

Выраженность метаболических нарушений и хроническая болезнь почек в зависимости от типа диабетической ретинопатии

¹ ГАУЗ ТО Многофункциональный клинико-диагностический центр, г. Тюмень. ² ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень

Gribanova E.K., Ponomareva M.N., Hasanova Y.V., Petrov I.M.

Metabolic disorders and chronic kidney disease depending on the type of diabetic retinopathy

Резюме

Обследовано 52 пациента с сахарным диабетом в ассоциации с различными типами диабетической ретинопатии. В 1 группу (n=30) вошли пациенты с микрососудистыми изменениями в виде непролиферативной диабетической ретинопатии (10%) и препролиферативной диабетической ретинопатии (90%), во 2 группу (n=22) больные с пролиферативной диабетической ретинопатией. Сравнительный анализ исследуемых групп выявил гендерные особенности: в 1 группе доля мужчин - 23,3% (7/30), во 2 группе - 63,6% (14/22), что статистически значимо ниже (p=0,0034). Установлено наличие значимых различий по концентрации билирубина - в 1 группе 8,75 [6,5;9,9] ммоль/л, во 2 группе 6,6 [5,6;7,4] ммоль/л (p=0,002) и содержанию HbA1c - в 1 группе 9,0 [7,9;9,9] %, во 2 группе 10,6 [9,7;11,7] % (p=0,007). Анализ расчетных показателей СКФ выявил значимо более высокий уровень (p=0,032) у пациентов 2 группы (85 [68;112] мл/мин и 108 [72; 153] мл/мин соответственно). Дополнительно продемонстрировано, что наличие хронической болезни почек у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией сопровождается развитием диабетического макулярного отека.

Ключевые слова: сахарный диабет, микрососудистые изменения, лабораторные показатели, диабетическая ретинопатия

Для цитирования: Грибанова Е.К., Пономарева М.Н., Хасанова Ю.В., Петров И.М. Выраженность метаболических нарушений и хроническая болезнь почек в зависимости от типа диабетической ретинопатии, Уральский медицинский журнал, №08 (191) 2020, с. 49 - 54, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.28

Summary

The object of the study was 52 patients with diabetes, which were divided into 2 groups. Group 1 (n = 30) included patients with microvascular changes in the form of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) - 10% of patients (3/30), and preproliferative diabetic retinopathy - 90% of patients (27/30). The group 2 (n = 22) included patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). A comparative analysis of the studied groups of the presented groups revealed gender features: in the 1st group, the proportion of men is 23.3% (7/30), in the 2nd group - 63.6% (14/22), which is statistically significantly lower (p = 0.0034). A comparative analysis of laboratory parameters of the studied groups revealed a significant (p = 0.002) change in bilirubin parameters (in the 1st group, 8.75 [6.5; 9.9], in the 2nd group, 6.6 [5.6; 7.4]) and a significant (p = 0.007) change in HbA1C indices (in the 1st group, HbA1C was 9.0 [7.9; 9.9], in the 2nd group - 10.6 [9.7; 11.7]). An analysis of GFR indices calculated by the Cockcroft-Gault formula revealed a significant (p = 0.032) increase in patients of group 2 in relation to group 1 (85 [68; 112] and 108 [72; 153], respectively). The presence of chronic kidney disease in patients with PDR is accompanied by the development of diabetic macular edema.

Keywords: diabetes mellitus, microvascular changes, laboratory parameters, diabetic retinopathy

For citation: Gribanova E.K., Ponomareva M.N., Hasanova Y.V., Petrov I.M., Metabolic disorders and chronic kidney disease depending on the type of diabetic retinopathy, Ural Medical Journal, No. 08 (191) 2020, p. 49 - 54, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.28

Введение

В настоящее время общепризнанным является утверждение, что патология внутренних органов, независимо от локализации заболевания, сопровождается целым комплексом офтальмологических проявлений и требует мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике [6,7,8]. Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [1]. Постоянное повышенное содержание глюкозы крови при СД приводит к повреждениям, дисфункции и недостаточности различных органов (глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов) [2,4,10,14,15] и снижению когнитивных функций [5]. Тяжесть соматического статуса влияет на микрососудистые проявления у пациентов страдающих сахарным диабетом (СД) – диабетическую нефро- и ретинопатию [1]. По данным федерального регистра СД в Российской Федерации на окончание 2018 г. состояло 3,1% населения, из них: 92% СД 2 типа, 6% - СД 1 типа и 2% - другие типы СД [1]. Системные сосудистые осложнения (нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей) являются самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД [11,12]. Именно эти осложнения служат основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [1]. Не стоит забывать и об осложнениях связанных с нарушением регенерации поврежденных органов и тканей, присоединению инфекционных факторов, депрессии [9]. Изучение изменений лабораторных показателей у пациентов с микрососудистыми проявлениями течения болезни важно в плане диагностики офтальмологических изменений, прогнозирования течения [1].

Цель нашего исследования – провести анализ метаболических нарушений при хронической болезни почек у пациентов диабетической ретинопатией.

Материалы и методы

Исследование проводилось в ГАУЗ ТО «Многофункциональный клиничко-диагностический центр» г. Тюмень.

Объектом исследования явились 52 больных с СД 1 и 2 типа. Медиана возраста составила 65 лет, интерквартильный размах (Q1;Q3) 58-68 лет, доля женщин 59,6% (31/52), мужчин 40,4% (21/52). Далее пациенты были разделены в зависимости от типа диабетической ретинопатии, использовалась классификация, предложенная в 1992 Kohner E. и Porta M., которая в настоящее время является общепринятой и признанной ВОЗ [3]. В 1 группу (n=30) вошли пациенты имеющие микрососудистые изменения в виде непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) - 10% пациентов (3/30) и препролиферативной диабетической ретинопатии (ППДР) – 90% пациентов (27/30). Во 2 группу (n=22) вошли пациенты с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДРП).

Всем участникам исследования проводилось стандартное офтальмологическое исследование: визометрия, тонометрия (бесконтактный автоматический пневмотонометр фирмы Reichert), периметрия (ПНР-2-01), биомикроскопия переднего отрезка глаза и стекловидного тела (щелевой лампой «SL-140» фирмы «Carl Zeiss Meditec AG»), офтальмоскопия глазного дна (с использованием бесконтактной линзы Ocular MaxField 78D). Для определения выраженности и наличия хронической болезни почек (ХБП) оценивались показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) полученные расчетным путем на основании концентрации креатинина. СКФ рассчитывалась с использованием калькулятора (<https://nefrosovnet.ru/ru/main/948/scf-calc.html>) и включала использование формулы Кокрофта-Голта, формулы MDRD и уравнения СКD-EPI, в соответствии с клиническими рекомендациями [13]. Полученные по формулам значения скорости клубочковой фильтрации довольно точно совпадают со значениями получаемыми при применении эталонных методов оценки СКФ.

Формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) - первая разработанная формула для оценки клиренса креатинина. Среди недостатков формулы можно выделить ее неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ = $[140 - \text{возраст в годах}] * \text{вес тела (кг)} * (10,05 \text{ для женщин или } 10,23 \text{ для мужчин}) / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$. Формула MDRD более современ-

Таблица 1. Сравнительная характеристика участников исследования (Me[Q1;Q3])

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	Уровень значимости
Мужчины, %	23,3 (7)	63,6 (14)	**p=0,0034
Женщины, %	76,7 (23)	26,4 (8)	
Возраст, лет	65 [59;68]	62 [54;68]	*p=0,36
Длительность заболевания, лет	16 [12;19]	16 [11;25]	*p=0,94
ИМТ, кг/м ²	32,8 [29,27;34,93]	34,19 [26,1;37,42]	*p=0,92
Ожирение, %	70 (21)	72,7 (16)	**p=0,83
Ишемическая болезнь сердца, %	56,7 (17)	45,4 (10)	**p=0,42
Артериальная гипертензия, %	83,3 (25)	81,8 (18)	**p=0,89
СД 1 тип, %	13,3 (4)	18,2 (4)	**p=0,63
СД 2 тип, %	86,7 (26)	81,8 (18)	

Примечание: * - критерий Манна-Уитни, ** - критерий Chi-square (χ^2), ИМТ – индекс массы тела.

ная и в настоящее время широко используется, однако также имеет свои недостатки, в частности недооценивает СКФ на ее высоких уровнях = $32788 * [\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}] - 1,154 * \text{возраст} - 0,203 * 0,742$ (для женщин), уравнение СКД-EPI, как правило, дает более точную оценку при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². СКФ = $a \times (\text{креатинин крови (мг/дл)} / b) / c \times (0.993)^{\text{возраст}}$, где переменные a, b и c имеют значения в зависимости от расы, пола и единицы измерения креатинина. В нашем исследовании разделение по стадии ХБП [3, 9, 13] проводилось на основе Формула Кокрофта-Голта.

Определение лабораторных показателей липопротеидов высокой и низкой плотности, HbA1c в периферической крови осуществлялось по стандартным методикам. Сравнительный анализ исследуемых групп представленных групп (таблица 1) не показал значимых различий по возрасту (p=0,36), индексу массы тела (p=0,92) и структуре соматической патологии, включая тип СД (p=0,63). Исключение составил гендерный состав, так в 1 группе доля мужчин - 23,3% (7/30), тогда как во 2 группе - 63,6% (14/22), что статистически значимо ниже (p=0,0034).

Протокол исследования одобрен решением этического комитета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ, все участники подписали информированное согласие. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистических пакетов SPSS for Windows (версия 12.0) и STATISTICA (версия 10, лицензионный договор №4190051 от 05.03.2019). Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me), а также значений 25-я перцентиль и 75-я перцентиль (1-й квартиль и 3-й квартиль – Q1-Q3). Сравнительный анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни (M-U test) и Chi-square (χ^2).

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ лабораторных показателей исследуемых групп (таблица 2) не показал статистически значимых различий в выраженности и структуре нарушения липидного профиля (p≥0,05), концентрации глюкозы крови натощак (p=0,11) и в постпрандиальный период (p=0,11), а также, креатинина (p=0,67), мочевины (p=0,57), АЛТ (p=0,40). Исключение составили показатели билирубина и HbA1c. В 1 группе медиана (интерквартильный размах) концентрации билирубина составила 8,75 [6,5;9,9] ммоль/л, тогда как во 2 группе 6,6 [5,6;7,4] ммоль/л, что статистически значимо ниже (p=0,002). На фоне этого уровень содержания HbA1c в 1 группе составил 9,0 [7,9;9,9] %, тогда как во 2 группе 10,6 [9,7;11,7] %, что статистически значимо выше (p=0,007).

Анализ расчетных показателей СКФ рассчитанных по формуле MDRD и уравнению СКД-EPI не показал значимых различий (p=0,25 и p=0,23 соответственно) в группах, однако при проведении сравнительного анализа с использованием формулы Кокрофта-Голта обнаружен статистически значимо более высокий уровень СКФ во 2 группе по отношению к 1 группе - 85 [68;112] мл/мин и 108 [72; 153] мл/мин, соответственно.

Проведенные ранее исследования показали, что снижение предполагаемой СКФ является не только предиктором нарушения функции почек у пациентов с диабетической нефропатией, но также у пациентов с диабетической невропатией, диабетической ретинопатией и другими осложнениями, связанными с диабетом. Учитывая данное обстоятельство, оценка СКФ является критически важным этапом оценки риска у пациентов с диабетом. На фоне этого, в литературе крайне мало данных относительно связи различных стадий заболевания почек с выраженностью микрососудистых осложнений другой локализации [2,4,10,14,15].

Таблица 2. Сравнительная характеристика участников исследования, в зависимости от типа диабетической ретинопатии (Me[Q1;Q3])

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	M-U test
Холестерин, ммоль/л	4,35 [3,45;5,1]	4,02 [3,4;4,5]	p=0,34
ЛПНП ммоль/л	2,59 [2,17;3,11]	2,7 [2,12;3,37]	p=0,80
ЛПВП ммоль/л	1,12 [0,95;1,4]	1,12 [0,9;1,33]	p=0,84
Билирубин, ммоль/л	8,75 [6,5;9,9]	6,6 [5,6;7,4]	p=0,002
Креатинин мг/дл	0,92 [0,75;1,14]	0,83 [0,79;1,17]	p=0,67
Мочевина ммоль/л	6,6 [6,3;9,6]	5,8 [4,0;7,6]	p=0,57
АЛТ, Ед/л	24,1 [12,6;27,1]	28,9 [14,45;50,2]	p=0,40
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,6 [7,2;10,0]	9,4 [8,5;11,64]	p=0,11
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	12,3 [10,9;14,2]	13,6 [12,4;15,6]	p=0,11
HbA1c, %	9,0 [7,9;9,9]	10,6 [9,7;11,7]	p=0,007
СКФ по СКД-EPI, мл/мин	85 [58;93]	87 [76;108]	p=0,25
СКФ по MDRD, мл/мин	71 [52;84]	77 [67;107]	p=0,23
СКФ по формуле Кокрофта-Голта, мл/мин	85 [68;112]	108 [72; 153]	p=0,032

Примечание: уровень значимости p - критерия критерий Манна-Уитни (M-U test), СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Структура нарушений функций почек, в зависимости от типа диабетической ретинопатии

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	χ^2 test
ХБП С 1, %	23,3 (7)	40,9 (9)	p=0,17
ХБП С 2, %	46,7 (14)	40,9 (9)	p=0,68
ХБП С 3А, %	20,0 (6)	13,7 (3)	p=0,55
ХБП С 3Б, %	6,7 (2)	4,5 (1)	p=0,74
ХБП С 4, %	3,3 (1)	-	-

Примечание: уровень значимости p - критерия Chi-square (χ^2 test), ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 4. Структура нарушений липидного обмена, в зависимости от типа диабетической ретинопатии

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	χ^2 test
Холестерин >4,9 ммоль/л, %	20 (6)	13,6 (3)	p=0,55
ХС ЛПНП >2,9 ммоль/л, %	26,7 (8)	40,9 (9)	p=0,28
ХС ЛПВП у мужчин - <1,0 ммоль/л у женщин - <1,2 ммоль/л, %	33,3 (10)	36,4 (8)	p=0,82

Примечание: уровень значимости p - критерия Chi-square (χ^2) $\geq 0,05$.

Результаты нашего исследования свидетельствуют (таблица 3), что в структуре нарушений функций почек, вне зависимости от типа диабетической ретинопатии, преобладают легкие нарушения. Количество больных СД с оптимальной СКФ (ХБП С 1) в группе с НПДР и ППДР составило 23,3% (7/30), тогда как в группе с ПДРП количество данных пациентов было практически в 2 раза выше – 40,9% (9/22), однако сравнительно небольшой объем выборки не позволил получить статистики значимые различия по данному параметру ($p=0,17$). На фоне этого доля пациентов с умеренно сниженной, существенно сниженной и резко сниженной СКФ (ХБП С 3А, ХБП С 3Б и ХБП С 4) составило в 1 группе 30% (9/30), тогда как во второй группе 18,2% (4/22). Полученные результаты не в полной мере соотносятся с данными литературы об ассоциации выраженности снижения СКФ с ДР и требует проведения дальнейших исследований.

Нарушение липидного профиля выявлены у 63,4% пациентов (33/52), среди них у 17 пациентов (32,7%) отмечено увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и 34,6% пациентов (18/52) уменьшение ниже рекомендованных значений липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Около 4% пациентов (2/52) имели оба вида нарушения обмена липопротеидов по одному из каждой группы. В 1 группе отмечено, что имелась тенденция к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) и метаболического синдрома в возрасте 55 лет. Тогда как, у пациента 2 группы выявлен синдром диабетической стопы и сопутствующие макрососудистые ангиопатии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания – острое нарушение мозгового кровообращения), сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (АГ, ХСН) и метаболический синдром регистрировались уже

до достижения 50 летнего возраста. Таким образом, возникновение болезни в более молодом возрасте на фоне нарушений липидного обмена (содержание ХС ЛПНП и ХС ЛПВП) ведет к появлению большего количества макрососудистых диабетических ангиопатий и тяжести поражения глаз (ПДРП).

Далее нами был проведен анализ развития диабетического макулярного отека (ДМО), который формируется в результате осложненного течения сахарного диабета и развития диабетической ретинопатии (классификация Иванишко Ю.А., 2001 г.). ДМО отсутствовал у 20 пациентов (66,6%), выявлен - у 10 пациентов (33,4%) 1 группы, из них ДМО 1 степени на правом глазу (ОД) у 3 пациентов (30,0%), ДМО 2 степени у 7 пациентов (70,0%), на левом глазу (ОС) ДМО 1 степени - у 7 пациентов (70,0%), ДМО 2 степени – у 3 пациентов (30,0%). Во 2 группе ДМО отмечен во всех случаях наблюдений, кроме того выявлена симметричность поражения макулярной зоны: ДМО 1 степени 21 пациент (95,45%), ДМО 2 степени 1 пациент – (4,54%). У пациентов 1 группы имеющих ХБП 3Б стадии в 100% случаев выявлен ДМО 2 степени, при ХБП 3А стадии ДМО отсутствовал у 1 пациента, ДМО 1 степени у 1 пациента и 3 пациента имели ДМО 2 степени. ДМО не выявлен у женщины страдающей СД 2 типа, с давностью заболевания 10 лет, с наличием макрососудистых изменений (ИБС), сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (АГ, ХСН) и метаболический синдром. Из 10 пациентов с ХБП 2 стадии не выявлено ДМО у 9 пациентов, у 1 пациента диагностирован ДМО 1 степени. ДМО отмечен у мужчины страдающего СД 2 типа, с давностью заболевания 11 лет, отсутствием макрососудистых изменений, наличием сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (АГ, ХСН) и метаболического синдрома. У 11 пациентов с ХБП 1 стадии ДМО 1 степени выявлен в 1 случае наблюдений, у 10 пациентов ДМО отсутствовал. ДМО отмечен у женщины

страдающей СД 2 типа, с давностью заболевания 17 лет, с отсутствием макрососудистых изменений, имеющую сопутствующую патологию сердечнососудистой системы (АГ) и метаболический синдром. Таким образом, у пациентов 1 группы имеющих ХБП появление ДМО зависит от длительности заболевания (в нашем случае более 10 лет), выраженность ДМО находится в прямой корреляции со стадией ХБП.

ДМО во 2 группе был выявлен у всех пациентов, среди них ДМО 1 степени - у 21 пациента (95,45%). ДМО 2 степени диагностирован у 1 мужчины (4,55%), страдающего сахарным диабетом 2 типа, с давностью заболевания 16 лет, имеющим синдром диабетической стопы, макрососудистые изменения (ИБС), сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (АГ, ХСН) и метаболический синдром. Таким образом, у пациентов 2 группы при наличии ХБП в 100% наблюдений выявлен ДМО.

Заключение

Сравнительный анализ исследуемых групп показал статистически значимые различия ($p=0,0034$) по гендерному составу в зависимости от типа диабетической ретинопатии: в 1 группе доля мужчин - 23,3% (7/30), во 2 группе - 63,6% (14/22). Также продемонстрировано, что наличие пролиферативной формы заболевания ассоциируется с более низким ($p=0,002$) содержанием билирубина (1 группа - 8,75 [6,5;9,9] ммоль/л, 2 группе 6,6 [5,6;7,4] ммоль/л), значимо более высоким ($p=0,007$) содержанием HbA1c (1 группа - 9,0 [7,9;9,9] %, 2 группа - 10,6 [9,7;11,7]

%). Анализ расчетных показателей СКФ выявил значимо более высокий уровень ($p=0,032$) у пациентов 2 группы (1 группа - 85 [68;112] мл/мин, 2 группа - 108 [72; 153] мл/мин). Возникновение болезни в более молодом возрасте на фоне нарушений липидного обмена ведет к появлению большего количества макрососудистых диабетических ангиопатий и тяжести поражения глаз в виде развития пролиферативной диабетической ретинопатии, кроме этого установлено, что наличие ХБП у пациентов с ПДР сопровождается развитием ДМО.■

Грибанова Евгения Константиновна врач-офтальмолог ГАУЗ ТО «Многофункционального клинико-диагностического центра, г. Тюмень. **Пономарева Мария Николаевна** д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии Института непрерывного профессионального развития ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Хасанова Юлия Валерьевна** к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень; главный врач Университетской клиники, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень. **Петров Иван Михайлович** д.м.н. заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биозтики ЮНЕСКО, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Литература:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8 / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. 2019. – Т. 22. – № 1S. – С. 1–122. (Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Vol. 8 / ed. I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov // diabetes Mellitus. 2019. – Vol. 22. – No. 1S. – С. 1-122.)
2. Бобыкин Е.В. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека/ Е.В. Бобыкин // Офтальмохирургия. 2019. – № 1. – С. 67-76. (Bobykin E. V. Modern approaches to the treatment of diabetic macular edema/ E. V. Bobykin // Ophthalmosurgery. 2019. – No. 1. – Pp. 67-76.)
3. Ефимов А. С. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. - 1-е изд. - К.: Медкнига, ДСГ Лтд, Киев, 2007. -360 с. (Efimov A. S. Malaya enciklopediya vracha-endokrinologa. — 1-e izd. — K.: Medkniga, DSG Ltd, Kiev, 2007. - 360 p.)
4. Коротких С.А. и др. Антиангиогенная терапия неоваскулярных заболеваний макулярной области (отдаленные результаты) / С.А. Коротких, Е. В.Бобыкин, Н.С. Назарова, Е.Е. Мелехина // Вестник офтальмологии. 2016. – Т. 132. – № 1. – С. 76-84. (Korotkov S. A. and others. Antiangiogenic therapy of neovascular diseases of the macular area (long-term results) / S. A. Korotkov, E. V. Bobykin, N. S. Nazarova, E. E. Melekhina // Bulletin of ophthalmology. 2016. - T. 132. – No. 1. - Pp. 76-84.)
5. Коротких С.А. и др. Применение антиангиогенной терапии при хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с патологической миопией / С.А. Коротких, Е.В.Бобыкин, Г.В. Жиборкин, А.Ю. Анашкин, А.В. Березин. //Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1. –№6(112). – С. 66-70. (Korotkov S. A. et al. Application of antiangiogenic therapy in choroidal neovascularization in patients with pathological myopia / S. A. Korotkov, E. V. Bobykin, G. V. Zhiborkin, A. Yu. Anashkin, A.V. Berezin. // Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences. - 2016. - Vol. 1. - No. 6(112). - Pp. 66-70.)
6. Мазитов Ш.Г. и др. Возможности коррекции когнитивных нарушений у лиц старческого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при проведении медицинской реабилитации / Ш.Г.

- Мазитов, Ю.А. Петрова, И.В. Медведева // *Медицинская наука и образование Урала*. 2013. Т. 14. № 4 (76). С. 116-120. (Mazitov Sh.G. et al. *Cognitive disorders correction abilities in elderly patients with cardio-vascular diseases* / Mazitov Sh. G., Petrova Y. A., Medvedeva I. V. // *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. - 2013. - V. 14. - № 4(76). - Pp.116-120.)
7. Руднева Л.Ф., Медведева И. В., Василькова Т. Н., Платицын С. В. и др. Гематология. Избранные вопросы гематологии: монография. В 2-х т. Т. 2 / Под редакцией академика РАН Медведевой И. В. Тюмень: «Айвекс». 2019. С. 243-246. (Rudneva L. F., Medvedeva I. V., Vasil'kova, T. N., Platitsyn S. V. et al. *Hematology. Selected topics in Hematology: a monograph*. In 2 t. T. 2 / Under the editorship of academician I. V. Medvedeva Tyumen: "IVEX". 2019. Pp. 243-246.)
 8. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Пономарева М. Н., Пономарева Е. Ю. Ревматология. Ревматические заболевания с офтальмологическими проявлениями у взрослых. Тюмень, 2017. 474 с: ил (Rudneva L. F., Medvedeva I. V., Ponomareva M. N., Ponomareva E. Yu. *Rheumatology. Rheumatic diseases with ophthalmological manifestations in adults*. Tyumen, 2017. 474 with: Il)
 9. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов // *Справочник поликлинического врача*. -2012. - №9. - С. 50-57. (Trukhan D. I., Lebedev O. I. *Changes in the organ of vision in diseases of internal organs* // *Reference book of the polyclinic doctor*. -2012. - #9. - Pp. 50-57.)
 10. Brzović-Šarić V., Landeka I., Šarić B., et al. *Levels of selected oxidative stress markers in the vitreous and serum of diabetic retinopathy patients* // *Mol Vis*. 2015. - Vol. 21. - P. 649-664.
 11. Calvo-Maroto A.M., Perez-Cambrodí R.J., Albarán-Diego C., Pons A., Cerviño A. *Optical quality of the diabetic eye: a review*// *Eye (Lond)*. 2014. - Vol.28(11). - P. 1271-1280. doi:10.1038/eye.2014.176
 12. Capitão M., Soares R. *Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy* // *J Cell Biochem*. 2016. - Vol.17(11). - P. 2443-2453. doi:10.1002/jcb.25575
 13. Chernykh V.V., Varvarinsky E.V., Smirnov E.V., Chernykh D.V., Trunov A.N. *Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy* // *Indian J Ophthalmol*. 2015. - Vol.63(1). - P. 33-36. doi:10.4103/0301-4738.151464
 14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. // *Kidney International Supplement*. - 2013. V.3. - Pp.1-150.
 15. Loho T., Venna V., Setiabudy R.D., et al. *Correlation Between Vitreous Advanced Glycation End Products, and D-dimer with Blood HbA1c Levels in Proliferative Diabetic Retinopathy* // *Acta Med Indones*. 2018. - Vol.50(2). - P. 132-137.
 16. Ludwig P.E., Motlagh M., Czyz C.N. *Physiology, Eye*. [Updated 2019 Jun 22]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470322/>