# Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Ж.З. ХАСАНОВА, А.Н. САМОЙЛОВ

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Бутлерова, 49, Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация, 420012

Суммированы современные данные научной литературы. Сегодня сахарный диабет (СД) является одной из приоритетных медико-социальных проблем, что обусловлено эпидемической распространенностью и высокой инвалидизацией больных. Нарушение зрения — одно из инвалидизирующих проявлений СД. Так, в настоящее время лидирующей причиной слепоты среди населения трудоспособного возраста стала диабетическая ретинопатия (ДР) — позднее неспецифическое сосудистое осложнение СД. Базовым принципом лечения ДР является оптимальная компенсация СД и сопутствующих проблем: артериальной гипертензии и нефропатии, гиперлипидемии. Основным способом профилактики и замедления перехода от препролиферативной к следующим стадиям ДР служит строгий контроль уровня гликемии. В настоящее время оптимальным и наиболее перспективным методом инъекций инсулина пациентам с ДР представляется инсулиновая помпа, что объясняется рядом преимуществ, таких как более точная имитация физиологической секреции инсулина, возможность более точного контроля гликемии, значительное снижение риска возникновения острых и отдаленных осложнений СД и др.

***Ключевые слова:*** *сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, гипергликемия, инсулинотерапия, инсулиновая помпа.*

# Diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus

ZH.Z. KHASANOVA, A.N. SAMOYLOV

Kazan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, 49 Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation, 420012

The paper presents an up-to-date review of scientific data. Diabetes mellitus (DM), due to its epidemic prevalence and high occurrence of associated disability, is now one of the priority medical and social problems. Incapacitating manifestations of diabetes include visual impairment. Thus, diabetic retinopathy (DR), a late nonspecific vascular complication of DM, is the leading cause of blindness in the working-age population. The basic principle of DR treatment is optimal compensation of diabetes and concomitant conditions, such as arterial hypertension, nephropathy, and hyperlipidemia. Tight glycemic control is the main method for preventing and slowing the progression of preproliferative DR to later stages. Currently, the optimal and the most promising method of insulin injection to diabetes patients is insulin pump, as it enables accurate imitation of physiological secretion of insulin, provides the possibility of tight glycemic control, considerably decreases the risk for acute and late complications of diabetes, etc.

***Key words:*** *diabetes, diabetic retinopathy, hyperglycemia, insulin therapy, insulin pump.*

## Диабетическая ретинопатия

Нарушение зрения — одно из инвалидизирующих проявлений сахарного диабета (СД) [1]. Инвалидность по зрению отмечается более чем у 10% больных [2].

Слепота у пациентов с диабетом наступает в 25 раз чаще, чем среди лиц, не страдающих этим недугом (ВОЗ, 1987 г.) [3]. Известно, что в настоящее время лидирующей причиной слепоты среди населения трудоспособного возраста стала диабетическая ретинопатия (ДР) — позднее неспецифическое сосудистое осложнение СД [4—9]. ДР является причиной слепоты в порядка 70% всех случаев [10, 11].

Таким образом, сегодня СД является одной из приоритетных медико-социальных проблем, что обусловлено эпидемической распространенностью и высокой инвалидизацией больных.

## Сахарный диабет 1-го типа

СД — системное гетерогенное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией вследствие нарушения секреции инсулина, действия инсулина или сочетания этих дефектов. Длительно существующая гипергликемия приводит к дисфункции, а затем и к малообратимому поражению различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

СД страдает до 5% населения мира, заболевание затрагивает людей всех возрастов и национальностей. В России число больных СД превышает 8 млн человек, ежегодно увеличиваясь на 5—7% [12]. Однако точно оценить распространенность СД трудно, поскольку клинические проявления инсулиннезависимого СД 2-го типа имеют стертый характер. Порядка 5—16% больных диабетом имеют инсулинзависимый СД 1-го типа и, соответственно, 84—95% больных страдают инсулиннезависимым диабетом [13].

Однако со временем доля страдающих СД 1-го типа увеличивается в связи с улучшением качества медицинской помощи населению и увеличения срока жизни больных [2].

© Ж.З. Хасанова, А.Н. Самойлов, 2014

**Для корреспонденции:**
*Хасанова Жанна Зямилевна* — асс. каф. офтальмологии
e-mail: Gannylkash@yandex.ru

Глазным проявлениям заболевания чаще подвержены больные СД 1-го типа. Так, у них наблюдаются наибольшая частота ретинопатии, а также более выраженная степень ее проявления. По данным Висконсинского исследования (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, США, 2366 больных СД), ДР возникает у 98% больных СД 1-го типа и у 58% — с СД 2-типа при длительном течении заболевания [14].

Основная причина возникновения СД 1-го типа — аутоиммунная деструкция β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Данная деструкция встречается в 90% случаев, что доказано как морфологическими находками — мононуклеарной инфильтрацией островков («инсулит») и утратой β-клеток, — так и наличием антител к различным компонентам β-клетки и инсулину.

Участие генетических механизмов опосредованно антигенами II класса комплекса HLA. Результатом взаимодействия клеточных и сывороточных факторов становится гибель β-клетки и необходимость пожизненной заместительной терапии инсулином [13].

Изменение антигенных свойств β-клеток может быть вызвано различными факторами: вирусной инфекцией, генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды и питания и др. О роли вирусной инфекции свидетельствует довольно частое выявление у больных высоких титров антител к вирусам краснухи, паротита, Коксаки, энцефаломиелита, цитомегалии и др., а также частое обнаружение СД 1-го типа после сезонных вирусных инфекций. Роль генетической предрасположенности в патогенезе СД 1-го типа до конца не раскрыта. С одной стороны, отмечается достаточно тесная ассоциация СД 1-го типа с гаплотипами HLA DR3, DR4 и DQ, но с другой, только у 10% детей, больных СД 1-го типа, родители имеют тот же диагноз, и только у 5% СД 1-го типа страдают дедушки и бабушки. Большинство исследователей считают, что генетическая предрасположенность в патогенезе СД 1-го типа играет пермиссивную (разрешающую), а не решающую роль. Тем не менее при положительном семейном анамнезе и обнаружении гаплотипов HLA-DR, DR4 и/или DQ имеется высокий риск развития диабета 1-го типа [15].

СД 1-го типа может развиться в любом возрасте, но преимущественно встречается у подростков. Дети составляют 54% всех больных СД 1-го типа [15, 16]. Первичными острыми клиническими симптомами являются жажда, полиурия, снижение массы тела, нарушение аккомодации, связанное с увеличением объема хрусталика из-за накопления сорбитола. В редких случаях проявляется диабетический кетоацидоз: тошнота, рвота, боли в животе, нарушение сознания. У детей СД 1-го типа может «дебютировать» инфекциями мочеполовых путей и пиелонефритом.

Согласно последним критериям принятым ВОЗ (1999), диагноз СД может быть установлен при соответствии со следующими критериями:

— клинические симптомы диабета и выявление повышения уровня содержания глюкозы в плазме крови (более 11,1 ммоль/л);

— уровень содержания глюкозы в плазме крови натощак (более 7,1 ммоль/л);

— уровень содержания глюкозы через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой (75 г.) более 11,1 ммоль/л. [13]

В 2011 г. ВОЗ одобрила измерение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) как диагностического критерия СД. Этот биохимический показатель крови отражает среднее содержание сахара в крови за длительный период (от 6 нед до 3 мес) и представляет собой процент гемоглобина крови, необратимо соединенного с молекулами глюкозы. В норме HbA1c составляет от 4 до 5,9%. При диабете уровень HbA1c повышается. Международная федерация диабета рекомендует удерживать уровень гликогемоглобина ниже 6,5%, иначе повышается риск развития ретинопатии, нефропатии и других осложнений. Во многих исследованиях показано, что снижение уровня HbA1c на 1% уменьшает риск микроваскулярных осложнений (в том числе и ретинопатии) более чем на треть [17—20]. Данное исследование служит более надежным показателем эффективности лечения СД, чем измерение уровня глюкозы [4], т.е. частота, время развития и скорость прогрессирования поздних сосудистых осложнений СД прямо коррелируют со степенью компенсации СД, о которой уверенно можно судить только на основании измерений уровней HbA1c.

### Этиология и патогенез диабетической ретинопатии

ДР — позднее неспецифическое сосудистое осложнение СД, более распространенное при СД 1-го типа. Основными факторами риска развития и прогрессирования ДР служат тип сахарного диабета, методика его лечения, длительность заболевания СД и степень его компенсации [21—24]. Наиболее существенными в процессе возникновения и прогрессирования ДР являются длительность заболевания СД и гипергликемия [25—29].

В упомянутом выше Висконсинском исследовании была выделена группа больных инсулинзависимым СД, заболевших в возрасте до 30 лет. Распространенность и тяжесть ДР в данной группе строго коррелировали с длительностью диабета. Частота ДР варьировала от 2% при длительности 2 года до 98% при наличии СД более 15 лет. Пролиферативная стадия заболевания не отмечалась при длительности СД менее 5 лет, составляла 25% при длительности заболевания 15 лет и достигала 56% при длительности 20 лет и более [14].

Доказано, что высокое содержание глюкозы в плазме крови также служит одним из наиболее важных факторов риска развития ДР. Так, при концентрации глюкозы более 11 ммоль/л риск возникновения ДР в 3,6 раза выше, чем при концентрации 7,8 ммоль/л [30].

Кроме того, на развитие ДР влияют следующие факторы.

Методика и способ системного лечения — прогрессирование ДР может вызвать быстрая нормализация углеводного обмена после начала интенсивной инсулинотерапии при плохо компенсированном СД 1-го типа либо при СД 2-го типа при переходе от пероральных антидиабетических препаратов на инсулин. В последнем случае вероятность утяжеления ДР достигает 100%, а риск слепоты или ухудшения зрения возрастает в 3 раза, поэтому крайне важно постепенное снижение концентрации глюкозы в крови [31]. Кроме того, долговременные наблюдения за больными СД показали, что риск развития ДР наиболее высок у получающих инсулин, что связывается с более тяжелым течением их болезни. Вероятность пролиферативной ДР стадии у них в 2—5 раз выше, чем у пациентов, ограничивающихся диетотерапией или приемом пероральных антидиабетических препаратов [13].

Диабетическая нефропатия оказывает существенное влияние на развитие ДР, особенно при СД 1-го типа. При клинической картине нефропатии частота случаев ДР достигает 97%, причем 86% из них составляет тяжелые формы заболевания [32].

Беременность также может провоцировать появление и прогрессирование ДР [33].

К второстепенным факторам развития ДР относятся: гипертензия, алкоголизм, курение, возраст пациента, экстракция катаракты.

Диагностика ДР базируется на следующих методах: сбор анамнеза, офтальмологическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Офтальмологическое исследование включает в себя прямую офтальмоскопию с широким зрачком и исследование глазного дна; биомикроскопию переднего отрезка глаза и стекловидного тела; гониоскопию. Проводятся следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (на сахар, гликогемоглобин, холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности); клинический анализ мочи. Инструментальные исследования включают в себя флюоресцентную ангиографию глазного дна, оптическую когерентную томографию, эхобиометрию, электрофизиологические методы исследования сетчатки и зрительного нерва [12].

Патогенез ДР сложный, многофакторный и до конца не изучен, однако в общем виде представления о его развитии сформированы. В развитии ДР играет роль совместное действие эндокринных или цитокинетических, биохимических и гемодинамических факторов, ведущих к ишемии сетчатки.

Орган-мишень при СД — эндотелий сосудов, активно участвующий в метаболических процессах, регуляции гемостаза, обеспечении целостности сосудистой стенки, избирательной пролиферации и миграции клеток, а также неоваскуляризации тканей при развитии в них ишемических процессов. Эндотелиальная дисфункция обусловлена нарушениями тканевого обмена веществ на клеточном уровне, которые вызывает длительная гипергликемия: страдают метаболизм глюкозы, жировой, белковый и электролитный обмен.

Глюкоза в концентрациях, превышающих физиологическую норму, быстро вступает во многие химические реакции и оказывает патологическое воздействие на различные структуры клеток, тканей и органов (глюкозотоксичность). Ее негативное воздействие реализуется несколькими путями.

Гликозилирование белков в различных тканях и клетках приводит к изменению их структуры и функции. Нарушается целостность сосудистой стенки, увеличивается секреция эндотелием эндотелинов, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием. Связывание глюкозы с белками способствует также высвобождению из эндотелия и агрегированных тромбоцитов тромбоцитарного фактора роста, приводящего к пролиферации экстраваскулярного матрикса.

Рост интенсивности окислительных процессов жиров, глюкозы и белка вызывает окислительный стресс и образование высокотоксичных свободных радикалов, которые повреждают в первую очередь клетки эндотелия. Проницаемость сосудистой стенки увеличивается.

Избыток внутриклеточной глюкозы запускает полиоловый путь ее расщепления, вследствие чего в пигментном эпителии, эндотелии и периваскулярных ретинальных астроцитах накапливаются сорбитол и фруктоза, которые клетки не успевают метаболизировать. Это вызывает осмотический отек клеток и повышенную проницаемость гематоретинального барьера [34, 35].

Нарушение реологических свойств крови приводит к гиперагрегации тромбоцитов и эритроцитов, способность эритроцитов изменять форму снижается. В связи с этим образуются микротромбы, нарушается транспорт кислорода и возникает гипоксия сетчатки. В результате гипоксии развиваются артериовенозные шунты, которые связывают артерии и вены в обход капилляров (интраретинальные микрососудистые аномалии — ИРМА), а также неоваскуляризация.

Неоваскуляризация обусловлена высвобождением из ишемизированной сетчатки ангиогенных факторов роста, необходимых для улучшения васкуляризации сетчатки. Эти факторы приводят к развитию новообразований сосудов сетчатки и диска зрительного нерва. Обнаружен ряд ангиогенных факторов, наиболее важным из которых является эндотелиальный фактор роста сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF влияет на ангиогенез и выживание незрелых кровеносных сосудов, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активирует их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Связывание VEGF с рецепторами провоцирует сигнальный каскад, который активирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и деление. В норме VEGF синтезируется в малых количествах. Повышенная вследствие гипоксии активность VEGF приводит к патологическому ангиогенезу, что в итоге вызывает образование новых кровеносных сосудов в сетчатке, формирование и усиление отека, кровоизлияние в сетчатку. Ангиогенной активностью обладают также плацентарный ростовой фактор и фактор пигментного эпителия PEDF (pigment epithelium-derived factor). Кроме того, идентифицированы эндогенные ингибиторы ангиогенеза: эндостатин, тромбоцитарный фактор IV, ангиостатин. Активность ДР определяется суммарным балансом VEGF и эндостатина.

Нарушение целостности внутреннего гематоретинального барьера приводит к выходу компонентов плазмы из микрососудистого пространства сетчатки. Одновременное ослабление сосудистой стенки провоцирует выпячивание капилляров — микроаневризмы. Высокая проницаемость сосудистой стенки приводит к интраретинальным кровоизлияниям и отекам: диффузному и фокальному.

**Классификация диабетической ретинопатии**

Чтобы сформулировать развернутый диагноз, который даст представление о степени угрозы для зрительных функций, а также поможет определить тактику, направленную на их сохранение, необходимо соответствующим образом классифицировать проявления ДР.

В настоящее время общепринятой является предложенная в 1992 г. классификация E. Kohner и M. Porta, принятая ВОЗ, согласно которой по клиническим проявлениям выделяют три стадии ДР: I стадия — непролиферативная ретинопатия, II стадия — препролиферативная ретинопатия, III стадия — пролиферативная ретинопатия [3].

Непролиферативная ретинопатия характеризуется наличием на глазном дне ограниченного количества ми-

кроаневризмов, экссудативных очагов (желтого или белого цвета с четкими или расплывчатыми границами), интраретинальных точечных и мелких штрихообразных геморрагий, ИРМА. В некоторых случаях в первой стадии выявляют экссудативную макулопатию.

Выраженность вышеперечисленных изменений увеличивается во II стадии ДР, кроме того, обнаруживаются новые очаги. Таким образом, препролиферативная ретинопатия характеризуется множеством крупных ретинальных геморрагий и кровоизлияниями, развитием или прогрессированием экссудативной макулопатии (может проявиться локальной или диффузной экссудацией, ишемией макулы или кистовидным отеком), нередко наблюдается сочетание ишемических и экссудативных изменений в макулярной зоне. Кроме того, проявляются венозные аномалии (четкообразность, извитость, наличие петель, колебания калибра сосудов). В последнее время в практическую офтальмологию введено понятие клинически значимого отека макулы, характеризующегося отеком сетчатки в области 500 мкм от центра фовеа; отложением твердых экссудатов в этих же пределах от центра фовеа: отеком сетчатки в зоне 1500 мкм и более от центра фовеа [36—38]. В некоторых случаях во II стадии ДР развивается диабетическая папиллопатия. Главная особенность препролиферативной ретинопатии — образование ишемических зон сетчатки, указывающих на скорое появление неоваскуляризации.

Отметим, что клиническая картина первых стадий ДР при СД 1-го типа и СД 2-го типа, как правило, существенно различается, хотя в обоих случаях ДР проявляется одинаковыми ключевыми признаками и в целом имеет сходный характер [39].

Пролиферативная ретинопатия характеризуется неоваскуляризацией диска зрительного нерва, обширными преретинальными и витреальными геморрагиями, фиброзными образованиями, по распространенности и тяжести которых выделяют четыре степени пролиферативной ДР: I степень — фиброзные изменения в зоне одной из сосудистых аркад; II степень — фиброз диска зрительного нерва; III степень — фиброзные образования на диске и сосудистых аркадах; IV степень — распространенные фиброзные поражения по всему глазному дну.

Осложнениями фиброваскулярных изменений являются тракционная отслойка сетчатки, гемофтальм, неоваскулярная глаукома.

**Лечение диабетической ретинопатии**

Лечение ДР направлено на увеличение срока от момента диагностики СД до появления изменений на глазном дне, замедление перехода от препролиферативной к следующим стадиям заболевания, приводящим к значительному снижению зрительных функций и инвалидизации.

Методы лечения ДР зависят от ее стадии, однако базовым принципом является оптимальная компенсация СД и сопутствующих проблем — артериальной гипертензии и нефропатии, гиперлипидемии. Поскольку существует четкая корреляция между степенью компенсации гликемии и развитием ДР, основным способом профилактики и замедление перехода от препролиферативной к следующим стадиям заболевания является строгий контроль уровня гликемии и адекватная терапия СД. Последняя включает в себя диету, дозированные индивидуальные физические нагрузки, сахаропонижающие лекарственные препараты, постоянный самоконтроль. Больные СД 1-го типа нуждаются также в постоянной заместительной инсулинотерапии путем многократных инъекций инсулина, имитирующих его физиологическую секрецию поджелудочной железой.

Инсулин вводится с помощью инсулинового шприца, шприц-ручки или помпы-дозатора. В настоящее время в России наиболее распространен способ введения инсулина с помощью шприц-ручек. Метод введения инсулиновой помпой более распространен в США и странах Западной Европы, но и там он доступен только 2—5% больных [40]. Тем не менее данный метод введения инсулина считается наиболее перспективным, что объясняется рядом преимуществ, таких как более точная имитация физиологической секреции инсулина, возможность более точного контроля гликемии, значительное снижение риска возникновения острых и отдаленных осложнений СД, отсутствие необходимости самостоятельно вводить инсулин, относительная свобода больного от структурированного режима питания и упражнений (благодаря применению инсулина ультракороткого действия) и др. Устройство включает в себя: саму помпу (с органами управления, модулем обработки и батарейками), сменный резервуар для инсулина, сменный инфузионный набор (канюля для подкожного введения и система трубок для соединения). Некоторые современные инсулиновые помпы имеют встроенный глюкометр, поддерживают совместимость с глюкометром или оснащены системой непрерывного мониторинга глюкозы. В качестве базального инсулина используется инсулин короткого или ультракороткого действия. Инсулиновая помпа подает инсулин двумя способами: болюс (доза, подаваемая на прием пищи или для коррекции высокого уровня глюкозы в крови), базальная доза (подается непрерывно с настраиваемым базальным уровнем для обеспечения потребности в инсулине между приемами пищи и в ночное время). Поскольку инсулинотерапия и гипергликемия служит одними из наиболее важных факторов развития и прогрессирования ДР, инсулиновая помпа представляется наиболее оптимальным и перспективным методом инъекций инсулина пациентам с ДР.

Пациентам со слабовыраженной ДР не назначают специального лечения, им показано только регулярное обследование. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» предлагается следующая частота офтальмологического осмотра в зависимости от стадии ДР: ДР нет — не менее 1 раза в год; непролиферативная ДР — не менее 2 раз в год; непролиферативная ДР с макулопатией — по показаниям, но не менее 3 раз в год; препролиферативная ДР — 3—4 раза в год; пролиферативная ДР — по показаниям, но не менее 3—4 раза в год [41].

Как правило, непролиферативная стадия не требует проведения срочной лазерной коагуляции, показанием является только прогрессирование патологического процесса. При препролиферативной и пролиферативной ДР стабилизировать патологический процесс можно только при раннем проведении лазерной фотокоагуляции, направленной на прекращение функционирования новообразованных сосудов, которые представляют основную угрозу развития тяжелых изменений в органе зрения. Срочность проведения лазерной фотокоагуляции зависит от формы и стадии патологии: при острой форме отека макулы, или макулопатии — срочно, при хронической

форме — в течение нескольких недель; при новообразованиях сосудов на диске зрительного нерва — срочно, в других местах сетчатки — в течение 1—2 нед [42].

Многие офтальмологи считают, что дополнением к лазерным методам лечения ДР служит медикаментозная терапия. По мнению специалистов ВОЗ, на 2005 г. лекарственные средства, способные предупредить или замедлить прогрессирование ДР, отсутствовали. Из новых препаратов, по данным международных исследований, значимые результаты в лечении ДР показал фенофибрат [36].

При тяжелых осложнениях пролиферативной ДР, среди которых одним из наиболее часто встречающихся является рецидивирующее кровоизлияние в стекловидное тело, основным методом лечения служит витрэктомия. Хирургическое вмешательство позволяет удалить патологические образования из стекловидного тела, восстановить прилегание сетчатки и улучшить зрительные функции глаза.

В заключение еще раз подчеркнем, что методы лечения ДР зависят от ее стадии и скорости прогрессирования патологических процессов, которые прямо коррелируют со степенью компенсации СД, поэтому базовым принципом терапии ДР является оптимальная компенсация СД и строгий контроль уровня гликемии.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Ефимов А.С., Скробонская Н.А.* Клиническая диабетология. 1-е изд. Киев: Здоровья 1998.
2. *Старкова Н.Т.* Клиническая эндокринология. Руководство. 3-е изд. СПб.: Питер 2002.
3. *Kohner E.M.* Diabetic retinopathy. O.: British Medical Bulletin 1989.
4. *Кански Дж.Дж., Милевски С.А., Дамато Б.Э., Тэннер В.* Заболевания глазного дна. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ 2009: 41.
5. *Aiello L.P., Cahill M.T., Wong J.S.* Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol 2001; 132: 760—776.
6. *Aiello L.M.* Perspectives on diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol 2003; 36: 122—135.
7. *Cai J., Boulton M.* The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. Eye 2002; 16: 242—260.
8. *Donaldson M., Dodson P.M.* Medical treatment of diabetic retinopathy. Eye 2003; 17: 550—562.
9. *Norma H., Funatsu H., Yamashita H.* Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol 2002; 120 (8): 1075—1080.
10. *Балаболкин М.И.* Диабетология. М: Медицина 2001.
11. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diab. Care. 1999; 23 (1): 4—19.
12. *Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П.* Офтальмология: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
13. *Балашевич Л.И.* (ред.) Глазные проявления диабета. СПб: СПбМАПО; 2004.
14. *Klein R., Klein B.E., Moss S.E.* Diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch. Ophthalmol 1984; 102: 520—526.
15. *Дедов И.И. Мельниченко Г.А, Фадеев В.В.* Эндокринология: Учебник. М: Медицина 2000.
16. *Касаткина Э.П.* Сахарный диабет у детей и подростков. 2-е изд. М: Медицина 1996.
17. Diabetes care: implications of the diabetes control and complications Trial. Diab. Care 2000; 23 (1): 24—26.
18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report №7. Ophthalmology 1991, 98 (Suppl 5): 741—756.
19. *Mahtab H., Kibriya M.G., Mahtab F.U.* Microvascular complications in Bangladeshi type—2 diabetic individuals: Birdem Diabetes Care and Complication Study. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): A 285.
20. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. B.M.J 2000; 321: 405—412.
21. *Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е.* Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией. Клиническая офтальмология 2001; 4 (2): 148—153.
22. *Рогозина Р.Д.* О роли некоторых общих и местных факторов в развитии диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии 1973; 5: 36—38.
23. *Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E.* The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch. Ophthalmology. 1984; 102: 527—532.
24. *Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E.* The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch. Ophthalmology 1989; 107 (2): 237—243.
25. *Bertram B.* Prevalence of patients with diabetes mellitus without and with retinopathy in an ophthalmology practice. Ophthalmologe 1997; 94 (6): 401—404.
26. *Davis M.D.* Diabetic retinopathy. A clinical overview. Diab. Care 1992; 15: 1844—1874.
27. *Karadeniz S., Yilmas M.T.* Age at diabetes onset: Is it one of the determinants for diabetic retinopathy in type 2 diabetes? Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): A 286.
28. *Owens D.R., Volund A., Jones D.* Retinopathy in newly presenting noninsulin—dependent (type 2) diabetic patients. Diab. Res 1988; 9: 59—65.
29. *Tovi J., Ingemansson S.O., Engfeldt P.* Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. Diab. Metab 1998; 24 (5): 442—447.
30. *Lee E.T., Lee V.S., Lu M., Russell D.* Development of proliferative retinopathy in NIDDM. A flow-up study of American Indians in Oklahoma. Diabetes 1992; 41 (3): 359—67.
31. *Henricsson M., Nilsson A., Janzon L., Groop L.* The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1997; 14 (2): 123—131.
32. *Torffvit O., Agardh E., Agardh C.D.* Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 476 type 1 diabetic patients. P. 1 Diabet. Complications 1991; 5 (1): 23—28.
33. *Klein B.E., Moss S.E., Klein R.* Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabet Care 1990; 13 (1): 34—40.
34. *Vinores S.A., Van-Niel E., Swerdloff J.L., Campochiaro P.A.* Electron microscopic immunocytochemical demonstration of blood-retinal barrier breakdown in human diabetics and its association with aldose-reductase in retinal vascular endothelium and retinal pigment epithelium. Histochem. J 1993; 9: 1—32.
35. *Garcia C.A. Ruiz R.S.* Diabetes and the eye. Clinical symposia. A.H. Trench (ed.). New Jersey: CIBA-GEIGY Corporation 1984; 4: 1—32.
36. *Астахов Ю.С., Лисочкина А.В., Шадричев Ф.Е.* Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии (обзор данных литературы). Клиническая офтальмология 2003; 3: 96—100.
37. *Егоров Е.А., Ставицкая Т.В, Тутаева Е.С.* Офтальмологические проявления общих заболеваний. М: ГЭОТАР-Медиа 2006.
38. *Мошетова Л.К, Нестеров А.П., Егоров Е.А.* Клинические рекомендации. Офтальмология. М: ГЭОТАР-Медиа 2007.
39. *Bresnick G.N., Davis M.D., Myers F.L.* De Venecia G. Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy. II. Clinical and histologic appearances of retinal capillary microanevrisms. Arch. Ophthalmol 1977; 95: 1215—1220.
40. *Уоткинс П.Дж.* Сахарный диабет. М.: Бином 2006: 46.
41. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск М 2013.
42. *Дедов И.И.* (ред.) Осложнения сахарного диабета. М: Медицина 1995.


Поступила 24.11.2013