

*На правах рукописи*

**Дербенева Анна Сергеевна**

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук

**Фурсова Анжелла Жановна**

**Официальные оппоненты:**

**Файзрахманов Ринат Рустамович** — доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий Центром офтальмологии, заведующий кафедрой глазных болезней Института усовершенствования врачей  
**Лоскутов Игорь Анатольевич** – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского», заведующий отделением офтальмологии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 20 ноября 2023 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru).  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы и степень ее разработанности.** Диабетический макулярный отек (ДМО) является ведущей причиной снижения зрения и качества жизни у пациентов с сахарным диабетом (СД). Терапия, направленная на подавление фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), произвела революцию и стала «золотым стандартом» лечения пациентов с ДМО, но причины ее недостаточной эффективности остаются предметом дискуссии, что обуславливает актуальность поиска новых мишеней терапевтического воздействия [Yi Q.Y. с соавт., 2020]. В ряде исследований показано снижение концентрации VEGF и цитокинов [Felfeli T. с соавт., 2022, Podkowinski D. с соавт., 2020, Yi Q.Y. с соавт., 2020] на фоне анти-VEGF терапии. Все больше данных свидетельствует о том, что в основе ДМО лежит хронический вялотекущий местный воспалительный процесс. Показана ассоциация уровня различных цитокинов (ЦК), определяемых во внутриглазной жидкости (ВГЖ) и стекловидном теле, таких как VEGF, IL-6, MCP-1, с патогенезом развития ДМО и их динамика на фоне таргетной терапии [de Freitas L.G.A. с соавт., 2021, Imazeki M. с соавт., 2021].

Существующие диагностические подходы позволяют с помощью неинвазивных методов не только идентифицировать наличие, выраженность и локализацию структурных изменений, но и визуализировать сосудистую структуру сетчатки с индикацией количественных параметров микрососудистого русла, возможностью определения широкого спектра цитокинов в сравнительно небольшом объеме внутриглазной жидкости. Рост диагностических возможностей, развитие и расширение спектра фармакотерапии ДМО, возможности выбора вида интравитреальной терапии с различными мишенями и механизмами действия определяют необходимость изучения роли отдельных биомаркеров и их комбинаций для определения прогноза течения заболевания и эффективности терапии. Необходимость принятия решений о выборе вида терапии и разработке индивидуализированных терапевтических стратегий определяет востребованность и актуальность данного исследования.

**Цель исследования:** на основании функциональных, морфологических и иммунологических биомаркеров разработать критерии выбора терапии диабетического макулярного отека.

### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ динамики функциональных, структурных, микроваскулярных изменений, определяющих степень тяжести ДМО, в группах

анти-VEGF и глюкокортикостероидной (ГКС) терапии в долгосрочной (двухлетней) перспективе.

2. Изучить взаимосвязь функциональных (МКОЗ) и морфологических (ЦТС) параметров со структурными и микроваскулярными биомаркерами.

3. Провести сравнительный анализ частоты достижения различной степени ответа на терапию в группах исследования и определить взаимосвязь с наличием структурных и микроваскулярных биомаркеров.

4. Провести анализ исходного содержания ЦК/хемокинов во внутриглазной жидкости и плазме крови и во внутриглазной жидкости – в динамике через три месяца терапии.

5. Изучить взаимосвязь уровня ЦК/хемокинов методом корреляционного анализа со структурными и микроваскулярными изменениями, тяжестью диабетического макулярного отека (ДМО) и оценить их влияние на эффективность терапии ДМО, определяемую типом ответа, классифицированным по коэффициенту редукции ЦТС в разные временные точки наблюдения.

6. Разработать алгоритмы ведения и терапии пациентов в зависимости от идентифицированных биомаркеров и их комбинаций.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые проведен комплексный долгосрочный анализ сравнительной эффективности терапии ДМО различными терапевтическими агентами.

2. Впервые верифицированы основные структурные и микроваскулярные маркеры эффективности анти-VEGF и ГКС-терапии у больных с ДМО, позволяющие определить выбор терапевтического агента и прогноз отдаленных результатов.

3. Впервые изучены типы ответа («отличный» / «ранний» / «медленный» / «отсутствие») и показана взаимосвязь с морфологическими и иммунологическими биомаркерами, определяющими характер и тяжесть течения ДМО, на основе применения современных критериев классификации.

4. Впервые проведена комплексная оценка как исходных (до начала терапии), локальных и системных концентраций ЦК/хемокинов, так и их динамики на фоне различных видов терапии в сочетании с анализом их взаимосвязи с исходными структурными и микроваскулярными ОКТ и ОКТА-характеристиками и типом ответа на терапию.

5. Впервые разработан объективный унифицированный подход к оценке тяжести ДМО и ее влияния на эффективность терапии

6. Впервые показано и расширено потенциальное значение ряда ЦК/хемокинов в их взаимосвязи с клиническими характеристиками, что позволяет получить новую информацию для более глубокого понимания патогенеза ДМО.

**Теоретическая и практическая значимость работы:**

1. Идентифицированы характеристики, ассоциированные как с исходными, так и с финальными функциональными (МКОЗ) и морфологическими (ЦТС) параметрами, которые могут стать потенциальными прогностическими маркерами в комплексной оценке степени тяжести ДМО.

2. Предлагаемое сочетание доступных объективных подходов комплексного анализа структурных, микроваскулярных маркеров ОКТ, ОКТА и определения локальной концентрации ЦК может иметь важное значение в планировании стратегии выбора терапевтических агентов и мониторинга течения заболевания.

3. Разработаны практические рекомендации по ведению пациентов с ДМО, позволяющие оптимизировать функциональные и морфологические исходы терапии.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Интравитреальная фармакотерапия как при монотерапии анти-VEGF, так и при старте с ГКС-терапии с переключением на анти-VEGF сопровождается сопоставимым по скорости достижения и выраженности в долгосрочной перспективе (96 недель) терапевтическим ответом в виде значимого повышения МКОЗ (на 67,74% и 52,3% соответственно) и редукции ЦТС (на 56,8% и 56,83% соответственно), четырехкратным снижением частоты тяжелого ДМО после трех загрузочных инъекций анти-VEGF (с 35,45% до 9,09%) и полным разрешением у 99% пациентов к 32-й неделе, снижением частоты через один месяц после введения имплантата дексаметазона в 2,76 раза (с 26,19% до 9,5%), после перевода на анти-VEGF к 32-й неделе – в 6,97 раз (с 16,6% до 2,38%).

2. ДМО характеризуется статистически значимым (по сравнению с контролем) повышением концентраций во ВГЖ ЦК/хемокинов, обладающих провоспалительными и ангиогенными свойствами: IL-8 – в 6,4 раз, IP-10 – в

6,06 раз, MCP-1 – в 11,02 раз, PDGF-AA – в 7,31 раз, FRACTALKINE – в 8,19 раз, VEGF-A – в 7,23 раз, MIP-1 $\beta$  – в 9,7 раз, IL-15 – в 20,3 раз, IL-7 – в 20,5 раз, IL-6 – в 5,41 раз.

3. Тяжесть ДМО определяется наличием взаимосвязи ( $r > 0,7$ ,  $p < 0,05$ ) локальной гиперпродукции VEGF-A, IL-7, IL-15 со структурными и микроваскулярными параметрами: ОНЭС (IL-15:  $r = 0,89$ ), ГРФ (IL-15:  $r = 0,81$ ; VEGF-A:  $r = 0,78$ , IL-7:  $r = 0,86$ ), плотностью сосудов (VEGF-A:  $r = 0,78$ ) и объемом перфузии (VEGF-A:  $r = 0,76$ ).

4. Интравитреальная терапия (как анти-VEGF, так и ГКС-монотерапия) сопровождается статистически значимым снижением интраокулярного уровня IL-8, IP-10, MCP-1, PDGF-AA, GRO, VEGF-A, MIP-1 $\beta$ , IL-15, IL-7, IL-6 с преимущественным уменьшением концентраций IL-6 и IL-15 – в 5,6 и 3,4 раза (анти-VEGF) и в 3,8 и 2,4 раза (ГКС).

5. Наиболее значимые взаимосвязи между структурными и иммунологическими параметрами включают: ОНЭС и ГРФ с IL-15 ( $r = 0,89$ ) и VEGF-A ( $r = 0,78$ ), IL-15 ( $r = 0,81$ ), IL-7 ( $r = 0,86$ ), объем перфузии с VEGF-A ( $r = 0,78$ ) в группе анти-VEGF монотерапии ( $r = -0,91$ ).

6. Исходное наличие ОНЭС, ГРФ, увеличение концентраций IL-7, IL-15 и VEGF-A во внутриглазной жидкости, сохранение крупных ИРК и ГРФ в долгосрочной (96 недель) перспективе определяют неблагоприятный морфофункциональный профиль пациентов (низкая МКОЗ и высокая ЦТС). Важной характеристикой, определяющей благоприятный ответ, является исходный сравнительно высокий объем перфузии сетчатки.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Степень достоверности результатов исследований определяется большим и репрезентативным объемом выборок (145 глаз). Исследования проведены на высоком методологическом уровне, статистический анализ выполнен с применением современных методов обработки научных данных, что позволило получить достоверные результаты. Основные положения диссертации обсуждены и доложены на: 26-м и 27-м Международных офтальмологических конгрессах «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020, 2021), научно-практической конференции с международным участием XIII Российский общенациональный офтальмологический форум (Москва, 2021). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России в рамках темы «Патогенетические и клинические аспекты диагностики и лечения

нейродегенеративных, воспалительных и дистрофических заболеваний глаз» № АААА-А19-119111990006-6, апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2023).

**Внедрение результатов исследования.** Разработанные прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии у больных с ДМО внедрены в диагностический алгоритм обследования пациентов офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», в учебно-педагогический процесс кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в наборе больных, организации и проведении всех этапов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по теме диссертации.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ, из них восемь входят в базу цитирования Scopus и Web of Science.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав и заключения, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 45 рисунками. Список литературы включает 178 источников (6 отечественных и 172 зарубежных).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования.* Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в 2020–2022 годах. В исследование были включены 145 глаз (103 пациента). Проводилось стандартное общеклиническое, офтальмологическое (визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия структур глазного яблока и придаточного аппарата, фоторегистрация глазного дна, ОКТ и ОКТА с использованием Cirrus HD OCT 5000, Carl Zeiss, Германия) обследование.

*Критерии включения в исследование:* возраст  $\geq 19$  лет, СД 2 типа, наличие клинически значимого ДМО с вовлечением центра, центральная толщина сетчатки макулярной зоны в центральном подполе  $\geq 300$  мкм по данным оптической когерентной томографии, МКОЗ  $\geq 0,01$ .

*Критерии исключения:* выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ  $< 0,01$ , сферозэквивалент более  $\pm 6,0$  дптр, препролиферативная и пролиферативная ДР, ишемический тип макулярного отека по данным ОКТ-А, лазеркоагуляция макулярной области в анамнезе, медикаментозная интравитреальная терапия в анамнезе, хирургические вмешательства на стекловидном теле, наличие сопутствующих глазных заболеваний, патологии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Все пациенты получали интравитреальную терапию ингибиторами ангиогенеза (афлиберцепт, Эйлеа®) (первая группа терапии: 101 глаз, 59 пациентов) или кортикостероидами (имплантат дексаметазона, Озурдекс®) (вторая группа терапии: 44 глаза, 44 пациента) в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов. Пациенты второй группы при отсутствии или возобновлении активности заболевания с 20 недели переводились на интравитреальную терапию ингибиторами ангиогенеза (афлиберцепт 2мг).

Ответ на терапию определялся на основании расчета коэффициента редукции (КР) ЦТС (J. Мао и соавт., 2022), который оценивается как отношение изменения ЦТС на фоне терапии (от исходной до финальной ЦТС) к избыточной толщине сетчатки (разница между исходной ЦТС и нормальным значением ЦТС 250 мкм).

$$\text{ЦТС коэффициент редукции} = \frac{(\text{ЦТС исходно} - \text{ЦТС финально})}{(\text{ЦТС исходно} - 250 \text{ мкм})}$$

Значение КР  $\geq 0,8$  (80%) определялось как наличие ответа на терапию, который далее классифицировался как отличный ответ (после первой инъекции ингибитора ангиогенеза (ИА) или через 1 месяц после введения имплантата дексаметазона),

ранний (после третьей инъекции ИА или через 3 месяца после введения имплантата дексаметазона) или медленный ответ (между 3 и 12 месяцами).

Кроме того, на основании балльной градации по результатам ОКТ (G. Rapozzo с соавт., 2020) макулярный отек классифицировался как ранний (< 5 б.), прогрессирующий (5–10 б.), тяжелый (11–15 б.) и атрофическая макулопатия (> 15 б.).

Проводилось исследование внутриглазной жидкости (ВГЖ) с анализом содержания 41 ЦК/хемокина с помощью мультиплексной панели Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel (Millipore HCYTMAG-60K-PX41, Германия) исходно: у 90 пациентов – 60 пациентов с ДМО (80 глаз: 50 глаз, получавших афлиберцепт, 30 глаз – имплантат дексаметазона), 30 пациентов (30 глаз) контрольной группы с диагнозом старческой катаракты (без ДМО) и через 3 месяца после начала терапии – у 44 пациентов с ДМО (45 глаз: 19 глаз, получавших афлиберцепт, 26 глаз – имплантат дексаметазона).

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Дизайн исследования представлен на рис. 1.1 и 1.2.

Таблица 1 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристика	Все пациенты (103 чел., 145 глаз)	Группа 1 (59 чел., 101 глаз)	Группа 2 (44 чел., 44 глаза)	p
Мужчины, n (%)	35 (34,0%)	16 (27,2 %)	19 (43,2%)	> 0,05
Женщины, n (%)	68 (66,0%)	43 (72,8 %)	25 (56,8%)	> 0,05
Правый/левый глаз	81/64	54/47	27/17	> 0,05
Возраст, годы ± SD	59,62±10,93	60,27±9,50	58,97±12,37	0,02
Длительность СД, годы ± SD	14,49±7,1	13,68±6,57	15,31±7,63	0,4
HbA1c, % ± SD	7,19±2,17	7,45±2,39	6,93±1,96	0,03
Длительность ДМО, годы ± SD	1,86±0,69	2,49±0,92	1,23±0,46	0,02
Длительность инсулинотерапии, годы ± SD	4,99±5,27	4,97±5,78	5,02±4,76	0,03
Факичные/артифакичные пациенты/глаза	56/89	37/64	19/25	> 0,05
МКОЗ, ед. ± SD	0,31±0,25	0,29±0,25	0,33±0,25	0,06
ЦТС, мкм ± SD	410,55±107,57	397,36±100,90	423,75±114,24	0,07

*Примечание:* показатели считаются статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

*Статистическая обработка результатов.* Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ OfficeStd. 2007 (Excel 2007), Statistica 6.0, GraphPad Prism 9.2.0. Оценка значимости различия между группами

проводилась непараметрическими методами – при помощи U-критерия Манна–Уитни, изучение статистических взаимосвязей – путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена ( $r_s$ ) с оценкой силы связи по шкале Чеддока (0–0,3 – очень слабая, 0,3–0,5 – слабая, 0,5–0,7 – средняя, 0,7–0,9 – высокая, 0,9–1,0 – очень высокая). Критическим уровнем значимости принято  $p = 0,05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

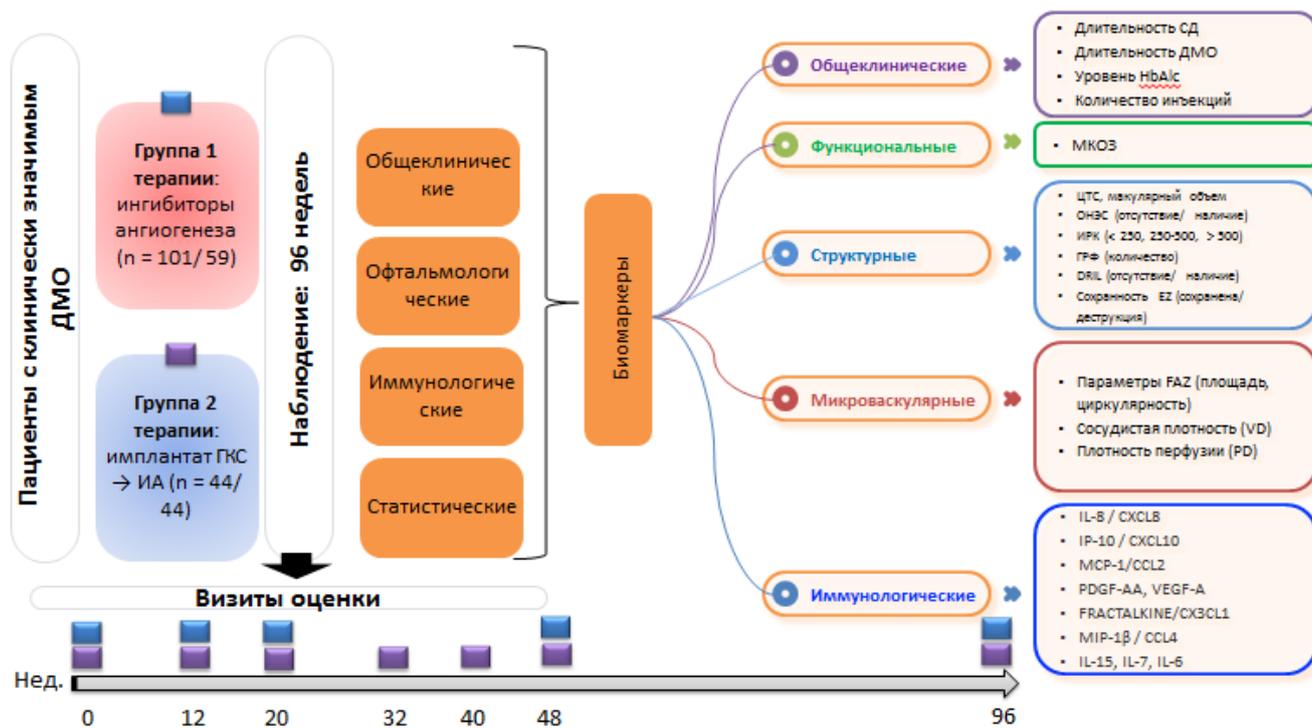


Рис. 1.1. Дизайн исследования: группы терапии, временные характеристики и методы исследования

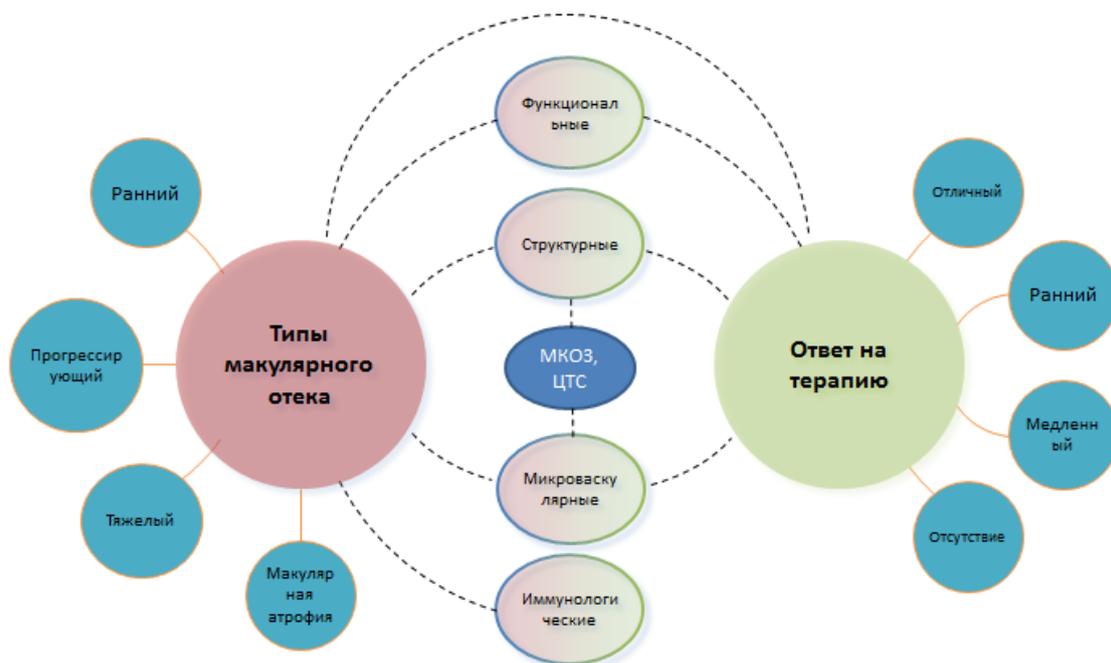


Рис. 1.2. Дизайн исследования: классификация биомаркеров и характеристик в контексте изученных взаимосвязей

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей в группах исследования и их динамики

У всех пациентов, получавших афлиберцепт, наблюдалось статистически значимое (в среднем на 0,4) повышение МКОЗ к концу периода наблюдения (от  $0,2 \pm 0,25$  до  $0,62 \pm 0,28$ ). Повышение МКОЗ до  $0,53 \pm 0,25$  достигалось к третьему визиту (20 нед.), а пик повышения до  $0,62 \pm 0,23$  регистрировался на 48 нед. со стабилизацией достигнутого улучшения к окончанию наблюдения (табл. 2). Наблюдалось устойчивое снижение ЦТС: в среднем от 1-го ко 2-му визиту – на 31,14 мкм, от 2-го к 3-му – на 39,56 мкм, от 3-го к 4-му – на 62,81 мкм, и к 5-му визиту по сравнению с 4-м – на 11,53 мкм. Финальная ЦТС уменьшилась на 36,5% от исходной ( $252,33 \pm 46,9$  vs  $397,36 \pm 100,9$ ) с величиной снижения на 145,03 мкм. Наблюдалось численное уменьшение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) на каждом визите на  $0,01 \text{ мм}^2$  до 48 нед. со стабилизацией показателя на среднем уровне  $0,34 \text{ мм}^2$  до 96 нед. Аналогично отмечено прогрессивное снижение индекса циркулярности ФАЗ, сосудистой плотности с максимальным «ответом» к 12 нед. и сохранением статистической значимости показателей на каждом визите по сравнению с исходным до 96 нед. На фоне терапии наблюдалось повышение объема перфузии с  $29,80 \pm 10,85\%$  до  $32,89 \pm 0,15\%$  (в среднем на 3,09%).

Во второй группе период оценки эффективности монотерапии имплантатом дексаметазона составил 12 нед. или 20 нед., далее (соответственно в 60% и 40% случаев) проводился перевод пациентов с рецидивом макулярного отека на терапию афлиберцептом. Исходная МКОЗ составила  $0,31 \pm 0,25$  с повышением приблизительно на 2,5 строки к 12 нед. ( $0,56 \pm 0,22$ ,  $p < 0,05$ ) и последующим снижением к 20 нед. фактически до исходных показателей ( $0,38 \pm 0,22$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 3). Далее с 32 нед. отмечена редукция отека с восстановлением ранее достигнутого улучшения ( $0,51 \pm 0,23$ ,  $p < 0,05$ ) и выходом на «плато» на 40-й, 48-й и 96-й неделе, т.е. стабильное улучшение поддерживалось на протяжении 56 нед. на фоне проводимой антиангиогенной терапии. Финальная МКОЗ в данной группе терапии была сопоставима с группой терапии афлиберцептом ( $0,65 \pm 0,28$  в данной группе vs  $0,62 \pm 0,28$  в первой группе). Наблюдалось отчетливое, статистически значимое снижение ЦТС на 183 мкм через 12 нед. ( $p < 0,05$ ), что характеризует эффект имплантата дексаметазона. Далее, к 20 нед., ЦТС увеличилась и составила  $356,34 \pm 52,9$  мкм, но после первой инъекции

афлиберцепта снизилась на 96,98 мкм, устойчивое снижение ЦТС до 240,6 мкм достигнуто к финальному визиту. Изменение показателей площади и индекса циркулярности ФАЗ было менее выраженным по сравнению с первой группой терапии. Изменения сосудистой плотности во второй группе были статистически значимыми (в отличие от объема перфузии), и ее динамика к 12 нед. составила 0,27 (1,82%), к 96 нед. – 1,1 (7,4%), что ниже динамики аналогичного показателя в первой группе – соответственно 0,92 (7,46%) и 1,65 (13,38%). Изменение объема перфузии подтверждало тенденцию к менее выраженным изменениям во второй группе – снижению на 0,19 (0,51%) на 12 нед. и 96 нед. (т.е. фактически без изменений) по сравнению со значениями прироста +1,61 (5,4%) и +3,09 (10,37%) в первой группе терапии.

### **Корреляционный анализ взаимосвязей остроты зрения, толщины центральной зоны сетчатки и клинических характеристик**

При рассмотрении статистически значимых и наиболее высоких корреляций (0,7 и выше), потенциально обладающих клиническим значением, между серией переменных и МКОЗ/ЦТС до и после терапии, можно выделить следующие пары:

- исходная МКОЗ и ОНЭС исходно ( $r = -0,84$ , 2-я групп);
- исходная МКОЗ и объем перфузии исходно ( $r = 0,74$ , 1-я группа);
- финальная МКОЗ и ИРК более 500 мкм финально ( $r = -0,72$ , 2-я группа);
- финальная МКОЗ и ГРФ исходно ( $r = -0,87$ , 2-я группа);
- исходная ЦТС и ОНЭС исходно ( $r = 0,91$ , 2-я группа);
- исходная ЦТС и ГРФ исходно ( $r = 0,78$ , 2-я группа);
- исходная ЦТС и ГРФ финально ( $r = 0,84$ , 2-я группа) (табл. 4).

Таким образом, большинство сильных корреляций было обнаружено во второй группе, а сильных ассоциаций финальной ЦТС ни в одной из групп выявлено не было.

Таблица 2 – Динамика функциональных и морфологических показателей в 1-й группе исследования (101 глаз)

Показатель	1-й визит (0 неделя)	2-й визит (12 неделя)	3-й визит (20 неделя)	4-й визит (48 неделя)	5-й визит (96 неделя)
МКОЗ, среднее ± SD	0,2±0,25	0,48±0,14	0,53±0,25*	0,62±0,23*	0,62±0,28*
ЦТС, мкм, среднее ± SD	397,36±100,9	366,22±52,9	326,66±21,3	263,85±45,2	252,33±46,9
МО, мм <sup>3</sup> , среднее ± SD	12,02±2,2	11,23±0,99*	10,86±1,0*	10,48±0,9*	10,45±0,87*
ОНЭС, глаз, %	80 (79,2%)	18 (17,82%)	16 (15,84%)	0	0
ГРФ, глаз, %	91 (91%)	55 (54,45%)	46 (45,54%)	0*	0*
Деструкция EZ, глаз, %	84 (83,16%)	80 (79,20%)	51 (50,49%)	11 (10,89%)	7 (6,93%)
DRIL, глаз, %	31 (30,69%)	19 (18,8%)*	19 (18,8%)*	11 (10,89%)*	11 (10,89%)*
Площадь ФАЗ, мм <sup>2</sup> среднее ± SD	0,37±0,22	0,36±0,24	0,35±0,19	0,34±0,23	0,34±0,28
ИЦ ФАЗ, среднее ± SD	0,56±0,14	0,52±0,12	0,49±0,11	0,48±0,21	0,45±0,22
Сосудистая плотность, мм, среднее ± SD	12,33±3,86	13,25±3,39*	13,54±0,13*	13,85±0,11*	13,98±0,15*
Объем перфузии, %, среднее ± SD	29,80±10,85	31,41±9,79*	32,11±0,13*	33,02±0,13*	32,89±0,15*

Таблица 3 – Динамика функциональных и морфологических показателей во 2-й группе исследования (44 глаза)

Показатель	1-й визит (0 неделя)	2-й визит (12 неделя)	3-й визит (20 неделя)	4-й визит (32 неделя)	5-й визит (40 неделя)	6-й визит (48 неделя)	7-й визит (96 неделя)
МКОЗ, среднее ± SD	0,31±0,25	0,56±0,28	0,38±0,22	0,51±0,2	0,66±0,28	0,66±0,23	0,65±0,28
ЦТС, мкм, среднее ± SD	423,36±100,9	320,59±52,9*	356,34±52,9*	259,36±95,5*	250,3±33,1*	242,33±25,2*	241±46,9*
МО, мм <sup>3</sup> , среднее ± SD	12,02±2,2	11,23±1,0	11,23±1,0	10,48±0,9	10,45±0,87	10,48±0,9	10,45±0,87
ОНЭС, глаз, %	41 (93,18%)	2 (4,54%)*	16 (36,36%)*	6 (13,63%)*	2 (4,54%)*	0*	0*
ГРФ, глаз, %	41(93,18%)	6 (13,63%)	11(25%)	6 (13,63%)	2 (4,54%)	2 (4,54%)	0
Деструкция EZ, глаз,	38 (86,36%)	11 (25%)	12 (27,27%)	10 (22,72%)	7 (15,90%)*	6 (13,63%)*	5 (11,36%)*
DRIL, глаз, %	16 (36,36%)	13 (29,54%)*	8 (18,18%)*	8 (18,18%)*	8 (18,18%)*	8 (18,18%)*	6 (13,63%)*
Пл. ФАЗ, мм <sup>2</sup> среднее ± SD	0,37±0,16	0,36±0,16	0,36±0,22	0,36±0,23	0,36±0,28	0,35±0,23	0,35±0,28
ИЦ ФАЗ, среднее ± SD	0,56±0,1	0,52±0,09	0,54±0,16	0,54±0,21	0,49±0,22	0,49±0,21	0,5±0,22
Сосудистая плотность, мм, среднее ± SD	14,86±0,07	15,13±2,61*	15,28±0,16*	15,09±0,16*	15,68±0,15*	15,92±0,16*	15,96±0,15*
Объем перфузии, %, среднее ± SD	36,99±0,16	36,80±6,72	35,8±0,09	36,8±0,13	36,9±0,15	36,8±0,13	36,8±0,15

Примечание к табл. 2, 3: \* –  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы),  $p$  рассчитывался по отношению к первому визиту.

Таблица 4 – Корреляционные взаимосвязи МКОЗ и ЦТС с морфологическими характеристиками

Показатель	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 44)	
	коэффициент Спирмена	p	коэффициент Спирмена	p
<i>Исходная МКОЗ</i>				
ОНЭС исходно	-0,34	0,0006	-0,84	0,0012
ИРК более 500 мкм финально	-0,48	0,04	-0,32	0,0005
ГРФ исходно	-0,08	0,44	-0,02	0,005
ГРФ финально	-0,12	0,23	-0,02	0,02
Объем перфузии, % исходно	0,74	0,02	0,53	< 0,0001
<i>Финальная МКОЗ</i>				
ОНЭС исходно	-0,31	0,002	-0,61	0,001
ИРК более 500 мкм финально	-0,56	0,03	-0,72	0,003
ГРФ исходно	-0,55	0,01	-0,87	0,01
ГРФ финально	-0,52	0,02	-0,66	0,002
Объем перфузии, % исходно	0,28	0,01	0,18	0,02
<i>Исходная ЦТС</i>				
ОНЭС исходно	0,41	< 0,0001	0,91	< 0,0001
ИРК более 500 мкм финально	0,66	< 0,0001	0,39	0,0001
ГРФ исходно	0,58	0,07	0,78	0,01
ГРФ финально	0,44	0,02	0,84	0,002
Объем перфузии, % исходно	0,34	0,02	0,42	0,02

### Корреляционный анализ зависимости типов ответа на терапию и клинических характеристик

Наиболее распространенным типом МО являлся прогрессирующий, который в 1-й и 2-й группах регистрировался в 60% и 65,9% случаев соответственно.

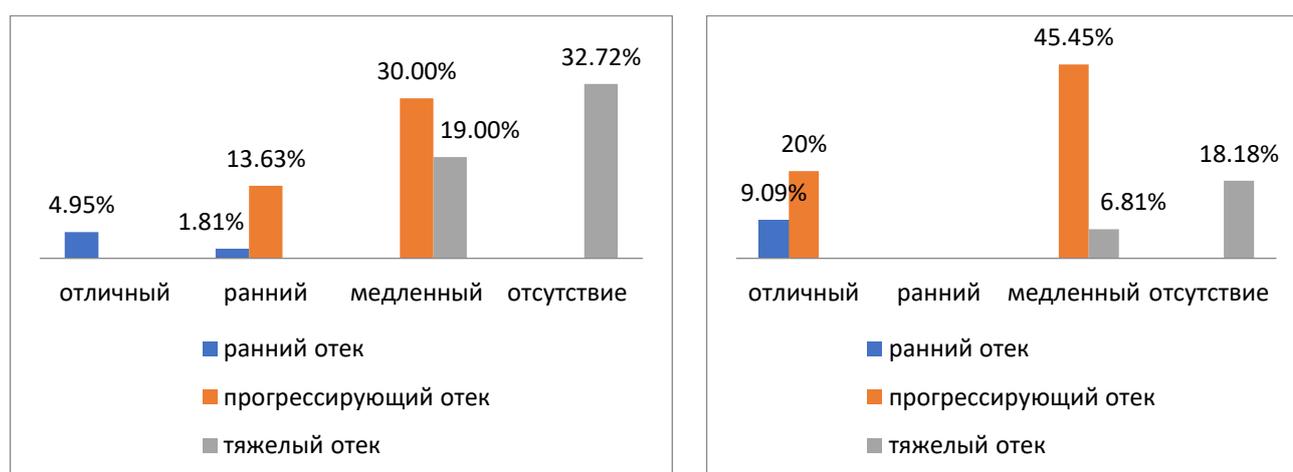


Рис. 2. Распределение типов МО в зависимости от ответа на терапию в 1-й и 2-й группе

Тяжелый МО был выявлен примерно в трети глаз в 1-й группе терапии (35,45%) и в четверти – во 2-й группе (25%). Наконец, наиболее редко встречался ранний макулярный отек – в 4,55% и 9,1% глаз соответственно в 1-й и 2-й группах

терапии. При отсутствии ответа в 1-й группе наиболее часто (32,72%) регистрировался тяжелый МО, а с медленным ответом во 2-й группе был ассоциирован прогрессирующий МО (45,45% глаз) (рис. 2).

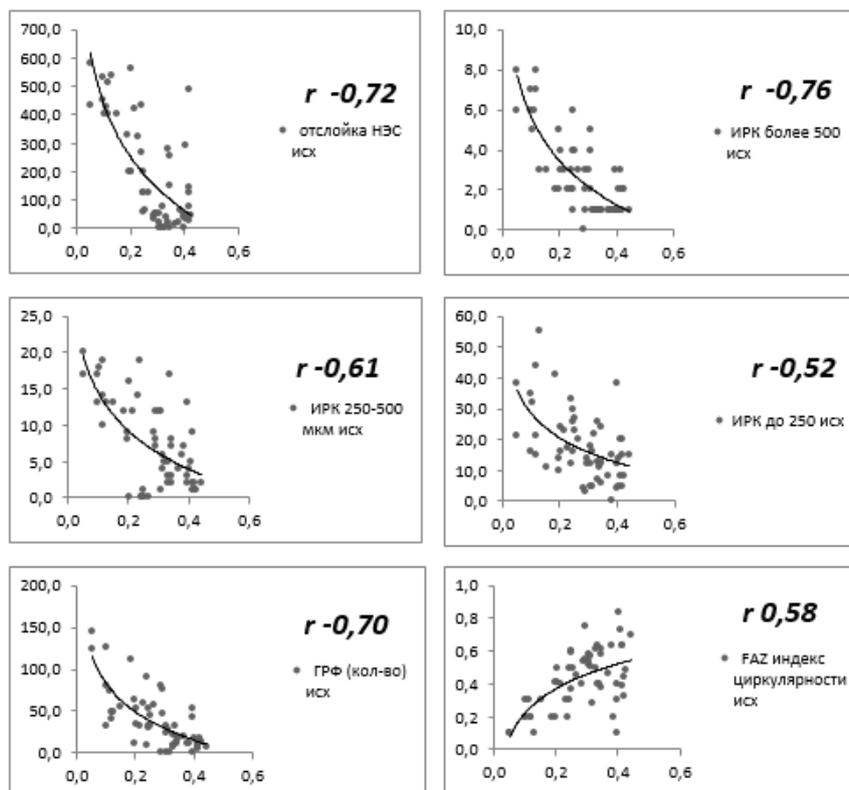


Рис. 3. Графики корреляционных зависимостей с отсутствием ответа в первой группе терапии

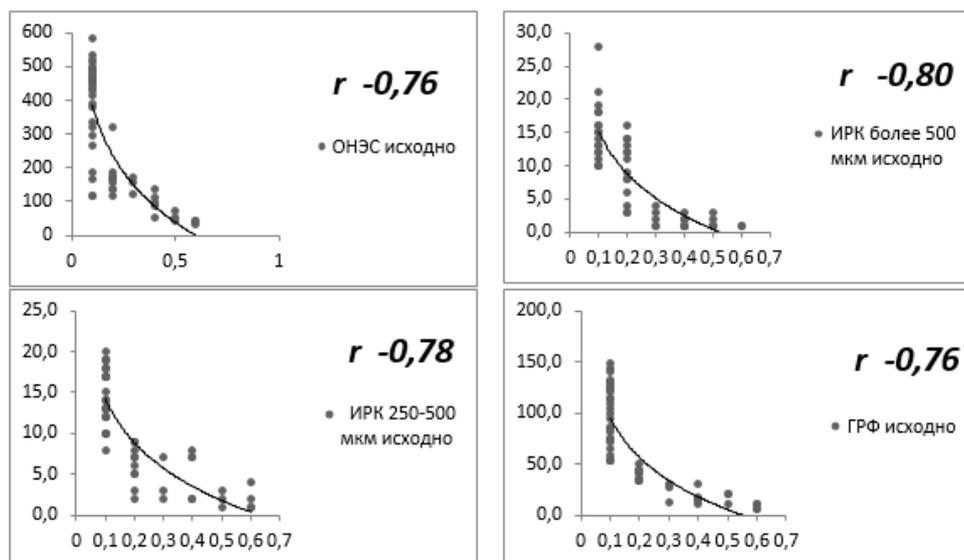


Рис. 4. Графики корреляционных зависимостей с отсутствием ответа во второй группе терапии

Выявлено, что структурными ОКТ-характеристиками, наиболее значимо ассоциированными с ответом или его отсутствием в 1-й группе, являлись отслойка НЭС, интратинальные кисты и гиперрефлективные фокусы. К наиболее

потенциально клинически значимыми корреляциям, ассоциированным с отсутствием ответа с высокой и очень высокой силой взаимосвязи (коэффициент Спирмена  $> 0,7$ ) с  $p < 0,05$ , относились исходное наличие отслойки НЭС ( $r = -0,73$ ), ГРФ ( $r = -0,70$ ), крупных ИРК (более 500 мкм) ( $r = -0,76$ ) (рис. 3). Для такого ОКТА-параметра, как объем перфузии, были выявлены наиболее сильные взаимосвязи («очень высокая» сила) по сравнению с другими ОКТА-характеристиками: в частности, коэффициент корреляции с отсутствием ответа составил  $-0,91$  ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе терапии были выявлены статистически значимые корреляции только с ОКТ-параметрами и с отсутствием ответа наиболее значимо коррелировали ОНЭС исходно ( $r = -0,76$ ), ГРФ исходно ( $r = -0,76$ ) и ИРК исходно с размером выше 250 мкм ( $r = -0,78$  и  $r = -0,8$ ) (рис. 4).

### **Анализ состояния локальной продукции цитокинов, ее взаимосвязи с клиническими характеристиками и динамики на фоне терапии**

Значимые отличия между пациентами с ДМО и группой контроля были обнаружены относительно 10 цитокинов, при этом концентрации IL-7, IL-15 и MCP-1 во ВГЖ при ДМО превышали таковые в группе сравнения соответственно в 20,5, 20,3 и 11,02 раз ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

Таблица 5 – Концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО и контрольной группы

Цитокин	ДМО, пг/мл		Контроль, пг/мл		p-value
	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3	
IL-8/CXCL8	3,58	2,99–5,27	0,56	0,36–1,03	0,005*
IP-10/CXCL10	1467,66	1224,14–1692,51	243,69	163,38–294,1	0,018*
MCP-1/CCL2	1857,07	1507,76–2076,14	168,45	103,28–309,9	0,005*
PDGF-AA	43,73	39,78–52,84	5,98	4,07–7,43	0,02*
GROA/CXCL1	31,60	23,79–34,35	3,51	2,66–5,17	0,423
FRACTALKINE	21,20	12,32–22,91	2,59	1,63–3,13	0,005*
VEGF-A	167,51	141,96–224,34	23,16	12,78–41,62	0,001*
MDC/CCL22	5,51	2,60–14,14	1,76	0,92–9,21	0,095
MIP-1 $\beta$ /CCL4	20,28	13,56–22,12	2,09	1,55–2,66	0,005*
IL-15	23,34	20,12–30,01	1,15	0,18–1,69	0,01*
IL-7	29,78	26,56–33,56	1,45	0,46–2,67	0,012*
IL-6	33,73	30,24–39,56	6,24	2,94–9,82	0,01*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна-Уитни)

На фоне терапии независимо от ее вида наблюдалось значимое снижение концентраций 10 ЦК: IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GRO $\alpha$ /CXCL1, VEGF-A, MIP-1 $\beta$ /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6. Наиболее значимо

снижалась концентрация IL-6 и IL-15, более выражено – в группе применения афлиберцепта. В обеих группах терапии значимо снижалась концентрация VEGF-A, и доля глаз, ответивших на терапию со снижением VEGF-A составила 94,7% и 96,2% в группах афлиберцепта и имплантата дексаметазона соответственно.

Результаты корреляционного анализа уровня цитокинов и хемокинов с ОКТ- и ОКТА-морфологическими характеристиками продемонстрировали статистически значимые корреляции разной силы и направленности с восьмью цитокинами: IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, VEGF-A, MDC/CCL22, MIP-1 $\beta$ /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6. Среди ОКТА-параметров плотность сосудов, определяемая до начала терапии, характеризовалась наибольшим числом статистически значимых корреляций, среди которых наиболее значимыми взаимосвязями были уровни VEGF-A ( $r = 0,78$ ), MCP-1/CCL2 ( $r = 0,58$ ) и IL-15 ( $r = 0,51$ ). Уровень VEGF-A во внутриглазной жидкости также значимо коррелировал с исходным объемом перфузии со значением коэффициента корреляции 0,76.

Наиболее потенциально клинически значимыми корреляциями, сила которых характеризовалась как высокая и очень высокая (коэффициент Спирмена  $> 0,7$ ) с уровнем  $p < 0,05$ , являлись:

- IL-15 и наличие отслойки НЭС исходно ( $r = 0,89$ ), ГРФ исходно ( $r = 0,81$ );
- VEGF-A и наличие ГРФ исходно ( $r = 0,78$ ), исходная плотность сосудов ( $r = 0,78$ ), исходный объем перфузии ( $r = 0,76$ );
- IL-7 и наличие ГРФ исходно ( $r = 0,86$ ).

Практически все статистически значимые и сильные взаимосвязи уровня ЦК, которые регистрировались с отсутствием ответа на терапию, были прямыми и включали цитокины, уровень которых был описан выше в значимых взаимосвязях с рядом структурных и гемодинамических параметров. К ним относятся: IL-8/CXCL8 ( $r = 0,76$ ), MCP-1/CCL2 ( $r = 0,9$ ), VEGF-A ( $r = 0,79$ ), IL-15 ( $r = 0,88$ ), IL-7 ( $r = 0,83$ ) и IL-6 ( $r = 0,92$ ). Таким образом, «очень высокой» и потенциально наибольшей клинической значимостью для прогнозирования отсутствия ответа на терапию характеризовались концентрации MCP-1/CCL2 и IL-6.

### **Значение структурных, микроваскулярных и иммунологических биомаркеров, характеризующих исходный статус и прогноз терапии ДМО**

На основании наиболее потенциально клинически значимых корреляций были выделены глаза с благоприятными и неблагоприятными исходными и финальными параметрами МКОЗ и ЦТС (табл. 6). Исходные параметры могут

быть использованы в комплексной оценке степени тяжести макулярного отека, финальные – определяют прогноз терапии в достижении повышения остроты зрения и снижения ЦТС.

С учетом выявленных клинически значимых корреляций уровня ряда цитокинов/хемокинов с параметрами, ассоциированными с неблагоприятным профилем, характеристика данного профиля может быть дополнена повышенным интраокулярным уровнем IL-7, IL-15 и VEGF-A.

Таким образом, мы выделили два морфофункциональных профиля, объединяющих исходные и финальные структурные, микроваскулярные и иммунологические характеристики:

1) «*благоприятный морфофункциональный профиль*» – характеризуется сравнительно высоким объемом перфузии, а также исходным наличием крупных интравитреальных кист;

2) «*неблагоприятный морфофункциональный профиль*» – характеризуется исходным наличием отслойки НЭС и ГРФ, сохранением крупных ИРК и ГРФ в долгосрочной (96 нед.) перспективе, а также увеличением концентраций IL-7, IL-15 и VEGF-A во внутриглазной жидкости.

Таблица 6 – Морфофункциональные профили, характеризующие исходный статус / тяжесть и потенциальный ответ на терапию

Профиль	Группа 1	Группа 2
<i>Благоприятный исходный морфофункциональный профиль</i>		
Более высокая исходная МКОЗ	↑ объем перфузии	
<i>Неблагоприятный исходный морфофункциональный профиль</i>		
Меньшая исходная МКОЗ		Наличие ОНЭС исх.
Более высокая исходная ЦТС	Крупные (> 500 мкм) ИРК фин.	Наличие ОНЭС исх. Наличие ГРФ исх. и фин.
<i>Профиль с благоприятными морфофункциональными исходами терапии</i>		
Меньшая финальная ЦТС		Крупные (> 500 мкм) ИРК исх.
<i>Профиль с неблагоприятными морфофункциональными исходами терапии</i>		
Меньшая финальная МКОЗ	Крупные (> 500 мкм) ИРК исх.	Наличие ГРФ исх. и фин. Крупные (> 500 мкм) ИРК фин.

Примечание: учитывались только корреляции с  $r \geq 0,7$  и  $p < 0,05$ .

## ВЫВОДЫ

1. Анализ долгосрочных результатов применения анти-VEGF терапии на 145 глазах с клинически значимым ДМО (как ранее не получавших интравитреальную терапию, так и после переключения с ГКС) свидетельствует о клинически значимом морфофункциональном ответе: повышение МКОЗ с  $0,2 \pm 0,25$  до  $0,62 \pm 0,28$ , снижение ЦТС с  $397,36 \pm 100,9$  мкм до  $252,33 \pm 46,9$  мкм и повышение МКОЗ с  $0,38 \pm 0,22$  на 20 нед. до  $0,65 \pm 0,28$ , снижение ЦТС с  $356,34 \pm 52,9$  мкм на 20 нед. до  $240,6 \pm 46,9$  мкм, соответственно.

2. Группа монотерапии анти-VEGF характеризовалась статистически значимым повышением сосудистой плотности и объема перфузии к 96 нед. (с  $12,33 \pm 3,86$  мм до  $13,98 \pm 0,15$  мм – на 13,4% и с  $29,80 \pm 10,85$  мм до  $32,89 \pm 0,15$  мм – на 10,4% соответственно), при этом показатель объема перфузии был обратно взаимосвязан с отсутствием ответа на терапию в этой же группе ( $r = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ), что может указывать на важность ОКТА-мониторинга при проведении анти-VEGF терапии.

3. Идентифицированы наиболее значимые характеристики, ассоциированные с исходными функциональными и морфологическими параметрами, которые могут использоваться на этапе диагностики для комплексной оценки исходной степени тяжести заболевания: ОНЭС исходно ( $r = -0,84$ ), объем перфузии исходно ( $r = 0,74$ ) (с исходной МКОЗ), ОНЭС исходно ( $r = 0,91$ ), ГРФ исходно ( $r = 0,78$ ), ГРФ финально ( $r = 0,84$ ) (с исходной ЦТС); а к наиболее значимым характеристикам, взаимосвязанным с финальными МКОЗ и ЦТС, т.е. влияющим на прогноз терапии, относятся: ИРК более 500 мкм финально ( $r = -0,72$ ) и ГРФ исходно ( $r = -0,87$ ) (с финальной МКОЗ).

4. На основании комплекса структурных и гемодинамических биомаркеров, лежащих в основе разработанных критериев тяжести диабетического макулярного отека, определена взаимосвязь степени тяжести макулярного отека со сроками наступления ответа на терапию. С медленным ответом ассоциирован прогрессирующий макулярный отек (в 45,45% глаз), с отсутствием ответа – тяжелый (в 32,72% глаз.)

5. Развитие ДМО ассоциировано с интраокулярным повышением уровня цитокинов, обладающих провоспалительными и ангиогенными свойствами: IL-8, IP-10, MCP-1, PDGF-AA, FRACTALKINE, VEGF-A, MIP-1 $\beta$ , IL-15, IL-7, IL-6. Интравитреальная терапия как с применением анти-VEGF агента афлиберцепта, так и ГКС имплантата дексаметазона наряду с улучшением

морфофункциональных показателей сопровождается значимым снижением концентраций изученных цитокинов в ВГЖ в динамике через три месяца.

6. Наиболее клинически значимыми иммунологическими биомаркерами, коррелирующими с отсутствием ответа на терапию, являются повышенные концентрации IL-8, MCP-1, GROA, FRACTALKINE, VEGF-A, IL-15, IL-7, IL-6. Наличие ОНЭС и ГРФ статистически значимо взаимосвязано с уровнем IL-15 ( $r = 0,89$ ) и VEGF-A ( $r = 0,78$ ), IL-15 ( $r = 0,81$ ), IL-7 ( $r = 0,86$ ).

7. На основании анализа исходных и финальных структурных, микроваскулярных и иммунологических характеристик можно выделить два морфофункциональных профиля: благоприятный и неблагоприятный. Первый характеризуется исходно сравнительно высоким уровнем перфузии на уровне поверхностного капиллярного сплетения по данным ОКТА, а второй – исходным наличием ОНЭС, ГРФ, увеличением концентраций IL-7, IL-15 и VEGF-A в ВГЖ, сохранением крупных ИРК и ГРФ в долгосрочной (96 нед.) перспективе.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

На основании полученных результатов нами предложен алгоритм выбора тактики ведения пациента с клинически значимым ДМО (рис. 5):

*I этап.* Первичная оценка пациента. Рекомендовано проведение мультимодальной визуализации с использованием методов спектральной ОКТ и ОКТА с оценкой определенного спектра биомаркеров (см. рис. 1.1) для балльной градации оценки степени тяжести ДМО и последующего прогнозирования вероятности достижения ответа на терапию и формирования представления о морфофункциональном профиле.

*II этап.* Старт терапии. Возможно начало интравитреальной медикаментозной терапии как с анти-VEGF препарата, так и с ГКС имплантата. При наличии возможности во время первой инъекции ИА / введении имплантата рекомендовано исследование уровня ЦК/хемокинов для полной характеристики морфофункционального профиля. При наличии неблагоприятного профиля предпочтительно проведение «сэндвич»-терапии с переключением с имплантата ГКС на анти-VEGF препарат в зависимости от результатов мониторинга активности макулярного отека, скорости и степени выраженности ответа.

*III этап.* Мониторинг. Рекомендуются визиты оценки активности ДМО (с заключением о наличии и типе ответа при повторных визитах) исходно, на 12 нед., 20 нед., 48 нед., 96 нед. В качестве дополнительных «оценочных» визитов при ГКС-терапии могут быть включены временные точки на 32 нед. и 40 нед., а при выявлении неблагоприятного морфофункционального профиля рекомендуются более частые визиты с тщательной оценкой степени тяжести ДМО и ответа на терапию.

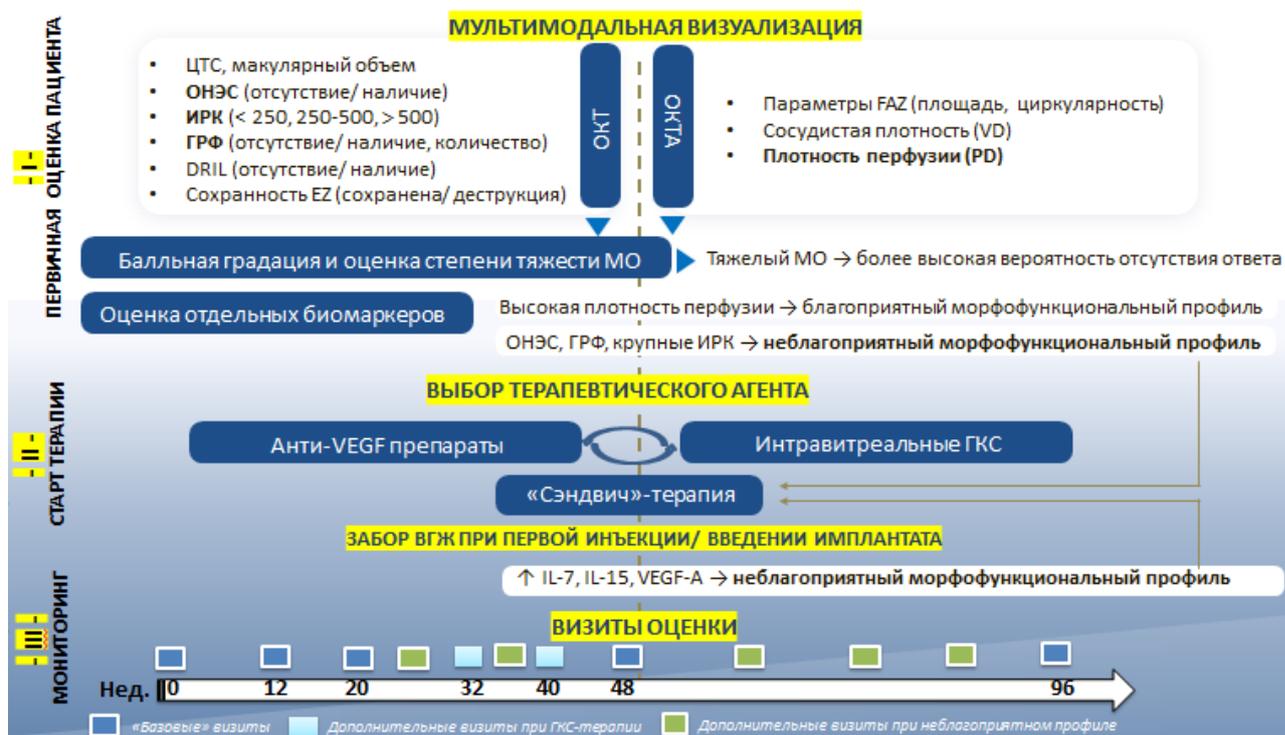


Рис. 5. Алгоритм выбора тактики ведения пациента с клинически значимым ДМО

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты) // **Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 2. С. 42–49.**
2. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Роль биомаркеров по данным оптической когерентной томографии-ангиографии в оценке результатов долгосрочной анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека // **Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 3. С. 95–102.**
3. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Кожевникова О.С. и др. Влияние интравитреальной терапии диабетического макулярного отека на локальную и системную продукцию цитокинов // **Российский офтальмологический журнал. 2023. Т. 16. № 1. С. 127–134.**
4. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Кожевникова О.С. и др. Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии // **Российский офтальмологический журнал. 2023. Т. 16. № 2. С. 124-129**
5. Фурсова А.Ж., Васильева М.С., Дербенева А.С. и др. Особенности структурных и микроваскулярных изменений хориоидеи при ангиоретинопатии различной этиологии // **Вестник офтальмологии. 2022. Т. 138. № 2. С. 47–56.**
6. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С. и др. Влияние антиангиогенной терапии на гемодинамику зрительного нерва и макулярной области сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком и глаукомой // **Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2021. № 1 (16). С. 93–98.**
7. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С. и др. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // **Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 6. С. 183–192.**
8. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С. и др. Анализ динамики структурных и гемодинамических параметров макулярной области у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом при долгосрочном наблюдении // **Национальный журнал глаукома. 2021. Т. 20. № 3. С. 59–77.**
9. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С. и др. Динамика функциональных, структурных и гемодинамических параметров диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом при долгосрочном наблюдении // **Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 3. С. 54–64.**
10. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С. и др. Гемодинамические изменения у пациентов с сахарным диабетом и первичной открытоугольной глаукомой по данным ОКТ-ангио // **Российский общенациональный офтальмологический форум. 2020. Т. 2. С. 424–428.**
11. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Сравнительное исследование микроциркуляторных и структурных параметров фовеальной аваскулярной зоны у пациентов с глаукомой и сахарным диабетом // **Национальный журнал глаукома. 2020. Т. 19. № 3. С. 23–33.**

12. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С. и др. Сравнительное исследование структурных и микроциркуляторных параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом // **Российский офтальмологический журнал. 2020. Т. 13. № 3. С. 42–50.**

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГЖ – внутриглазная жидкость	GRO – growth-regulated protein
ИЦ – индекс циркулярности	IFN $\alpha$ – interferon-alfa
ГКС – глюкокортикостероиды	IL-4 – interleukin-4
ГРФ – гиперрефлективные фокусы	IL-6 – interleukin-6
ДМО – диабетический макулярный отек	IL-7 – interleukin-7
ДР – диабетическая ретинопатия	IL-8/CXCL8 – interleukin-8 / chemokine (C-X-C motif) ligand-8
ИА – ингибитор ангиогенеза	IL-10 – interleukin-10
ИРК – интравитреальные кисты	IL-15 – interleukin-15
МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения	IL-18 – interleukin-18
МО – макулярный отек	IP-10 / CXCL10 – interferon-inducible protein-10 / chemokine (C-X-C motif) ligand-10
НПМ – наружная пограничная мембрана	MCP-1 / CCL2 – monocyte chemoattractant protein-1
НЭС – нейроэпителий сетчатки	MIF – macrophage migration inhibitory factor
ОНЭС – отслойка нейроэпителия сетчатки	PD – perfusion density (плотность перфузии)
ОКТ – оптическая когерентная томография	PDGF-AA – platelet-derived growth factor-AA
ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография	PGF – placental growth factor
ПЭС – пигментный эпителий сетчатки	VD – vascular density (сосудистая плотность)
ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона	VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
ЦК – цитокины	
ЦТС – центральная толщина сетчатки	
CVI – choroidal vascularization index (индекс сосудистого русла хориоидеи)	
EZ – ellipsoid zone (эллипсоидная зона)	
FAZ – foveolar avascular zone (ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона)	