

УДК 617.736–005:616.379–008.64–097–092.18

Зміни загального імунного статусу при дифузному та ускладненому діабетичному набряку макули різних видів у хворих на цукровий діабет II типу після проведення імунокорекції.

О. В. Зборовська, д. мед. н., Н. І. Прейс, аспірант

ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України"

Введение. Диабетический макулярный отек является наиболее распространенной причиной снижения зрения у пациентов с СД II типа. Он может сопровождать любую стадию заболевания и в среднем встречается в 10 % пациентов с сахарным диабетом. Ключевым звеном патогенеза ДМО является накопление жидкости в экстрацеллюлярном пространстве сетчатки вследствие дисбаланса гемато-ретиального барьера. Основными принципами лечения диабетической ретинопатии на современном этапе считаются стабильная компенсация сахарного диабета, нормализация артериального давления и лечения пораженной сетчатки.

Материал и методы. Всем пациентам проводились офтальмологические обследования, ОКТ, ФАГ и иммунологические исследования. В исследовании принимали участие больные сахарным диабетом II типа с диабетическим макулярным отеком различных видов. Всего 64 пациента (128 глаз), из них 28 женщин (43,8 %) и 36 мужчин, (56,3 %), средний возраст которых составлял 58 лет (SD 10), от 24 до 78 лет. Исследовали диффузный (оклюзионный и неоклюзионный) и осложненный (оклюзионный и неоклюзионный) ДМО. Всего с диффузным оклюзионным ДМО 33 случая, диффузным неоклюзионным ДМО 35 случаев, осложненным оклюзионным 28 случаев, осложненным неоклюзионным ДМО 32 случая. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение: после лечения с использованием комбинации препаратов циклоферона и цитофлавина была выявлена положительная динамика со стороны показателей иммунного статуса в виде снижения уровня относительного процентного значения уровня содержания Т-лимфоцитов — CD-3 при диффузном и осложненном ДМО различных видов, снижение уровня сенсибилизации к АГ-сетчатки при диффузном и осложненном (оклюзионном и неоклюзионном виде) ДМО ($p = 0,0001$). Относительно показателей гуморального иммунитета наблюдается тенденция к снижению концентрации иммуноглобулинов класса А, G, М при диффузном и осложненном ДМО различных видов.

Выводы: Полученные данные позволяют считать целесообразным и патогенетически обоснованным использование цитофлавина и циклоферона в комплексной терапии у больных СД II типа при диффузном и осложненном (оклюзионном и неоклюзионном) ДМО.

Ключевые слова: диабетический отек макулы, иммунологический статус, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет

Ключевые слова: діабетичний набряк макули, імунологічний статус, клітинний імунітет, гуморальний імунітет

Changes in the general immune status in diabetic macular edema (complicated and diffuse) in patients with diabetes type II after treatment

Zborovskaya O, Preys N

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine», Odessa

e-mail: nataliya_@bk.ru

Introduction. Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of decreased vision in patients with type II diabetes. It can accompany any stage of the disease and occurs on average 10 % of patients with diabetes. A key element of the pathogenesis of DME is the accumulation of extra fluid in the space of cellular degeneration due to imbalance of blood-retinal barrier. The basic principles of treatment of diabetic retinopathy at present considered to be stable compensation of diabetes, normalizing blood pressure and treating the diseased retina.

О. В. Зборовська, Н. І. Прейс, 2013

Material and methods. General ophthalmic examination, OCT, FFA and immunological studies were performed on all patients. The study included patients with diabetes type II with diabetic macular edema of various kinds. Total 64 patients (128 eyes), including 28 women (43.8 %) and 36 men (56.3 %); whose average age was 58 (SD 10); from 24 to 78 years old. Diabetic macular edema was studied including diffuse (occlusal and unocclusal kind) and complicated (occlusal and unocclusal) ones. There were 33 cases of diffuse occlusal DME, 35 cases of diffuse unocclusal DME; 28 cases of complicated occlusal DME, and 32 — complicated unocclusal DME. Statistical analysis was performed in the program Statistica 10.0.

Results. After cikloferon and cytoflavin combined treatment there was found a positive trend of the immune status indicators in the form of lowering relative percentage levels of T-lymphocytes — CD-3 in diffuse and complicated DME of different kinds, reducing sensitization to AG-retinal in diffuse and complicated (occlusal and unocclusal) DME ($p = 0,0001$). For indicators of humoral immunity there is a tend to reduce the concentration of immunoglobulin A, G, M in diffuse and complicated DME of different kinds.

Conclusions: The data obtained enable to suggest the use of cytoflavin and cikloferon appropriate and reasonable in the treatment of patients with diabetes type II in diffuse and complications (occlusion and unocclusion) DME.

Key words: diabetic macular edema, humoral immunity, cellular immunity, immune status.

Вступ. За даними ВООЗ, в світі нараховується більше 150 млн. хворих цукровим діабетом (ЦД), кількість хворих прогресивно зростає у всьому світі, збільшується і поширеність діабетичних ускладнень.

Прояви ЦД на очному дні включають діабетичну ретинопатію (ДР) та діабетичний набряк макули (ДНМ). Саме ДНМ являється найбільш розповсюдженою причиною зниження зору у пацієнтів з ЦД II типу. Він може супроводжувати будь-яку стадію захворювання і в середньому зустрічається в 10 % пацієнтів з ЦД. Частота розвитку ДНМ корелює з давністю ЦД — після 20 років протікання захворювання ДНМ зустрічається в 28 % випадків. До факторів ризику розвитку ДНМ відносяться: неадекватний контроль глікемії (високий рівень глікірованого гемоглобіну), тривалість діабету, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, протеїнурія [6]. Ключовою ланкою патогенезу ДНМ є накопичення рідини в екстрацелюлярному просторі сітківки внаслідок дисбалансу гематоретинального бар'єру [2, 3, 5]. Число хворих щорічно збільшується на 5–7 %, кожні 12–15 років подвоюється, і вважають, що до 2025 року воно досягне 300 млн. Відповідно Early Treatment Diabetic, макулярний набряк являється серйозною проблемою охорони здоров'я. В розвинутих країнах це ведуча причина сліпоти у віковій групі від 20 до 64 років [11].

Прогноз для зору при ДР у хворих на ЦД II типу погіршує розвиток ДНМ, частота виявлення якого складає 32,8 %. Своєчасно проведене лікування ДНМ в 25 % випадків дозволяє зберегти високу гостроту зору і якість життя пацієнтів [1].

В. Ф. Эггардт дослідив системний та місцевий імунітет за концентрацією імуноглобулінів

(Ig) класу А, М, G та C3- і C4-компонентів комплексу в сироватці крові та сльозі при ДР. Автор показав, що дисбаланс системного імунітету характеризується активацією гуморальної та депресією клітинної ланки імунітету. Одночасно з системними імунними негараздами при ранніх стадіях діабетичної ретинопатії дослідник визначив активацію локального імунітету, що проявлялась підвищенням концентрації імуноглобулінів класу А та G в сльозі хворих. Факторами, що ініціюють та сприяють подальшому розвитку ДР, є місцеві імунні процеси в сітківці внаслідок порушення гемато-ретинального бар'єру ГРБ. Ці дослідження виявили, що активовані імунокомпетентні клітини взаємодіють з нейрогліальними та ендотеліальними клітинами сітківки і виробляють багато вазопрولیферативних факторів, які сприяють росту новоутворених неповноцінних судин на сітківці і гліально-фіброзних розрощень, крововиливам в сітківку, посилюють процеси оклюзії ретинальних капілярів, мають нейротоксичну дію. При ішемічній макулопатії оклюзія капілярів викликає глибокі інtrarетинальні крововиливи, набряк і ішемію сітківки [4].

Основними принципами лікування діабетичної ретинопатії на сучасному етапі вважаються стабільна компенсація цукрового діабету, нормалізація артеріального тиску та лікування ураженої сітківки [10].

Досить широко застосовується інтравітреальне введення пролонгованого кортикостероїда — триамценолона ацетата. Але одночасно з достатньою клінічною ефективністю цей метод супроводжується високим рівнем ускладнень, в тому числі таких серйозних, як підвищення внутрішньоочного тис-

ку, підвищення ризику розвитку катаракти та ендодфальміта [12].

Відомо, що роль лазерної коагуляції сітківки в лікуванні макулярного набряку залишається однією з головних. Тим не менше, у певної групи пацієнтів, незважаючи на адекватне лазерне лікування, ДНМ продовжує прогресувати. Лазерне лікування спрямоване лише на усунення тих проявів і ускладнень діабетичної макулопатії, що є безпосередньою причиною зниження зору, але корекція метаболічних і гемодинамічних порушень, що обумовлюють патогенез ДНМ, не відбувається [2].

Донедавна фокальна лазеркоагуляція і лазеркоагуляція макули у вигляді решітки були загальноприйнятими методами лікування ДНМ. Як показали опубліковані в 1985 р. дані досліджень по ранньому лікуванню діабетичної ретинопатії — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study — (ETDRS), лазеркоагуляція дозволяла значно сповільнити погіршення зору у хворих з ДНМ порівняно з пацієнтами контрольної групи [7, 10].

Н. В. Пасечниковою запропонована математична модель термічних процесів, які відбуваються в тканинах очного дна при лазерній коагуляції, що є необхідним для уяви про істинний характер лазерної дії на сітківку та судинну оболонку. Розуміння цих процесів дає можливість, маніпулюючи параметрами лазера, добитися тої чи іншої дії, найбільш оптимальної для кожного конкретного випадку. Візуалізація лазерного лікування дозволяє мінімізувати пошкодження, що наносяться лазерним випромінюванням, тим самим знизити віддалені наслідки і зменшити ступінь деструктивності лазерного втручання. Відповідно до розробленої математичної моделі височастотна серія лазерних імпульсів певної енергії та експозиції є більш перспективною, ніж постійний імпульс світлової енергії. Використання серії імпульсів дозволяє знизити їх енергію і тим самим зменшити пошкодження тканин [8].

Водночас відомо, що лазеркоагуляція є деструктивним методом лікування, при якому відбувається пошкодження ретинальної тканини. Більше того, рядом дослідників було показано, що деякі форми набряку, перш за все дифузний і кістозний, залишаються рефрактерними до дії лазера [9].

Завдяки вдосконаленню методів діагностики досягнуто значний прогрес в лікуванні ускладнень цукрового діабету, однак пошук медикаментозних методів лікування, що можуть в короткі терміни і на тривалий час ліквідувати набряк, залишається досить актуальним.

Мета роботи: вивчити стан імунного статусу та рівень сенсibiliзації до антигену сітківки (АГ-сітківки) у хворих на ЦД II типу при різних видах діабетичного макулярного набряку після проведення лікування та оцінити його ефективність.

Матеріал і методи

В дослідженні приймали участь хворі цукровим діабетом II типу з діабетичним макулярним набряком різних видів. Всього 64 пацієнти (128 очей), з них 28 жінок (43,8 %) і 36 чоловіків, (56,3 %), середній вік котрих склав 58 років (SD 10), від 24 до 78 років. Середній стаж ЦД II типу склав 9,3 років (SD 2,8), мінімальний — 6 років, максимальний — 19 років.

Гострота зору до лікування знаходилась в межах від 0,01 до 0,6, а саме — від 0,01 до 0,1 у 67 випадках (52,3 %); від 0,1 до 0,2 у 24 випадках (18,8 %); від 0,2 до 0,3 у 18 (14,1 %); від 0,3 до 0,4 у 10 (7,8 %); від 0,4 до 0,5 у 6 (4,7 %); від 0,5 до 0,6 у 3 випадках (2,3 %).

Всім пацієнтам проведено комплексне офтальмологічне обстеження, включаючи візіометрію, рефрактометрію, біомікроскопію, оптичну когерентну томографію, флюоресцентну ангіографію, а також імунологічне обстеження згідно плану дослідження. Досліджували дифузний (оклюзійний та неоклюзійний) і ускладнений (оклюзійний та неоклюзійний) ДНМ. Всього з дифузним оклюзійним ДНМ було 33 випадки, дифузним неоклюзійним ДНМ 35 випадків, ускладненим оклюзійним 28 випадків, ускладненим неоклюзійним 32 випадки.

Для аналізу даних ОКТ використовувався протокол Macular Thickness Tabular. Для диференціації виду ДНМ всім пацієнтам проведено флюоресцентну ангіографію. Імунологічне обстеження хворих проведено в лабораторії інституту за допомогою моноклональних антитіл: CD-3; CD-4; CD-8. Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів, вміст імуноглобулінів класу А, G, М по Манчіні, а також сенсibiliзацію до АГ-сітківки.

Нами запропоновано використання цитофлавіну та циклоферону в комплексному лікуванні хворих на ЦД II типу з ДНМ різних видів. Всі хворі були розділені на дві групи: I — з неоклюзійним видом дифузного та ускладненого ДНМ, II — з оклюзійним видом дифузного та ускладненого ДНМ. Пацієнти I групи приймали циклоферон в комплексному лікуванні ДНМ, в той час як пацієнти II групи приймали крім циклоферону ще й цитофлавін.

Циклоферон є низькомолекулярним індуктором інтерферону, що визначає широкий спектр його біологічної активності (противірусної, імуномодулюючої, протизапальної, антипроліферативної, протиухливної).

Препарат індуктує високі титри альфа-, бета- та гамма-інтерферону в органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи (слизова оболонка тонкого відділу кишечника, селезінка, печінка, легені), проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Імуномодулюючий ефект циклоферону виражається в активації фагоцитозу, природних кілерних клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів і корекції імунного статусу організму при імунодефіцитних станах різного походження. Курс лікування — 10 внутрішньом'язових ін'єкцій за базовою схемою в разовій дозі 2,5 г.

Фармакологічні ефекти цитофлавіну обумовлені комплексним впливом речовин, які входять до складу компонентів препарату, а саме: 1 мл розчину містить кислоту янтарну 100 мг, нікотинамід 10 мг, рибоксин (інозин) 20 мг, рибофлавіну мононуклеотид (рибофлавін) 2 мг та допоміжні речовини: N-метилглюкамін (меглумін), натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Препарат стимулює дихання й енергоутворення в клітинах, поліпшує процеси утилізації кисню тканинами, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту.

Препарат активує внутрішньоклітинний синтез білка, сприяє утилізації глюкози, жирних кислот і ресинтезу в нейронах γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) через шунт Робертса.

Цитофлавін поліпшує коронарний та мозковий кровообіг, активує метаболічні процеси в центральній нервовій системі, при застосуванні цитофлавіну у перші 12 годин від початку розвитку інсульту спостерігається сприятливий перебіг ішемічних і некротичних процесів у зоні ураження (зменшення вогнища). Всім хворим з оклюзійним видом ДНМ застосовували цитофлавін внутрішньовенно крапельно в розведенні на 100–200 мл 5–10 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду, препарат вводили в об'ємі 10 мл на введення, один раз на добу протягом 10 днів.

Препарати дозволені до клінічного використання в офтальмологічній практиці. Цитофлавін (наказ МОЗ України 16.11.2006 № 758) зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA / 5449 / 01 / 01), циклоферон (наказ МОЗ України 27.02.2006 № 85), зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № П.05.03/06972).

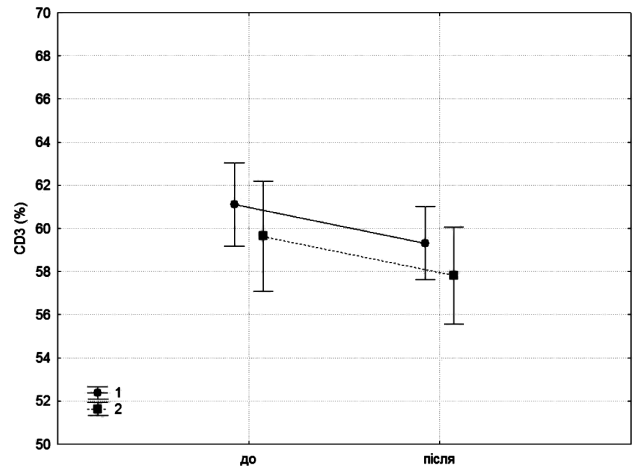
Статистична обробка даних проводилась в програмі Statistica 10.0. Для описової статистики представлені середнє арифметичне, 95 % довірчий інтервал, медіана та середньоквадратична похибка ($\pm m$). Порівняльний аналіз проводився з використанням однофакторного дисперсійного аналізу з наступним застосуванням критерію множинного порівняння Шеффе.

Результати та їх обговорення

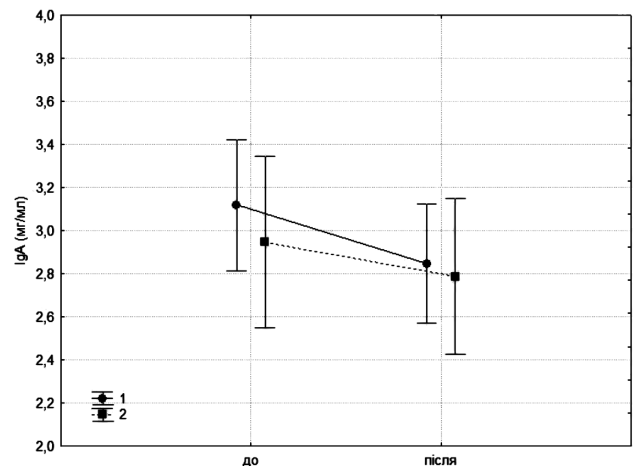
При клінічному огляді у всіх пацієнтів з ДНМ різних видів до лікування було виявлено набряк макулярної ділянки, наявність ділянок твердих та м'яких ексудатів в макулі, а також наявність точкових і штрихоподібних геморагій по ходу судинних гілок та на периферії сітківки. При біомікроскопії оптичний зріз сітківки був нерівномірно поширений. Застосування рекомендованих препаратів переносилось хворими добре, будь-яких алергічних реакцій, ускладнень та несприятливих наслідків не спостерігалось. Через 20 днів проведеного лікування пацієнти відмічали суб'єктивне покращення гостроти зору. Об'єктивно у хворих відмічається зменшення макулярного набряку, розсмоктування м'яких ексудатів та геморагій на периферії сітківки.

Після лікування з використанням комбінації препаратів циклоферону та цитофлавіну була виявлена позитивна динаміка з боку показників імунного статусу у вигляді зниження рівня відсоткового значення вмісту Т-лімфоцитів — CD-3 при дифузному та ускладненому ДНМ різних видів, що становить ($61 \pm 0,9$) % до лікування та $59,3 \pm 0,8$ % після лікування ($p=0,0001$) при неоклюзійних видах ДНМ, аналогічна тенденція спостерігається при оклюзійних видах ДНМ ($59,6 \pm 1,3$) % та ($57,8 \pm 1,1$) % ($p=0,0001$), відповідно (мал. 1).

В той самий час після проведеної терапії відбулася нормалізація вмісту імуноглобуліну А в сироватці крові при різних видах ДНМ, що відображено на мал. 2, а саме до лікування ($3,12 \pm 0,15$) г/л та після ($2,95 \pm 0,2$) г/л ($p=0,0001$) при неоклюзійних видах ДНМ, а також ($2,95 \pm 0,2$) г/л та ($2,79 \pm 0,18$) г/л ($p=$



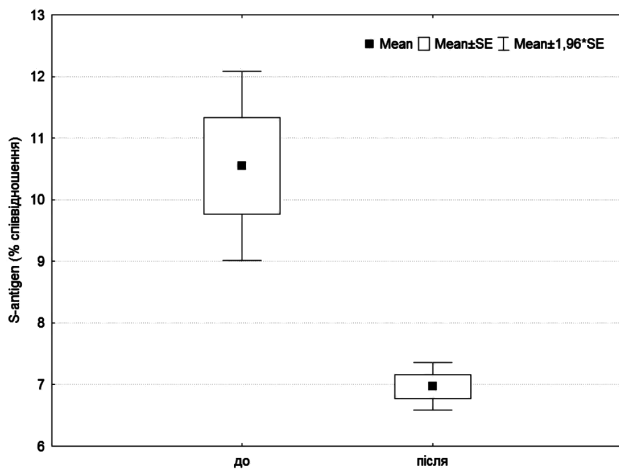
Мал. 1. Відносне відсоткове значення рівня вмісту Т-лімфоцитів — CD-3 при дифузному та ускладненому (оклюзійному і неоклюзійному) ДНМ до та після лікування, де 1 — дифузний неоклюзійний та ускладнений неоклюзійний ДНМ; 2 — дифузний оклюзійний та ускладнений оклюзійний ДНМ



Мал. 2. Концентрація IgA при дифузному та ускладненому (оклюзійному і неоклюзійному) ДНМ до та після лікування, де 1 — дифузний неоклюзійний та ускладнений неоклюзійний ДНМ; 2 — дифузний оклюзійний та ускладнений оклюзійний ДНМ.

0,005) при оклюзійних видах ДНМ ускладненого та дифузного макулярного набряку.

Про зниження активності аутоімунних реакцій свідчить динаміка змін — відсоткове значення рівня сенсibiliзації до АГ сітківки при дифузному та ускладненому (оклюзійному та неоклюзійному виді) ДНМ до лікування при дифузному неоклюзійному ДНМ складає 8,1 (SD 4,1) та після 7,3 (SD 1,4); при дифузному оклюзійному ДНМ — до 10,0 (SD 5,41) та після — 7,2 (SD 2,0), в свою чергу при ускладненому оклюзійному ДНМ відсоткове значення рівня сенсibiliзації до АГ- сітківки до лікування 12,8 (SD 4,19) після 6,5 (SD 1,1), при усклад-



Мал. 3. Відсотковий рівень сенсibilізації до АГ-сітківки при дифузному та ускладненому (оклюзійному і неоклюзійному) ДНМ до та після лікування.

неному оклюзійному ДНМ відповідно 14,8 (SD 4,6) та після проведеної імунокорекції 6,4 (SD 0,8), що є статистично значимим ($p=0,0001$). Після проведення імунологічної корекції ступінь сенсibilізації до АГ-сітківки досягає рівня норми при всіх видах дифузного та ускладненого ДНМ, що зображено на мал. 3.

Аналізуючи динаміку імунного статусу при різних видах ДНМ виявляємо зниження абсолютної та відносної кількості Т-хелперів CD-4 та цитотоксичних Т-лімфоцитів CD-8 на фоні проведено-

го лікування. Відмічається незначне збільшення імунорегуляторного індексу після лікування за рахунок зменшення концентрації CD-4. Знижується відносна та абсолютна фагоцитарна активність нейтрофілів. Щодо показників гуморального імунітету — спостерігається тенденція до зниження концентрації імуноглобулінів класу А, G, М при дифузному та ускладненому ДНМ різних видів після включення в комплексне лікування препаратів циклоферону та цитофлавіну. Динаміка змін імунологічних показників у хворих з різними видами ДНМ відображена в таблиці 1.

Висновки

1. Використання циклоферону та цитофлавіну в комплексній терапії у хворих з дифузним та ускладненим діабетичним набряком макули (оклюзійного і неоклюзійного виду) сприяло покращенню клінічної картини захворювання — зменшенню макулярного набряку, прискоренню розсмоктування гемо- та плазморагій і суб'єктивному підвищенню гостроти зору після проведеного лікування.

2. Застосування запропонованих препаратів в комплексному лікуванні хворих з дифузним та ускладненим діабетичним набряком макули (оклюзійного і неоклюзійного виду) викликало нормалізацію системного імунітету, у вигляді статистично значимого зниження рівня відносного відсоткового значення вмісту Т-лімфоцитів — CD-3($p=0,0001$), нормалізації вмісту імуноглобуліну А ($p=0,0001$) та зниження ступеня сенсibilізації до АГ- сітківки.

Таблиця 1. Динаміка імунологічних показників у хворих на цукровий діабет II типу з ДНМ у хворих з дифузним неоклюзійним та ускладненим неоклюзійним ДНМ (1 група) і хворих з дифузним оклюзійним та ускладненим оклюзійним ДНМ (2 група)

Імунологічні показники	1 група		2 група	
	Середнє M (±m)	p	Середнє M (±m)	p
Абсолютна кількість Т-лімфоцитів — CD-3 (тис./мкл)	до лікування	1305 (80)	1154 (105)	0,003
	після лікування	1147 (62)		
Відносна кількість Т-лімфоцитів CD-3 (%)	до лікування	61 (0,9)	59,6 (1,3)	0,0001
	після лікування	59,3 (0,8)		
Абсолютна кількість Т-хелперів CD-4 (тис./мкл)	до лікування	1013 (67)	903 (87)	0,005
	після лікування	871 (51)		
Відносна кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів CD-8 (%)	до лікування	14,2 (0,6)	13,7 (0,8)	0,0001
	після лікування	12,6 (0,4)		
Абсолютна кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів CD-8 (тис./мкл)	до лікування	292 (19)	251 (25)	0,0001
	після лікування	230 (14)		
Імунорегуляторний індекс CD-4/CD-8	до лікування	3,7 (0,2)	3,6 (0,2)	0,0001
	після лікування	4,1 (0,2)		
Відносна фагоцитарна активність нейтрофілів (%)	до лікування	61,7 (2,2)	63,5 (2,9)	0,01
	після лікування	58,9 (2,2)		
Абсолютна фагоцитарна активність нейтрофілів (тис./мкл)	до лікування	2486 (160)	2577 (211)	0,02
	після лікування	2141 (141)		
Імуноглобулін А(г/л)	до лікування	3,12 (0,15)	2,95 (0,2)	0,005
	після лікування	2,85 (0,14)		
Імуноглобулін G (г/л)	до лікування	13,9 (0,45)	14,2 (0,59)	0,001
	після лікування	13,2 (0,34)		
Ступінь сенсibilізації до АГ-сітківки — абсолютне значення	до лікування	70,6 (1,16)	68,9 (1,52)	0,0001
	після лікування	65,7(1,0)		

3. Отримані дані дозволяють вважати доцільним і патогенетично обґрунтованим використання цитофлавіну та циклоферону в комплексній терапії у

хворих на ЦД II типу при дифузному та ускладненому (оклюзійному і неоклюзійному) діабетичному набряку макули.

Література

1. **Аметов А. С.** Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения // А. С. Аметов. — М.: ГЕО — ТАР — Медиа, 2011. — 720 с.
2. **Астахов Ю. С.** Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией / Ю. С. Астахов, Ф. Е. Шадричев // Клиническая медицина. — 2001. — Т.2, № 4. — С. 148–153.
3. **Балаболкин М. И., Клебанова Е. М.** Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 1999. — № 1. — С. 2–8.
4. **Девид Дж. Спелтон, Роджер А. Хитчинг, Пол А. Хантер** // Атлас по клінічній офтальмології. ElsevierMosby 2005. — С.493–496.
5. **Дедов И. И., Шестакова М. В.** Сахарный диабет, ретинопатия, нефропатия. — М.: Медицина, 2003.
6. **Дедов И. И.** Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. С. Аметов // Сахарный диабет. — 2011. — № 1. — С. 95–105.
7. **Измайлов А. С.** Классификация и лазерное лечение диабетической макулопатии / А. С. Измайлов, Л. И. Балашевич // Макула 2004.: материалы. — Ростов — н/Д., 2004. — С. 39–42.
8. **Пасечникова Н. В.** Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения / Н. В. Пасечникова, С. А. Сук, Т. А. Кузнецова, О. Г. Пархоменко. — К.: Издательство ООО «Карбон ЛТД», 2010. — С.105
9. **Brensnick G. H.** Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema / G. H. Brensnick // Ophthalmology. — 1983. — Vol. 90. — P. 1301–1317.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report № 1 // Arch. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 103. — P. 1796–1806.
11. **Gass J. D.** A clinical, fluorescein angiographic and electron microscopic correlation of cystoid macular edema / J. D. Gass, D. A. Anderson, E. B. Davis // Am. J. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 100. — P. 82–86.
12. **Massin P.** Diabetic rethinopathy / P. Masin, A. Gaudric. — France EMC, 2000.

Поступила 19.07.2013

References

1. **Ametov AS.** Diabetes mellitus II type. Problems and solutions. M.: GEO — TAR — Media; 2011. 720 p.
2. **Astakhov YuS, SHadrichev FYe.** Diabetology centres. New stage in development of specialized aid to patients with diabetic retinopathy. Klin Med. 2001; 4(2): 148–53.
3. **Balabolkin MI, Klebanova EM.** Pathogenesis of angiopathy in diabet. Sakharnyi diabet. 1999; 1: 2–8.
4. **David G. Spelton, Roger A. Hitching, Poul A. Hunter.** Atlas of clinical ophthalmology. ElsevierMosby 2005: 493–6.
5. **Dedov II, Shestakova MB.** Diabet, retinopathy, nephropathy. M.: Meditsina; 2003.
6. **Dedov II, Shestakova MV, AmetovAS.** Project «Consensus of Expert Council of Russian Association of endocrinologists (RAE) on initiation and intencification of antihyperglycemic therapy for diabet II type. Sakharnyi diabet. 2011; 1: 95–105.
7. **Izmailov AS, Balashevich LI.** Classification and laser treatment of diabetic maculopathy. Macula 2004: proceedings. Rostov-on-Don; 2004: 39–42.
8. **Pasyechnikova NV, Suk SA, Kuznetsova TA, Parkhomenko OG.** Diabetic maculopathy. Modern aspects of pathogenesis, clinic, diagnostics, and treatment. K.: Karbon Ltd; 2010. 105 p.
9. **Brensnick GH.** Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology. 1983; 90: 1301–7.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report № 1. Arch. Ophthalmol. 1985; 103: 1796–806.
11. **Gass JD, Anderson DA, Davis EB.** A clinical, fluorescein angiographic and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. Am. J. Ophthalmol. 1985; 100: 82–6.
12. **Massin P, Gaudric A.** Diabetic rethinopathy. France EMC, 2000.

Received 19.07.2013