

**ИШЕМИЧЕСКАЯ МАКУЛОПАТИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ,
КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКЕ**

Огнева Т.Р.¹, Тульцева С.Н.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Резюме

Данный обзор литературы посвящен одной из наиболее сложных форм поражения сетчатки при сахарном диабете — ишемической макулопатии (ИМ). В статье систематизированы современные данные о патофизиологических механизмах развития ишемии макулярной области, включая роль микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и нейродегенерации. Особое внимание уделено эволюции методов визуализации: переходу от флюоресцентной ангиографии к оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, которая позволяет детально верифицировать фовеальную аваскулярную зону и оценить плотность капиллярного русла в различных сплетениях сетчатки.

В работе рассматриваются существующие классификации ишемических изменений, обсуждается их прогностическая значимость для сохранения зрительных функций. Затрагиваются вопросы сложности диагностики ИМ в сочетании с макулярным отеком и ограничения существующих методов лечения при выраженном дефиците перфузии. Обзор подчеркивает необходимость разработки стандартизированных критериев оценки ИМ для персонализированного подхода к ведению пациентов с диабетической ретинопатией.

Ключевые слова:

Диабетическая ретинопатия, ишемическая макулопатия, ОКТ-ангиография, фовеальная аваскулярная зона, патогенез

ISCHEMIC MACULOPATHY AT THE PREPROLIFERATIVE STAGE OF DIABETIC RETINOPATHY: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRESENTATION, AND DIAGNOSIS

Ogneva T.R.¹, Tultseva S.N.¹

*¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the
Ministry of Healthcare of Russian Federation. Russia, 197022,
Saint-Petersburg, Lva Tolstogo street, 6-8*

Resume

This literature review is devoted to one of the most challenging forms of retinal damage in diabetes mellitus—ischemic maculopathy. The article systematizes current data on the pathophysiological mechanisms underlying macular ischemia, including the role of microcirculatory disturbances, endothelial dysfunction, and neurodegeneration. Particular attention is given to the evolution of imaging methods, namely the transition from fluorescein angiography to optical coherence tomography angiography, which makes it possible to accurately delineate the foveal avascular zone and assess capillary density in the various retinal vascular plexuses.

The paper reviews existing classifications of ischemic changes and discusses their prognostic significance for the preservation of visual function. It also addresses the challenges of diagnosing ischemic maculopathy in the presence of macular edema, as well as the limitations of current treatment options in cases of severe perfusion deficit. The review highlights the need to develop standardized criteria for the assessment of ischemic maculopathy to support a personalized approach to the management of patients with diabetic retinopathy.

Keywords:

Diabetic retinopathy, ischemic maculopathy, OCT-angiography, foveal avascular zone, pathogenesis

Актуальность изучения ишемической макулопатии (ИМ) продиктована её влиянием на функциональный результат лечения пациентов с диабетической ретинопатией (ДР).

В современной офтальмологии часто наблюдается клинический парадокс: достижение морфологического успеха лечения диабетической макулопатии в виде резорбции макулярного отека (МО) не сопровождается восстановлением высокой остроты зрения (ОЗ). В большинстве случаев это объясняется наличием сопутствующей неперфузии в фовеальной области [1,2].

Первые фундаментальные сведения о патологических изменениях микроциркуляторного русла макулы при сахарном диабете (СД) связаны с работами N. Ashton (1953), гистологические исследования которого продемонстрировали наличие облитерации терминальных капилляров и формирование ацеллюлярных зон в сетчатке. Однако клиническая верификация этих изменений стала возможной лишь с внедрением флюоресцентной ангиографии (ФАГ) [3].

Исследованию точности диагностики ИМ методом ФАГ была посвящена работа E.M. Kohner и P. Henkind (1970). Авторы выполнили качественное сопоставление зон капиллярной неперфузии на ангиограммах с гистологическими препаратами. Было установлено, что «темные пятна» на ФАГ соответствуют реальной гибели капилляров, а не просто нарушению видимости в связи с отеком. Впервые было описано, что появление новых аваскулярных зон происходит преимущественно за счет окклюзии перифовеальных капилляров. При этом было отмечено, что картина, видимая врачом на ангиограмме — лишь «верхушка айсберга». Реальное количество поврежденных сосудов при гистологическом исследовании всегда значительно больше. [4].

Особое значение в исследовании ИМ имеют работы O. Arend с соавт. (1995). Авторы выполнили видеофлюоресцентную ангиографию,

позволяющую визуализировать микрососудистую сеть макулы и измерить скорость капиллярного кровотока, фовеальную аваскулярную зону (ФАЗ) и перифовеальную межкапиллярную площадь, характеризующую плотность капилляров при ДР. Впервые было установлено, что расширение ФАЗ не связано с наличием макулярного отека, а является отдельным клиническим проявлением ДР [5].

Окончательное закрепление роли ИМ как независимого предиктора прогрессирования ДР произошло благодаря масштабному многоцентровому исследованию ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, Report No. 11), проведенному в 22 клинических центрах США под эгидой Национального института глаза. В исследование были включены 3711 пациентов (7422 глаза) с уровнем HbA_{1c} (Glycated Hemoglobin, гликированный гемоглобин) в диапазоне 9,5–10,0%, что свидетельствовало о недостаточном контроле гликемии в когорте. На момент начала исследования распределение по тяжести ДР было следующим: легкая/умеренная непролиферативная ДР (НПДР) — 35%, тяжелая НПДР (препролиферативная) — 40%, пролиферативная ДР (ПДР) низкой степени риска — 25%.

Методология ETDRS позволила авторам предложить классификацию ИМ, ставшую «золотым стандартом» для ангиографической оценки. Согласно данной классификации, отсутствие ишемии констатируют при полной сохранности капиллярной сети и четких границах ФАЗ. Умеренная степень характеризуется выпадением капилляров на протяжении менее 50% окружности ФАЗ или ее незначительным расширением. О выраженной ишемии свидетельствует нарушение целостности капиллярного кольца на 50–100% окружности при условии, что зона неперфузии не превышает одного диаметра диска зрительного нерва (ДЗН). Тяжелая степень ишемии верифицируется при полном разрушении капиллярного кольца и наличии

обширных зон неперфузии, выходящих за пределы одного диаметра ДЗН от центра фовеа [6].

В ходе исследования было впервые доказано, что распространенность ИМ напрямую коррелирует с тяжестью ДР: при легкой НПДР она составляла лишь 9%, возрастая до 27% при препролиферативной стадии и достигая 42% при ПДР. По мнению авторов, выраженность ИМ связана с длительностью течения СД и тяжестью ДР, в частности наличием интравитреальных микрососудистых аномалий (ИРМА) и микроаневризм. Клиническое значение данных изменений подтверждается тем, что выраженная и тяжелая ИМ в 4,8 раза чаще ассоциировалась с максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) ниже 0,5, а в 15% случаев приводила к снижению зрения до 0,1 и ниже даже при отсутствии МО. Более того, наличие выраженной ишемии повышало риск развития неоваскуляризации ДЗН в 5,2 раза в течение 3 лет наблюдения [6].

Классификация ETDRS в дальнейшем с успехом использовалась в исследовании WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) — наиболее продолжительном эпидемиологическом проекте (наблюдение до 25 лет), охватившем 2990 человек. Данные WESDR подтвердили, что расширение ФАЗ является прогрессирующим процессом: у пациентов с увеличением зоны неперфузии риск потери зрения был в 3,1 раза выше. Было установлено, что ишемический компонент определял до 45% случаев низкой МКОЗ. Исследование выявило зависимость состояния макулы от системных факторов. Так, повышение HbA1c на 1% увеличивало риск расширения зон неперфузии на 10–20%, а систолическое артериальное давление более 160 мм рт. ст. повышало этот риск в 2,3 раза. При длительности диабета более 20 лет признаки ИМ выявлялись более чем у 50% пациентов с СД 1 типа [7, 8].

Важным этапом в объективизации структурных изменений при диабетической ИМ стала работа D.A. Sim и соавторов (2013), в которой был

осуществлен переход от качественного описания ангиограмм к детальной цифровой морфометрии зон капиллярной неперфузии. Исследователи проанализировали состояние 488 глаз 334 пациентов с ДР различных стадий, используя в качестве основного метода визуализации цифровую ФАГ, выполненную на фундус-камере Topcon TRC-50IA. Методология выявления ИМ в данной работе базировалась на сочетанном подходе, включающем качественную градацию по модифицированной шкале ETDRS и количественный анализ, выполненный с помощью ручной сегментации границ ФАЗ.

Маркировка границ ФАЗ выполнялась по снимкам ФАГ, сделанным в ранней венозной фазе (20–35 с). Оценивались площадь, периметр и индекс ациркулярности ФАЗ. Впервые были установлены средние параметры площади ФАЗ в норме (0,19 мм²) и при тяжелой ишемии (0,78 мм²). Статистический анализ выявил значимую корреляцию расширения ФАЗ со снижением остроты зрения (ОЗ) ($r = -0,35$; $p < 0,001$), а значение площади свыше 0,5 мм² было определено как критический порог риска снижения ОЗ [9]. Также авторами впервые была выполнена динамическая оценка параметров ФАЗ при ИМ разных уровней (по ETDRS). Выявлено, что за 12 месяцев при тяжелой ИМ площадь ФАЗ увеличивается в среднем на 10,4%, при умеренной ИМ – на 5,13%, а при легкой на 7,5% в сравнении с исходными данными. Таким образом установлено, что ИМ это динамическое состояние и скорость его прогрессирования зависит от исходного уровня [11].

Продолжением этого исследования стала одновременная оценка у пациентов с ДР как периферической перфузии, так и перфузии в области макулы.

D.A. Sim с соавт. в 2014 годах впервые доказали патогенетическую связь между ИМ и состоянием периферии глазного дна. Используя метод ультраширокопольной ангиографии (Ultra-Widefield Fluorescein Angiography,

UWFA, Optos), авторы сопоставили параметры ФАЗ с индексом периферической ишемии (Ischemic Index), рассчитанным как отношение площади неперфузии к общей площади видимой сетчатки. В ходе анализа была выявлена значимая прямая корреляция между расширением ФАЗ и выраженностью периферической неперфузии ($r = 0,49$; $p = 0,0001$), что подтвердило генерализованный характер сосудистой деструкции при СД. При этом было показано, что именно ИМ и сопутствующее ей истончение сетчатки ($217 \pm 81,8$ мкм против $272 \pm 36,0$ мкм в группе без ишемии; $p = 0,02$) выступают независимыми предикторами снижения МКОЗ [11].

На протяжении десятилетий оценка состояния макулярной перфузии базировалась на визуальном анализе ангиограмм, однако мануальная оценка по фотоархивам ФАГ была сопряжена с выраженным субъективизмом интерпретации границ ФАЗ и невозможностью послойной оценки капиллярных сплетений [12-14].

Переломным моментом в диагностике ИМ стал переход к спектральной оптической когерентной томографии (Spectral Domain Optical Coherence Tomography, SD-OCT), которая позволила выявить структурные маркеры ишемии, воспаления и дегенерации фоторецепторов, недоступные для прежних методов визуализации.

Первое фундаментальное описание такого маркера ишемии было представлено в 2014 году J.K. Sun с соавт., которые ввели термин «деорганизация внутренних слоев сетчатки» (Disorganization of Retinal Inner Layers, DRIL). Под этим термином понимается невозможность четкой идентификации границ между комплексом ганглионарных клеток, внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями. В крупном исследовании (96 человек, стаж СД 24 ± 11 лет) было доказано, что DRIL занимающая в центральном 1-мм секторе макулы более $\geq 50\%$ является критическим предиктором низкой МКОЗ, превосходя по диагностической

значимости такие показатели, как общая толщина сетчатки или наличие в ней кист [15].

В 2015 году ретроспективное продольное исследование J.K. Sun с соавт., в котором оценивались зависимость МКОЗ от показателей оптической когерентной томографии (ОКТ) фовеальной области (96 пациентов с ДМО до лечения, через 4 и 8 месяцев) продемонстрировало прогностическую ценность DRIL. Увеличение этого параметра в области фовеа на 300 мкм в течение 4 месяцев предсказывало снижение остроты зрения на 1 строку через 8 месяцев, а его увеличение на 250 мкм в дальнейшем, ограничивало улучшение зрения 1 строкой. При этом уменьшение DRIL, на 250 мкм за 4 месяца в 77% случаев приводило к хорошему функциональному ответу на проводимую терапию [16].

В 2018 году масштабный анализ A.E. Radwan с соавт. (55 пациентов, 70 глаз) подтвердил, что DRIL является ключевым объективным маркером прогнозирования зрительных функций при лечении диабетического макулярного отека. Исследование установило, что протяженность DRIL коррелирует с остротой зрения сильнее ($r=0,67$), чем толщина сетчатки, при этом увеличение протяженности DRIL на 250 мкм связано с потерей около 2 строк по таблице ETDRS [17]. Дальнейшее изучение маркеров ишемии сетчатки подтвердило топографическое совпадение зон DRIL с областями капиллярной неперфузии установив прямую корреляцию между протяженностью DRIL и дефицитом кровотока в глубоком сплетении [18].

Изучение значимости этого ОКТ-маркера показало его встречаемость у 84,4% пациентов с ИМ, подтвержденной ФАГ и отсутствие при сохраненной перфузии (чувствительность 84,4%, специфичность 100%). При этом следует отметить, что DRIL не является универсальным признаком неперфузии, так как в некоторых случаях может отсутствовать, несмотря на ИМ, подтвержденную ФАГ [19].

Еще одним независимым ОКТ-маркерами ишемии и воспаления сетчатки при ДР являются гиперрефлективные точки (Hyperreflective Foci, HRF). Считается, что появление HRF может косвенно указывать на нарушение функции внутреннего гематоретинального барьера (выход липопротеинов), являться следствием активации микроглии, гиперплазии или метаплазии пигментного эпителия сетчатки. Важную прогностическую значимость имеют HRF, локализующиеся во внутренних слоях сетчатки. При данном расположении очагов отмечается хороший морфофункциональный ответ на использование в лечении диабетического МО ингибиторов ангиогенеза и интравитреального имплантата с дексаметазоном. HRF, локализующиеся в наружных слоях сетчатки, часто являются предшественниками твердых экссудатов, не исчезают на фоне терапии и их количество в области макулы отрицательно коррелирует с МКОЗ [18]. В отличие от DRIL, использование HRF как маркера тяжести ДР и ИМ в настоящее время затруднительно из-за отсутствия стандартов оценки его количества и локализации [20].

Особое значение в прогнозировании зрительных функций имеет состояние наружных слоев сетчатки, в частности целостность эллипсоидной зоны (Ellipsoid Zone, EZ) и наружной пограничной мембраны (External Limiting Membrane, ELM).

Деструкция EZ, часто возникающая вторично на фоне хронической ишемии и отека, является фактором, снижающим зрение. Согласно данным исследования I.K. Muftuoglu (2017), выявлена сильная прямая корреляция между целостностью линии сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов эллипсоида (Ellipsoid Zone line, EZ-line,) и МКОЗ [21].

Особое место в иерархии ишемических маркеров занимает парацентральная острая срединная макулопатия (Paracentral Acute Middle Maculopathy, PAMM), которая в современной классификации рассматривается как структурный признак инфаркта внутреннего ядерного

сложения вследствие дефицита кровотока в промежуточном и глубоком капиллярных сплетениях [22-24].

Согласно данным исследований 2022-2025 гг., очаги РАММ выявляются у 94,9% пациентов с ДР, достигая 100% встречаемости при тяжелых стадиях непролиферативного и пролиферативного процессов. Клиническая значимость РАММ заключается в формировании стойких парацентральных скотом и последующей атрофии нейрональных слоев, что коррелирует со значительным снижением качества зрения и контрастной чувствительности даже при неизменной структуре фовеа [24-26].

Таким образом, эволюция методов привела к замене субъективной оценки снимков ФАГ точным количественным анализом комплекса структурных ОКТ-маркеров (DRIL, HRF, EZ, РАММ), позволяющим объективизировать степень ИМ [27].

Внедрение ОКТ с функцией ангиографии (ОКТ-А) в клиническую практику в 2014–2015 годах стало революционным этапом в изучении ДР. Этот метод впервые позволил прижизненно, неинвазивно и послойно визуализировать капиллярную сеть, что ранее было сделать невозможно.

Использование ОКТ-А в работах Y. Jia с соавт. позволило в 2014 году впервые количественно оценить ИМ через индекс плотности сосудов (Vessel Density, VD) и площадь ФАЗ [28].

На год позже R.F. Spaide с соавт. продемонстрировали, что глубокое капиллярное сплетение (Deep Capillary Plexus, DCP) вовлекается в патологический процесс раньше и значительнее поверхностного [29].

Дальнейшее развитие микроциркуляторной теории отражено в работах P.L. Nesper с соавт., подтвердивших, что зоны DRIL на структурных сканах топографически совпадают с областями капиллярной неперфузии на ОКТ-А. Была выявлена прямая корреляция площади дефицита кровотока в DCP с протяженностью DRIL ($r = 0,82$; $p < 0,001$) [30].

Таким образом, современная диагностика перешла от субъективной оценки ФАГ к комплексному анализу структурных (DRIL, HRF, PAMM, EZ) и гемодинамических (VD, ФАЗ) маркеров, обеспечивающих объективизацию степени ИМ и точное прогнозирование функционального исхода заболевания [28, 30].

Первая классификация ИМ на основе ОКТ-А была предложена S.A. Agemy, N.K. Sripsema и G. Landa в 2015 году. Авторы оценивали выраженность ИМ основываясь на деформации ФАЗ и снижении плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки. В исследовании было зафиксировано, что при переходе от нормы к пролиферативной стадии ДР средняя плотность сосудов в поверхностном сплетении падает с 54,1% до 37,1%, в глубоком капиллярном сплетении – с 58% до 34%, а площадь ФАЗ увеличивается с 0,25 мм² до 0,69 мм² и более. При этом расширение ФАЗ и снижение VD коррелируют не только с изменениями внутренних слоев, но и с нарушением целостности эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны [31].

В отличие от количественной классификации S.A. Agemy, группа офтальмологов во главе с P.L. Nesper предложили оценивать выраженность ИМ путем качественного анализа разных сосудистых сплетений сетчатки (площадь ФАЗ, общая плотность сосудистой сети и общая плотность перфузии). Работа легла в основу определения стадии ДР с использованием искусственного интеллекта (ИИ) и позволила выявить доклинические изменения, полностью опровергающие существование СД без ретинопатии [32].

Вопрос насколько метод ОКТ-А превосходит в точности диагностики ИМ по сравнению с «золотым стандартом» — ФАГ остается открытым и по настоящее время. Не вызывают сомнения преимущества ОКТ-А в отношении отсутствия инвазивности и сегментации сетчатки. При этом Couturier A. с соавт. отмечают, что ОКТ-А выявляет только 62% микроаневризм, видимых

ФАГ. Это происходит из-за того, что кровоток в аневризмах часто слишком медленный, и прибор не может его распознать. К недостаткам метода также относят отсутствие данных о проницаемости сосудов, «артефакты тени» влияющие на достоверность оценки ишемии в глубоком капиллярном сплетении, сложность сегментации сетчатки при МО и ограничение площади исследования [33]. В связи с субъективизмом оценки данных ОКТ-А методика требует совершенствования и максимальной стандартизации.

Современные методы выявления зон неперфузии при ДР, основанные на количественных индексах плотности сосудов и перфузии исключают субъективизм экспертной оценки данных ОКТ-А и позволяет фиксировать минимальные изменения гемодинамики. Преимуществом автоматизированного анализа является возможность избежать ошибочного выявления ишемии из-за «артефактов тени» и при оценке сканов низкого качества. Переход от субъективной экспертной оценки ИМ к количественному анализу с помощью ИИ является приоритетным направлением офтальмологии, который позволит проводить скрининговые исследования и выявлять ДР в доклинические стадии, а также прогнозировать риск прогрессирования ишемии и снижения МКОЗ на 12–24 месяца вперед [34].

Использование ИИ при оценке данных ОКТ и ОКТ-А при ДР не только увеличивает достоверность данных, но и позволяет выделить пациентов в группу риска по переходу в пролиферативную стадию ДР, определить показания для интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, рассчитать наиболее благоприятный режим инъекций и спрогнозировать функциональный ответ [35]. При этом существует большое количество проблем, связанных с «обучением» ИИ, конфиденциальностью данных, юридической ответственностью и т.п. Даже при использовании устройства с чувствительностью и специфичностью 90% существует теоретическая 10% вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Следовательно, ИИ в настоящее время не может полностью заменить «золотой стандарт» офтальмологического обследования для диагностики ДР [36].

Новые подходы также включают интеграцию данных ОКТ-А с другими лабораторными показателями пациента, что позволяет формировать персонализированные профили риска. Таким образом, современные ИИ-технологии переводят ОКТ-А из метода визуализации в инструмент мониторинга, обеспечивая воспроизводимость данных, необходимую для оценки эффективности новых методов лечения ишемических состояний сетчатки [37].

Этиопатогенез ИМ при ДР представляет собой многофакторный процесс, инициируемый синергичным воздействием метаболических, реологических и структурных нарушений. Первичным триггером нарушения перфузии выступает хроническая гипергликемия (уровень глюкозы плазмы натощак $>7,0$ ммоль/л, HbA1c $>7\%$), провоцирующая неферментативное гликирование белков клеточных мембран [38]. Данный процесс снижает эластичность эритроцитов на 15–20% и повышает вязкость плазмы, что вызывает стаз крови в терминальных капиллярах [39, 40].

Ключевым звеном структурной деградации нейроваскулярного комплекса является ранняя утрата перицитов, количество которых при СД сокращается более чем на 30%. Утрата перицитов обусловлена окислительным стрессом и накоплением конечных продуктов гликирования, запускающих апоптоз [41]. Лишение капиллярной стенки структурной поддержки и разрыв межклеточных контактов с эндотелием провоцируют развитие эндотелиальной дисфункции и формирование микроаневризм [42].

Параллельно активируется процесс лейкостаза, обусловленный гиперэкспрессией молекул адгезии (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1). Лейкоциты, теряя деформируемость, адгезируют к эндотелию, вызывая физическую окклюзию микрососудов. Экспериментальные исследования

показывают, что уже через 3 суток после индукции СД у крыс лейкостаз в сетчатке возрастает практически в 2 раза, через неделю – в 3,2 раза по сравнению с группой контроля. По данным ФАГ этот процесс сопровождается нарушением проходимости дистальных капилляров, что подтверждает причинно-следственную связь между лейкостазом и нарушением перфузии сетчатки. Следует отметить, что блокирование ICAM-1 в некоторых случаях сопровождается реперфузией облитерированных капилляров, что свидетельствует об обратимости процесса [43]. Согласно данным Z. Sun, интенсивность адгезии лейкоцитов в парафовеальной зоне при тяжелой непролиферативной стадии ДР возрастает в 2,5 раза по сравнению с нормой [44].

Отрицательный вклад в прогрессирование ишемии вносят системная артериальная гипертензия и дислипидемия. Повышенное гидродинамическое давление усиливает механическое повреждение эндотелия, а накопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) способствует формированию твердых экссудатов и дополнительному сужению просвета капилляров [44, 45].

Важную роль в прогрессировании ишемии играет офтальмогипертензия, механизм влияния которой сопоставим с патогенезом ИМ при постокклюзионной ретинопатии. У пациентов с СД механизмы ауторегуляции ретинального кровотока нарушены. Если здоровый глаз может компенсировать умеренные колебания внутриглазного давления, то при ДР даже незначительная офтальмогипертензия приводит к резкому падению скорости кровотока [46, 47].

Четкое представление о патогенезе ДР и в частности, развития ИМ важно для разработки мер профилактики и лечения данного состояния.

В отличие от окклюзий вен сетчатки (ОВС), где четко выделяется стадия функционального лейкостаза длительностью до 90 дней, при ДР данный процесс носит хронический и персистирующий характер [48].

Тем не менее, в этиопатогенезе ДР также существует определенное терапевтическое окно. Оно ограничено периодом, когда капиллярная окклюзия, вызванная адгезией лейкоцитов, еще не привела к окончательной дегенерации эндотелия и формированию ацеллюлярных сосудов.

На доклинических и ранних стадиях ДР своевременная коррекция метаболического статуса и системной гемодинамики потенциально позволяет добиться «реперфузии» части капилляров, восстанавливая кровоток в парафовеальной зоне [49]. Однако метаболическая память и синергия лейкостаза с неферментативным гликированием значительно уменьшают период эффективного терапевтического воздействия [50].

В настоящее время исследования российских ретинологов в большей степени направлены на изучение морфологических и функциональных корреляций маркеров ИМ при ДР. Основными методами диагностики являются ОКТ-А и структурная ОКТ [51-54].

При сопоставлении отечественных и зарубежных исследований обнаруживается как единство методологических подходов, так и определенные различия. В то время как зарубежные авторы зачастую концентрируются на создании крупномасштабных нейросетевых алгоритмов для автоматизированного скрининга ишемических зон на основе Big Data и поиске новых молекулярных мишеней для фармакологического воздействия, российская школа акцентирует внимание на патофизиологическом анализе и интеграции инструментальных данных с клинико-лабораторными показателями и совершенствованию лазерных методов лечения с оценкой их влияния на гемодинамику макулы в долгосрочной перспективе [55].

При этом следует отметить, что на сегодняшний день диагностика ИМ при ДР не внедрена в реальную клиническую практику офтальмологов и не выделена как отдельный показатель для оценки и динамического наблюдения у пациентов с СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Teo Z.L., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580–1591. doi:10.1016/j.opht.2021.04.027
2. Tsai A.S.H., et al. Diabetic Macular Ischemia: Influence of Optical Coherence Tomography Angiography Parameters on Changes in Functional Outcomes Over One Year. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(1):9. doi: 10.1167/iops.62.1.9
3. Ashton N. Arteriolar involvement in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1953;37(5):282-92. doi: 10.1136/bjo.37.5.282
4. Kohner E.M., Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1970;69(3):403-14. doi: 10.1016/0002-9394(70)92273-7.
5. Arend O., et al. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(7):628-32. doi: 10.1136/bjo.79.7.628.
6. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807-22.
7. Klein R., et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28. doi: 10.1001/archoph.1994.01090210105023
8. Klein R., et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31052-4
9. Sim D.A., et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):2353-60. doi: 10.1167/iops.12-11103

10. Sim D.A., et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol.* 2013 Oct;156(4):684-92. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.033
11. Sim D.A., 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
12. Tadayoni R. Macular edema: drying is not repairing. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(2):97-8. PMID: 23943682; PMCID: PMC3740474
13. Waheed N.K., et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101206. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101206
14. Spaide R.F., et al. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
15. Sun J.K., et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2015;64(7):2560-70. doi: 10.2337/db14-0782
16. Sun J.K., et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309-16. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2350
17. Radwan S.H., et al. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(7):820-5. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0972
18. Bolz M., et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009 May;116(5):914-20. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.12.039.

19. Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, Patrao NV, Comyn O, Hykin P, Sivaprasad S. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Nov;43(8):735-41. doi: 10.1111/ceo.12557
20. Sen S., et al. Ultrastructural imaging biomarkers in diabetic macular edema: A major review. *Indian J Ophthalmol*. 2025;73(Suppl 1):S7-S23. doi: 10.4103/IJO.IJO_878_24
21. Muftuoglu I.K., et al. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema. *Retina*. 2017;37(11):2015-2024. doi: 10.1097/IAE.0000000000001459
22. Tokui S., et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy in a Young-Onset Case Revealing Undiagnosed Hypertension. *Cureus*. 2025;17(10):e94903. doi: 10.7759/cureus.94903.
23. Abtahi S.H., et al. Retinal ischemic cascade: New insights into the pathophysiology and imaging findings. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(3):380-387. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.11.009
24. Bakhoun M.F., et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy and the Ischemic Cascade Associated With Retinal Vascular Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:143-153. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.031.
25. Maltsev D.S., et al. Association of Resolved Paracentral Acute Middle Maculopathy Lesions with Diabetic Retinopathy. *J Curr Ophthalmol*. 2022;34(3):318-322. doi: 10.4103/joco.joco_91_22
26. Fumi D., et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy (PAMM) in Ocular Vascular Diseases-What We Know and Future Perspectives. *Vision (Basel)*. 2025;9(1):19. doi: 10.3390/vision9010019
27. Balaratnasingam C., et al. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2352-2367. doi: 10.1016/j.opthta.2016.07.008

28. Jia Y., et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):E2395-402. doi: 10.1073/pnas.1500185112
29. Spaide R.F. Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Diabetic Retinopathy Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2015 Dec;160(6):1200-10. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.010.
30. Nesper P.L., et al. Correlating retinal perfusion with layer-by-layer proliferation of blood vessels in diabetic retinopathy using OCT angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):OCT549–OCT555. doi:10.1167/iovs.15-18879
31. Agemy S.A., et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina*. 2015;35(11):2353-63. doi: 10.1097/IAE.0000000000000862
32. Nesper P.L., et al. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):BIO307-BIO315. doi: 10.1167/iovs.17-21787
33. Couturier A., et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2384-91. doi: 10.1097/IAE.0000000000000859
34. Guo Y., et al. Quantification of Nonperfusion Area in Montaged Widefield OCT Angiography Using Deep Learning in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Sci*. 2021;1(2):100027. doi: 10.1016/j.xops.2021.100027
35. Kong M., et al. Artificial Intelligence Applications in Diabetic Retinopathy: What We Have Now and What to Expect in the Future. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(3):416-424. doi: 10.3803/EnM.2023.1913
36. Mutua E.N., et al. Deep learning applications for diabetic retinopathy and retinopathy of prematurity diseases diagnosis: a systematic review. *Int J Ophthalmol*. 2025;18(8):1594-1602. doi: 10.18240/ijo.2025.08.23

37. Мусатаева Х. Т., с соавт. Искусственный интеллект в офтальмологии: обзор современных достижений и перспектив. *Актуальные исследования*. 2026. №6 (292). Ч.I. С. 64-69
38. Qian H.Y., et al. Inflammatory mechanisms in diabetic retinopathy: pathogenic roles and therapeutic perspectives. *Am J Transl Res*. 2025;17(8):6262-6274. doi: 10.62347/GBFO5856
39. van der Wijk A.E., et al. Is leukostasis a crucial step or epiphenomenon in the pathogenesis of diabetic retinopathy? *J Leukoc Biol*. 2017;102(4):993-1001. doi: 10.1189/jlb.3RU0417-139
40. Agrawal R., et al. Assessment of red blood cell deformability in type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy by dual optical tweezers stretching technique. *Sci Rep*. 2016;6:15873. doi: 10.1038/srep15873
41. Pfister F., et al. Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2008 Sep;57(9):2495-502. doi: 10.2337/db08-0325
42. Gardner T.W., et al. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(1):1-6. doi: 10.1007/s00417-016-3548-y
43. Miyamoto K., et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(19):10836-41. doi: 10.1073/pnas.96.19.10836
44. Cheung N., et al. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124–136. doi:10.1016/S0140-6736(09)62124-3
45. Lee M.W., et al. Impacts of Systemic Hypertension on the Macular Microvasculature in Diabetic Patients Without Clinical Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(12):21. doi: 10.1167/iovs.62.12.21

46. Wang X.F., et al. The causal effect of hypertension, intraocular pressure, and diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1304512. doi: 10.3389/fendo.2024.1304512
47. Sperling S., et al. Bidirectional 5-year risks of diabetic retinopathy, glaucoma and/or ocular hypertension: Results from a national screening programme. *Acta Ophthalmol* (2023) 101:384–91. doi: 10.1111/aos.15300
48. Joussen A.M., et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004;18(12):1450–1452. doi:10.1096/fj.03-1476fje
49. Antropoli A., et al. Peripheral and central capillary non-perfusion in diabetic retinopathy: An updated overview. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1125062. doi: 10.3389/fmed.2023.1125062
50. Cheung C.M.G., et al. Diabetic macular ischaemia- a new therapeutic target? *Prog Retin Eye Res*. 2022;89:101033. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101033
51. Нероев В. В., Липатов Д. В., Зайцева О. В., Брагин А. А. Современные возможности искусственного интеллекта в диагностике и лечении глазных осложнений сахарного диабета. *Российский офтальмологический журнал*. – 2026. – Т. 19, № 1. – С. 185-190. – doi 10.21516/2072-0076-2026-19-1-185-190
52. Юсеф Н.Ю., Дуржинская М.Х., Павлов В. Г. и др. Автоматизированный анализ ретинальной микроциркуляции при сахарном диабете 1 типа. *Сахарный диабет*. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 41-49. – doi 10.14341/DM12931
53. Юсеф Н.Ю., Дуржинская М.Х., Павлов В.Г. и др. Взаимовлияние биомаркеров ОКТ и ОКТА при диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 1 типа. *Пролиферативный синдром в биологии и медицине: Материалы II Российского форума с международным участием, Москва, 29–*

30 ноября 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство ГЕОС", 2022. – С. 110-114. – doi 10.34756/GEOS.2023.17.38612

54. Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Матющенко А.Г. Роль биомаркеров нейродегенерации при диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. – 2021. – Т. 137, № 5-2. – С. 314-322. – doi 10.17116/oftalma2021137052314

55. Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Сидамонидзе А.Л. Современные концепции патогенеза диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. – 2021. – Т. 137, № 5-2. – С. 306-313. – doi 10.17116/oftalma2021137052306

REFERENCES

1. Teo Z.L., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580–1591. doi:10.1016/j.opht.2021.04.027
2. Tsai A.S.H., et al. Diabetic Macular Ischemia: Influence of Optical Coherence Tomography Angiography Parameters on Changes in Functional Outcomes Over One Year. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(1):9. doi: 10.1167/iops.62.1.9
3. Ashton N. Arteriolar involvement in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1953;37(5):282-92. doi: 10.1136/bjo.37.5.282
4. Kohner E.M., Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1970;69(3):403-14. doi: 10.1016/0002-9394(70)92273-7.
5. Arend O., et al. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(7):628-32. doi: 10.1136/bjo.79.7.628.
6. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807-22.
7. Klein R., et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28. doi: 10.1001/archoph.1994.01090210105023
8. Klein R., et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31052-4
9. Sim D.A., et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):2353-60. doi: 10.1167/iops.12-11103

10. Sim D.A., et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol.* 2013 Oct;156(4):684-92. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.033
11. Sim D.A., et al. Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-widfield fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(1):144-153.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.009
12. Tadayoni R. Macular edema: drying is not repairing. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(2):97-8. PMID: 23943682; PMCID: PMC3740474
13. Waheed N.K., et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101206. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101206
14. Spaide R.F., et al. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
15. Sun J.K., et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2015;64(7):2560-70. doi: 10.2337/db14-0782
16. Sun J.K., et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309-16. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2350
17. Radwan S.H., et al. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(7):820-5. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0972
18. Bolz M., et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009 May;116(5):914-20. doi: 10.1016/j.ophttha.2008.12.039.

19. Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, Patrao NV, Comyn O, Hykin P, Sivaprasad S. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Nov;43(8):735-41. doi: 10.1111/ceo.12557
20. Sen S., et al. Ultrastructural imaging biomarkers in diabetic macular edema: A major review. *Indian J Ophthalmol*. 2025;73(Suppl 1):S7-S23. doi: 10.4103/IJO.IJO_878_24
21. Muftuoglu I.K., et al. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema. *Retina*. 2017;37(11):2015-2024. doi: 10.1097/IAE.0000000000001459
22. Tokui S., et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy in a Young-Onset Case Revealing Undiagnosed Hypertension. *Cureus*. 2025;17(10):e94903. doi: 10.7759/cureus.94903.
23. Abtahi S.H., et al. Retinal ischemic cascade: New insights into the pathophysiology and imaging findings. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(3):380-387. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.11.009
24. Bakhoun M.F., et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy and the Ischemic Cascade Associated With Retinal Vascular Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:143-153. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.031.
25. Maltsev D.S., et al. Association of Resolved Paracentral Acute Middle Maculopathy Lesions with Diabetic Retinopathy. *J Curr Ophthalmol*. 2022;34(3):318-322. doi: 10.4103/joco.joco_91_22
26. Fumi D., et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy (PAMM) in Ocular Vascular Diseases-What We Know and Future Perspectives. *Vision (Basel)*. 2025;9(1):19. doi: 10.3390/vision9010019
27. Balaratnasingam C., et al. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2352-2367. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.008

28. Jia Y., et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):E2395-402. doi: 10.1073/pnas.1500185112
29. Spaide R.F. Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Diabetic Retinopathy Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2015 Dec;160(6):1200-10. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.010.
30. Nesper P.L., et al. Correlating retinal perfusion with layer-by-layer proliferation of blood vessels in diabetic retinopathy using OCT angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):OCT549–OCT555. doi:10.1167/iovs.15-18879
31. Agemy S.A., et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina*. 2015;35(11):2353-63. doi: 10.1097/IAE.0000000000000862
32. Nesper P.L., et al. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):BIO307-BIO315. doi: 10.1167/iovs.17-21787
33. Couturier A., et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2384-91. doi: 10.1097/IAE.0000000000000859
34. Guo Y., et al. Quantification of Nonperfusion Area in Montaged Widefield OCT Angiography Using Deep Learning in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Sci*. 2021;1(2):100027. doi: 10.1016/j.xops.2021.100027
35. Kong M., et al. Artificial Intelligence Applications in Diabetic Retinopathy: What We Have Now and What to Expect in the Future. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(3):416-424. doi: 10.3803/EnM.2023.1913
36. Mutua E.N., et al. Deep learning applications for diabetic retinopathy and retinopathy of prematurity diseases diagnosis: a systematic review. *Int J Ophthalmol*. 2025;18(8):1594-1602. doi: 10.18240/ijo.2025.08.23

37. Musataeva Kh. T., et al. Artificial Intelligence in Ophthalmology: A Review of Current Achievements and Prospects. *Aktual'nye issledovaniya*. 2026. No. 6 (292). Part I. P. 64–69.
38. Qian H.Y., et al. Inflammatory mechanisms in diabetic retinopathy: pathogenic roles and therapeutic perspectives. *Am J Transl Res*. 2025;17(8):6262-6274. doi: 10.62347/GBFO5856
39. van der Wijk A.E., et al. Is leukostasis a crucial step or epiphenomenon in the pathogenesis of diabetic retinopathy? *J Leukoc Biol*. 2017;102(4):993-1001. doi: 10.1189/jlb.3RU0417-139
40. Agrawal R., et al. Assessment of red blood cell deformability in type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy by dual optical tweezers stretching technique. *Sci Rep*. 2016;6:15873. doi: 10.1038/srep15873
41. Pfister F., et al. Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2008 Sep;57(9):2495-502. doi: 10.2337/db08-0325
42. Gardner T.W., et al. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(1):1-6. doi: 10.1007/s00417-016-3548-y
43. Miyamoto K., et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(19):10836-41. doi: 10.1073/pnas.96.19.10836
44. Cheung N., et al. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124–136. doi:10.1016/S0140-6736(09)62124-3
45. Lee M.W., et al. Impacts of Systemic Hypertension on the Macular Microvasculature in Diabetic Patients Without Clinical Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(12):21. doi: 10.1167/iovs.62.12.21

46. Wang X.F., et al. The causal effect of hypertension, intraocular pressure, and diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1304512. doi: 10.3389/fendo.2024.1304512
47. Sperling S., et al. Bidirectional 5-year risks of diabetic retinopathy, glaucoma and/or ocular hypertension: Results from a national screening programme. *Acta Ophthalmol* (2023) 101:384–91. doi: 10.1111/aos.15300
48. Joussen A.M., et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004;18(12):1450–1452. doi:10.1096/fj.03-1476fje
49. Antropoli A., et al. Peripheral and central capillary non-perfusion in diabetic retinopathy: An updated overview. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1125062. doi: 10.3389/fmed.2023.1125062
50. Cheung C.M.G., et al. Diabetic macular ischaemia- a new therapeutic target? *Prog Retin Eye Res*. 2022;89:101033. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101033
51. Neroev V.V., Lipatov D.V., Zaitseva O.V., Bragin A.A. Current possibilities of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of ocular complications of diabetes mellitus. *Russian Ophthalmological Journal*. 2026;19(1):185-190. doi: 10.21516/2072-0076-2026-19-1-185-190
52. Yusef N.Yu., Durzhinskaya M.Kh., Pavlov V.G., et al. Automated analysis of retinal microcirculation in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):41-49. doi: 10.14341/DM12931
53. Yusef N.Yu., Durzhinskaya M.Kh., Pavlov V.G., et al. Interrelation of OCT and OCTA biomarkers in diabetic retinopathy associated with type 1 diabetes mellitus. *Proliferative Syndrome in Biology and Medicine: Proceedings of the II Russian Forum with International Participation, Moscow, November 29-30, 2022*. Moscow: *GEOS Publishing House*; 2022:110-114. doi: 10.34756/GEOS.2023.17.38612

54. Filippov V.M., Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V., Matyushchenko A.G. The role of neurodegeneration biomarkers in diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5-2):314-322. doi: 10.17116/oftalma2021137052314

55. Filippov V.M., Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V., Sidamonidze A.L. Modern concepts of the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5-2):306-313. doi: 10.17116/oftalma2021137052306