

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV652792>

Ишемическая макулопатия при препролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Эпидемиология, клиника и диагностика

Т.Р. Огнева^{1,2}, С.Н. Тульцева¹, Ф.Е. Шадричев^{1,2}, Е.А. Патрина¹¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;² Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Одна из ведущих причин снижения центрального зрения у пациентов с диабетической ретинопатией — ишемическая макулопатия, частота встречаемости которой при диабетической ретинопатии колеблется в зависимости от стадии заболевания от 20 до 77 % по данным флуоресцентной ангиографии. Более точная диагностика ишемической макулопатии возможна с помощью методики оптической когерентной томографии (ОКТ) с функцией ангиографии (ОКТА).

Цель — с помощью метода ОКТА изучить распространённость и выраженность ишемической макулопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, имеющих препролиферативную стадию диабетической ретинопатии.

Материалы и методы. В исследование включено 43 пациента (72 глаза) с диабетической ретинопатией 47-го и 53-го уровня, согласно критериям ETDRS. Критерием исключения было наличие диабетического макулярного отёка с вовлечением центра макулы. Согласно оценке уровня ишемической макулопатии по классификации ETDRS, пациенты были разделены на 3 группы. Каждому проводили стандартное офтальмологическое обследование, ОКТ с определением толщины центральной зоны сетчатки в области макулы и ОКТА с целью оценки состояния фовеолярной аваскулярной зоны.

Результаты. Уровень 1 ишемической макулопатии был выявлен у 23 пациентов — группа 1 (33 глаза), уровень 2 — у 23 пациентов (27 глаз) — группа 2, уровень 3 — у 8 пациентов (12 глаз) — группа 3. Статистически достоверная разница с использованием программы IBM SPSS Statistics 27-й версии выявлена между показателями площади фовеолярной аваскулярной зоны групп 1 и 2 — 0,18 мм² против 0,32 мм² ($p < 0,001$) и между группами 1 и 3 — 0,18 мм² против 0,98 мм² ($p < 0,001$), а также между группами 2 и 3 — 0,32 мм² против 0,98 мм² ($p < 0,008$). В группе 3 выявлены отрицательные корреляции между максимально скорректированной остротой зрения и длиной окружности фовеолярной аваскулярной зоны ($r = -0,906$, $p = 0,02$), её площадью ($r = -0,748$, $p = 0,033$) и индексом циркулярности ($r = -0,569$, $p = 0,141$), в других группах такой статистически достоверной разницы не было.

Заключение. У пациентов с диабетической ретинопатией 47-го и 53-го уровня в 100 % случаев наблюдается ишемическая макулопатия. В 83,4 % случаев выявляется ишемическая макулопатия 2-го уровня и в 16,6 % — 3-го уровня. Ишемическая макулопатия 1–2-го уровня не оказывает значимого влияния на максимально скорректированную остроту зрения, 3-й уровень является клинически значимым, так как изменение параметров, характеризующих фовеолярную аваскулярную зону, и в первую очередь увеличение её длины окружности выше 500 мкм, ассоциировано со снижением максимально скорректированной остроты зрения.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; сосудистые заболевания сетчатки; диабетический макулярный отек; ишемическая макулопатия; оптическая когерентная томография с функцией ангиографии; ОКТА.

Как цитировать

Огнева Т.Р., Тульцева С.Н., Шадричев Ф.Е., Патрина Е.А. Ишемическая макулопатия при препролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Эпидемиология, клиника и диагностика // Офтальмологические ведомости. 2025. Т. 18. № 1. С. 45–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV652792>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV652792>

Ischemic maculopathy at the preproliferative stage of diabetic retinopathy: epidemiology, clinical picture and diagnosis

Tatyana R. Ogneva^{1,2}, Svetlana N. Tultseva¹, Fedor E. Shadrichev^{1,2}, Ekaterina A. Patrina¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Clinical Diagnostic Medical Center 1, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the leading causes of central vision loss in patients with diabetic retinopathy is ischemic maculopathy, the incidence of which in diabetic retinopathy varies depending on the stage of the disease from 20 to 77% according to fluorescein angiography results. More accurate diagnosis of ischemic maculopathy is possible using the technique of optical coherence tomography angiography (OCTA).

AIM: To study the prevalence and severity of ischemic maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 with preproliferative stage of diabetic retinopathy using OCTA.

MATERIALS AND METHODS: 43 patients (72 eyes) of diabetic retinopathy levels 47 and 53, according to ETDRS criteria, were included in the study. The exclusion criterion was the presence of diabetic macular edema with involvement of the center of the macula. Patients were divided into 3 groups according to the ETDRS classification of ischemic maculopathy grade. Each of them was subject to standard ophthalmologic examination, OCT with determination with determination of central retinal thickness in macula zone and OCTA to evaluate the status of the foveolar avascular zone.

RESULTS: Ischemic maculopathy level 1 was detected in 23 patients — group 1 (33 eyes), level 2 was detected in 23 patients (27 eyes) — group 2, and level 3 — in 8 patients (12 eyes) — group 3. A statistically significant difference using “IBM SPSS Statistics” version 27 was found between the foveolar avascular zone area scores of groups 1 and 2 — 0.18 mm² versus 0.32 mm² ($p < 0.001$) and between groups 1 and 3 — 0.18 mm² versus 0.98 mm² ($p < 0.001$), and between groups 2 and 3 — 0.32 mm² versus 0.98 mm² ($p < 0.008$). In group 3, negative correlations were found between best-corrected visual acuity and foveolar avascular zone circumference length ($r = -0.906$, $p = 0.02$), foveolar avascular zone ($r = -0.748$, $p = 0.033$) and circularity index ($r = -0.569$, $p = 0.141$), while no such statistically significant difference was found in the other groups.

CONCLUSIONS: In patients with diabetic retinopathy levels 47 and 53, ischemic maculopathy is revealed in 100% of cases. In 83.4% of cases, level 2 of the ischemic maculopathy is detected, and in 16.6% — level 3. Ischemic maculopathy of levels 1 and 2 has no significant effect on best-corrected visual acuity. Level 3 is clinically significant, as the change of parameters characterizing foveolar avascular zone, and first of all the increase of foveolar avascular zone circumference length above 500 μm, is associated with a decrease in best-corrected visual acuity.

Keywords: diabetic retinopathy; retinal vascular disease; diabetic macular edema; ischemic maculopathy; optical coherence tomography angiography; OCTA.

To cite this article

Ogneva T.R., Tultseva S.N., Shadrichev F.E., Patrina E.A. Ischemic maculopathy at the preproliferative stage of diabetic retinopathy: epidemiology, clinical picture and diagnosis. *Ophthalmology Reports*. 2025;18(1):45–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV652792>

Received: 02.02.2025

Accepted: 09.02.2025

Published online: 31.03.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. СД — одна из главных социальных и экономических проблем как населения, так и практического здравоохранения во всем мире. Распространённость СД оценивается в 9 %, при этом сам СД и его осложнения являются причиной приблизительно 1,5 млн смертей в год [1]. К 2030 г. СД, по прогнозам, станет 7-й ведущей причиной смерти во всём мире [2]. По данным регистра на 02.02.2025, общая численность пациентов с СД в 84 регионах России составила 5 482 678 человек. При этом распространённость СД 1-го типа в 2024 г. в России в среднем составила 194,2 на 100 тыс. населения, СД 2-го типа — 3211,1 на 100 тыс. населения*.

Основными осложнениями СД являются микросудистые изменения, увеличивающие риск развития инсультов, инфарктов, тромбозов сосудов нижних конечностей [3]. Классический маркер тяжести диабет-ассоциированной микроангиопатии — диабетическая ретинопатия (ДР) [4]. Согласно описанию стадийности патологических изменений, происходящих в сетчатке при СД, описанной Всемирной организацией здравоохранения, первое место занимает поражение капилляров сетчатки [5]. Окклюзия капилляров запускает весь остальной механизм развития ДР, заканчивающийся вазопролиферативными процессами и безвозвратной потерей зрительных функций глаза. Прогноз зрительных функций зависит от ряда характеристик капиллярной неперфузии: локализации, начальной площади и скорости увеличения площади [6, 7]. На сегодняшний день разделяют четыре типа капиллярной неперфузии при ДР: периферический, среднепериферический, центральный и генерализованный. Доказано, что при периферическом типе ишемии скорость увеличения неперфузируемой области наиболее высокая, далее в порядке возрастания идут среднепериферический, центральный и генерализованный типы. При локализации ишемии на средней периферии и в центральной части глазного дна риски перехода в генерализованную форму наиболее вероятны. В связи с этим выявление макулярной и перифовеолярной ишемии при ранних симптомах ДР может служить маркером тяжести течения самой ДР, что с клинической точки зрения очень важно [8].

* ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/#content> (дата обращения: 02.02.2025).

Патогенез развития окклюзии капилляров сетчатки продолжает изучаться. Считается, что общая гипергликемия приводит к повышению уровня глюкозы в сетчатке, вызывая небольшое повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), затем повышается экспрессия молекул межклеточной адгезии, в первую очередь ICAM-1 [9]. Далее создаётся «пермиссивное состояние», формирующее «порочный круг». Повышенный уровень ICAM-1 увеличивает скорость связывания активированных лейкоцитов с эндотелиальными клетками капилляров, что часто приводит к гибели эндотелиоцита. Потеря эндотелиальных клеток с течением времени истощает репликативную способность эндотелия и приводит к окклюзии капилляра. В этой области формируются участки гипоксии ткани, индуцирующие дальнейшую уже усиленную экспрессию VEGF.

Связь случайной окклюзии одного капилляра сетчатки с увеличением площади зоны неперфузии достаточно велика. Процесс продолжается до тех пор, пока не дойдёт до участка с высокой оксигенацией, как правило граничащей с большой ретинальной артериолой или венолой [10].

Наиболее информативными методами диагностики ишемии сетчатки считаются флуоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна и оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТА). Широкопольная или многопольная ФАГ позволяет не только выявить, но и измерить зоны неперфузии на периферии. При диагностике макулярной ишемии возникает ряд трудностей. Во-первых, при ФАГ исключена возможность оценки отдельных капиллярных сплетений, в связи с чем в раннем периоде макулярная ишемия может быть не определена. Во-вторых, выраженная гиперфлуоресценция, связанная с быстрым ликеджем красителя, затрудняет оценку границ зоны неперфузии и степени сохранности непрерывности парафовеолярного капиллярного кольца. При этом согласно протоколу исследовательской группы по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) с помощью ФАГ выделяют 8 уровней ишемической макулопатии (ИМ). Разделение происходит благодаря оценке трёх главных критериев: степени выраженности утраты перифовеолярных капилляров, увеличения длины окружности аваскулярной зоны и выраженности нарушения целостности фовеолярного капиллярного кольца [11].

В настоящее время изучаются критерии оценки ИМ методом ОКТА. Считается, что этот метод имеет ряд преимуществ при оценке капиллярной перфузии именно в области заднего полюса. Основным является то, что есть возможность оценки каждого капиллярного сплетения отдельно, можно объективно оценить как плотность перфузии, так и плотность сосудов. Параметры, характеризующие фовеолярную аваскулярную зону (ФАЗ), такие как площадь, длина окружности и индекс циркулярности

этой зоны, в совокупности дают точное представление о состоянии макулярной перфузии. Как и у ФАГ, у метода ОКТА есть свои недостатки. К ним относят артефакты, связанные с «микросаккадами» и децентрацией, а также так называемые теневые артефакты, приводящие к неправильной оценке данных. В связи с этим при проведении исследовательских работ требуется «ручная коррекция» полученных результатов для исключения искажения данных [12]. Несмотря на это считается, что метод ОКТА в сравнении с ФАГ является более точным методом диагностики ИМ на сегодняшний день [13]. Кроме этого, выявлены связи между ОКТА-характеристиками зоны ФАЗ и перифовеолярной зоны с выраженностью снижения остроты зрения у пациентов с ДР [14], с наличием зон ишемии на периферии [15] и значимостью этих показателей при выборе тактики ведения и лечения этих пациентов. Так, изучение влияния на ИМ анти-VEGF-препаратов и препаратов с противовоспалительной активностью, в том числе влияющих на уровень Ang-2, демонстрируют неплохие перспективы, «переводящие» ИМ из неконтролируемого процесса в «новую терапевтическую мишень» [16].

Следует отметить, что исследований, направленных на изучение частоты встречаемости ИМ на разных стадиях ДР, клиническую значимость, скорость её прогрессирования с использованием метода ОКТА на сегодняшний день мало. Результаты имеющихся публикаций в основном основаны на данных ФАГ, что позволяет думать только об ориентировочных цифрах. По этим данным частота встречаемости ИМ при ДР колеблется в зависимости от стадии заболевания от 20 до 77 %. Наиболее часто ИМ выявляется в препролиферативную стадию — 59,7 % и пролиферативную — 77,2 % [17].

Отсутствие единого консенсуса в отношении диагностики и лечения ИМ при ДР, а также объективных методов оценки этого состояния свидетельствует об актуальности исследований, направленных на изучение её встречаемости и основных факторов риска прогрессирования [18].

Цель исследования — с помощью метода ОКТА изучить распространённость и выраженность ИМ у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, имеющих препролиферативную стадию диабетической ретинопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Регионального эндокринологического центра Городского консультативно-диагностического центра № 1 и кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова обследовано и включено в исследование 43 пациента (72 глаза) 56,2 (25; 79) года: 20 мужчин (34 глаз) и 23 женщины (38 глаз), с СД 1-го и 2-го типа, имеющих диагноз «препролиферативная диабетическая ретинопатия».

Критерии включения в исследование: СД 1-го и 2-го типов, возраст старше 18 лет, уровень ППДР (препролиферативная ДР), включающий наличие хотя бы одного из трёх признаков: умеренные интратинальные микрососудистые аномалии хотя бы в одном квадранте, венозные аномалии в двух и более квадрантах, множественные ретинальные геморрагии в четырёх квадрантах глазного дна [19]. Все пациенты, включённые в исследование, соответствовали 47-му и 53-му уровням ДР, согласно критериям ETDRS [11], степень рефракции со сферическим эквивалентом менее 5 диоптрий, подписали информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: наличие диабетического макулярного отёка, затрагивающего центр макулы исследуемого глаза, катаракта или другие заболевания глаз, которые могут повлиять на результаты исследования глазного дна или силу сигнала ОКТ/ОКТА, другие заболевания сосудов сетчатки или любые заболевания глаз, которые могут повлиять на статус ретинопатии, любая операция на глазах, в том числе лазерная, и интравитреальные инъекции препаратов в течение 6 мес., HbA1c >12 % при измерении перед исследованием.

В соответствии критериям включения и исключения в исследование могли включать оба глаза пациента.

Офтальмологическое обследование включало исследование максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ). Всем пациентам выполняли структурную ОКТ с определением центральной толщины сетчатки, для выявления клинически значимого макулярного отёка, критерием исключения.

ОКТА макулярной зоны (МЗ) и перипапиллярной области выполняли на ангиографе Cirrus Zeiss 5000 AngioPlex (Zeiss) SD-OCTA с использованием протоколов $3 \times 3 \text{ мм}^2$ и $6 \times 6 \text{ мм}^2$ с целью оценки плотности капиллярной перфузии, плотности сосудов поверхностного капиллярного сплетения и состояния ФАЗ: выраженность нарушений целостности фовеолярного капиллярного кольца, длина окружности, площадь ФАЗ, показатель индекса циркулярности ФАЗ. Все полученные с помощью OCTA изображения были дополнительно рассмотрены для оценки качества. Критериями качества измерений были хорошо сфокусированные капиллярные сети, отсутствие обрезанных сканов, дублирования сосудов и наличие артефактов. При децентрации и невозможности автоматической оценки ФАЗ проводили обработку сканов в ручном режиме.

Отдельной группе пациентов, в план лечения которых входило выполнение панретинальной лазерной коагуляции сетчатки в зоне отсутствия капиллярной перфузии на периферии глазного дна, выполняли многопольную ФАГ (HRA Spectralis Cirrus photo 800).

Дополнительно оценивали уровень гликированного гемоглобина HbA1c.

Статистический анализ данных проводили с использованием IBM SPSS Statistics 27-й версии. Исследуемые

группы пациентов были однородными по составу, что подтвердилось использованием рангового коэффициента Краскела–Уоллиса. Оценку значимости различий между несвязанными выборками пациентов с разными уровнями ИМ проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляции как между значениями внутри групп, так и между всеми значениями, выявляли с использованием рангового коэффициента корреляций Пирсона. По количественным показателям представлены медианы, минимальное и максимальное значения (мин.; макс.).

Для оценки выраженности ИМ использовали классификацию по протоколу ETDRS (Grading of diabetic macular ischemia according to ETDRS Report No. 11) [11]. В связи с общностью критериев оценки ИМ эта классификация адаптирована и в ряде случаев используется и при ОКТА [20]. При этом параметр «утрата капилляров» заменён параметрами «плотность сосудов» и «плотность перфузии», остальные характеристики соответствуют первоисточнику.

Согласно классификации оценки уровня ИМ при ДР, все пациенты, включённые в исследование, были разделены на группы: группа 1 — уровень 1, 2 ИМ, группа 2 — уровень 2, группа 3 — уровень 3 и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования выявлено, что во всей выборке обследуемых пациентов плотность капиллярной перфузии в МЗ составляет 17,8 % (3,8; 29,3), плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении в МЗ — 9,7 % (2,5; 18,5), площадь ФАЗ — 0,36 мм² (0,05; 2,1), длина окружности ФАЗ — 2,59 мм (0,19; 7,14), индекс циркулярности ФАЗ — 0,58 (0,31; 0,82), МКОЗ — 0,69 (0,1; 1,0). Уровень гликированного гемоглобина составил 8,3 % (5,3; 11,2). Первый уровень ИМ был выявлен в группе 1 у 23 пациентов (33 глаза), уровень 2 в группе 2 — у 23 пациентов (27 глаз) (рис. 1), уровень 3 имели 8 пациентов (12 глаз) из группы 3 (рис. 2).

В группе 1 плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении МЗ составляла 11,1 % (2,6; 17,5), а плотность капиллярной перфузии в поверхностном капиллярном сплетении в МЗ — 20,9 % (5,8; 29,3), площадь ФАЗ — 0,18 мм² (0,05; 0,28), длина окружности ФАЗ — 1,96 мм (0,82; 2,72), индекс циркулярности ФАЗ — 0,59 (0,32; 0,76), МКОЗ — 0,64 (0,1; 1,0). В группе 2 плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении МЗ составляла 8,64 % (2,9; 12,7), плотность капиллярной перфузии — 15,9 % (5,2; 24,2), площадь ФАЗ — 0,32 мм² (0,29; 0,52),

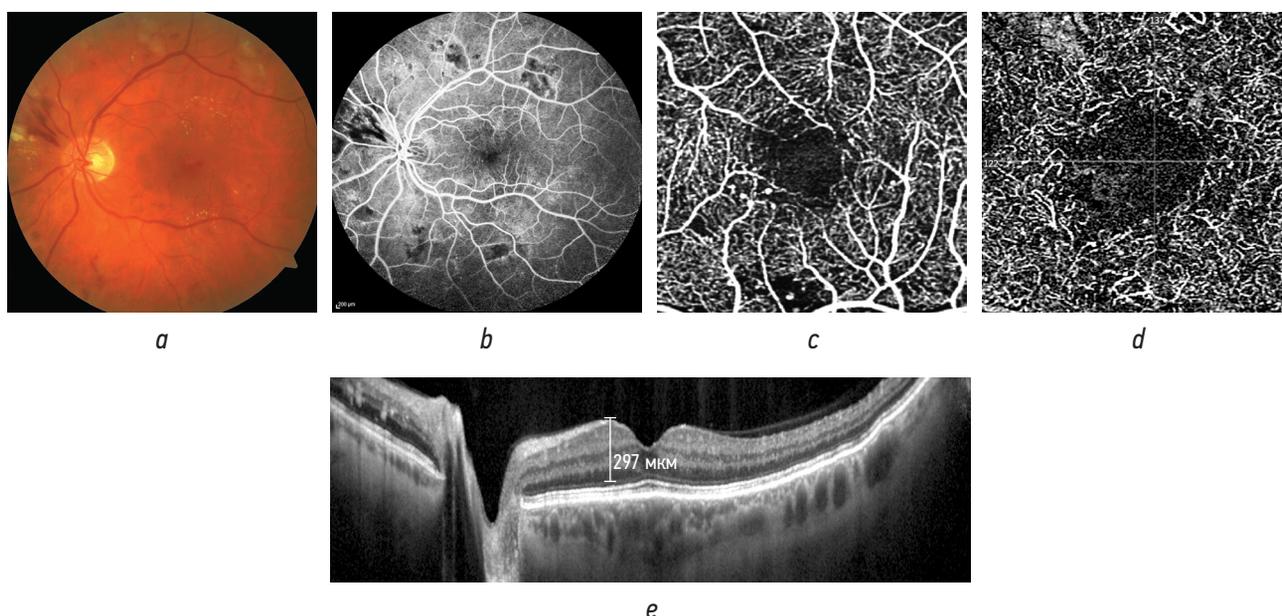


Рис. 1. Пациентка, 62 года, сахарный диабет 2-го типа, левый глаз, препролиферативная стадия диабетической ретинопатии, ишемическая макулопатия 2-го уровня: *a* — фотография глазного дна; *b* — данные флуоресцентной ангиографии; *c* — данные оптической когерентной томографии-ангиографии 3×3 мм², поверхностное капиллярное сплетение (плотность перфузии 12,9 %, площадь фовеолярной аваскулярной зоны 0,68 мм², длина её окружности 3,73 мм, показатель индекса циркулярности 0,42; *d* — данные оптической когерентной томографии-ангиографии 3×3 мм², глубокое капиллярное сплетение; *e* — данные оптической когерентной томографии глазного дна, толщина сетчатки в макулярной зоне 297 мкм, максимальная корригированная острота зрения 0,9

Fig. 1. Patient, 62 years old, diabetes mellitus type 2, left eye preproliferative stage of diabetic retinopathy, level 2 ischemic maculopathy: *a*, fundus photography; *b*, fluorescein angiography data; *c*, OCTA data 3×3 mm², superficial capillary plexus (perfusion density 12.9%, foveolar avascular zone area 0.68 mm², foveolar avascular zone circumference length 3.73 mm, circularity index 0.42; *d*, OCTA data 3×3 mm², deep capillary plexus; *e*, fundus OCT data, retinal thickness in the macular area 297 μm, best corrected visual acuity 0,9

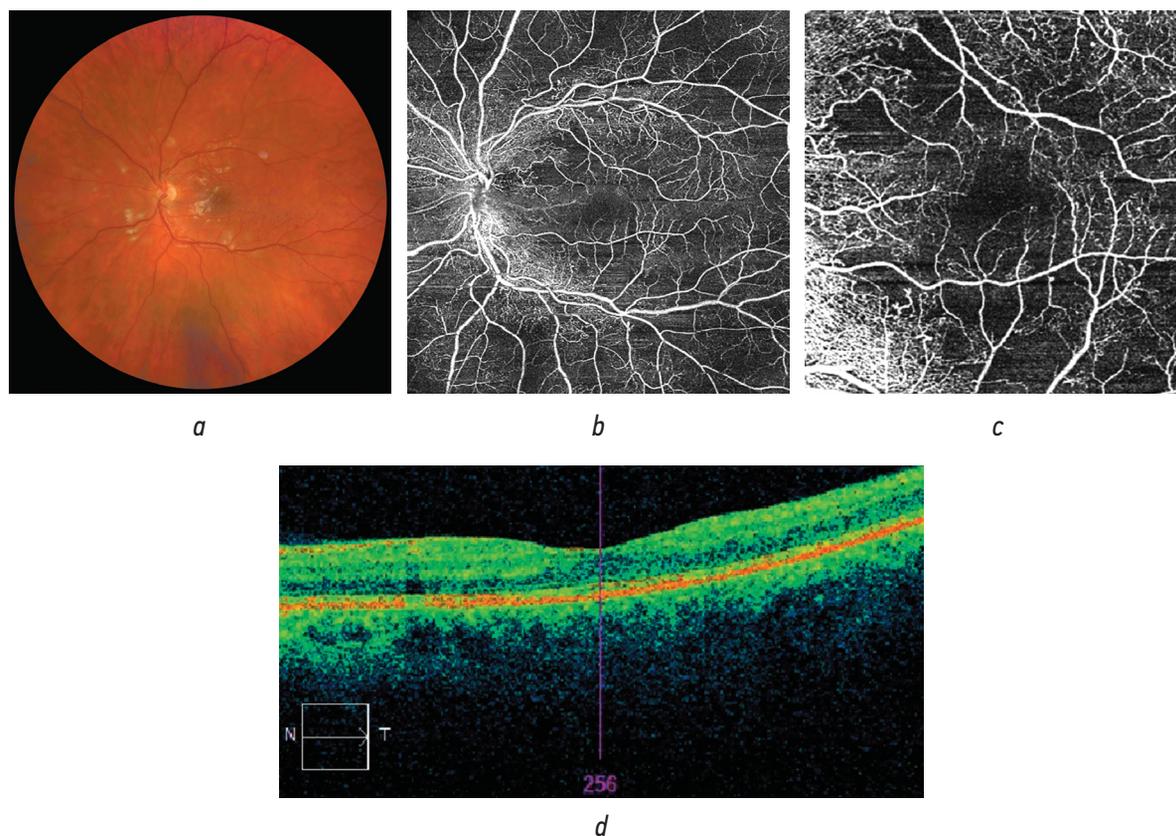


Рис. 2. Пациентка, 25 лет, сахарный диабет 1-го типа, левый глаз, препролиферативная стадия диабетической ретинопатии (47-й уровень), ишемическая макулопатия 3-го уровня: *a* — фотография глазного дна; *b* — данные оптической когерентной томографии-ангиографии 8×8 мм²; *c* — данные оптической когерентной томографии-ангиографии 6×6 мм², поверхностное капиллярное сплетение (плотность перфузии 7,3 %, площадь фовеолярной аваскулярной зоны 1,97 мм², длина окружности фовеолярной аваскулярной зоны 6,49 мм, показатель индекса циркулярности 0,59; *d* — данные оптической когерентной томографии макулярной зоны, толщина сетчатки в макулярной зоне 256 мкм, максимальная корригированная острота зрения 0,5

Fig. 2. Patient, 25 years old, diabetes mellitus type 1, left eye preproliferative stage of diabetic retinopathy (level 47), level 3 ischemic maculopathy: *a*, fundus photography; *b*, OCTA data 8×8 mm²; *c*, OCTA data 6×6 mm², superficial capillary plexus (perfusion density 7.3%, foveolar avascular zone area 1.97 mm², foveolar avascular zone circumference length 6.49 mm, circularity index 0.59; *d*, OCT data of macular zone, retinal thickness in the macular area 236 μm, best corrected visual acuity 0.5

длина окружности ФАЗ — 2,63 (2,13; 3,19) мм, индекс циркулярности ФАЗ — 0,56 (0,38; 0,77), МКОЗ — 0,7 (0,1; 1,0). В группе 3 плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении МЗ составляла 8,4 % (2,5; 18,5), плотность капиллярной перфузии — 14,3 % (3,8; 25,2), площадь ФАЗ — 0,98 мм² (0,59; 2,1), длина окружности ФАЗ — 5,74 мм (5,1; 7,14), индекс циркулярности ФАЗ — 0,56 (0,45; 0,64), МКОЗ — 0,543 (0,3; 0,5).

Статистически достоверная разница была выявлена между показателями плотности перфузии в поверхностном капиллярном сплетении в МЗ между группой 1 и 2 — 20,9 % против 15,9 % ($p < 0,001$) и группами 1 и 3 — 20,9 % против 14,3 % ($p = 0,023$) (рис. 3). Разница между плотностью сосудов в поверхностном капиллярном сплетении была достоверной между группой 1 и 2 — 11,1 % против 8,64 % ($p = 0,004$) и недостоверной между группами 1 и 3 — 11,1 % против 8,4 % ($p = 0,158$) и группами 2

и 3 — 8,64 % против 8,4 % ($p = 1,0$) (рис. 4). Достоверные различия наблюдались между площадью ФАЗ групп 1 и 2 — 0,18 мм² против 0,32 мм² ($p < 0,001$) и между группами 1 и 3 — 0,18 мм² против 0,98 мм² ($p < 0,001$), а также между группами 2 и 3 — 0,32 мм² против 0,98 мм² ($p < 0,008$). Достоверная разница в длине окружности ФАЗ была отмечена между группами 1 и 2 — 1,96 мм против 2,63 мм ($p < 0,001$), группами 1 и 3 — 1,96 мм против 5,74 мм ($p < 0,001$) и между группами 2 и 3 — 2,63 мм против 5,74 мм ($p = 0,008$).

В группе 1 определена статистически достоверная положительная корреляция между площадью зоны ФАЗ и плотностью сосудов в поверхностном капиллярном сплетении ($r = 0,487$, $p = 0,006$). Выявлены также положительные корреляции между МКОЗ и длиной окружности ФАЗ ($r = 0,209$, $p = 0,296$) и между МКОЗ и индексом циркулярности ФАЗ ($r = 0,115$, $p = 0,567$), однако обе связи были статистически незначимые.

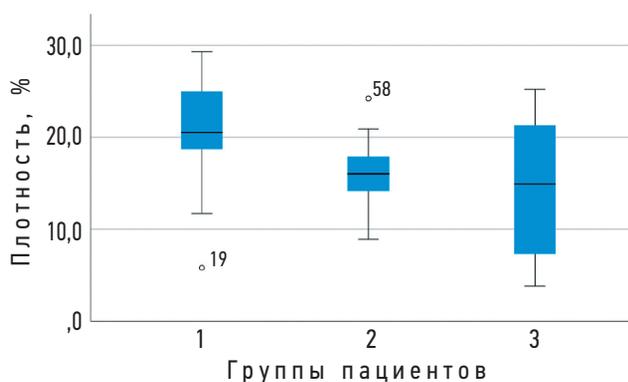


Рис. 3. График распределения показателя плотности перфузии в поверхностном капиллярном сплетении макулярной зоны пациентов с разным уровнем ишемической макулопатии. Статистическая разница получена между группой 1 и 2 ($p < 0,001$) и группой 1 и 3 ($p = 0,023$)

Fig. 3. Distribution graph of perfusion density index in the superficial capillary plexus of the macular area in patients with different levels of ischemic maculopathy. Statistical difference was obtained between groups 1 and 2 ($p < 0.001$), and groups 1 and 3 ($p = 0.023$)

В группе 2 определены статистически достоверная положительная корреляция между МКОЗ и плотностью капиллярной перфузии ($r = 0,675$, $p < 0,001$) и плотностью сосудов в поверхностном капиллярном сплетении ($r = 0,654$, $p < 0,001$). Корреляции между МКОЗ и площадью ФАЗ ($r = -0,196$, $p = 0,359$) и МКОЗ и длиной окружности ФАЗ ($r = 0,134$, $p = 0,635$) являлись статистически незначимыми. Корреляция между МКОЗ и индексом циркулярности ФАЗ ($r = 0,364$, $p = 0,182$) также не достигала статистической значимости.

В группе 3 достоверных корреляций между МКОЗ и плотностью сосудов в поверхностном капиллярном сплетении ($r = -0,559$, $p = 0,149$), МКОЗ и плотностью капиллярной перфузии ($r = -0,361$, $p = 0,38$) не обнаружено. Все параметры ФАЗ оказались взаимозависимыми. Между площадью ФАЗ и длиной окружности ФАЗ была выявлена статистически достоверная сильная положительная корреляция ($r = 0,940$, $p < 0,001$) и между индексом циркулярности и длиной окружности ФАЗ сильная корреляция ($r = 0,840$, $p = 0,009$). При этом выявлены отрицательные корреляции между МКОЗ и длиной окружности ФАЗ ($r = -0,906$, $p = 0,02$), между МКОЗ и площадью ФАЗ ($r = -0,748$, $p = 0,033$) и между МКОЗ и индексом циркулярности ($r = -0,569$, $p = 0,141$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее опубликованных данных встречаемость ИМ у пациентов с препролиферативной ДР составляла 59,7 % [17], что значительно отличается от представленных в данном исследовании результатов, свидетельствующих о наличии ИМ в 100 % случаев. Наиболее вероятная причина этого расхождения состоит в выборе метода диагностики ИМ.

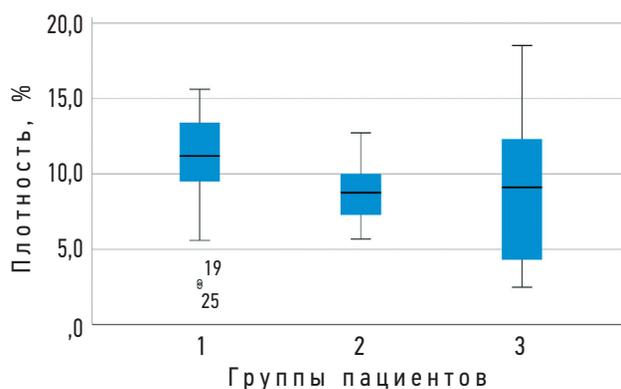


Рис. 4. График распределения показателя плотности сосудов в поверхностном капиллярном сплетении макулярной зоны пациентов с разным уровнем ишемической макулопатии. Статистическая разница получена между группой 1 и 2 ($p = 0,004$). Между группой 1 и 3 разница незначительна ($p = 0,158$)

Fig. 4. Distribution graph of the vascular density index in the superficial capillary plexus of the macular area in patients with different levels of ischemic maculopathy. Statistical difference was obtained between groups 1 and 2 ($p = 0.004$). Between groups 1 and 3, the difference is not significant ($p = 0.158$)

В связи с отсутствием ликеджа красителя при выполнении ОКТА можно более достоверно определить ранние проявления ИМ, соответствующие 1–2-му уровню. В пользу этого предположения свидетельствует то, что ИМ 1–2-го уровней методом ОКТА была выявлена в подавляющем большинстве случаев, (83,4 % пациентов) и лишь у 16,6 % пациентов с препролиферативной стадией ДР имелась ИМ 3-го уровня.

Параметры ФАЗ, полученные при обследовании пациентов с ДР 47-го и 53-го уровней по ETDRS сравнивать с данными зарубежных исследований затруднительно, так как в них чаще всего пациенты с 43, 47 и 53-м уровнями объединены в единую группу наблюдения. В связи с этим в нашем исследовании имеются значимые отличия в сторону увеличения этих параметров.

Так, в исследовании RICHARD, включавшем обследование 60 пациентов с ДР (уровни 43, 47, 53), завершившимся в 2024 г., средний показатель площади ФАЗ составил $0,28 \pm 0,11$ мм², длина окружности ФАЗ $2,21 \pm 0,5$ мм, а показатель индекса циркулярности $0,7 \pm 0,07$, что значительно меньше представленных выше результатов. Выделение групп с уровнями 47 и 53 в отдельные группы привело к изменениям этих показателей до $0,31 \pm 0,14$, $0,25 \pm 0,13$ и $2,36 \pm 0,67$ мм² и $2,09 \pm 0,62$, $0,69 \pm 0,1$ и $0,68 \pm 0,11$ мм² соответственно, что уже практически совпадает с представленными данными [14].

Представляется важным, что при препролиферативной стадии ДР МКОЗ остаётся достаточно высокой и составляет в среднем 0,69, при этом в группе с 3-м уровнем ИМ — 0,54. Выявленные корреляции с достоверным уровнем значимости между МКОЗ, плотностью сосудов и плотностью перфузии в поверхностном капиллярном сплетении в МЗ при ИМ 2-го уровня и отсутствие явной

связи с параметрами ФАЗ свидетельствуют о том, что ИМ 1–2 уровня является клинически незначимой, а уменьшение плотности сосудов и перфузии в перифовеолярной зоне свидетельствует о возрастающем риске увеличения её площади с возможным влиянием на МКОЗ в дальнейшем. При ИМ 3-го уровня наоборот теряется достоверная связь МКОЗ с уровнем перфузии и плотностью сосудов поверхностного капиллярного сплетения МЗ, но выявляются сильные отрицательные корреляции со всеми параметрами, характеризующими зону ФАЗ, что уже явно свидетельствует о клинической значимости ИМ. То есть длина окружности ФАЗ, превышающая 5,0 мм в сочетании с нарушением целостности перифовеолярного капиллярного кольца более чем на 1/2 можно считать ОКТА-маркерами клинически значимой ИМ.

Выявление гипоперфузии в МЗ при препролиферативной ДР очень важно, однако следует помнить, что вслед за этими изменениями, по мнению ряда исследователей, следует фаза гиперперфузии, связанная с формированием интравитреальных микрососудистых аномалий и микроаневризм [5]. Считается, что формирование микроаневризм в парафовеолярной области является индикатором развития и прогрессирования ИМ, структурных нарушений сосудистой стенки капилляров и прекапилляров.

Динамическое наблюдение с выполнением ОКТА МЗ пациентам с препролиферативной стадией ДР, особенно с уровнями 47 и 53, соответствующих «выраженной» и «тяжёлой» стадии непролиферативной ДР по ETDRS, возможно станут показанием к выполнению панретинальной лазерной коагуляции сетчатки в зоне неперфузии на периферии глазного дна или интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, имеющих возможность стабилизировать сосудистую стенку капилляров и прекапилляров, будет эффективным методом сдерживания развития ИМ при ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ДР уровнями 47 и 53 в 100 % случаев наблюдается ИМ. В 83,4 % случаев выявляется ИМ 2-го уровня и в 16,6 % — 3-го уровня.

ИМ 1–2-го уровня не оказывает значимого влияния на МКОЗ.

ИМ 3-го уровня является клинически значимой, так как изменение параметров, характеризующих ФАЗ, и в первую очередь увеличение длины окружности ФАЗ выше 5,0 мм, ассоциировано со снижением МКОЗ.

Использование современных методов диагностики, в частности ОКТ и ОКТА позволяют контролировать переход от стадии гипоперфузии, связанной с окклюзией капилляров и гиперперфузии, связанной с формированием интравитреальных микрососудистых аномалий и микроаневризм, свидетельствующих об увеличении тяжести ИМ и ДР в целом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Т.Р. Огнева — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; С.Н. Тульцева — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации, написание текста; Ф.Е. Шадричев — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование; Е.А. Патрина — сбор, анализ и обработка материала.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этический комитет. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» 23.10.2023 (№ 4).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: T.R. Ogneva, substantial contribution to the concept and design of the paper, collection, analysis and processing of material, statistical processing of data, writing, editing; S.N. Tultseva, substantial contribution to the conception and design of the work, editing, final approval of the version to be published writing of the text; F.E. Shadrachev, substantial contribution to the conception and design of the work, writing, editing; E.A. Patrina, collection, analysis and processing of material.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Committee. The study protocol was approved by the local ethical committee of the Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (No. 4 dated 2023 Oct. 23).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35, N S1. P. S64–S71. doi: 10.2337/dc12-s064
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med*. 2006. Vol. 3, N 11. ID e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
3. Mazzone T., Chait A., Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies // *Lancet*. 2008. Vol. 371, N 9626. P. 1800–1809. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60768-0
4. Curtis T.M., Gardiner T.A., Stitt A.W. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? // *Eye (Lond)*. 2009. Vol. 23, N 7. P. 1496–1508. doi: 10.1038/eye.2009.108
5. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med*. 1998. Vol. 15, N 7. P. 539–553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S
6. Marques I.P., Kubach S., Santos T., et al. Optical coherence tomography angiography metrics monitor severity progression of diabetic retinopathy-3-year longitudinal study // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 11. ID 2296. doi: 10.3390/jcm10112296
7. Cunha-Vaz J. A central role for ischemia and OCTA metrics to follow DR progression // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 9. ID 1821. doi: 10.3390/jcm10091821
8. Niki T., Muraoka K., Shimizu K. Distribution of capillary nonperfusion in early-stage diabetic retinopathy // *Ophthalmology*. 1984. Vol. 91, N 12. P. 1431–1439. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34126-4
9. Barouch F.C., Miyamoto K., Allport J.R., et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000. Vol. 41, N 5. P. 1153–1158.
10. Fu X., Gens J.S., Glazier J.A., et al. Progression of diabetic capillary occlusion: A model // *PLoS Comput Biol*. 2016. Vol. 12, N 6. ID e1004932. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004932
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11 // *Ophthalmology*. 1991. Vol. 98, N 5. P. 807–822. doi: 10.1016/S0161-6420(13)38013-0
12. Wijesingha N., Tsai W.-S., Keskin A.M., et al. Optical coherence tomography angiography as a diagnostic tool for diabetic retinopathy // *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol. 14, N 3. ID 326. doi: 10.3390/diagnostics14030326
13. Moussa M., Leila M., Bessa A.S., et al. Grading of macular perfusion in retinal vein occlusion using en-face swept-source optical coherence tomography angiography: a retrospective observational case series // *BMC Ophthalmol*. 2019. Vol. 19, N 1. ID 127. doi: 10.1186/s12886-019-1134-x
14. Marques I.P., Reste-Ferreira D., Santos T., et al. Progression of capillary hypoperfusion in advanced stages of nonproliferative diabetic retinopathy: 6-month analysis of RICHARD study // *Ophthalmol Sci*. 2025. Vol. 5, N 2. ID 100632. doi: 10.1016/j.xops.2024.100632
15. Sim D.A., Keane P.A., Rajendram R., et al. Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography // *Am J Ophthalmol*. 2014. Vol. 158, N 1. P. 144–153.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.009
16. Cheung C.M.G., Fawzi A., Teo K.Y.C., et al. Diabetic macular ischemia — a new therapeutic target? // *Progr Retin Eye Res*. 2022. Vol. 89. ID 101033. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101033
17. Sim D.A., Keane P.A., Zarranz-Ventura J., et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013. Vol. 54, N 3. P. 2353–2360. doi: 10.1167/iovs.12-11103
18. Cheung C.M.G., Pearce E., Fenner B., et al. Looking ahead: Visual and anatomical endpoints in future trials of diabetic macular ischemia // *Ophthalmologica*. 2021. Vol. 244, N 5. P. 451–464. doi: 10.1159/000515406
19. Porta M., Kohner E.M. Screening for diabetic retinopathy in Europe // *Diabet Med*. 1991. Vol. 8, N 3. P. 197–198. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01571.x
20. De Barros Garcia J.M.B., Toledo Lima T., Nogueira Louzada R., et al. Diabetic macular ischemia diagnosis: comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography // *J Ophthalmol*. 2016. Vol. 2016, N 1. ID 3989310. doi: 10.1155/2016/3989310

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(S1):S64–S71. doi: 10.2337/dc12-s064
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
3. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371(9626):1800–1809. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60768-0
4. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? *Eye (Lond)*. 2009;23(7):1496–1508. doi: 10.1038/eye.2009.108
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539–553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S
6. Marques IP, Kubach S, Santos T, et al. Optical coherence tomography angiography metrics monitor severity progression of diabetic retinopathy-3-year longitudinal study. *J Clin Med*. 2021;10(11):2296. doi: 10.3390/jcm10112296
7. Cunha-Vaz J. A central role for ischemia and OCTA metrics to follow DR progression. *J Clin Med*. 2021;10(9):1821. doi: 10.3390/jcm10091821
8. Niki T, Muraoka K, Shimizu K. Distribution of capillary nonperfusion in early-stage diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1431–1439. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34126-4
9. Barouch FC, Miyamoto K, Allport JR, et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1153–1158.

10. Fu X, Gens JS, Glazier JA, et al. Progression of diabetic capillary occlusion: A model. *PLoS Comput Biol*. 2016;12(6):e1004932. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004932
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11. *Ophthalmology*. 1991;98(5):807–822. doi: 10.1016/S0161-6420(13)38013-0
12. Wijesingha N, Tsai W-S, Keskin AM, et al. Optical coherence tomography angiography as a diagnostic tool for diabetic retinopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(3):326. doi: 10.3390/diagnostics14030326
13. Moussa M, Leila M, Bessa AS, et al. Grading of macular perfusion in retinal vein occlusion using en-face swept-source optical coherence tomography angiography: a retrospective observational case series. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):127. doi: 10.1186/s12886-019-1134-x
14. Marques IP, Reste-Ferreira D, Santos T, et al. Progression of capillary hypoperfusion in advanced stages of nonproliferative diabetic retinopathy: 6-month analysis of RICHARD study. *Ophthalmol Sci*. 2025;5(2):100632. doi: 10.1016/j.xops.2024.100632
15. Sim DA, Keane PA, Rajendram R, et al. Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(1):144–153.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.009
16. Cheung CMG, Fawzi A, Teo KYC, et al. Diabetic macular ischemia — a new therapeutic target? *Progr Retin Eye Res*. 2022;89:101033. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101033
17. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):2353–2360. doi: 10.1167/iovs.12-11103
18. Cheung CMG, Pearce E, Fenner B, et al. Looking ahead: Visual and anatomical endpoints in future trials of diabetic macular ischemia. *Ophthalmologica*. 2021;244(5):451–464. doi: 10.1159/000515406
19. Porta M, Kohner EM. Screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med*. 1991;8(3):197–198. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01571.x
20. De Barros Garcia JMB, Toledo Lima T, Nogueira Louzada R, et al. Diabetic macular ischemia diagnosis: comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography. *J Ophthalmol*. 2016;2016(1):3989310. doi: 10.1155/2016/3989310

ОБ АВТОРАХ

***Татьяна Романовна Огнева**; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0003-4533-7590; e-mail: exclamation@bk.ru

Светлана Николаевна Тульцева, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-9423-6772; eLibrary SPIN: 3911-0704; e-mail: tultceva@yandex.ru

Фёдор Евгеньевич Шадричев, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-7790-9242; e-mail: shadrichev_dr@mail.ru

Екатерина Андреевна Патрина; ORCID: 0009-0001-8736-3677; e-mail: katunya_pat@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Tatyana R. Ogneva**, MD; address: 6–8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-4533-7590; e-mail: exclamation@bk.ru

Svetlana N. Tultseva, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-9423-6772; eLibrary SPIN: 3911-0704; e-mail: tultceva@yandex.ru

Fedor E. Shadrichev, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-7790-9242; e-mail: shadrichev_dr@mail.ru

Ekaterina A. Patrina; ORCID: 0009-0001-8736-3677; email: katunya_pat@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author