

На правах рукописи

Павлов Владислав Геннадьевич

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТОБРАЖАЕМЫХ БИОМАРКЕРОВ
ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА**

3.1.5. Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Юсеф Юсеф

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», заведующий офтальмологическим отделением.

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

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 14 октября 2024 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии (Астахов Ю.С. и др., 2020.). В Российской Федерации, по данным регистра больных СД, на конец 2018 г. на диспансерном учете состояло 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 6% (256 тыс.) – СД 1 типа (СД1) (из них взрослых – 219 тыс.) и 92% (4,2 млн) – СД 2 типа (СД2) (Шестакова М.В. и др., 2019, Дедов И.И. др., 2019). Известно, что слепота у больных СД развивается в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции (Мошетова Л.К. и др., 2009). Серьезной проблемой в ведении пациентов с ДР является ее бессимптомное прогрессирование. Значимое снижение зрения обычно возникают на поздних стадиях ДР, а эффективность проводимой терапии существенно зависит от исходной стадии заболевания (Файзрахманов Р.Р. и др., 2019; Сотникова Ю.П., 2023). Именно поэтому актуальным является использование скрининговых программ для раннего выявления ДР и определение биологических маркеров (биомаркеров) ее прогрессирования с целью своевременного начала лечения и минимизации осложнений, ведущих к слепоте и слабовидению у трудоспособного населения (Липатов Д.В. и др., 2018; Vikbov M.M. et al., 2019; Дога А.В. и др., 2020).

Биомаркер – исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет отражать напряженность физиологических процессов, состояния здоровья, степень риска или факт развития заболевания, его стадию и прогноз. Скрининговая программа пациентов с диабетической ретинопатией – диагностическая процедура, проводимая у пациентов группы риска (с установленным диагнозом СД) с целью выявления поражений сетчатки, требующих дополнительного обследования и лечения (Xie Z. et al., 2022). Для раннего выявления изменений, возникающих на глазном дне, все чаще стали использоваться автоматизированные методики анализа

фотографий глазного дна, оптических когерентных томограмм (ОКТ) и ОКТ-ангиограмм (ОКТ-А) (Володин П.Л. и др., 2022; Нероев В.В. и др., 2021). Учитывая, что зрительная система человека хорошо оценивает качественные характеристики объектов, но количественное описание тех же объектов в большинстве случаев является достаточно субъективным, автоматизация оценки объектов позволяет не только увеличить точность оценки объектов, но и использовать при диагностике большие объемы обучающих, контрольных и тестовых данных, что, наряду с унификацией измерений, позволяет повысить объективность диагностики (Гуревич И.Б. и др., 2018). Оценка микрососудистого русла по данным ОКТ-А может способствовать более раннему выявлению патологических изменений и своевременной корректировке терапии заболевания. Оценка взаимосвязи структурных и микрососудистых изменений с помощью ОКТ и ОКТ-А на различных стадиях ДР является ключом к валидации ряда диагностических биомаркеров ДР и, как следствие, разработке высокоинформативных алгоритмов диагностики ДР, в том числе и у коморбидных пациентов с учетом параметров течения СД (Фурсова А.Ж. и др., 2021; Стулова А.Н. и др., 2021). Особенно важным компонентом в разработке диагностической панели биомаркеров и повышения доступности скрининга ДР являются автоматизированные программы постпроцессинга изображений, предоставляющие возможности усреднения изображений, полученных с различных приборов, а также точной количественной оценки широкого спектра параметров сосудистой сети сетчатки. Несмотря на повышенный исследовательский интерес к выявлению изменений глазного дна у пациентов с СД до развития клинических признаков ДР (Стулова А.Н. и др., 2021), актуальным направлением в изучении закономерности прогрессирования и формировании прогностической модели остается изучение биомаркеров, специфичных для каждой стадии ДР. Отсутствие единой номенклатуры биомаркеров отчасти обусловлено разнородностью выборки пациентов с различными типами СД и сопутствующей патологией в исследованиях, что определяет важность дифференцированного подхода к критериям включения. Подавляющее большинство исследований, посвященное анализу структурных и микроциркуляторных параметров глазного дна при СД, проводилось на выборке

пациентов с превалированием СД 2 типа. СД 2 отличается от СД 1 типа лежащими в его основе патофизиологическими процессами, чаще развивается у пожилых коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, которые могут влиять на качественную и количественную оценку изображений ОКТ-А. Таким образом, разработка высокоточного автоматизированного программного обеспечения для верификации ДР с функцией количественного анализа визуализируемых биомаркеров и изучение особенностей течения ДР различных стадий на его основании с учетом специфики клинического течения СД является актуальной проблемой современной ретинологии.

Целью настоящего исследования является анализ клинического значения отображаемых биомаркеров при диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом первого типа.

Задачи исследования:

1. Изучить возможности использования мультимодального подхода оценки тяжести ДР при скрининге пациентов с СД1.
2. Разработать и внедрить в практику программное обеспечение для автоматизированной оценки снимков ОКТ-А с целью оптимизации скрининга ДР.
3. Оценить роль разработанного программного обеспечения в анализе течения ДР у пациентов с СД1.
4. Исследовать диагностические возможности разработанного алгоритма в оценке функциональных изменений у пациентов с СД1
5. Изучить особенности течения различных стадий ДР путем оценки отображаемых ОКТ и ОКТ-А биомаркеров при СД1.
6. На основании проведенного скрининга выявить предикторы прогрессирования ДР.

Научная новизна работы

Разработан и внедрен в клиническую практику автоматизированный анализ изображений ОКТ-А, позволяющий получить точную информацию о степени тяжести и возможности прогрессирования ДР у пациентов с СД1 (патент RU2021680053).

Впервые проведено комплексное научное обоснование применения данных о

состоянии нейроэпителлия и ретинальной микроциркуляции, полученных с использованием мультимодального подхода, в оценке тяжести течения ДР у пациентов СД1.

Выявлены биомаркеры прогрессирования ДР у пациентов с СД1: толщина слоя ганглиозных клеток ($K_k=0,52$), активированная микроглия ($K_k=0,43$), гиперрефлективные точки ($K_k=0,6$), наличие дезорганизации: внутренних слоев сетчатки (0,63) наружного плексиформного слоя ($K_k=0,5$); наружной пограничной мембраны ($K_k=0,57$) и эллипсоидной зоны ($K_k=0,6$).

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработано программное обеспечение, способное анализировать изображения, полученные с помощью метода ОКТ-А, и с высокой достоверностью разделять ОКТ-ангиограммы по признаку «норма»/«патология».
2. Выявлены особенности микроциркуляторного русла сетчатки, встречающиеся у пациентов с СД1 без клинических признаков ДР.
3. Изучены особенности микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов с СД 1 типа различной степени тяжести, а также при ДР на разных стадиях.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выраженность нарушений нейроэпителлия и ретинальной микроциркуляции, сопровождающая проявление сахарного диабета первого типа, оцененная при помощи цифровых снимков, стандартной оптической когерентной томографии и в ангиорежиме позволяет судить о тяжести течения диабетической ретинопатии.
2. На этапе скрининга пациентов с СД проведение ОКТ-ангиографии с целью выявления микрососудистых изменений глазного дна таких, как: МА, локальные аваскулярные зоны (ЛАЗ), изменения скелетонизированной сосудистой плотности (VSD) и индекса диаметра сосудов (VDI), позволяет правильно определить стадию диабетической ретинопатии.

3. Применение программного обеспечения для анализа ОКТ-ангиограмм позволяет с высокой достоверностью разделять пациентов по признаку «норма»/«патология», и предоставляет возможность количественного анализа параметров микроциркуляторного русла сетчатки, таких как площадь ФАЗ, VAD, VSD, VDI и извитости (VCI) сосудов, которые служат биомаркерами определения степени тяжести и прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов сахарным диабетом первого типа.
4. Применение мультимодальной диагностики с анализом отображаемых биомаркеров информативно и целесообразно для объективной диагностики и мониторинга диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом первого типа.

Степень достоверности работы

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Исследования проведены в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением современных методов.

Апробация результатов

Материалы диссертации изложены на XII съезде Общества Офтальмологов России 2020 год, на конференции молодых ученых «Федоровские чтения» 2021 год и заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» 2022 год.

Личный вклад автора в проведенные исследования состоит в непосредственном участии в планировании и проведении данного исследования, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Вся обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ им. М.М.Краснова».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,

определенных Высшей аттестационной комиссией

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, изложенных в 3 главах, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 143 источника (42 отечественных и 101 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. На базе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» был проведён скрининг ДР у пациентов с СД1, проходивших обследование и контроль терапии на базе эндокринологического терапевтического отделения клиники эндокринологии Университетской клинической больницы №2, ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) под руководством к.м.н. врача-эндокринолога Полубояриновой И.В., врача-эндокринолога Гольдшмид А.Е., аспиранта кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Карамуллиной Р.А. Было обследовано 365 глаз с СД1 без сопутствующих глазных заболеваний. Средний уровень HbA1c у пациентов во всех группах был сопоставим и в среднем составил $8,5\% \pm 2\%$. Разделение на группы проводилось в соответствии с градацией по стадиям ДР на основании данных фотографирования глазного дна в соответствии с классификацией ДР ETDRS 1991г. В зависимости от наличия или отсутствия выраженных клинических проявлений ДР, было произведено объединение анализируемых изображений на две большие группы: первая группа (280 глаз) – с минимальными клиническими проявлениями, включающая начальную (нНПДР) непролиферативную ДР (НПДР), вторая группа (85 глаз) – с выраженными проявлениями ДР, объединяющая умеренную (уНПДР), тяжелую (тНПДР) и пролиферативную (ПДР) стадии. Для программного обучения в исследование была включена контрольная группа пациентов без СД и патологических изменений глазного дна (80 глаз).

Помимо стандартных офтальмологических методов обследования, а также

определения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) по методике ETDRS, пациентам проводились ОКТ и ОКТ-А с использованием прибора Spectralis HRA+ОСТ («Heidelberg Engineering», Германия). Фотографирование глазного дна и оценка толщины слоев комплекса ганглиозных клеток проводились с помощью прибора Topcon 3D OCT-2000FA (Япония).

Результаты ОКТ-А были обработаны с помощью оригинального программного обеспечения, разработанного совместно с к.ф.-м.н., в.н.с. И.Б. Гуревичем, к.ф.-м.н., в.н.с. В.В. Яшиной и магистром, аспирантом А.Т. Тлеубаевым, отдела №13 «Распознавание, защита и анализ информации» Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской Академии Наук (ФИЦ ИУ РАН) (номер патента RU2021680053). Для анализа снимков ОКТ-А применялся следующий алгоритм: к полученным с прибора изображениям применялась бинаризация, на основе бинаризованного изображения были получены изображения скелета сосудов. Использование программы анализа ОКТ-А позволило получить следующие параметры: площадь ФАЗ, VAD, VSD, VDI и VCI как в поверхностном (SCP), так и в глубоком (DCP) капиллярных сплетениях сетчатки.

Математическую и статистическую обработку полученных в ходе исследований данных проводили с использованием пакетов прикладных программ MS Excel; IBM SPSS Statistics 26.0). Разведочный анализ исследуемого материала включал в себя вывод частотных таблиц для качественных и количественных признаков, вывод среднего арифметического, медианы, стандартного отклонения. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока, по которой характеристика тесноты корреляционной связи считалась значимой при $r \geq 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с задачами диссертационной работы, был проведен скрининг пациентов с СД1 с использованием мультимодального подхода.

Применение разработанного нами оригинального ПО с функцией автоматизированного количественного анализа ОКТ-А в качестве дополнения к рутинным методам обследования при скрининге (фотографирование глазного дна, ОКТ) позволило существенно повысить точность диагностики ДР по данным фотографирования глазного дна. В результате обследования 174 глаз без офтальмоскопических признаков ДР, в 71 глазу (32,0%) на уровне SCP и в 104 глазах (37,8%) на уровне DCP были обнаружены микроаневризмы, которые не визуализировались на фотографиях глазного дна. Также на 15 глазах (16,5%) было выявлено наличие локальных аваскулярных зон (ЛАЗ) (Таблица 1).

Таблица 1. Количественное и процентное соотношение стадии ДР и наличия МА и ЛАЗ в SCP и DCP.

Стадия ДР		МА в SCP		МА в DCP		ЛАЗ	
		НЕТ	ЕСТЬ	НЕТ	ЕСТЬ	НЕТ	ЕСТЬ
НЕТ	Кол-во	103	71	70	104	159	15
	%	72	32	77,8	37,8	58	16,5
Начальная НПДР	Кол-во	33	73	17	89	88	18
	%	23,1	32,9	18,9	32,4	32,1	19,8
Умеренная НПДР	Кол-во	3	36	1	38	18	21
	%	2,1	16,2	1,1	13,8	6,6	23,1
Тяжелая НПДР	Кол-во	1	5	0	6	1	5
	%	0,7	2,3	0	2,2	0,4	5,5
ПДР	Кол-во	3	37	2	38	8	32
	%	2,1	16,7	2,2	13,8	2,9	35,2
Всего	Кол-во	143	222	90	275	274	91
	%	100	100	100	100	100	100

ДР – диабетическая ретинопатия, МА – микроаневризмы, SCP – поверхностное капиллярное сплетение, DCP – глубокое капиллярное сплетение, ЛАЗ – локальные аваскулярные зоны.

На следующем этапе исследования были проанализированы закономерности между наличием ряда ОКТ и ОКТ-А биомаркеров и клинико-демографическими данными исследуемой выборки. В результате корреляционного анализа была выявлена статистически значимая зависимость всех параметров ОКТ-А от возраста пациентов и стажа СД ($p \leq 0,05$), за исключением слабой корреляции корреляции

VAD SCP/DCP с указанными параметрами (Таблица 2).

Корреляционный анализ зависимости биомаркеров ОКТ-А от стадии ДР показал, что с прогрессированием ДР происходит усугубление изменений сосудистого русла, а именно: расширение площади ФАЗ на уровне SCP ($K_k=0,79$, $p=0,00001$) и DCP ($K_k=0,76$, $p=0,032$); снижение VAD на уровне SCP ($K_k=-0,48$, $p=0,00004$) и DCP ($K_k=-0,49$, $p=0,00006$); VSD на уровне SCP ($K_k=0,69$, $p=0,00004$) и DCP ($K_k=0,71$, $p=0,00001$); увеличение VDI на уровне SCP ($K_k=0,70$, $p=0,00001$) и DCP ($K_k=0,79$, $p<0,0001$), а также увеличение VCI на уровне SCP ($K_k=0,74$, $p=0,00001$) и DCP ($K_k=0,69$, $p=0,00015$).

Параметры		ФАЗ SCP	ФАЗ DCP	VAD SCP	VAD DCP	VSD SCP	VSD DCP	VDI SCP	VDI DCP	VCI SCP	VCI DCP
Возраст	K_k	0,54 **	0,62 **	-0,20 **	-0,25 **	-0,54 **	-0,49 **	0,55 **	0,70 **	0,54 **	0,52 **
Стаж СД	K_k	0,61 **	0,58 **	-0,45 **	-0,47 **	-0,60 **	-0,66 **	0,56 **	0,68 **	0,69 **	0,70 *
Уровень HbA1c	K_k	0,14	0,12 *	-0,14 **	-0,12 **	-0,10	-0,11	0,03	0,12 **	0,10	0,03
Стадия ДР	K_k	0,79 **	0,76 *	-0,48 **	-0,49 **	-0,69 **	-0,71 **	0,70 **	0,79 **	0,74 **	0,69 **
МКОЗ	K_k	0,22	-0,73 **	0,34 **	0,42 **	-0,36	-0,75 **	0,04	0,28 *	0,20	0,27

** - Корреляция значима на уровне 0,01; * - Корреляция значима на уровне 0,05; K_k – коэффициент корреляции; ФАЗ - фовеолярная аваскулярная зона VAD SCP/DCP – сосудистая плотность поверхностного/глубокого капиллярного сплетения; VSD SCP/DCP – скелетонизированная сосудистая плотность поверхностного/глубокого капиллярного сплетения; VDI SCP/DCP – индекс диаметра сосудов поверхностного/глубокого капиллярного сплетения; VCI SCP/DCP – индекс извитости сосудов поверхностного/глубокого капиллярного сплетения.

Данный факт позволяет предположить, что перечисленные параметры микроциркуляторного русла являются информативными диагностическими биомаркерами ДР.

При изучении влияния уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на микроциркуляторное русло сетчатки была обнаружена обратная связь между данным показателем и VAD на уровне SCP ($K_k = -0,14$, $p = 0,009$) и DCP ($K_k = -0,12$, $p = 0,023$), а также VDI на уровне DCP ($K_k = 0,12$, $p = 0,008$). Влияние уровня HbA1c на другие индексы микроциркуляции сетчатки не было подтверждено ($p > 0,05$). Следует отметить, что у исследуемой выборки пациентов была достигнута компенсация данного показателя в пределах целевого диапазона в условиях эндокринологического отделения стационара, в котором пребывали пациенты на протяжении периода исследования, что могло повлиять на результаты анализа. Однако целевой уровень HbA1c значительно выше у пациентов с длительным стажем СД и наличием осложнений, соответственно, изменение параметров микроциркуляторного русла в этом случае является закономерным.

При изучении зависимости зрительных функций от изменений сосудистого русла была выявлена обратная связь МКОЗ и ФАЗ на уровне DCP ($K_k = 0,73$, $p = 0,00002$), а также VSD на уровне DCP ($K_k = 0,754$, $p = 0,00006$). Полученные данные свидетельствуют о возможной связи между ухудшением ретинальной перфузии в DCP и функцией наружных слоев сетчатки, в частности, фоторецепторного слоя с последующим прогрессирующим снижением МКОЗ по мере усугубления ишемических изменений в макулярной области. При изучении зависимости параметров VDI и VCI от клинического течения СД 1 типа была выявлена прямая корреляция указанных параметров со стажем заболевания.

На следующем этапе исследования проводился анализ взаимосвязи количественных параметров изображений ОКТ и клинико-демографических данных исследуемой выборки (Таблица 3).

Таблица 3. Корреляционная зависимость морфометрических показателей (ОКТ) и клинического течения СД1.

		ЦТС	RNFL ТТ	GCL++ ТТ	GCL+ ТТ	АМГ	ГРТ	DRIL	D OPL	D ELM	D EZ
Полных лет	Кк	0,076	-0,093	-0,082	-0,068	-0,002	-0,037	-0,067	0,059	0,073	0,090
Стаж СД	Кк	0,025	-0,003	-0,027	-0,518 *	0,655 **	0,708 **	0,545 **	0,587 **	0,078	0,634 **
Уровень HbA1c	Кк	-0,004	-0,081	0,091	-0,001	0,086	-0,003	0,101	0,554 **	0,064	-0,004
Стадия ДР	Кк	0,055	-0,067	-0,007	-0,522 *	0,431 *	0,599 **	0,626 **	0,500 **	0,568 **	0,603 **
МКОЗ	Кк	0,032	0,077	-0,068	0,071	-0,091	-0,63 *	-0,703 **	-0,611 **	-0,578 **	-0,668 **

** - Корреляция значима на уровне 0,01; * - Корреляция значима на уровне 0,05; Кк – коэффициент корреляции; ЦТС - центральная толщина сетчатки; RNFL ТТ - слой нервных волокон сетчатки; GCL+ - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки; GCL++ - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов; АМГ – Активированная Микроглия; ГРТ – гиперрефлективные точки; DRIL - дезорганизация внутренних слоев сетчатки; D_OPL - дезорганизация наружного плексиформного слоя; D_ELM - дезорганизация наружной пограничной мембраны; D EZ - дезорганизация эллипсоидной зоны.

В результате корреляционного анализа была выявлена прямая связь между стажем СД, стадией ДР и: GCL+ (Кк = -0,518, $p = 0,05$; Кк = -0,522, $p = 0,05$); АМГ (Кк = 0,655, $p = 0,01$; Кк = 0,431, $p = 0$); ГРТ на ОКТ (Кк = 0,708, $p = 0$; Кк = 0,599, $p = 0,05$); DRIL (Кк = 0,545, $p = 0,01$; Кк = 0,626, $p = 0$); D_OPL (Кк = 0,587, $p = 0,01$; Кк = 0,500, $p = 0$); D_EZ (Кк = 0,634, $p = 0,01$; Кк = 0,403, $p = 0$). Выявлена прямая корреляционная связь между стадией ДР и D_ELM (Кк = 0,568, $p = 0,01$). Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о прогрессировании нейродегенеративных изменений с увеличением стадии ДР.

При исследовании зависимости зрительных функций от структурных изменений на ОКТ была выявлена обратная связь МКОЗ с наличием интравитреальных ГРТ на ОКТ (Кк = -0,632, $p = 0,05$), DRIL (Кк = -0,703, $p = 0,01$), D_OPL (Кк = -0,611, $p = 0,01$), D_ELM (Кк = -0,578, $p = 0,01$), D_EZ (Кк = -0,668, $p = 0$). Данные комплексного анализа влияния изменения микроциркуляторных и структурных параметров на МКОЗ позволяют сделать вывод о том, что снижение сосудистой плотности в макулярной области ведет к структурным нарушениям в

виде альтерации как наружных, так и внутренних слоев сетчатки, затрагивая в том числе и фоторецепторы, что в конечном итоге выражается в снижении МКОЗ.

С целью изучения степени изменений микроциркуляторного русла сетчатки на различных стадиях ДР, с помощью количественного анализа ОКТ-А были вычислены средние показатели VAD, VSD, VDI, VCI в SCP и DCP для каждой из групп (минимальных и выраженных проявлений ДР) (Таблица 4).

Таблица 4. Сравнение Средних показателей ОКТ-А в группах с минимальными и выраженными проявлениями ДР.

	ФАЗ SCP		VAD SCP		VSD SCP		VDI SCP		VCI SCP		ФАЗ DCP		VAD DCP		VSD DCP		VDI DCP		VCI DCP	
	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл	Средн	Ст. откл
минимальные проявления	0,06	0,02	0,4	0,05	0,1	0,02	4,24	0,17	-74,78	1311,66	0,03	0,01	0,43	0,05	0,11	0,01	3,96	0,12	-573,15	896,73
выраженные проявления	0,1	0,1	0,34	0,08	0,08	0,02	4,38	0,21	810,98	962,92	0,08	0,13	0,33	0,09	0,08	0,02	4,23	0,17	432,33	1278,18

Для всех показателей $p=0$; **ФАЗ** - фовеолярная аваскулярная зона; **SCP/DCP**- поверхностное/глубокое капиллярное сплетение; **VAD** – сосудистая плотность; **VSD** – скелетонизированная сосудистая плотность; **VDI**– индекс диаметра сосудов; **VCI**– индекс извитости сосудов.

При сравнении этих показателей была выявлена тенденция к увеличению ФАЗ ($p=0$), снижению VAD и VSD ($p=0$) и увеличению VDI ($p=0$) и выраженному увеличению VCI на уровне SCP и DCP ($p=0$) соответственно в группе с выраженными проявлениями ДР.

Далее было проведено попарное сравнение средних значений ОКТ-А биомаркеров на уровне SCP и DCP (Таблица 5 и 6).

Таблица 5. Сравнительный анализ параметров микроциркуляторного русла на уровне SCP по данным ОКТ-А без ДР и при ДР различной степени тяжести.

	Среднее значение и стандартное отклонение					Значимость попарного сравнения (с поправкой Бонферрони) >0,05
	1 Нет ДР	2 нНПДР	3 уНПДР	4 тНПДР	5 ПДР	
VAD	0,4152	0,3834	0,3572	0,3134	0,3210	2 и 3(p=1); 3 и 5(p=0,9); 4 и 5(p=1)
	±0,0475	±0,0555	±0,0698	±0,0458	±0,0928	
VSD	0,0992	0,0895	0,0828	0,0713	0,0734	2 и 3(p=1); 3 и 4(p=0,9); 4 и 5(p=1)
	±0,0139	±0,0158	±0,0180	±0,0120	±0,0236	
VDI	4,2024	4,3098	4,3402	4,4120	4,4239	2 и 3,4(p=1); 3 и 4,5(p=1); 4 и 5(p=1)
	±0,1569	±0,1716	±0,1579	±0,1676	±0,2496	
VCI	-358,5129	390,9770	770,7815	1198,3875	792,0572	2 и 3,4,5(p=1); 3 и 4,5(p=1); 4 и 5(p=1)
	±1243,7323	±1292,4581	±1100,9808	±170,3018	±887,2595	

VAD – сосудистая плотность; VSD– скелетонизированная сосудистая плотность; VDI– индекс диаметра сосудов; VCI– индекс извитости сосудов.

Таблица 6. Сравнительный анализ параметров микроциркуляторного русла на уровне DCP по данным ОКТ-А без ДР и при ДР различной степени тяжести.

	Среднее значение и стандартное отклонение					Значимость попарного сравнения (с поправкой Бонферрони) >0,05
	1 Нет ДР	2 нНПДР	3 уНПДР	4 тНПДР	5 ПДР	
VAD	0,4351	0,4282	0,3703	0,3451	0,2891	1 и 2(p=1); 3 и 4(p=0,9)
	±0,0483	±0,0478	±0,0828	±0,0309	±0,0818	
VSD	0,1108	0,1077	0,0901	0,0813	0,0675	1 и 2(p=0,9); 3 и 4(p=1); 4 и 5(p=1).
	±0,0146	±0,0149	±0,0217	±0,0080	±0,0207	
VDI	3,9384	3,9942	4,1384	4,2461	4,3192	4 и 5(p=1)
	±0,1046	±0,1322	±0,1425	±0,0507	±0,1600	
VCI	-622,2954	-492,4879	-101,1809	970,6342	871,7681	1 и 2,3,4(p=1); 2 и 3(p=1),4(p=0,9); 3 и 4(p=0,7); 4 и 5(p=0,8)
	±832,3272	±992,3216	±1382,6518	±1214,2557	±969,4529	

VAD – сосудистая плотность; VSD– скелетонизированная сосудистая плотность; VDI– индекс диаметра сосудов; VCI– индекс извитости сосудов.

Уровень значимости попарного сравнения средних значений VAD на уровне SCP для групп без ДР с начальной НПДР, умеренной НПДР, тяжелой НПДР и ПДР, а также при сравнении групп нНПДР с тНПДР и ПДР составил $p \leq 0,01$, что доказывает наличие статистически достоверного изменения данного

параметра в зависимости от стадии ДР. При этом не было выявлено достоверных изменений параметров VAD и VSD на уровне DCP во всех исследуемых группах. Отсутствие изменений VSD как в SCP, так и в DCP в группах тНПДР и ПДР могут свидетельствовать о стабилизации заболевания на фоне проведения ПРЛК, либо развитием неоваскуляризации при ПДР, что подтверждается отсутствием различий по параметру VAD SCP и может быть объяснено развитием эпиретинальной неоваскуляризации, происходящей из SCP.

Было выявлено, что среднее значение параметра VDI увеличивается по мере развития ДР как в SCP, так и в DCP, причем разница между группами в DCP существенно выше. Это связано с тем, что VDI рассчитывается как средняя толщина сосудов из всех присутствующих на изображении. То есть, если на ОКТ-А присутствуют только сосуды большого калибра, то VDI будет выше, чем если на изображении будет много мелких сосудов, что логично отражает развитие ишемии в процессе прогрессирования заболевания.

При анализе значимости попарного сравнения средних значений VCI в SCP, статистически значимое различие было выявлено только между группой без ДР и группами нНПДР ($p=0$), уНПДР ($p=0$), тНПДР ($p=0,013$) и ПДР ($p=0$). Наличие статистически достоверных различий среди средних значений VCI DCP было выявлено между группой ПДР и группами без ДР ($p=0$), нНПДР ($p=0$) и уНПДР ($p=0,01$). Данный факт можно объяснить наличием изменений сосудов глазного дна по гипертоническому типу у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, что выражается в усилении извитости сосудов.

Оценка влияния предиктивных биомаркеров на прогрессирование ДР проводилась с помощью модели множественной линейной регрессии. Регрессионный анализ выявил влияние стадии ДР на ряд ОКТ и ОКТ-А биомаркеров. В результате было выявлено, что VAD, VPI и VCI в DCP на 55% (сила влияния 2,82, -3,41, 0,9) а в SCP на 33% (сила влияния 1,66, -2,19, -0,05) взаимосвязаны со степенью прогрессирования ДР (Таблица 7).

Таблица 7. Параметры регрессионного уравнения для исследуемой группы.		
Параметры ОКТ-А	β	p
Локальные аваскулярные зоны	0,15	0,00
Дезорганизация внутренних слоев сетчатки	0,02	0,63
Дезорганизация наружного плексиформного слоя	0,14	0,00
Дезорганизация эллипсоидной зоны	0,19	0,00
Скелетонизированная плотность на уровне глубокого капиллярного сплетения	2,73*	0,00
Скелетонизированная плотность на уровне поверхностного капиллярного сплетения	0,47	0,55
Гиперрефлективные точки	0,10	0,01
Сосудистая плотность на уровне глубокого капиллярного сплетения	-2,24*	0,01
Микроаневризмы на уровне глубокого капиллярного сплетения	0,10	0,01
Микроаневризмы на уровне поверхностного капиллярного сплетения	0,10	0,02
Толщина комплекса ганглиозных клеток	0,04	0,38
Фовеолярная аваскулярная зона на уровне поверхностного капиллярного сплетения	-0,50	0,46
Фовеолярная аваскулярная зона на уровне глубокого капиллярного сплетения	-0,07	0,26
Количество баллов по ETDRS	-0,04	0,49
Активированная микроглия	0,02	0,49
Индекс извитости сосудов на уровне поверхностного капиллярного сплетения	0,03	0,57
Индекс извитости сосудов на уровне глубокого капиллярного сплетения	0,00	0,99
Фовеолярная аваскулярная зона на уровне поверхностного капиллярного сплетения	0,03	0,63
Индекс диаметра сосудов на уровне поверхностного капиллярного сплетения	0,02	0,90
Индекс диаметра сосудов на уровне глубокого капиллярного сплетения	0,88	0,00
Дезорганизация наружной пограничной мембраны	0,00	0,96
β - стандартизованные коэффициенты; p – уровень значимости.		

В результате достоверно значимое ($p < 0,05$) влияние оказывали только 9 параметров ОКТ-А, которые с 54% вероятностью разделяют выборку на 2 группы. При этом VAD DCP и VSD DCP вносят значительно больший вклад в развитие ДР по сравнению с остальными биомаркерами ($\beta = -2,24$ и $\beta = 2,73$ соответственно). В результате ROC анализа была выявлена наибольшая информативность показателя VSD DCP ($AUC = 0,88$).

Исследование взаимовлияния ОКТ и ОКТ-А биомаркеров при ДР показало наличие достоверной средней или сильной корреляционной связи ($K_k > 0,5$, $p \leq 0,05$) среди следующих биомаркеров: обратная связь между ЦТС и площадью ФАЗ в SCP и DCP ($K_k = -0,74$, $p = 0,00005$, $K_k = -0,59$, $p = 0,00003$); ГРТ и VAD, а также VSD в SCP ($K_k = -0,54$, $p = 0,00009$ и $K_k = -0,54$, $p = 0,00006$) и DCP ($K_k = -0,54$, $p = 0,00002$ и $K_k = -0,56$, $p = 0,00007$ соответственно); D_EZ с VAD и VSD в DCP ($K_k = -0,56$,

$p = 0,00003$ и $K_k = -0,56$, $p = 0,00009$ соответственно). Прямая корреляционная связь между: GCL++ с VAD и VSD в SCP ($K_k = 0,56$, $p = 0$ и $K_k = 0,55$, $p = 0$); GCL+ с VAD и VSD в SCP ($K_k = 0,61$, $p = 0$ и $K_k = 0,59$, $p = 0$); ГРТ с VDI в SCP и DCP ($K_k = 0,50$, $p = 0$ и $K_k = 0,61$, $p = 0$), VCI в SCP и DCP ($K_k = 0,51$, $p = 0,00005$ и $K_k = 0,51$, $p = 0,0431$); D_EZ VDI в SCP и DCP ($K_k = 0,50$, $p = 0,0143$ и $K_k = 0,58$, $p = 0,00001$) и VCI в DCP ($K_k = 0,51$, $p = 0,00002$).

При сравнении средних показателей ОКТ по двум группам, значимая ($p \leq 0,05$) взаимосвязь прослеживалась только между параметрами D_OPL, D_ELM, D_EZ и DRIL, а также ГРТ, АМГ, GCL++ ТТ и ЦТС (Таблица 8).

Таблица 8. Сравнительный анализ морфометрических показателей (ОКТ) в группах с минимальными и выраженными проявлениями ДР.

ДР группы		D_EZ*	D_ELM*	D_OPL*	DRIL*	ГРТ*	АМГ*	GCL+ ТТ	GCL++ ТТ*	RNFL ТТ	ЦТС*
минимальные проявления	Средн.	0,03	0	0,01	0	0,24	0,53	73,6	110	107,7	259
	Ст. откл.	0,16	0	0,1	0,06	0,61	0,5	8,9	7,77	10,97	25,6
выраженные проявления	Средн.	0,32	0,05	0,2	0,09	0,95	0,73	73,33	116	107	274
	Ст. откл.	0,47	0,21	0,4	0,29	0,84	0,45	16,1	22,2	22,2	71,9

* - значимость ($p \leq 0,05$); ЦТС - центральная толщина сетчатки; RNFL ТТ - слой нервных волокон сетчатки; GCL+ - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки; GCL++ - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов; АМГ - Активированная Микроглия; ГРТ - гиперрефлективные точки; DRIL - дезорганизация внутренних слоев сетчатки; D_OPL - дезорганизация наружного плексиформного слоя; D_ELM - дезорганизация наружной пограничной мембраны; D_EZ - дезорганизация эллипсоидной зоны.

При анализе значимости попарного сравнения ОКТ биомаркеров по стадиям ДР (Таблица 9) получены следующие результаты: RNFL_ТТ не изменяется при сравнении групп с отсутствием ДР с нНПДР и уНПДР, нНПДР с уНПДР, ПДР с нНПДР и уНПДР ($p=1$ во всех случаях), но в группе с ПДР происходит снижение среднего показателя RNFL_ТТ (с 107 до 104,6). Статистически значимых различий между группой с отсутствием ДР и ПДР выявлено не было ($p=0,36$). Не было выявлено изменения толщины GCL++ в группах без ДР в сравнении с уНПДР и ПДР, а также уНПДР с ПДР ($p=1$).

Таблица 9. Сравнительный анализ морфометрических показателей (ОКТ) в группах без ДР и с ДР различной степени тяжести.

	Среднее значение и стандартное отклонение					Значимость попарного сравнения (с поправкой Бонферрони) >0,5
	1 Нет ДР	2 нНПДР	3 уНПДР	4 тНПДР	5 ПДР	
RNFL ТТ	107,82	107,41	107,18	122,3	104,6	1 и 2,3; 2 и 3,5; 3 и 5
	±10,36	±11,94	±16,84	±14,08	±26,79	
GCL ++	111,08136	108,1493	111,3468	128,3333	118,514	1 и 3,5; 3 и 5
	±7,362884	±8,095832	±12,95713	±16,36935	±28,43136	

RNFL ТТ - слой нервных волокон сетчатки; **GCL++** - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов.

ВЫВОДЫ

1. На репрезентативной выборке, включающей данные 365 глаз пациентов с сахарным диабетом 1 типа, исследованы возможности использования мультимодального диагностического подхода (цифровое изображение глазного дна, данных стандартной оптической когерентной томографии и с подключением ангио режима) в повышении точности диагностики ДР.
2. Разработанный автоматизированный анализ изображений ОКТ-А позволяет ускорить и оптимизировать процедуру интерпретации полученных изображений, в результате обучения удалось достичь результата классификации в 92%.
3. Выявлена прямая корреляционная зависимость стадии ДР при СД 1 типа и размерами фовеолярной аваскулярной зоны ($K_k=0,79/0,76$ $p=0,01$), индексом извитости ($K_k=0,74/0,69$ $p=0,01$) и индексом диаметра сосудов ($K_k=0,7/0,79$ $p=0,01$); обратная корреляционная зависимость стадии диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 типа и сосудистой плотности ($K_k=0,48/0,49$ $p=0,01$) и скелетонизированной сосудистой плотности ($K_k=0,69/0,71$ $p=0,01$) как в глубоком, так и в поверхностном ретинальном сплетении.
4. Установлена обратная связь между уровнем гликированного гемоглобина и сосудистой плотностью на уровне поверхностного ($K_k=-0,14$, $p=0,009$) и глубокого ($K_k=-0,12$, $p=0,023$) капиллярных сплетений, а также индексом диаметра сосудов на уровне глубокого капиллярного сплетения сетчатки ($K_k=0,12$, $p=0,008$).

5. Доказано, что максимально корригируемая острота зрения зависит от площади фовеолярной аваскулярной зоны ($K_k=0,73$ $p=0,01$) и скелетонизированной сосудистой плотности ($K_k=0,75$ $p=0,01$) глубокого капиллярного сплетения ретинального сосудистого русла.
6. Показано, что прогрессирование ДР при СД1 сопровождается нейродегенеративными процессами: уменьшением толщины слоя ганглиозных клеток ($K_k=0,52$ $p=0,01$), площади дезорганизации: внутренних слоев сетчатки ($K_k=0,63$ $p=0,01$) наружного плексиформного слоя ($K_k=0,5$ $p=0,01$); наружной пограничной мембраны ($K_k=0,57$ $p=0,01$) и эллипсоидной зоны ($K_k=0,6$ $p=0,01$), и провоспалительными изменениями: увеличением количества активированной микроглии ($K_k=0,43$ $p=0,01$) и гиперрефлективных точек ($K_k=0,6$ $p=0,01$),
7. При попарном сравнении начальной непролиферативной и умеренной непролиферативной ДР, а также тяжелой непролиферативной и пролиферативной ДР, статистически значимых различий между ОКТ и ОКТ-А биомаркерами выявлено не было ($p>0,05$). Найдены статистически значимые различия между ОКТ и ОКТ-А биомаркерами в группах с начальной непролиферативной, тяжелой непролиферативной и пролиферативной ДР ($p=0,01$ и 0 , соответственно).
8. Выявлены клинически значимые отображаемые биомаркеры, влияющие на развитие ДР у пациентов с сахарным диабетом первого типа: изменения сосудистой плотности, индекса периметра сосудов и индекса извитости сосудов в глубоком капиллярном сплетении с вероятностью в 55% (сила влияния 2,82, -3,41, 0,9) и в поверхностном капиллярном сплетении с вероятностью в 33% (сила влияния 1,66, -2,19, -0,05).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СД 1 типа с ДР рекомендовано проведение ежегодного скринингового обследования, включающего в себя анализ отображаемых биомаркеров, полученных при помощи фотографирования глазного дна, ОКТ и ОКТ-А. Данные методики позволяют выявить самые незначительные изменения, а наличие базы данных пациентов дает возможность оценить динамику течения заболевания, что обеспечивает персонализированный подход к терапии.
2. Рекомендовано проведение ОКТ-А на этапе скрининга пациентов с СД с целью

выявления ранних микрососудистых изменений на глазном дне.

3. На этапе скрининга пациентов с СД1 рекомендовано использование программного обеспечения с целью автоматизированного разделения пациентов на группы с патологическими изменениями и без патологии для определения дальнейшей тактики ведения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1) Д.В. Петрачков, М.В. Будзинская, В.Г. Павлов, Д.Д. Аржуханов. Первичный ответ у пациентов с диабетическим макулярным отеком на антиангиогенную терапию. Точка зрения. Восток – Запад. 2019;2:25–28. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2019-1-25-28> УДК 617.7-007.681
- 2) Павлов В.Г., Будзинская М.В., Петрачков Д.В. Оценка влияния структурных биомаркеров, на течение и развитие диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В кн.: XII Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов. М.; 2019; 1: 91-94
- 3) Павлов В.Г., Будзинская М.В., Петрачков Д.В. Биомаркеры первичного ответа на терапию афлиберцептом у пациентов с ДМО. **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2019; 14; 3; приложение. 25-26**
- 4) Будзинская М.В., Липатов Д.В., Павлов В.Г., Петрачков Д.В. Биомаркеры при диабетической ретинопатии. // **Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 88-94. doi: 10.14341/DM10045.**
- 5) Павлов В.Г., Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Дуржинская М.Х., Халатян А.С. Анализ ОКТ-биомаркеров на старте антиангиогенной терапии ДМО Современные технологии в офтальмологии. – 2020. 35(4):120. 10.25276/2312-4911-2020-4-98-99
- 6) Павлов В.Г., Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Гольдшмид А.Е., Карамуллина Р.А., Полубояринова И.В., Фадеев В.В. Структурные биомаркеры у пациентов с сахарным диабетом 1 типа Современные технологии в офтальмологии. – 2020. 35(4):121. 10.25276/2312-4911-2020-4-99-100
- 7) Дуржинская М.Х., Будзинская М.В., Халатян А.С., Павлов В.Г. Взаимосвязь морфологических параметров и функциональных показателей у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне антиангиогенной терапии. Современные технологии в офтальмологии. 2020. № 1 (32). С. 314-318. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-2-314-318
- 8) Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Павлов В.Г., Дуржинская М.Х., Халатян А.С. Нейродегенеративные биомаркеры ответа на терапию диабетического макулярного отека. **Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 4-2. С. 201-206. eLIBRARY ID: 43861145 DOI: 10.17116/oftalma2020136042201**
- 9) Павлов В.Г., Сидамонидзе А.Л., Петрачков Д.В. Современные тенденции скрининга диабетической ретинопатии. **Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 4-2. С. 300-309. eLIBRARY ID: 43861160 DOI: 10.17116/oftalma2020136042300**
- 10) Gurevich I., Budzinskaya M., Yashina V., Tleubaev A., Pavlov V., Petrachkov D. (2021) Automation of the Detection of Pathological Changes in the Morphometric Characteristics of the Human Eye Fundus Based on the Data of Optical Coherence Tomography Angiography. In: Del Bimbo A. et al. (eds) Pattern Recognition. ICPR International Workshops and Challenges. ICPR 2021. Lecture Notes in Computer Science, vol 12665. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68821-9_24

- 11) I. B. Gurevich, M. V. Budzinskaya, V. V. Yashina, A. M. Nedzved, A. T. Tleubaev, V. G. Pavlov, D. V. Petrachkov. A New Method for Automating the Diagnostic Analysis of Human Fundus Images Obtained Using Optical Coherent Tomography Angiography. **Pattern Recognition and Image Analysis, 2021, Vol. 31, No. 3, pp. 513–528. DOI: 10.1134/S1054661821030111**
- 12) Карамуллина Р.А., Гольдшмид А.Е., Павлов В.Г. Фадеев В.В., Полубояринова И.В., Будзинская М.В. Исследование ассоциации ряда биомаркеров с течением и развитием диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В книге: Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва, 2021. С. 369
- 13) Юсеф Н.Ю., Дуржинская М.Х., Павлов В.Г., Петрачков Д.В., Гуревич И.Б., Яшина В.В., Тлеубаев А.Т., Фадеев В.В., Полубояринова И.В., Гольдшмид А.Е., Карамуллина Р.А., Липатов Д.В., Будзинская М.В. Взаимовлияние биомаркеров ОКТ И ОКТА при диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 1 типа. В книге: Пролиферативный синдром в биологии и медицине. Материалы II Российского форума с международным участием. Москва, 2022. С. 110-114.
- 14) Павлов В.Г., Гуревич И.Б., Тлеубаев А.Т., Яшина В.В., Дуржинская М.Х., Халатян А.С., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Юсеф Ю.Н. Квантитативные параметры микроциркуляторного русла сетчатки на различных стадиях диабетической ретинопатии. Современные технологии в офтальмологии 2023 № 2 С. 312-317. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2023-2-312-317>.

Список сокращений, используемых в работе:

АМГ - активированная микроглия

ГРТ – гиперрефлективные точки (HRS)

ДЗН – диск зрительного нерва

ДМО - диабетический макулярный отек

ДР - диабетическая ретинопатия

ИРМА – интратретинальные микрососудистые аномалии

ЛАЗ - локальные аваскулярные зоны (вне фовеа)

МА – микроаневризмы

МКОЗ - максимальная корригируемая острота зрения

нНПДР – начальная непролиферативная диабетическая ретинопатия

НПДР - непролиферативная диабетическая ретинопатия

ОКТ-А – ОКТ в ангио режиме

ПДР - пролиферативная диабетическая ретинопатия

ПРЛК - панретинальная лазеркоагуляция сетчатки

СД - сахарный диабет

СД1 - сахарный диабет 1 типа

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СРЖ - субретинальная жидкость

тНПДР - тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия

уНПДР – умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия

ФАГ – флуоресцентная ангиография

ФАЗ - фовеолярная аваскулярная зона

ЦТС - центральная толщина сетчатки

DCP - от англ. deep capillary plexuses (глубокое капиллярное сплетение)

DRIL - от англ. Disorganization of retinal inner layers. дезорганизация внутренних слоев сетчатки

ELM - External Limiting Membrane (Наружная Пограничная Мембрана)

ETDRS – от англ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - Клинические рекомендации по раннему лечению диабетической ретинопатии

EZ - от англ. Ellipsoid zone. эллипсоидная зона

GCL+ - от англ. Ganglion Cell Layer. слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки

GCL++ - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов

HbA1c – гликированный гемоглобин

ILM - Internal Limiting Membrane (Внутренняя Пограничная Мембрана)

IPL - Inner Plexiform Layer (Внутренний Плексиформный Слой)

OPL - от англ. Outer Plexiform Layer (Наружный Плексиформный Слой)

ОКТ - оптическая когерентная томография

RNFL TT - от англ. retinal nerve fiber layer total thickness (слой нервных волокон сетчатки)

RPE - Retinal Pigment Epithelium (Пигментный Эпителий Сетчатки С Мембраной Бруха)

SCP - от англ. superficial capillary plexuses (поверхностное капиллярное сплетение)

VAD - от англ. Vessel area density (плотность площади сосудов)

VCI - от англ. Vessel complexity index (индекс извитости (сложности) сосудов)

VDI - от англ. Vessel diameter index (индекс диаметра сосудов)

VEGF – от англ. Vascular Endothelial Growth Factor - эндотелиальный фактор роста сосудов

VSD - от англ. Vessel skeleton density (плотность скелета сосудов)