

На правах рукописи

Кудоярова Ксения Игоревна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО
МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Уфимском НИИ глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, в отделе витреоретинальной и лазерной хирургии

Научный руководитель:

Бикбов Мухаррам Мухтарамович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Стебнев Вадим Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической медицины частного учреждения образовательная организация высшего образования Медицинский университет "Реавиз", г. Самара

Бобыкин Евгений Валерьевич - доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, г. Екатеринбург

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» июня 2025 г. в ____ часов, на заседании диссертационного совета ПДС 0300.030 при ФГАОУ "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300030>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
ПДС 0300.030
кандидат медицинских наук

Душина Галина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из ведущих причин снижения зрения у больных сахарным диабетом (СД) (Фролов А.М., Воробьева И.В., Фролов М.А., 2024; Липатов, Д.В., 2019; Шадричев Ф.Е., 2015). Длительное хроническое течение заболевания, необходимость пожизненной терапии, высокий процент вовлечения сетчатки определяют важность правильного и своевременного выполнения алгоритмов лечения этой патологии, угрожающей необратимой потерей зрения (Калошина А.А., Шеремет Н.Л., 2024, Antoszyk A.N., 2020; Yamada Y. et al., 2021). Своевременное лечение ДМО позволяет длительно сохранять зрительные функции пациентов.

Рандомизированные клинические исследования показали эффективность интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF) для нормализации толщины сетчатки, резорбции жидкости и повышения остроты зрения пациентов с ДМО (Kang K., 2020; Weinberg T., 2020). В настоящее время антиангиогенная терапия является золотым стандартом первой линии лечения ДМО (Алексеев И.Б. с соавт., 2024, Дедов И.И., 2018). Несмотря на достаточно высокую эффективность антивазопролиферативной терапии при ДМО, до 34,2% пациентов резистентны к проводимому лечению (Колбин А.С. с соавт., 2018; Gonzalez V.H. et al., 2016). Однако, отсутствие разработанной классификации для определения типа ДМО до начала лечения не позволяет выбрать наиболее эффективную стартовую терапию.

Причины неполного или слабого ответа на терапию сегодня широко обсуждаются исследователями с целью поиска факторов, влияющих на результат лечения (Krick T.W., 2018; Mirshahi R., 2021). Появление новых фармакологических агентов изменили взгляд на подходы к лечению данной патологии. Тем не менее, проблема лечения ДМО остается пока далекой от своего окончательного решения (Callanan D.G., 2017; Chung Y.R., 2019).

Одной из важных составляющих повседневного благополучия человека, включающая все физические, эмоциональные и социальные аспекты, является качество жизни. Известно, что пациенты с ДМО имеют сниженные ее

показатели, сталкиваются со сложностями в социальной сфере, психологической адаптацией к жизни и т.д. При этом недостаточно исследовано изменение параметров качества жизни после проведенной антивазопролиферативной терапии.

Изучение факторов, приводящих к снижению зрительных функций, а также поиск новых методов лечения, способных в еще более короткие сроки и на более длительное время купировать ДМО, является весьма актуальной задачей на сегодняшний день.

Цель исследования: Повышение эффективности лечения пациентов с резистентным диабетическим макулярным отеком путем применения комбинированной интравитреальной фармакотерапии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить частоту встречаемости резистентного ДМО при использовании различных анти-VEGF препаратов и дать морфофункциональную характеристику данного состояния.
2. Провести сравнительный анализ результатов эффективности анти-VEGF препаратов и имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой интравитреальной фармакотерапии и при резистентном диабетическом макулярном отеке.
3. Исследовать изменение качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после интравитреальной фармакотерапии.
4. Разработать клиническую классификацию рефрактерного ДМО на основании полученных морфофункциональных характеристик и разработать программу ЭВМ для определения предикции резистентности диабетического макулярного отека к интравитреальной фармакотерапии.
5. Предложить алгоритм лечения резистентного ДМО на основе полученных клинико-функциональных результатов.

Научная новизна

Изучена частота встречаемости и морфофункциональная характеристика ДМО в зависимости от применения различных видов интравитреальной фармакотерапии.

Проведен сравнительный анализ эффективности анти-VEGF препаратов и глюкокортикостероидов в виде сочетанного применения в лечении пациентов с резистентным диабетическим макулярным отеком.

Впервые исследовано изменение качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после интравитреальной фармакотерапии.

Предложена клиническая классификация рефрактерного ДМО на основании полученных морфофункциональных характеристик.

Разработана программа ЭВМ для определения предикции резистентности диабетического макулярного отека к интравитреальной фармакотерапии.

Предложен алгоритм лечения пациентов срезистентным ДМО на основе полученных клинико-функциональных результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные сведения о частоте встречаемости рефрактерного к анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека позволяют повысить эффективность выявления и лечения пациентов с данной офтальмопатологией.

Выявленные характерные морфологические признаки ДМО способствуют оценке поражения макулярной области могут являться маркерами резистентности к анти-VEGF препаратам.

Предложенный цифровой способ определения индекса отека сетчатки позволяет определить показания для продолжения или прекращения интравитреальной фармакотерапии, проводить мониторинг состояния ткани сетчатки в динамике лечения.

Разработанная программа ЭВМ для определения предикции резистентности ДМО к интравитреальной фармакотерапии дает возможность выбрать наиболее эффективный препарат для стартовой терапии.

Предложенные схемы терапии пациентов с резистентным диабетическим макулярным отеком способствуют повышению показателей качества жизни и трудоспособности лиц с ДМО.

Разработанный и внедренный в клиническую практику алгоритм лечения пациентов с ДМО нивелирует необходимость в дополнительных

госпитализациях, снижая нагрузку на систему здравоохранения, ускоряет медицинскую реабилитацию пациентов с диабетическим макулярным отеком.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа основана на проведении ретроспективного и клинического анализа результатов интравитреальной фармакотерапии пациентов с ДМО. Методология диссертационного исследования заключается в последовательном применении доказательных методов научного познания, базирующихся на общепринятых теоретических и практических принципах доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

Частота резистентного ДМО к анти-VEGF терапии варьирует в зависимости от вида препарата, составляя от 20,2% до 28,1%.

Имплантат с дексаметазоном для интравитреальных инъекций в качестве стартовой терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком способствует получению высоких функциональных результатов и возможности уменьшения количества инъекций по сравнению с анти-VEGF терапией.

Переключение с анти-VEGF терапии у пациентов с рефрактерным ДМО на интравитреальное введение дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата способствует улучшению архитектоники ретинальных слоев сетчатки и уменьшению ее отека, повышению остроты зрения.

Показатели качества жизни пациентов являются надежным критерием эффективности проведенной терапии ДМО.

Оценка типа ДМО с применением разработанной программы ЭВМ для определения предикции резистентности ДМО к интравитреальной фармакотерапии на основании его морфофункциональных характеристик позволяет выбрать наиболее оптимальный препарат для стартовой терапии.

Предложенный алгоритм лечения резистентного ДМО на основе полученных клинико-функциональных результатов способствует повышению эффективности медицинской реабилитации пациентов с глазными осложнениями сахарного диабета.

Степень достоверности

Степень достоверности выполненных клинических исследований определяется результатами современных морфометрических методов визуализации тканей и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Значимость различий между выделенными категориями объектов осуществлялась припомощиметодов непараметрической статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических исследований.

Апробация работы

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической телемедицинской конференции «Офтальмологическая помощь пациентам с сахарным диабетом» (телемост Уфа-Новосибирск, 2020); научно-практической конференции «Лига молодых офтальмологов» (Уфа, 2021, 2022); Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2021, 2022, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (2021, 2023, 2024); научно-практической конференции с международным участием «Азаровские чтения. Нейроофтальмология. Патология сетчатки» (Судак, Крым, 2021); 19-й научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Уфа, 2022); Международной конференции по офтальмологии «Восток–Запад» (Уфа, 2022, 2023).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования были интегрированы в учебно-образовательный процесс кафедры офтальмологии и оптического приборостроения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, а также в лечебную деятельность и применяются в работе Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г.Уфа; Отраслевого клинικο-диагностического центра ПАО «ГАЗПРОМ» Клиника микрохирургии глаза, г.

Москва;ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ: «Цифровой способ определения индекса отека сетчатки» № 2022669401, «Программа для определения предикции резистентности диабетического макулярного отека к интравитреальной фармакотерапии на основании его морфо-функциональных характеристик» №2024611634.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного текста, включает в себя введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 11 таблиц, иллюстрирована 41 рисунком. Библиографический список состоит из 187 источников, из них отечественных – 60, зарубежных – 127.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследовательская работа проводилась в отделе витреоретинальной и лазерной хирургии Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и основывалась на анализе морфофункциональных параметров 492 глаз (492 пациента) с ДМО на фоне компенсированного СД II типа, продолжительность которого составляла в среднем $11,5 \pm 3,5$ лет. Средний возраст пациентов составил $64,3 \pm 4,9$ лет, целевое значение $Hb_{A1c} - \leq 7,4 \pm 1,17\%$. Срок наблюдения – 2 года.

Проведен ретроспективный анализ 142 амбулаторных карт пациентов, получавших инъекции Ранибизумаба, и проспективный анализ 350 амбулаторных карт пациентов, получавших ИВВ препаратов Озурдекс, Афлиберцепт, Бролуцизумаб.

Пациенты были распределены по группам:

1 группа – 142 пациента (142 глаза) с ДМО была проведена анти-VEGF терапии препаратом Ранибизумаб (3 интравитреальные инъекции (ИВИ) согласно Федеральным клиническим рекомендациям);

2 группа – 168 пациентов (168 глаз) с ДМО, которым была проведена анти-VEGF терапия препаратом Афлиберцепт (5 ИВИ согласно Федеральным клиническим рекомендациям);

3 группа – 138 пациентов (138 глаз), было выполнено 5 ИВИ Бролуцизумаба согласно Федеральным клиническим рекомендациям.

4 группа (группа сравнения) – 44 пациента (44 глаза) с впервые выявленным ДМО, которым было выполнено интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии;

Пациентам, резистентным к загрузочным инъекциям анти-VEGF терапии, было выполнено интравитреальное введение Озурдекса.

Проводилось комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, ОКТ макулярной области в режиме «Macula Multy» (Retina Scan-3000, NIDEK).

Для оценки качества жизни (КЖ) всем пациентам до и через 6 месяцев после проведенного лечения было проведено анкетирование по краткому опроснику ВОЗ (WHOQOL — World Health Organization's Quality of Life), согласно которому применялись следующие критерии интерпретации: 0-20% - низкий показатель КЖ, 21-40% - пониженный показатель, 41-60% - средний показатель, 61-80% - повышенный показатель, 81-100% - высокий показатель.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Достоверным считали различие между двумя сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Резистентность ДМО к различным анти-VEGF препаратам у пациентов с СД

В результате проведенного ретроспективного и проспективного анализа результатов лечения пациентов с ДМО установлено, что после введения 3 загрузочных доз Ранибизумаба в 28,1% случаев (40 пациентов, 40 глаз) пациенты 1 группы оказались рефрактерными к инъекциям ингибитора ангиогенеза. Во 2-ой группе у 25% пациентов (42 глаза) 5 ИВИ Афлиберцепта не оказали существенного влияния на структуру сетчатки. В 3-ей группе 20,2% пациентов (28 глаз) не ответили на терапию Бролуцизумабом (5 ИВИ) (табл.1).

Таблица 1 - Резистентность пациентов с диабетическим макулярным отеком к анти-VEGF препаратам

Анти-VEGF препарат	Количество глаз, n	Острота зрения		Толщина сетчатки в макулярной области, мкм		Резистентность к анти-VEGF терапии, %
		До	После лечения	До	После лечения	
Ранибизумаб	40	0,06±0,01	0,04±0,01	550,4±24,1	558,4±25,1	28,1%
Афлиберцепт	42	0,32±0,09	0,38±0,09	567±24,4	555±25,1	25%
Бролуцизумаб	28	0,08±0,03	0,1±0,03	525,4±23,2	515,4±24,1	20,2%

При изучении ОКТ снимков пациентов, резистентных к анти-VEGF препаратам, во всех группах в большинстве случаев было выявлено наличие гиперрефлективных очажков, отслойки нейроретина в макулярной области и наличие кист различного диаметра (табл. 2).

Таблица 2 - Морфологические особенности макулярной области у пациентов с резистентным к анти-VEGF препаратам ДМО (данные ОСТ сканов)

	Гиперрефлективные очажки	Отслойка нейроретина	Наличие кист
Ранибизумаб	96%	98%	87%
Афлиберцепт	92%	96%	89%
Бролуцизумаб	94%	98%	93%

Таким образом, после загрузочных инъекций изучаемых анти-VEGF препаратов показатель резистентности в разных группах варьировал от 20,2% до 28,1%, достоверно не различаясь. При этом выявленные в 87-98% случаев характерные морфологические признаки (гиперрефлективные очажки, отслойка нейроретина, наличие кист) могут являться маркерами резистентности к анти-VEGF препаратам.

Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии (4 группа сравнения)

В 4-ю группу исследования вошли 44 пациента (44 глаза) с впервые выявленным ДМО, которые ранее не получали специального офтальмологического лечения (рис. 1а). Всем было проведено ИВВ имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой терапии, при этом интраоперационных осложнений не отмечено.

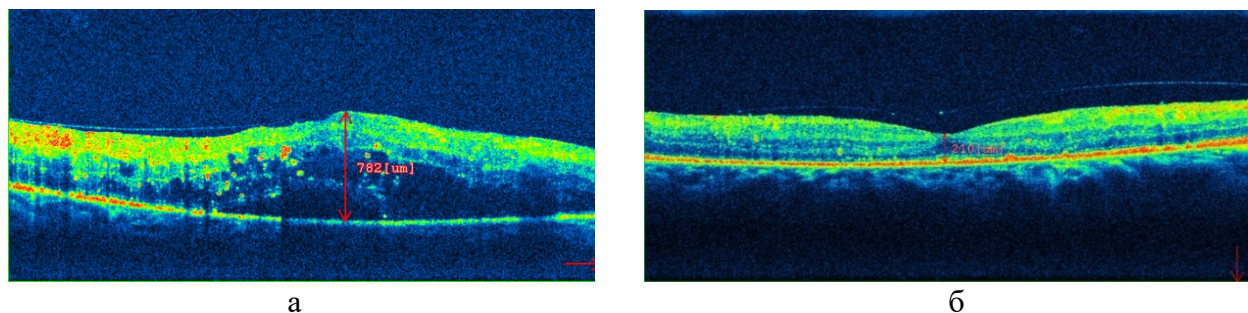


Рис. 1. Томограмма сетчатки пациента В.: а – до ИВВ имплантата с дексаметазоном; б – после

Через 1 мес. после лечения воспалительных реакций ни в одном случае выявлено не было. По данным ОКТ, сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины в фовеа в 95% случаев. Отмечалось повышение МКОЗ – в среднем в 1,96 раза (табл.3). В 22,7% случаев (10 пациентов) отмечалось повышение ВГД в пределах 25 мм рт.ст., которое во всех случаях стабилизировалось после инстилляций гипотензивных капель (дорзоламид 2% 2р/д).

Таблица 3 - Результаты применения интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при диабетическом макулярном отеке (группа 4)

Срок наблюдения	Острота зрения	ВГД, мм рт. ст.	Толщина сетчатки в макуле, мкм
До ИВВ Озурдекс	0,25±0,08	16,1±4,2	515,4±24,1
Через 1 месяц	0,49±0,1*	18,6±4,3	316,5±22,1*
Через 2 месяца	0,59±0,1*	16,8±4,2	272,35±23,2*
Через 3 месяца	0,6±0,1*	17,2±4,1	260±21,9*
Через 4 месяца	0,65±0,1*	17,1±4,2	242,5±23,2*
Через 5 месяцев	0,67±0,1*	16,9±4,1	198,5±20,5*
Через 6 месяцев	0,65±0,1*	16,2±4,2	185,05±29,4*
Через 1 год	0,58±0,1*	15,3±4,2	205,1±28,5*
Через 2 года	0,55±0,1*	15,8±4,1	199,6±25,3*

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с данными до ИВВ фармакотерапии имплантатом «Озурдекс» ($p<0,05$).

Через 2 мес. После ИВВ препарата толщина сетчатки в фовеа уменьшилась на 47,2% относительно исходной ($p<0,05$), при этом пациенты отмечали значительное улучшение остроты зрения. Через 3 мес. в 93,1% случаев (41 глаз) признаков отека не наблюдалось, толщина сетчатки в фовеа

уменьшилась в среднем на 49,6% с частичным восстановлением фовеолярного углубления, относительно начальных параметров толщины сетчатки МО ($p < 0,05$). Через 4 месяца наблюдалась стабильная клиническая картина течения заболевания у 95,4% пациентов: по данным ОКТ, признаков МО не наблюдалось, средняя толщина сетчатки в фовеа составляла $242,5 \pm 23,2$ мкм, МКОЗ – в среднем $0,65 \pm 0,06$. Через 6 месяцев высокая острота зрения (в среднем $0,65 \pm 0,1$) сохранилась у 89,6% пациентов.

Через 1 год высокие показатели остроты зрения отмечали у 85,9% пациентов, толщина сетчатки в макулярной области имела тенденцию к повышению, сохраняясь в пределах $205,1 \pm 28,5$ мкм. При дальнейшем наблюдении через 2 года острота зрения снизилась и составила в среднем $0,55 \pm 0,1$, толщина сетчатки в области макулы – $199,6 \pm 25,3$ мкм. При сравнении монотерапии имплантатом с дексаметазоном с применением анти-VEGF терапии при применении Ранибизумаба нормализации толщины сетчатки МО удалось достигнуть у 71,9% пациентов, при использовании Афлиберцепта у 75%, Бролуцизумаба – 79,8% пациентов.

Таким образом, применение интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при ДМО показало достаточно высокую эффективность – стабилизацию высокой остроты зрения в отдаленном периоде удалось сохранить у 85,9% пациентов.

С целью более детального изучения анатомических особенностей макулярной области до и после проводимого лечения нами была разработана методика расчета индекса отека сетчатки (ИОС) (программа для ЭВМ «Цифровой способ определения индекса отека сетчатки» № 2022669401), основанная на данных ОКТ (рис.2).

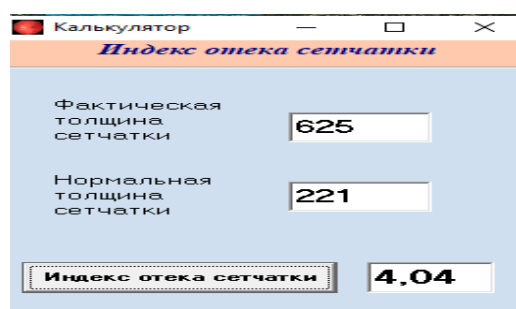


Рис.2. Программа для ЭВМ, определяющая ИОС

Для расчета необходимо провести измерение толщины сетчатки в месте максимального ее изменения, учитывая длину перпендикуляра плоскости оптического сечения сетчатки в определенной точке. Предложенная нами формула позволяет произвести расчет индекса отека сетчатки путем разности между фактической толщиной сетчатки (ФТС) и нормальной толщиной сетчатки (НТС) в определенной точке и деления получившегося результата на 100:

$$\text{Индекс отека} = \frac{\text{ФТС} - \text{НТС}}{100}$$

Полученная величина ИОС позволяет учитывать именно те изменения, которые связаны с отеком ткани и количественно оценивать его уровень в определенной ее сетчатки (в проекции наибольшей толщины), получить объективные показания для продолжения или прекращения интравитреальной фармакотерапии, проводить мониторинг состояния ткани сетчатки при различных ретинальных патологиях.

Сравнительный анализ применения имплантата с дексаметазоном при рефрактерном диабетическом макулярном отеке после загрузочных инъекций анти-VEGF терапии

40 пациентам 1 группы, не отвечавшим на лечение препаратом Ранибизумаб, 42 пациентам 2 группы, у которых инъекции Афлиберцепта не оказали существенного влияния на структуру сетчатки, и 28 пациентам 3 группы, не ответившим на терапию Бролуцизумабом, осуществили ИВВ «Озурдекс» по стандартной методике.

Во всех группах исследования через 1 мес. после лечения ни в одном случае не было выявлено воспалительных реакций. По данным ОКТ, сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины в фовеа во всех группах: на 16,7%, 24,3%, 27,8% соответственно. Через 2 месяца в 1 группе отмечали дальнейшее снижение толщины сетчатки в фовеа по сравнению с исходной толщиной сетчатки на 34,5%, во 2 – на 42,2%, в 3 группе – на 43,9%. Через 3 месяца в 1-й группе у 90% (36 из 40) пациентов толщина сетчатки в макуле уменьшилась на 63,8%; во 2 группе – у 92,8% (39 из 42) пациентов – на 51,2%; в 3 группе - в среднем на 60,8% у 93% (26 пациентов). Через 4-5 месяцев нормализация толщины сетчатки отмечалась - у 82,5% пациентов во 1-

й группе, у 85,7% - во 2-ой группе, в 3 группе отсутствие отека сохранялось у 93 % пациентов.

Таблица 4 - Результаты применения имплантата с дексаметазоном при рефрактерном диабетическом макулярном отеке после загрузочных инъекций анти-VEGF терапии

Срок наблюдения	Острота зрения			ВГД, мм рт. ст.			Толщина сетчатки в макуле, мкм		
	1 группа	2 группа	3 группа	1 группа	2 группа	3 группа	1 группа	2 группа	3 группа
До ИВВ Озурдекс	0,04±0,01	0,38±0,09	0,1±0,03*	15,1±4,2	15,9±4,1	16±3,1	558,4±25,1	555±25,1	540,4±26,7
Через 1 месяц	0,04±0,01	0,4±0,1	0,2±0,04*	16,3±3,2	20,1±4,2	16,3±3,2	537,1±28,1	420,2±23,1*	390±23,2
Через 2 месяца	0,09±0,01*	0,46±0,1*	0,4±0,03*	15,7±4,1	17±4,1	15±4,1	365,2±24,8*	320,5±20,2*	303±22,8
Через 3 месяца	0,1±0,05*	0,58±0,1*	0,5±0,06	15,9±4,4	17,5±3,9	17±3,8	201,6±45,1*	270,6±21,2*	260±22,5
Через 4 месяца	0,2±0,04*	0,5±0,1*	0,6±0,05	19,1±4,9	16,8±4,3	16±4,1	188,3±18,4*	280,7±22,4*	242±20,1
Через 5 месяцев	0,2±0,04*	0,48±0,1*	0,5±0,1	18,2±3,9	16±4,1	18±3,3	189,5±17,2*	305,1±20,1*	195±19,9
Через 6 месяцев	0,3±0,09*	0,46±0,1*	0,5±0,1	18,4±3,2	16,2±4,2	16,4±3,6	189,7±16,8*	320,4±19,9*	205±19,7
Через 1 год	0,2±0,04*	0,4±0,1*	0,4±0,1	17,2±3,8	15,1±3,8	17,1±3,2	200,5±18,4*	295,4±18,2*	198±18,5
Через 2 года	0,22±0,05*	0,38±0,08*	0,36 ±0,09	15,7±3,4	17,1±3,6	16,8±3,5	197,7±19,8*	265,1±17,8*	207,5±16,9

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с данными до ИВВ имплантата «Озурдекс» ($p<0,05$).

Наилучшие показатели МКОЗ после проведенного лечения через 6 месяцев в 1 группе отмечали у 86,6% пациентов, во 2 группе - у 90,7% пациентов, в 3 группе у 92 % пациентов. Наибольшая толщина сетчатки в этот период отмечалась у пациентов 2 группы, превышая значения в 1-ой и 3-ей группах на 40,7 % и 36% соответственно.

При дальнейшем динамическом наблюдении через 1 год в 1 группе исследования острота зрения у 78,9% пациентов имела тенденцию к снижению (табл.4), ВГД оставалось в пределах нормы. Во 2 группе толщина сетчатки в макулярной области имела тенденцию к снижению по сравнению с показателями 6 месяцев, но по-прежнему была существенно выше таковой в двух других группах, при этом острота зрения у 88% пациентов оставалась в пределах 0,4±0,1. В 3 группе толщина сетчатки в макулярной области составила в среднем 198±18,5 мкм, высокие зрительные функции сохранялись у 86% пациентов.

Через 2 года после проведенного лечения в 1 группе исследования у 75,2% пациентов острота зрения в среднем составляла 0,22±0,05, во 2 группе у 82% пациентов острота зрения оставалась в пределах 0,38±0,09. В 3 группе острота зрения 0,36 ±0,09 сохранилась у 80% пациентов. В 1 и 2 группах исследования

толщина сетчатки имела тенденцию к снижению, тогда как в 3-ей группе оставалась практически неизменной.

Пациентам 1 группы (5 пациентов, 13,4%), 2 группы (4 пациента, 9,3%), 3 группы (3 пациента, 8%), не ответившим на терапию однократного ИВВ Озурдекс, было выполнено повторное введение данного имплантата с последующим добавлением через 2 месяца инъекции анти-VEGFпрепарата. Через 3 месяца после проведенной терапии у 10 пациентов (83,3%) отмечали ответ на проведенную терапию: толщина сетчатки в макуле уменьшилась и в среднем составила $204 \pm 19,8$ мкм, сохраняясь примерно на том же уровне ($196 \pm 21,1$ мкм) через 6 месяцев.

Проведенный сравнительный анализ результатов лечения пациентов с ДМО позволил выявить сильную обратную корреляционную связь ($r = -0,88$, $p < 0,05$) между изменением остроты зрения и ИОС во всех группах исследования (табл.5): чем выше становится острота зрения на фоне проводимого лечения, тем ниже – ИОС.

Таблица 5 - Изменения остроты зрения и индекса отека сетчатки на фоне применения интравитреальной фармакотерапии при диабетическом макулярном отеке

Сроки наблюдения	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	vis	ИОС	vis	ИОС	vis	ИОС	vis	ИОС
	0,04	3,374	0,38	3,34	0,1	3,194	0,25	2,944
Через 1 месяц	0,04	3,161	0,4	1,99	0,2	1,69	0,49	0,955
Через 2 месяца	0,09	1,442	0,46	0,995	0,4	0,82	0,59	0,513 5
Через 3 месяца	0,1	-0,194	0,58	0,496	0,5	0,39	0,6	0,39
Через 4 месяца	0,2	-0,327	0,5	0,59	0,6	0,21	0,65	0,215
Через 5 месяцев	0,2	-0,315	0,48	0,841	0,5	-0,26	0,67	-0,23
Через 6 месяцев	0,3	-0,313	0,46	0,994	0,5	-0,16	0,65	-0,35
Через 1 год	0,2	-0,2	0,4	0,74	0,4	-0,23	0,58	-0,16
Через 2 года	0,22	-0,23	0,38	0,44	0,36	-0,14	0,55	-0,2

Через 1 месяц значимое снижение ИОС отмечалось в 4, 2, 3 группах исследования в 3,12, 1,68, 1,88 раза соответственно ($p < 0,05$). Минимальные значения ИОС отмечались в 1 группе через 4 месяца после ИВВ инъекции. Во 2 группе исследования ИОС оставался выше нормы на протяжении всего срока наблюдения.

Таким образом, применение ИВВ имплантата с дексаметазоном у пациентов с ДМО, резистентных к антипролиферативной терапии, показал наиболее высокий терапевтический эффект во всех группах исследования через 3 месяца

после ИВВ – в 90%, 92,8%, 93% случаев, соответственно, способствовал улучшению архитектоники ретинальных слоев, уменьшению отека сетчатки и повышению остроты зрения.

Изменение качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком после интравитреальной фармакотерапии

Важным параметром оценки эффективности лечения является изменение качества жизни (КЖ) пациентов. По определению ВОЗ, качество жизни — восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами.

В ходе исследования было проведено анкетирование пациентов с ДМО до и после лечения, результаты которого показали снижение изучаемых показателей КЖ (от 49,3 до 57,1), что соответствует среднему уровню классификации ВОЗ (табл. 6).

Таблица 6 - Изменение качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком после интравитреальной фармакотерапии

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III		Группа IV	
	До	После	До	После	До	После	До	После
Физическое и психологическое благополучие, %	50,4±3,3	66,9±8,4*	54,3±9,1	78,9±3,6*	51,9±7,1	82,5±6,2*	52,1±3,0	83,5±7,4*
Самовосприятие, %	49,3±6,6	88,7±9,9*	53,4±6,1	89,3±3,8*	56,5±6,1	90,6±3,4*	56,2±5,8	77,5±6,7*
Микросоциальная поддержка, %	53,5±3,9	82,7±8,7*	51,7±4,0	89,2±4,6*	57,1±8,4	89,9±5,4*	54,5±3,9	78,8±4,5*
Социальное благополучие, %	52,8±5,6	77,8±6,2*	51,4±7,1	87,2±7,4*	51,6±6,0	89,1±6,1*	54,4±5,0	75,7±5,5*

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с данными до ИВВ фармакотерапии имплантатом «Озурдекс» ($p<0,05$).

Через 1год после комбинированной интравитреальной фармакотерапии значения КЖ по всем показателям стали существенно выше во всех группах ($p<0,05$), соответствуя критериям ВОЗ «повышенный» и «высокий» уровень. В частности, было отмечено существенное улучшение таких показателей, как уровень самовосприятия, микросоциальной поддержки и социального благополучия. Показатель «физическое и психическое благополучие» увеличился до высоких значений в 2, 3 и 4 группах, тогда как в 1 группе изменился не столь значительно (рис.3).

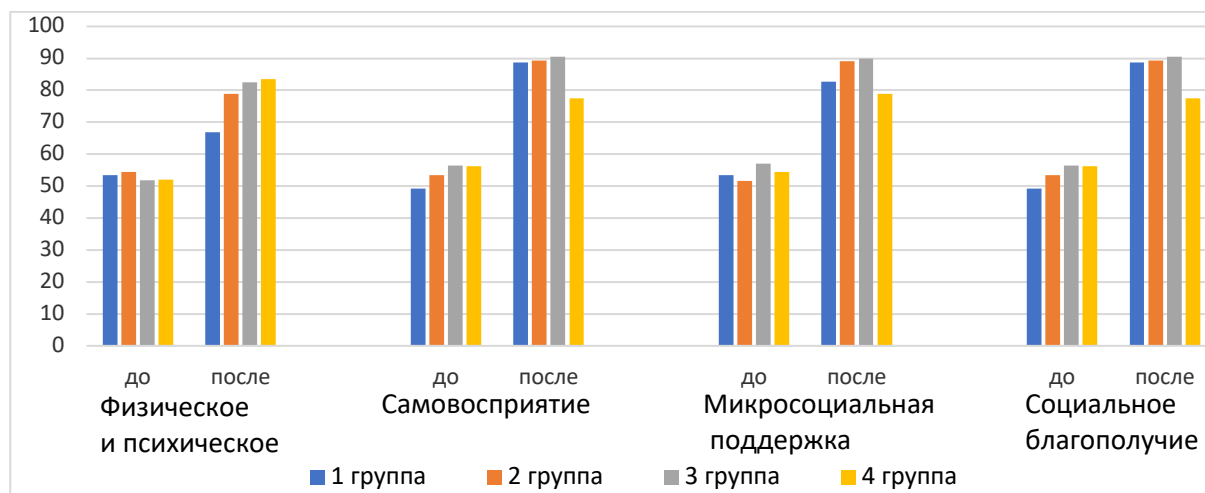


Рис. 3. Изменение качества жизни у пациентов с ДМО после интравитреальной фармакотерапии

Таким образом, снижение остроты зрения вследствие изменения сетчатки при ДМО влияет на КЖ человека во всех его проявлениях. Эффективно проведенное лечение оказывает воздействие на улучшение всех показателей качества жизни (физическое и психологическое благополучие, самовосприятие, микросоциальная поддержка, социальное благополучие).

Клиническая классификация рефрактерного ДМО на основании полученных морфофункциональных характеристик и алгоритм лечения пациентов

На основании полученных в ходе исследования морфофункциональных характеристик МО нами была разработана клиническая рабочая классификация ДМО. В зависимости от ответа на анти-VEGF терапию ДМО был разделен на рефрактерный и не рефрактерный. В свою очередь, рефрактерный ДМО разделен на низкорепрактерный (резистентный к загрузочным инъекциям анти-VEGF терапии, но имеющий хороший ответ на 1 инъекцию имплантата с дексаметазоном) и высокорепрактерный (резистентный как к загрузочным инъекциям анти-VEGF терапии, так и к инъекции имплантата с дексаметазоном) (табл. 7).

Таблица 7 - Клиническая характеристика рефрактерного ДМО на основании морфофункциональных характеристик

Основные характеристики	Не рефрактерный	Рефрактерный	
		Низкорепрактерный	Высокорепрактерный
Острота зрения	>0,4	<0,3	<0,1
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм	<450	>450	>550
Гиперрефлективные очажки	5%	74%	98%
Отслойка нейрорепителия	0%	77%	99%

Гликированный гемоглобин	7,58	>7,5	>8,5
Наличие кист	20%	80%	90%
Индекс отека сетчатки	<3	>3	>3,3

Клиническая классификация резистентности ДМО позволяет принять решение о выборе наиболее эффективного препарата для стартовой терапии, исходя из морфофункциональных особенностей МО того или иного пациента.

Полученные данные стали основой разработанной программы для ЭВМ, которая позволяет определить тип отека в соответствии с нашей классификацией после ввода данных (рис. 4 а,б).

Рис. 4 а. Программа для ЭВМ, определяющая тип ДМО

Рис. 4 б. Тип отека пациента М., полученный с помощью предложенной программы ЭВМ

Программа предикции резистентности ДМО к интравитреальной фармакотерапии на основании его морфофункциональных характеристик может быть применена врачами-офтальмологами амбулаторного звена для оценки типа ДМО, что позволяет составить дальнейший план эффективного лечения пациента.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм лечения пациентов с ДМО (рис. 5).

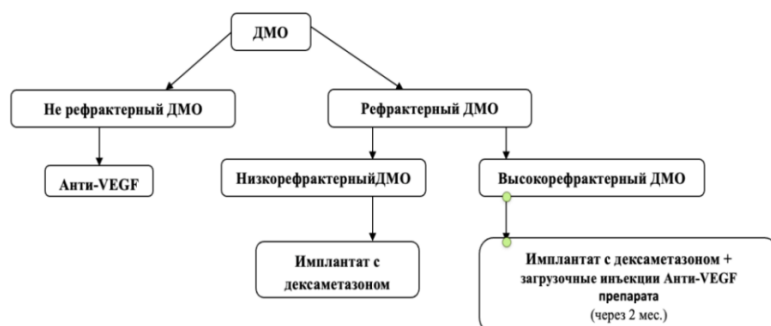


Рис. 5. Алгоритм лечения пациентов с резистентным ДМО на основе полученных клинико-функциональных результатов

Согласно предложенному алгоритму, при выявлении не рефрактерного ДМО эффективным является назначение интравитреальной анти-VEGF терапии.

При определении низкорефрактерного ДМО в качестве стартовой терапии наиболее эффективно применение ИВВ имплантата с дексаметазоном. При подтверждении высокорефрактерного ДМО наиболее эффективно начинать интравитреальную фармакотерапию с ИВВ имплантата с дексаметазоном, затем через 2 месяца добавлять загрузочные инъекции анти-VEGF препаратов.

Таким образом, разработанный алгоритм позволяет принять решение о выборе препарата стартовой терапии для эффективного лечения пациентов с резистентным ДМО.

На основании изучения частоты встречаемости резистентного диабетического макулярного отека, морфофункциональных характеристик сетчатки, результатов проведения анти-VEGF терапии предложен алгоритм лечения пациентов, позволяющий улучшить архитектуру сетчатки, повысить эффективность интравитреальной фармакотерапии и качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. На основании ретроспективного анализа амбулаторных карт и историй болезни выявлено варьирование частоты встречаемости резистентного ДМО в зависимости от применяемого анти-VEGF препарата: при использовании Ранибизумаба – 28,1% случаев, Аfliберцепта - 25%, Бролуцизумаба - 20,2% случаев. Выявлены характерные признаки рефрактерного ДМО: наличие отслойки нейроретина – 96-98% случаев, гиперрефлективных очагов – 92-96%, кист – 87-93% случаев, толщина сетчатки в макуле >450 мкм. Вышеперечисленные ОКТ-маркеры не выявлялись на ОКТ-сканах пациентов с неререфрактерным ДМО.
2. Установлено, что при переключении терапии с анти-VEGF препаратов Ранибизумаб, Аfliберцепт и Бролуцизумаб на имплантат с дексаметазоном у пациентов с резистентным диабетическим макулярным отеком пик терапевтического эффекта наступал через 3 месяца в 90%, 92,5% и 93% случаев, соответственно, при этом выявлено улучшение архитектуры ретинальных слоев, уменьшение отека сетчатки с $558,4 \pm 25,1$ мкм до $201,6 \pm 45,1$ мкм, с $555 \pm 25,1$ мкм до $270,6 \pm 21,2$ мкм, с $540,4 \pm 26,7$ мкм до $260 \pm 22,5$ мкм и повышению остроты зрения с $0,04 \pm 0,01$ до $0,2 \pm 0,04$, с $0,38 \pm 0,09$ до $0,5 \pm 0,1$, с $0,1 \pm 0,03$ до $0,6 \pm 0,05$, соответственно. При применении интравитреального

имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при ДМО показал свою эффективность и стабилизацию остроты зрения в отдаленном периоде у 85,9% пациентов.

3. Развитие ДМО с последующим снижением остроты зрения у пациентов с СД влияет на качество их жизни во всех его проявлениях со снижением значимых показателей до среднего уровня по классификации ВОЗ (49,3-57,1). В результате применения комбинированной терапии с использованием анти-VEGF препаратов и имплантата с дексаметазоном значения КЖ по всем показателям стали существенно выше во всех группах ($p < 0,05$), соответствуя критериям ВОЗ «повышенный» и «высокий» уровень: физическое и психологическое благополучие – 66,9–83,5%, уровень самовосприятия – 77,5–90,6%, микросоциальная поддержка – 79,8–89,9%, социальное благополучие – 75,7–89,1%.
4. Разработанная клиническая классификация ДМО позволяет разделить его на нерезистентный и резистентный; последний, в свою очередь, включает низкорезистентный (к загрузочным инъекциям анти-VEGF препарата, но с хорошим ответом на 1 инъекцию имплантата с дексаметазоном) и высоко резистентный (как к загрузочным инъекциям анти-VEGF препарата, так и к однократной инъекции имплантата с дексаметазоном).
5. Разработанная программа ЭВМ позволяет выявить возможный ответ диабетического макулярного отека к интравитреальной фармакотерапии на основании его морфофункциональных характеристик, что способствует определению типа отека и выбора антивазопролиферативного препарата в качестве стартовой терапии для наиболее эффективного лечения пациента.
6. Предложенный алгоритм лечения пациентов с резистентным ДМО на основе полученных клиничко-функциональных результатов способствует повышению эффективности проводимой интравитреальной фармакотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Интравитреальный имплантат с дексаметазоном может быть рекомендован при лечении не только пациентам с ДМО, резистентных к анти-VEGF терапии, но и с впервые выявленным отеком, способствуя разрешению макулярного отека и получению высоких функциональных результатов после одной инъекции.

Применение данного вида лечения актуально при отсутствии возможности у пациента получать ежемесячные инъекции препарата, при этом достигается высокая эффективность лечения и снижается нагрузка на систему здравоохранения.

2. Разработанный алгоритм лечения пациентов с ДМО нивелирует необходимость в дополнительной госпитализации, ускоряет медицинскую реабилитацию пациентов с офтальмологическими осложнениями сахарного диабета.
3. Выявленные морфофункциональные характеристики ДМО позволяют более эффективно проводить лечение пациентов с резистентным к анти-VEGF терапии отеком.
4. Разработанный цифровой способ определения индекса отека сетчатки в условиях реальной клинической практики позволяет быстро и детально оценить динамику изменений сетчатки при различной патологии и своевременно назначать интравитреальную фармакотерапию, а также определить показания для ее прекращения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные труды, опубликованные ранее пятилетнего периода

1. Бикбов, М.М. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан / М.М.Бикбов, Т.Р.Гильманшин, Р.М.Зайнуллин, **К.И. Кудоярова** // Acta Biomedica Scientifica.-2019. - Т. 4. - № 4. - С. 66-69.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

2. Бикбов, М.М. К вопросу резистентности диабетического макулярного отека / М.М.Бикбов, Т.Р.Гильманшин, **К.И.Кудоярова** // Точка зрения. Восток - Запад.- 2023. - № 3.- С. 11-16.

Публикации в изданиях, включенных в международные базы цитирования RSCI

3. Бикбов, М.М. Результаты применения интравитреального имплантата дексаметазона Озурдекс для лечения диабетического макулярного отека / М.М.Бикбов, Р.М.Зайнуллин, Т.Р.Гильманшин, **К.И.Кудоярова**, М.Р.Каланов // Офтальмохирургия.- 2020. - (2): 26-32.
4. Бикбов, М.М. Применение имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке в качестве стартовой монотерапии / М.М.Бикбов, Р.М.Зайнуллин, **К.И.Кудоярова**, М.Р.Каланов // Вестник офтальмологии. - 2021. - Т. 1- 37. - № 6. С. 5-11.
5. Бикбов, М.М. Сравнительная характеристика результатов применения разнонаправленной интравитреальной фармакотерапии в лечении диабетического макулярного отека / М.М.Бикбов, **К.И.Кудоярова**, Р.М.Зайнуллин, Т.Р.Гильманшин // Офтальмохирургия. - 2021. №1. - С. 39-45

Публикации в других журналах

6. Бикбов, М.М. Интравитреальное применение глюкокортикостероидных препаратов в лечении диабетического макулярного отека (обзор литературы) / М.М.Бикбов, Т.Р.Гильманшин, Р.М.Зайнуллин, **К.И.Кудоярова**, К.Н. Ахтямов // Точка зрения. Восток – Запад. - 2020.- № 2
7. Бикбов, М.М. Обоснование оптимальных сроков для проведения витреоретинального вмешательства на фоне предоперационной антивазопролиферативной терапии при

- пролиферативной диабетической ретинопатии / М.М. Бикбов, М.Р. Каланов, Т.Р.Гильманшин., Р.М. Зайнуллин, **К.И. Кудоярова**, Халимов Т.А. // Восток-Запад. Точка зрения. - 2020; (3).
8. Бикбов, М.М. Эффективность и оценка резистентности диабетического макулярноотек терапии ингибиторами ангиогенеза / М.М.Бикбов, **К. И.Кудоярова**, Р. М.Зайнуллин, Т. Р.Гильманшин// Восток-Запад. Точка зрения 2021. - №2. - С.9-11
 9. Кудоярова, К.И.Результаты лечения диабетического макулярно отека с применением интравитреальной фармакотерапии. Точка зрения. / **К.И.Кудоярова**, Р.М.Зайнуллин, М.Р. Каланов // Восток - Запад. 2022. - № 1. С. - 39-44.
 10. Каланов М.Р.Факторы, влияющие на эффективность витреоретинальной хирургии при пролиферативной диабетической ретинопатии (Обзор литературы) / М.Р.Каланов, **К.И.Кудоярова**// Точка зрения. Восток - Запад. 2022. - № 3. - С. 50-56.
 11. М.М., БикбовЭффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при диабетическом макулярном отеке / М.М.Бикбов, Р.М.Зайнуллин, **К.И.Кудоярова**, М.Р. Каланов // Точка зрения. Восток - Запад. 2022. - № 3. - С. 6
 12. Бикбов, М.М. Особенностиинтраоперационного периода на фоне предварительного введения ингибитора ангиогенеза в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии / М.М.Бикбов, М.Р.Каланов, Р.М.Зайнуллин, **К.И.Кудоярова** // Современные технологии в офтальмологии. - 2022. - № 1 (41). - С. 18-22.
 13. Бикбов, М.М.Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при диабетическом макулярном отеке / М.М.Бикбов, Р.М.Зайнуллин, **К.И.Кудоярова**, М.Р. Каланов //Современные технологии в офтальмологии. - 2022. - № 1 (41). - С. 272-277
 14. Бикбов, М.М. Сравнительная оценка эффективности имплантата с дексаметазоном и ранибизумаба в лечении макулярно отека при сахарном диабете / М.М.Бикбов, М.Р.Каланов, Р.М.Зайнуллин, Т.Р.Гильманшин, **К.И.Кудоярова** // Современные технологии в офтальмологии. - 2020. - № 1 (32). - С. 111-114.
 15. Бикбов, М.М.Отдаленные результаты хирургической коррекции центральной зоны сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии / М.М.Бикбов, М.Р.Каланов, К.Н.Ахтямов, **К.И.Кудоярова**// Российский общенациональный офтальмологический форум. - 2022. - Т. 1. -С. 103-105.
 16. Бикбов, М.М.Сравнительная оценка эффективности имплантата с дексаметазоном и ранибизумаба в лечении макулярно отека при сахарном диабете / М.М.Бикбов, М.Р.Каланов, Р.М.Зайнуллин, **К.И.Кудоярова**//Российский общенациональный офтальмологический форум. -2022. - Т. 1. - С. 106-110.
 - 17.Бикбов, М.М. Отдаленные результаты применения имплантата с дексаметазоном при рефрактерном диабетическом макулярном отеке / М.М.Бикбов, Т.Р.Гильманшин, **К.И.Кудоярова**, А.Л.Ярмухаметова// Российский общенациональный офтальмологический форум. - 2023.-Т.1.- С. 228-231.

Свидетельство о регистрации программ для ЭВМпо теме диссертации

1. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022669401 от 19.10.2022. Цифровой способ определения индекса отека сетчатки / М.М.Бикбов, Т.Р.Гильманшин, Р.М.Зайнуллин, Г.З.Исрафилова, **К.И.Кудоярова**, Э.М.Якупова
2. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024611634от 23.01.2024.Программа для определения предикции резистентности диабетического макулярно отека к интравитреальной фармакотерапии на основании его морфо-

функциональных характеристик / М.М.Бикбов, Т.Р.Гильманшин, **К.И.Кудоярова**,
М.Р.Вахитов, А.Л.Ярмухаметова

Перечень сокращений и условных обозначений

ВГД	Внутриглазное давление
ИОС	Индекс отека сетчатки
ТСЦЗ	Толщина сетчатки в центральной зоне
ДМО	Диабетический макулярный отек
ИВВ	Интравитреальное введение
МКОЗ	Максимально корригируемая острота зрения
МО	Макулярная область
КЗМО	Клинически значимый макулярный отек
ОКТ	Оптическая когерентная томография
СД	Сахарный диабет
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов / Vascular endothelial growth factor
ИОС	Индекс отека сетчатки

РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации Кудояровой К.И.

«Оптимизация лечения резистентного диабетического макулярного отека»

Диабетический макулярный отек является одной из ведущих причин снижения зрения у больных с сахарным диабетом. Поиск новых методов лечения, способных в еще более короткие сроки и на более длительное время купировать ДМО, является весьма актуальной задачей на сегодняшний день. В диссертационной работе впервые исследовано изменение качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после интравитреальной фармакотерапии.

Также в представленном исследовании была предложена клиническая классификация рефрактерного ДМО и разработана программа ЭВМ для определения предикции резистентности диабетического макулярного отека к интравитреальной фармакотерапии. Разработанный алгоритм лечения пациентов срезистентным ДМО способствует повышению эффективности проводимой интравитреальной фармакотерапии.

Научная новизна разработок подтверждена получением 2 Свидетельств о регистрации программ для ЭВМ.

ABSTRACT

of the PhD dissertation of Kudoyarova K.I.

"Optimization of Treatment of Resistant Diabetic Macular Edema"

Diabetic macular edema is one of the leading causes of vision loss in patients with diabetes. The search for new treatment methods that can stop DME in an even shorter time and for a longer period of time is a very urgent task today. The dissertation is the first to study changes in quality of life in patients with diabetic macular edema before and after intravitreal pharmacotherapy.

Also in the presented study, a clinical classification of refractory DME was proposed and a computer program was developed to determine the prediction of diabetic macular edema resistance to intravitreal pharmacotherapy. The developed algorithm for treating patients with resistant DME helps to increase the effectiveness of intravitreal pharmacotherapy of the developments is confirmed by the receipt of 2 Certificates of Registration of Computer Programs.

Подписано в печать « ____ » _____ 2025г. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать лазерная. Тираж 100экз. Заказ 06.
Гарнитура «Times New Roman». Отпечатано в типографии
«ПЕЧАТНЫЙ ДОМЪ» ИП А.В. ВЕРКО.
Объем 1 п.л. Уфа, ул. Карла Маркса, 12, корп. 5.
т/ф: 27-27-600, 27-29-123