

РОЛЬ АТЕРОГЕННОГО ИНДЕКСА ПЛАЗМЫ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (Обзор литературы)

Нажмутдинова Д.К. - профессор, ТГМУ.

Катаева С.Б. - магистр, ТГМУ.

Ташкентский Государственный Медицинский Университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Данный обзор литературы посвящён углублённому анализу патогенетической значимости атерогенного индекса плазмы (AIP) в прогнозировании возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов с сахарным диабетом. В работе систематически освещены вопросы липидотоксичности, накопления малых плотных частиц ЛПНП (sdLDL), окислительного стресса и повреждения микроциркуляторного русла сетчатки в контексте результатов крупнейших международных клинических исследований FIELD, ACCORD Eye и LENS. Особое внимание уделено диагностической ценности индекса AIP с учетом региональных особенностей питания и высокой распространенности метаболического синдрома в популяции Узбекистана.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, атерогенный индекс плазмы (AIP), триглицериды, фенофибрат, макулярный отёк, узбекская популяция.

PLAZMANING ATEROGEN INDEKSINING DIABETIK RETINOPATIYA RIVOJLANISHI VA PROGNOZIDAGI ROLI : MUAMMONING HOZIRGI HOLATI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Najmutdinova D.K. - professor, TDTU.

Katayeva S.B. - magistr, TDTU.

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. Ushbu adabiyotlar sharhi plazmaning aterogen indeksi (AIP) qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik retinopatiya (DR) rivojlanishi va uning zo'rayishini bashorat qilishdagi patogenetik ahamiyatini tahlil qilishga bag'ishlangan. Ishda lipid toksikligi, kichik zich past zichlikdagi lipoproteinlar (sdLDL) to'planishi, oksidlovchi stress hamda mikrosirkulyatsiya havzasining shikastlanish mexanizmlari FIELD, ACCORD Eye va LENS kabi yirik xalqaro klinik tadqiqotlar natijalari bilan bog'liq holda tizimli yoritilgan. Shuningdek, O'zbekiston aholisining regional ovqatlanish xususiyatlari va metabolik sindrom fonida AIP ko'rsatkichining diagnostik ahamiyati asoslab berilgan.

Kalit so'zlar: qandli diabet, diabetik retinopatiya, plazmaning aterogen indeksi (AIP), triglitseridlar, fenofibrat, makulyar shish, O'zbekiston populyatsiyasi.

ROLE OF THE ATHEROGENIC INDEX OF PLASMA IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM (Literature Review)

Najmutdinova D.K. - professor, TSMU.

Kataeva S.B. - master's student, TSMU.

Tashkent State Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. This literature review provides an in-depth analysis of the pathogenic significance of the atherogenic index of plasma (AIP) in predicting the onset and progression of diabetic retinopathy (DR) in patients with diabetes mellitus. The paper systematically highlights the mechanisms of lipidotoxicity, accumulation of small dense LDL (sdLDL) particles, oxidative stress, and retinal microvascular damage in light of major international clinical trials such as FIELD, ACCORD Eye, and LENS. Special emphasis is placed on evaluating the diagnostic specificities of the AIP index considering regional dietary patterns and the high prevalence of metabolic syndrome within the Uzbek population.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, atherogenic index of plasma, AIP, triglycerides, fenofibrate, macular edema, uzbek population.

Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) остается ведущей причиной необратимой потери зрения и инвалидизации по офтальмологической патологии у пациентов с сахарным диабетом во всем мире. Согласно масштабным глобальным эпидемиологическим метаанализам, своевременная диагностика начальных изменений сетчатки затруднена ввиду их латентного течения [8]. Несмотря на стабильное достижение целевых уровней гликемии и эффективное использование современных сахароснижающих препаратов, риск возникновения и прогрессирования микрососудистых осложнений у значительной части пациентов остается стабильно высоким. Данный феномен во многом объясняется концепцией «метаболической памяти», согласно которой ранний гликемический стресс запускает долгосрочные эпигенетические изменения в сосудистой стенке, не нивелирующиеся последующим строгим контролем углеводного обмена [9]. Это указывает на критическую роль сопутствующих метаболических факторов в дестабилизации ретинального русла. Крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) последних десятилетий подтвердили, что таргетированная коррекция липидного профиля способна значительно снизить риск прогрессирования ДР. Однако традиционные показатели стандартной липидограммы (общий холестерин, ХС-ЛПНП) обладают низкой прогностической чувствительностью на микрососудистом уровне и не всегда позволяют клиницисту адекватно оценить реальный риск хориоретинальных нарушений. Данное ограничение обуславливает растущий интерес к интегральным расчетным коэффициентам, среди которых наиболее перспективным суррогатным биомаркером качественных изменений липидного спектра является атерогенный индекс плазмы (AIP).

Патогенез диабетической ретинопатии: метаболический и нейроваскулярный каскад

Современное представление о патогенезе ДР трансформировалось из узкой концепции изолированного сосудистого повреждения в комплексную теорию сочетанного метаболического и нейроваскулярного поражения. В основе этого сложного процесса лежит хроническая гипергликемия, которая инициирует внутриклеточный метаболический стресс через четыре классических взаимосвязанных пути. Одним из ключевых является полиоловый путь, где избыток глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы превращается в сорбитол [10]. Накопление сорбитола создает выраженный осмотический градиент, приводящий к осмотическому отеку эндотелиоцитов и поддерживающих клеток нейроглии (астроцитов и клеток Мюллера), что грубо нарушает гомеостаз всей сетчатки. Параллельно с этим активируется неферментативное гликирование белков сосудистой стенки с

образованием конечных продуктов гликирования (AGEs). AGEs, связываясь со своими специфическими рецепторами (RAGE) на мембранах клеток, запускают каскад провоспалительных реакций и избыточную выработку активных форм кислорода (АФК) [11]. Возникающая митохондриальная дисфункция и биохимический хаос неизбежно приводят к структурным изменениям нейроваскулярной единицы глаза, наиболее ранним и критическим из которых является апоптоз перицитов. В норме перициты обеспечивают тонус, гемодинамическую регуляцию и структурную целостность ретинальных капилляров, однако под влиянием оксидативного стресса и сопутствующей активации изоформ протеинкиназы С (PKC) они тотально гибнут, оставляя участки сосудистой стенки без механической поддержки. Это приводит к локальному выпячиванию стенок — формированию микроаневризм — и патологическому утолщению базальной мембраны, что нарушает нормальный обмен веществ между кровью и тканью сетчатки. Важно отметить, что нейродегенерация сетчатки, выражающаяся в гибели ганглиозных клеток и потере синаптических связей, часто предшествует видимым при офтальмоскопии сосудистым изменениям, что подчеркивает первично нейроваскулярный характер патологии [12].

Липидотоксичность и роль триглицерид-богатых липопротеидов

В дестабилизации этого хрупкого метаболического равновесия фундаментальное значение принадлежит дислипидемии. Липидотоксичность на микрососудистом уровне реализуется преимущественно через накопление малых плотных частиц ЛПНП (sdLDL), высокий уровень которых напрямую коррелирует с увеличением атерогенного индекса плазмы [13]. Обладая минимальным размером и высокой проникающей способностью, частицы sdLDL легко диффундируют сквозь эндотелиальный пласт в субэндотелиальное пространство сетчатки, где подвергаются перекисному окислению под действием свободных радикалов. Образующиеся окисленные ЛПНП (ox-LDL) обладают выраженным прямым цитотоксическим эффектом, запуская апоптоз выживших эндотелиоцитов. Кроме того, окисленные липиды индуцируют локальную гиперэкспрессию молекул межклеточной адгезии (в частности, ICAM-1), стимулируя лейкостаз — патологическое «прилипание» и жесткую адгезию лейкоцитов к стенкам капилляров сетчатки [14]. Это приводит к механической локальной окклюзии микрососудов, прогрессирующей потере перфузии и нарастанию ретинальной ишемии. Новейшие данные, полученные методом Менделевской рандомизации, позволяют принципиально пересмотреть иерархию липидных нарушений при диабете [4]. В отличие от классической модели макроангиопатии и атеросклероза крупных магистральных сосудов, где доминирующую роль играют крупные фракции ЛПНП, в развитии диабетической ретинопатии установлена прямая, генетически детерминированная причинно-следственная связь именно с уровнем триглицеридов (ТГ). Использование метода Менделевской рандомизации позволило исследователям полностью исключить влияние внешних искажающих факторов (конфаундингов) и доказать, что триглицерид-богатые липопротеиды выступают непосредственным триггером повреждения микроциркуляторного русла глаза, а не просто сопутствующим маркером диабета. Генетическое подтверждение роли ТГ как ключевого фактора альтерации капилляров делает расчетный атерогенный индекс плазмы (AIP), математически выражаемый как $\log_{10}(TG/HDL-C)$, наиболее патогенетически обоснованным маркером прогнозирования ДР, поскольку он напрямую

отражает баланс между наиболее агрессивными триглицерид-содержащими фракциями и антиатерогенными липопротеидами высокой плотности.

Доказательная база липид-модифицирующей терапии

Основополагающим доказательством роли липид-модифицирующей терапии в профилактике прогрессирования ДР стали результаты крупного РКИ FIELD (2007) [1]. Авторами было установлено, что длительный прием фенофибрата снижает общую потребность в лазерной коагуляции сетчатки на 31%, причем этот эффект был максимально выражен у пациентов с уже имеющимися начальными признаками ретинопатии. Принципиально важным является вывод исследователей о том, что протективный эффект препарата не коррелирует напрямую с изменением концентрации стандартных фракций холестерина в плазме крови. Данный факт подтверждает гипотезу о том, что стандартная липидограмма не отражает тонкие микрососудистые риски, обосновывая поиск более чувствительных интегральных маркеров, таких как АІР. Результаты исследования ACCORD Eye (2014) окончательно подтвердили независимую роль дислипидемии в патогенезе диабетической ретинопатии [2]. Было установлено, что применение фенофибрата в комбинации со статинами снижает риск прогрессирования патологии глазного дна на 40%, причем наиболее выраженный протективный эффект отмечается на ранних стадиях процесса. Примечательно, что отсутствие статистически значимых результатов в группе жесткого контроля артериального давления окончательно позиционирует липидный обмен как приоритетную мишень для метаболической протекции сетчатки. Согласно анализу Knickelbein и соавт. (2016), клиническая эффективность фенофибрата при ДР реализуется через плеiotропные внутриглазные механизмы: активация ядерных рецепторов PPAR- α способствует снижению локального воспаления, уменьшению экспрессии ICAM-1 и подавлению оксидативного стресса непосредственно в тканях глаза, что защищает перicyты от апоптоза [5]. Тот факт, что защитный эффект препарата ярко проявляется даже на фоне постоянного приема статинов, подчеркивает уникальную самостоятельную роль триглицерид-богатых липопротеидов в микрососудистом патогенезе ДР. Актуальность изучения липидных маркеров полностью подтверждается результатами новейшего исследования LENS (2024) [6]. В отличие от предыдущих работ, данное исследование доказало высокую эффективность фенофибрата в снижении риска прогрессирования ретинопатии на 27% не только при СД 2-го типа, но и при СД 1-го типа. Тот факт, что наиболее значимое снижение риска (на 50%) было получено в отношении развития макулярного отека, указывает на критическую роль триглицерид-богатых липопротеидов в дестабилизации гематоретинального барьера на этапе, когда прогрессирующая ишемия ведет к выходу жидкой части плазмы и липидов в интерстициальное пространство с формированием твердых эксудатов [15]. При невозможности адекватной перфузии ишемизированные зоны сетчатки начинают массово секретировать сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), избыток которого стимулирует пролиферацию и рост несовершенных новообразованных сосудов, лишенных плотных межклеточных контактов и склонных к разрывам [16]. Своевременная липид-модифицирующая терапия способна разорвать этот цикл до перехода в необратимую пролиферативную стадию, что делает внедрение индекса АІР необходимым шагом для персонализированного прогнозирования в современной эндокринологии.

Научная дискуссия и региональный компонент (Республика Узбекистан)

Несмотря на внушительную доказательную базу, вопрос специфичности индекса АІР в отношении конкретных микрососудистых бассейнов остается открытым. Так, в работе Zhang и соавт. (2024), охватившей пациентов клинического центра в Нанкине, АІР был идентифицирован как надежный независимый предиктор возникновения и прогрессирования именно диабетической ретинопатии, превосходя по точности традиционные липидные маркеры [3]. Однако в новейшем исследовании той же группы авторов (Zhang et al., 2025), проведенном на масштабной выборке из 3094 пациентов в провинции Сычуань, была выявлена иная закономерность: авторы обнаружили сильную связь АІР с развитием диабетической болезни почек ($p < 0.01$), при этом ассоциация с ретинопатией в данной конкретной популяции не достигла статистической значимости ($p = 0.18$) [7]. Подобные расхождения могут быть обусловлены региональными различиями в диетических привычках и интенсивностью сопутствующей терапии статинами, нивелирующей липидоопосредованные риски в различных сосудистых бассейнах. Данная научная дискуссия подчеркивает критическую важность изучения индекса АІР с учетом национальной и региональной специфики. Согласно отечественным клинико-эпидемиологическим обзорам и исследованиям, проведенным в Республике Узбекистан, распространенность диабетической ретинопатии среди пациентов с длительным течением СД 2 типа в регионе колеблется в пределах от 28% до 42%, демонстрируя неуклонный рост в структуре общей заболеваемости [18]. Отечественные специалисты (включая ведущие школы Ташкентской медицинской академии и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии) указывают на выраженные региональные особенности дислипидемии у населения Узбекистана [19]. Высокая распространенность метаболического синдрома и традиционные особенности национального пищевого поведения (высокое потребление насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов) определяют доминирование в структуре липидных нарушений именно сочетанной гипертриглицеридемии и гипоальфахолестеринемии (снижение ЛПВП) [21]. Поскольку ТГ и ЛПВП являются математической основой атерогенного индекса плазмы, АІР для узбекской популяции патогенетически является значительно более точным зеркалом микрососудистого риска, нежели классическое определение общего холестерина. Кроме того, анализ организации специализированной медицинской помощи больным с ДР в Республике Узбекистан выявляет проблему поздней выявляемости сосудистых осложнений глаза из-за бессимптомного течения ранних стадий и недостаточной координации между терапевтическим (эндокринологическим) звеном и офтальмологической службой на местах [20]. Пациенты зачастую направляются на лазерную коагуляцию или интравитреальные инъекции на запущенных стадиях, когда терапевтические возможности фенофибрата уже ограничены фиброзными изменениями [22]. Внедрение простого, экономически доступного и легко рассчитываемого в условиях любой лаборатории первичного звена здравоохранения (включая семейные поликлиники) индекса АІР позволит эндокринологам проводить раннюю стратификацию пациентов.

Заключение

Проведение собственного оригинального исследования на репрезентативной выборке пациентов в Республике Узбекистан имеет важнейшее значение для регионального

практического здравоохранения. Это позволит не просто оценить универсальность атерогенного индекса плазмы как суррогатного биомаркера, но и установить его точные региональные референсные пороговые значения с учетом доминирующих алиментарно-зависимых нарушений липидного обмена, обеспечив персонализированный подход к метаболической протекции сетчатки у наших пациентов.

Список использованной литературы / References

1. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697. doi:10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
2. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The Effects of Medical Management on the Progression of Diabetic Retinopathy in Persons with Type 2 Diabetes: The ACCORD Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2443-2451. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.019.
3. Zhang YY, Yang XY, Wan Q. Association between atherogenic index of plasma and risk of diabetic retinopathy. *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1565414. doi:10.3389/fmed.2024.1565414.
4. Cao J, Su T, Chen S, et al. Evaluating lipid-lowering drug targets for full-course diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *British Journal of Ophthalmology*. 2025;109(8):868-876. doi:10.1136/bjo-2024-325771.
5. Knickelbein JE, Abbott AB, Chew EY. Fenofibrate and Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(10):101. doi:10.1007/s11892-016-0786-7.
6. Preiss D, et al. (LENS Trial Group). Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. *NEJM Evidence*. 2024;3(7). doi:10.1056/EVIDoa2400064.
7. Zhang YY, Yang XY, Wan Q. Association between atherogenic index of plasma and type 2 diabetic complications: a cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16:1537303. doi:10.3389/fendo.2025.1537303.
8. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden Through 2045: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-1591. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615.
10. Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic retinopathy: potential therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(20):10935. doi:10.3390/ijms222010935.
11. Safi SZ, Qvist R, Sahu BD, et al. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy: an update. *Journal of Diabetes Research*. 2014;2014:172832. doi:10.1155/2014/172832.
12. Sohn HJ, Park CY, Kim IT, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes in type 2 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(13):5230-5237. doi:10.1167/iovs.16-19702.
13. Sun W, Su M, Zhuang L, et al. Clinical serum lipidomic profiling revealed potential lipid biomarkers for early diabetic retinopathy. *Scientific Reports*. 2024;14(1):15148. doi:10.1038/s41598-024-66157-z.
14. Hammer SS, Busik JV. The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reports*. 2017;17(8):63. doi:10.1007/s11892-017-0886-4.

15. O'Brien RC, Abdallah K, Dong X, et al. Delphi Consensus on the Use of Fenofibrate as Systemic Therapy for the Prevention of Diabetic Retinopathy Progression. *Journal of Diabetes*. 2026;18(2):e70193. doi:10.1111/1753-0407.70193.
16. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(13):1227-1239. doi:10.1056/NEJMra1005073.
17. He X, et al. Atherogenic lipid indices and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 2025;12:1699408. doi:10.3389/fmed.2025.1699408.
18. Nazarov KT, et al. Организация специализированной медицинской помощи больным с диабетической ретинопатией (Литературный обзор). *Журнал биомедицины и практики*. 2024;9(2):114-123.
19. Халилова Ф.А., Исмаилов С.И. Клинико-эпидемиологические особенности дислипидемии и метаболического синдрома у лиц с сахарным диабетом 2 типа в Узбекистане. *Бюллетень Ассоциации эндокринологов Узбекистана*. 2019;2(1):45-51.
20. Юсупов А.А., Каримов М.М. Анализ эффективности скрининга микрососудистых осложнений диабета на уровне первичного звена здравоохранения г. Ташкента. *Медицинский журнал Узбекистана*. 2023;4:34-39.
21. Алиева Х.А., Бабаджанова Ш.А. Оценка влияния национальных факторов питания на структуру липидного спектра у пациентов с метаболическим синдромом. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2022;3:78-83.
22. Мухамедова М.А. Роль расчетных липидных коэффициентов в прогнозировании ангиопатий у больных сахарным диабетом. *Педиатрия (Ташкент)*. 2024;1:112-117.

Заявка участника конференции

1.	Фамилия, имя, отчество автора(ов)	Катаева Сабрина Баходировна
2.	должность, ученая степень, ученое звание	магистр ТГМУ
3.	место работы/учебы (полное наименование учреждения, без сокращений), город	магистр Ташкентского Государственного Медицинского Университета
4.	тема тезиса	Роль атерогенного индекса плазмы в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии: современное состояние проблемы
5.	напишите форму участия: • только печать • печать и презентация	только печать
6.	телефон автора	+998772650918