

## Общие патогенетические аспекты развития диабетической ретинопатии и нефропатии. Трансплантация почки и течение диабетической ретинопатии

И.В. Воробьева<sup>1</sup>, Л.К. Мошетова<sup>1</sup>, А.В. Пинчук<sup>2-4</sup>, Е.В. Булава<sup>1</sup>, Е.П. Дельвер<sup>5</sup>, А.А. Белогулов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия

<sup>5</sup>НИИЭК ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Эпидемия сахарного диабета (СД) и его осложнений представляет серьезную глобальную угрозу здоровью населения планеты. Прогнозируется, что к 2040 г. число больных СД достигнет 642 млн. Диабетическая ретинопатия и нефропатия являются двумя наиболее опасными осложнениями СД. Хроническую гипергликемию следует рассматривать как основную детерминанту, которая обуславливает развитие и прогрессирование микрососудистых изменений СД, в т. ч. ретинопатии и нефропатии. Основные биологические механизмы развития микрососудистых изменений могут быть объединены процессом сверхпродукции активных форм кислорода, активацией внутриклеточных сигнальных путей и их модуляторов. ОКТ-ангиография является безопасным и информативным методом ранней диагностики сосудистых изменений сетчатки и дает возможность оценить эффективность проведенного лечения диабетической ретинопатии. Долгое время протеинурия считалась «золотым стандартом» оценки и мониторинга функции почек. Однако у трети пациентов диабетическое поражение почек развивается на фоне нормоальбуминурии. Продукты повреждения структур клубочкового фильтрационного барьера могут быть перспективными биомаркерами ранних стадий диабетической нефропатии. В случае, когда диабетическая нефропатия прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности, эффективным методом лечения является трансплантация почки. Кроме купирования уремического синдрома трансплантация почки показала благоприятное влияние на дальнейшее течение диабетической ретинопатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, трансплантация почки.

**Для цитирования:** Воробьева И.В., Мошетова Л.К., Пинчук А.В. и др. Общие патогенетические аспекты развития диабетической ретинопатии и нефропатии. Трансплантация почки и течение диабетической ретинопатии. Клиническая офтальмология. 2021;21(2):90–95. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-90-95.

## Common pathogenic aspects of diabetic retinopathy and nephropathy. Kidney transplantation and the course of diabetic retinopathy

I.V. Vorobyeva<sup>1</sup>, L.K. Moshetova<sup>1</sup>, A.V. Pinchuk<sup>2-4</sup>, E.V. Bulava<sup>1</sup>, E.P. Delver<sup>5</sup>, A.A. Belogurov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Research Institute of Public Health Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Epidemics of diabetes and its complications is a global threat to the health of human population. In 2040, the number of patients with diabetes is predicted to rise to 642 million. Diabetic retinopathy and nephropathy are the most dangerous complications. Chronic hyperglycemia is a major factor that determines the development and progression of microvascular complications of diabetes including retinopathy and nephropathy. Key biological pathogenic mechanisms of microvascular complications involve over-production of reactive oxygen species and activation of intracellular signaling pathways and their modulators. OCT angiography is a safe and informative early diagnostic tool to assess vascular retinal abnormalities and to monitor treatment efficacy. Proteinuria was long considered the gold standard to evaluate and monitor kidney functions. However, one-third of patients develop diabetic nephropathy in normal albuminuria. Degradation products of glomerular filtration barrier are thought to be perspective biomarkers of early diabetic nephropathy. End-stage renal disease requires kidney transplantation. In addition to the improvement of uremic syndrome, kidney transplantation favors the course of diabetic retinopathy.

**Keywords:** *diabetes, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, optical coherence tomography, OCT angiography, kidney transplantation.*  
**For citation:** Vorobyeva I.V., Moshetova L.K., Pinchuk A.V. et al. Common pathogenic aspects of diabetic retinopathy and nephropathy. Kidney transplantation and the course of diabetic retinopathy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(2):90–95. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-90-95.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия сахарного диабета (СД) и его осложнений представляет серьезную глобальную угрозу здоровью населения планеты. По оценкам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), в 2015 г. во всем мире 1 из 11 взрослых в возрасте 20–79 лет (415 млн взрослых) страдал СД. Прогнозируется, что к 2040 г. число больных СД достигнет 642 млн [1].

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетическая нефропатия (ДН) являются двумя наиболее опасными осложнениями СД [2]. По мере того, как они прогрессируют до слепоты и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН), они требуют огромных медицинских, экономических и социальных затрат [3].

ДР — частое микрососудистое осложнение СД. Одним из грозных проявлений ДР, приводящим к значительной утрате зрительных функций, является диабетический макулярный отек (ДМО). На 2015 г. во всем мире зафиксировано около 145 млн случаев ДР, из которых 45 млн случаев — с угрозой потери зрения [4].

ДН — это клинический синдром, характеризующийся стойкой альбинурией, повышением артериального давления, неуклонным снижением скорости клубочковой фильтрации, высоким риском сердечно-сосудистой патологии и смертности [5]. Это серьезное, опасное для жизни осложнение развивается примерно у 20–40% пациентов с СД 1 типа и около 20% пациентов с СД 2 типа [6]. В 30–50% случаев причиной ТПН, угрожающей жизни пациентов и требующей трансплантации почки, является ДН [7].

ТПН и слепоту можно предотвратить с помощью раннего выявления и своевременного лечения микрососудистых осложнений СД. В этой статье рассмотрены современные представления о механизме развития, ранних методах диагностики ДР и ДН, а также влияние трансплантации почки на дальнейшее течение ДР.

## Эпидемиология микрососудистых осложнений СД

ДР более распространена среди пациентов с СД 1 типа, чем с СД 2 типа. В течение 5 лет после постановки диагноза СД 1 типа и 10 лет течения СД 2 типа примерно у 58% и 80% больных наблюдается ДР. После 15–20 лет болезни более 90% пациентов страдают ДР, из которых примерно 60% случаев приходится на пролиферативную стадию [8].

Приблизительно у 25–45% пациентов с СД 1 типа в течение жизни развивается клиника ТПН. Пиковое время развития ДН при СД 1 типа приходится на 10–15 лет после начала заболевания [9]. Ранее сообщалось, что у пациентов с СД 2 типа распространенность прогрессирующего заболевания почек ниже. ДН развивается почти у 50% больных через 20 лет после постановки диагноза СД 2 типа, из которых 15% случаев достигают развития ТПН [10]. Распространенность ДН при СД 2 типа может быть до конца недооценена по причине высокой ранней смертности таких пациентов от сердечно-сосудистой патологии [11].

## Современный взгляд на патогенез микрососудистых осложнений СД

### ОБЩИЕ ЧЕРТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И НЕФРОПАТИИ

Хроническую гипергликемию следует рассматривать как основную детерминанту, которая обуславливает развитие и прогрессирование микрососудистых изменений. Основные биологические механизмы развития микрососудистых изменений при ДР и ДН могут быть объединены процессом сверхпродукции активных форм кислорода, активацией внутриклеточных сигнальных путей и их модуляторов [12]. Также в литературе отмечена важная роль в патогенезе микрососудистых осложнений СД (ретинопатии и нефропатии) конечных продуктов гликирования и их рецепторов, молекул транспорта глюкозы, транскрипционного ядерного фактора NF-κB, протеинкиназы С и воспалительных молекул (адипокины, хемокины, молекулы адгезии и провоспалительные цитокины) [13]. Кроме того, есть сообщения об участии в патогенезе пролиферативных цитокинов, таких как эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor — EGF), фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), фактор роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor — CTGF) и трансформирующий фактор роста бета (Transforming Growth Factor Beta — TGF-β), которые, как считается, способствуют морфологическим изменениям тканей [14].

### ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ДР — одно из наиболее частых осложнений СД и ведущая причина слепоты у лиц трудоспособного возраста [15]. Непролиферативная стадия ДР (НПДР) включает повышенную проницаемость сосудов, отек макулы с последующим ухудшением зрения. Проллиферативная стадия ДР (ПДР) характеризуется неоваскуляризацией сетчатки в условиях ее ишемии. На этой стадии серьезное нарушение зрения может быть вызвано кровотечением из хрупких новообразованных сосудов с последующей отслойкой сетчатки [16]. Механизмы, посредством которых повышенный уровень глюкозы в крови вызывает повреждение сетчатки, до конца не изучены. Однако различные исследования показали, что ДР, как и ДН, является многофакторным заболеванием, включающим несколько механизмов, а именно окислительный стресс, активацию протеинкиназы С и образование конечных продуктов гликирования [17]. Эти изменения приводят к осмотическому повреждению сосудистого русла, вызывая дисфункцию сосудистых клеток и их апоптоз посредством активации митоген-активируемых протеинкиназ и окисления внутриклеточных компонентов, что в свою очередь приводит к высвобождению ангиогенных цитокинов и разрушению гематоретинального барьера [18]. Кроме того, хроническая гипергликемия способствует сбою эндогенных противовоспалительных механизмов, приводя к хроническим воспалительным реакциям в сетчатке, постоянно индуцируя экспрессию воспалительных цитокинов и хемокинов. Хроническое воспаление имеет ре-

шающее значение в патогенезе ДР, поскольку оно может вызывать нейрососудистое повреждение и стимулировать ишемическую неоваскуляризацию [19].

#### ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

ДН является ведущей причиной ТПН и, по-видимому, возникает в результате взаимодействия воспалительных, метаболических и гемодинамических факторов [20]. Гипергликемия и артериальная гипертензия вызывают структурные аномалии клубочков, эпителиальных клеток канальцев, интерстициальных фибробластов и эндотелия сосудов [21]. За последнее десятилетие были достигнуты важные успехи в понимании патогенеза ДН, особое внимание было обращено на воспалительный статус и окислительный стресс. Повышенное гликирование играет важную роль в развитии диабетической почечной недостаточности [22]. Кроме того, накопление внеклеточного матрикса, по-видимому, является следствием просклеротического действия факторов роста, таких как TGF- $\beta$  и CTGF [23]. Также становится все более очевидным, что ангиотензин II может усиливать накопление конечных продуктов гликирования в почках, а продукты гликирования могут напрямую модулировать экспрессию ключевых компонентов ренин-ангиотензиновой системы [24]. Таким образом, метаболические и гемодинамические стимулы, запускаемые диабетом, взаимодействуют, увеличивая повреждение и прогрессирование поражения почек. Кроме того, при СД 1 типа начало нефропатии связано с инфильтрацией нефронов воспалительными клетками, увеличением в плазме крови содержания С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1 — VCAM-1) [25]. При СД 2 типа развитие нефропатии связано с активацией CD8<sup>+</sup> Т-клеток и повышением уровня ИЛ-6 [26].

#### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СД

##### Роль ОКТ-ангиографии при диабетической РЕТИНОПАТИИ

На начальных стадиях ДР протекает бессимптомно. Следовательно, диагноз ДР основывается на длительности течения СД и результатах офтальмологических методов обследования, таких как офтальмоскопия, фундус-фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография (ОКТ) и флюоресцентная ангиография (ФАГ). В настоящее время ФАГ по-прежнему является «золотым стандартом» для определения сосудистых аномалий сетчатки. Но будучи инвазивным и трудоемким методом обследования, ФАГ может вызывать системные побочные эффекты, такие как тошнота и анафилаксия [27].

ОКТ-ангиография — метод, обеспечивающий неинвазивную послойную визуализацию сосудистого русла сетчатки и хориоидеи. Визуализация капиллярной сети на ОКТ-ангиографии получается посредством анализа сигналов декорреляции движения эритроцитов [28]. Таким образом, технология может отображать сосудистый рисунок в разных слоях сетчатки и хориоидеи без инъекции красителя.

Микроаневризмы считаются самым ранним признаком ДР. ОКТ-ангиография, в отличие от ФАГ, позволяет выявить микроаневризмы в глубоком капиллярном сплетении

сетчатки у пациентов с СД задолго до развития клиники ретинопатии [29]. Помимо микроаневризм, при отсутствии клинических проявлений ДР с помощью ОКТ-ангиографии выявляется увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ). ФАЗ — это бессосудистая область, которая широко используется для индикации ишемии макулярной зоны при ДР. Нормальный размер ФАЗ составляет до 0,288 мм<sup>2</sup>, а у больных СД размер ФАЗ достигает 0,348 мм<sup>2</sup> и выше [30]. Также у лиц с СД без ДР в глубоком капиллярном сплетении обнаружено снижение плотности сосудов без существенных изменений поверхностного капиллярного сплетения и слоя хориокапилляров [31]. Следовательно, с помощью ОКТ-ангиографии изменения микрососудистой сети сетчатки, особенно в глубоком капиллярном сплетении, которые не видны при стандартном офтальмоскопическом исследовании, можно выявить на доклинической стадии ДР.

По мере развития и прогрессирования ДР наблюдается дальнейшее разряжение сосудистого рисунка и расширение межкапиллярного пространства, которое более выражено в поверхностном капиллярном сплетении, а также увеличение количества микроаневризм и площади ФАЗ. По сравнению с глазами с НПДР в глазах с препролиферативной стадией ДР (ППДР) и ПДР отмечалось значительное снижение показателей плотности сосудов и перфузии. При ППДР рядом с поврежденными участками капилляров могут быть обнаружены сосудистые петли большого калибра, что клинически определяется как интратетинальная микрососудистая аномалия (ИРМА). ИРМА указывает на серьезность ДР и риск развития ПДР. ПДР характеризуется развитием неоваскуляризации сетчатки, которая проявляется на ОКТ-ангиограммах в виде дезорганизованных сосудов, исходящих из сетчатки в стекловидное тело. Неоваскуляризацию чаще всего можно обнаружить на диске зрительного нерва или рядом с неперфузируемыми областями и ИРМА [31].

ДМО является наиболее частой причиной нарушения зрения при ДР, особенно у лиц с НПДР. Кровоизлияние из микроаневризм и неоваскуляризация являются факторами, способствующими развитию ДМО [32]. ДМО на ОКТ-ангиограммах представляет собой овальные черные области, окруженные резким разряжением капиллярного рисунка [33], которые имеют сходные черты с областью отсутствия перфузии. По сравнению с глазами без ДМО в глазах при ДМО наблюдалась более низкая плотность сосудов, большая площадь ФАЗ и большее количество микроаневризм в глубоком капиллярном сплетении. N. Hasegawa et al. сообщили, что 77,3 $\pm$ 8,1% микроаневризм были обнаружены в глубоких капиллярных сплетениях в глазах с ДМО, из которых большая часть (91,3 $\pm$ 9,1%) располагалась в области отека [34]. Результат согласуется с теорией, которая гласит, что повышенная проницаемость микроаневризм является одной из основных причин, приводящих к развитию ДМО. Кроме того, ОКТ-ангиография в сочетании с В-сканированием может выявить точное местоположение микроаневризм, что полезно при проведении фокальной лазерной коагуляции сетчатки [35].

Несмотря на преимущества, ОКТ-ангиография все же имеет свои ограничения. Технология обеспечивает сканирование небольших размеров в области желтого пятна или диска зрительного нерва. ОКТ-ангиография не может продемонстрировать проницаемость сосудистого русла. Также снимки ОКТ-ангиографии невозможно получить у пациентов с низкой прозрачностью оптических сред. Кроме того,

ОКТ-ангиография подвержена проекционным артефактам, что влияет на точную интерпретацию плотности сосудов. Программные алгоритмы многих аппаратов ОКТ-ангиографии обнаруживают капилляры сетчатки со скоростью кровотока выше 0,3 мм в секунду, поэтому области, лишенные перфузии, и низкое число диагностированных микроаневризм могут быть связаны с замедлением кровотока, а не с его отсутствием [36].

#### Поиски ранних биомаркеров диабетической нефропатии

ДН стала ведущей причиной хронической почечной недостаточности. Долгое время протеинурия считалась «золотым стандартом» оценки и мониторинга функции почек. Однако почечная функция снижается примерно у одной трети пациентов до возникновения протеинурии [37]. Следовательно, необходимо искать новые лабораторные биомаркеры, выявляющие ДН на ранних стадиях.

В нормальных условиях подоциты, базальная мембрана клубочков и эндотелиальные клетки капилляров составляют клубочковый фильтрационный барьер. Маркеры повреждения подоцитов, базальной мембраны клубочков и эндотелиальных клеток могут потенциально указывать на развитие почечной дисфункции у пациентов с СД [38].

Исследования показали уменьшение количества подоцитов на ранних стадиях ДН из-за гибели клеток в условиях хронической гипергликемии. Следовательно, специфические белковые продукты подоцитов, такие как синаптоподин и нефрин в моче, могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры ДН. Исследование O. Milas et al. [39] показало, что уровни синаптоподина и нефрина в моче, определенные методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, у пациентов с ДН были значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Уровень синаптоподина положительно коррелировал с альбуминурией и концентрацией креатинина в сыворотке и отрицательно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации. M. Nara et al. сообщили о том, что уровень синаптоподина в моче у пациентов с СД и ДН был выше по сравнению с контрольными субъектами, даже до возникновения протеинурии, и коррелировал с уровнем альбумина в моче, что указывает на то, что синаптоподин является высокочувствительным биомаркером повреждения подоцитов у пациентов с СД [40]. В. Jim et al. выявили, что уровень нефрина в моче был повышен у всех пациентов с ДН, в т. ч. с нормоальбуминурией. Кроме того, уровень нефрина в моче продемонстрировал тесную связь с альбумино-креатининовым соотношением [41]. Исходя из этих результатов, можно заключить, что нефрин может быть полезным биомаркером ДН.

Коллаген IV типа является основным компонентом базальной мембраны клубочков и внеклеточного матрикса и в нормальных условиях не проходит через клубочковый фильтрационный барьер [42]. Следовательно, коллаген IV типа может использоваться в качестве биомаркера повреждения базальной мембраны. Исследования показали, что уровни коллагена IV типа в моче были выше до развития микроальбуминурии и коррелировали с уровнем креатинина сыворотки, это позволяет предположить, что коллаген IV типа в моче может быть многообещающим биомаркером в ранней диагностике ДН [43].

Повреждение эндотелиальных клеток может напрямую влиять на проницаемость мембраны клубочковой фильтрации. Как правило, фактор фон Виллебранда (ФВ) в основном синтезируется эндотелиальными клетками. Уровни ФВ в плазме повышаются при стимуляции или повреждении эндотелиальных клеток. Исследования показали, что уровни ФВ в плазме у пациентов с ДН значительно выше, чем у пациентов без заболевания почек. Это указывает на то, что определение уровня ФВ в плазме может использоваться в диагностике ДН [44].

#### Состояние диабетической ретинопатии у реципиентов почечного трансплантата

Трансплантация почки считается лучшим терапевтическим вариантом для пациентов с ТПН. Ежегодно во всем мире проводится около 80 000 операций по пересадке почек [45].

В литературе трансплантация органов (почки) широко освещалась 15–30 лет назад. Наиболее значимые работы с анализом ДР на фоне трансплантации почки были проведены D.H. Berman et al. в США (1992), L. Laatikainen et al. в Германии (1993), N.S. Mittal et al. в Индии (2005) [46–48].

Наилучший результат описали D.H. Berman et al. В своей работе авторы оценили картину ДР после трансплантации почки и провели сравнение результатов с результатами пациентов, получающих диализ, средний период наблюдения составил 18 мес. Авторы зафиксировали стабильное течение ДР у 100% пациентов с трансплантацией по сравнению с 94% в группе диализа [46].

L. Laatikainen et al. в течение 3 лет наблюдали за состоянием ДР у пациентов, перенесших трансплантацию почки. По их результатам, НПДР оставалась стабильной в 59,1% случаев, улучшение отмечалось в 27,3% случаев, переход в пролиферативную стадию — в 13,6% случаев. В глазах с ПДР пролиферативные изменения уменьшились в 23,1% случаев и увеличились в 15,4% случаев. Максимально корригируемая острота зрения у большинства пациентов (89,4%) осталась стабильной, у небольшого количества пациентов наблюдалось ее улучшение (8,5%) или ухудшение (2,1%) [47].

N.S. Mittal et al. обследовали пациентов с СД 2 типа до трансплантации почки, через 3 мес. и 12 мес. после нее. До трансплантации почки у 95% пациентов была диагностирована ДР. НПДР присутствовала в 50% случаев, ПДР — в 45% случаев. Через 3 мес. после трансплантации изменений в результатах исследования глазного дна не было. Через 1 год после трансплантации почки у 10% пациентов наблюдалось ухудшение ДР. У 1 пациента НПДР прогрессировала до ПДР, у 1 пациента с ПДР развилась тракционная отслойка сетчатки [48].

По результатам исследования R. Roy et al. со сроком наблюдения 52 мес. в посттрансплантационном периоде у большинства пациентов (60%) было стабильное течение ДР. У 32% пациентов наблюдалось ухудшение ДР, в связи с чем пациентам было проведено дополнительное лечение — лазерная коагуляция сетчатки и/или витрэктомия. В оставшихся 8% случаев наблюдалось улучшение статуса ДР [49].

Наиболее длительным периодом наблюдения за реципиентами почки был в работе D. Raczynska et al. В течение 10 лет они вели мониторинг пациентов, перенесших трансплантацию почки по разным причинам, в т. ч. вследствие СД (16%

случаев). В посттрансплантационном периоде большинство пациентов с СД (73%) имели стабильное течение ДР. ДМО исходно наблюдался у 2 пациентов с ПДР, он рецидивировал в течение срока наблюдения в 100% случаев. Также было зафиксировано 2 новых случая ДМО в глазах с НПДР [50].

Наиболее частой причиной снижения остроты зрения у реципиентов в послеоперационном периоде была катаракта [46, 48–50]. В работе D.H. Berman et al. частота экстракций катаракты среди пациентов после трансплантации составила 33% случаев, что было значительно больше, чем в группе диализных пациентов (9%) [46]. N.S. Mittal et al. в течение 1 года наблюдения за реципиентами почечного аллотрансплантата диагностировали заднюю полярную катаракту в 25% случаев [48]. R. Roy et al. сообщили о 44% случаев экстракции катаракты после трансплантации почки [49]. По результатам 10-летнего наблюдения за реципиентами D. Raczynska et al. обнаружили катаракту у 45% пациентов с ДР [50]. Авторы установили значительную корреляцию развития катаракты с системным применением кортикостероидов [48, 50] и иммуносупрессоров [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДР и ДН остаются частыми микрососудистыми осложнениями СД и оказывают значительное влияние на здоровье пациентов. Регулярный скрининг и своевременное лечение приводят к дальнейшему снижению заболеваемости и смертности пациентов.

За последнее десятилетие отмечается большой прогресс в понимании механизма развития микрососудистых осложнений СД, в частности ДР и ДН, имеющих общую патогенетическую основу. Понимание патогенеза позволяет разработать новые методы диагностики и лечения диабетических осложнений.

ОКТ-ангиография является безопасным и информативным методом ранней диагностики сосудистых изменений сетчатки и дает возможность оценить реакцию на проведенное лечение ДР.

Протеинурия остается «золотым стандартом» оценки и мониторинга функции почек. Однако у трети пациентов с СД возможно прогрессирование почечной недостаточности до значительной степени без повышения уровня белка в моче. Маркеры повреждения структур клубочкового фильтрационного барьера могут быть перспективными маркерами ранних стадий ДН.

В случае, когда ДН прогрессирует до ТПН, эффективным методом лечения является трансплантация почки. Кроме купирования уремического синдрома трансплантация почки показала благоприятное влияние на дальнейшее течение ДР.

## Литература/References

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
- American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917–928. DOI: 10.2337/dci18-0007.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8<sup>th</sup> edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
- Umanath K., Lewis J.B. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):884–895. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- Reutens A.T., Atkins R.C. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011;170:1–7. DOI: 10.1159/000324934.

- Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Состояние заместительной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998–2011 гг. *Трансплантация органов.* 2015;17(1):35–58.
- [Tomilina N.A., Bikbov B.T. The state of replacement therapy for chronic renal failure in Russia in 1998–2011. *Transplantatsiya organov.* 2015;17(1):35–58 (in Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-35-58.
- Hou Y., Cai Y., Jia Z. et al. Risk factors and prevalence of diabetic retinopathy: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(42):22695. DOI: 10.1097/MD.00000000000022695.
- Готье С.В. Сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия: возможности трансплантологии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012;67(1):54–60.
- [Got'e S.V. Type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy: transplantology potential. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012;67(1):54–60 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v67i1.111.
- Zhang X.X., Kong J., Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Diabetes Res.* 2020;2315607. DOI: 10.1155/2020/2315607.
- Viigimaa M., Sachinidis A., Toumpourleka M. et al. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):110–116. DOI: 10.2174/157016117666190405165151.
- Park S., Kang H.J., Jeon J.H. et al. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Arch Pharm Res.* 2019;42(3):252–262. DOI: 10.1007/s12272-019-01130-3.
- Halim M., Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1165–1172. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.040.
- Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(5):837–844. DOI: 10.1007/s11255-016-1488-4.
- Hendrick A.M., Gibson M.V., Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Primary Care.* 2015;42(3):451–464. DOI: 10.1016/j.pop.2015.05.005.
- Heng L.Z., Comyn O., Peto T. et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med.* 2013;30(6):640–650. DOI: 10.1111/dme.12089.
- Wu M.Y., Yang G.T., Lai T.T. et al. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:3420187. DOI: 10.1155/2018/3420187.
- Beltramo E., Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3218–3225. DOI: 10.2174/09298673113209990022.
- Rübsam A., Parikh S., Fort P.E. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):942. DOI: 10.3390/ijms19040942.
- Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes.* 2014;5(3):393–398. DOI: 10.4239/wjcd.v5.i3.393.
- Kanwar Y.S., Sun L., Xie P. et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:395–423. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150.
- Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., Muros de Fuentes M. et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(6):327–340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.
- Zeng L.F., Xiao Y., Sun L. A Glimpse of the Mechanisms Related to Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:49–79. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2\_4.
- Kobori H., Kamiyama M., Harrison-Bernard L.M. et al. Cardinal role of the intrarenal renin-angiotensin system in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Invest Med.* 2013;61(2):256–264. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31827c28bb.
- Papadopoulou-Marketou N., Paschou S.A., Marketos N. et al. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Minerva Medica.* 2018;109(3):218–228. DOI: 10.23736/50026-4806.17.05496-9.
- Lei L., Cui L., Mao Y. et al. Augmented CD25 and CD69 expression on circulating CD8+ T cells in type 2 diabetes mellitus with albuminuria. *Diabetes Metab.* 2017;43(4):382–384. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.10.002.
- Spaide R.F., Klancnik J.M. Jr., Cooney M.J. 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.
- Lee J., Rosen R. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016;16(12):123. DOI: 10.1007/s11892-016-0811-x.
- Al-Sheikh M., Akil H., Pfau M. et al. Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(8):3907–3913. DOI: 10.1167/iovs.16-19570.
- Carnevali A., Sacconi R., Corbelli E. et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2017;54(7):695–702. DOI: 10.1007/s00592-017-0996-8.
- Bhanushali D., Anegondi N., Gadde S.G. et al. Linking Retinal Microvasculature Features With Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):519–525. DOI: 10.1167/iovs.15-18901.
- Xue K., Yang E., Chong N.V. Classification of diabetic macular oedema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):559–563. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308704.
- De Carlo T.E., Chin A.T., Joseph T. et al. Distinguishing Diabetic Macular Edema From Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47(2):108–114. DOI: 10.3928/23258160-20160126-02.

34. Hasegawa N., Nozaki M., Takase N. et al. New Insights Into Microaneurysms in the Deep Capillary Plexus Detected by Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):348–355. DOI: 10.1167/iov.15-18782.
35. Liegl R., Langer J., Seidensticker F. et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLOS One.* 2014;9(12):113981. DOI: 10.1371/journal.pone.0113981.
36. Jia Y., Tan O., Tokayer J. et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express.* 2012;20(4):4710–4725. DOI: 10.1364/OE.20.004710.
37. Wada T., Shimizu M., Toyama T. et al. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(1):96–101. DOI: 10.1007/s10157-011-0508-z.
38. Hausmann R., Grepl M., Knecht V. et al. The glomerular filtration barrier function: new concepts. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(4):441–449. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328354a28e.
39. Milas O., Gadalean F., Vlad A. et al. Deregulated profiles of urinary microRNAs may explain podocyte injury and proximal tubule dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2018;66(4):747–754. DOI: 10.1136/jim-2017-000556.
40. Hara M., Yamagata K., Tomino Y. et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia.* 2012;55(11):2913–2919. DOI: 10.1007/s00125-012-2661-7.
41. Jim B., Ghanta M., Qipo A. et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study. *PLOS One.* 2012;7(5):36041. DOI: 10.1371/journal.pone.0036041.
42. Miner J.H. Type IV collagen and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):3–4. DOI: 10.1038/s41581-019-0229-1.
43. Morita M., Uchigata Y., Hanai K. et al. Association of urinary type IV collagen with GFR decline in young patients with type 1 diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(6):915–920. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.04.019.
44. Shao Y., Lv C., Yuan Q. et al. Levels of Serum 25 (OH) VD3, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, vWf, and IGF-1 and Their Correlation in Type 2 Diabetes Patients with Different Urine Albumin Creatinine Ratio. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1925424. DOI: 10.1155/2016/1925424.
45. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). International figures on donation and transplantation 2015. *Newsletter Transplant.* 2016;24:2171–4118.
46. Berman D.H., Friedman E.A., Lundin A.P. Aggressive ophthalmological management in diabetic end-stage renal disease: a study of 31 consecutively referred patients. *Am J Nephrol.* 1992;12(5):344–350. DOI: 10.1159/000168470.
47. Laatikainen L., Summanen P., Ekstrand A., Groop L. Ophthalmological follow-up of diabetic patients after kidney transplantation. *Ger J Ophthalmol.* 1993;2(1):24–27.
48. Mittal N.S., Bajwa G.S., Sandhu J.S. Diabetic retinopathy before and after renal transplantation: a longitudinal study. *Transplant Proc.* 2005;37(5):2077–2079. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.03.027.
49. Roy R., Das M.K., Pal B.P. et al. The effects of renal transplantation on diabetic retinopathy: clinical course and visual outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(10):552–556. DOI: 10.4103/0301-4738.121067.
50. Raczynska D., Ślizień M., Bzoma B. et al. A 10-year monitoring of the eyesight in patients after kidney transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(6):9822. DOI: 10.1097/MD.00000000000009822.

#### Сведения об авторах:

<sup>1</sup>Воробьева Ирина Витальевна — д.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

<sup>1</sup>Мошетова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, президент РМАНПО, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

<sup>2-4</sup>Пинчук Алексей Валерьевич — д.м.н., доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, зав. научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, ORCID iD 0000-0001-9019-9567;

<sup>1</sup>Булава Евгений Валерьевич — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-7201-3885;

<sup>5</sup>Дельвер Евгений Петрович — к.б.н., старший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-2319-7937;

<sup>5</sup>Белогуров Анатолий Александрович — к.б.н., ведущий научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-1594-9035.

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

<sup>2</sup>ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». 129090, Россия, г. Москва, пл. Большая Сухаревская, д. 3.

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.

<sup>4</sup>ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.

<sup>5</sup>НИИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

**Контактная информация:** Воробьева Ирина Витальевна, e-mail: irina.docent2000@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.03.2021.

#### About the authors:

<sup>1</sup>Irina V. Vorobyeva — *Doct. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

<sup>1</sup>Larisa K. Moshetova — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Full-Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of Russian Federation, President of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

<sup>2-4</sup>Aleksey V. Pinchuk — *Doct. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, ORCID iD 0000-0001-9019-9567;

<sup>1</sup>Evgeniy V. Bulava — *postgraduate student of the Department of Ophthalmology*, ORCID iD 0000-0002-7201-3885;

<sup>5</sup>Evgeniy P. Delver — *Doct. of Sci. (Biol.)*, Senior Researcher, ORCID iD 0000-0003-2319-7937;

<sup>5</sup>Anatoliy A. Belogurov — *Doct. of Sci. (Biol.)*, Leading Researcher, ORCID iD 0000-0003-1594-9035.

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid. 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russian Federation.

<sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry. 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

<sup>4</sup>Research Institute of Public Health Organization and Medical Management. 9, Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russian Federation.

<sup>5</sup>National Medical Research Center of Cardiology. 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation.

**Contact information:** Irina V. Vorobyeva, e-mail: irina.docent2000@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 23.03.2021.