy: a correlation analysis / R. Wu, Z. Zhu, D. Zhou // *BMC Ophthalmol.* – 2020. – № 20(1). – P. 326.
201. Yaghoubi, M. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes-Related Complications and Their Association with Determinants Identified in Canada's Survey on Living with Chronic Diseases-Diabetes Component / M. Yaghoubi, K. Mansell, H. Vatanparast [et al.] // *Can J Diabetes.* – 2020. – № 44 (4). – P. 304–311.
202. Yang, D. Macular Capillary Perfusion in Chinese Patients with Diabetic Retinopathy Obtained with Optical Coherence Tomography Angiography / D. Yang, D. Cao, Z. Huang [et al.] // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* – 2019. – № 50 (4). – P. 88–95.
203. Yang, N. Association between cystatin C and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in China: A Meta-analysis / N. Yang, Y.F. Lu, X. Yang [et al.] // *Int J Ophthalmol.* – 2021. – № 14 (9). – P. 1430–1440.
204. Yip, W. Retinal Vascular Imaging Markers and Incident Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study / W. Yip, P.G. Ong, B.W. Teo [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – № 7 (1). – P. 9374.
205. Zech, J.C. Ophthalmological follow-up of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation / J.C. Zech, D. Trepsat, M. Gain-Gueugnon [et al.] // *Diabetologia.* – 1991. – № 34 (1). – P. 89–91.
206. Zhang, A. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison / A. Zhang, Q. Zhang, C.L. Chen [et al.] // *J Biomed Opt.* – 2015. – № 20 (10). – P. 100901.
207. Zhang, Y. Changes in retina and choroid after haemodialysis assessed using optical coherence tomography angiography / Y. Zhang, H. Weng, Q. Li [et al.] // *Clin Exp Optom.* – 2018. – № 101(5). – P. 674-679.
208. Zur, D. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant / D. Zur, M. Igllicki, C. Busch [et al.] // *Ophthalmology.* – 2018. – № 125 (2). – P. 267–275.