

УДК 616-056.52-056.7-053.2

ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Отто Н.Ю., Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Безруков Т.Д.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru

Ожирение является многокомпонентной проблемой современного общества. В патогенезе взаимосвязи триады ожирения, диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии лежит эндотелиальная дисфункция. Целью настоящей работы явилось проведение систематического анализа современных литературных данных о патологии органов зрения у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Проведен анализ литературных источников научных электронных библиотек PubMed, Scopus, eLibrary. В перечисленных базах проанализировано около 200 источников. Отобранные публикации соответствуют тематике и представляют собой данные значимых отечественных и зарубежных исследований, преимущественно последнего десятилетия. Сведений о развитии патологии органов зрения у детей с сахарным диабетом намного меньше, чем у взрослых. Еще более скудные данные о нарушении зрения у детей с избыточной массой тела и ожирением. Имеющиеся в доступной литературе сведения зачастую противоречивы и малочисленны. Авторы сходятся во мнении, что поиск ретинопатии у детей с ожирением должен начинаться как можно в более раннем детском возрасте. Пандемия ожирения во всем мире и перспектива потери зрения вследствие угрожаемой ретинопатии побуждают исследователей к поиску эффективных методов профилактики и лечения данной патологии. По всей видимости, в развитии детской ретинопатии большую роль играет сопутствующая артериальная гипертензия. Проблема патологии органа зрения и особенно ангиопатии сетчатки у детей с ожирением нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: дети, избыточная масса тела, ожирение, органы зрения, ангиопатия сетчатки

PATHOLOGY OF VISUAL ORGANS IN CHILDREN WITH CONSTITUTIONAL-EXOGENIC OBESITY

Otto N.Yu., Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bezrukov T.D.

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru

Obesity is a multicomponent problem in modern society. The pathogenesis of the relationship between the triad of obesity, type 2 diabetes and cardiovascular pathology is endothelial dysfunction. The purpose of this work was to conduct a systematic analysis of modern literature data on the pathology of the visual organs in children with constitutional exogenous obesity. Materials and methods: an analysis of literary sources of scientific electronic libraries "PubMed", "Scopus", "eLibrary" was carried out. About 200 sources were analyzed in the listed databases. The selected publications correspond to the topic and represent data from significant domestic and foreign research, mainly from the last decade. There is much less information about the development of visual pathology in children with diabetes than in adults. Data on visual impairment in overweight and obese children are even more sparse. The information available in the available literature is often contradictory and sparse. The authors agree that the search for retinopathy in obese children should begin as early as possible in childhood. The worldwide obesity pandemic and the prospect of vision loss due to impending retinopathy are prompting researchers to search for effective methods for the prevention and treatment of this pathology. Apparently, concomitant arterial hypertension plays an important role in the development of childhood retinopathy. The problem of pathology of the organ of vision and, especially, retinal angiopathy in children with obesity needs further study.

Keywords: children, overweight, obesity, organs of vision, retinal angiopathy

Ожирение считается одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения из-за его распространенности и последствий для здоровья [1], так как приводит к резистентности жировых клеток, скелетных мышц и печени к инсулину, гепатостеатозу, липотоксичности поджелудочной железы и в конечном итоге диабету 2 типа и другим сердечно-сосудистым осложнениям, включая ускоренный атеросклероз [2]. В

патогенезе взаимосвязи триады ожирения, диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии лежит эндотелиальная дисфункция, приводящая в том числе к ангиопатии сетчатки. Наибольший профилактический эффект при любой хронической патологии оказывают мероприятия, начатые в раннем периоде формирования болезни. С этой точки зрения, анализ изменений глазного дна при избыточной массе тела и ожирении у детей позволит взглянуть под другим ракурсом на данную патологию, воспринимающуюся обществом в большинстве случаев как безобидную, а также конкретизировать профилактические действия, направленные на раннее предотвращение ангиопатии сетчатки у таких детей.

Целью работы было провести анализ современных литературных данных о патологии органов зрения у детей с конституционально-экзогенным ожирением.

Материалы и методы исследования

Обзор основан на анализе литературных источников научных электронных библиотек «PubMed», «Scopus», «eLibrary». В перечисленных базах проанализировано около 200 источников. Отобранные публикации (31 источник) соответствуют тематике и представляют собой данные значимых отечественных и зарубежных исследований, преимущественно последнего десятилетия.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ научных работ выявил целесообразность профилактического подхода к патологии органов зрения, в частности ангиопатии сетчатки у детей с избыточной массой тела и ожирением, начиная, уже с детского возраста. Обусловлено это тем, что сосудистые изменения сетчатки могут проявляться как раннее осложнение избыточной массы тела и ожирения уже в детском и подростковом возрасте, а относительно высокие уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) на этом этапе могут выступать в качестве дополнительного фактора риска повреждения микрососудов. Поэтому скрининг на ретинопатию следует предлагать всем детям и подросткам с избыточной массой тела и ожирением. Отмечены основные тенденции современного детского конституционально-экзогенного ожирения (особенности питания, вредных привычек, психоэмоциональных факторов риска), на которые должны быть направлены основные профилактические мероприятия.

Выявлено, что в последние годы значительная роль отводится психологическому фактору в развитии ожирения. Регуляция раздражителей, поиск других способов снятия стресса, например медитация, наблюдение за свечой и другие методики, позволяют переключить фокус внимания с заедания стресса. Не последнюю роль в данной проблеме играет равнодушие окружения, нарастающее чувство тревоги и одиночества, обилие высококалорийных продуктов на рынке и агрессивная реклама бургеров, чипсов и

газированных напитков на экранах телевидения [3]. Чрезмерное употребление пищи в этом смысле можно считать аналогом других, более тяжелых пристрастий, таких как алкоголизм и наркомания. Вместо решения проблемы индивид пытается снизить стресс с помощью вредных привычек. Интересным дополнением к общепринятому лечению является письменное сопровождение лечения: пациент ведет дневник, в который записывает все психоэмоциональные особенности во время принятия пищи. Данная рекомендация часто поначалу встречается насмешками и негативом, но спустя небольшой промежуток времени пациенты начинают анализировать, какие именно события приводят к чрезмерному употреблению пищи. Это может быть злоупотребление только в автомобиле или сидя перед телевизором. Исключение наиболее значимых триггеров помогает в конкретных случаях значительно снизить массу тела. Рекомендуется избегать разговоров за питанием, четко сосредотачиваться на самом приеме пищи, получая от него максимальное удовольствие [4].

Таким образом, ожирение является многокомпонентной проблемой современного общества. Безусловно, пищевые пристрастия и образ жизни закладываются еще в раннем детстве, следовательно, наибольшие усилия по профилактике ожирения и его лечения должны быть направлены именно на детский возраст. Все имеющиеся на данный период времени методики лечения ожирения в периодической литературе основаны на кратковременным наблюдением за больными (в течение 3–5 лет), что не позволяет однозначно судить об эффективности и целесообразности с течением времени. Фармакологическое вмешательство должно быть только дополнением к здоровому образу жизни.

Жировая ткань вырабатывает огромное количество гормонов и цитокинов, регулирующих метаболизм и в то же время способных глубоко и негативно воздействовать на физиологию эндотелия [5, 6]. Наибольшее влияние на сосудистую стенку оказывают лептин, резистин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин-6 (IL-6), белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), адипонектин и белки ренин-ангиотензиновой системы [7]. Было доказано, что здоровая периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) секретирует факторы, которые влияют на расширение сосудов (обеспечивает вазодилатацию) путем увеличения биодоступности оксида азота. Этот эффект был утрачен в ПВЖТ у пациентов с ожирением. В опыте на лабораторных животных введение ФНО- α и IL-6 в ПВЖТ вокруг здоровых кровеносных сосудов снижало активность процесса вазодилатации [8, 9]. Данные результаты свидетельствуют о том, что вазопротективный эффект здоровой ПВЖТ теряется при ожирении из-за развития гипертрофии адипоцитов, приводящей к гипоксии, окислительному стрессу и усилению накопления ФНО- α [10]. Гистохимические исследования показали, что источником ФНО- α является сосудистая стенка. В мелких сосудах при ожирении снижается биодоступность оксида азота по отношению к избыточной

выработке активных форм кислорода. ФНО-α способствует эндотелиальной дисфункции, стимулируя образование внутрисосудистых активных форм кислорода [11]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3) является основным эндотелиальным сосудорасширяющим агентом и играет главную роль в эндотелиальной регуляции чувствительности к инсулину в скелетных мышцах, стимулируя расслабление кровеносных сосудов (в клетках гладких мышц сосудов) и перфузию (в скелетных мышцах). Однако нормальная реакция капилляров скелетных мышц на оксид азота нарушается при инсулинорезистентности, которая развивается на фоне ожирения [12], а тренировки на выносливость у людей с ожирением и малоподвижным образом жизни, напротив, увеличивают содержание NOS3 [13].

В литературе описана взаимосвязь метаболических нарушений с микрососудистыми изменениями сетчатки и альбуминурией независимо от наличия диабета и высокого артериального давления и, напротив, выявленные более широкие венулы сетчатки были связаны с умеренно повышенным риском развития диабета [14], сообщалось о связях между микрососудистыми вариациями и хроническим заболеванием почек. Неинвазивная визуализация глазного дна сетчатки позволяет оценить микрососудистую сеть и может дать представление о системном риске, связанном с хроническим заболеванием почек [15]. Большинство литературных источников касаются исследования данной патологии у взрослых и чаще всего диабетической микроангиопатии [16–18].

В 2015 г. во всем мире 145 млн чел. имели диабетическую ретинопатию (ДР), в том числе 45 млн чел. – на стадии, угрожающей потерей зрения [19]. В Российской Федерации в 2016 г. распространенность ДР составила: при сахарном диабете (СД) 1 типа – 38,3 % (3805,6 на 10 тыс. взрослых), при СД 2 типа – 15,0 % (1497,0 на 10 тыс. взрослых) [20]. Структура новых случаев ДР: непролиферативная стадия при СД 1 типа – 71,4 %, при СД 2 типа – 80,3 %, препролиферативная ДР – 16,4 и 13,8 % соответственно, пролиферативная ДР – 12,1 и 5,8 % соответственно, терминальная – 0,2 и 0,1 % соответственно [20]. В большинстве регионов фактическая распространенность ДР превышает регистрируемую по обращаемости в несколько раз [20]. Отмечено, что при дебюте СД в молодом возрасте слепота является следствием ДР в 86 % случаев, а у пациентов с дебютом СД во взрослом возрасте, когда имеются и другие заболевания глаз, типичные для старшей возрастной группы, частота слепоты, обусловленной ДР, составляет лишь треть [21]. Следовательно, профилактика ангиопатии сетчатки и последующей потери зрения должны начинаться как можно раньше, предпочтительно уже с детского возраста.

Глазное дно (ГД) – доступный для оценки орган-мишень артериальной гипертензии. По некоторым данным, гипертоническая ангиопатия сетчатки (ГАС) впервые описана R. Liebreich в 1859 г. В 1898 г. M. Gunn привел подробное офтальмоскопическое описание ГАС

у пациентов с высокой нефрогенной системной гипертензией, а в 1939 г. N. Keith, H. Wagener и N. Barker классифицировали изменения сосудов сетчатки глаз, выделив 4 степени поражения, которые широко используются и по настоящее время в клинической практике. В соответствии с этой классификацией первая степень ГАС предполагает локальное или диффузное сужение артериол ГД [22]. Но надо отметить, что метаболические нарушения могут быть взаимосвязаны с микрососудистыми изменениями сетчатки и альбуминурией независимо от наличия диабета и высокого артериального давления, а выявление более широких венул сетчатки, напротив, связывают с умеренно повышенным риском развития диабета [23].

Ангиопатия сетчатки отражает проблему не только эндотелиальной дисфункции сосудов глазного дна, но кровоснабжения другого региона организма, и наиболее часто таким регионом является головной мозг. Большая клиническая значимость для постановки диагноза гипоталамический синдром, который может осложнять течение КЭО, принадлежит изменениям картины глазного дна. Выделяют два типа патологической картины: синдром повышенной сосудистой проницаемости (дизорические полосы вдоль сосудов, набухание препапиллярной сетчатки, появление патологических рефлекс-бликов) при нормальном значении АД, и функциональную гипертензивную ангиопатию (узкие, извитые артерии, широкие вены, бледность диска зрительного нерва, ангиосклероз единичных сосудов сетчатки) при повышенном АД [24].

Одноцентровое перекрестное исследование было проведено у 268 детей и подростков (116 юношей; средний возраст $13,03 \pm 1,9$ года) с избыточной массой тела и ожирением с целью выявления факторов риска ранней ретинопатии. У девяти пациентов (3,3 %) были выявлены признаки ретинопатии, определяемые как артериовенозные переходы и/или папилломатоз. Индекс массы тела и жировая масса, проанализированные методом двойной рентгеновской абсорбциометрии, не отличались у пациентов с ретинопатией и без нее. Пациенты с ретинопатией были в пубертатном периоде и имели более высокую окружность талии ($107,78 \pm 15,83$ по сравнению с $99,46 \pm 10,85$ см; $p: 0,027$), соотношение окружности талии и роста ($0,66 \pm 0,07$ по сравнению с $0,62 \pm 0,05$; $p: 0,04$) и SDS IGF-I ($0,03 \pm 1,3$ по сравнению с $-0,66 \pm 0,9$; $p: 0,04$). Многофакторный анализ (после поправки на пол, возраст, семейный анамнез сахарного диабета 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, гипертонию и дислипидемию) показал, что соотношение окружности талии к росту и уровень IGF-I SDS были единственными переменными, независимо коррелирующими с наличием ретинопатии, что позволило сделать вывод о том, что сосудистые изменения сетчатки могут проявляться как раннее осложнение избыточной массы тела и ожирения уже в детском и подростковом возрасте, а относительно высокие уровни инсулиноподобного фактора роста 1

(IGF-I) на этом этапе могут выступать в качестве дополнительного фактора риска повреждения микрососудов. Поэтому скрининг на ретинопатию следует предлагать всем детям и подросткам с избыточной массой тела и ожирением [25].

Выявлено также, что на развитие ангиопатии сетчатки у детей с избыточной массой тела и ожирением влияет их этническая принадлежность. Так, у 929 чернокожих и белых южноафриканских (ЮАР) и 1171 швейцарского ребенка (в возрасте 5–9 лет) были исследованы систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД). Оценка состояния сетчатки проводилась с использованием анализатора сосудов сетчатки для определения более узкого артериолярного и более широкого веноулярного диаметров сосудов сетчатки, которые являются чувствительными маркерами раннего сосудистого нарушения у детей. Выявлено, что само по себе ожирение (OR: 1,38 [1,01; 1,89]), гипертония (OR: 1,90 [1,53; 2,36]) и чернокожая этническая принадлежность (OR: 1,50 [1,18; 1,92]) увеличивали вероятность сужения артериол, следовательно, увеличивали риск ангиопатии сетчатки [26].

У детей же с сахарным диабетом на фоне избыточной массы тела и ожирения или без таковых развитие ангиопатии сетчатки не было связано с массой тела и зависело лишь от стажа заболевания сахарным диабетом [27]. В этом исследовании распространенность диабетической ретинопатии у 5924 детей, юношей и девушек в возрасте от 6 лет до 21 года с сахарным диабетом 2 типа значительно увеличилась более чем через 5 лет после постановки диагноза. Эти результаты свидетельствуют о том, что микроциркуляторное русло сетчатки является ранней мишенью при сахарном диабете 2 типа у детей и подростков, а ежегодный скрининг с фотографированием глазного дна, начинающийся с постановки диагноза, предлагает наилучший метод оценки для раннего выявления диабетической ретинопатии у педиатрических пациентов.

Американскими исследователями были получены интересные данные, опровергающие связь развития непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) с нарастанием индекса массы тела у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет. Данное внушительное исследование было проведено в США, где были изучены 27 циркулирующих биомаркеров воспаления для выявления взаимосвязи ожирения с распространенностью непролиферативной диабетической ретинопатии у молодежи с сахарным диабетом 2 типа. В данном исследовании участвовало 699 молодых людей с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Наблюдение за участниками проводилось 2–6,5 года, и за последний год 524 участника прошли обследование сетчатки с использованием фотографий глазного дна. Фотографии были прочитаны Центром изучения фотографий глазного дна при Университете Висконсина, Мэдисон. Отмечено, что более высокий индекс массы тела был связан с повышением циркулирующих уровней метаболических биомаркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок

(hsCRP), ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), фибриноген, холестерин ЛПНП (LDL-C) и аполиipoprotein B (ApoB), рецепторы фактора некроза опухоли 1 и 2 (TNFR-1 и -2), интерлейкин 6 (IL-6). Хотя риск непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) снижался с увеличением ожирения, он не был связан ни с одним из измеренных биомаркеров. Авторы заключают, что циркулирующие уровни измеренных биомаркеров не прояснили «парадокс ожирения», заключающийся в снижении непролиферативной диабетической ретинопатии у наиболее тучных участников исследования TODAY [28].

Похоже, наиболее негативный эффект оказывает ожирение на формирование ретинопатии у детей с сопутствующей артериальной гипертензией. Так, 1006 детей в возрасте от 6 до 8 лет были отобраны в рамках Гонконгского исследования детского зрения. Количественные параметры сосудов сетчатки, включая центральный артериолярный и веноулярный эквиваленты сетчатки и фрактальные размеры артериол и венул сетчатки, были измерены по фотографиям сетчатки в соответствии со стандартизированным протоколом. АД и индекс массы тела были классифицированы в соответствии с эталонными значениями Американской академии педиатрии и руководящими принципами Международной целевой группы по борьбе с ожирением. У детей с гипертоническим систолическим АД были самые узкие центральные артериолярные эквиваленты сетчатки по сравнению с детьми с повышенным или нормотензивным систолическим АД (162,4; 164,6 и 167,1 мкм; P-тенденция < 0,001). Повышение стандартизированного систолического АД было связано с более узкими центральными артериолярными эквивалентами сетчатки ($\beta = -2,276$ мкм, $P < 0,001$), более широкими центральными веноулярными эквивалентами сетчатки (1,177, $P = 0,007$) и уменьшенными фрактальными размерами артериол ($\beta = -0,004$, $P = 0,034$). У детей с ожирением были наименьшие фрактальные размеры артериол по сравнению с детьми с избыточным весом и нормальным весом (1,211; 1,234 и 1,240; P-тренд = 0,004). У детей как с повышенным АД, так и с избыточным весом или ожирением были самые узкие центральные артериолярные эквиваленты сетчатки (P-тенденция < 0,001 и P-тенденция = 0,007). Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют потенциальный синергический или аддитивный эффект как гипертонического АД, так и ожирения на сосудистую сеть сетчатки у детей [29].

В противовес предыдущему исследованию, при изучении факторов риска непролиферативной ДР другими авторами не было найдено существенных и последовательных доказательств, подтверждающих связь продолжительности диабета, систолического или диастолического артериального давления, общего уровня холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, пола, этнической принадлежности, индекса массы тела, социально-экономического статуса или употребления табака и алкоголя с

частотой непролиферативной ДР. Не было также достаточных доказательств для оценки прогностических факторов, связанных с прогрессированием пролиферативной ДР до высокого риска пролиферативной ДР. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), вероятно, связано с прогрессированием пролиферативной ДР; следовательно, поддержание адекватного контроля уровня глюкозы на протяжении всей жизни, независимо от стадии тяжести ДР, может помочь предотвратить прогрессирование пролиферативной ДР и риск ее осложнений, угрожающих зрению. Нарушение функции почек у людей с СД1 или СД2, а также более молодой возраст при постановке диагноза СД, повышенный уровень триглицеридов и увеличенный диаметр вен сетчатки также могут быть связаны с повышенным риском прогрессирования пролиферативной ДР. Учитывая, что более поздняя степень тяжести ДР связана с более высоким риском прогрессирования до пролиферативной ДР, чем раньше выявляется заболевание и контролируются вышеуказанные системные факторы риска, тем больше шансов снизить риск пролиферативной ДР и сохранить зрение [30].

Изучалось профилактическое действие фенофибрата на развитие ДР. Масштабные исследования проводились в США, Канаде, Австралии, Финляндии и Новой Зеландии, период наблюдения составлял четыре-пять лет. Сделаны осторожные выводы о том, что текущие данные с умеренной степенью достоверности свидетельствуют о том, что в смешанной группе людей с явной ретинопатией и без нее, которые живут с СД2, фенофибрат, вероятно, практически не приводит к различиям в прогрессировании диабетической ретинопатии. Однако у людей с явной ретинопатией, которые живут с СД2, фенофибрат, вероятно, уменьшает прогрессирование. Серьезные побочные эффекты были редкими, но риск их возникновения повышался при применении фенофибрата. Нет данных о влиянии фенофибрата на людей с СД1. Необходимы дополнительные исследования с большим объемом выборки и участниками с СД1. Они должны измерять результаты, важные для людей с диабетом, например, изменение зрения, снижение остроты зрения, развитие пролиферативной диабетической ретинопатии, а также оценивать потребность в других методах лечения, например, инъекциях антисосудистого эндотелиального фактора роста, стероидах [31].

Заключение

Особенности ангиопатии сетчатки при ожирении у детей только начинают открываться исследователям, и они отличаются от ранее проведенных исследований у взрослых. По всей видимости, в развитии детской ретинопатии большую роль играет сопутствующая артериальная гипертензия. Проблема патологии органа зрения и особенно ангиопатии сетчатки у детей с ожирением нуждается в дальнейшем изучении. Обнаружение изменений на глазном дне свидетельствует не только о регионарном неблагополучии, но и, возможно,

отражает системный характер повреждения сосудов микроциркуляторного русла, подобный тому, что происходит при сахарном диабете.

Список литературы

1. Джумагазиев А.А., Конь И.Я., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Ожирение у детей: распространенность, возможные причины и следствия // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16. № 3. С. 49–56.
2. Xu J., Zou M.H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // Circulation. 2009. Vol. 13, Is. 120. P. 1266–1286. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223.
3. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Пищевые предпочтения у детей с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2016. Т. 85. № S2. С. 47–48.
4. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силицея-Полиграф», 2021. 174 с.
5. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Василенко В.С. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17. № 3. С. 257–268.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. 3-е изд. М.: Литтерра, 2015. 416 с.
7. Oriowo M.A. Perivascular adipose tissue, vascular reactivity and hypertension // Medical Principles and Practice. 2015. Vol. 24. P. 29–37. DOI: 10.1159/000356380.
8. Guzik T.J., Marvar P.J., Czesnikiewicz-Guzik M., Korbut R. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: Role in vascular inflammation and dysfunction // Journal of Physiology and Pharmacology. 2007. Vol. 58, Is. 4. P. 591–610.
9. Greenstein A.S., Khavandi K., Withers S.B., Sonoyama K., Clancy O., Jeziorska M., Laing I., Allen P.Y., Pemberton P.W., Malik R.A., Heagerty A.M. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients // Circulation. 2009. Vol. 119, Is. 12. P. 1661–1670.
10. Viridis A., Duranti E., Rossi C., Dell’Agnello U., Santini E., Anselmino M., Chiarugi M., Taddei S., Solini A. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue // European Heart Journal. 2015. Vol. 36, Is. 13. P. 784–794.

11. Viridis A., Santini F., Colucci R., Duranti E., Salvetti G., Rugani I., Segnani C., Anselmino M., Bernardini N., Blandizzi C., Salvetti A., Pinchera A., Taddei S. Vascular generation of tumor necrosis factor-alpha reduces nitric oxide availability in small arteries from visceral fat of obese patients // *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Vol. 58, Is. 3. P. 238–247.
12. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // *Ожирение и метаболизм*. 2020. Т. 17. № 1. С. 48–55. DOI: 10.14341/omet9759.
13. Cocks M., Wagenmakers A.J. The effect of different training modes on skeletal muscle microvascular density and endothelial enzymes controlling no availability // *J. Physiol*. 2016. Vol. 594. P. 2245–2257. DOI: 10.1113/JP270329.
14. Sabanayagam C., Lye W., Klein R., Klein B., Cotch M.F., Wang J.J., Mitchell P., Shaw J.E., Selvin E., Sharrett A.R., Wong T.Y. Retinal microvascular caliber and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis // *Diabetologia*. 2015. Vol. 58, Is. 11. P. 2476–2485. DOI: 10.1007/s00125-015-3717-2.
15. Paterson E.N., Cardwell C., MacGillivray T.J., Trucco E., Doney A.S., Foster P., Maxwell A.P., McKay G.J. Investigation of associations between retinal microvascular parameters and albuminuria in UK Biobank: a cross-sectional case-control study // *BMC Nephrology*. 2021. Vol. 22, Is. 72. DOI: 10.1186/s12882-021-02273-6.
16. Spaide R.F., Fujimoto J.G., Waheed N.K., Sadda S.R., Staurengi G. Optical coherence tomography angiography // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018. Vol. 54. P. 1–55. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.
17. Battista M., Borrelli E., Sacconi R., Bandello F., Querques G. Optical coherence tomography angiography in diabetes: A review // *Eur. J. Ophthalmol*. 2020. Vol. 30. P. 411–416. DOI: 10.1177/1120672119899901.
18. Freiberg F.J., Pfau M., Wons J., Wirth M.A., Becker M.D., Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016. Vol. 254. P. 1051–1058. DOI: 10.1007/s00417-015-3148-2.
19. Bourne R.R., Stevens G.A., White R.A., Smith J.L., Flaxman S.R., Price H., Jonas J.B., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Resnikoff S., Taylor H.R. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis // *Lancet Glob Health*. 2013. Vol. 1, Is. 6. P. 339–349.
20. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Бессмертная Е.Г., Толкачева А.А., Чистяков Т.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2018. Т. 21. № 4. С. 230–240.

21. Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия. Результаты международных многоцентровых исследований // Сахарный диабет. 2010. Т. 13. № 1. С. 80–87. DOI: 10.14341/2072-0351-6021.
22. Щербакова К., Ясеновец М., Барсуков А. Гипертоническая ангиопатия сетчатки как маркер сердечно-сосудистого риска // Врач. 2018. Т. 29. № 10. С. 18–21. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-05.
23. Sabanayagam C., Lye W., Klein R., Klein B.E., Cotch M.F., Wang J.J., Mitchell P., Shaw J.E., Selvin E., Sharrett A.R., Wong T.Y. Retinal microvascular caliber and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis // Diabetologia. 2015. Vol. 58, Is. 11. P. 2476–2485. DOI: 10.1007/s00125-015-3717-2.
24. Al-Sheikh M., Akil H., Pfau M., Sadda S.R. Swept-source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy // Investigative Ophthalmology & Visual Science [IOVS]. 2016. Vol. 57, Is. 8. P. 3907–3913. DOI: 10.1167/iovs.16-19570.
25. Bizzarri C., Pedicelli S., Romanzo A., Bocchini S., Bottaro G., Cianfarani S., Cappa M. The impact of IGF-I, puberty and obesity on early retinopathy in children: a cross-sectional study // Italian Journal of Pediatrics. 2019. Vol. 45, Is. 52. DOI: 10.1186/s13052-019-0650-x.
26. Köchli S., Smith W., Lona G., Goikoetxea-Sotelo G., Breet Y., Botha-Le Roux S., Mkwatsi G.G., Kruger R., Hanssen H. Obesity, blood pressure and retinal microvascular phenotype in a bi-ethnic cohort of young children // Atherosclerosis. 2022. June. Vol. 350. P. 51–57. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.018.
27. Cioana M., Deng J., Nadarajah A., Hou M., Qiu Y., Song Jie Chen S., Rivas A., Pal Toor P., Banfield L., Thabane L., Chaudhary V., Samaan M.C. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy in Pediatric Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Netw Open. 2023. March 1. Vol. 6, Is. 3. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1887.
28. Levitsky L.L., Drews K.L., Haymond M., Glubitosi-Klug R.A., Levitt Katz L.E., Mititelu M., Tamborlane W., Tryggestad J.B., Weinstock R.S. The obesity paradox: Retinopathy, obesity, and circulating risk markers in youth with type 2 diabetes in the TODAY Study // Journal of Diabetes and its Complications. 2022. Vol. 36, Is. 11. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108259.
29. Ho A., Cheung C.Y., Jason S.W., Zhang Y., Tang F.Y., Kam K.W., Young A.L., Chen L.J., Ip P., Wong T.Y., Pang C.P., Tham C.C., Yam J.C. Independent and synergistic effects of high blood pressure and obesity on retinal vasculature in young children: the Hong Kong children eye study // Journal of American Heart Association. 2021. Vol. 10, Is. 3. DOI: 10.1161/JAHA.120.018485.
30. Perais J., Agarwal R., Evans J.R., Loveman E., Colquitt J.L., Owens D., Hogg R.E., Lawrenson J.G., Takwoingi Y., Lois N. Prognostic factors for the development and progression of

proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy // Cochrane Database of Systematic Reviews 2023. Vol. 22, Is. 2. DOI: 10.1002/14651858.CD013775.pub2.

31. Kataoka S.Y., Lois N., Kawano S., Kataoka Y., Inoue K., Watanabe N. Fenofibrate for diabetic retinopathy // Cochrane Database of Systematic Reviews 2023. Vol. 13, Is. 6. DOI: 10.1002/14651858.CD013318.pub2.