

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кудоярова Ксения Игоревна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО
МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Бикбов Мухаррам Мухтарамович

Уфа – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Эпидемиология и факторы риска диабетического макулярного отека	11
1.2. Клинико-морфологические особенности и классификация диабетического макулярного отека	12
1.3. Морфологические изменения сетчатки при диабетическом макулярном отеке по данным оптической когерентной томографии	13
1.4. Современное представление о патогенезе резистентного диабетического макулярного отека	14
1.5. Влияние патологии сетчатки на качество жизни	16
1.6. Лечение диабетического макулярного отека	18
1.6.1. Лазерная коагуляция сетчатки при диабетическом макулярном отеке ..	18
1.6.2. Интравитреальное введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов.....	21
1.6.3. Интравитреальное введение глюкокортикостероидов	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование	28
2.2. Офтальмологические методы исследования	31
2.3. Методика интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.....	33
2.4. Методика интравитреального введения имплантата с дексаметазоном	34
2.5. Статистический анализ результатов	36
ГЛАВА 3. ЦИФРОВОЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДЕКСА ОТЕКА СЕТЧАТКИ	37
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
4.1. Резистентность различных анти- VEGF препаратов при диабетическом макулярном отеке	42
4.2. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке при переключении с Ранибизумаба (1 группа) 44	
4.3. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке при переключении с Афлиберцепта (2 группа)	51
4.4. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке при переключении с Бролуцизумаба (3 группа)	56
4.5. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии (4 группа сравнения).....	58
4.6. Сравнительный анализ интравитреальной фармакотерапии у пациентов с диабетическим макулярным отеком.....	64

ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ.....	72
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕФРАКТЕРНОГО ДМО НА ОСНОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Развитие патологии ткани сетчатки у пациентов с сахарным диабетом (СД) занимает особое место, вследствие огромного влияния на снижение качества жизни больных. Длительный персистирующий характер протекания заболевания, необходимость пожизненной терапии, высокий процент повреждения сетчатки подчеркивают важность надлежащего и своевременного выполнения алгоритмов лечения данной патологии, поскольку она представляет угрозу необратимой потери зрения [134,137,141,160,181].

Многочисленные рандомизированные клинические исследования показали хороший эффект от интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF) для уменьшения толщины сетчатки макулярной области, резорбции интравитреальной жидкости и улучшения зрительных функций при развитии диабетического макулярного отека (ДМО) [45,87,140]. Анти-VEGF терапия в настоящее время применяется в качестве первой линии лечения ДМО [35,40]. Большая часть пациентов с ДМО (около 40%) по данным ОКТ имеют низкую чувствительность к анти-VEGF-терапии или ее отсутствие после загрузочных инъекций и дальнейшем режиме лечения в течение года [6,18,22,34,43].

Постоянно ведутся дискуссии о факторах, которые могут повлиять на результаты низкой эффективности существующих методов лечения ДМО. Основная цель этих обсуждений — определить группу пациентов, для которых требуется пересмотреть существующие подходы к лечению. Это может включать в себя увеличение дозы активного вещества, использование различных терапевтических агентов или внедрение хирургических методов в процессе лечения [34,137,145]. Своевременное и эффективное лечение ДМО делает возможным длительно сохранить высокую остроту зрения у пациентов с СД. Появление новых фармакологических компонентов способно поменять подходы к лечению данной патологии. Тем не менее, проблема эффективного лечения ДМО,

в особенности резистентных его форм, остается пока далекой от своего окончательного решения [62,72,164].

С учетом новых патогенетических теорий о воспалительной природе ДМО, интравитреальное введение (ИВВ) дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата «Озурдекс» (ИВВ), является весьма перспективным, вследствие возможности блокирования не только продукции провоспалительных медиаторов, включая VEGF, но и подавления лейкостаза.

Исследование факторов, способствующих снижению зрительных функций, и поиск новых фармацевтических и хирургических методов лечения, которые могли бы за более короткое время и на более длительный срок устранить диабетический макулярный отек (ДМО), являются актуальными задачами в настоящее время.

Цель работы

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

Задачи исследования

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 с резистентным 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.

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 клинико-диагностического центра ПАО «ГАЗПРОМ» Клиника микрохирургии глаза, г. Москва; ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва.

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).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: в разработке идеи работы, анализе состояния вопроса по данным современной научной литературы, в определении цели и задач, выборе методов исследования, статистической обработке полученных

результатов исследования с последующей интерпретацией, формулировании положений на защиту, выводов и практических рекомендаций. Автором лично проведены сбор материала для данного исследования, литературы для обзора современных данных по теме диссертационной работы, выполнении этапов исследования, а также получении основных результатов, изложенных в работе.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и факторы риска диабетического макулярного отека

На сегодняшний день более полумиллиарда людей страдают сахарным диабетом (СД). К сожалению, количество заболевших с каждым годом повышается, каждый пятый человек после 65 лет имеет СД, у каждого второго пациента СД не выявлен, у каждого 12-ого высоки риски его развития и прогрессирования [114].

Развитию диабетической ретинопатии (ДР) подвержен каждый 3-й пациент, болеющий СД, а у каждого десятого возрастают риски утраты зрительных функций [3,29,123,126].

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из главных причин ухудшения зрения у больных СД [23,81,144]. Результаты, представленные Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), показали, что 20% пациентов с СД 1-го типа и у 25% пациентов с СД 2-го типа в течение 10 лет подвержены появлению и прогрессированию ДМО [4,10]. При пролиферативной стадии СД значительно повышается риск развития ДМО [5]. Исследования других авторов выявили, что чем длительнее пациенты имеют СД 2 типа, тем выше риски развития ДМО [31,41,48,55,123].

По данным Федерального регистра СД, в Российской Федерации количество пациентов с ДР достигло более полумиллиона человек [40,59].

Основными факторами риска развития диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека являются отсутствие контроля гликемии, высокая артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, генетическая предрасположенность, длительная забовалеваемость СД. Другие факторы, влияющие на развитие и прогрессирование ДМО – возраст, тип

сахарного диабета, состояние свертывающей системы крови, курение, ожирение, низкая физическая активность [30,75,103,116,147].

Таким образом, ввиду значительного роста заболеваемости СД и, как следствие, увеличения числа пациентов с прогрессирующим снижением зрения из-за проявлений ДР, необходим поиск новых методов лечения и профилактики.

1.2. Клинико-морфологические особенности и классификация диабетического макулярного отека

Характерными особенностями ДМО являются увеличение толщины сетчатки и наличие твердых экссудатов в радиусе 1 диаметра ДЗН от центра макулярной области. Вследствие проникновения через поврежденные стенки микроаневризм и расширенных капилляров частиц плазмы образуются твердые экссудаты, которые откладываются в тканях сетчатки. Зарубежными исследователями был принят термин «клинически значимый макулярный отек», способствующий ухудшению зрительных функций (КЗМО) [11,25,36,42,88,94].

При выявлении таких признаков, как утолщение сетчатки макулярной области в пределах 500 мкм от ее центра, появление в слоях сетчатки твердых экссудатов и присутствие отека сетчатки в пределах 1 диаметра диска и более можно сделать выводы о КЗМО [143].

В клинической практике ретинологами применяется классификация ДМО по расположению в макуле [155,165]. Исходя из этой классификации, выделяют:

1) Фокальный отек макулы, возникающий из микроаневризм или микрососудистых аномалий [15,17,54]. Присутствие микроаневризм и крупных геморрагий указывают на выраженную гипоксию сетчатки [7].

2) Диффузный макулярный отек является нарушением гематоретинального барьера с диффузным пропотеванием жидкости из капилляров. При данном типе ДМО встречаются кисты макулярной области [149]. Для кистозного МО характерно скопление жидкости в наружном

плексиформными внутренним ядерным слоях сетчатки. Кистозный МО способствует ухудшению зрения и развитию дистрофии пигментного эпителия сетчатки и появлению эпиретинального фиброза.

3) Смешанный тип ДМО является комбинацией диффузного отека сетчатки с присутствием твердых экссудатов, формирующих большие отложения твердых экссудатов в макулярной области [129].

Несмотря на свою информативность и клиническую значимость, существующие классификации ДМО и не способствуют применению четких алгоритмов лечения пациентов, в особенности при резистентных формах ДМО. Таким образом, поиск и разработка новых форм классификаций ДМО является весьма необходимым.

1.3. Морфологические изменения сетчатки при диабетическом макулярном отеке по данным оптической когерентной томографии

Оптическая когерентная томография (ОКТ) открыла новую эру в диагностике, визуализации и контроле большого количества патологий сетчатки, включая и ДМО. ОКТ является неинвазивным методом визуализации аксиальных срезов тканей глаза *in vivo* [9,27,56,102]. ОКТ макулярной области является основным и самым используемым в широкой клинической практике инструментальным методом исследования ДМО [78].

Одними из основных ОКТ-признаков ДМО являются увеличение центральной толщины сетчатки (ЦТС), нарушение макулярного профиля, наличие гипер- и гипорефлективных включений. При ДМО на ОКТ-сканах до 30% случаев визуализируется субфовеальная серозная отслойка нейроэпителия сетчатки [68].

Увеличение или уменьшение толщины МО сетчатки более, чем на 11% от данных последнего исследования, принимается за достоверное изменение толщины макулы [161]. ОКТ позволяет получить объективное измерение толщины сетчатки в области макулы.

ОКТ позволяет выявлять и наблюдать за динамикой ДМО, определять целостность структур сетчатки и связывать их с результатами зрительных функций. В исследованиях было установлено, что поражение наружной пограничной мембраны, участка эллипсоида, коррелирует со снижением максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) [118].

В современной офтальмологии ОКТ является одним из лидеров инструментальных методов исследования, способствующий наиболее полному объему исследования морфологических особенностей сетчатки, имеющихся у пациентов с СД. Центральная толщина сетчатки - один из главных показателей оценки ДМО. Важно подчеркнуть значимость и актуальность полного изучения присутствующих периферических и центральных дистрофических изменений сетчатки с целью выявления возможных алгоритмов прогнозирования течения ДМО и определения наилучшей тактики лечения пациентов.

1.4. Современное представление о патогенезе резистентного диабетического макулярного отека

Повышение проницаемости внутреннего гематоретинального барьера является одной из главных причин появления ДМО. Ввиду нарушения стенок эндотелия капилляров вследствие развития локальной гипоксии сетчатки, появления осмотического стресса, повышенной экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) и выброса провоспалительных цитокинов, происходит увеличение проницаемости ретинальных сосудов и развитие капиллярной и артериолярной неперфузии [58,60,92,96,113].

Через тирозинкиназные рецепторы I и II типа — VEGFR-1 и VEGFR-2, присутствующие на поверхности эндотелиальных клеток, происходит воздействие на VEGF [73]. Увеличение концентрации VEGF способствует повышению проницаемости собственных сосудов и стимуляции роста

новообразованных. Следует отметить, что существующие исследования выявили вовлеченность плацентарного фактора роста (placental growth factor — PlGF) в развитии ДМО [38,101]. Есть вероятность, что PlGF, связываясь с рецептором VEGFR-1 и притягивая иммунокомпетентные клетки в патологический каскад, может способствовать старту патологического ангиогенеза [152].

Более 30% пациентов, по данным немногочисленных зарубежных исследований, остаются резистентными к проводимому лечению, что характеризуется сохранением отека в МО сетчатки и незначительным повышением зрительных функций. Резистентный ДМО может проявляться как снижение МКОЗ на 2 строки по таблице ETDRS или уменьшение толщины сетчатки МО менее, чем на 10% по данным ОКТ, выполненной через 1 месяц после загрузочных инъекций анти-VEGF-препарата [98]. Резистентный ДМО — одна из самых значительных патологий сетчатки у пациентов с СД, требующая дальнейшего изучения для разработки новых эффективных алгоритмов терапии.

В зарубежной литературе встречаются результаты исследований при раннем переключении монотерапии анти-VEGF препаратов на интравитреальное введение (ИВВ) имплантата дексаметазона при резистентном ДМО, показывающие благоприятные результаты.

Интравитреальное применение глюкокортикостероидов оказывает более широкое действие в сравнении с антивазопролиферативной терапией, которая воздействует лишь на часть звеньев патогенеза ДМО [2,26,46,52]. Имея большое противовоспалительное действие, глюкокортикостероиды способствуют снижению сосудистой проницаемости и связыванию рецепторов между клетками эндотелия, приводят к уменьшению образования и отложения фибрина, блокированию продукции простагландинов, VEGF, провоспалительных цитокинов и привлечению в патологический очаг других клеток воспаления.

На сегодняшний день большинство ученых одну из ведущих ролей в патогенезе ДМО отводят лейкостазу - накоплению лейкоцитов на поверхности

капилляров сетчатки, который, в свою очередь, ведет к значительной продукции внутриклеточных молекул адгезии (ICAM)-1. Доказано, что ICAM-1 стимулирует уже имеющийся лейкостаз, вследствие чего повреждается гематоретинальный барьер при СД и меняется сосудистая проницаемость [16,32,51].

Необходимо уточнить, что ряд исследователей склоняются к мнению, что на появление ДМО большое действие оказывают цитокины и факторы роста, имеющие разнонаправленное действие. К ним можно отнести как провоспалительные и проангиогенные интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли TNF- α), так и противовоспалительные (IL-4, IL-10), фактор роста эндотелия сосудов –VEGF и антипролиферативный фактор пигментного эпителия –PEGF. Возникновение их дисбаланса способствует нарушению межклеточных контактов, гибели перицитов капилляров, увеличению проницаемости сосудистой стенки, сбою работы гематоретинального барьера, что в совокупности ведет к формированию ДМО и росту патологических сосудов [93,106,150,159].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение воздействия препаратов на патогенетические механизмы ДМО, что позволит повысить эффективность лечения пациентов.

1.5. Влияние патологии сетчатки на качество жизни

Высокое качество жизни пациента как меры оценки успешности лечебно-реабилитационных мероприятий на современном этапе развития медицины является все более актуальным. Наряду с традиционными показателями выживаемости, инвалидности, все большее внимание уделяется проблеме субъективной удовлетворенности пациентов [37].

Качество жизни (КЖ) - восприятие индивидуальной личностью положения ее в жизни и системе общественных и личностных приоритетов, в связи с целями, ожиданиями, нормами и заботами. КЖ включает в себя физические, социальные и

эмоциональные факторы жизни человека, имеющие для него определяющее значение. КЖ — одна из форм комфортного ощущения человека как во внутреннем мире своего бытия, так и в окружающей его действительности [1].

В настоящее время офтальмологии отмечается все больший интерес к определению КЖ и его изменению на фоне выполненного лечения. Существующие к настоящему времени немногочисленные исследования показали особое влияние патологии органа зрения на уровень КЖ пациента, которое можно соотнести с таковым при сердечно-сосудистых заболеваниях, развитии онкологии и т.д. В результате исследований зарубежных авторов выявлена зависимость между уровнем КЖ пациентов и сохранностью функции контрастной чувствительности в послеоперационном периоде [49]. Однако исследования КЖ при патологии сетчатки немногочисленны.

Для изучения КЖ проводится анкетирование по опроснику ВОЗ (WHOQOL — World Health Organization's Quality of Life), который максимально из всех имеющихся вариантов методик изучения КЖ осуществляет оценку качества жизни по различным сферам. Физиологическое и психологическое благополучие, включающее влияние физической боли на КЖ, повседневное функционирование, уровень активности и энергии в быту, ночной сон; самовосприятие — чувство удовлетворённости своей жизнью, внешностью, возможность концентрации внимания, а также присутствие негативных эмоций; микросоциальная поддержка, основывающаяся на личных взаимоотношениях и поддержке близких; социальное благополучие, где изучается физическая безопасность и защищённость, достаточность материальных факторов, наличие медицинских и социальных служб помощи, возможности получения необходимой информации и навыков, доступности отдыха и развлечений [79].

Исходя из применяемого опросника, для оценки качества жизни используют следующие критерии интерпретации: 0 — 20% — низкий показатель КЖ, 21—40% — пониженный показатель КЖ, 41—60% — средний показатель КЖ, 61—80% — повышенный показатель КЖ, 81—100% — высокий показатель КЖ.

Исследование показателей КЖ пациентов ДМО и его изменение на фоне проведенной интравитреальной фармакотерапии может стать дополнительным критерием эффективности проведенного лечения, что, несомненно, вызывает интерес и необходимость изучения данного социального показателя.

1.6. Лечение диабетического макулярного отека

1.6.1. Лазерная коагуляция сетчатки при диабетическом макулярном отеке

До появления терапевтического подхода к лечению ДМО, подразумевающего интравитреальные инъекции, стандартом лечения считалась лазерная фотокоагуляция. Эффективность фокальной лазерной коагуляции обусловлена окклюзией сосудов, из которых происходит утечка, однако точный механизм, благодаря которому фотокоагуляция снижает выраженность ДМО, неизвестен. Механизм действия лазерного излучения преимущественно основан на разрушении ишемических зон сетчатки, что способствует улучшенному снабжению кислородом соседних ее зон, снижению выработки проангиогенетических факторов и цитокинов пигментным эпителием сетчатки и клетками Мюллера. Для данного вида лечения подходят несколько типов лазеров, включая аргонный зеленый (514 нм), желтый на красителе (577 нм), криптоновый красный (647 нм) и диодный (810 нм) лазеры.

В исследовании ETDRS отдельно исследовались преимущества лазерного лечения ДМО. Лазерная фотокоагуляция была назначена для обработки всех повреждений, расположенных на расстоянии двух диаметров диска зрительного нерва (ДЗН) от центра макулы. Сетчатка испытывает ишемию и окклюзию на расстоянии двух диаметров ДЗН от центра макулы. Исследования показывают, что фокальная фотокоагуляция в этой области в случае клинически значимого отека макулы может способствовать снижению зрения (потеря остроты корригированного зрения более 15 букв) до 50% по сравнению с контрольной

группой(12—24%) [107,110,182]. К сожалению, улучшение остроты зрения на 3 строки и больше наблюдалось лишь у 3% пациентов. Использование фокального лазерного излучения в зоне возникновения отека в сочетании с лазерной коагуляцией по типу «решетки» способствует предотвращению дальнейшего распространения утечки и закрытия самого поврежденного участка. Осложнения, связанные с традиционным лазерным лечением, включают нарушения цветового зрения, зрения в ночное время суток и контрастности зрения, а также удлинение рубцов от воздействия лазера, вторичную неоваскуляризацию сосудистой оболочки, фиброз субретинальной области и снижение чувствительности в поле зрения [105,171,178].

Еще одно рандомизированное клиническое исследование Protocol В DRCRnet подтвердило положительное влияние фокальной и лазерной коагуляции по типу «решетки». В ходе исследования было доказано, что у пациентов, которым не проводилось хирургическое лечение катаракты, лазерная коагуляция сетчатки была более эффективной, чем интравитреальные инъекции триамцинолона ацетонида как на 2-м, так и на 3-м году наблюдения [63].

Более новый вид лазерного воздействия — субпороговая лазерная коагуляция по типу «решетки», которую предложили, чтобы свести к минимуму разрушительное воздействие традиционной лазерной коагуляции по типу «решетки». Задokumentированы удовлетворительные результаты применения данной процедуры [135]. Главная цель субпороговой лазерной коагуляции по типу «решетки» — снижение степени повреждения нейросенсорных слоев сетчатки путем сокращения времени воздействия лазерного излучения и определения исходов лечения на уровне ткани. В частности, диодный лазер с микроимпульсным режимом коагуляции позволяет сообщать микроимпульсы с очень низкой мощностью на каждый, так что воздействие оказывается только на клетки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), и воздействие избыточных температур не распространяется на соседние участки ткани [64,77,104,170]. Несколько рандомизированных клинических исследований показали, что

субпороговая лазерная коагуляция по типу «решетки» позволяет достичь такого же эффекта с точки зрения функции и строения сетчатки, как традиционная фокальная / лазерная коагуляция по типу «решетки», хотя требует больше времени до разрешения ДМО [155,157].

С появлением анти-VEGF терапии было проведено исследование Protocol I, чтобы установить, будет ли наблюдаться улучшение МКОЗ через 5 лет при раннем или отсроченном лечении лазером в сочетании с терапией Ранибизумабом. Результаты показали, что введение Ранибизумаба показало сходный эффект через 12 месяцев лечения вне зависимости от момента начала лазерного лечения: с введения первой инъекции или через 24 недели после него. Однако при отсроченном лазерном лечении наблюдалась более обширная площадь изменения сетчатки макулярной области, особенно в глазах с исходной МКОЗ менее 69 букв. При получении отсроченного лазерного лечения отмечали также большее число пациентов, у которых МКОЗ достигала >15 букв [127]. По этой причине лазерную терапию более не рассматривали в качестве терапии первого ряда, и многие эксперты сочли ее воздействие вредным. Многочисленные проведенные исследования эффективности лазерной терапии в сравнении с анти-VEGF терапией или введением стероидов рекомендуют проведение лазерной коагуляции как дополнение к анти-VEGF терапии [162,175,177].

В исследовании Protocol S DRCRnet представлены четкие доказательства того, что монотерапия анти-VEGF препаратами (Ранибизумаб) при ДМО и высоком риске развития НДР или ПДР обладает наибольшей эффективностью, улучшает МКОЗ и дополнительно вызывает регрессию ПДР.

Первые исследования по теме показали, что лазерное лечение — эффективный вариант контроля ДМО по сравнению с имитацией вмешательства, однако эти данные неактуальны в эпоху анти-VEGF терапии. Относительные показания к применению лазерной терапии включают вазогенную форму ДМО, клиническими признаками которой являются очаги МА и капилляры с утечкой. Также показаниями являются ДМО с ТСЦЗ (толщина сетчатки в центральной зоне)

менее 300 мкм или устойчивая витреомакулярная адгезия, поскольку в данных случаях инъекции анти-VEGF препаратов и лазерная фотокоагуляция демонстрируют сходные результаты [178]. Субпороговую лазерную коагуляцию по типу «решетки», можно использовать в качестве более доступного варианта лечения в глазах с диффузной формой ДМО на ранних стадиях при более высокой остроте зрения, чтобы избежать термального повреждения соседних участков сетчатки и последующего повреждения сосудистой оболочки в зоне сетчатки.

1.6.2. Интравитреальное введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов

В последнее десятилетие применение интравитреального введения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов является «золотым стандартом лечения» ДМО. Однако, следует отметить, что такие препараты, как Бевацизумаб (не зарегистрирован для применения в офтальмологии на территории РФ) и Ранибизумаб способствуют блокированию всех изоформ VEGF-A, тогда как Афлиберцепт, помимо VEGF-A, воздействует также на VEGF-B и PlGF [39,120,121].

В исследовании Protocol T, проведенном DRCRnet [66] сравнивали Афлиберцепт, Ранибизумаб и Бевацизумаб. Длительность фазы приема нагрузочной дозы и последующего периода повторного лечения с гибким графиком введения инъекций были одинаковыми для всех трех исследуемых препаратов. Исследование включало глаза с МКОЗ 24—78 букв (приблизительный эквивалент по Снеллену от 20/320 до 20/32) и ДМО, распространяющимся на центральную зону фовеа, при котором ТСЦЗ на снимках, выполненных с помощью СОКТ, превышала 325 мкм (> 250 мкм на томографе Zeiss Stratus с заданными предельными значениями для каждого пола) [65]. Визиты для мониторинга показателей совершались с частотой раз в 4 недели. Промежуточный анализ результатов применения анти-VEGF препаратов

во временной точке 1 год показал среднее увеличение остроты зрения на 2,1 буквы больше в группе пациентов, пролеченных Афлиберцептом в дозе 2 мг, чем в группе с применением Ранибизумаба в дозе 0,3 мг (одобренная доза для США, для Европы она равна 0,5 мг) ($p=0,03$). При этом Афлиберцепт отличался большей эффективностью в группе пациентов с более низкой исходной МКОЗ (<69 букв). Максимально допустимое количество инъекций в течение первого года лечения было равно 13. В группе Афлиберцепта медиана выполненных инъекций составила 9, в группах бевацизумаба и Ранибизумаба — 10. Интравитреальное введение бевацизумаба было менее эффективным, чем Афлиберцепта и Ранибизумаба в большинстве сравнительных исследований. Частота развития серьезных нежелательных явлений (развитие воспалительных осложнений) в группах была сопоставимой.

Результаты 2-хлетнего исследования Protocol T выявили некоторые изменения тенденций [65]. Так, на втором году исследования различия в степени улучшения МКОЗ в глазах с меньшей ее исходной величиной в группах пациентов, получавших Афлиберцепт и Ранибизумаб, наблюдаемые в первый год, стали менее выраженными. Тем не менее, тенденции, наблюдаемые в первый год исследования, и более значимое улучшение МКОЗ подтвердили более высокую эффективность Афлиберцепта по сравнению с Ранибизумабом.

Один из недавно разрешенных к применению препаратов для лечения ДМО — Бролуцизумаб, являющийся одноцепочечным вариабельным фрагментом (scFv) гуманизированного антитела, предназначенным для ингибирования VEGF-A и разработанный для офтальмологического применения. У Бролуцизумаба небольшой размер молекулы (молекулярный вес 26 кДа) по сравнению с другими анти-VEGF агентами [160]. Низкая молекулярная масса Бролуцизумаба позволяет проводить однократную интравитреальную инъекцию объемом 0,05 мл в дозе до 6 мг. Проведенные зарубежными авторами единичные исследования KESTREL и KITE показали безопасность Бролуцизумаба и сопоставимую с существующими

анти-VEGF препаратами эффективность, но не ответили на все существующие вопросы и сложности в лечении ДМО.

Таким образом, дальнейшее изучение кратности, режимов дозирования и различных комбинаций существующих препаратов для интравитреального введения при возникновении ДМО является весьма необходимым.

1.6.3. Интравитреальное введение глюкокортикостероидов

Применение для терапии ДМО глюкокортикостероидов представляет собой более комплексный подход в отличие от применения анти-VEGF препаратов вследствие того, что антивазопролиферативное лечение воздействует лишь на часть процесса воспаления. Как показали исследования зарубежных ученых, высокое воздействие интравитреальной анти-VEGF терапии (например, ежемесячная инъекция Афлиберцепта или Ранибизумаба) повышает риск смертности от инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с высоким риском развития артериотромботических событий (например, пациенты с диабетическим макулярным отеком) по сравнению с рандомизированным контролем [22,70,138].

В офтальмологической практике стероиды активно стали применять с 1950-х годов XX века с целью снижения внутриглазного воспаления и пролиферации фибробластов. Глюкокортикостероиды назначались местно в виде глазных капель или в виде субконъюнктивальных, парабульбарных и ретробульбарных инъекций, а также системно: перорально, внутривенно или внутримышечно. Впервые интравитреальное введение кортикостероида (дексаметазона) выполнил R.O. Graham в 1974 г. для лечения экспериментально вызванного эндофтальмита [109]. Далее последовали многочисленные исследования по изучению эффективности и безопасности интравитреального введения кортизона как на животных, так и на людях.

В качестве эксперимента введение кортикостероидов в полость стекловидного тела осуществлялось при пролиферативной витреоретинопатии, ретинальной и субретинальной неоваскуляризации, эндофтальмите, увеитах, макулярных отеках различного генеза [176]. Учитывая проведенные эксперименты и исследования, а также патогенетическую обоснованность интравитреального введения кортикостероидов, R. Machemer (1988) подтвердил эффективность их применения для уменьшения и нивелирования признаков внутриглазного воспаления и развития пролиферативного процесса в тканях сетчатки [136].

С конца прошлого века целью лечения ДМО широко применялись инъекции триамцинолона ацетонида (Кеналог) — кристаллического стероида [95,124,180]. Следует отметить, что вследствие кратковременности его действия и значительных рисков развития вторичной глаукомы и помутнений хрусталика, исследователи стали искать новые методы доставки вещества к заднему отрезку глаза — разработке интравитреальных имплантатов, которые при интравитреальном введении характеризуются длительным высвобождением небольших доз препаратов в течение определенного времени [33,163]. На сегодняшний день разработано 3 вида имплантатов для введения в витреальную полость глаза, которые продолжают изучать в клинических исследованиях: биодеградируемый имплантат Ozurdex («Allergan Pharmaceutical Ireland», Ирландия), созданный на основе полигликолевой кислоты и использующийся для введения дексаметазона, небиодеградируемые имплантаты Retisert (Bausch and Lomb, США) и Iluvien (Alimera Sciences, США), которые используются для введения флуоцинолона. В Российской Федерации с 2016 года официально разрешенным является только Ozurdex [13,14,19,30,45].

Данный имплантат с дексаметазоном в дозировке 0,7 мг был разрешен FDA в сентябре 2014 г. для лечения ДМО у взрослых пациентов. Для применения у пациентов с недостаточным ответом или противопоказаниями к анти-VEGF терапии одобрение ЕМА было получено в июле 2014 г. [85,151,156,185].

Ozurdex после введения в витреальную полость обеспечивает постепенное выделение дексаметазона на протяжении 6 месяцев. Терапевтический эффект достигается на 30-й день после имплантации, максимальный – на 60-й день и сохраняется еще на протяжении 30 суток [24,117].

Положительное влияние данного имплантата было показано в рандомизированном исследовании, проведенном на пациентах с ДМО, у которых к 3-му месяцу отмечалась прибавка остроты зрения на 2 и более строк и значимое снижение толщины сетчатки МО [158].

В первое исследование PLACID, в ходе которого изучали применение дексаметазона для лечения ДМО, было включено 253 пациента с МКОЗ 34—70 букв и ТСЦЗ > 275 мкм. Пациенты были разделены на 2 группы: лечение препаратом Озурдекс в дозе 0,7 мг (имплантат в заднем отрезке глаза) в сочетании с лазерной терапией и лазерная монотерапия в сочетании с имитацией вмешательства (установки имплантата). Через 1 год после проведенного лечения отсутствовало статистически значимое различие между группами. Тем не менее, через 1 месяц процент пациентов, у которых острота зрения улучшилась хотя бы на 10 букв, был статистически значимо выше в группе сочетанного лечения препаратом Озурдекс с лазерной терапией по сравнению с группой пациентов, получавших лазерную монотерапию (31,7% и 11% соответственно, $p < 0,001$). Аналогичные данные были через 9 месяцев (31,7% и 17,3% соответственно, $p = 0,007$). В группе сочетанного применения препарата Озурдекси лазера чаще отмечали повышение ВГД: повышение ВГД > 10 мм рт. ст. от исходного наблюдалось у 15,2% пациентов, ВГД > 25 мм рт. ст. — у 16,8% пациентов, ВГД > 35 мм рт. ст. — у 4% пациентов. На фоне гипотензивной терапии во всех случаях ВГД было стабилизировано. Развитие катаракты было присуще пациентам с факичными глазами в группе Озурдекс + лазер (22,2%) по сравнению с пациентами из группы лазерной монотерапии (9,5%) [84].

В многоцентровом исследовании MEAD участвовало 1048 пациентов с ДМО и МКОЗ от 20/50 до 20/200 и ТСЦЗ > 300 мкм. Пациенты были разделены на

3 группы: 1 группа- лечение препаратом Озурдекс в дозе 0,7 мг, 2 группа – применение данного препарата в дозе 0,35 мг и 3 группа - имитация вмешательства. Период наблюдения составил 3 года. К концу срока исследования доля пациентов в группах, где применялся Озурдекс 0,7/0,35 мг, с улучшением МКОЗ более 15 букв относительно исходной составила 18,4%, тогда как в группе имитации вмешательства их доля составила 12%. Повышение ВГД в группах препарата Озурдекс 0,7/0,35 мг отмечалось у 37,6% пациентов и 9,1% - в группе имитации вмешательства, развитие катаракты – соответственно у 64,1% и 20,4% пациентов [179].

В ходе проспективного многоцентрового исследования CHAMPLAIN продолжительностью 26 недель под наблюдением находились 55 пациентов с устойчивым к лечению ДМО и перенесенной в анамнезе витрэктомией *pars plana* (ВРР) на исследуемом глазу, которым была выполнена однократная интравитреальная инъекция препарата Озурдекс в дозе 0,7 мг. Через 8 недель после инъекции среднее улучшение МКОЗ от исходного уровня составило 6 букв, через 26 недель – 3буквы. Повышение показателей ВГД было выявлено в 16% случаев. Развитие помутнений в хрусталике произошло у 17% пациентов [61,83].

Исследователями был выполнен полный метанализ и изучена эффективность анти-VEGF препаратов и имплантата Ozurdex при их применении в монотерапии ДМО в отсутствии положительной динамики терапии через 6 месяцев после старта лечения [51,61,119,128,163]. При оценке результатов интравитреальной фармакотерапии через 1 год исследования установлена более высокая острота зрения у пациентов, получавших ингибиторы ангиогенеза, что соответствует данным исследования DRCR (protocol 1) [67,97,167]. Следует отметить, что такой результат был получен в результате многократного введения ингибиторов ангиогенеза, что значительно повышает риски развития сердечно-сосудистых и воспалительных осложнений, включает большие экономические затраты и повышенную нагрузку как на самого пациента, так и на систему здравоохранения. Исходя из анализа данных зарубежной литературы, следует, что

эффективность имплантата с дексаметазоном может сохраняться до 6 месяцев. Данный эффект открывает новые возможности применения Ozurdex в стартовой монотерапии ДМО [51,130,153,172].

В отличие от анти-VEGF терапии применение Ozurdex у пациентов с ДМО разрешено во время беременности, что подтверждается сообщениями некоторых авторов. При применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с ДМО в период между 9 и 23 неделями беременности отмечалось уменьшение толщины сетчатки МО и повышение остроты зрения без клинически значимого повышения внутриглазного давления [82].

Клинические испытания и обсервационные исследования показали сочетание эффективности и безопасности имплантатов с дексаметазоном у пациентов с ДМО. Таким образом, Озурдекс может быть альтернативным вариантом в качестве терапии первой линии или в качестве комбинированной анти-VEGF-терапии и/или лазерной фотокоагуляцией, обеспечивая новые подходы к лечению, при этом способствуя уменьшению количества инъекций.

Новые теории патогенеза о воспалительной природе развития ДМО открывают особые возможности использования дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата. Перспектива его использования обосновывается возможностью блокирования выработки провоспалительных медиаторов, включая VEGF [110,125], ингибирования лейкостаза и усиления внутреннего гематоретинального барьера [122,133,158].

Согласно единичным зарубежным исследованиям, выявлено статистически значимое снижение толщины сетчатки МО и улучшение остроты зрения при интравитреальном введении «Озурдекса» в качестве препарата первого выбора при лечении ДМО [31, 100,131,138, 152].

Однако исследования, посвященные изучению эффективности применения имплантата с дексаметазоном при лечении ДМО, немногочисленны, а вопрос терапии макулярного отека (МО) является по-прежнему актуальным и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа проводилась в отделении витреоретинальной и лазерной хирургии Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и основывалась на анализе морфофункциональных параметров 492 глаз 492 пациентов с ДМО на фоне компенсированного СД II типа. Проведен ретроспективный анализ 142 амбулаторных карт пациентов, получавших инъекции Ранибизумаба, и проспективный анализ 350 амбулаторных карт пациентов, получавших ИВВ препаратов Озурдекс, Афлиберцепт, Бролуцизумаб.

2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Все пациенты прошли обследование общего состояния организма в ходе консультаций эндокринолога, терапевта, стоматолога, отоларинголога. В ходе диссертационной работы производился обязательный сбор анамнеза с целью выявления возможных аллергических реакций и наличия сопутствующих хронических заболеваний.

Ключевыми критериями для включения пациентов с ДМО в исследование выступали: наличие сахарного диабета II типа в стадии компенсации; показатель HbA1c – ниже 7,5%, артериальное давление – не выше 150/100 мм рт.ст. с отсутствием значительных колебаний, влияющих на общее состояние пациента; отсутствие заболеваний глазного дна, вызванных другими патологиями; наличие прозрачных оптических сред, а также согласие пациента на прохождение лечения и согласие участия в исследовании.

Главными критериями исключения пациентов с ДМО являлись: СД II типа в стадии декомпенсации ($HbA1c > 7,5\%$); обострения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы; аллергические реакции к любым фармакологическим препаратам; пролиферативная стадия диабетической ретинопатии; помутнение оптических сред на исследуемом глазу; патология

витреомакулярного интерфейса, наличие эпиретинальных мембран и тракций со стороны стекловидного тела, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты были разделены на 4 группы. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

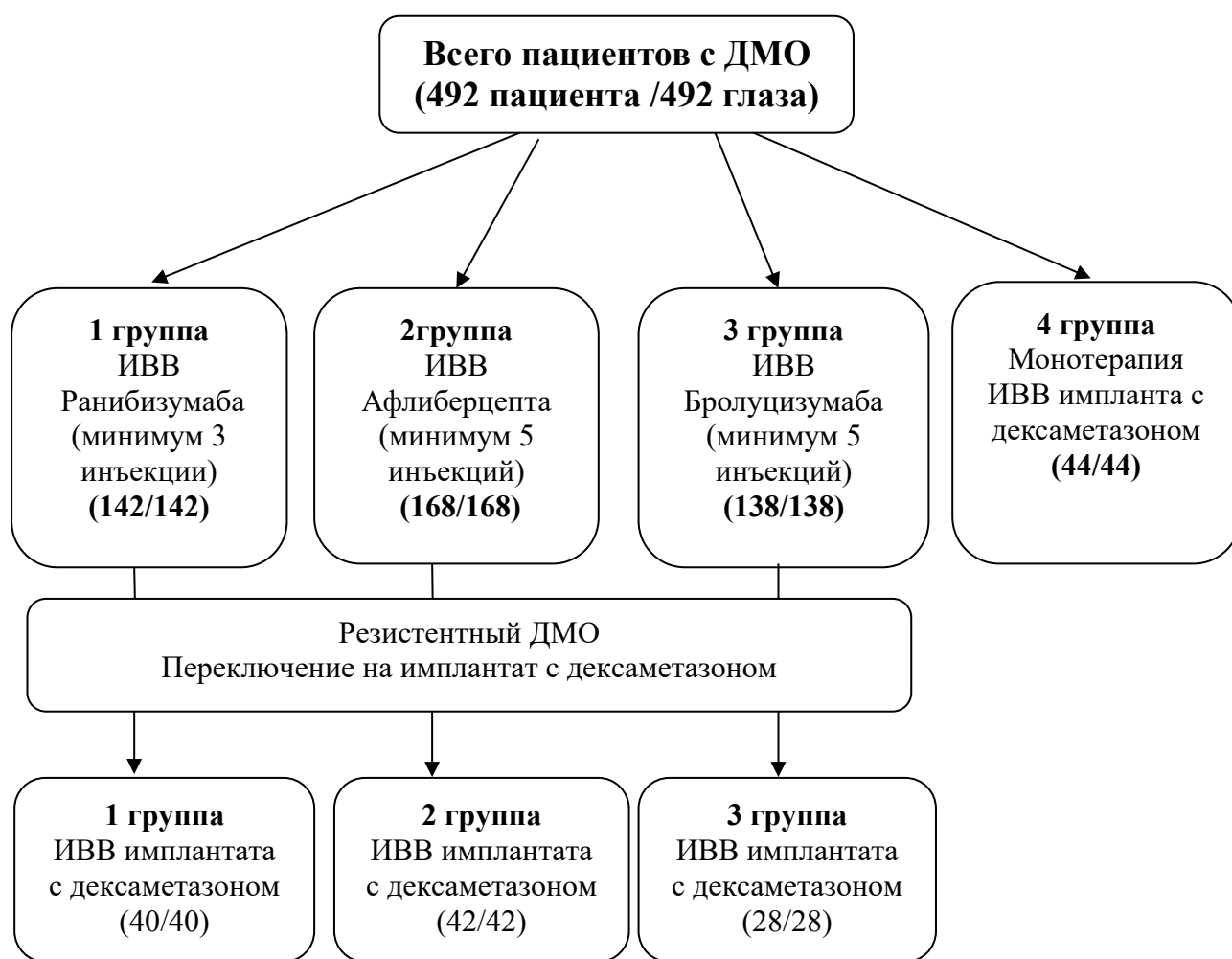


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В первую группу было включено 142 пациента (142 глаза) с ДМО, которым были выполнены 3 загрузочные инъекции Ранибизумаба. У 40 пациентов (40 глаз) проведенная анти-VEGF терапия не оказала должного влияния на структуру сетчатки (толщина сетчатки в среднем снижалась не более, чем на 10% от исходной). Эти пациенты были переведены на интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном.

2 группу исследования составили 168 пациентов (168 глаз) с ДМО, которым была проведена анти-VEGF терапия (5 интравитреальных инъекций) препаратом Афлиберцепт. У 42 пациентов (42 глаза) инъекции не оказали существенного влияния на структуру сетчатки, и они были переключены на интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном.

3 группе - 138 пациентам (138 глаз) было проведено 5 интравитреальных загрузочных инъекций Бролуцизумаба. 28 пациентов не ответили на проведенное лечение, в связи с чем им также было произведено интравитреальное введение Озурдекса.

В группе сравнения, в которую вошло 44 пациента (44 глаза) с впервые выявленным ДМО, было выполнено ИВВ имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии.

У исследуемых пациентов средняя продолжительность сахарного диабета 2-го типа составила в среднем $11,5 \pm 3,5$ лет. Средний возраст равнялся $64,3 \pm 4,9$ лет, целевое значение $Hb_{A1c} - \leq 7,4 \pm 1,17\%$. Количество женщин – 50,6%, мужчин – 49,4%, было сопоставимо. У всех пациентов, включенных в исследование, был достигнут компенсированный уровень гликемии на фоне приема таблетированных форм сахароснижающих препаратов. Срок наблюдения составил 2 года.

В таблице 1 подробно представлено распределение больных по группам исследования в соответствии с длительностью течения СД II типа, уровнем Hb_{A1c} , возрастом и полом.

Таблица 1 - Распределение больных с диабетическим макулярным отеком по группам исследования ($M \pm \sigma$) ($n = 492$)

Группы исследования	1-я группа ($n = 142$)	1-я группа ($n = 168$)	3-я группа ($n = 138$)	4-я группа ($n = 44$)
Количество исследуемых пациентов/глаз	142	168	138	44
Длительность течения СД II типа, лет	$10,9 \pm 3,4$	$12,8 \pm 3,6$	$11,2 \pm 3,5$	$11,2 \pm 3,5$
Уровень целевого значения Hb_{A1c} , %	$7,47 \pm 1,2$	$7,4 \pm 1,3\%$	$7,38 \pm 1,1$	$7,38 \pm 1,1$
Возраст, лет	$63,4 \pm 5,1$	$65,1 \pm 4,5$	$64,5 \pm 5,2$	$64,5 \pm 5,2$
Пол (мужской / женский)	47,5%/52,5%	42,9%/57,1%	53,5%/ 46,5%	54,5%/ 45,5%

2.2. Офтальмологические методы исследования

Каждому участнику исследования было проведено полное офтальмологическое обследование, включая проверку зрения с использованием максимальной коррекции по таблице Сивцева-Головина. Повышение или снижение остроты зрения учитывалось тогда, когда оно менялось не менее чем на 0,1 при исходной остроте зрения 0,1-0,5. В тех ситуациях, когда острота зрения была значительно снижена (менее 0,09) за достоверную разницу принималась величина, равная 0,01 и больше.

Офтальмоскопия проводилась в состоянии медикаментозного мидриаза с использованием 1% раствора тропикамида, позволяя получить детальное представление о состоянии глазного дна. Использование асферической высоко-диоптрийной линзы с показателем 78 дптр в сочетании с щелевой лампой AIA-12-

15 5S от компании Appasamy Medical Equipments Ltd. обеспечило хорошую визуализацию структур глаза.

При оценке состояния глазного дна были рассмотрены следующие параметры:

1. Цвет: определение нормального и аномального цвета сетчатки, что может свидетельствовать о наличии патологий.
2. Размер и площадь экскавации: важный маркер для диагностики глаукомы и других заболеваний.
3. Сосудистый пучок: оценка состояния и патологии сосудов, включая их диаметр и наличие аномалий.
4. Место входа диска зрительного нерва (ДЗН): оценка контуров и состояния ДЗН для выявления возможных изменений.
5. Неоваскуляризация: наличие новой сосудистой сети, что может указывать на диабетическую ретинопатию или другие сосудистые заболевания.
6. Геморрагии: оценка наличия кровоизлияний, их локализации и масштаба, что имеет значение для диагностики.
7. Фиброз и глиоз: признаки рубцевания и деструктивных изменений в сетчатке.
8. Тракционный компонент: исследование наличия и степени натяжения, что может довести до отслойки сетчатки.

Эти данные, собранные в процессе офтальмоскопии, играют ключевую роль в диагностике и мониторинге заболеваний глаз, а также в планировании последующего лечения.

ОКТ была выполнена в режиме «Macula Multy» в течение всего срока наблюдения (Retina Scan-3000, NIDEK). Оценивалась средняя толщина МО протяженностью 6000 мкм, включая область фовеа – 500 мкм от центра, парафовеа – 1500 мкм от центра.

Офтальмологические методы исследования проводились в соответствии с количеством обследований на протяжении всего срока наблюдения.

2.3. Методика интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

На сегодняшний день основными показаниями к проведению ИВВ ингибиторов ангиогенеза является выявление ДМО, активной неоваскуляризации сетчатки, ДЗН по результатам офтальмоскопии и ОКТ снимкам МО сетчатки. В качестве антивазопролиферативных препаратов применялись Ранибизумаб (Novartis®), Афлиберцепт (Bayer), Бролуцизумаб (Novartis®).

ИВВ препаратов Ранибизумаб, Афлиберцепт, Бролуцизумаб было осуществлено в условиях операционной. Дважды выполняли обработку операционного поля, используя 10% раствор бетадина. После этого, в конъюнктивальный мешок закапывали 0,4% раствора инеокаина в качестве местной эпibuльбарной анестезии и производили установку векорасширителя.

Хирургическим циркулем в нижне-наружном секторе в 3,5-4 мм от лимба выполнялась отметка точки инъекции. После чего выполнялось интравитреальное введение препаратов Ранибизумаб в дозе 0,5 мг (0,05 мл), Афлиберцепт – в дозе 2 мг (0,05 мл) или Бролуцизумаб – в дозе 6 мг (0,05 мл) инъекционным шприцем BD Micro-Fine Plus (U-40 с интегрированной иглой 0,33x12,7 мм – 29 G). После удаления шприца из полости стекловидного тела область конъюнктивы, где была выполнена инъекция, защищалась с анатомическим микропинцетом с целью нивелирования выхода стекловидного тела и препарата под конъюнктиву. Эпibuльбарно выполнялись инстиллянии антибиотика широкого спектра действия.

Пациентам после ИВВ препарата Ранибизумаб, Афлиберцепт, Бролуцизумаб в выписном эпикризе рекомендовалась местная антибактериальная и противовоспалительная терапия в виде инстиллянии капель в конъюнктивальный мешок в амбулаторных условиях в течение 2 недель.

2.4. Методика интравитреального введения имплантата с дексаметазоном

Основными показаниями к выполнению ИВВ имплантата с дексаметазоном был клинически значимый ДМО согласно данным проведенной офтальмоскопии и ОКТ снимкам макулярной области сетчатки.



Рисунок 2- Дексаметазон-содержащий биодеградируемый имплантат «Озурдекс»

После двухкратной обработки операционного поля 10% раствором бетадина и выполнения местной анестезии с использованием эпibuльбарной инстилляции 0,4% раствора инокаина по одной капле в конъюнктивальный мешок, было установлено устройство для расширения век с целью предотвращения их смыкания. После поворота глазного яблока в наиболее удобное положение для выполнения инъекций, конъюнктива в предполагаемой точке введения была зафиксирована с помощью хирургического пинцета. С использованием хирургического циркуля в нижне-наружном квадранте на расстоянии 3,5-4 мм от лимба была отмечена точка инъекции. После удаления защитного колпачка аппликатора, одной рукой удерживая его, а другой аккуратно вынимая предохранительный лепесток, срез иглы аппликатора подносился максимально близко к склере. После этого аппликатор направляли к центру глаза, продвигая

иглу в полость стекловидного тела до момента, когда силиконовая муфточка иглы коснется поверхности конъюнктивы. Затем, медленно и до характерного щелчка, нажимали кнопку на аппликаторе, чтобы выпустить имплантат через иглу (Рисунок 3).

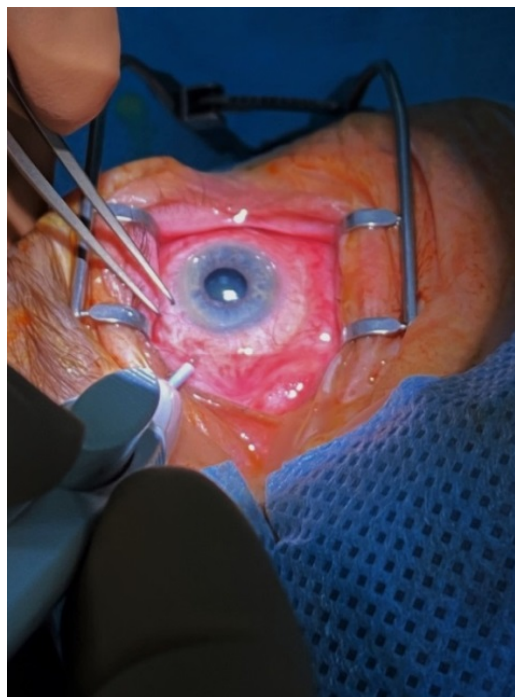


Рисунок 3-Интравитреальное введение дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата «Озурдекс»

Перед тем как извлечь аппликатор из витреальной полости, необходимо убедиться, что кнопка на нём была нажата до конца

После инъекции имплантата с дексаметазоном обязательно проводилась непрямая офтальмоскопия с целью подтверждения правильности имплантации. После ИВВ пациенту назначалась местная антибактериальная и противовоспалительная терапия в виде капель в амбулаторных условиях, сроком 2 недели.

2.5. Статистический анализ результатов

По результатам, полученным в ходе диссертационной работы, был проведен статистический анализ.

Анализ цифровых данных выполнялся с помощью применения прикладных программ «Statistica 7» фирмы StatSoft, Inc. (США). Данный анализ результатов диссертации осуществлялся с применением различных методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Достоверным результатом считали выявление различий между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

В диссертационном исследовании результаты описательной статистики представлены в таблицах в формате $M \pm \sigma$, где M обозначает среднее значение, а σ — стандартное отклонение. При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости устанавливался на 0,01, 0,02 или 0,05 в зависимости от использованного критерия.

ГЛАВА 3. ЦИФРОВОЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДЕКСА ОТЕКА СЕТЧАТКИ

С целью более детального изучения анатомических особенностей макулярной области до и после проводимого лечения нами была разработана методика расчета индекса отека сетчатки (ИОС). Оптическая когерентная томография является одним из информативных объективных методов диагностики, использование которого позволяет не только точно оценивать толщину сетчатки, но и визуализировать витреоретинальную структуру [86,91,112]. Морфологические изменения при этом визуализируются в виде снижения интенсивности внутриретиального отражения и ослабления рассеивания за счёт накопления жидкости, появления кистозных изменений, увеличения толщины сетчатки и изменения её контура [89,115,173].

По данным оптической когерентной томографии можно оценить структуру сетчатки и витреоретинального интерфейса, толщину сетчатки в микронах, объем в мм³. При МО сетчатки наиболее характерными морфологическими изменениями являются увеличение толщины сетчатки, наличие отслойки нейроэпителия, витреоретинальных тракций и участков эпиретинального фиброза [90,139,148].

Прототипом изобретения является методика, предложенная В.К. Науменко (2010). Данный метод основывается на измерении толщины сетчатки в фовеолярной зоне для диагностики субклинического макулярного отека при сахарном диабете (фовеа-центральный коэффициент).

Разработанная нами методика расчета ИОС основана на данных ОКТ. Томограммы сетчатки с явлениями отека у разных пациентов ясно показывают изменение слоев сетчатки в виде их неравномерного утолщения и неодинакового контура поверхности.

Для расчета необходимо провести измерение толщины сетчатки в месте максимального ее изменения, учитывая длину перпендикуляра плоскости оптического сечения сетчатки в определенной точке. Данный перпендикуляр

представляет собой линию, соединяющую две противоположно расположенные точки у основания и поверхности сетчатки, и условно проходит под прямым углом относительно ровной линии слоя пигментного эпителия. Данная функция присутствует в программном интерфейсе любого ретинального томографа.

Предложенная нами формула расчета индекса отека сетчатки определяется 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, количественно оценивать уровень отека ткани сетчатки в определенной ее точке, определять ИОС в проекции наибольшей толщины сетчатки, получить объективные показания для продолжения или прекращения интравитреальной фармакотерапии, проводить мониторинг состояния ткани сетчатки, выявить средний показатель индекса отека определенной плоскости или даже области сетчатки, что дает возможность более детально изучать анатомические особенности при различных ретинальных патологиях.

Точность формулы расчета позволяет учитывать даже небольшие колебания толщины сетчатки, а простота расчета определяет возможность применения методики в ежедневной клинической практике. Методика расчета четко отражает количество «лишней» жидкости в ткани. Информативность метода определяет его применение в сфере научных исследований и практической медицины.

Предложенная методика использована при оценке динамики изменения ткани, пораженной отеком, в ходе лечения 492 пациентов с диабетической ретинопатией, сопровождающейся отеком макулярной области сетчатки.

Предлагаемый способ иллюстрируется следующим клиническим примером.

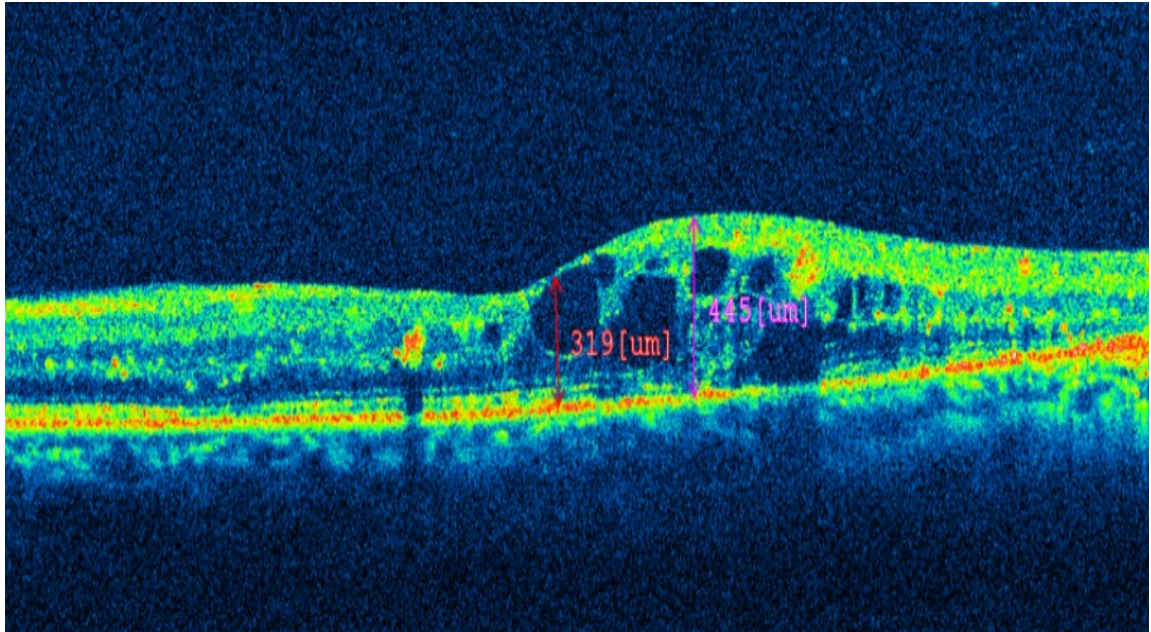
Пациент К., 1957 г.р.

Диагноз: левый глаз – диабетическая препролиферативная ретинопатия, макулярный отек.

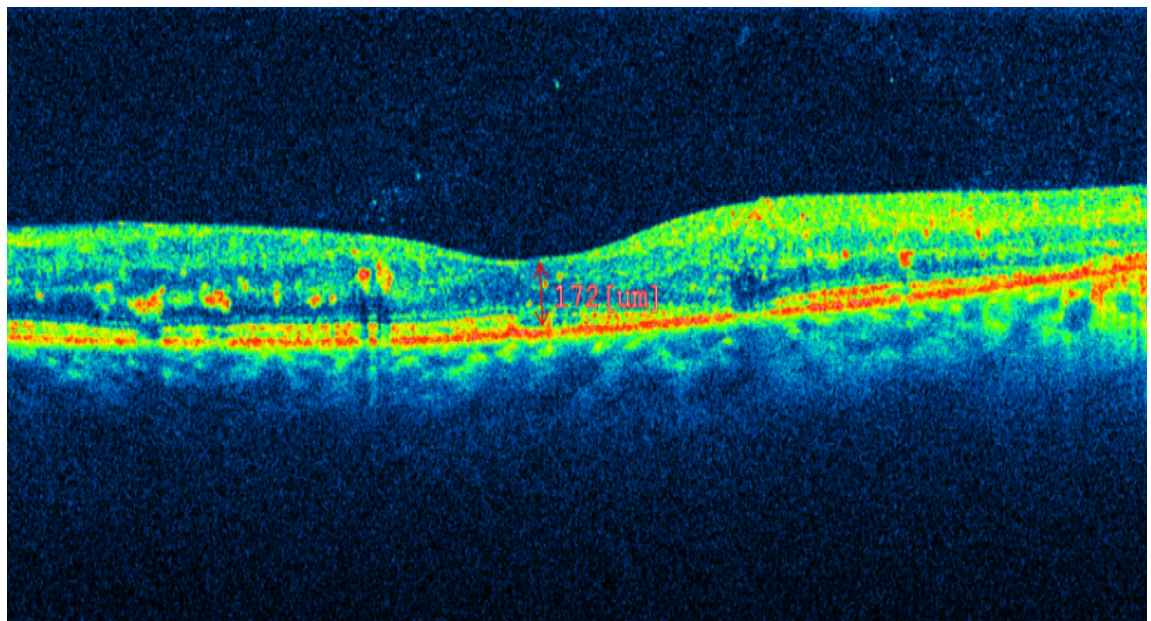
Острота зрения правого глаза – 0,6 н/к.

Острота зрения левого глаза – 0,1 н/к.

Офтальмоскопически выявлена ступеванность макулярного рисунка, легкая проминенция в центральной области сетчатки. По данным оптической когерентной томографии выявлено изменение контура сетчатки с потерей характерного его рисунка, «губчатое» утолщение сетчатки с мелкоячеистыми кистозными изменениями в средних ретинальных слоях. Отмечали увеличение толщины сетчатки в фовеа до 445 мкм (Рисунок 4а). Учитывая то, что нормальная толщина сетчатки в фовеа составляет в среднем 221 мкм, то согласно приведенной выше формуле индекс отека составил 2,24 (Рисунок 5а) что значительно превысило уровень нормального значения (за нормальное значение принимаем ИОС до 0,4). В связи с этим было назначено 3-х кратное интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном.



а



б

Рисунок 4. Томограмма сетчатки пациента К.: а- до ИВВ имплантата «Озурдекс»;
б- через 3 месяца после ИВВ имплантата

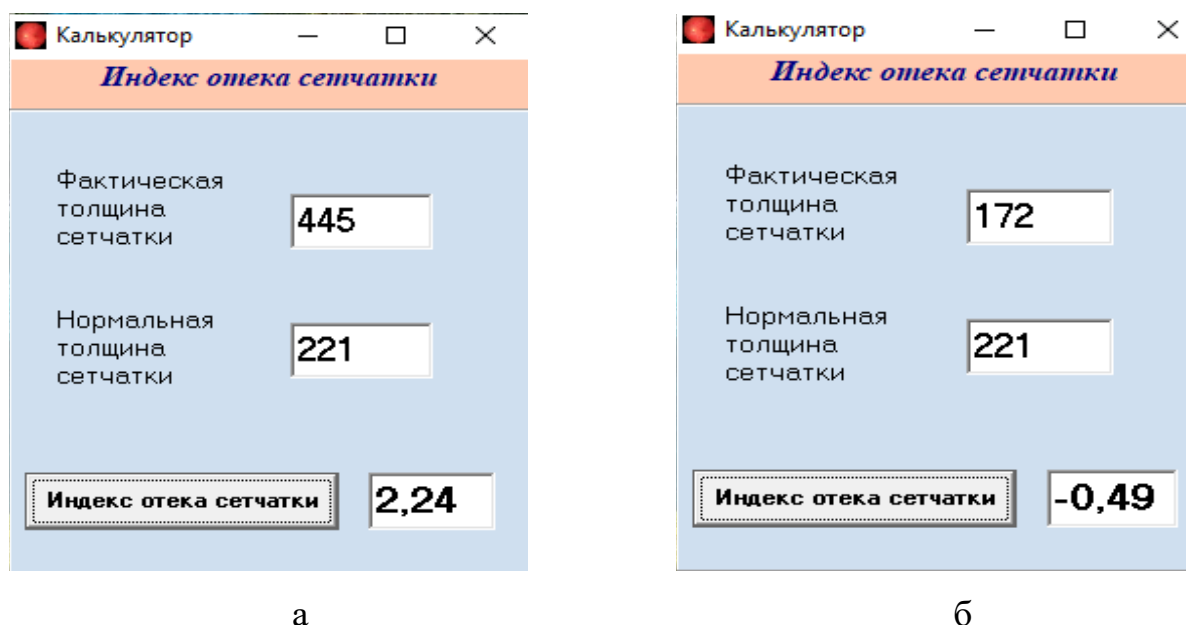


Рисунок 5. Программа для ЭВМ для определения индекса отека сетчатки: а – данные пациента до лечения; б - после лечения

После курса проведенного лечения острота зрения левого глаза соответствовала 0,6. Офтальмоскопические изменения центральной области характеризовались уменьшением проминенции и «сглаженности» последней. По данным ОКТ, отмечено значительное изменение структуры ткани сетчатки в виде восстановления ее послойной архитектоники. Толщина в фовеасоставила 172 мкм (Рисунок 4б), и ИОС значительно уменьшился, составляя -0,49 (Рисунок 5б), что указывало на возможность прекращения интравитреальной фармакотерапии.

Таким образом, индекс отека сетчатки является показателем поражения сетчатки патологическим процессом, позволяет детально оценить динамику изменений сетчатки при различной патологии и своевременно назначать интравитреальную фармакотерапию, а также определить показания для ее прекращения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с поставленной целью и задачами данного исследования было обследовано и распределено по группам 492 пациента (492 глаза). В данной связи представляет клинический и научный интерес вопрос изучения эффективности монотерапии с использованием интравитреального введения имплантата с дексаметазоном, а также при его применении после переключения анти-VEGF препаратов (Ранибизумаб, Афлиберцепт, Бролуцизумаб).

4.1. Резистентность различных анти-VEGF препаратов при диабетическом макулярном отеке

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп исследования до анти-VEGF терапии исходно составила в среднем $0,06 \pm 0,01$, $0,32 \pm 0,07$, $0,08 \pm 0,03$ соответственно. По данным ОКТ, до лечения средняя толщина МО в фовеау пациентов 1-ой группы исследования равнялась $550,4 \pm 24,1$ мкм, во 2-ой группе – $567 \pm 24,4$ мкм, в 3 группе – $525,4 \pm 23,2$ мкм. 142 пациентам (1 группа) с ДМО было выполнено 3 загрузочных инъекции Ранибизумаба, 168 пациентам (2 группа) с ДМО была проведена анти-VEGF терапия препаратом Афлиберцепт, 138 пациентам (3 группа) было выполнено интравитреальное введение 5 инъекций Бролуцизумаба.

В 1-ой группе 40 пациентов (40 глаз), что составило 28,1%, оказались рефрактерными к инъекциям ингибитора ангиогенеза Ранибизумаб. У 42 пациентов (42 глаза) 2-ой группы (25,0%) инъекции Афлиберцепта не оказали существенного влияния на структуру сетчатки. В 3-ей группе 28 пациентов (28 глаз), что составило 20,2%, не ответили на терапию Бролуцизумабом (Таблица 2).

Таблица 2 - Резистентность пациентов с диабетическим макулярным отеком к анти-VEGF препаратам

Группа исследования /Анти-VEGF препарат	Острота зрения		Толщина сетчатки в макулярной области, мкм		Резистентность к анти-VEGF терапии, %
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
1 группа Ранибизумаб	0,06±0,01	0,04±0,01	550,4±24,1	558,4±25,1	28,1%
2 группа Афлиберцепт	0,32±0,09	0,38±0,09	567±24,4	555±25,1	25%
3 группа Бролуцизумаб	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 в большинстве случаев было выявлено наличие гиперрефлективных очажков, отслойки нейроэпителия в макулярной области и наличие кист различного диаметра (Таблица 3).

Таблица 3 - Морфологические особенности макулярной области у пациентов с резистентным к анти-VEGF препаратам ДМО по данным ОКТ

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

Таким образом, после загрузочных инъекций анти-VEGF терапии средний показатель резистентности составил 24,4%. Характерные морфологические

признаки (гиперрефлективные очажки, отслойка нейроэпителия, наличие кист), присутствующие на ОКТ снимках, являются маркерами резистентности к анти-VEGF препаратам.

4.2. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке при переключении с Ранибизумаба (1 группа)

В Уфимском НИИ глазных болезней было обследовано 142 пациента (142 глаза) с ДМО после проведения анти-VEGF терапии препаратом Ранибизумаб в режиме 3+PRN (3 + «по необходимости») до 5 инъекций в качестве монотерапии.

В 28,1% случаев (40 глаз) инъекции ингибитора ангиогенеза не оказали существенного влияния на структуру сетчатки (толщина сетчатки в среднем снижалась не более чем на 10% от исходной), и был установлен основной клинический диагноз: Диабетический кистозный макулярный отек (резистентный). Непролиферативная диабетическая ретинопатия.

Данные пациенты были переключены на ИВВ дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата «Озурдекс» (Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Ирландия) в дозе 0,7 мг по стандартной методике, однократно, в условиях стационара. Срок наблюдения составил 2 года. Операция и послеоперационный период - без осложнений. В выписном эпикризе пациентам была рекомендована местная антибактериальная терапия в виде эпибульбарных инстилляций, контроль внутриглазного давления (ВГД) у офтальмолога по месту жительства. После проведенной терапии было осуществлено ежемесячное ОКТ-сканирование макулярной области с последующим расчетом ИОС оперированного глаза в Уфимском НИИ глазных болезней на протяжении срока наблюдения.

При биомикроскопии до введения Озурдекса 12-ти из 40 пациентов (30%) была констатирована артификация, у остальных 28 (70%) исходно было выявлено

наличие небольших помутнений в хрусталике. При офтальмоскопии на глазном дне были визуализированы микроаневризмы, твердые экссудаты, отек в МО сетчатки. МКОЗ у пациентов, резистентных к анти-VEGF терапии, исходно варьировала от 0,02 до 0,06 и составила в среднем $0,04 \pm 0,01$, ВГД находилось в пределах нормальных значений и составило в среднем $15,1 \pm 4,2$ мм рт. ст. (Таблица 4).

Таблица 4 - Результаты применения имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке после загрузочных инъекций Ранибизумаба

Срок наблюдения	Острота зрения	ВГД, мм рт. ст.	Толщина сетчатки вмакуле, мкм	ИОС
До ИВВ Озурдекс	$0,04 \pm 0,01$	$15,1 \pm 4,2$	$558,4 \pm 25,1$	3,374
Через 1 месяц	$0,04 \pm 0,01$	$16,3 \pm 3,2$	$537,1 \pm 28,1$	3,161
Через 2 месяца	$0,09 \pm 0,01^*$	$15,7 \pm 4,1$	$365,2 \pm 24,8^*$	1,442
Через 3 месяца	$0,1 \pm 0,05^*$	$15,9 \pm 4,4$	$201,6 \pm 45,1^*$	-0,194
Через 4 месяца	$0,2 \pm 0,04^*$	$19,1 \pm 4,9$	$188,3 \pm 18,4^*$	-0,327
Через 5 месяцев	$0,2 \pm 0,04^*$	$18,2 \pm 3,9$	$189,5 \pm 17,2^*$	-0,315
Через 6 месяцев	$0,3 \pm 0,09^*$	$18,4 \pm 3,2$	$189,7 \pm 16,8^*$	-0,313
Через 1 год	$0,2 \pm 0,04^*$	$17,2 \pm 3,8$	$200,5 \pm 18,4^*$	-0,2
Через 2 года	$0,22 \pm 0,05$	$15,7 \pm 3,4$	$197,7 \pm 19,8^*$	-0,23

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

При проведении ОКТ в МО были визуализированы умеренные дистрофические изменения, кистозный или смешанный отек сетчатки. Кисты различного диаметра находились в большинстве случаев в ядерных ретинальных слоях. Толщина макулярной области в фовеоле варьировала от 452 до 657 мкм и составила в среднем $558,4 \pm 25,1$ мкм (Рисунок 6).

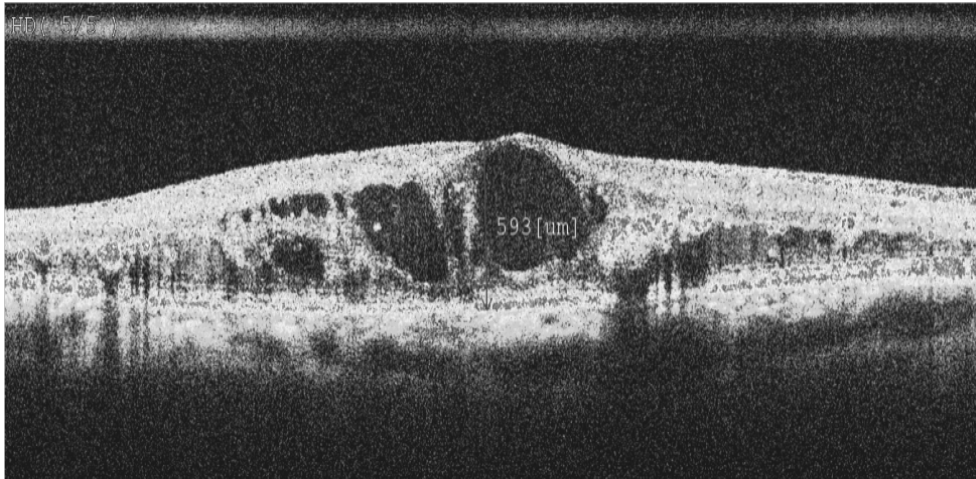


Рисунок6 -ОКТ- скан сетчатки пациента К. до ИВВ имплантата Озурдекс

Через 1 месяц после ИВВ Озурдекса воспалительные реакции отсутствовали во всех случаях. При анализе ОКТ снимков визуализировалось сохранение кистозного отекаМО с тенденцией к снижению толщины в макуле в среднем до $537,1 \pm 28,1$ мкм (Рисунок 7), ИОС существенно не снижался, МКОЗ и ВГД достоверно не изменялись.

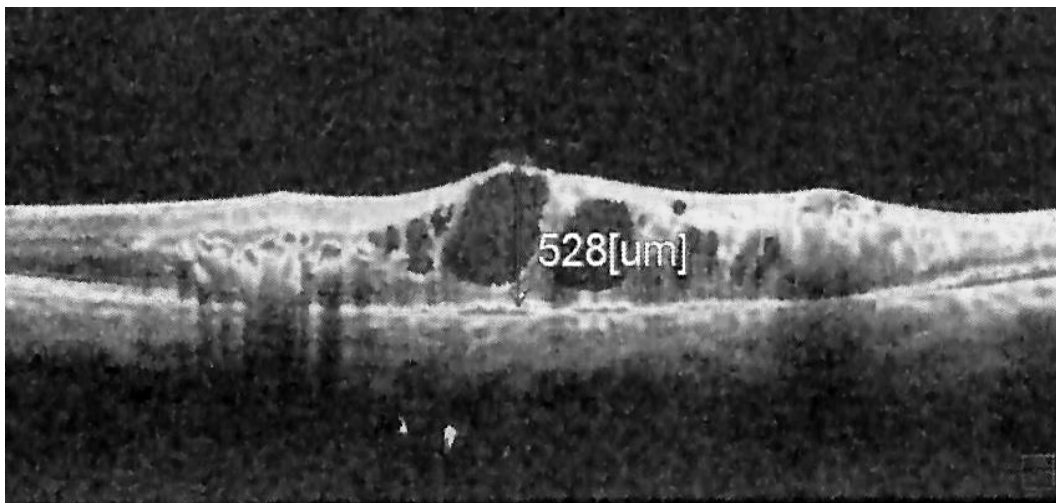


Рисунок7 -ОКТ-скан сетчатки пациента К. через 1 месяц после ИВВ имплантата

По прошествии 2 месяцев после лечения по данным ОКТ отмечалось сохранение отека сетчатки (Рисунок 8), при этом ее толщина в фовеа снизилась на

65,4% (Рисунок 9), ИОС уменьшился в 2,3 раза (Таблица 4). Пациенты субъективно отмечали повышение остроты зрения.

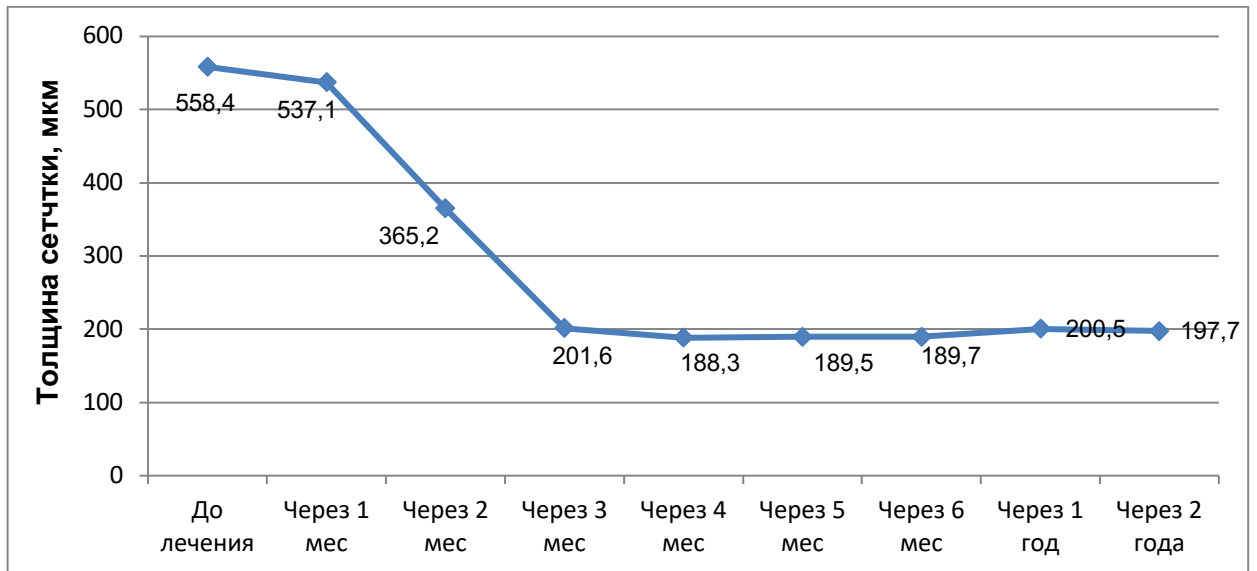


Рисунок 8 -Динамика изменения толщины сетчатки в макулярной области при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

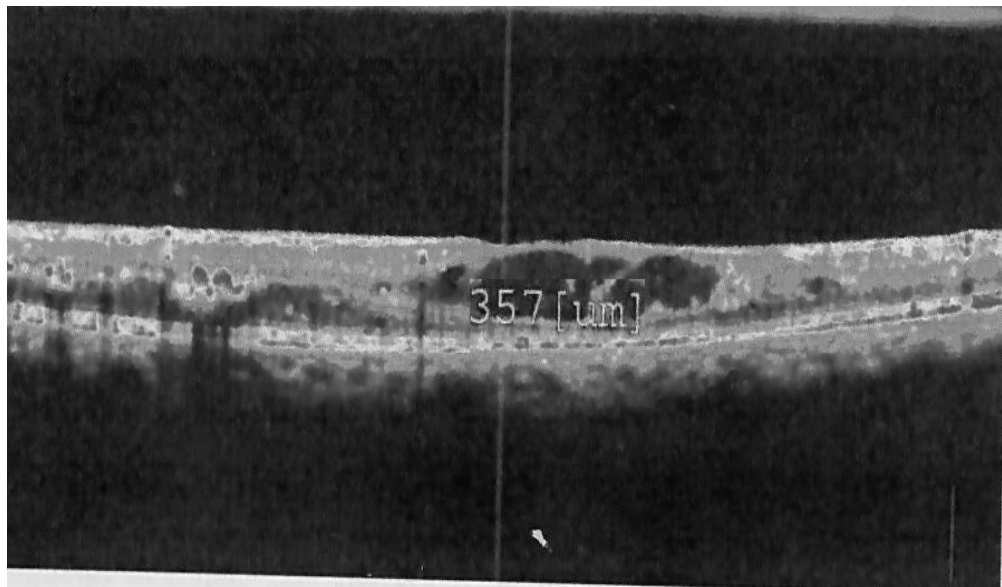


Рисунок 9 -ОКТ-скан сетчатки пациента К. через 2 месяца после ИВВ имплантата
Озурдекс

К концу 3 месяца после проведенной интравитреальной фармакотерапии отсутствие отека отмечалось в 75% случаев (у 30 пациентов), толщина сетчатки в МО снижалась - в среднем на 63,8% с частичным восстановлением фовеолярного углубления и архитектоники слоев (Рисунок 10).

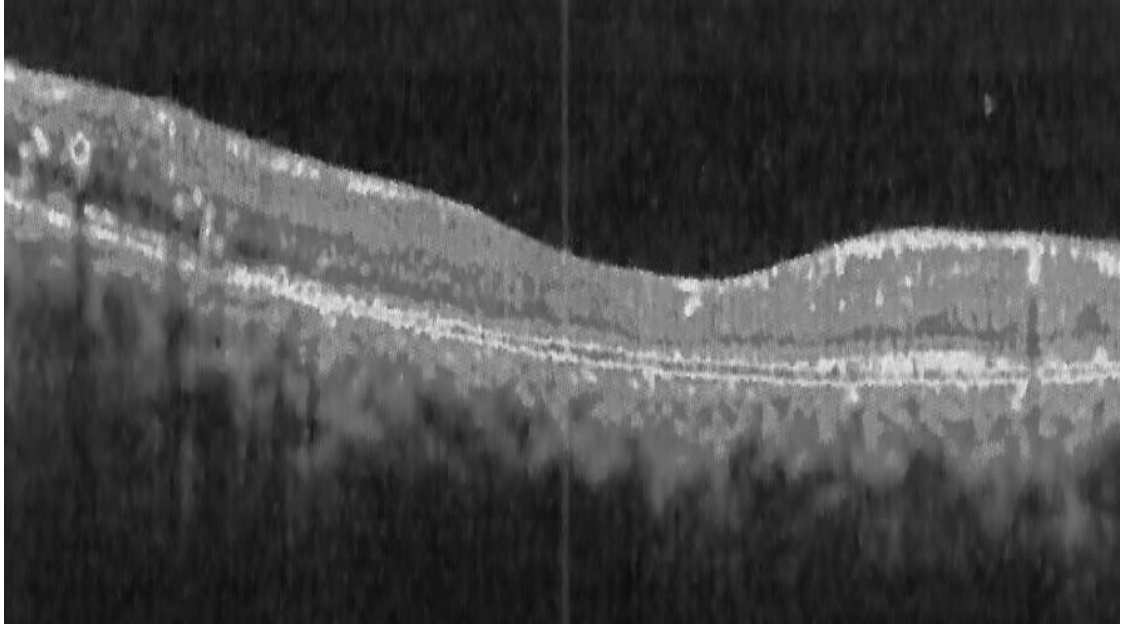


Рисунок 10 -ОКТ-скан сетчатки пациента К. через 3 месяца после ИВВ имплантата Озурдекс

Отмечалось значительное повышение МКОЗ при стабильных значениях ВГД (Рисунок 11, 12).

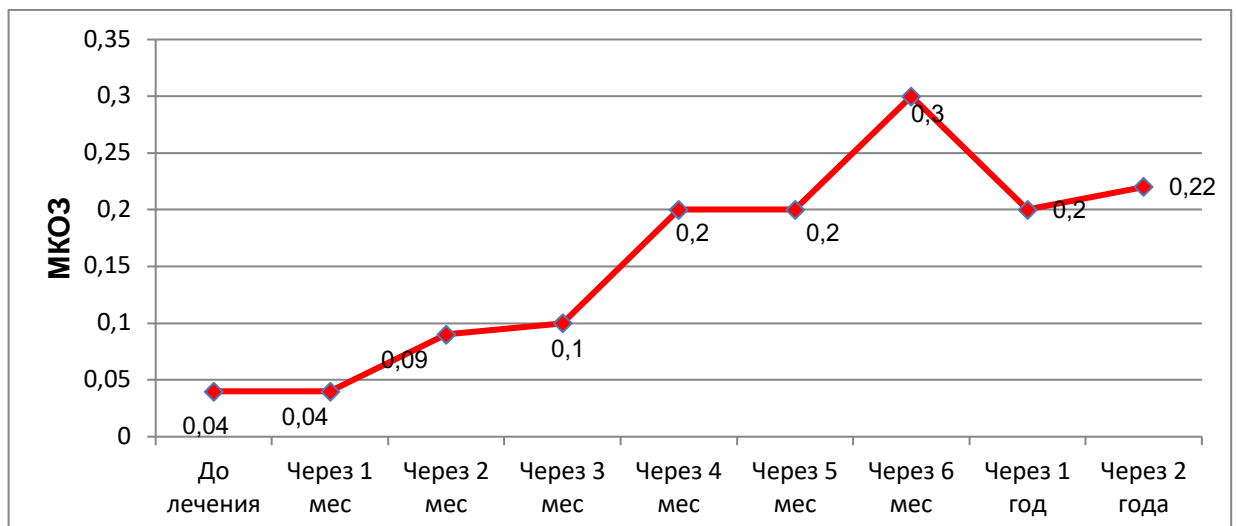


Рисунок 11 -Динамика изменения МКОЗ при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

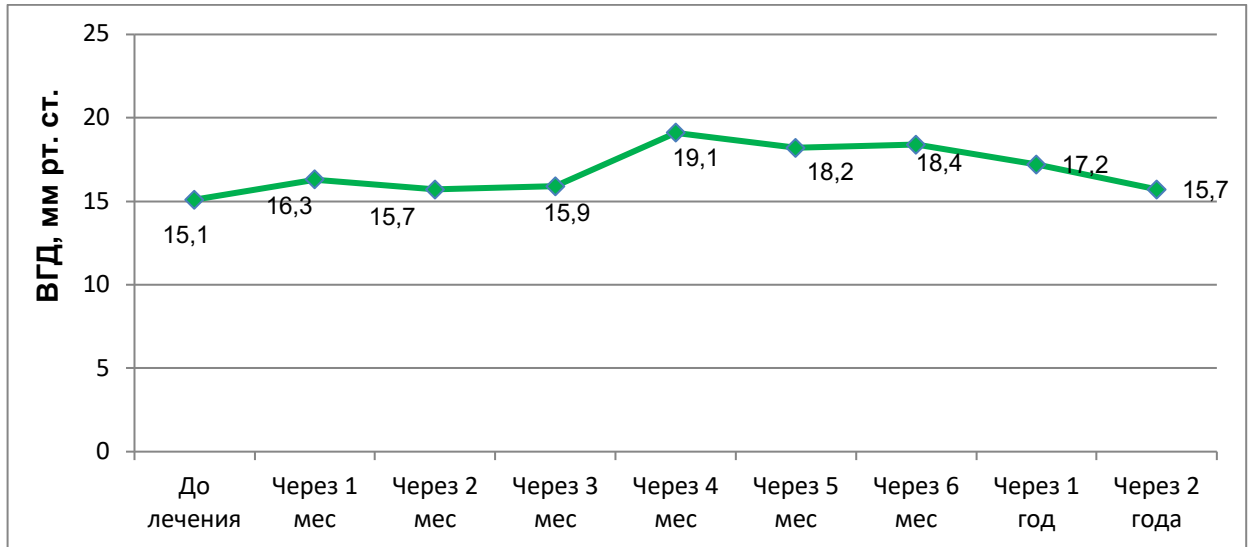
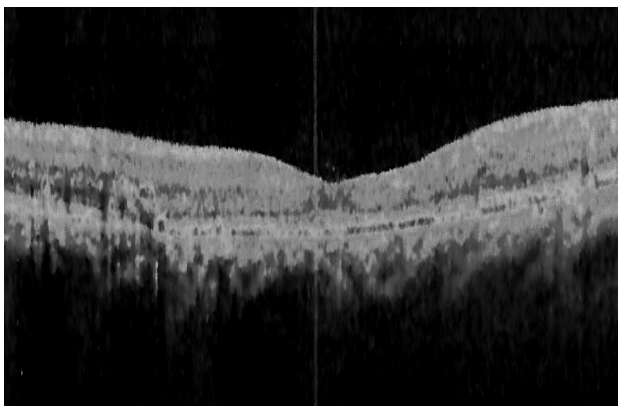
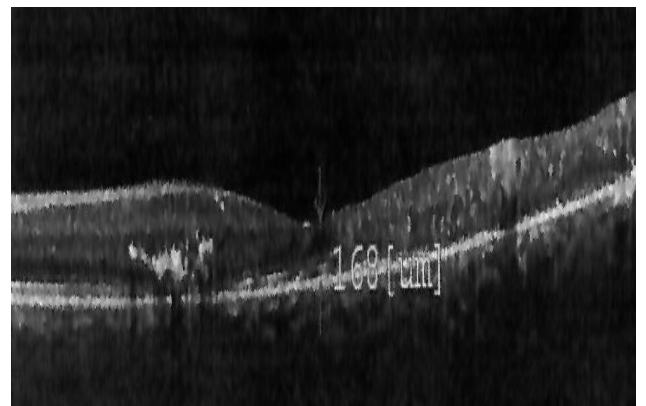


Рисунок 12 -Динамика изменения ВГД при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

В течение следующих 4-5 месяцев отмечалась стабилизация клинических проявлений заболевания в 82,5% случаев (у 33 пациентов): по данным ОКТ МО признаков отека не наблюдалось, толщина сетчатки в фовеа составляла $188,3 \pm 18,4$ мкм (Рисунок 13). МКОЗ в среднем составляла $0,2 \pm 0,04$, ВГД не превышало 20,0 мм рт. ст.



а



б

Рисунок 13 -ОКТ-скан сетчатки пациента К после ИВВ имплантата «Озурдекс»:

а - через 4 месяца; б - через 5 месяцев

На осмотре через полгода по данным ОКТ МО признаков отека не наблюдалось у 86,6% пациентов, толщина сетчатки в фовеа не изменилась (Рисунок 14).

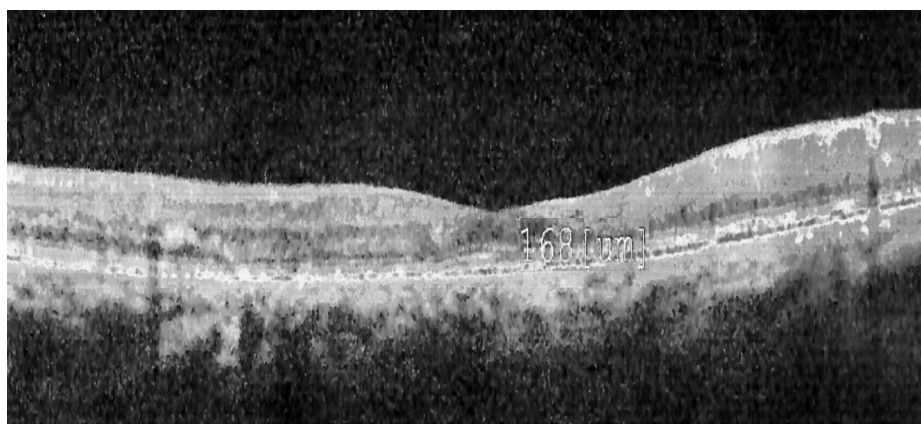


Рисунок 14 -ОКТ-скан сетчатки пациента К. через 6 месяцев после ИВВ имплантата Озурдекс

Через 1 год при дальнейшем динамическом наблюдении острота зрения у 78,9% пациентов имела тенденцию к снижению и составила в среднем $0,2 \pm 0,1$. Толщина сетчатки в макулярной области в среднем была равна $200,5 \pm 18,4$ мкм. Через 2 года острота зрения и толщина сетчатки МО статистически значимо не изменились по сравнению с показателями 1-го года наблюдения и составили в среднем $0,22 \pm 0,05$ и $197,7 \pm 19,8$ мкм соответственно. ВГД оставалось в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с ДМО, рефрактерных к терапии Ранибизумабом, нормализации толщины сетчатки ($201,6 \pm 45,1$) удалось достигнуть через 3 месяца. Максимальная острота зрения ($0,3 \pm 0,09$) была зафиксирована через 6 месяцев после проведенного лечения и сохранилась через год у 78,9% пациентов.

4.3. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке при переключении с Афлиберцепта (2 группа)

Во 2-ю группу исследования было включено 168 пациентов (168 глаз) с ДМО после проведения анти-VEGF терапии препаратом Афлиберцепт. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям было проведено 5 загрузочных интравитреальных инъекций. Однако 42 пациента (42 глаза) с компенсированным сахарным диабетом 2-го типа, продолжительность которого составила в среднем $12,8 \pm 3,6$ лет, не ответили на лечение Афлиберцептом. Возраст пациентов данной группы составил в среднем $65,1 \pm 4,5$ лет. Уровень гликированного гемоглобина - в среднем (Hb_{A1c}) $7,4 \pm 1,3\%$ (компенсированный уровень гликемии). Количество женщин – 24 (57,1%), мужчин – 18 (42,9%). Резистентность ДМО определялась при ухудшении максимально скорректированной остроты зрения на 2 строки по таблице ETDRS или снижении толщины сетчатки менее, чем на 10% по данным спектральной оптической когерентной томографии, проведенной через 1 месяц после выполнения как минимум 3 ежемесячных инъекций данного анти-VEGF-препарата [98].

Пациентам было выполнено ИВВ дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата «Озурдекс» в дозе 0,7 мг по стандартной методике, однократно. После интравитреальной инъекции была рекомендована местная антибактериальная терапия в виде инстилляций, наблюдение с контролем ВГД у офтальмолога. При необходимости – местная гипотензивная терапия.

При офтальмоскопии глазного дна у пациентов до ИВВ препарата отмечалось наличие микроаневризм, твердых экссудатов. По данным ОКТ, в макулярной области были выявлены умеренные дистрофические изменения, кистозный или смешанный отек сетчатки. Кистозные полости разного размера располагались преимущественно в ядерных ретинальных слоях. Толщина

макулярной области в фовеоле варьировала от 390 до 720 мкм составила в среднем $555 \pm 22,3$ мкм.

Максимально скорректированная острота зрения исходно варьировала от 0,2 до 0,6, в среднем $0,38 \pm 0,09$. ВГД у пациентов находилось в пределах нормальных значений.

Через 1 месяц после ИВВ исследуемого препарата воспалительные реакции отсутствовали. По данным ОКТ сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины сетчатки в фовеа (Рисунок 15). Отмечалось повышение МКОЗ. В 14,2% случаев (6 пациентов) отмечалось повышение ВГД в среднем до $25 \pm 2,5$ мм рт. ст. После инстилляций гипотензивных капель (дорзоламид 2%) 2 раза в день в течение двух недель ВГД стабилизировалось во всех случаях.

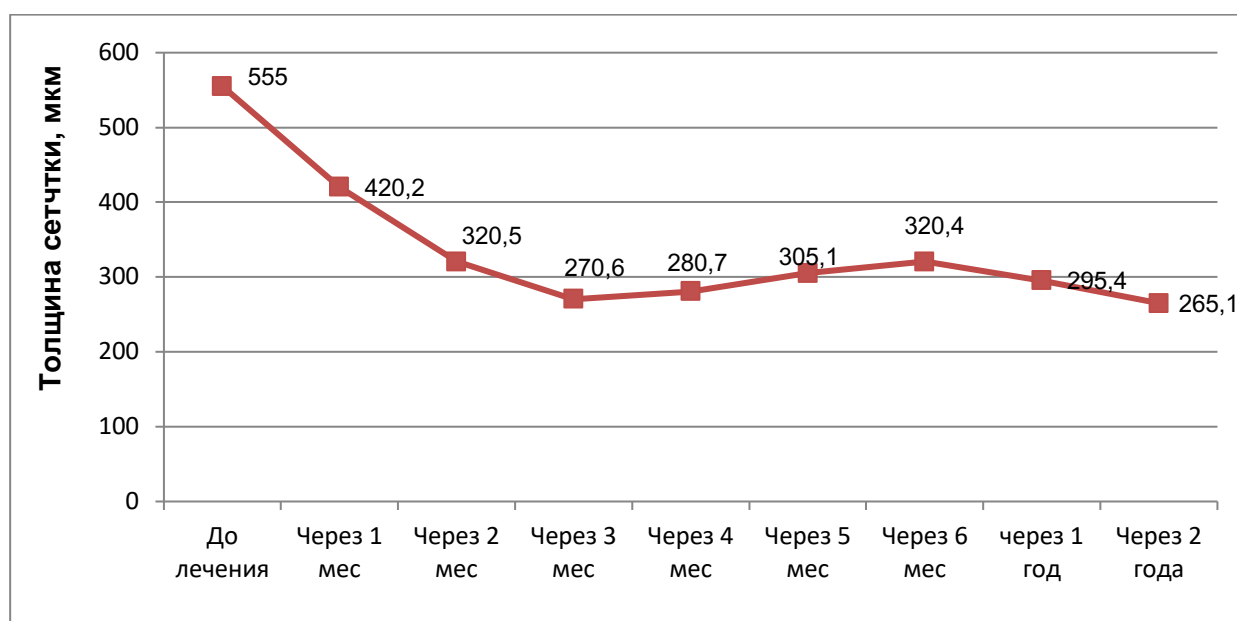


Рисунок 15 -Динамика изменения толщины сетчатки в макулярной области при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Через 2 мес. после ИВВ имплантата толщина сетчатки в фовеа уменьшилась на 42,2% ($p < 0,05$), при этом пациенты отмечали значительное улучшение остроты зрения (Рисунок 16).

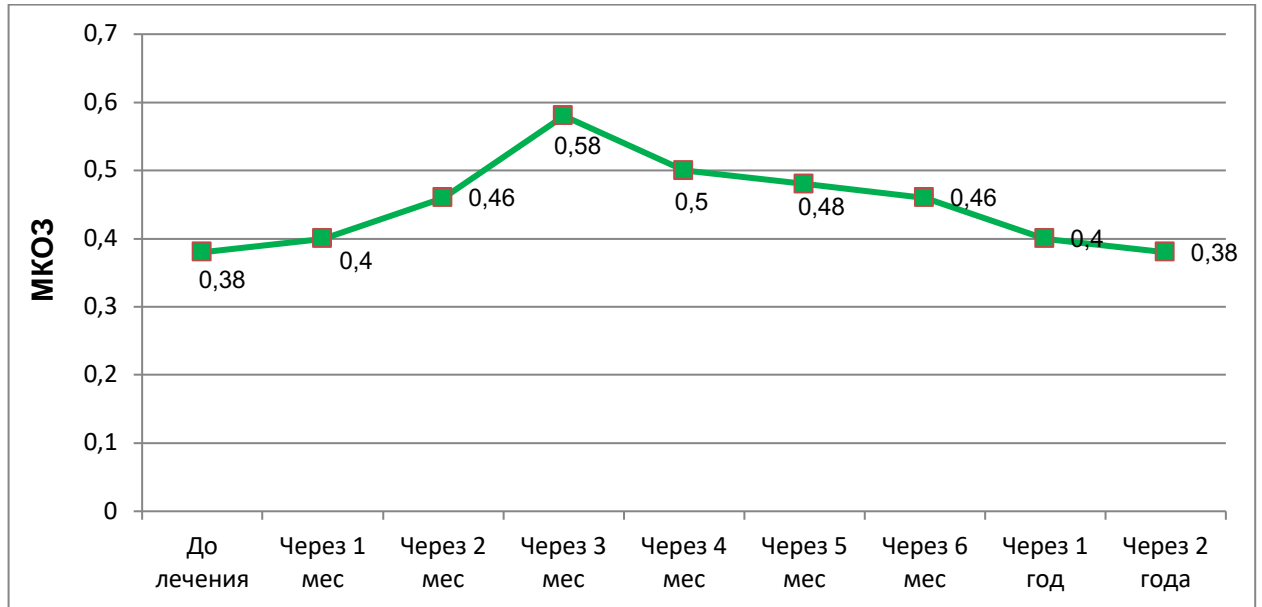


Рисунок 16 - Динамика изменения остроты зрения при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Через 3 месяца после ИВВ признаков отека не наблюдалось в 90,4% случаев (у 38 пациентов), толщина сетчатки в макуле продолжала снижаться, уменьшилась на 51,2% (Рисунок 23), отмечалось повышение МКОЗ ($p < 0,05$), значения ВГД оставались стабильными (Рисунок 17).

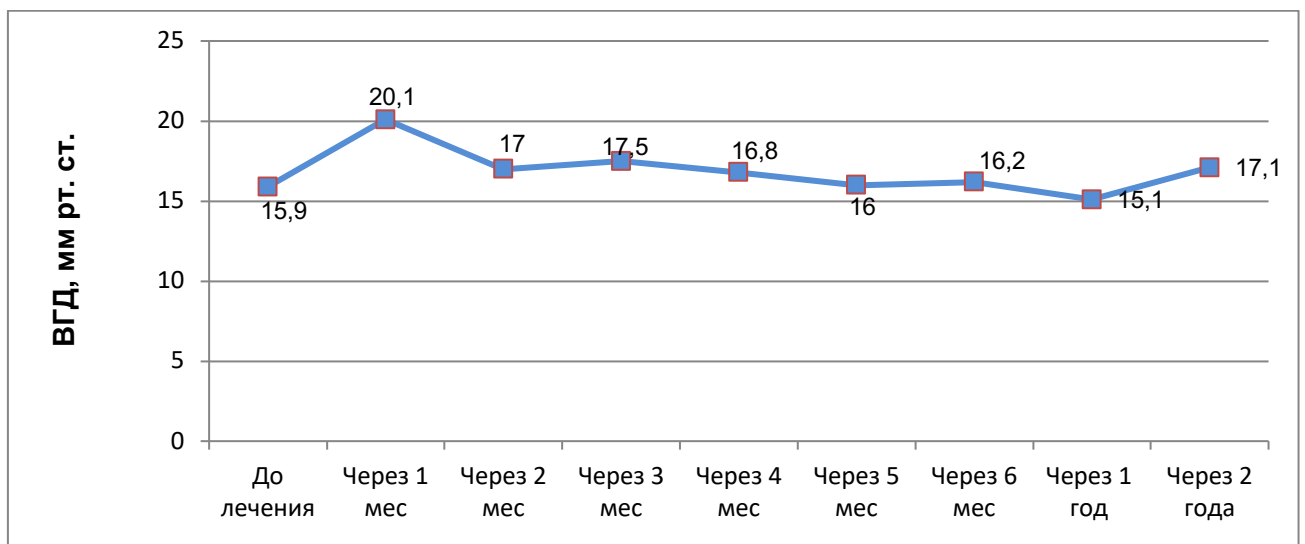
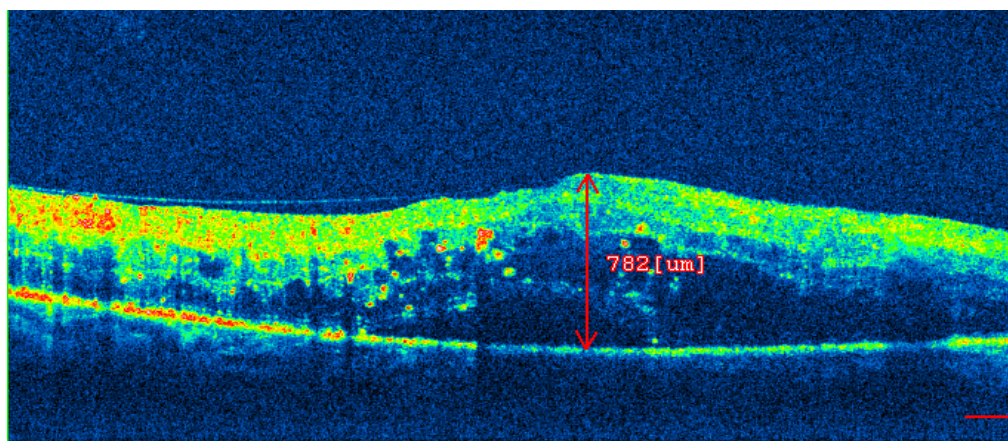
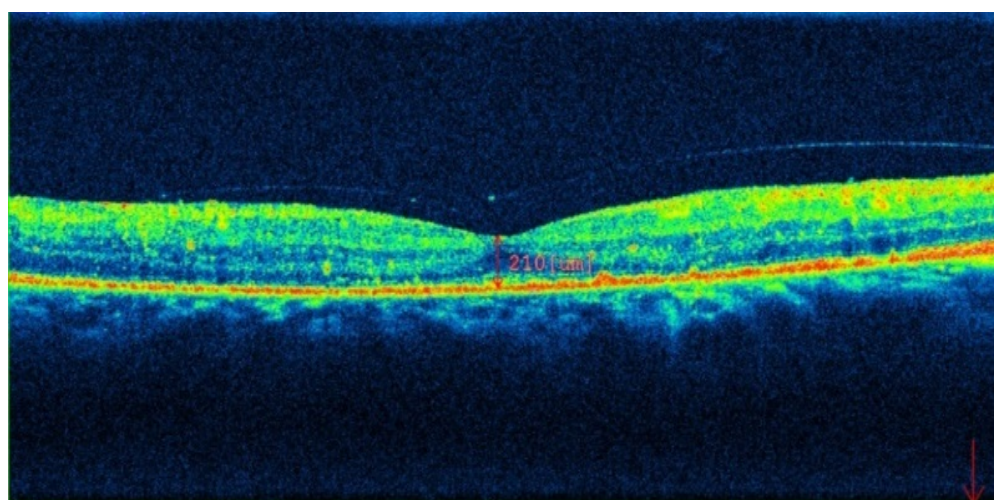


Рисунок 17- Динамика изменения ВГД при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Через 4 месяца после ИВВ имплантата с дексаметазоном наблюдалась стабильная клиническая картина течения заболевания, по сравнению с данными 3 месяца наблюдения, у 36 пациентов (85,7%) сохранялись нормальные значения толщины макулярной области сетчатки – в среднем $280,5 \pm 24,1$ мкм ($p > 0,05$) (Рисунок 18 а,б).



а



б

Рисунок 18 -ОКТ-скан центральной зоны сетчатки пациента К.: а - до ИВВ имплантата с дексаметазоном; б - через 4 месяца после ИВВ имплантата с дексаметазоном

Через 6 месяцев после ИВВ имплантата с дексаметазоном по данным ОКТ толщина сетчатки в макулярной области имела тенденцию к повышению по

сравнению с показателями 5 месяца наблюдения (Таблица 5), однако различие не было статически значимо. Стабилизации зрительных функций удалось достигнуть у 90,7% пациентов. У 4 пациентов (9,3%) наблюдали незначительное снижение прозрачности оптических сред за счет развития катаракты.

При дальнейшем наблюдении через 1 год после проведенной терапии толщина сетчатки в макулярной области в среднем составляла $295,4 \pm 18,2$ мкм и имела тенденцию к снижению по сравнению с показателями 6 месяцев. Острота зрения у 88% пациентов оставалась в пределах $0,4 \pm 0,1$.

Таким образом, при переключении на Озурдекс пациентов, рефрактерных к загрузочным инъекциям Афлиберцепта, снижения толщины сетчатки макулярной области удалось достичь уже через 3 месяца у 90,4% пациентов. Стабильные зрительные функции сохранялись у 88% пациентов через 1 год после лечения и у 85% - к концу срока наблюдения.

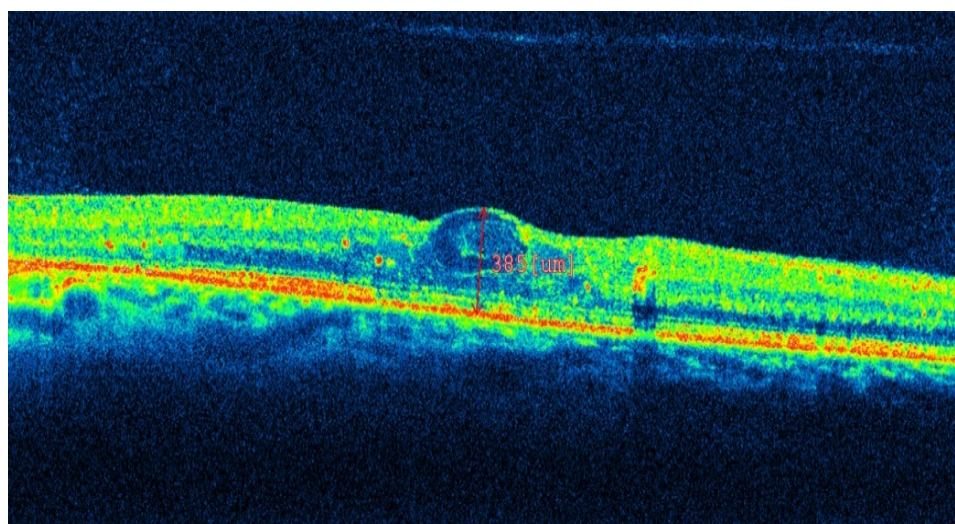
Таблица 5 - Результаты применения интравитреальной фармакотерапии при диабетическом макулярном отеке

Срок наблюдения	Острота зрения	ВГД, мм рт. ст.	Толщина сетчатки в макуле, мкм	ИОС
До ИВВ Озурдекс	$0,38 \pm 0,09$	$15,9 \pm 4,1$	$555 \pm 25,1$	3,34
Через 1 месяц	$0,4 \pm 0,1^*$	$20,1 \pm 4,2$	$420,2 \pm 23,1^*$	1,99
Через 2 месяца	$0,46 \pm 0,1^*$	$17 \pm 4,1$	$320,5 \pm 20,2^*$	0,995
Через 3 месяца	$0,58 \pm 0,1^*$	$17,5 \pm 3,9$	$270,6 \pm 21,2^*$	0,496
Через 4 месяца	$0,5 \pm 0,1^*$	$16,8 \pm 4,3$	$280,7 \pm 22,4^*$	0,59
Через 5 месяцев	$0,48 \pm 0,1^*$	$16 \pm 4,1$	$305,1 \pm 20,1^*$	0,841
Через 6 месяцев	$0,46 \pm 0,1^*$	$16,2 \pm 4,2$	$320,4 \pm 19,9^*$	0,994
Через 1 год	$0,4 \pm 0,1^*$	$15,1 \pm 3,8$	$295,4 \pm 18,2^*$	0,74
Через 2 года	$0,38 \pm 0,08^*$	$17,1 \pm 3,6$	$265,1 \pm 17,8^*$	0,44

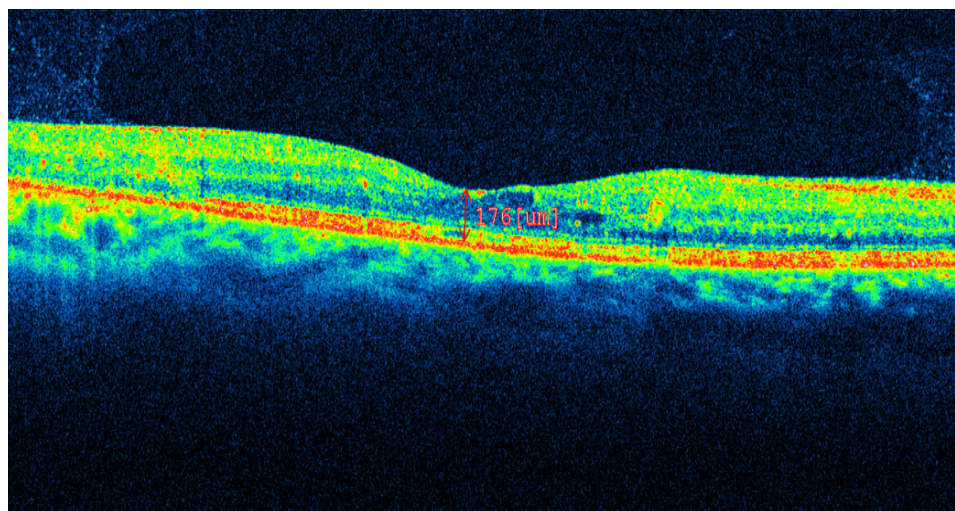
Примечание: * — различия достоверны по сравнению с данными до ИВВ фармакотерапии имплантатом «Озурдекс» ($p < 0,05$).

4.4. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке при переключении с Бролуцизумаба (3 группа)

В 3-ю группу исследования включено 28 пациентов (28 глаз), которые оказались резистентными к анти- VEGF терапии после 5 интравитреальных инъекций Бролуцизумаба согласно Федеральным клиническим рекомендациям - 20,2% случаев. Согласно данным ОКТ, в макулярной области были выявлены умеренные дистрофические изменения, кистозный или смешанный отек сетчатки. Кистозные полости разного размера располагались преимущественно в ядерных ретинальных слоях. Толщина макулярной области в фовеоле варьировала от 369 до 661 мкм составила в среднем $515,4 \pm 24,1$ мкм (Рисунок 19 а). Всем пациентам по результатам по результатам ОКТ макулярной области проводился расчет ИОС по разработанной программе ЭВМ.



а



б

Рисунок 19 - ОКТ-скан центральной зоны сетчатки пациента А.: а - до ИВВ имплантата с дексаметазоном; б - через 6 месяцев после ИВВ имплантата с дексаметазоном

Данным пациентам было выполнено ИВВ Озурдекса. Через 1 месяц после переключения на имплантат с дексаметазоном по данным ОКТ толщина сетчатки в фовеа уменьшилась на 27,1% ($p < 0,05$) и составила $390 \pm 23,2$ мкм. Острота зрения повысилась до $0,2 \pm 0,04$. При дальнейшем наблюдении через 2 месяца отмечалось уменьшение толщины сетчатки в фовеа на 43,9% и повышение остроты зрения до $0,4 \pm 0,03$. Через 3 месяца отек отсутствовал в 93,0% случаев (у 26 пациентов) отмечалось снижение толщины сетчатки - в среднем на 51,8% ($p < 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты применения интравитреальной фармакотерапии при диабетическом макулярном отеке

Срок наблюдения	Острота зрения	ВГД, мм рт. ст.	Толщина сетчатки в макуле, мкм	ИОС
До ИВВ Озурдекс	$0,1 \pm 0,03^*$	$16 \pm 3,1$	$540,4 \pm 26,7$	3,194
Через 1 месяц	$0,2 \pm 0,04^*$	$16,3 \pm 3,2$	$390 \pm 23,2$	1,69
Через 2 месяца	$0,4 \pm 0,03^*$	$15 \pm 4,1$	$303 \pm 22,8$	0,82

Через 3 месяца	0,5±0,06	17±3,8	260±22,5	0,39
Через 4 месяца	0,6±0,05	16±4,1	242±20,1	0,21
Через 5 месяцев	0,5±0,1	18±3,3	195±19,9	-0,26
Через 6 месяцев	0,5±0,1	16,4±3,6	205±19,7	-0,16
Через 1 год	0,4±0,1	17,1±3,2	198±18,5	-0,23
Через 2 года	0,36 ±0,09	16,8±3,5	207,5±16,9	-0,14

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

Через 4месяцаположительный эффект от лечения сохранялся в 93,0% случаев (26 пациентов) (Рисунок 19 б). Была достигнута максимально высокая острота зрения - 0,6±0,05. Толщина сетчатки в макулярной области снизилась до 242±20,1мкм.

При осмотре пациентов данной группы через 1 год признаки отека отсутствовали у 86%. Острота зрения составляла в среднем 0,4±0,1. Через 2 года стабильные зрительные функции отмечались у 84% пациентов. Показатели ВГД я находились в пределах нормальных значения на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, применение имплантата с дексаметазоном у пациентов, рефрактерных к ИВВ Бролуцизумаба, показало высокую эффективность, позволив восстановить архитектонику сетчатки и улучшить остроту зрения с сохранением эффекта в течение 2 лет.

4.5. 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. Средний возраст составил 64,5±5,2 года, мужчин -

24 (54,5%), женщин - 20 (45,5%). Продолжительность СД составляла в среднем $11,2 \pm 3,5$ лет; все пациенты принимали таблетированную форму сахароснижающих препаратов. Уровень гликированного гемоглобина составлял в среднем (Hb_{A1c}) $7,38 \pm 1,1\%$ (компенсированный уровень гликемии). При офтальмоскопии глазного дна у пациентов до ИВВ препарата отмечалось наличие микроаневризм, твердых экссудатов. По данным ОКТ, в макулярной области были выявлены умеренные дистрофические изменения, кистозный или смешанный отек сетчатки. Кистозные полости разного размера располагались преимущественно в ядерных ретинальных слоях. Толщина макулярной области фовеоле варьировала от 369 до 661 мкм и составила в среднем $515,4 \pm 24,1$ мкм (Рисунок 20).

Всем пациентам по результатам по результатам ОКТ макулярной области проводился расчет ИОС по разработанной программе ЭВМ «Цифровой способ определения индекса отека сетчатки» № 2022669401.

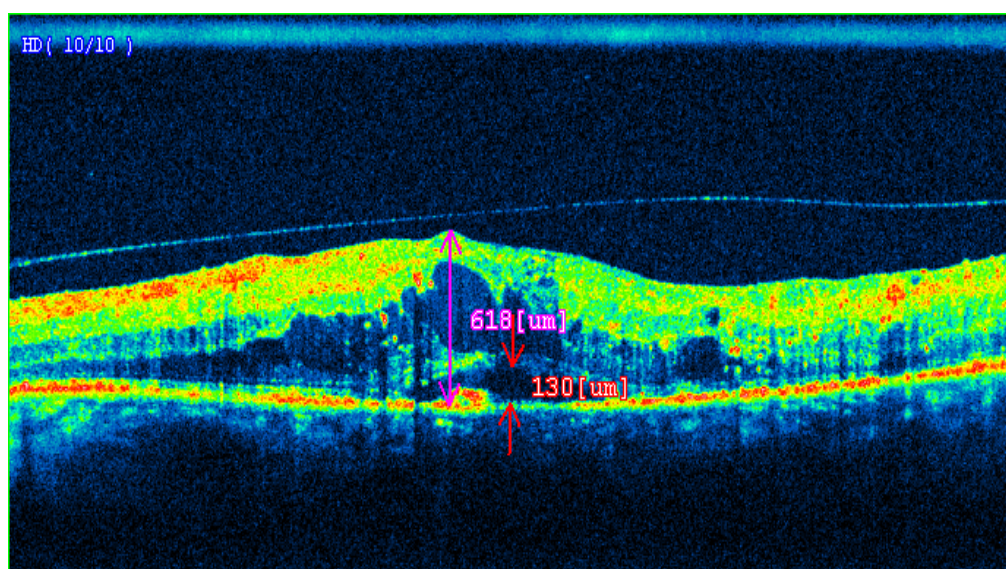


Рисунок 20 -ОКТ-скан сетчатки пациента П. до ИВВ имплантата «Озурдекс»

Максимально корригированная острота зрения исходно варьировала от 0,09 до 0,6, составив в среднем $0,25 \pm 0,08$. ВГД у пациентов находилось в пределах нормальных значений.

Таблица 7 - 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	ИОС
До ИВВ Озурдекс	0,25±0,08	16,1±4,2	515,4±24,1	2,944
Через 1 месяц	0,49±0,1*	18,6±4,3	316,5±22,1*	0,955
Через 2 месяца	0,59±0,1*	16,8±4,2	272,35±23,2*	0,5135
Через 3 месяца	0,6±0,1*	17,2±4,1	260±21,9*	0,39
Через 4 месяца	0,65±0,1*	17,1±4,2	242,5±23,2*	0,215
Через 5 месяцев	0,67±0,1*	16,9±4,1	198,5±20,5*	-0,23
Через 6 месяцев	0,65±0,1*	16,2±4,2	185,05±29,4*	-0,35
Через 1 год	0,58±0,1*	15,3±4,2	205,1±28,5*	-0,16
Через 2 года	0,55±0,1*	15,8±4,1	199,6±25,3*	-0,2

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

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. Отмечалось повышение МКОЗ в 1,96 раза и уменьшения ИОС в 3 раза (Таблица 7).

У 10 (22,7 %) пациентов отмечалось повышение ВГД в пределах 25 мм рт.ст. После инстилляций гипотензивных капель дорзоламида 2% 2р/д ВГД стабилизировалось во всех случаях (Рисунок 21).

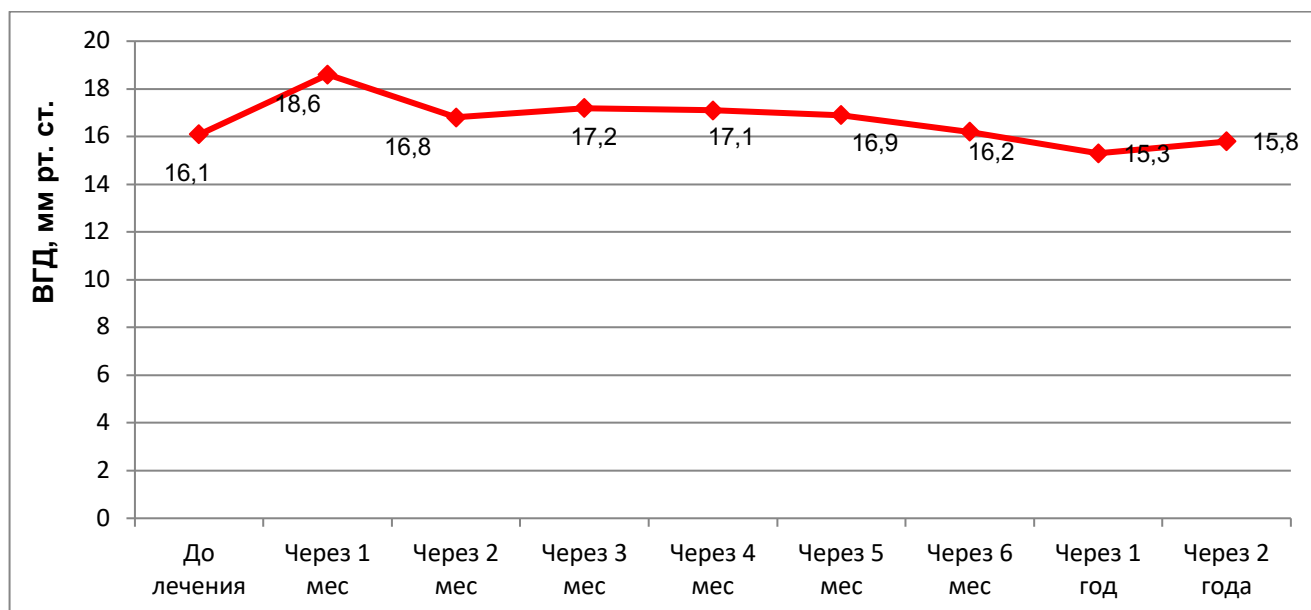


Рисунок 21 - Динамика изменения ВГД при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Через 2 мес. после ИВВ препарата толщина сетчатки в фовеа уменьшилась на 52,8% относительно исходной толщины ($p < 0,05$) (Рисунок 22), пациенты отмечали значительное улучшение остроты зрения (Рисунок 23).

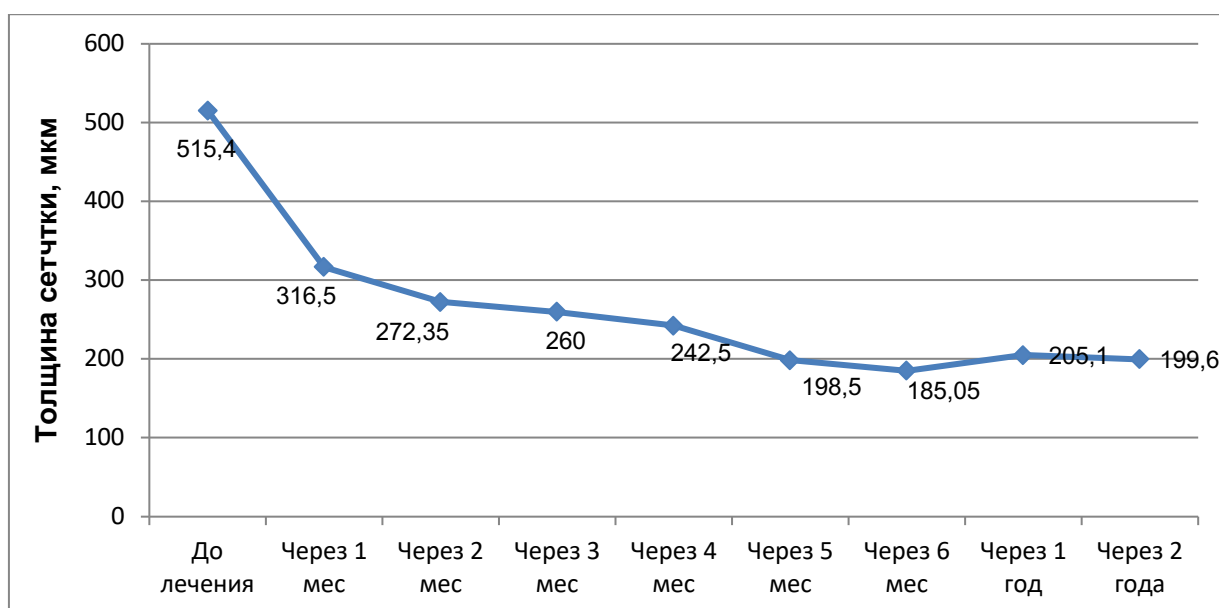


Рисунок 22 - Динамика изменения толщины сетчатки в макулярной области при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

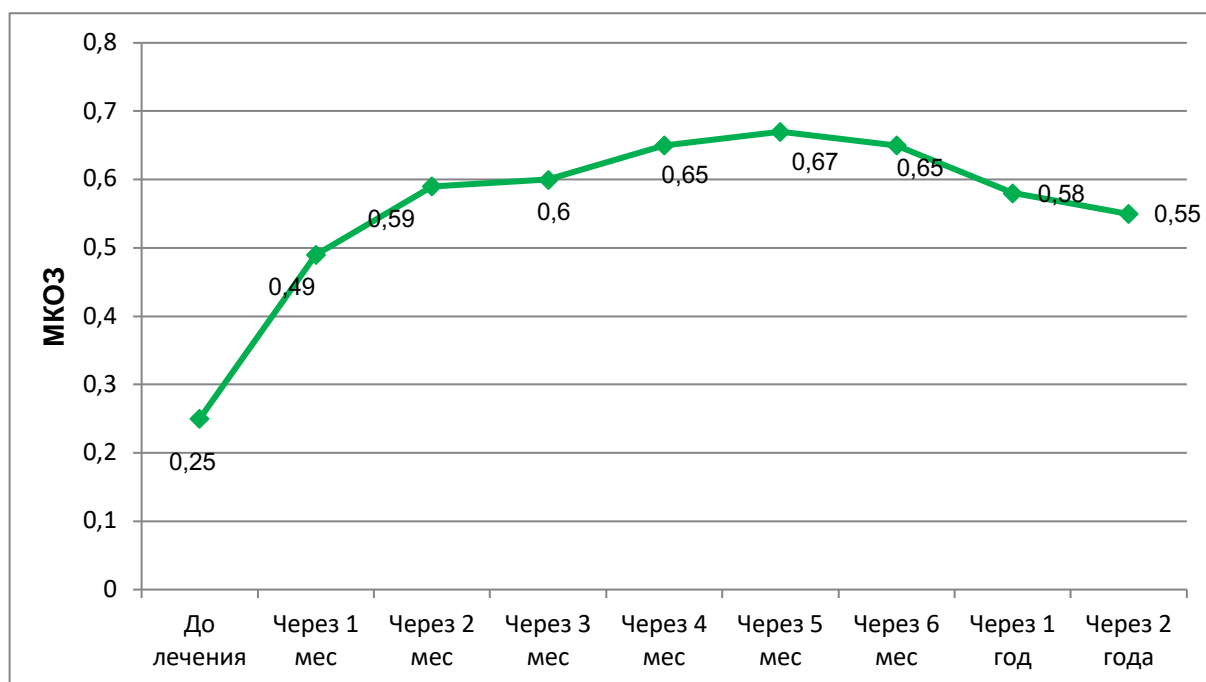


Рисунок 23 - Динамика изменения МКОЗ при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Через 3 мес. после ИВВ имплантата с дексаметазоном признаков отека не наблюдалось у 41 (93,1%) пациента, толщина сетчатки в фовеа уменьшилась в среднем на 50,4% с частичным восстановлением фовеолярного углубления ($p < 0,05$), ИОС уменьшился в 7,5 раз, достиг границ нормы (Таблица 7).

Через 4-5мес. после ИВВ имплантата с дексаметазоном наблюдалась стабильная клиническая картина течения заболевания в 95,4% случаев (42 пациента): по данным ОКТ, признаков МО не наблюдалось, средняя толщина сетчатки в фовеа составляла $198,9 \pm 17,1$ мкм (Рисунок 24). МКОЗ в среднем составляла $0,68 \pm 0,06$.

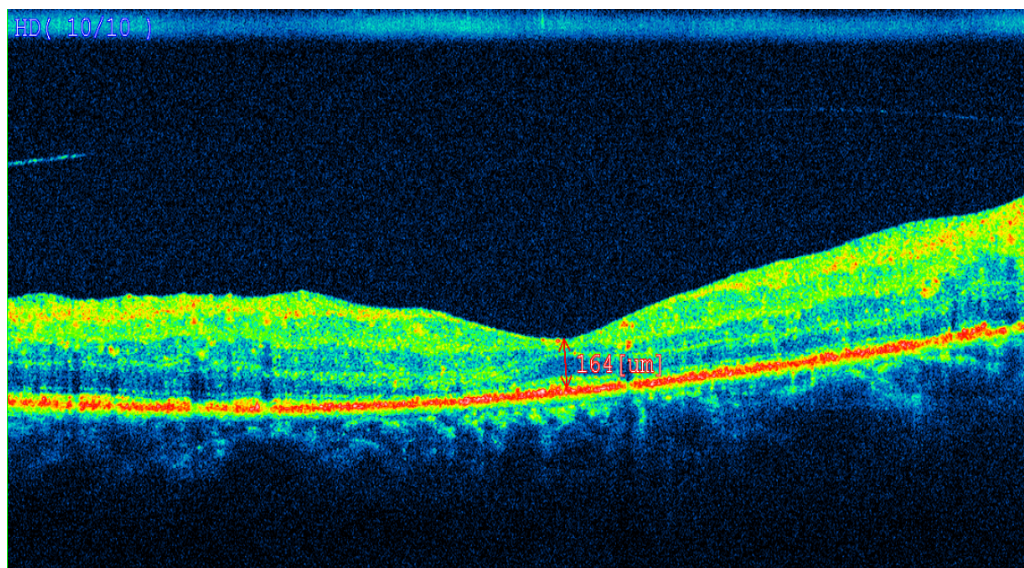


Рисунок 24 - ОКТ-скан сетчатки пациента П. через 5 месяцев после ИВВ имплантата «Озурдекс»

Через 6 месяцев после ИВВ имплантата с дексаметазоном высокая острота зрения (в среднем $0,64 \pm 0,1$) сохранилась у 89,6% пациентов, при этом толщина сетчатки в макулярной области имела тенденцию к повышению по сравнению с показателями 5 месяца наблюдения, однако различие не было статически значимо. У 5 пациентов (11,3%) наблюдали незначительное снижение прозрачности оптических сред за счет развития катаракты.

Через 1 год высокая острота зрения (в среднем $0,58 \pm 0,1$) сохранилась у 85,9% пациентов. Толщина сетчатки в макулярной области имела тенденцию к повышению, в среднем 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.

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

4.6. Сравнительный анализ интравитреальной фармакотерапии у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Острота зрения до интравитреального введения имплантата с дексаметазоном составила, $0,04 \pm 0,01$, $0,38 \pm 0,09$, $0,1 \pm 0,03$, $0,25 \pm 0,08$ в 1,2,3,4 группах соответственно. По данным ОКТ, до лечения толщина МО в фовеа равнялась в среднем $558,4 \pm 25,1$ мкм у пациентов в 1 группе исследования, $555 \pm 25,1$ мкм – во 2-ой, $540,4 \pm 26,1$ мкм – в 3-ей и $515,4 \pm 24,1$ мкм – в 4-ой группе.

Через 1 мес. после лечения толщина сетчатки в фовеа уменьшилась во всех группах: на 16,7%, 24,3%, 27,8% и 38,5% соответственно ($p < 0,05$). Через 2 месяца отмечалось дальнейшее уменьшение толщины сетчатки в фовеа: на 47,1% - в 4 группе, на 34,5% - в 1 группе, на 42,2% - во 2 группе, на 43,9% - в 3 группе ($p < 0,05$). Через 3 месяца в 4-й группе исследования признаков отека не наблюдалось у 42 пациентов (95,4%) ($p < 0,05$), при этом толщина сетчатки в фовеа уменьшилась в среднем на 60,8% ($p < 0,05$). Во 1-ой группе исследования у 36 пациентов (90%) толщина сетчатки в макуле уменьшилась на 63,8% ($p < 0,05$). Во 2-ой группе исследования у 39 пациентов (92,8%) толщина сетчатки в макуле уменьшилась на 51,2%. В 3-ей группе отек отсутствовал у 26 пациентов (93%), отмечалось снижение толщины сетчатки в среднем на 60,8% ($p < 0,05$). Через 4-5 месяцев нормализация толщины сетчатки отмечалась в 4-й группе исследования у 42 пациентов (95,4%) ($p < 0,05$), в 1 группе - у 33 пациентов (82,5%) ($p < 0,05$), во 2 группе - у 36 пациентов (85,7%) ($p < 0,05$), в 3 группе отсутствие отека сохранялось у 26 пациентов (93 %) (Рисунок 25).

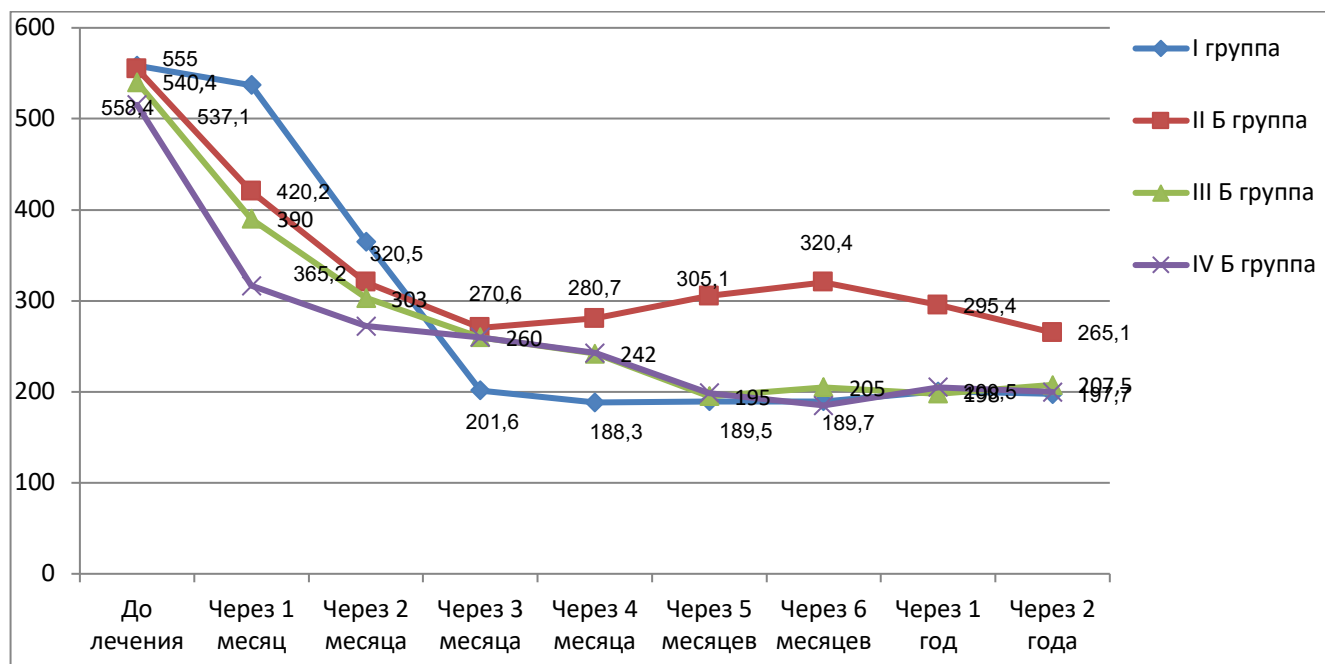


Рисунок 25- Динамика изменения толщины сетчатки в макулярной области при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Через 1 месяц после проведенного лечения отмечалось повышение МКОЗ в 1,96 раза в 4 группе исследования. Максимальное повышение МКОЗ было зафиксировано через 4-5 месяцев. Через 6 месяцев - у 89,6% пациентов сохранилась высокая острота зрения.

В 1группе исследования максимальное повышение МКОЗ отмечалось у 90,7% пациентов через 6 месяцев. Во 2 группе исследования максимальное повышение МКОЗ отмечалось через 3 месяца. Стабилизации зрительных функций удалось достигнуть у 90,7% пациентов через 6 месяцев. В 3 группе исследования сохранилась высокая острота зрения через 6 месяцев у 92 % пациентов (Рисунок 26).

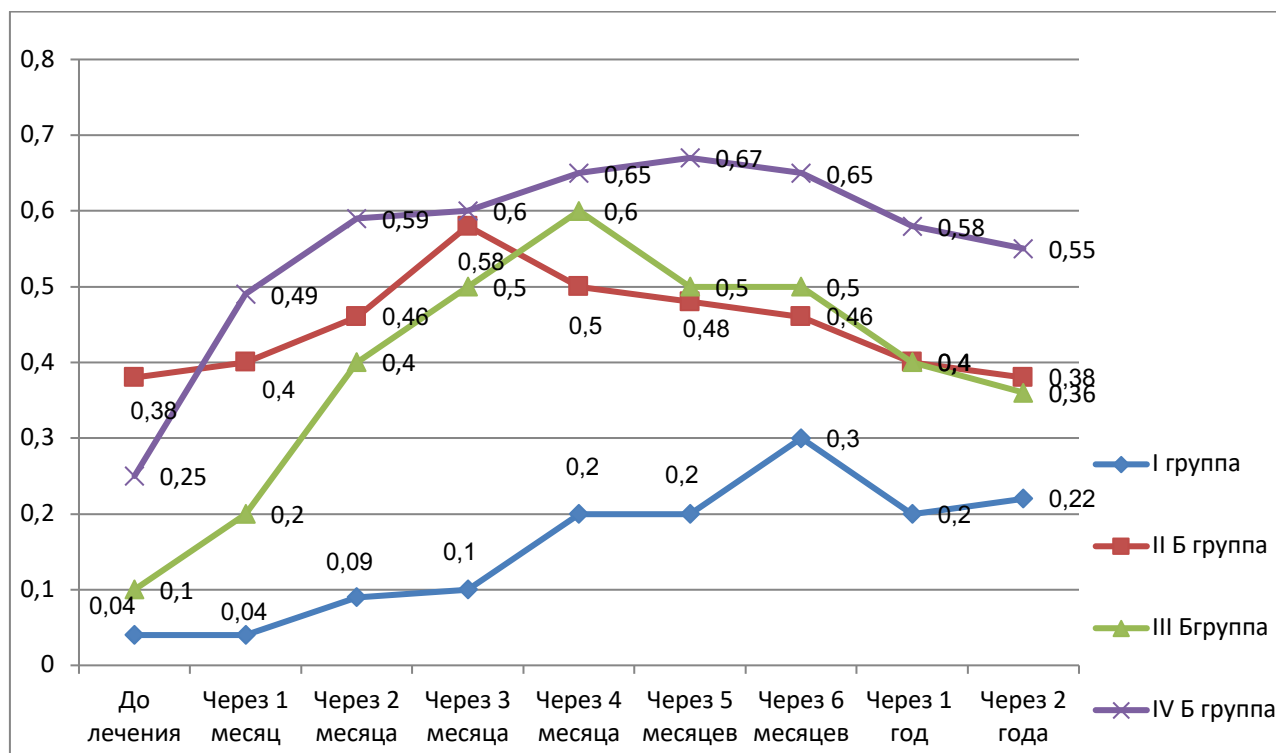


Рисунок 26 -Динамика изменения остроты зрения при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

На протяжении всего срока наблюдения средние значения ВГД во всех группах оставались стабильными (Рисунок 27). Наиболее высокое ВГД отмечалось через 1 месяц, оставаясь в среднем при этом в пределах нормальных значений.

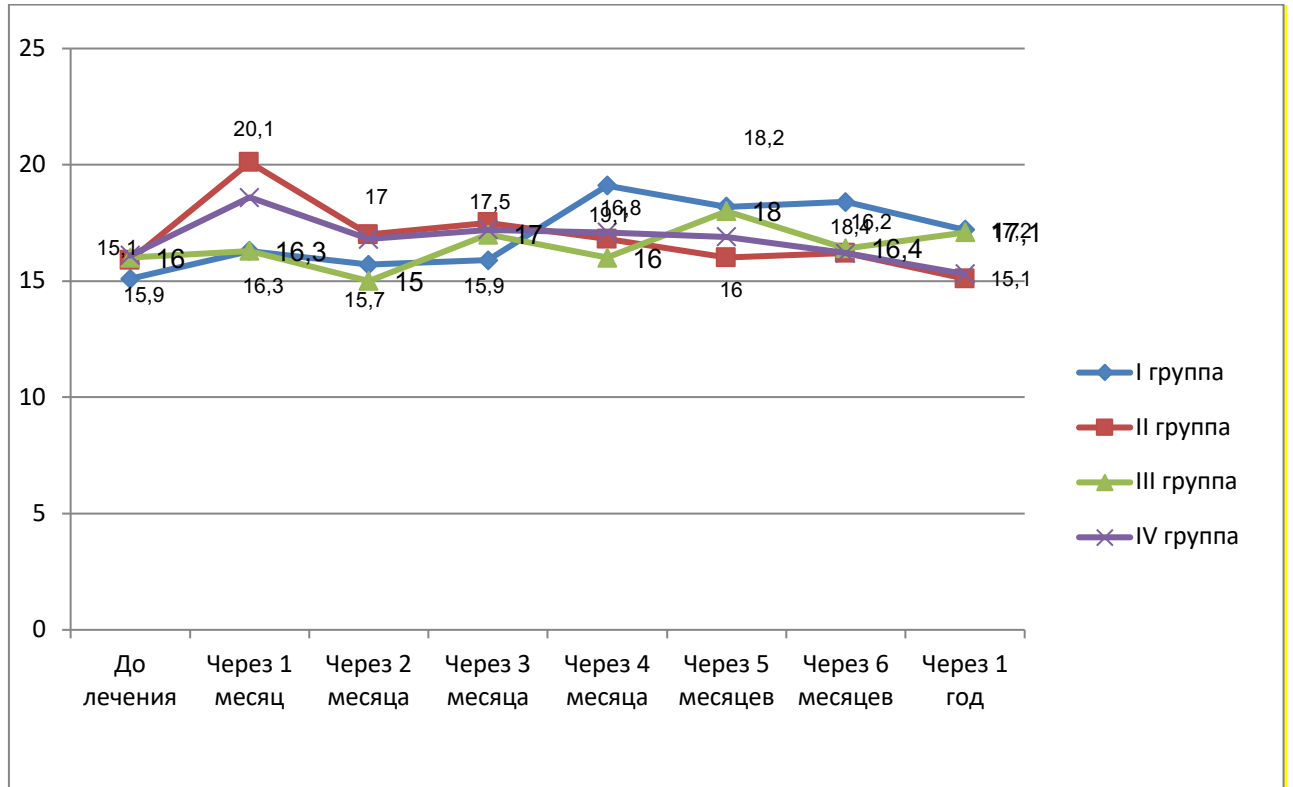


Рисунок 27 - Динамика изменения ВГД при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

В результате проведенного сравнительного анализа результатов лечения диабетического макулярного отека выявлена сильная обратная корреляционная связь между изменением остроты зрения и ИОС во всех группах исследования (Таблица 8).

Таблица 8 - 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	0,5135
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

Чем выше становится острота зрения на фоне проводимого лечения, тем ниже – ИОС (Рисунки 28-31). Во всех группах исследования выявлена сильная обратная корреляционная связь между изменением остроты зрения и ИОС.

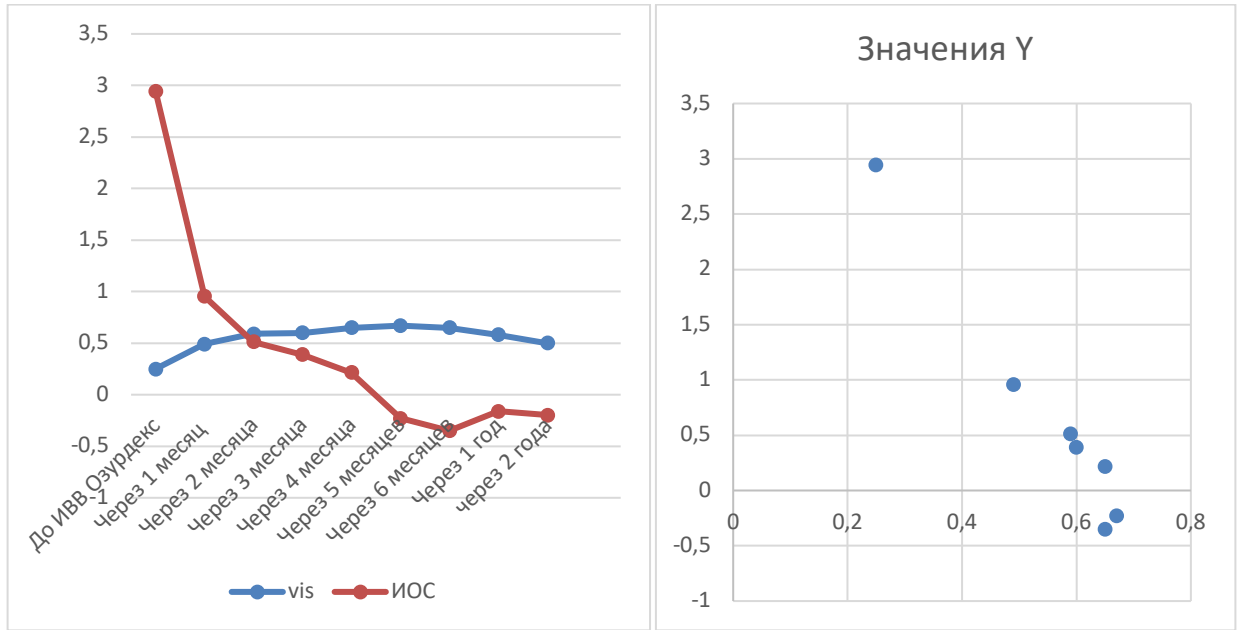


Рисунок 28- Корреляционная связь изменения остроты зрения и ИОС в 4 группе исследования (Коэффициент корреляции $r=-0,84399$)

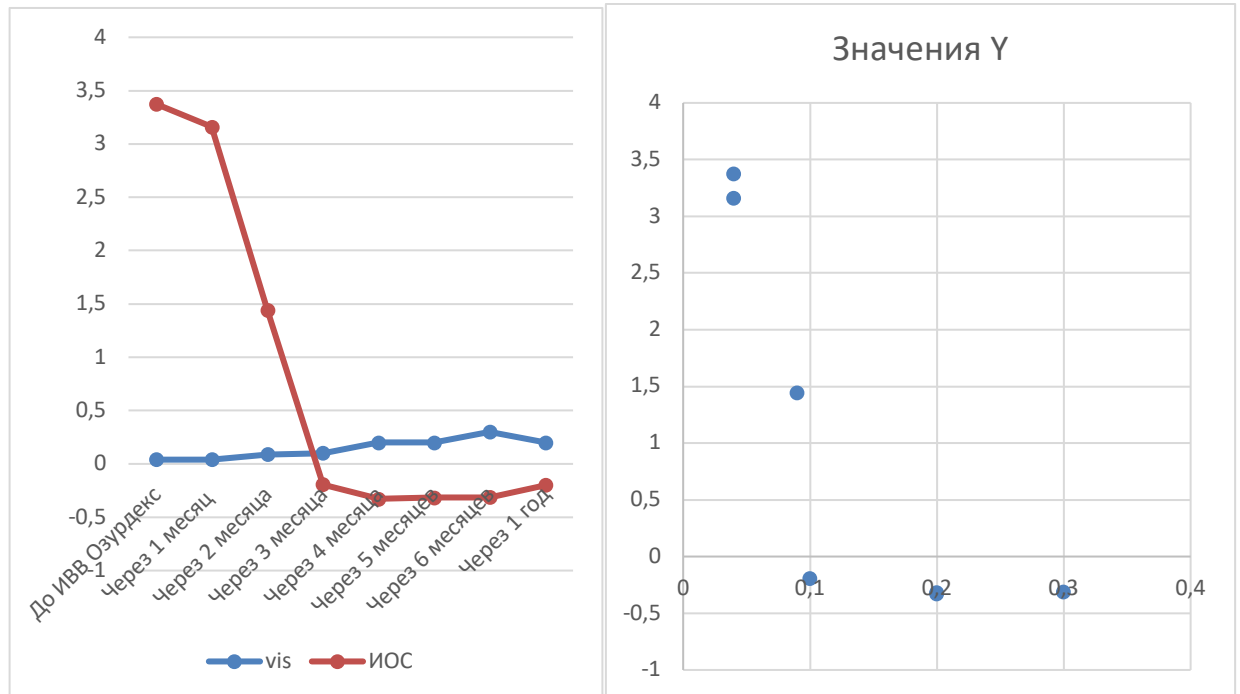


Рисунок 29- Корреляционная связь изменения остроты зрения и ИОС в 1 группе исследования (Коэффициент корреляции $r=-0,8069$)

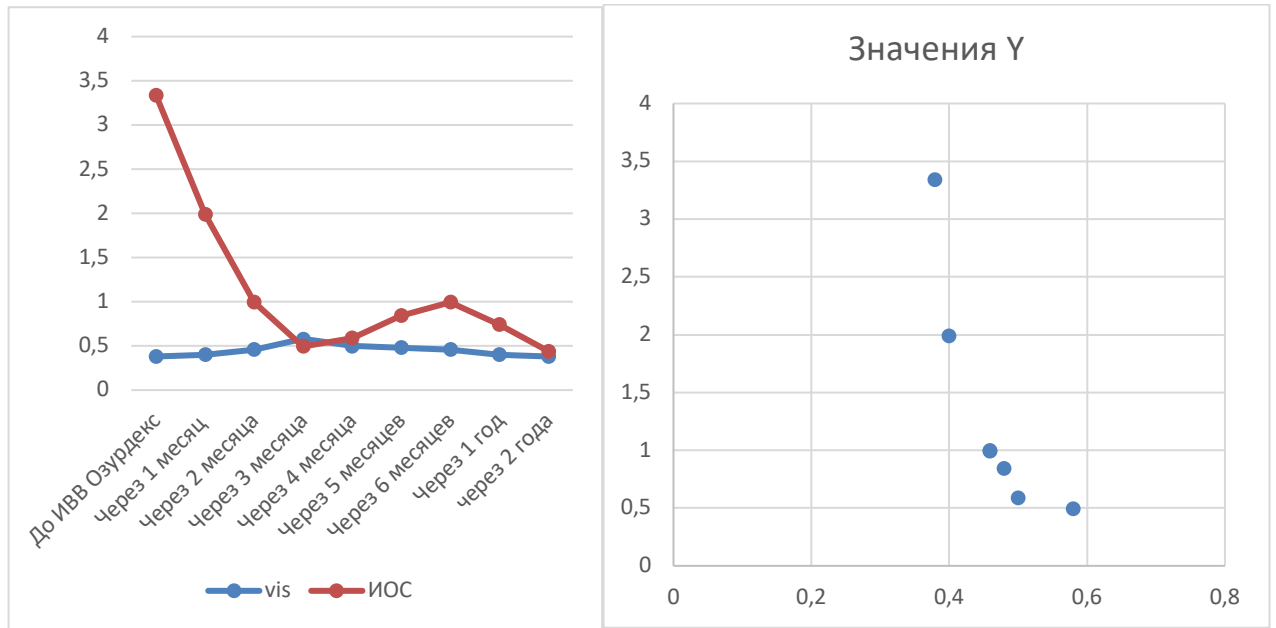


Рисунок 30- Корреляционная связь изменения остроты зрения и ИОС во 2 группе исследования (Коэффициент корреляции $r=-0,98547$)

Через 1 месяц значимое снижение ИОС отмечалось в 4, 2, 3 группах исследования в 3,12, 1,68 и 1,88 раза соответственно. В 1 группе исследования минимальные значения ИОС были через 4 месяца после ИВВ инъекции. Максимальное снижение ИОС наблюдалось в 4 группе исследования через 6 месяцев после интравитреального введения имплантата с дексаметазоном. Во 2 группе исследования ИОС оставался выше нормы на протяжении всего срока наблюдения (Рисунок 30).

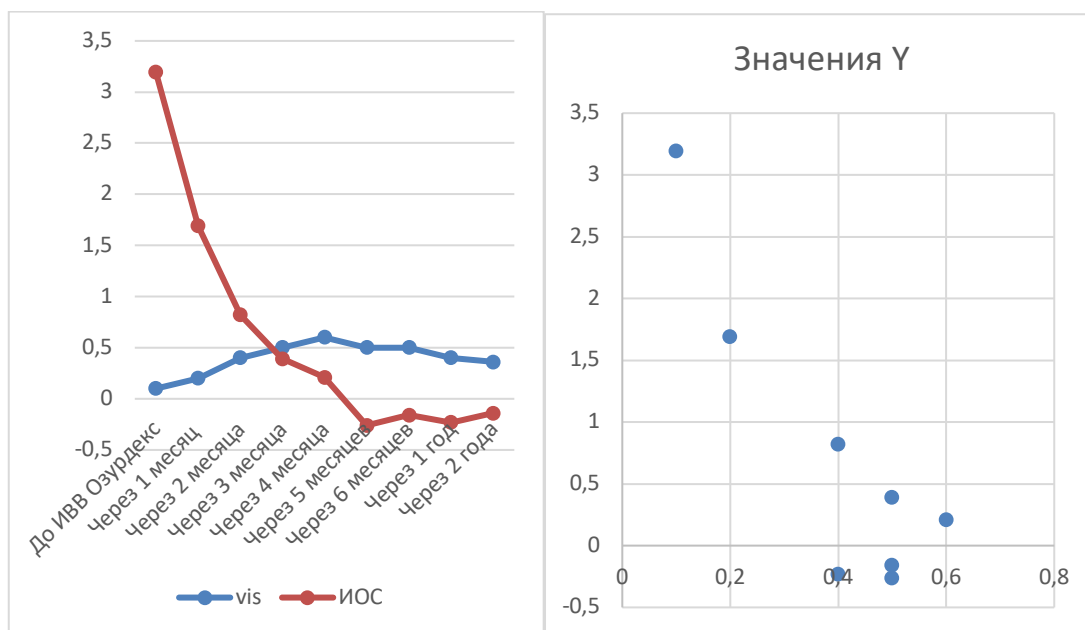


Рисунок 31- Корреляционная связь изменения остроты зрения и ИОС в 3группе исследования (Коэффициент корреляции $r=-0,933$)

Таким образом, 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 (Таблица8): чем выше становится острота зрения на фоне проводимого лечения, тем ниже – ИОС.

Пик терапевтического эффекта во всех группах наблюдался через 3 месяца после интравитреального введения имплантата с дексаметазоном - в 90%, 92,8%, 93%,95,4% случаев, соответственно, что способствовало улучшению архитектоники ретинальных слоев, уменьшению отека сетчатки и повышению остроты зрения.

ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

Анализ результатов исследований, представленных в научной литературе, показал отсутствие сравнительных данных параметров изменения КЖ у пациентов с ДМО до и после проведенной интравитреальной фармакотерапии.

Для оценки 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). Выбранный метод изучения КЖ наиболее адекватно соответствует поставленным задачам из всех возможных методов, позволяя осуществить оценку по различным категориям. Это обеспечивает полный охват исследуемой темы и подразумевает активное участие респондентов [40,186]. Согласно данному опроснику, применялись следующие критерии интерпретации: 0-20% - низкий показатель КЖ; 21-40% - пониженный показатель КЖ; 41-60% - средний показатель КЖ; 61-80% - повышенный показатель КЖ; 81-100% - высокий показатель КЖ.

В результате проведенного анкетирования пациентов с ДМО до лечения во всех группах отмечались сниженные показатели КЖ, что обусловлено снижением остроты зрения вследствие изменения сетчатки макулярной области (Таблица 9).

Таблица 9 - Изменение качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком после интравитреальной фармакотерапии

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III		Группа IV	
	до лечен ия	после лечени я	до лечен ия	после лечени я	до лечен ия	после лечени я	до лечен ия	после лечени я
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» ($p < 0,05$).

При оценке физического и психологического благополучия пациентов во всех группах до лечения показатели КЖ соответствовали средним значениям (Рисунок 32).

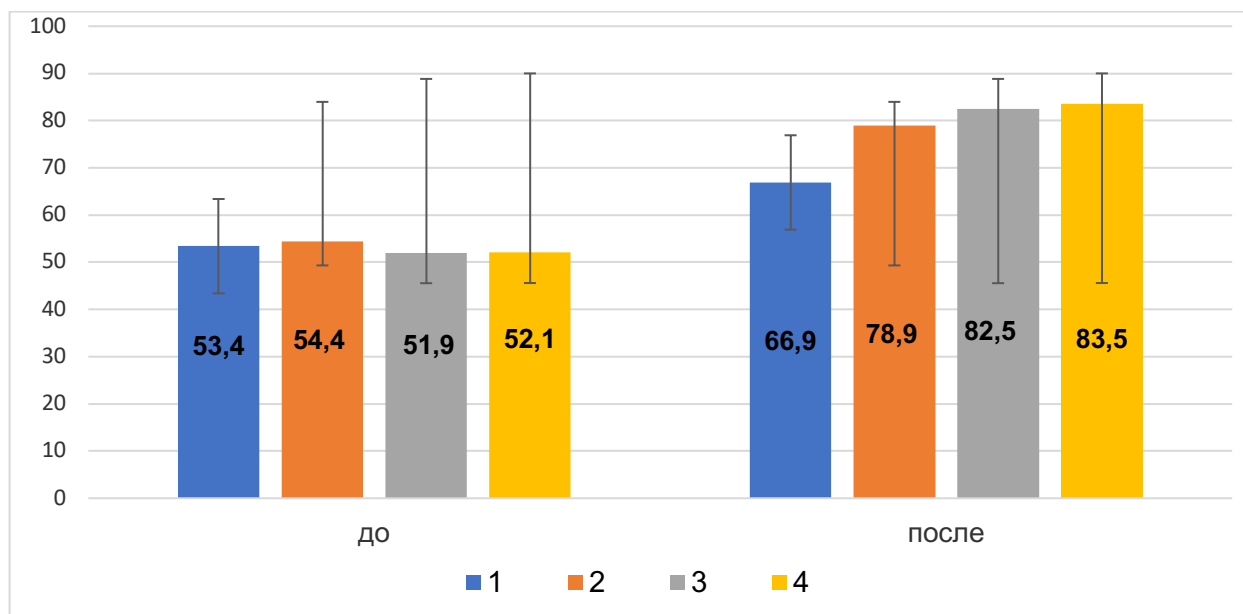


Рисунок 32 - Изменение физиологического и психологического благополучияу пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после лечения

Через 1 год после полученного лечения в 4 и 3 группах значения КЖ достигли высоких показателей ($83,5\% \pm 7,4$ и $82,5\% \pm 6,2$ соответственно). В 1 и 2 группах значения КЖ повысились до повышенных показателей ($66,9\% \pm 8,4$ и $78,9\% \pm 3,6$ соответственно).

При оценке самовосприятия во всех группах до лечения показатели КЖ соответствовали средним значениям. Через 1 год уровень самовосприятия во 1, 2, 3 группах поднялся до высоких показателей ($88,7\% \pm 9,9$, $89,3\% \pm 3,8$, $90,6\% \pm 3,4$ соответственно), в 4 группе - до повышенных показателей ($77,5\% \pm 6,7$) (Рисунок 33).

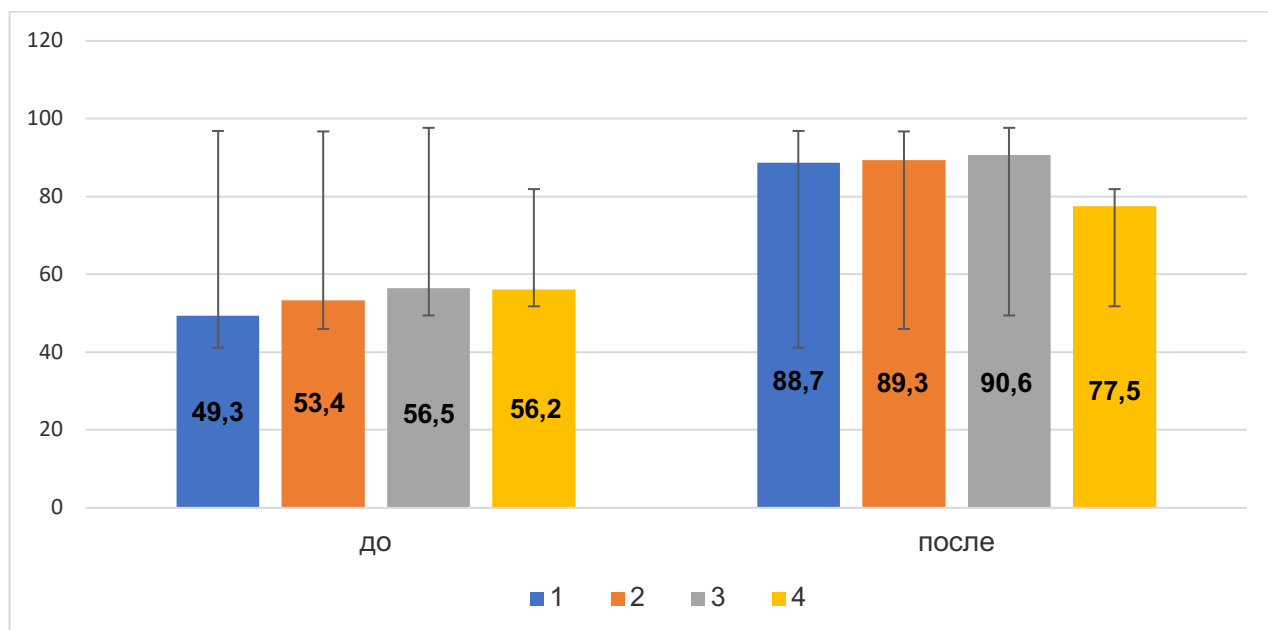


Рисунок 33 - Изменение самовосприятия у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после интравитреальной фармакотерапии

Если показатели микросоциальной поддержки и социального благополучия до лечения соответствовали средним значениям во всех исследуемых группах, то через 1 год после лечения они достигли наиболее высоких значений в 1, 2 и 3 группах ($82,7\% \pm 8,7$, $89,2\% \pm 4,6$ и $89,9\% \pm 5,4$ соответственно). В 4 группе данные уровни микросоциальной поддержки поднялись до повышенных показателей (Рисунок 34).

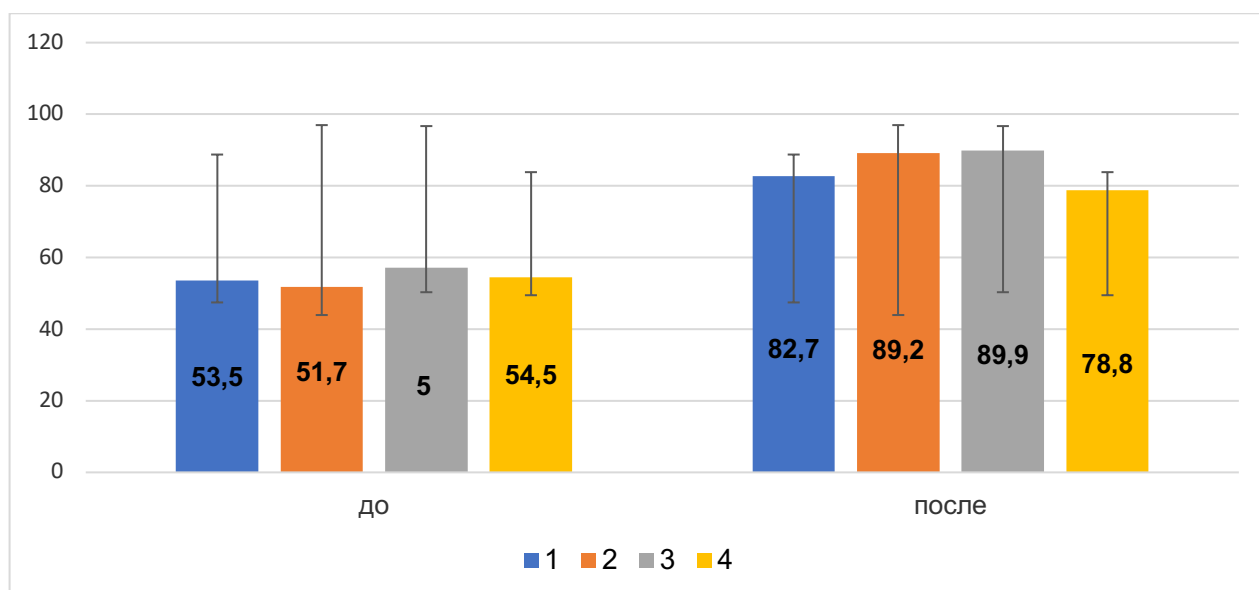


Рисунок 34 - Изменение микросоциальной поддержки у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после интравитреальной фармакотерапии

Оценивая социальное благополучие после лечения, выявлено достижение повышенных значений данного показателя в 4 и 1 группах ($75,7 \pm 5,5$ и $77,8 \pm 6,2$ соответственно), тогда как в 2 и 3 группах он перешел в ранг высоких значений ($87,2 \pm 7,4$ и $89,1 \pm 6,1$ соответственно) (Рисунок 35).

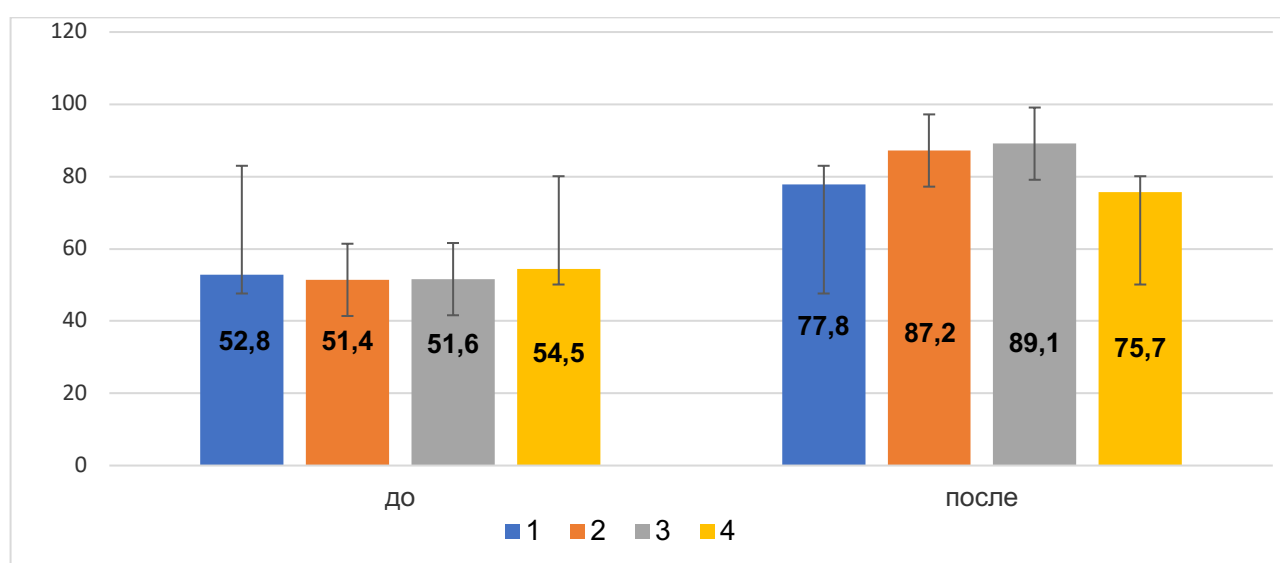


Рисунок 35 - Изменение социального благополучия у пациентов с диабетическим макулярным отеком до и после интравитреальной фармакотерапии

В результате проведенного анкетирования после комбинированной интравитреальной фармакотерапии установлено, что 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.

Таким образом, снижение остроты зрения вследствие изменения сетчатки при ДМО влияет на качество жизни человека во всех его проявлениях.

Эффективность проведенного лечения в виде уменьшения отека сетчатки, повышения и стабилизации остроты зрения оказывает воздействие на пациента, позволяя повысить все показатели качества его жизни. Это подтверждается субъективной оценкой самого пациента об улучшении его физического и психологического и социального благополучия, самовосприятия, а также микросоциальной поддержки.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕФРАКТЕРНОГО ДМО НА ОСНОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

В результате обследования 492 пациентов (492 глаза) с ДМО до и после интравитреальной фармакотерапии анти-Vegf препаратами, интравитреальным введением имплантата с дексаметазоном или их комбинированного применения и проведенного анализа собранных данных было установлено, что морфофункциональные характеристики рефрактерного ДМО включают значительно пониженную остроту зрения, составляющую менее 0,3. Кроме того, выявлено, что толщина сетчатки в области макулы превышает 450 мкм, наличие гиперрефлективных очажков наблюдали в >94% случаев, присутствие отслойки нейроретинии – в 99% случаев, наличие кист - > 80% случаев, уровень гликированного гемоглобина превышал 7,5 ммоль/л. Характерными признаками высокорефрактерного ДМО служат острота зрения <0,1, толщина сетчатки в макулярной области >550 мкм, наличие гиперрефлективных очажков более, чем в 98% случаев, присутствие отслойки нейроретинии > 97% случаев, уровень гликированного гемоглобина >7,5 ммоль/л, наличие кист большого диаметра в 90% случаев.

По данным проведенного исследования нами была разработана клиническая рабочая классификация ДМО на основании полученных морфофункциональных характеристик. В зависимости от ответа на анти-VEGF терапию ДМО был разделен на рефрактерный и нерефрактерный, которые составили соответственно 24,5% и 75,5%. В свою очередь рефрактерный ДМО разделен на:

- низкорефрактерный, который является резистентным к загрузочным инъекциям анти-VEGF препаратов, но дает хороший результат после 1-ой инъекции имплантата с дексаметазоном

- высокорефрактерный - резистентный как к загрузочным инъекциям анти-VEGF препаратов, так и к инъекции имплантата с дексаметазоном (Таблица 10).

Таблица 10 - Клиническая классификация рефрактерного ДМО на основании морфофункциональных характеристик

Основные характеристики	Не рефрактерный	Рефрактерный	
		Низкорефрактерный	Высокорerefрактерный
Острота зрения	>0,4	<0,3	<0,1
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм	<450	>450	>550
Гиперрефлективные очажки	5%	74%	98%
Отслойка нейроэпителия	0%	77%	99%
Гликированный гемоглобин	7,58	>7,5	>8,5
Наличие кист	20%	80%	90%
Индекс отека сетчатки	<3	>3	>3,3

Разработанная клиническая классификация рефрактерности диабетического макулярного отека позволяет принять решение о выборе наиболее эффективного препарата для стартовой терапии, исходя из индивидуальных морфофункциональных особенностей сетчатки пациента.

На основании полученных данных была выведена формула для расчета коэффициента классификации резистентности (ККР), на основании которой разработана программа для ЭВМ, определяющая тип отека по разработанной нами классификации после ввода данных (Рисунок 36).

Рисунок 36 - Программа для ЭВМ, определяющая тип ДМО

Предложенная нами формула расчета коэффициента классификации резистентности определяется путем суммы произведений показателей толщины сетчатки в макулярной области, уровня гликированного гемоглобина, наличия гиперрефлективных очажков, отслойки нейрозепителя, кист и диаметра кист более 200 мкм:

$$\text{ККР} = -19.7 * \text{ОЗ} + 0.035 * \text{ТСМО} + 5.4 * \text{ГО} + 31.9 * \text{ОН} + 1.7 * \text{НК} + 38.6 * \text{ДК} + 1.3 * \text{УГГ},$$

где

ККР – коэффициент классификации резистентности;

ОЗ – острота зрения;

ТСМО – толщина сетчатки в макулярной области;

ГО – гиперрефлективные очажки;

ОН – отслойка нейрозепителя;

НК – наличие кист;

ДК – диаметр кист более 200 мкм;

УГГ – уровень гликированного гемоглобина.

Для нерезистентного ДМО значение ККР менее 30, для низкорезистентного— от 30 до 80, для высокорезистентного ДМО значение ККР выше 80.

Полученная величина ККР позволяет определить тип диабетического макулярного отека, оценить превентивно резистентность к интравитреальной фармакотерапии до начала лечения, объективно определить показания для продолжения или прекращения интравитреальной фармакотерапии, проводить мониторинг состояния ткани сетчатки.

Приведенные клинические примеры подтверждают эффективность и удобство разработанной программы.

Пример 1. Пациент К., 75 лет, стаж заболевания СД – 20 лет.

При обследовании: острота зрения левого глаза – 0,4. Данные оптической когерентной томографии (ОКТ): толщина сетчатки в макулярной области – 432 мкм, гиперрефлективные очажки и отслойка нейроэпителия, кисты отсутствуют. Уровень гликированного гемоглобина - 7,1 ммоль/л (Рисунок 37).

Клиническая классификация резистентности ДМО

Острота зрения :	0,4
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм :	432
Гиперрефлективные очажки, да/нет :	Нет
Отслойка нейроэпителия, да/нет :	Нет
Наличие кист, да/нет :	Нет
Диаметр кист > 200 мкм :	
Уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л :	7,1

Результат : **Не резистентный**

Рисунок 37 - Тип отека пациента К., полученный с помощью предложенной программы ЭВМ

После введения данных пациента в программу тип отека был определен как нерезистентный. Исходя из результатов, пациенту назначена анти-VEGF терапия в

виде 3 интравитреальных инъекций Ранибизумаба. В результате лечения отмечали повышение остроты зрения до 0,6, н/к, и достоверное снижение толщины сетчатки в макулярной области – 210 мкм ($p < 0,5$).

Пример 2. Пациент М., 69 лет, стаж заболевания СД – 15 лет.

При обследовании: острота зрения правого глаза – 0,2. Данные ОКТ: толщина сетчатки в макулярной области – 578 мкм, гиперрефлективные очажки присутствуют, отслойка нейрорепителлия, кисты отсутствуют. Уровень гликированного гемоглобина – 7,5 ммоль/л (Рисунок 38).

Клиническая классификация резистентности ДМО

Острота зрения : 0,2

Толщина сетчатки в макулярной области, мкм : 578

Гиперрефлективные очажки, да/нет : Да

Отслойка нейрорепителлия, да/нет : Да

Наличие кист, да/нет : Нет

Диаметр кист > 200 мкм :

Уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л : 7,5

Рассчитать резистентность Сброс Выход

Результат : Низко резистентный

Рисунок 38 - Тип отека пациента М., полученный с помощью предложенной программы ЭВМ

Тип ДМО был определен как низкорезистентный, и назначено интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном однократно. Результат лечения положительный: острота зрения – 0,5, н/к, достоверное снижение толщины сетчатки в макулярной области в 3 раза, которая составила 195 мкм ($p < 0,5$).

Пример 3. Пациент Р., 65 лет, стаж заболевания СД - 18 лет.

При обследовании: острота зрения правого глаза – 0,1. Данные ОКТ: толщина сетчатки в макулярной области – 650 мкм, присутствуют гиперрефлективные очажки, отслойка нейрозепителія, кисты. Уровень гликированного гемоглобина – 8,8 ммоль/л (Рисунок 39).

Клиническая классификация резистентности ДМО

Острота зрения :	0,1
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм :	650
Гиперрефлективные очажки, да/нет :	Да
Отслойка нейрозепителія, да/нет :	Да
Наличие кист, да/нет :	Да
Диаметр кист > 200 мкм :	Да
Уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л :	8,8

Результат : **Высоко резистентный**

Рисунок 39 - Тип отека пациента Р., полученный с помощью предложенной программы ЭВМ

С помощью предложенной программы тип отека был определен как высокорезистентный. Пациенту назначено интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном однократно. Через 2 месяца дополнительно выполнены 3 интравитреальные инъекции анти-VEGF препарата. В результате комбинированного лечения достигнуты следующие результаты: повышение остроты зрения - 0,4, н/к, толщина сетчатки в макулярной области статистически значимо уменьшилась (в 2,8 раза, $p < 0,05$), составив 232 мкм.

Разработанная клиническая классификация резистентности ДМО может быть применена врачами-офтальмологами амбулаторного звена для оценки типа отека, что позволит составить дальнейший план эффективного лечения пациента, позволяя офтальмологу выбрать наиболее эффективный препарат для стартовой

терапии. Это, в свою очередь, будет способствовать повышению эффективности проводимого лечения и получению хорошего функционального результата, снижая излишнюю нагрузку на систему здравоохранения.

Таким образом, в результате проведенного исследования разработан алгоритм лечения пациентов с ДМО, согласно которому при выявлении нерефрактерного ДМО рекомендуется назначать интравитреальную анти-VEGF терапию. При определении низкорефрактерного ДМО в качестве стартовой терапии наиболее эффективно применение ИВВ имплантата с дексаметазоном, при подтверждении высокорефрактерного ДМО рекомендуется начинать интравитреальную фармакотерапию с ИВВ имплантата с дексаметазоном, затем через 2 месяца добавлять загрузочные инъекции анти-VEGF препаратов, что позволяет получить хороший результат (Рисунок 40).

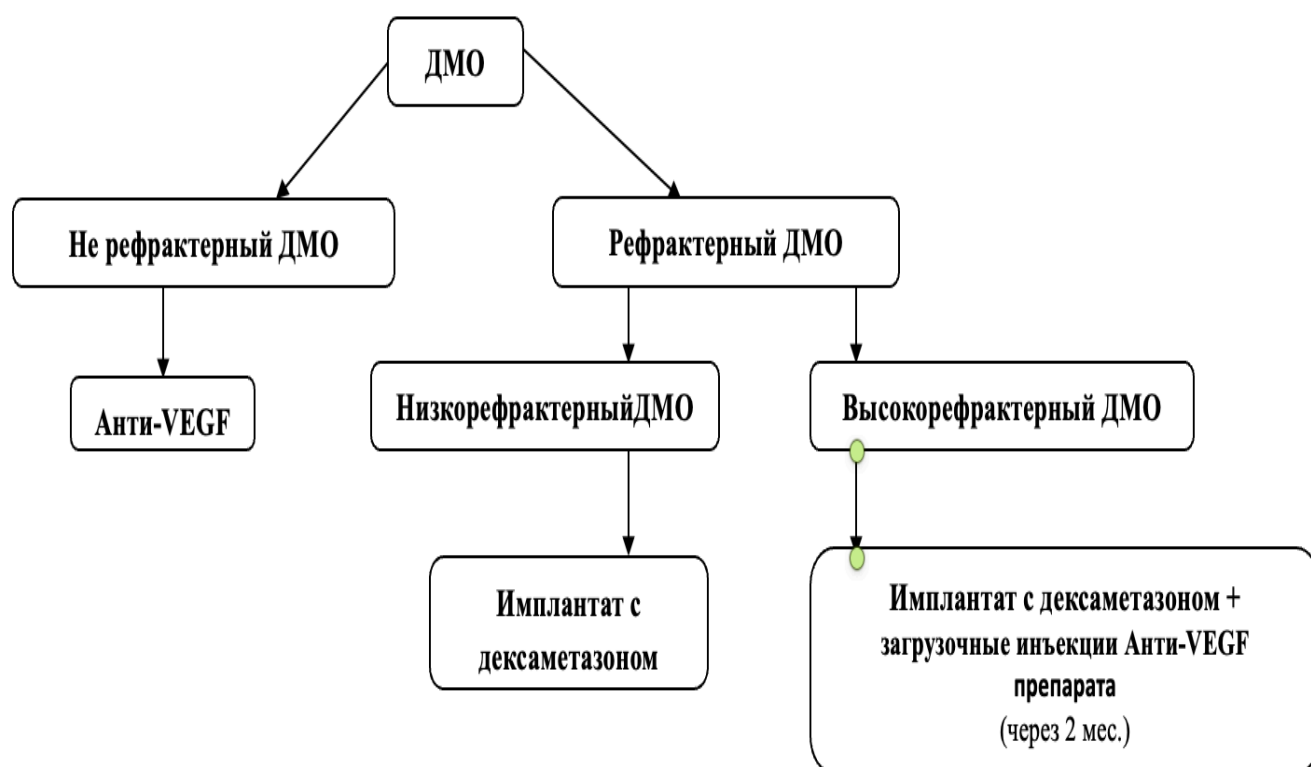


Рисунок 40 - Алгоритм лечения резистентного ДМО на основе полученных клинико-функциональных результатов

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из причин, приводящих к ухудшению зрения при СД является развитие ДМО сетчатки. Длительность заболевания, его хроническое течение, необходимость пожизненной терапии, возникающие изменения сетчатки, определяют важность правильного и своевременного выполнения алгоритмов лечения этой патологии, угрожающей необратимой потерей зрения. Своевременное и эффективное лечение ДМО позволяет длительно сохранять зрительные функции пациентов.

Целью диссертационной работы явилась оценка повышения эффективности лечения пациентов с резистентным диабетическим макулярным отеком путем применения комбинации интравитреального введения фармпрепаратов.

Для решения поставленных задач было обследовано и пролечено 492 пациента с ДМО, проходивших лечение в Уфимском НИИ глазных болезней.

Однако, несмотря на соблюдение и выполнение имеющихся протоколов и алгоритмов лечения ДМО, ряд пациентов остаются резистентны к проводимому лечению.

Как показали наши исследования у 110 из 448 пациентов, получавших необходимое количество загрузочных доз анти-VEGF препаратов, что составило

24,5%, после лечения не было отмечено положительной динамики. При этом 28,1% пациентов (40 глаз) с ДМО, получивших 3 загрузочных инъекции Ранибизумаба, оказались рефрактерными к инъекциям данного ингибитора ангиогенеза, 25% пациентов (42 глаза) – к ИВВ Афлиберцепта и 20,2% (28 глаз) – к интравитреальное введение 5 инъекций Бролуцизумаба. Следовательно, не ответили на ИВВ анти-VEGF препаратов в зависимости от его вида от 20% до 30% пациентов с ДМО.

С помощью ОКТ у данных пациентов после проведенной анти-VEGF терапии выявлены характерные признаки, такие как наличие отслойки нейроэпителия, гиперрефлективных очажков, кист ($d > 200 \mu\text{м}$), толщины сетчатки в макуле $> 450 \mu\text{м}$. Наличие совокупности данных признаков позволило определить признаки рефрактерности диабетического макулярного отека.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей. Согласно опубликованным данным исследованиям после 2 лет инъекций Ранибизумаба выраженный макулярный отёк сохранялся в среднем у 23% пациентов (RISE, RIDE) и после 3-х лет применения - у 34,2% (Protocol I) [98]. По нашим данным процент резистентности к терапии Ранибизумабом пациентов с ДМО значительно не отличался и составил 28,2%.

При применении Афлиберцепта количество резистентных пациентов к загрузочным инъекциям значительно не отличалось от Ранибизумаба и составило 25%. Похожие результаты были получены в исследовании Protocol T, проведенном DRCRnet [66].

Проведенные многоцентровые рандомизированные исследования KESTREL и KITE прежде всего оценивали безопасность Бролуцизумаба и сравнивали его эффективность с Афлиберцептом. По результатам исследования была выявлена сопоставимая эффективность данных препаратов. В нашей работе самый меньший процент рефракторного ДМО отмечался в группе пациентов, которым были выполнены загрузочные инъекции Бролуцизумаба (20,2%), тем не менее, данные пациенты нуждались в дальнейшем лечении.

В связи с этим, после анализа литературных данных Protocol I (EARLY) [98,100,169] нами было принято решение о переключении пациентов после 3 или 5 инъекций анти-VEGF препаратов на альтернативный вариант пролонгированного лечения - ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата «Озурдекс».

Для решения данной задачи пациента были разделены на 4 группы исследования: 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. В 4 группу было включено 44 пациента с впервые выявленным ДМО, которым было выполнено интравитреальное введение имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии.

Как показало ОКТ-исследование через 1 месяц после ИВВ Озурдекс в 1, 2 и 3 группах исследования сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины в фовеа: на 16,7%, 24,3%, 27,8% соответственно. Через 2 месяца отмечали дальнейшее снижение толщины сетчатки в фовеа относительно исходных данных до лечения: в 1-ой группе – на 34,5%, во 2-ой – на 42,2%, в 3-ей группе – на 43,9%. Через 3 месяца наблюдали максимальные изменения толщины сетчатки: во 1-й группе у 90% (36 из 40) пациентов толщина сетчатки в макуле уменьшилась на 63,8%; во 2-ой группе у 92,8% (39 из 42) пациентов – на 51,2%; в 3 группе у 93% (26 пациентов) – в среднем на 60,8%. Через 4-5 месяцев нормализация толщины сетчатки отмечалась у 82,5% пациентов в 1-й группе, у 85,7% - во 2-ой группе и у 93% пациентов – в 3-ей группе.

Таблица 11- 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 мес	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 через 6 месяцев после проведенного лечения в 1 группе отмечали у 86,6% пациентов; во 2 группе - со стабилизацией зрительных функций у 90,7% пациентов; в 3 группе у 92 % пациентов сохранилась высокая острота зрения. 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 оставалась в пределах нормальных значений. 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 $0,4 \pm 0,1$. В 3 группе толщина сетчатки в макулярной области составила в среднем $198 \pm 18,5$ мкм, высокие зрительные функции сохранялись у 86% пациентов.

Через 2 года после проведенного лечения в 1 группе исследования у 75,2% сохранялась высокая острота зрения, во 2 группе у 82% пациентов острота зрения оставалась в пределах $0,38 \pm 0,09$. В 3 группе стабильные значения остроты зрения сохранялись у 80% пациентов. В 1 и 2 группах исследования толщина сетчатки имела тенденцию к снижению, тогда как в 3-ей группе оставалась практически неизменной.

При применении при ДМО в качестве стартовой терапии имплантата с дексаметазоном через 3 месяца признаков отека не наблюдалось в 93,1% случаев, толщина сетчатки в фовеа уменьшилась в среднем на 50,4% с частичным восстановлением фовеолярного углубления ($p < 0,05$). Через 4-5 месяцев стабильной клинической картины удалось достичь у 42 (95,4%) пациентов - средняя толщина сетчатки в фовеа составляла $198,9 \pm 17,1$ мкм, МКОЗ в среднем составляла $0,68 \pm 0,06$. В динамике через 6 месяцев стабильная острота зрения (в среднем $0,64 \pm 0,1$) сохранилась у 89,6% пациентов.

При дальнейшем наблюдении через 1 год показатели остроты зрения (в среднем $0,58 \pm 0,1$) оставались неизменными у 85,9% пациентов. Толщина сетчатки в макулярной области оставалась в пределах в среднем $205,1 \pm 28,5$ мкм. Через 2 года после проведенного лечения острота зрения снизилась и составила в среднем $0,55 \pm 0,1$, толщина сетчатки в области макулы – $199,6 \pm 25,3$ мкм.

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-VEGF препарата. 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.

По данным ряда авторов ИВВ имплантат «Озурдекс» обеспечивает постепенное выделение дексаметазона на протяжении 6 месяцев. Максимальный терапевтический эффект от воздействия препарата, по данным литературы, наблюдается в большинстве случаев на 60-й день, и сохраняется на протяжении ещё 30 суток [18,67,154]. В нашем исследовании уже на 30-е сутки после интравитреальной имплантации препарата у большинства пациентов отмечалась тенденция к уменьшению толщины центрального отдела сетчатки. Через 2 месяца наблюдалось значительное уменьшение отека и улучшение структуры сетчатки, а также повышение остроты зрения, что соответствовало максимальному терапевтическому эффекту в течение срока наблюдения.

Известно, что глюкокортикостероидные препараты могут повышать ВГД и оказывать влияние на развитие катаракты [100,169]. В нашем исследовании у 10 (22,7%) пациентов 1-ой группы и 6 пациентов (14,2%) 3-ей группы отмечалось повышение ВГД в среднем в пределах 25 мм рт.ст. После инстилляций гипотензивных капель (дорзоламид 2%) 2 раза в день в течение двух недель ВГД стабилизировалось во всех случаях. У 5 пациентов (11,3%) 1-ой группы

наблюдали незначительное снижение прозрачности оптических сред за счет усиления помутнения в ядерных слоях хрусталика.

Таким образом, пик терапевтического эффекта во всех группах наблюдался через 3 месяца после интравитреального введения имплантата с дексаметазоном - в 90%, 92,8%, 93%, 95,4% случаев, соответственно, способствовал улучшению архитектоники ретинальных слоев, уменьшению отека сетчатки и повышению остроты зрения.

Проведенное исследование показало, что интравитреальное введение дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата с дексаметазоном уже через 1 месяц оказывает положительное влияние на все слои сетчатки у пациентов с ДМО, как ранее получавших анти-VEGF терапию, так и не получавших ее.

В результате проведенного сравнительного анализа результатов лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком выявлена сильная обратная корреляционная связь ($r=-0,88$ $p<0,05$) между изменением остроты зрения и ИОС во всех группах исследования.

Таким образом, интравитреальный имплантат с дексаметазоном может быть рекомендован при впервые выявленном диабетическом макулярном отеке, так как всего за одну инъекцию было достигнуто разрешение макулярного отека и высокие функциональные результаты, сохраняющиеся на протяжении всего периода наблюдения. Это становится особенно актуальным при отсутствии возможности у пациента получать ежемесячные инъекции анти-VEGF препарата, позволяет снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Определение индекса отека сетчатки способствует повышению эффективности диагностики макулярного отека различного генеза, объективной оценки макулярной области, контроля состояния макулы в динамике. ИОС является показателем поражения сетчатки патологическим процессом и позволяет детально оценить динамику изменений сетчатки при различной патологии и своевременно назначать интравитреальную фармакотерапию, а также определить показания для ее прекращения.

Внастоящее время особое внимание уделяется качеству жизни пациентов, а снижение остроты зрения вследствие изменения сетчатки при ДМО влияет на качество жизни человека во всех его проявлениях. Эффективно проведенное лечение оказывает воздействие на улучшение всех показателей качества жизни пациентов.

В ходе исследования было проведено анкетирование всех пациентов с ДМО до и после лечения для оценки таких показателей КЖ, как физическое и психическое благополучие, самовосприятие, микросоциальная поддержка и социальное благополучие.

Результаты анкетирования показали снижение всех изучаемых показателей КЖ у пациентов с ДМО в 2 раза до 49,3-57,1 %, что соответствует среднему уровню классификации ВОЗ. Через 1 год после комбинированной интравитреальной фармакотерапии значения КЖ по всем показателям во всех группах стали статистически значимо выше ($p < 0,05$), соответствуя критериям ВОЗ «повышенный» и «высокий» уровень. В частности, у пациентов 1-3 групп было отмечено существенное улучшение таких категорий, как уровень самовосприятия – 88,7-90,6%, микросоциальной поддержки – 82,7-89,9% и социального благополучия – 77,8-89,1%. У пациентов, получавших стартовую терапию препаратом Озурдекс, данные показатели были чуть ниже, составляя соответственно 77,5%, 78,8% и 75,7%. Показатель «физическое и психическое благополучие» стал значительно выше у пациентов 2, 3 и 4 групп, составляя соответственно 78,9%, 82,5% и 83,5%, тогда как в 1-ой группе изменился не столь значительно – 66,9%. Полученные нами результаты улучшения качества жизни пациентов после проведения интравитреальной фармакотерапии согласуются с результатами других исследователей [11, 12]. Так, в исследовании изучения качества жизни у пациентов с ДМО с нативным стекловидным телом и при авитрии до и после ИВВ Озурдекса, в группе пациентов с авитрией показатели качества жизни после проведенной интравитреальной фармакотерапии были выше, чем у пациентов с нативным стекловидным телом [7].

Проведенный анализ полученных морфофункциональных характеристик сетчатки пациентов с рефрактерным ДМО позволил разработать его клиническую классификацию. В зависимости от ответа на анти-VEGF терапию ДМО был разделен на нерефрактерный и рефрактерный, которые были выявлены в 75,5 % и 24,5% случаев соответственно. Рефрактерный ДМО был в свою очередь разделен на низкорепфрактерный (характеризующийся, отсутствием ответа после загрузочных инъекций анти- VEGF препаратов и хорошим ответом на 1 инъекцию имплантата с дексаметазоном) и высоко рефрактерный (резистентный к загрузочным инъекциям анти- VEGF терапии и к инъекции имплантата с дексаметазоном).

Характерными особенностями нерезистентного ДМО являются острота зрения $>0,4$, толщина сетчатки в макулярной области <450 мкм, наличие гиперрефлективных очажков крайне редкое - 5% случаев, отсутствие отслойки нейрорепителлия, уровень гликированного гемоглобина $<7,5$ ммоль/л, в ряде случаев наличие кист в макулярной области - 20%. Для низкоорезистентного ДМО характерны: острота зрения $<0,3$, толщина сетчатки в макулярной области >450 мкм, отслойка нейрорепителлия- 97%, уровень гликированного гемоглобина $>7,5$ ммоль/л, часто наличие гиперрефлективных очажков - 74% случаев и кист небольшого диаметра (<200 мкм) в макулярной области - 80% случаев. Отличием высокорезистентного отека является сочетание низкой остроты зрения $<0,1$, значительного утолщения сетчатки в макулярной области – более 550 мкм, наличия гиперрефлективных очажков - 98% случаев, отслойки нейрорепителлия- 99%, крупных кист диаметром >200 мкм в макулярной области - 90% при уровне гликированного гемоглобина $>8,5$ ммоль/л.

На основании полученных в ходе выполнения работы данных была выведена формула для расчета коэффициента классификации резистентности, на основании которой разработана программа для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024611634 от 17.01.2024). Предложенная программа позволяет после ввода данных пациента определять тип

отека по разработанной нами классификации, превентивно оценить резистентность к интравитреальной фармакотерапии до начала лечения, объективно определить показания для продолжения или прекращения интравитреальной фармакотерапии, проводить мониторинг состояния ткани сетчатки.

Итогом выполнения диссертационного исследования послужил предложенный на основе выявленных клинико-функциональных результатов алгоритм лечения пациентов с резистентным ДМО. Пациентам с нерефрактерным ДМО в качестве препарата выбора целесообразно назначать анти-VEGF препараты. При низкорефрактерном ДМО начинать лечение наиболее эффективно с интравитреального введения имплантата с дексаметазоном. При высокорефрактерном ДМО в качестве стартовой терапии целесообразно применять имплантат с дексаметазоном и через 2 месяца добавлять интравитреальное введение загрузочных инъекций анти-VEGF препарата. Применение предложенного алгоритма в клинической практике приводит к стойкому улучшению остроты зрения пациентов, быстрому и стабильному уменьшению отека сетчатки и снижению риска развития неоваскулярных осложнений, стабилизации достигнутых результатов.

Таким образом, 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, Афлиберцепта - 25%, Бролуцизумаба - 20,2% случаев. Выявлены характерные признаки рефрактерного ДМО: наличие отслойки нейроэпителия – 96-98% случаев, гиперрефлективных очажков – 92-96%, кист – 87-93% случаев, толщина сетчатки в макуле >450 мкм. Вышеперечисленные ОКТ-маркеры не выявлялись на ОКТ-сканах пациентов с нерефратерным ДМО.
2. Установлено, что при переключении терапии с анти-VEGF препаратов Ранибизумаб, Афлиберцепт 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 архитектоники 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 предикцию резистентности 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 клинико-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 СОКРАЩЕНИЙ

ВГД	Внутриглазное давление
ИОС	Индекс отека сетчатки
ТСЦЗ	Толщина сетчатки в центральной зоне
ДМО	Диабетический макулярный отек
ИВВ	Интравитреальное введение
ЛКС	Лазеркоагуляция сетчатки
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адеева, Т. Н. Жизненные траектории взрослых лиц с ограниченными возможностями здоровья, теория и практика исследования / Т. Н. Адеева, М. В. Тихонова, С. Л. Хазова // Петербургский психологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 25-44.
2. Каталевская, Е. А. Алгоритм сегментации визуальных признаков диабетической ретинопатии (др) и диабетического макулярного отека (дмо) на цифровых фотографиях глазного дна / Е. А. Каталевская, Д. Ю. Каталевский, М. И. Тюриков [и др.] // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 17-26.
3. Коненков, В. И. Анти- VEGF препараты в лечении диабетического макулярного отека / В. И. Коненков, В. В. Климонтов, В. В. Черных, Н. В. Тян // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 78-84.
4. Фурсова, А.Ж. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека. От теории к клинической практике / А. Ж. Фурсова, Н. В. Чубарь, М. С. Тарасов [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134, № 2. – С. 12-22.
5. Трахтенберг, Ю. А. Антиоксидантная терапия непролиферативной диабетической ретинопатии / Ю. А. Трахтенберг, А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, И. В. Воробьева // Врач. – 2006. – № 11. – С. 15-18.
6. Аржуханов, Д. Д. Морфофункциональные особенности макулярной зоны у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне лечения имплантатом дексаметазона в авитреальных глазах / Д. Д. Аржуханов, Д. В. Петрачков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 434-438.
7. Аржуханов Д.Д., Петрачков Д.В. Оценка качества жизни зрительных функций и жизни пациентов с диабетическим макулярным отеком при нативном стекловидном теле и авитрии на фоне стероидной терапии / Д.Д.Аржуханов, Д.В.Петрачков // Офтальмология. - 2023. - 20 (4). - С. 704-707

8. Астахов, Ю. С. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациентов) / Ю. С. Астахов, Ф. Е. Шадричев, А. Б. Лисочкина // Клиническая офтальмология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 85-88.

9. Астахов, Ю. С. Оптическая когерентная томография: как все начиналось и современные диагностические возможности методики / Ю. С. Астахов, С. Г. Белехова // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 60–68.

10. Балашевич, Л. И. Эффективность закрытой витрэктомии с удалением внутренней пограничной мембраны сетчатки при лечении рефрактерного диффузного диабетического макулярного отека / Л. И. Балашевич, Я. В. Байбородов, М. В. Гацу // Офтальмохирургия. – 2007. – № 4. – С. 34-38.

11. Бобыкин, Е. В. Анти- VEGF-терапия диабетического макулярного отека: актуальные подходы к ведению пациентов с высокими и низкими исходными функциональными параметрами / Е. В. Бобыкин // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 181-186.

12. Бобыкин Е.В. Анти-VEGF-терапия диабетического макулярного отека: актуальные подходы к ведению пациентов с высокими и низкими исходными функциональными параметрами / Е.В. Бобыкин // Клиническая офтальмология. 2022. - 22(3). – С.181-186.

13. Бойко, Э. В. Влияние изменений витреоретинального интерфейса на выбор тактики лечения диабетического макулярного отека / Э. В. Бойко, И. Е. Панова, С. В. Сосновский, Д. Х. Осканов // Современные технологии в офтальмологии. – 2024. – № 2. – С. 85.

14. Фурсова, А. Ж. Влияние интравитреальной терапии диабетического макулярного отека на локальную и системную продукцию цитокинов / А. Ж. Фурсова, А. С. Дербенева, О. С. Кожевникова [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 127-134.

15. Володин, П. Л. Клиническая эффективность субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека с использованием

навигационной системы (краткосрочные результаты) / П. Л. Володин, Е. В. Иванова, Е. Ю. Полякова // Современные технологии в офтальмологии. – 2021. – № 3. – С. 217-221.

16. Сорокин, Е.Л. Выяснение последовательности формирования диффузного диабетического макулярного отека при сахарном диабете 2 типа / Е. Л. Сорокин, О. В. Коленко, М. В. Пшеничных, А. А. Московченко // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 12 (148). – С. 187-190.

17. Гурко, Т. С. Методика консервативного лечения диффузного диабетического макулярного отека / Т. С. Гурко // Вестник Российских университетов. Математика. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 1488-1491.

18. Фурсова, А. Ж. Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии / А. Ж. Фурсова, А. С. Дербенева, И. М. Амир [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 124-129.

19. Куликов, А. Н. Динамика состояния витреоретинального интерфейса при антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека / А. Н. Куликов, Д. Х. Осканов, С. В. Сосновский [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 3. – С. 112-115.

20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Озурдекс. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 12.04.2020).

21. Ионкина, И. В. Патогенетические факторы формирования морфологических форм диабетического макулярного отека (обзор литературы) / И. В. Ионкина, О. М. Жеребцова, А. Г. Гринев // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 131-135.

22. Ионкина, И. В. Подходы к фармакотерапии диабетического макулярного отека (обзор литературы) / И. В. Ионкина, А. Г. Гринев, О. М. Жеребцова // Вестник аспирантуры Поволжья. – 2021. – № 1-2. – С. 117-127.

23. 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. – № 4 (4). – С. 66-69.
24. Казайкин, В. Н. Диабетическая ретинопатия: клиника, диагностика и лечение / В. Н. Казайкин. – М.: ООО «НПЦ Мединформ», 2016. – 34 с.
25. Фурсова, А. Ж. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты) / А. Ж. Фурсова, А. С. Дербенева, М. С. Тарасов [и др.] // *Российский офтальмологический журнал*. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 42-49.
26. Куликов, А. Н. Краткосрочный опыт применения Бролуцизумаба в лечении диабетического макулярного отека / А. Н. Куликов, А. Ю. Малафеева, Я. А. Калиничева [и др.] // *Вестник офтальмологии*. – 2023. – Т. 139, № 1. – С. 99-105.
27. Курышева, Н. И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Часть 2 / Н. И. Курышева // *Национальный журнал глаукома*. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 60-70.
28. Лебедева, Л.Л. Теоретические подходы и методологические проблемы изучения качества жизни в науках о человеке / Л. Л. Лебедева // *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 3-19.
29. Липатов, Д.В. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы / Д. В. Липатов, О. И. Лышканец // *Вестник офтальмологии*. – 2019. – Т. 135, № 4. – С. 128-139.
30. Бикбов, М.М. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Р. М. Зайнуллин [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 263-269.
31. Петрачков, Д.В. Нейродегенеративные биомаркеры ответа на терапию диабетического макулярного отека / Д. В. Петрачков, М. В. Будзинская, В. Г. Павлов [и др.] // *Вестник офтальмологии*. – 2020. – Т. 136, № 4-2. – С. 201-206.

32. Нероев, В.В. Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека / В. В. Нероев // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 4-7.

33. Каменских, Т. Г. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека / Т. Г. Каменских, Ю. С. Батищева, И. О. Колбенин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 383-388.

34. Охоцимская, Т. Д. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований / Т. Д. Охоцимская, О. В. Зайцева // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 103–119.

35. Петрачков, Д. В. Первичный ответ у пациентов с диабетическим макулярным отеком на антиангиогенную терапию / Д. В. Петрачков, М. В. Будзинская, В. Г. Павлов, Д. Д. Аржуханов // Точка Зрения. Восток–Запад. – 2019. – № 2. – С. 25-28.

36. Петрачков, Д. В. Роль пилинга внутренней пограничной мембраны сетчатки в лечении диабетического макулярного отека / Д. В. Петрачков, М. В. Будзинская, Д. Д. Аржуханов // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 4-2. – С. 359-366.

37. Петрова, Н. Н. IV конференция Международного общества исследования качества жизни. Улучшение качества жизни: цель здравоохранения / Н. Н. Петрова // Нефрология. – 1998. – Т. 2, № 3. – С. 145–146.

38. Исхакова, А. Г. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека / А. Г. Исхакова, А. В. Золотарев, Д. А. Виктор [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 62-69.

39. Санторо, Э. Ю. Опыт применения Афлиберцепта в лечении диабетического макулярного отека по стандартному протоколу в реальной клинической практике / Э. Ю. Санторо // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 80-85.

40. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144-159.

41. Сдобникова, С. В. Витрэктомия-метод выбора при лечении пролиферативной диабетической ретинопатии в сочетании с диффузным макулярным отеком / С. В. Сдобникова, Л. Е. Сдобникова // Точка зрения. Восток-Запад. – 2018. – № 2. – С. 35-38.

42. Сергушев, С. Г. Анти- VEGF препараты в терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком / С. Г. Сергушев, Е. Н. Хомякова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – Т. 19, №. 4. – С. 238-244.

43. Синицына, В. И. Анализ эффективности лечения диабетического макулярного отека препаратом Афлиберцепт / В. И. Синицына, Е. В. Кошкарёва // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – Т. 10, № 8. – С. 219.

44. Дога, А. В. Современные аспекты диагностики и лечения диабетического макулярного отека / А. В. Дога, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова, Д. А. Буряков // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 51-59.

45. Дога, А. В. Современные подходы к диагностике диабетического макулярного отека / А. В. Дога, П. Л. Володин, Е. В. Иванова [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 260-266.

46. Дога, А. В. Сравнительное изучение эффективности и безопасности технологии комбинированного лазерного воздействия и традиционной лазеркоагуляции при лечении диабетического макулярного отека / А. В. Дога, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова, Д. А. Буряков // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 68-74.

47. Бикбов, М. М. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения диабетического макулярного отека и эпиретинальной

мембраны / М. М. Бикбов, Р. М. Зайнуллин, Т. Р. Гильманшин, Т. А. Халимов // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № S1. – С. 33-39.

48. Дога, А. В. Технология комбинированного лазерного лечения диабетического макулярного отека. Первые результаты / А. В. Дога, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова, Д. А. Буряков // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 39-44.

49. Трофимова, С. В. Сетчатка и старение / С. В. Трофимова, В. Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. – 2002. – № 9. – С. 79-82.

50. Аржуханов Д.Д., Петрачков Д.В. Оценка качества жизни зрительных функций и жизни пациентов с диабетическим макулярным отеком при нативном стекловидном теле и авитрии на фоне стероидной терапии / Д.Д.Аржуханов, Д.В.Петрачков // Офтальмология. - 2023. - 20 (4). - С. 704-707

51. Файзрахманов, Р. Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? / Р. Р. Файзрахманов // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 4. – С. 121-127.

52. Шадричев, Ф. Е. Диабетический макулярный отек. Что может предложить современная офтальмология? / Ф. Е. Шадричев, Н. Н. Григорьева, Е. Б. Шкляров // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 88-94.

53. Шадричев, Ф. Е. Использование анти- VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека / Ф. Е. Шадричев, Е. Б. Шкляров, Н. Н. Григорьева // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 83-93.

54. Шеланкова, А. В. Современный взгляд на лечение диабетического макулярного отека / А. В. Шеланкова, М. В. Будзинская, И. В. Андреева // Офтальмохирургия. – 2022. – № 2. – С. 84-90.

55. Шишкин, М. М. Диабетический макулярный отек: современные взгляды на патогенез и выбор методов лечения / М. М. Шишкин, Н. М. Юлдашева // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 122-127.

56. Шпак, А. А. Спектральная оптическая когерентная томография высокого разрешения: атлас / А. А. Шпак. – М., 2014. – 169 с.
57. Шульпина, Н. Б. Биомикроскопия глазного яблока / Н. Б. Шульпина. – М.: Медицина, 1966. – 288 с.
58. Серпик, В. Г. Экономические аспекты лечения диабетического макулярного отека на региональном уровне в Российской Федерации / В. Г. Серпик, Д. Г. Арсютлов, Е. Г. Гулидова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, № 6. – С. 138-148.
59. Липатов, Д. В. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) / Д. В. Липатов, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 230-240.
60. Яблоков, М. М. Вариант лечения диабетического макулярного отека, сочетанного с анти- VEGF-терапией / М. М. Яблоков, П. Б. Величко // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 4. – С. 270-272.
61. He, Y. A meta-analysis of the effects dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema / Y. He, X. J. Ren, B. J. Hu [et al.] // BMC Ophthalmol. – 2018. – Vol. 18. – P. 121.
62. Callanan, D. G. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema / D. G. Callanan, A. Loewenstein, S. S. Patel [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255, № 3. – P. 463-473.
63. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema / Diabetic Retinopathy Clinical Research Network // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, № 9. – P. 1447-1449.e1-10.
64. Khattab, A. M. Aflibercept with adjuvant micropulsed yellow laser versus aflibercept monotherapy in diabetic macular edema / A. M. Khattab, S. M. Hagra, A.

Abdelhamid [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2019. – Vol. 257, № 7. – P. 1373-1380.

65. Wells, J. A. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial / J. A. Wells, A. R. Glassman, A. R. Ayala [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, № 6. – P. 1351-1359.

66. Wells, J. A. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema / J. A. Wells, A. R. Glassman, A. R. Ayala [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1193-1203.

67. Wells, J. A. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-years results from a comparative effectiveness randoized clinical trial / J. A. Wells, A. R. Glassman, A. R. Ayala [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, № 6. – P. 1351-1359.

68. Nagaoka, T. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes / T. Nagaoka, N. Kitaya, R. Sugawara [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 1060–1063.

69. Kwon, J. W. Aqueous humor analyses of diabetic macular edema patients with subretinal fluid / J. W. Kwon, B. Kim, D. Jee, Y. K. Cho // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 20985.

70. Dugel, P. U. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol I study data / P. U. Dugel, J. H. Campbell, S. Kiss [et al.] // Retina. – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 88–97.

71. Bikbov, M. M. Axial length and its associations in a Russian population: the ural eye and medical study / M. M. Bikbov, G. M. Kazakbaeva, T. R. Gilmanshin [et al.] // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211186.

72. Browning, D. J. Diabetic macular edema: Evidence-based management / D. J. Browning, M. W. Stewart, C. Lee // Indian J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 66, № 12. – P. 1736-1750.

73. Cao, Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands / Y. Cao // *Sci. Signal.* – 2009. – Vol. 2, № 59. – P. re1.
74. Sohn, H. J. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema / H. J. Sohn, D. H. Han, I. T. Kim [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 686-694.
75. Xu, M. Characteristics of macular morphology and microcirculation in diabetic macular edema patients with serous retinal detachment / M. Xu, H. Xu, X. Li, F. Chen // *BMC Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 299.
76. García-Layana, A. Clinical decision-making when treating diabetic macular edema patients with dexamethasone intravitreal implants / A. García-Layana, M. S. Figueroa, L. Arias [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2018. – Vol. 240, № 2. – P. 61-72.
77. Chhablani, J. Comparison of different settings for yellow subthreshold laser treatment in diabetic macular edema / J. Chhablani, R. Alshareef, D. T. Kim [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 168.
78. Sachdev, N. Correlation between microaneurysm closure rate and reduction in macular thickness following laser photocoagulation of diabetic macular edema / N. Sachdev, V. Gupta, V. Abhiramamurthy [et al.] // *Eye (Lond.).* – 2008. – Vol. 22. – P. 975–977.
79. Development of World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group // *Psychol. Med.* – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 551-558.
80. Iglicki, M. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naïve compared with refractory eyes / M. Iglicki, C. Busch, D. Zur [et al.] // *Retina.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 44-51.
81. Bhandari, S. Dexamethasone implant for diabetic macular oedema: 1-year treatment outcomes from the fight retinal blindness! Registry / S. Bhandari, P. H. Gabrielle, V. Nguyen [et al.] // *Ophthalmol. Ther.* – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 797-810.

82. Concillado, M. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema during pregnancy / M. Concillado, H. Lund-Andersen, E. R. Mathiesen, M. Larsen // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 165. – P. 7-15.
83. Boyer, D. S. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients / D. S. Boyer, D. Faber, S. Gupta [et al.] // *Retina.* – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 915-923.
84. Callanan, D. G. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema / D. G. Callanan, S. Gupta, D. S. Boyer [et al.] // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120, № 9. – P. 1843-1851.
85. Hsieh, M. C. Diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy treated with anti-vascular endothelial growth factor under the reimbursement policy in Taiwan / M. C. Hsieh, C. Y. Cheng, K. H. Li [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 711.
86. Romero-Aroca, P. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory / P. Romero-Aroca, M. Baget-Bernaldiz, A. Pareja-Rios [et al.] // *Diabetes Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 2156273.
87. Kang, K. Diabetic macular edema with pachychoroid features / K. Kang, H. Lee, M. Jang [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 392.
88. Bhagat, N. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment / N. Bhagat, R. Grigorian, A. Tutela, N. Zarbin // *Surv. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 1-32.
89. Tomić, M. Diabetic macular edema: traditional and novel treatment / M. Tomić, R. Vrabec, T. Poljičanin [et al.] // *Acta Clin. Croat.* – 2017. – Vol. 56, № 1. – P. 124-132.
90. Tan, G. S. Diabetic macular oedema / G. S. Tan, N. Cheung, R. Simó [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 143-155.

91. Broadgate, S. Diabetic macular oedema: under-represented in the genetic analysis of diabetic retinopathy / S. Broadgate, C. Kiire, S. Halford, V. Chong // *Acta Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96. – P. 1-51.
92. Reddy, N. G. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema in people with early-onset diabetes / N. G. Reddy, R. Venkatesh, C. Jayadev [et al.] // *Clin. Diabetes.* – 2022. – Vol.40, № 2. – P. 222-232.
93. Amoaku, W. M. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group / W. M. Amoaku, F. Ghanchi, C. Bailey [et al.] // *Eye (Lond.).* – 2020. – Vol. 34, № 1. – P. 1-51.
94. Yun, J. S. Diabetic retinopathy and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus / J. S. Yun, S. Ko, J. Kim [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 262-269.
95. Mounirou, A. M. Diabetic retinopathy: an overview of treatments / B. A. M. Mounirou, N. D. Adam, A. K. H. Yakoura [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 111-118.
96. Parravano, M. Differences in cysts characteristics and related influence on the anatomical response after dexamethasone implant in diabetic macular oedema / M. Parravano, S. Fragiotta, E. Costanzo [et al.] // *Eye (Lond.).* – 2022. – Vol. 36, № 6. – P. 1329-1331.
97. Mirshahi, R. Differentiating features of OCT angiography in diabetic macular edema / R. Mirshahi, H. Riazi-Esfahani, E. Khalili Pour [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 23398.
98. Gonzalez, V. H. Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data / V. H. Gonzalez, J. Campbell, N. M. Holekamp [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 172. – P. 72-79.
99. Martínez, A. H. Early versus late switch: How long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema

patients? / A. H. Martínez, E. P. Delgado, G. Silva [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 1091-1098.

100. Martínez, A. H. Early versus late switch: How long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? / A. H. Martínez, E. P. Delgado, G. Silva [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. – 2019. – Vol. 30, № 3. – P. 112067211984825.

101. Maturi, R. K. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor vs sham treatment for prevention of vision-threatening complications of diabetic retinopathy: the protocol w randomized clinical trial / R. K. Maturi, A. R. Glassman, K. Josic [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2021. – Vol. 139, № 7. – P. 701-712.

102. Oner, V. Effect of refractive status on peripapillary retinal nerve fibre layer thickness: a study by RTVue spectral domain optical coherence tomography / V. Oner, V. Aykut, M. Tas [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 97, № 1. – P. 75-79.

103. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes / ACCORD Study Group // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 3. – P. 233-244.

104. Régnier, S. Efficacy of anti- VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis / S. Régnier, W. Malcolm, F. Allen [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e102309.

105. Everett, L. A. Laser therapy in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema / L. A. Everett, Y. M. Paulus // Curr. Diab. Rep. – 2021. – Vol. 21, № 9. – P. 35.

106. Glassman, A. R. Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (Protocol T Extension Study) / A. R. Glassman, J. A. Wells 3rd, K. Josic [et al.] // Ophthalmology. – 2020. – Vol. 127, № 9. – P. 1201-1210.

107. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at

baseline: ETDRS report No. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113. – P. 1144-1155.

108. Garretón, R. Aflibercept compared with dexamethasone in diabetic macular edema / R. Garretón, R. González // Medwave. – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. e8167.

109. Graham, R. O. Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis / R. O. Graham, G. A. Peyman // Arch. Ophthalmol. – 1974. – Vol. 92. – P. 149–154.

110. Grzybowski, A. Treatment of macular edema in vascular retinal diseases: a 2021 update / A. Grzybowski, A. Markeviciute, R. Zemaitiene // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. 5300.

111. Schmidt-Erfurth, U. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / U. Schmidt-Erfurth, J. Garcia-Arumi, F. Bandello [et al.] // Ophthalmologica. – 2017. – Vol. 237, № 4. – P. 185-222.

112. Hussain, R. M. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti- VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy / R. M. Hussain, T. A. Ciulla // Expert Opin. Biol. Ther. – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 365-374.

113. Couturier, A. Hyperreflective cystoid spaces in diabetic macular oedema: prevalence and clinical implications / A. Couturier, V. Mane, C. A. Lavia, R. Tadayoni // Br. J. Ophthalmol. – 2022. – Vol. 106, № 4. – P. 540-546.

114. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. – 9th ed. – 2019. – Режим доступа:
https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf (Датаобращения: 12.01.2025).

115. Rinaldi, M. ILM peeling in nontractional diabetic macular edema: review and metanalysis / M. Rinaldi, R. dell'Omo, F. Morescalchi [et al.] // Int. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 2709-2714.

116. Sharma, S. Influence of glycaemic control on macular thickness in diabetic retinopathy / S. Sharma, P. Karki, S. N. Joshi, S. Parajuli // *Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. e00308.
117. Ziemssen, F. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID DME and VISTA DME data / F. Ziemssen, P. G. Schlottman, J. I. Lim [et al.] // *Int. J. Retina Vitreous.* – 2016. – Vol. 2. – P. 16.
118. Muftuoglu, I. K. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema / I. K. Muftuoglu, N. Mendoza, R. Gaber [et al.] // *Retina.* – 2017. – Vol. 37, № 11. – P. 2015-2024.
119. Venkatesh, R. Intracystic hyperreflective material in centre-involving diabetic macular oedema / R. Venkatesh, S. Sangai, N. G. Reddy [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 259, № 9. – P. 2533-2544.
120. Korobelnik, J. F. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema / J. F. Korobelnik, D. V. Do, U. Schmidt-Erfurth [et al.] // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121. – P. 2247-2254.
121. Brown, D. M. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies / D. M. Brown, U. Schmidt-Erfurth, D. V. Do [et al.] // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122. – P. 2044-2052.
122. Lukic, M. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema in real-world: 36-month visual acuity and anatomical outcomes / M. Lukic, G. Williams, Z. Shalchi [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 1201-1207.
123. Castro-Navarro, V. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema / V. Castro-Navarro, E. Cervera-Taulet, C. Navarro-Palop [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 15.
124. Aljundi, W. Intravitreal injection for diabetic macular edema as adjunctive therapy for proliferative diabetic retinopathy: a retrospective study / W. Aljundi, S. Suffo, C. Munteanu [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 16. – P. 135-143.

125. Tamura, H. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina / H. Tamura, K. Miyamoto, J. Kiryu [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1440—1444.
126. Ehlers, J. P. Intravitreal pharmacotherapies for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology / J. P. Ehlers, S. Yeh, M. G. Maguire [et al.] // *Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 129, № 1. – P. 88-99.
127. Elman, M. J. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results / M. J. Elman, A. Ayala, N. M. Bressler [et al.] // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – P. 375-381.
128. Ixcamey, M. Diabetic macular edema / M. Ixcamey, C. Palma // *Dis. Mon.* – 2021. – Vol. 67, № 5. – P. 101138.
129. Jampol, L. M. Classifications of diabetic macular edema / L. M. Jampol // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 6-7.
130. Jonas, J. B. Diabetic macular edema / J. B. Jonas // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 377-378.
131. Kodjikian, L. International pharmacological management of diabetic macular edema in real-life observational studies / L. Kodjikian // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 8. – P. 8289253.
132. Krick, T. W. Recent clinically relevant highlights from the diabetic retinopathy clinicalresearch network / T. W. Krick, N. M. Bressler // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 199–205.
133. Kuroiwa, D. A. K. New insights in resistant diabetic macular edema / D. A. K. Kuroiwa, F. K. Malerbi, C. V. S. Regatieri // *Ophthalmologica*. – 2021. – Vol. 244, № 6. – P. 485-494.
134. Kwan, C. C. Imaging and biomarkers in diabetic macular edema and diabetic retinopathy / C. C. Kwan, A. A. Fawzi // *Curr. Diab. Rep.* – 2019. – Vol. 19, № 10. – P. 95.

135. Luttrull, J. K. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review / J. K. Luttrull, G. Dorin // *Curr. Diabetes Rev.* – 2012. – Vol. 8. – P. 274-284.
136. Machemer, R. Proliferative vitreoretinopathy (PVR): a personal account of its pathogenesis and treatment. Proctor lecture / R. Machemer // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1988. – Vol. 29. – P. 1771–1783.
137. Mirshahi, R. Macular microvascular changes after intravitreal bevacizumab injection in diabetic macular edema / R. Mirshahi, K. G. Falavarjani, S. Molaei [et al.] // *Can. J. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 56, № 1. – P. 57-65.
138. Marco, A. Zorbin anti- VEGF agents and the risk of arteriothrombotic events / A. Marco // *Asia Pac. J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 1. – P. 63-67.
139. Daruich, A. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface / A. Matet, A. Moulin [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2018. – Vol. 63. – P. 20-68.
140. Michelson, G. Diabetic macular edema in diabetological practices / G. Michelson, T. Forst // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2020. – Bd. 237, № 11. – S. 1320-1325.
141. Yamada, Y. Microaneurysm density in residual oedema after anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular oedema / Y. Yamada, Y. Takamura, M. Morioka [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 99, № 6. – P. e876-e883.
142. Santos, A. R. Microperimetry and mfERG as functional measurements in diabetic macular oedema undergoing intravitreal ranibizumab treatment / A. R. Santos, M. Raimundo, D. Alves [et al.] // *Eye (Lond.)*. – 2021. – Vol. 35, № 5. – P. 1384-1392.
143. Mohamed, Q. Management of diabetic retinopathy: a systematic review / Q. Mohamed, M. C. Gillies, T. Y. Wong // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298, № 8. – P. 902-916.
144. Iglicki, M. Next-generation anti- VEGF agents for diabetic macular oedema / M. Iglicki, D. P. González, A. Loewenstein, D. Zur // *Eye (Lond.)*. – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 273-277.

145. Nissen, T. Biologic therapy and treatment options in diabetic retinopathy with diabetic macular edema / T. Nissen, H. Vorum, K. Aasbjerg // *Curr. Drug Saf.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 17-31.

146. Noma, H. Involvement of cytokines in the pathogenesis of diabetic macular edema / H. Noma, K. Yasuda, M. Shimura // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 3427.

147. Bunch, K. L. Novel therapeutics for diabetic retinopathy and diabetic macular edema: a pathophysiologic perspective / K. L. Bunch, A. A. Abdelrahman, R. B. Caldwell, R. W. Caldwell // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 831616.

148. Zur, D. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant / D. Zur, M. Iglicki, C. Busch [et al.] // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125, № 2. – P. 267-275.

149. Bandello, F. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy / F. Bandello, R. Lattanzio, I. Zucchiatti, C. Del Turco // *Acta Diabetol.* – 2013. – Vol. 50. – P. 120.

150. Pesonen, M. Cost-effectiveness of dexamethasone and triamcinolone for the treatment of diabetic macular oedema in Finland: A Markov-model / M. Pesonen, E. Kankaanpää, P. Vottonen // *Acta Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 99, № 7. – P. e1146-e1153.

151. Chang-Lin, J. E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant / J. E. Chang-Lin, M. Attar, A. A. Acheampong [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 80-86.

152. Miyamoto, N. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab retinopathy / N. Miyamoto, Y. de Kozak, J. Jeanny [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – P. 461-470.

153. Porta, M. Intravitreal anti- VEGF agents and cardiovascular risk / M. Porta, E. Striglia // *Intern. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. 199-210.

154. Pacella, E. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema / E. Pacella, A. R. Vestri, R. Muscella [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 7. – P. 1423-1428.

155. Figueira, J. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema / J. Figueira, J. Khan, S. Nunes [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 93, № 10. – P. 1341-1344.

156. Sanjiv, N. Race and ethnic representation among clinical trials for diabetic retinopathy and diabetic macular edema within the United States: A review / N. Sanjiv, P. Osathanugrah, M. Harrell [et al.] // J. Natl. Med. Assoc. – 2022. – Vol. 114, № 2. – P. 123-140.

157. Lavinsky, D. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema / D. Lavinsky, J. A. Cardillo, L. A. Melo Jr. [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52, № 7. – P. 4314-4323.

158. Haller, J. A. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema / J. A. Haller, B. D. Kuppermann, M. S. Blumenkranz [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 128, № 3. – P. 289-296.

159. Rangasamy, S. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets / S. Rangasamy, P. G. McGuire, A. Das // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 52-59.

160. Antoszyk, A. N. Ranibizumab in diabetic retinopathy with or without diabetic macular edema / A. N. Antoszyk, K. W. Tarnowski, K. Basu [et al.] // Ophthalmol. Retina. – 2020. – Vol. 4, № 10. – P. 1034-1036.

161. Krzystolik, M. G. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema / M. G. Krzystolik, S. F. Strauber, L. P. Aiello [et al.] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 8. – P. 1520-1525.

162. Framme, C. Retinal laser treatment-avoiding mistakes / C. Framme, H. Hoerauf, J. Wachtlin [et al.] // *Ophthalmologe*. – 2020. – Vol. 117, № 2. – P. 169-188.
163. Yoshida, S. Review of clinical studies and recommendation for a therapeutic flow chart for diabetic macular edema / S. Yoshida, T. Murakami, M. Nozaki [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2021. – Bd. 259, № 4. – S. 815-836.
164. Chung, Y. R. Role of inflammation in classification of diabetic macular edema by optical coherence tomography / Y. R. Chung, Y. H. Kim, S. J. Ha [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 8164250.
165. Rotsos, T. G. Cystoid macular edema / T. G. Rotsos, M. M. Moschos // *Clin. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 919-930.
166. AlQahtani, A. S. Saudi Arabia Guidelines for diabetic macular edema: A consensus of the Saudi Retina Group / A. S. AlQahtani, M. A. Hazzazi, S. A. Waheeb [et al.] // *Saudi Med. J.* – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 131-145.
167. Sen, S. Indicators of visual prognosis in diabetic macular oedema / S. Sen, K. Ramasamy, S. Sivaprasad // *J. Pers. Med.* – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. 449.
168. Özata Gündoğdu, K. Serum inflammatory marker levels in serous macular detachment secondary to diabetic macular edema / K. Özata Gündoğdu, E. Doğan, E. Çelik, G. Alagöz // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 32, № 6. – P. 3637-3643.
169. Busch, C. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti- VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema / C. Busch, D. Zur, S. Fraser-Bell [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2018. – Vol. 55. – P. 789–796.
170. Vujosevic, S. Single retinal layer changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema / S. Vujosevic, L. Frizziero, F. Martini [et al.] // *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina*. – 2018. – Vol. 49, № 11. – P. e218-e225.
171. Donati, M. C. Subthreshold yellow micropulse laser for treatment of diabetic macular edema: Comparison between fixed and variable treatment regimen / M. C. Donati, V. Murro, D. P. Mucciolo [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 1254-1260.

172. Suciu, C. I. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema / C. I. Suciu, V. I. Suciu, S. D. Nicoara // J. Diabetes Res. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6655021.

173. Avery, R. L. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab / R. L. Avery, A. A. Castellarin, N. C. Steinle [et al.] // Retina. – 2017. – Vol. 37, № 10. – P. 1847-1858.

174. Tan, C. S. Calculating the predicted retinal thickness from spectral domain and time domain optical coherence tomography - comparison of different methods / C. S. Tan, K. Z. Li, T. H. Lim // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 252. – P. 1491-1499.

175. Oh, J. H. The change of macular thickness following single-session pattern scan laser panretinal photocoagulation for diabetic / J. H. Oh, S. W. Kim, S. S. Kwon [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 253, № 1. – P. 57-63.

176. Antoszyk, A. N. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental preretinal neovascularization / A. N. Antoszyk, J. L. Gottlieb, R. Machemer, D. L. Hatchell // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1993. – Bd. 231. – S. 34-40.

177. Lang, G. E. The RELATION study: efficacy and safety of ranibizumab combined with laser photocoagulation treatment versus laser monotherapy in NPDR and PDR patients with diabetic macular oedema / G. E. Lang, S. Liakopoulos, J. Vögeler [et al.] // Acta Ophthalmol. – 2018. – Vol. 96, № 3. – P. e377-e385.

178. Mitchell, P. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema / P. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth [et al.] // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 4. – P. 615-625.

179. Boyer, D. S. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema / D. S. Boyer, Y. H. Yoon, R. Belfort Jr [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121, № 10. – P. 1904–1914.

180. Cox, L. Treatment of chronic diabetic macular oedema with intravitreal fluocinolone acetonide implant; real-life analysis of outcomes during overall treatment period / L. Cox, Y. Li, M. Fotuhi [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 32, № 6. – P. 3629-3636.

181. Kim, E. J. Treatment of diabetic macular edema / E. J. Kim, W. V. Lin, S. M. Rodriguez [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2019. – Vol. 19, № 9. – P. 68.

182. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology.* – 1987. – Vol. 94, № 7. – P. 761-774.

183. Lin, K. Y. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy / K. Y. Lin, W. H. Hsieh, Y. B. Lin [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2021. – Vol. 12, № 8. – P. 1322-1325.

184. Mathis, T. Variation of choroidal thickness in diabetic macular edema: friend or foe / T. Mathis, C. Dot, M. Mauget-Faÿsse, L. Kodjikian // *Acta Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 99, № 2. – P. e282-e283.

185. Wirkkala, J. Visual outcomes of observation, macular laser and anti- VEGF in diabetic macular edema in type 1 diabetes: a real-world study / J. Wirkkala, A. M. Kubin, P. Ohtonen [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 258.

186. Weinberg, T. The role of steroids in treating diabetic macular oedema in the era of anti- VEGF / T. Weinberg, A. Loewenstein // *Eye (Lond.).* – 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 1003-1005.

187. Yoo, Y. C. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer distribution by axial length / Y. C. Yoo, C. M. Lee, J. H. Park // *Optom. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 89, № 1. – P. 4-11.