

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»**

На правах рукописи

Хомякова Елена Николаевна

**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ МЕРОПРИЯТИЙ ПО
СОХРАНЕНИЮ ЗРЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

3.1.5. Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Доктор медицинских наук

И.А.Лоскутов

Москва- 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (обзор литературы)	13
1.1 Патофизиологическая взаимосвязь беременности и прогрессирования диабетической ретинопатии	13
1.1.1 Особенности транспорта глюкозы у беременных.....	13
1.1.2 Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у беременных.....	14
1.1.3 Медико-социальная значимость заболеваний микрососудистыми ретинальными расстройствами у беременных с СД.....	23
1.2 Основные аспекты скрининга диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом.....	26
1.2.1 Классификации диабетической ретинопатии.....	26
1.2.2 Мультиmodalный подход в скрининге прогрессирования диабетической ретинопатии.....	30
1.2.3 Основные методы скрининга, используемые при мультиmodalном подходе.....	31
1.2.4 Дополнительные методы скрининга.....	40
1.2.5 Влияние уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на скрининговое исследование.....	50
1.2.6 Основные подходы к лечению диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом	51
1.2.7 Роль биомаркеров в скрининге диагностики, прогноза прогрессирования и оценки эффективности лечения диабетической ретинопатии.....	64
1.2.8 Алгоритмы ведения беременности у пациенток с СД.....	67
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	72
2.1 Клинический профиль пациенток и дизайн исследования.....	72
2.2 Объем исследования	88
2.3 Офтальмологическое обследование.....	92
2.4 Методика проведения субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (СПИЛКС).....	99
2.5 Методика транспупиллярной YAG-лазерной гиалотомии и витреодисперсии образовавшегося гемофтальма.....	102

2.6	Методика выполнения интравитреального введения имплантата Озурдекс.....	104
2.7	Стандарты проведения лабораторной диагностики при беременности ..	104
2.8	Ведение беременности, развившейся на фоне СД.....	106
2.9	Общеклинические методы исследования.....	107
2.10	Оценка качества жизни у беременных	108
2.11	Статистические методы исследования	109
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ		110
3.1.	Частота сосудистой ретинальной патологии у беременных с СД. Влияние сопутствующей патологии на ее формирование	110
3.1.1.	Результаты изучения частоты встречаемости сосудистой ретинальной патологии у беременных с СД.....	110
3.1.2.	Результаты изучения влияния соматического статуса на частоту формирования ДР у беременных с СД.....	114
3.1.3	Анализ исследования морфометрических и морфофункциональных показателей макулы и толщины сосудистого слоя цилиарного тела у женщин с СД во время беременности и после родов	122
3.1.4.	Расчет категорий риска развития ретинопатии и макулопатии у беременных с СД.....	142
3.2	Результаты комплексной сравнительной оценки эффективности проведения ксм ПДЛНСЗБ с СД и традиционных подходов	145
3.2.1.	Разработка способа индивидуального подбора не визуализируемых лазерных аппликатов	146
3.2.2	Результаты сравнительного анализа клинико-функциональной эффективности пороговой «желтой» лазерной коагуляции по методике решетки (ETDRS) и субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (СПИЛКС) в лечении диабетического макулярного отека у беременных с СД.....	151
3.2.3	Результаты сравнительного анализа клинико-функциональной эффективности препарата пролонгированного действия имплантата Озурдекс и комбинации интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании немедленной (через 2 недели) СПИЛКС у беременных с СД в лечении ДМО.....	170
3.2.4	Результаты сравнительной оценки модифицированной YAG-лазерной гиалотомии и витреодисперсии гемофтальма и традиционно проведенной YAG-лазерной гиалотомии у беременных с СД.....	181

3.3	Научное обоснование и разработка комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению зрения у беременных с СД (ксм ПДЛНСЗБ с СД)	211
3.3.1.	Концептуальная схема традиционного офтальмологического мониторинга беременных с СД	211
3.3.2.	Предложенная ксм ПДЛНСЗБ с СД	214
3.4	Комплексная сравнительная оценка (клинической и субъективной эффективности) разработанной ксм ПДЛНСЗБ и традиционной системы мероприятий по сохранению зрительных функций у беременных с СД.....	223
3.4.1	Общие закономерности разработанной комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению состояния зрения у беременных с СД.....	227
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		233
ВЫВОДЫ.....		253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		256
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		260
ПРИЛОЖЕНИЕ		289

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Неуклонное возрастание в мире заболеваемости сахарным диабетом (СД), повышение качества оказания специализированной помощи приводит к существенному увеличению числа женщин репродуктивного возраста среди данной категории пациентов. Согласно сведениям Международной Федерации по диабету («International Diabetes Federation») в 2019 году 16,2% детей от общей рождаемости родились от матерей с гипергликемией, при этом в 86,4% случаев гипергликемия была вызвана гестационным СД, в 7,4% – впервые выявленным СД и в 6,2% СД, диагностированным до наступления беременности [174].

Практическая важность первичной диагностики и лечения СД у беременных определяется высокой вероятностью дальнейшего (как во время, так и после беременности) прогрессирования заболевания, нередко в активной форме [96,114]. При этом в связи с повышением клинической эффективности лечения СД отмечается увеличение продолжительности жизни пациентов, что, соответственно, повышает вероятность возникновения тяжелых форм диабетической ретинопатии (пролиферативной диабетической ретинопатии, ПДР), являющейся одной из основных причин слепоты и слабовидения в трудоспособном возрасте [168,197]. По данным зарубежной литературы общая распространенность диабетической ретинопатии (ДР) и ПДР у пациентов с СД составляет до 34,6% и до 12,0% соответственно, при этом 25% случаев потери зрения, связанных с ДР, обусловлены осложнениями ПДР [132, 224, 250]. В Российской Федерации в структуре заболеваемости глазными болезнями частота распространения ДР у лиц трудоспособного возраста составляет 3,3% [49].

В этой связи особенно важно подчеркнуть, что частота возникновения ДР в первом триместре достигает 52,3% от общего числа пациенток с СД, в постнатальной фазе возрастает до 57,8%, вероятность развития ПДР составляет в первом триместре 6,1%, в периоде после родов – 8,2% [158]. При этом частота возникновения диабетического макулярного отека (ДМО) во время беременности

варьирует в диапазоне от 5 до 25% и 4-12% у пациенток с СД 1-го и 2-го типов соответственно с учетом билатерального профиля поражения у 33-80% обследованных [127,189]. Возникающие нарушения состояния зрения приводят к существенному ухудшению «качества жизни» пациентки и сопровождаются трудностями ведения домашнего хозяйства и снижением производительности труда вплоть до досрочного прекращения профессиональной деятельности [71,256].

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует, что предлагаемые официальные федеральные клинические рекомендации по оказанию специализированной медицинской помощи больным с СД [74] рассматривают беременных в качестве отдельного контингента пациентов, однако далеко не в полном объеме учитывают ряд существенных особенностей, связанных с патогенезом заболевания, основными факторами прогрессирования ПДР во время беременности, а также ограничениями (вплоть до противопоказаний вследствие выраженного тератогенного эффекта) к проведению ряда диагностических и лечебных мероприятий [7,8,201,159,233]. Изложенные положения определяют актуальность рассмотрения проблемы сохранения зрения у беременных как в концептуальном плане, так и по отдельным частным направлениям.

Цель работы

Научное обоснование, разработка и оценка клинической эффективности комплексной, этапной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности, обеспечивающих сохранение зрения у беременных с СД.

Основные задачи работы:

1. Исследовать (на основе ретроспективного анализа) частоту и основные факторы риска (первичная/повторная беременность, репродуктивный возраст, уровень HbA1c и др.) возникновения ДР у беременных с СД.
2. Определить (на основе комплексного анализа по данным ОКТ, ОКТ-ангиографии и цифровой фотосъёмки глазного дна) комплекс структурно-

функциональных и гемодинамических показателей сетчатки и хориоидеи, обеспечивающих достоверную оценку (во время беременности) и прогнозирование (через 6 и 12 месяцев после родов) риска развития ретинопатии и макулопатии у беременных с СД.

3. Разработать методику субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (СПИЛКС) у беременных с СД, осложненным ДМО и (или) ДР, провести сравнительную оценку клинической эффективности разработанной методики по сравнению с традиционной (методика решетки «ETDRS»).

4. Провести сравнительный анализ клинико-функциональной эффективности препарата пролонгированного действия имплантата «Озурдекс» и комбинации интравитреального введения имплантата «Озурдекс» в сочетании немедленной (через 2 недели) СПИЛКС у беременных с СД в лечении клинически значимого ДМО с учетом отдаленных (12 месяцев) результатов.

5. Усовершенствовать методику воздействия лазерной гиалотомии и витреодисперсии (на основе YAG-лазера) применительно к хирургическому лечению преретинальных кровоизлияний и гемофтальма у беременных с СД, оценить клиническую эффективность и безопасность применения разработанной методики по сравнению с традиционной.

6. Разработать модифицированный алгоритм комплексной, этапной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности, обеспечивающих сохранение состояния зрения у беременных с СД.

7. Провести (на основании разработанного комплекса структурно-функциональных и гемодинамических показателей сетчатки и хориоидеи, а также «качества жизни» пациентки) сравнительную оценку клинической эффективности предлагаемой и традиционной системы мероприятий по сохранению состояния зрения у беременных с СД.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы

1. Разработана этапная (скрининговое обследование, временной мониторинг зрительных функций с учетом начала терапии) комплексная система мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности, обеспечивающая (по сравнению с традиционным подходом) существенно более высокую вероятность сохранения зрения у беременных с сахарным диабетом, что подтверждается динамикой структурно-функциональных и гемодинамических показателей сетчатки и хориоидеи, а также «качества жизни» пациентки.
2. Разработаны теоретические положения (диагностические предикторы возникновения/развития диабетической ретинопатии и диабетической макулопатии, разработка и клиническая апробация методик субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции, интравитреального введения имплантата дексаметазона, применение YAG-лазера при преретинальных кровоизлияниях и гемофтальме), совокупность которых обеспечивает эффективное решение задачи, имеющей важное социально-экономическое значение - сохранение состояния зрения у беременных с сахарным диабетом.
3. Ведущими прогностическими параметрами риска ретинопатии и макулопатии у беременных с сахарным диабетом являются демографические (количество беременностей в анамнезе), биохимические (уровень гликированного гемоглобина во всех триместрах беременности), общеклинические (тип сахарного диабета, наличие нефропатии), а также офтальмо-гемодинамические (индекс циркулярности, толщина сосудистого слоя цилиарного тела, периметр фовеолярной аваскулярной зоны, плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении) группы показателей.
4. Применение у беременных с сахарным диабетом комбинированного лечения диабетической ретинопатии в сочетании с диабетическим макулярным отеком на основе интравитреального введения имплантата дексаметазона с последующей индивидуально подобранной лазерной коагуляцией обеспечивает существенное повышение безопасности проведения процедуры вследствие снижения

нежелательных побочных эффектов, вызванных термомеханическим механизмом поглощения тепловой энергии.

Научная новизна работы

Впервые в офтальмологической практике научно обоснована и разработана комплексная система мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности (ксм ПДЛНСЗБ с СД), обеспечивающая сохранение зрения у беременных с СД.

Установлено, что разработанная ксмПДЛНСЗБ с СД, обеспечивает (по сравнению с традиционной) существенно более высокий уровень клинической эффективности, что подтверждается (после проведения комплекса лечебных мероприятий) выраженным повышением максимально скорректированной остроты зрения вдаль (МКОЗ, на 0,15; 0,2; 0,18 отн.ед. ($p < 0,001$) при наличии ПДР, ДМО и преретинального кровоизлияния соответственно); снижением (в среднем, на 6,0%, $p < 0,01$) частоты формирования сосудистых осложнений, а также увеличением (на 12,0%, $p < 0,01$) вероятности родоразрешения естественным путем.

Выявлено, что разработанная ксмПДЛНСЗБ с СД, обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) более высокий уровень диагностической эффективности, что подтверждается существенным повышением (на 2,5% -14,6%, $p < 0,001$) вероятности первичной диагностики наиболее характерных осложнений СД у беременных.

Установлено, что разработанная ксмПДЛНСЗБ с СД обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) более высокий уровень безопасности, что подтверждается более высоким индексом светочувствительности при проведении СПИЛКС при ДМО (MD на 30,4%, $p < 0,001$; PSD на 36,2 % $p < 0,001$), снижением развития ЭРФ (на 44%, $p < 0,01$) после гиалотомии и витреодисперсии гемофтальма, сохранением индексов светочувствительности MD (выше на 0,44dB, $p < 0,001$) и замедлением развития локальных дефектов PSD (на 0,32dB, $p < 0,001$).

Определен более высокий уровень «качества жизни» пациенток (по опросникам «VFQ-25» - на 4,4%, $p < 0,001$ и «КЖ-20» - на 7,6%, $p < 0,001$) после

проведения комплекса лечебно-диагностических мероприятий по ксмПДЛНСЗБ с СД по сравнению с традиционным подходом.

Разработаны с доказанной клинической эффективностью методики прогнозирования риска прогрессии диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом (патент на изобретение РФ 2809639С1, 14.12.2023), субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (патент на изобретение РФ 2611887С1, 01.03.2017), интравитреального введения имплантата дексаметазона (патент на изобретение РФ 2814772С1, 04.03.2024), применение YAG-лазера при преретинальных кровоизлияниях и гемофтальме (патент на изобретение РФ 2495653С1, 20.10.2013).

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании основных механизмов положительного воздействия ксмПДЛНСЗБ с СД, обеспечивающих сохранение зрения у беременных с СД.

Практическая значимость работы заключается в разработке профилактических, диагностических и лечебных рекомендаций по практическому применению ксмПДЛНСЗБ с СД.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный подход к оценке результатов, основанный на применении клинико-функциональных, диагностических, анатомо-топографических и субъективных показателей зрительной системы.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (546 женщин, 1092 глаза из них 474 беременных, 948 глаз с СД), а также применения современных методов статистической обработки.

Внедрение работы

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационных циклов, программу ординатура и аспирантура кафедры

офтальмологии и оптометрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, внедрены в работу отделений офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ГБУЗ МО «Жуковская ОКБ», ГБУЗ МО «Люберецкая областная больница», ГБУЗ МО «Пушкинская клиническая больница им. проф. Розанова В.Н.», ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница».

Апробация и публикация материалов исследования

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: 29-м, Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2023г.); Межрегиональном научно-практическом конгрессе «Новые технологии в лечении сахарного диабета» (Москва, 2023г.); Юбилейной конференции с международным участием «Век обучения в МОНИКИ» (Москва, 2023г.); научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии. 80 лет Офтальмологической службы» (Москва, 2022г.); Московском областном обществе офтальмологов (Москва, 2019,2020,2021,2023г.); научно-практической конференции с международным участием «XIII Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2020г.); VII Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи с международным участием (Москва, 2019г.); конференции «16th EURETINA Congress» (Virtual, 2016г.).

Диссертация апробирована на совместном заседании секции «Хирургия» Учёного совета, отделения офтальмологии и кафедры офтальмологии и оптометрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (17 апреля 2024 г.)

Материалы диссертации представлены в 33-х научных работах, в том числе одной монографии и 22-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах, получено 6 патентов РФ на изобретение: (RU 2452443 C1 от 10.06.2012. Заявка № 2010153782/14 от 28.12.2010; RU 2495653 C1 от 20.10.2013. Заявка № 2012128088/14 от 05.07.2012; RU 2626916 C1 от 02.08.2017. Заявка № 2016142329 от 27.10.2016; RU 2611887 C1 от 01.03.2017.

Заявка № 2015155898 от 25.12.2015; RU №2809639 от 14.12.2023. Заявка № 2023124039 от 18.09.2023; RU №2814772 С1 от 04.03.2024. Заявка №2023124042 от 18.09.2023).

Структура диссертации

Диссертация изложена на 299 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части (главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 59 рисунками. Список литературы содержит 277 источников, из которых 87 – отечественных авторов и 190 – иностранных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (обзор литературы)

1.1 Патофизиологическая взаимосвязь беременности и прогрессирования диабетической ретинопатии

1.1.1 Особенности транспорта глюкозы у беременных

Беременность – физиологическое состояние организма женщины, характеризующееся определенными закономерными изменениями в эндокринной системе, инициированными имплантацией бластоцисты в эндометрий и обеспечивающими последующее развитие плода. Наступление беременности сопровождается двумя основными изменениями в углеводном обмене [90].

Во-первых, это формирование непрерывного транспорта глюкозы к развивающемуся плоду от плаценты. Передача молекул глюкозы осуществляется с помощью белков - переносчиков глюкозы (Glut), преимущественно Glut-1 и Glut-3 [86]. Интенсивность передачи молекул глюкозы зависит от разницы ее концентраций между кровотоками матери и плода с ее последующим нарастанием, что приводит к более резкому снижению уровня сахара в крови для матери. Соответственно, у беременных женщин уровень глюкозы падает быстрее, чем у небеременных [18].

Во-вторых, со II триместра беременности развивается такое явление, как снижение чувствительности тканей к инсулину, или инсулинорезистентность. При этом инсулинорезистентность во время беременности отражается и на углеводном, и на жировом обмене. Рецепторы поперечно-полосатой мускулатуры и жировой ткани становятся все менее восприимчивыми к стимуляции инсулина, направленной на утилизацию глюкозы. Дополнительно в печени снижается синтез гликогена, активируется гликогенолиз и глюконеогенез. Таким образом, нормальная беременность характеризуется крайней физиологической

инсулинорезистентностью [15]. Что касается метаболизма липидов, возникает резистентность тканей к ингибирующему влиянию инсулина на липолиз и окисление жирных кислот [90].

У пациенток, генетически предрасположенных к сахарному диабету 2 типа, эти два фактора могут привести к развитию нарушения толерантности к глюкозе и/или формированию гестационного сахарного диабета [22].

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов [60], в том числе микроциркуляторного русла.

Среди развивающихся осложнений беременности при СД ведущая роль принадлежит микроциркуляторным нарушениям, накладывающимся на процесс спазмирования периферических сосудов, априори имеющий место у беременных. Вследствие нарастания гипоксии происходит локальное повреждение сосудистого эндотелия в различных органах, в том числе и в глазном дне, и нарушению гемостаза. Происходит активация перекисного окисления липидов и фосфолипазы, что стимулирует образование свободных радикалов с повреждением клеточных мембран. Нарушения структуры и функции клеточных мембран усугубляются на фоне гиперлипидемии, возникающей на фоне инсулинорезистентности. Весь этот комплекс патологических процессов, формирующих «порочный круг», приводит к нарастанию тяжести микроциркуляторных и гипоксических нарушений, которые, в свою очередь, провоцируют развитие диабетических осложнений у беременных, в том числе развитие или усугубление диабетической ретинопатии (ДР) [60].

1.1.2 Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у беременных

ДР является микроангиопатией, формирующейся в результате длительного токсического прямого и опосредованного воздействия колебаний уровня глюкозы в крови на сосуды сетчатки. В офтальмологической диагностике и терапии данного заболевания у беременных пациенток, врач, с одной стороны, сталкивается с

невозможностью полной ликвидации последствий, развивающейся ДР, а с другой, может обнаружить дебют заболевания и, располагая имеющимися возможностями, объективно оценить стадию ДР, спрогнозировать ее течение, а также оценить эффективность терапии.

Сочетание таких факторов, как сама беременность вкупе с изменениями ретинального кровотока, скорость нормализации уровня сахара в крови, отсутствие должного гликемического контроля как до, так и во время беременности, степень выраженности ДР до беременности, диабетический стаж, наличие гипертензии, диабетической нейропатии, преэклампсии зачастую неизбежно приводит к ухудшению течения ДР.

Состояние беременности сопряжено с важнейшей потребностью быстрого снижения уровня глюкозы в организме в целом, что неизбежно провоцирует прогрессирование ДР. По данным The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), беременность увеличивает риск ухудшения состояния глазного дна в 1,63 раза по сравнению с состоянием сетчатки до беременности и в 2,48 раза по сравнению с аналогичными показателями у небеременных женщин [90,103].

Точный механизм, лежащий в основе прогрессирования ретинопатии во время беременности, до сих пор остается неясным. Было предложено несколько механизмов этой прогрессии [48].

Рядом авторов отмечено, что прогрессирование ДР находится в прямой взаимосвязи со степенью компенсации углеводного обмена до беременности и в первый ее триместр, а также со скоростью нормализации уровня глюкозы у данной конкретной пациентки [10]. Также Mallika PS и соавт. были выявлены три немаловажных фактора прогрессии ДР во время беременности, такие как дебют заболевания СД, степень тяжести ретинопатии до зачатия и тщательность метаболического контроля [122].

Так, первая корреляция, на которую обращают внимание авторы, чем раньше было выявлено начало заболевания СД, чем дольше продолжительность заболевания до наступления беременности, тем выше риск прогрессирования ДР.

Прогрессирование ДР было более выраженным у пациенток с ранним началом заболевания (14 ± 8 лет), чем у пациенток с поздним началом заболевания (19 ± 8 лет). Также риск прогрессирования ДР существенно возрастает, если длительность течения СД составляет более 15 лет; чем дольше продолжительность диабета, тем выше вероятность развития микрососудистых осложнений, поэтому у этих пациенток, скорее всего, будет тяжелая степень ДР до беременности.

Собственно, вторым важным фактором риска прогрессирования ДР во время беременности является степень ретинопатии до ее наступления. Первый и второй факторы, безусловно, взаимосвязаны между собой. Прогрессирование ДР было более выраженным у женщин со средней и тяжелой степенью ретинопатии по сравнению с женщинами с легкой ретинопатией или ее отсутствием на момент зачатия. В исследовании диабета на ранних сроках беременности (DIER) 54,8% женщин с непролиферативной ретинопатией средней и тяжелой степени продемонстрировали прогрессирование заболевания, против 21,1% пациенток с легкой ретинопатией [196].

Третий фактор непосредственно связан с прогрессированием ДР у пациенток как в отсутствие беременности, так и при ее наличии. Этим фактором является отсутствие должного гликемического/метаболического контроля за течением СД. У пациенток с более высоким уровнем гликированного гемоглобина (7,5%) до зачатия чаще наблюдается прогрессирование заболевания. Было обнаружено, что интенсивная антигликемическая терапия во время беременности с целью уменьшения осложнений у плода и матери увеличивает риск прогрессирования ДР. В исследовании DIER [196] было четко показано, что женщины с наибольшим снижением гликированного гемоглобина в первом триместре подвергались повышенному риску прогрессирования ДР. Ретинопатия представляет собой микроангиопатию и связана с сужением сосудов микроциркуляторного русла. Интенсивная терапия приводит к уменьшению объема плазмы, что приводит к закупорке мелких сосудов сетчатки, которые ранее были спазмированными, но все-таки частично функциональными [274]. Кроме того, внезапное усиление

мониторинга гликемии вызывает снижение ретинального кровотока, что приводит к гипоксии и ухудшению течения ДР. [136,102]. Интенсивная антигликемическая терапия связана с улучшением перинатального исхода, однако это может усилить прогрессирование ДР. Таким образом, чтобы добиться лучшего перинатального исхода без ущерба для потери зрения из-за ДР, лучше добиться постепенного хорошего метаболического контроля до наступления беременности, а не внезапного тщательного контроля во время уже наступившей беременности.

Так, известно, что инсулинотерапия, назначаемая как при первом, так и при втором типе СД во время беременности, в попытках экстренно скомпенсировать диабет, вынужденно сопровождается периодической гипогликемией, что приводит к эпизодам транзиторной ретинопатии, ухудшающим и без того нестабильное состояние ретинального кровотока [61]. Вышесказанное является дополнительным аргументом в пользу строгой компенсации СД до наступления беременности.

Феномен транзиторной ретинопатии развивается у пациенток с ранее выраженной декомпенсацией СД после усиления терапии инсулином при СД 1 типа, а также при неизбежном переводе беременных пациенток с СД 2 типа на инсулин. Чем интенсивнее лечащий врач и пациентка стремятся скомпенсировать диабет, тем больше вероятность эпизодов резких скачков уровня глюкозы, и, соответственно, развития ухудшения состояния сетчатки во время беременности. Если схематически рассмотреть влияние изменения уровня глюкозы в крови беременной пациентки на инсулинотерапии на ретинальный кровоток, то при гипергликемии происходит значительное его усиление, а при последующей резкой гипогликемии наступает обратная картина. Предшествующий декомпенсированный диабет приводит к развитию структурных изменений сосудов сетчатки, а эпизоды транзиторной ретинопатии усугубляют ее ишемизацию [45].

Гормональные изменения, изменения в системной сосудистой сети и механизмах ауторегуляции сетчатки могут быть ответственны за ухудшение ретинопатии. Гормональные изменения во время беременности включают

повышение уровня плацентарного лактогена человека, гормонов эстрогена и прогестерона в плазме. Сосудистые изменения, вызванные повышенными уровнями эстрогена, прогестерона и плацентарного лактогена, могут способствовать прогрессированию ДР во время беременности. Из трех гормонов плацентарный лактоген (hPL) играет очень важную роль во влиянии беременности на ДР из-за его высокой продукции и активности, подобной гормону роста. Беременность связана с серьезными изменениями в системной сосудистой сети [80], которые включают увеличение сердечного выброса и объема плазмы, а также снижение периферического сопротивления [6]. Это приводит к гипердинамическому состоянию кровообращения во время беременности, которое потенциально вызывает дополнительный сдвиг и напряжение и вызывает повреждение эндотелия на капиллярном уровне [93]. Механизм ауторегуляции сетчатки нарушается при ДР из-за потери капиллярных перицитов, и беременность может еще больше усугубить ситуацию.

Во время беременности плацента, находящаяся в состоянии роста и активной гормональной продукции, вызывает активацию провоспалительных и подавление противовоспалительных факторов, дисбаланс которых обусловлен в патогенезе ПДР [89,172]. Исследование Loukovaara с соавторами показало повышение уровня С-реактивного белка у беременных женщин с диабетом при прогрессировании ретинопатии и у женщин с ухудшением гликемического контроля, но уровни IL-6 или молекулы адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1 были аналогичными как у беременных пациенток с диабетом 1 типа, так и без него [172]. Другим исследованием тех же авторов было показано, что низкий уровень альфа-2-микроглобулина (гликоделина), секретируемого эндометрием, являющегося подавляющим фактором к продукции E-селектина, способствующего адгезии нейтрофилов крови к воспалённому эндотелию, был связан с прогрессированием ДР [159]. Аналогичным образом, предполагается, что повышенный уровень эндотелина-1 вызывает повреждение эндотелия во время беременности, приводящее к гипертонии и прогрессированию ДР [91,217].

Продукты гликации протеинов способствуют нарушению проницаемости сосудистой стенки, а также увеличению секреции эндотелинов, провоцирующих местную вазоконстрикцию; запускается процесс высвобождения фактора роста тромбоцитов (PDGFD) из клеток эндотелия и агрегированных тромбоцитов, что, в свою очередь, запускает рост экстравааскулярного матрикса. Параллельно агрегация тромбоцитов усугубляется продуктами гликации протеинов, что усиливает гиперкоагуляцию и формирование микротромбов. Конечные продукты гликозилизации белков очень токсичны для перицитов, играющих важную роль в сохранности капиллярного эндотелия [42].

Для компенсации поврежденного эндотелия помимо различных факторов роста происходит стимуляция выработки HIF-1 (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) — фактора, индуцируемого гипоксией. Нарастание уровня HIF-1 в клетках сетчатки способствует активному росту уровня фактора VEGF - роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor), производимого клетками ПЭС (пигментного эпителия сетчатки). Стимуляция и нарастание уровня VEGF приводит к пролиферации и патологической неоваскуляризации [119], что, в свою очередь, увеличивает проницаемость сосудистой стенки ещё сильнее. Таким образом, у беременной пациентки с диабетом физиологические изменения во время беременности создают дополнительную нагрузку на и без того нарушенное ретинальное кровообращение [122].

VEGF представляет собой гомодимерный гликопротеин, структурно аналогичный фактору роста тромбоцитов, и является комплиментарным пяти типам тирозин-киназных рецепторов. Совокупность процессов, вызванных нарушениями в комплексе VEGF/VEGF-R, включают большое количество патофизиологических разделов, таких как беременность и эмбриогенез, регуляция фертильности и репродуктивных функции, регенерация раневых поверхностей, течение опухолевого процесса, течение ишемически-микроциркуляторных нарушений, и, в частности ДР.

На данный момент максимально исследованным является фактор VEGF-A, точнее, его различные варианты - изоформы, сформированные в результате разнообразных путей образования зрелой и-РНК от гена VEGF-A, включающего в себя 8 экзонов. Результатом взаимодействия VEGF с рецептором VEGF-R2 является биологический эффект, вызываемый действием трансмембранных тирозиновых киназ [237]. Экспрессия самой распространенной изоформы VEGF165, обладающей наибольшей биодоступностью, приводит к максимально выраженному биологическому эффекту. Под воздействием VEGF ткани сосудистой стенки производят множество разноуровневых реакций, таких, как поддержка клеток эндотелия, усиление проницаемости сосудистой стенки, существенное расширение просвета сосудов (вазодилатационный эффект) [147].

Противоположным эффектом VEGF является запуск формирования коллатерального кровообращения, призванного под воздействием определенных патогенетических механизмов компенсировать гипоксически-ишемические изменения, и альтернативно способствовать питанию и выживанию клеток, пострадавших от этих изменений.

Основными эффектами VEGF, производимого клетками ПЭС при СД, являются, преимущественно, процесс неоваскуляризации, а также нарастание макулярного отека (МО). Что характерно, при СД 1 типа преимущественна прогрессия ДР, сопровождающаяся ростом новообразованных микрососудов. При СД 2-го типа исследователями отмечен преимущественный отек сетчатки, сопровождающийся снижением/потерей центрального зрения, а также вовлечение макулярной области при прогрессировании патологии [3232].

Также В. Rosenn и соавторами было выявлено, что у пациенток с хронической гипертензией, развивающейся как до, так и во время беременности, повышен риск прогрессирования ДР. Повышение ретинального кровотока, соответствующее гипердинамическому циркуляторному состоянию при беременности, может стимулировать повреждение эндотелия и стать значимым фактором в прогрессировании процесса [221]. В результате увеличения ретинального

кровотока и недостаточности сосудистых стенок формируются микроаневризмы, что приводит к усугублению гипоксии. В свою очередь гипоксическое воздействие приводит к миграции эндотелиальных клеток и их пролиферации под влиянием запуска выделения факторов роста, интегринов и протеаз, с формированием зон ишемии [92], что усиливает гипоксическое воздействие и запускает «порочный круг».

Развитие диабетического макулярного отека (ДМО) возможно на любой стадии ДР [167] и является основной причиной ухудшения зрения у больных диабетом [161]. Известно, что исходное наличие интра- или субретинальной жидкости прямо коррелирует с ослаблением МКОЗ (максимально скорректированной остроты зрения), тогда как обоснованное терапией уменьшение этой жидкости сопровождается повышением МКОЗ [223]. ДМО не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой одно из наиболее тяжелых проявлений ДР, помимо пролиферации.

В основе патогенеза ДМО лежит нарушение проницаемости внутреннего и наружного гемато-ретиальных барьеров, состоящих из эндотелия ретиальных сосудов, промежуточной мембраны Бруха и клеток ПЭС. Эндотелиальные клетки и клетки ПЭС пронизывают мембрану Бруха плотными контактами, связывающими их между собой.

Эти плотные межклеточные контакты представлены белками окклюдина, клаудинами и белками плотного контакта, так называемыми *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2, ZO-3), обеспечивающими барьерную функцию слоев гематоретиального барьера [47].

Исследование Minassian DC с соавторами показало, что запуск механизма ДМО на ранних стадиях ДР осуществляется с внутреннего гемато-ретиального барьера за счет нарушения фосфорилирования и дезорганизации белков плотных контактов, что подтверждается результатами клинической флюорофотометрии, указывающими на то, что просачивание происходит в первую очередь за счет внутреннего слоя [199].

Усиление проницаемости стенок капилляров сетчатки способствует росту трансудации жидкости, что приводит к появлению твердых экссудатов, являющихся признаком так называемого «клинически значимого макулярного отека» [22].

На ранних стадиях ДМО развивается в рамках таких ретинальных слоев, как наружный плексиформный и внутренний ядерный, при прогрессировании ДМО происходит его дальнейшее распространение на внутренний плексиформный и слой нервных волокон. Постепенный выход жидкости пропитывает сетчатку по всей толщине и провоцирует появление микрокист в макуле [131].

Если со стороны задней пограничной мембраны стекловидного тела (гиалоид) проявляется тракционное воздействие, вызывающее локальную отслойку сетчатки в макуле, в условиях усиленной проницаемости стенок сосудов и капилляров это приводит к усугублению отека и образованию микрокист в указанных выше ретинальных слоях: наружном плексиформном и внутреннем ядерном, что отражает картину прогрессирования ДМО [257].

Свою лепту в развитие ДМО вносит повышенная концентрация фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле больных с ДР, выявленная в исследовании N. Ferrara [147]. Помимо локального значения VEGF в патогенезе ДМО, были получены данные об ангиогенном звене патогенеза ДР, которое включает взаимодействие про- и антиангиогенных факторов роста, хемо- и цитокинов, факторов клеточной адгезии, ферментов.

Достаточно убедительно доказана роль некоторых цитокинов и факторов роста в патогенезе ДМО, по данным некоторых зарубежных исследователей, а именно, помимо VEGF, данными факторами являются интерлейкины, металлопротеиназы, IGF-1, и пр. [206,131]. Повышение уровня указанных цитокинов и факторов нарушает баланс в функционировании гематоретинального барьера.

Существенный вклад в развитие и нарастание ДМО вносит нарушение синтеза так называемого пигментного эндотелиального фактора роста, и нарушение

всасывания жидкости из ткани, которые в норме должны обеспечиваться ПЭС [109].

Очевидно, взаимосвязь всех вышеперечисленных факторов, а именно интенсивная инсулинотерапия с эпизодами транзиторной макулопатии, воздействие токсичных продуктов гликации протеинов, ухудшение состояния микроциркуляторного русла глазного дна вследствие нарушения его ауторегуляции в результате «гормональной атаки», развитие ДМО, давность заболевания СД и микрососудистых нарушений, вызванных им, а также разрушающее воздействие гипертензии в уже измененном ретинальном кровотоке в совокупности приводит к прогрессии ДР.

1.1.3 Медико-социальная значимость заболеваний микрососудистыми ретинальными расстройствами у беременных с СД

На текущий момент ДР занимает существенную долю среди причин снижения зрительной функции. Среди различных сосудистых осложнений СД, ДР считается наиболее значимым по последствиям [76] и занимает 5-е место в мире среди причин ослабления зрения и 4-е - среди причин слепоты, по заключению ВОЗ. По состоянию на 01.01.2023 г. в Российской Федерации численность больных ДР составляет более 700 тыс. человек, среди них 79% пациентов с ранними стадиями ДР, а на долю поздних стадий приходится 6,58% всех пациентов [40].

По последним сведениям, всемирная распространенность всех форм СД среди беременных составляет 3,5%, при этом на долю СД 1 типа приходится 0,2-0,3%, на долю СД 2 типа также приходится 0,2-0,3%, а основную массу нарушений углеводного обмена занимает гестационный СД – 1-3% [31, 48]. В связи с этим гестационный СД является объектом более пристального внимания среди исследователей, однако сроки развития данного заболевания не несут в себе угрозу такого осложнения, как ДР, так как за период с 24–28 недель до родов значимые нарушения ретинального кровотока не успевают сформироваться.

При этом в отношении СД 1 и 2 типа, оценка распространенности ДР в литературных обзорах и исследованиях посвящается преимущественно пациенткам с СД 1-го типа. Существенно меньше отведено вопросу распространенности ДР у беременных с СД 2-го типа, что по факту отражено в единичных публикациях, и существенно искажает истинную картину [194]. Поскольку интенсивная инсулинотерапия показана беременным пациенткам с СД обоих типов, а текущие данные свидетельствуют о росте распространенности СД 2 типа среди фертильных женщин [75], безусловно необходимы расширенные исследования, направленные на данную малоизученную категорию пациенток, чтобы получить достоверные и глубокие сведения о распространенности и прогрессировании ДР.

С учетом скудных исследований, касающихся пациенток с СД 2 типа, необходимо обратить внимание, что слабовидение, спровоцированное ДМО и прогрессированием ДР, приводит к существенному падению качества жизни пациентов во всех аспектах и их инвалидизации [110]. Особенно этот аспект важен в отношении как беременных, так и недавно родивших пациенток с СД любого типа.

По данным DCCT, беременность при СД 1 и 2 типов увеличивает риск ухудшения состояния глазного дна в 1,63 раза, по сравнению с состоянием сетчатки до беременности, и в 2,48 раза, по сравнению с небеременными пациентками [61, 101,127]. Манифестация или прогрессирование ДР отмечено у 9,7% от всех беременных пациенток с СД 1 типа [10,61].

Как известно из публикации метаанализа по результатам обсервационных исследований за период с 1996 по 2020 гг., частота ДР любых стадий [158] составляет 52,3 на 100 беременных с СД в I триместре. После родов частота ДР составляет 57,8%. Проллиферативные стадии ДР выявлены I триместре на 100 беременностей у 6,1. Эти данные не отражают полноту реальной картины, так как основаны на результатах скрининговых исследований в высокоразвитых странах, где вопросы ведения беременности в общем, контроля СД и, тем более,

планирования и ведения беременности у пациенток данной категории отработаны более тщательно, чем в мировом масштабе.

Несколько противоречивые сведения касаются прогрессирования ДР в случае выраженности прегестационных изменений глазного дна. Так, Rodman с соавторами [121] сообщали, что у беременных с диабетом при исходном отсутствии клинических проявлений или начальными стадиями ДР, на протяжении беременности 8% случаев отмечено прогрессирование ДР, а при ДР с пролиферативными изменениями – в 25%. Laatikainen с соавторами [188] частично разошлись с вышеуказанными исследователями во мнениях: ими не было выявлено значимого прогрессирования ДР у пациенток с отсутствием клинических проявлений или начальными стадиями ДР в начале беременности, однако отметили куда более существенное прогрессирование ДР при прегестационных пролиферативных изменениях сетчатки - у 65% пациенток в первом триместре.

Представляют интерес данные, касающиеся распространенности диабетического макулярного отека (ДМО) у беременных пациенток с СД. Известно, что формирование ДМО в первом триместре повышает риск прогрессирования ДР в течение беременности [271]. Однако имеющиеся данные имеют большой разброс: ДМО развивается у 5–25 и 4–12% пациенток с СД 1-го и 2-го типов соответственно [189]. Еще более широкий разброс данных связан со сведениями, касающимися билатеральности поражения - 33–80% пациентов [140,143]. Слабовидение, спровоцированное ДМО и прогрессированием ДР, приводит к существенному падению качества жизни пациентов во всех аспектах [110].

Таким образом, существует потребность в дополнительных исследованиях для объективной оценки распространенности микрососудистых ретинальных поражений у беременных пациенток СД 1 и 2 типов. Ценность данных сведений как найдет свое применение в вопросах прегавидарной подготовки беременных с СД, так и принесет немалую пользу в прогнозировании течения и исходов ДР.

Безусловно, также актуальны вопросы выбора известных методов профилактики и лечения последствий ДР, и разработка новых.

1.2 Основные аспекты скрининга диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом

1.2.1 Классификации диабетической ретинопатии

Общепринятой является одобренная ВОЗ классификация диабетической ретинопатии E. Kohner и M. Porta [219], в соответствии с которой ряд признаков имеет нарастающую степень проявлений в зависимости от стадии ДР в картине глазного дна: МА сетчатки (микроаневризмы), наличие кровоизлияний сетчатки, ИРМА (так называемые интратетинальные микрососудистые аномалии), наличие твердых/мягких экссудатов, четкообразные изменения вен сетчатки, наличие ретинальной неоваскуляризации [42].

В соответствии с данной классификацией выделяют три стадии заболевания:

1. ДР I (непролиферативная ретинопатия), характеризующаяся отёком сетчатки в макулярной области или по ходу крупных сосудов, небольших кровоизлияний тёмного цвета в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки, изменениями в пределах сетчатки в виде патологических изменений в виде микроаневризм, экссудативных очагов белого или жёлтого цвета с чёткими или расплывчатыми границами, локализующихся в центральной части глазного дна.

2. Препролиферативная ретинопатия (ДР II), характеризующаяся умеренно выраженным МА, наличием крупных ретинальных кровоизлияний, усилением картины ретинальных венозных аномалий (чёткообразность, извитость, наличие петель, удвоение и/или выраженные колебания калибра сосудов), наличием ИРМА, большим количеством твёрдых и «ватообразных» экссудатов.

3. Пропролиферативная ретинопатия (ДР III), характеризующаяся наличием множественного МА, неоваскуляризации диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, кровоизлияниями в стекловидное тело, образованием фиброзной

ткани в области преретинальных кровоизлияний, вплоть до ретиношизиса в макулярной зоне.

Данные стадии ДР различаются рисками и прогнозом в отношении сохранения зрения.

Известна также и **классификация ДР согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи, больным сахарным диабетом [4]:**

1. Непролиферативная ДР, характеризуется микроаневризмами, мелкими интратретинальными кровоизлияниями, отеком сетчатки, твердыми и мягкими экссудативными очагами.

2. Препролиферативная ДР, характеризуется присоединением к вышеуказанным изменениям венозных аномалий (четкообразность, извитость, колебание калибра), множества мягких и твердых экссудатов, ИРМА, появлением более выраженных кровоизлияний в сетчатку.

3. Пропролиферативная ДР, характеризуется неоваскуляризацией диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интратретинальные кровоизлияния/гемофтальм, образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации.

4. Терминальная ДР, характеризуется неоваскуляризацией угла передней камеры глаза, ведущей к возникновению вторичной рубцовой глаукомы. Образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящее к отслойке сетчатки.

В случае развития макулопатии на любой из вышеуказанных стадий, она может быть представлена экссудативной, ишемической, отечной формами.

Очевидно, что компенсаторным механизмом в зависимости от стадии ДР являются нарастающие явления неоваскуляризации, что, безусловно находит свое отражение также в **классификации ETDRS**, которая важна при выборе и оценке скрининговых исследований у беременных с ДР с необходимой для четкой градации состояния глазного дна детализацией:

1. Непролиферативная ретинопатия (НПП):

- уровень 10, НПДР нет: отсутствие МА и других изменений, может быть расширение венул сетчатки.

- уровень 14-35, начальная НПДР: присутствует незначительный МА, микрогеморрагии, существует вероятность выявления «твердых» и «мягких» экссудатов.

- уровень 43, умеренная НПДР: может быть выявлен один из признаков, такой как умеренное количество МА и геморрагий или умеренно выраженные ИРМА в одном квадранте.

- уровень 47, выраженная НПДР: выявляют сразу два признака 43 уровня или один из признаков, такие как множественные МА и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах; множественные зоны ИРМА в одном-трех квадрантах; четкообразность венул хотя бы в одном квадранте.

- уровень 53, тяжёлая НПДР: выявляют сочетание двух-трех признаков 47 уровня или один из признаков: множественные МА и микрогеморрагии во всех квадрантах; выраженные ИРМА хотя бы в одном квадранте; четкообразность венул в двух и более квадрантах.

2. Пролиферативная ретинопатия (ПДР):

- уровень 61, начальная ПДР: выявляют один из признаков, такой как фиброз на диске зрительного нерва (ДЗН) или на сетчатке без неоваскуляризации; неоваскуляризация сетчатки меньше 1/2 площади ДЗН;

- уровень 65: выраженная ПДР: выявляют один из признаков, такой как неоваскуляризация сетчатки более 1/2 площади ДЗН; неоваскуляризация ДЗН менее 1/3 его площади; неоваскуляризация сетчатки менее 1/2 площади ДЗН без неоваскуляризации ДЗН, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии площадью менее 1,5 ДЗН.

- уровень 71, тяжёлая ПДР: выявляют один из признаков, такой как преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН; преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более 1/2 площади ДЗН; преретинальная или

витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризация ДЗН менее 1/3 его площади; неоваскуляризация ДЗН более 1/3 его площади.

- уровень 75, очень тяжёлая ПДР: выявляют неоваскуляризацию ДЗН более 1/3 его площади и преретинальную или витреальную геморрагии площадью более 1,5 ДЗН.

- уровень 81-85, далеко зашедшая ПДР: выявляют один и более признаков, таких как невозможность оценки площади неоваскуляризации; невозможность частично офтальмоскопировать глазное дно или невозможность офтальмоскопировать глазное дно в заднем полюсе; преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 площадей ДЗН; ретиношизис в макулярной зоне.

- уровень 90, максимальная градация ПДР: невозможность офтальмоскопии глазного дна даже фрагментарно.

Заслуживает внимания и **классификация профессора Л.А. Кацнельсона (1984)**, где представлены последовательно нарастающие изменения, а каждая последующая фаза содержит элементы предыдущей:

1. Препролиферативная ДР:

- а) васкулярная фаза;
- б) экссудативная фаза (с отеком макулы / без отека макулы);
- в) геморрагическая или экссудативно-геморрагическая фаза.

2. Проллиферативная ДР:

- а) с неоваскуляризацией;
- б) с глиозом (4 степени):
 - I степень — участки глиоза в заднем полюсе или средней части вдоль сосудистых аркад, без охвата диска зрительного нерва;
 - II степень — глиоз диска зрительного нерва;
 - III степень — глиоз диска зрительного нерва и в области сосудистых аркад;
 - IV степень — циркулярные полосы глиоза, захватывающие диск, сосудистые аркады и темпоральные межаркадные зоны сетчатки;
- в) с тракционной отслойкой сетчатки.

1.2.2 Мультиmodalный подход в скрининге прогрессирования диабетической ретинопатии

ДР является основной причиной нарушений зрения среди беременных пациенток; однако повышение осведомленности и раннее выявление СД несколько улучшило проблему [225].

Большинство стандартных протоколов скрининга ДР рекомендуют ежегодное или двухгодичное расширенное исследование сетчатки для всех пациентов с диабетом [129]. Тем не менее, несколько недавних исследований по скринингу и моделированию сообщили, что увеличение интервала скрининга может быть более экономически эффективным для определенных групп населения. Однако, в отношении беременных пациенток с СД, данные критерии неприменимы.

Скрининговые программы по выявлению хронических неинфекционных заболеваний, к которым относится ДР, должны быть просты, точны и воспроизводимы, обладать адекватной стоимостью, а также высокочувствительны и специфичны [56,72]. Эффективность скрининговой программы высоко оценивают при получении максимально возможного количества значимой информации при использовании неинвазивных методов исследования, сопряженной с простотой их проведения и, соответственно, минимальной стоимости [56].

Оптимально организованные скрининговые исследования беременных пациенток с СД 1 и 2 типа позволяют своевременно выявить группы риска с прогрессированием ДР. Необходимые методы скрининга для данной категории пациентов не должны иметь противопоказаний для использования у беременных.

С учетом того, что риск прогрессирования ДР у беременных пациенток с СД существенно возрастает, скрининговая программа для этой категории пациенток должна быть ориентирована на выявление предикторов этого риска и усиление офтальмологического контроля за данной категорией пациенток в случае необходимости.

Перспективным направлением для оценки прогрессирования ДР и эффективности его терапии является мультимодальный подход к идентификации полученных в результате скрининга данных [2]. Одновременное получение параметров от разных техник и методов исследования, затрагивающих максимальное количество патогенетических звеньев ДР и соответствующих требованиям к стандартному протоколу скрининга, позволяет получить максимально объективную картину заболевания с соответствующими прогнозами и рекомендациями.

1.2.3 Основные методы скрининга, используемые при мультимодальном подходе

Таким образом, такое рутинное исследование, как проведение **офтальмоскопии** при скрининге ДР у беременных пациенток с СД может давать достаточно четкую и объективную картину происходящего даже на начальном этапе исследования.

Существует некоторая субъективизация данных, полученных этим методом. Так, например, S. E. Moss с соавторами [112] сравнили данные прямой и непрямой офтальмоскопии с результатами оценки фотографий семи стандартных полей сетчатки 1949 человек, принимавших участие в Винконсинском эпидемиологическом исследовании ДР (WESDR). Классификация в данном исследовании предшествовала общепринятой в 1991 году [219], однако, в некоторой степени отражала ее: отсутствие ДР, непролиферативная ДР, НПДР и ПДР. «Золотым стандартом» в данном случае служила фотография глазного дна. При сравнении диагнозы совпали в 85,7 % случаев ($\kappa = 0,749$), однако, практически в четверти случаев (26 %) при офтальмоскопическом исследовании не была выявлена ПДР, а в половине случаев НПДР, представленной картиной наличия только микроаневризм. В ряде случаев ИРМА принимались исследователями за неоваскулярные структуры, что привело к ошибочной оценке стадии ДР. Однако, в конечном итоге чувствительность и специфичность офтальмоскопии были

оценены как высокие и составили — 72 % и 100 % соответственно при выявлении ПДР [139].

На расхождение в диагнозах повлияли такие факторы, как длительность заболевания сахарным диабетом, субъективность экспертов, приведшая к диагностическим искажениям в оценке изменений глазного дна, различная квалификация экспертов [112].

Данные **биомикроскопии** переднего отдела глаза и стекловидного тела представляют собой как научный, так и практический интерес при выявлении таких патологических процессов, как неоваскуляризация радужки, отслойка стекловидного тела; эти данные также важны при оценке прозрачности оптических сред [21,30].

Классическим подходом при проведении скрининговых исследований в отношении ДР и патологий сетчатки в целом, по праву считают биомикроскопию с щелевой лампой и асферическими линзами, в условиях медикаментозного мидриаза [30].

При усугублении стадии и переходе процесса в пролиферативный, зачастую возникают массивные преретинальные кровоизлияния, а также кровоизлияния в стекловидное тело – гемофтальм, причиной которых становятся новообразованные сосуды, сформировавшиеся в процессе неоваскуляризации. Наличие преретинального кровоизлияния существенно снижает зрение при перекрытии макулярной зоны сетчатки. Гемофтальм так же неизбежно снижает остроту зрения, и нередко приводит к отслойке стекловидного тела. Объективно оценить данные изменения возможно с помощью биомикроскопии. Фиброзные ткани, появившиеся в результате неоваскуляризации, с одной стороны фиксированы к сетчатке, с другой - к оболочке стекловидного тела. При прогрессировании ДР и нарастании пролиферативной стадии эти фиброзные ткани оттягивают сетчатку от подлежащей ткани, что существенно увеличивает риск тракционной отслойки сетчатки, которая нередко приводит к необратимой потере зрения. Объективно

оценить данные изменения, а также риски, сопряженные с ними, возможно с помощью биомикроскопии.

Как скрининговый метод, биомикроскопия высоко оценивается специалистами. Чувствительность биомикроскопии с щелевой лампой составляет 87%, специфичность 95% [200]. В сравнении, чувствительность и специфичность выявления ДР с помощью фотографии глазного дна колеблется от 73% до 96% и от 68% до 99% соответственно, в зависимости от метода визуализации [200,128]. Этот метод позволяет наиболее точно рассмотреть все отделы сетчатки и выявить даже незначительные ретинальные изменения на ранних стадиях.

Далее, на этапе постановки диагноза и повторных обследований: рекомендуется проведение **визометрии** [42]. Определение остроты зрения является объективным критерием сохранности функции сетчатки, и, безусловно, отражает ее состояние как при первичном, так и при динамическом исследовании.

Более точно данную картину отражает **рефрактометрия** или определение рефракции с помощью набора пробных линз при скрининге ДР у беременных пациенток с СД как при первичной диагностике заболевания, так и при динамическом исследовании, что позволяет выявить максимально скорректированную остроту зрения и объективно оценить тяжесть зрительных расстройств [25, 30, 162].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) —исследование, позволяющее точно оценивать размеры и структуру различных слоев сетчатки в макулярной области. ОКТ позволяет объективно оценить степень выраженности ДМО. Также этот метод исследования позволяет оценить состояние диска зрительного нерва (ДЗН). Процедура не инвазивна и не имеет побочных эффектов, безопасна для беременных пациенток, так как основана на принципе интерферометрии.

Huang с соавторами [208] первыми осветили метод ОКТ в 1991 году, как регистрацию отраженного светового сигнала с помощью интерферометрии.

Первый оптический когерентный томограф (Humphrey Instruments Ltd, США) явился совместной разработкой офтальмологов и биоинженеров MIT и представлял собой единственный аппарат для клинического использования на протяжении долгого времени [37, 210, 171, 183]. Томограф включал в себя сканер, подключенный к щелевой лампе, монитор, компьютер и принтер. В 2001 году появился томограф ОКТ-2, с эргономической точки зрения превосходящий свой прототип, однако существенные качественные изменения изображений появились только в 2002 году вместе с появлением на рынке ОКТ-3. При условии сохранения принципа работы прибора была достигнута его сравнительная простота в эксплуатации и значительное улучшение аксиального разрешения (менее 8 мкм) [37].

А-скан является одиночным отраженным интерференционным сигналом от освещаемой небольшой площади внутренней области глаза. Полученные данные получают преобразование в псевдоцветную шкалу и отображаются в цвете от черного и синего к белому в зависимости от интенсивности сигнала и, собственно, отражательной способности. При перемещении оси сканирования в горизонтальной плоскости, последовательные одиночные сигналы объединяются в В-скан - цветное кросс-секционное изображение. Если рассмотреть процесс интеграции изображения в порядке возрастания, то изображение ОКТ-1 или ОКТ-2 формировалось из 100 выровненных по отношению к плоскости ПЭС А-сканов, а изображение ОКТ-3 - из 512 А-сканов. Это, безусловно, обеспечивало повышение качества изображения.

Спектральная ОКТ (СОКТ) предполагает использование широкоспектрального люминесцентного источника света, а также регистрацию интерференционного сигнала спектрометром и камерой линейного сканирования [138, 265, 195, 182, 264]. При проведении СОКТ на выходе происходит разделение излучения от источника на два луча. Направление первого луча осуществляется на исследуемую ткань, или объектное плечо, где происходят процессы отражения/рассеивания внутренними структурами глаза на разной глубине. Направление

второго луча ориентируют на фиксированное эталонное зеркало, которое является референсным плечом. Оба плеча создают относительную временную задержку, которая определяется как разница длин пути сигнального и опорного лучей, находящаяся в прямой зависимости от структуры исследуемой ткани и ее свойств рассеивать и отражать излучение. Применение СОКТ сравнению с системами ОКТ-1,2 позволяет существенно нарастить скорость сканирования, что, в свою очередь, расширяет возможности системы в отношении увеличения количества А-сканов (пикселей на В-скане) и роста разрешения получаемых изображений В результате на выходе получается рост количества В-сканов, позволяющий сформировать плотные трехмерные изображения. Скорость работы CCD-камеры и математического преобразователя в системе спектральных ОКТ обуславливает быстроту сканирования, а чувствительность спектрометра - аксиальную разрешающую способность. Аберрации оптической системы глаза ограничивают поперечное разрешение как СОКТ, так и всех остальных типов ОКТ. Благодаря принципу своей работы, Скорость сканирования у спектральных ОКТ составляет свыше 25.000 линейных сканов/сек., и, в сравнении с предыдущими системами ОКТ, превосходят из по этому параметру более, чем в 60 раз [77].

Исследование ОКТ с перестраиваемым источником света, или swept-source ОКТ, предполагает использование узкополосного источника излучения, а также интерферометра, выполненного с возможностью переключения частоты [105, 246, 165]. По аналогии с СОКТ, в swept-source ОКТ луч на выходе также происходит разделение излучения из источника на два пучка: сигнальный и опорный лучи. В сигнале, по сравнению с опорным лучом, будет иметь место смещение частоты, приводящее к разнообразным задержкам отраженного сигнала, производящим соответствующие модуляции частоты [37]. Излучение от источника в swept-source ОКТ позволяет исследовать более глубокие слои ткани заднего сегмента глаза за счет сравнительно более длинноволнового диапазона, около 1 мкм.

Swept-source ОКТ также обладает рядом других преимуществ в сравнении со спектральным ОКТ. Это, как и повышение эффективности обнаружения, так и улучшение диапазона визуализации, улучшение качества изображения хориоидеи (сосудистой оболочки) за счет понижения чувствительности с ростом глубины визуализации с одномоментной адаптивностью к росту длин волн визуализации. Все эти плюсы и преимущества существенно облегчают клиническую оценку получаемых результатов [37].

За счет высокого разрешения получаемого изображения появляется возможность четкой идентификации как всех слоев сетчатки, так и внутренних слоев хориоидеи. Производимая объективная оценка патологических изменений может осуществляться в масштабе и групп клеток, и отдельных структур. При проведении исследования возможна ранняя диагностика патологических изменений сетчатки и хориоидеи, возникающих при развитии ДР, так как возможна четкая визуализация и дифференциация пигментного эпителия, слоя фоторецепторов, наружной пограничной мембраны, возможно даже выявление патологических изменений в слое на уровне наружных сегментов фоторецепторов за счет высокой разрешающей способности swept-source ОКТ [77].

С точки зрения ценности и информативности оптическая когерентная томография (ОКТ) безусловно высоко себя зарекомендовала для скринингового исследования. Особенно информативны ее результаты для количественной оценки ДМО и его динамических изменений [17,30].

ОКТ предпочтительно проводить при помощи компьютерного анализатора и соответствующего программного обеспечения, в условиях медикаментозного мидриаза (исключая при этом противоглаукомные препараты), как при первичной диагностике заболевания, так и при динамическом наблюдении и контроле за лечением, а также для оценки его эффективности [209].

Оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТ-А) предлагает альтернативный метод визуализации без необходимости инъекции флуоресцеина, с более быстрым временем получения изображения, что делает его

более безопасным и легко воспроизводимым. Рядом исследователей было показано, что проведение ОКТ-А по стандартному протоколу позволяет высокоточно выявить неоваскулярные аномалии при ДР [5,277]. По мере совершенствования технологии была разработана широкопольная методика ОКТ-А, обеспечивающая угол обзора до 80° глазного дна на одном изображении [270]. В сравнительном анализе с флюоресцентной ангиографией сетчатки глаза, противопоказанной беременным пациенткам, продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность ОКТ-А, 98% и 82% соответственно, при выявлении аваскулярных зон сетчатки [113], что наглядно демонстрирует ценность данного метода.

Широкоформатная ОКТ-А с использованием источника (SS) с длиной волны 1060 нм, работающая с частотой А-сканирования 100 кГц, позволяет охватывать поле зрения в 100° с использованием сетки 4×4 из шестнадцати полных отдельных сканеров размером 6×6 мм². В исследовании Zhang для сравнения были получены типичные ОКТ-А изображения у пациентов с ДР. Карты плотности сосудов и зон отсутствия перфузии рассчитывались на основе изображений широкоформатной ОКТ-А. Изображения широкоформатной ОКТ-А обеспечили более детальную визуализацию сосудов по сравнению ФАГ и показали более высокую степень патологии на периферии сетчатки, которая не была зафиксирована типичной ОКТ-А. При активной, прогрессирующей ПДР были четко выявлены комплексы неоваскуляризации [266].

Интересно и наглядно исследование Mali Okada [231] с использованием ОКТ-А визуализации у беременных женщин с СД. Его результаты подтверждает, что эта неинвазивная методика может широко использоваться для оценки влияния беременности на сосуды сетчатки. Исследование позволило достоверно провести сравнительный анализ размеров аваскулярных зон сетчатки в разных триместрах беременности, что может служить для оценки прогноза прогрессирования ДР.

Помимо оценки площади и конфигурации аваскулярных зон сетчатки, ОКТ-А позволяет объективно иррегулярность капиллярной сети в поверхностном и

глубоком сосудистом сплетении, выявлять микроаневризмы, ремоделирование сосудов, их извитость, венозные петли, зоны интравитреальных микрососудистых артефактов, ретинальную неоваскуляризацию. Это открывает широкие возможности для выявления маркеров ДР в скрининге заболевания и, соответственно, своевременной профилактики развития тяжелых форм ДР и потери зрения [66].

В отношении объективных диагностических критериев на самых ранних стадиях ДР, или у пациентов с СД на этапе доклинических изменений сетчатки у исследователей мнения расходятся. Одни указывают на выявление у таких пациентов асимметричной фовеолярной аваскулярной зоны с прилегающими к ней зонами ретинальной неперфузии [118,142]. Другие исследователи не выявили существенных качественных изменений в данной области [214].

Противоположное мнение ряда исследователей показало, что при ДР происходит снижение пара- и перифовеальной плотности сосудов, а также рост фовеолярной аваскулярной зоны, что заставляет обратить на себя внимание в контексте диагностической ценности данных показателей при проведении оценки прогрессирования ДР [26, 91, 244].

Дополнение рутинных методов скрининга, таких, как ОКТ и фотографирование глазного дна, проведением ОКТ-А, приводит к существенному повышению точности диагностики ДР в условиях отсутствия клинических признаков заболевания (по данным фотографирования глазного дна), что было показано в исследовании Павлова В.Г. [55].

ОКТ-А с помощью компьютерного анализатора в режиме ангиографии рекомендуется специалистами в условиях медикаментозного мидриаза (исключая при этом противоглаукомные препараты), как при первичной диагностике заболевания, так и в динамике и контроле лечения пациентов со слабовидением, не обусловленным фактором прозрачности оптических сред, для выявления наличия и оценки площади, занимаемой аваскулярными зонами сетчатки, для точной локализации ранней ретинальной неоваскуляризации [25].

В качестве одного из скрининговых методов необходимо рассмотреть и **фотографирование глазного дна** [85]. Проведенные исследования показали, что программы скрининга с получением цифровых фотографий сетчатки, сделанных как в состоянии медикаментозного мидриаза, так и без него, могут способствовать раннему выявлению ДР [88]. В конце прошлого века для оценки прогрессирования ДР активно применялось, в том числе в исследованиях ETDRS, семипольное стереофотографирование сетчатки, как высокоинформативный метод [123]. Однако, со временем обнаружилось недостатки этого метода для повсеместного скринингового исследования [243]. Эти недостатки связаны с трудоемкостью, наличием специального оборудования и высококвалифицированного персонала, процедура семипольного стереофотографирования сетчатки отнимает много времени как у персонала, так и у пациенток. В настоящий момент данный метод исследования используют или как стандарт для оценки других методов скрининга, или как способ мониторинга состояния сетчатки в широкомасштабных клинических исследованиях [108,184].

Поиск упрощения метода с сохранением его информативности в конечном итоге привел к получению широкоформатных цифровых фотографий со сверхширокоугольным форматом (до 200°) изображения сетчатки с одной фотографии [91].

Сравнительный анализ одного из исследований показал, что более простой метод оценки ДР, а именно получение трех цветных 45° горизонтальных изображений сетчатки в отсутствие мидриаза является настолько же информативным, как использование семипольных стереоскопических изображений, соответствующих протоколу ETDRS [157].

Интересным направлением также стало применение в скрининговых исследованиях ультраширокопольной визуализации (UWFI — Ultra Wide Field Image), продемонстрировавшей высокую информативность [224,226]. По результатам 4-летнего исследования применения UWFI было показано, что немидриатические изображения сетчатки высокого разрешения, полученные с

помощью сканирующей лазерной офтальмоскопии и эллипсоидального зеркала, охватывают более чем вдвое большую площадь поверхности сетчатки по сравнению со стандартным 30° семипольным изображением по протоколам ETDRS. Это позволило выявить дополнительные периферические поражения сетчатки, свидетельствующие о более тяжелом уровне ДР в 10% исследуемых случаев. Также огромным преимуществом является затраченное на получение изображения время. Получение изображений при съемке UWFI почти в 2 раза быстрее, чем при съемке по протоколам ETDRS, даже если исключить время на медикаментозный мидриаз.

В целом, необходимо отметить, что оценка цифровых изображений сетчатки с целью выявления и динамического наблюдения за ДР, при всей своей эффективности, существенно зависит от технических возможностей используемого оборудования. Полученные данные должны совокупно оцениваться с остальными скрининговыми методами.

Фотографирование глазного дна рекомендуется для объективизации и мониторинга изменений на глазном дне как дополнительный метод скрининга [30].

1.2.4 Дополнительные методы скрининга

Так как ДР иногда сопровождается неоваскулярной глаукомой, развивающейся вследствие несостоятельности и ломкости стенок новообразованных микрососудов, вызванной нарушениями функции перицитов, с последующим разрастанием фиброваскулярной ткани и механического препятствия оттоку внутриглазной жидкости [1], возникает необходимость в оценке внутриглазного давления (ВГД), как при первичном, так и при динамическом исследовании. [30, 48].

Все механические методы измерения ВГД можно разбить на две группы: импрессия или аппланация роговицы. В настоящее время импрессионная тонометрия применяется на практике крайне редко, так как процесс измерения являлся очень болезненным, а полученные данные имели низкую достоверность. Аппланация – это род воздействия на глазное яблоко, придающий части его

поверхности плоскую форму, принцип аппланации заключается в том, что регистрация данных происходит за счет существующей зависимости уровня ВГД от упругости глазного яблока.

Прижизненное измерение истинного, или манометрического ВГД технически невоспроизводимо без причинения тяжелой травмы глаза, а все известные на текущий момент способы регистрации отображают тонометрическое ВГД. Получаемые данные могут быть сопоставлены со значением истинного ВГД с помощью математических расчетов. Средняя величина ВГД, регистрируемая с помощью тонометра Маклакова, составляет 19-21 мм рт. ст. Величина диапазона тонометрического ВГД в норме колеблется от 18 до 25 мм рт. ст. Манометрическое ВГД всегда составляет величину, меньшую на 4,5-5,0 мм рт. ст. относительно тонометрического, измеренного с массой груза 10 г. Усредненный диапазон истинного ВГД лежит в пределах 14-16 мм рт. ст., верхняя граница нормы в данном случае составляет 21 мм рт. ст. [82].

Метод пневматической тонометрии является бесконтактным, основанном на движении струи воздуха относительно поверхности глаза; был изобретен Bernard Grolman в 1971 г. Пневматическая тонометрия проста и оптимальна для исследования ВГД у широкого спектра пациентов, и легко может быть осуществлена медицинским персоналом, и не требует применения местных анестетических препаратов; представляет собой широко известную скрининговую методику. Аппланация (уплощение) роговицы производится при воздействии краткого пневматического импульса. Произошедшее колебание роговицы фиксируется с помощью оптических датчиков, расположенных по бокам пневматической пушки. Потенциал импульса нарастает по времени его испускания, одновременно с чем сфокусированный луч света отражается от роговицы и попадает в приемники датчиков, регистрирующих полученный сигнал. Максимум яркости отраженного светового сигнала достигается при аппланации роговицы при диаметре зоны воздействия пневматического импульса величиной 3.06 мм. Одновременно происходит одномоментное выключение пневматической

пушки и регистрация отраженного сигнала с преобразованием в показатель ВГД [82]. Поскольку воздушный тонометр является аппланационным, различие свойств роговицы у пациентов приводит к тем же погрешностям, что и при тонометрии по Гольдману [57,137].

Короткое время регистрации, измеряемое десятками миллисекунд, является источником погрешности при пневматической тонометрии. Колебания величины ВГД находятся в зависимости от глазного пульса (кровенаполнения сосудистой оболочки в течение сердечного цикла). В некоторых случаях разница между измерениями в течение одной секунды может составлять до 6 мм.рт.ст. во время заполнения и опустошения сосудистой оболочки, поэтому для получения достоверного результата необходимо выполнять не менее трех измерений каждого глаза вследствие невозможности определения фазы глазного пульса [82].

Принцип работы анализатора Ocular Response Analyzer (ORA) основан на формировании динамической двунаправленной аппланации роговицы перед регистрацией биомеханических параметров роговицы с последующим формированием данных о ВГД. Регистрируемым биомеханическим параметром в данном случае является вязкое затухание колебаний в роговичной ткани, называемое корнеальным гистерезисом (КГ). Роговица глаза является вязко-эластичной структурой, а величина КГ является индикатором интенсивности вязкого затухания колебаний в роговичной ткани [1,82]. В анализаторе ORA в качестве внешнего воздействия также используется короткий пневматический импульс и электронно-оптическая система мониторинга КГ роговицы [82].

Дозированное давление воздушного потока смещает поверхность роговицы, она уплощается и прогибается кзади на протяжении нескольких миллисекунд, после чего приобретает нормальную конфигурацию. Датчики регистрируют два аппланационных значения: первое уплощение поверхности роговицы в процессе смещения назад, и второе уплощение роговицы при возвращении к исходному положению. Разброс между этими двумя значениями и является КГ. Кроме показателя гистерезиса, двойное измерение аппланации позволяет зафиксировать

данные так называемых роговично-компенсированного ВГД и фактора резистентности роговицы (ФРР) [82]. Вычисление данных показателей осуществляется при помощи специальных программ.

ФРР представляет собой суммарный эффект сочетания эластичного и вязкого сопротивления от апплицируемой поверхности роговицы при давлении пневматического импульса, и является показателем общей резистентности роговицы. Между КГ и ФРР, несмотря на их взаимосвязь, существуют определенные различия, так как значение ФРР достоверно коррелирует со значением толщины роговицы.

Роговично-компенсированное ВГД – это значение давления, полученное с учетом данных о биомеханике роговицы. Таким образом, ОРА-исследование раскрывает данные о трех новых параметрах. Хотя этот комплекс показателей изучен не изучен всецело, его большое клиническое значение не вызывает сомнений [82].

Бесконтактная роговичная пневмотонометрия обладает как рядом плюсов. Это доступность роговицы для тонометрии по сравнению со склерой, между пневмотонометром и полостью глаза нет препятствия в виде конъюнктивы, века, цилиарного тела, кроме роговицы. Такие индивидуальные показатели роговицы, как размеры, толщина и кривизна, имеют различия в меньшей мере сравнительно с другими отделами фиброзной оболочки глаза. Однако ему присущи и серьезные недостатки. У некоторых пациентов роговица обладает высокой болевой чувствительностью и процесс измерения ВГД приходится производить с использованием местных анестетиков. Роговица имеет правильную полусферическую форму только в центральной зоне и уплощается к периферии, ее толщина увеличивается от 0,5-0,6 мм в центре до 0,8 мм на периферии, что оказывает влияние на результаты тонометрии. Также невозможно предупредить увеличение тонуса орбикулярной и пальпебральной мышц, приводящего к повышению ВГД, также офтальмотонус может повыситься при повышении артериального давления при приближении к открытому глазу тонометра.

Бесконтактная роговичная тонометрия имеет противопоказания при отеке век или роговицы, нистагме, конъюнктивите, роговичных эрозиях, язвах, кератитах, бельмах и рубцах [82].

Еще до изобретения первых тонометров ВГД оценивалось приближённо с помощью пальпации глазного яблока через верхнее веко. Пальпаторный метод страдает субъективизмом, но вместе с тем до настоящего времени используется в клинической практике, особенно в послеоперационном периоде, что свидетельствует о принципиальной возможности транспальпебральной тонометрии.

Техническая реализация этой идеи – транспальпебральные тонометры, у которых воздействие на глаз осуществляется через верхнее веко. Это самый «молодой» метод офтальмотонометрии в мире, существующий всего 20 лет. Сегодня для офтальмологов предлагается линейка портативных транспальпебральных тонометров внутриглазного давления.

Принцип действия приборов основан на динамическом воздействии маленького легкого наконечника на глаз через веко на склере в области проекции цилиарного тела.

Достоинства транспальпебральной склеральной тонометрии:

1. Определение ВГД без контакта с роговицей, что необходимо при её патологии, после лазерных рефракционных операций др.,
2. Проведение мониторинга ВГД при подборе медикаментозного лечения (измерение возможно проводить многократно в течение дня),
3. Использование при работе на выезде (приборы портативные, не требуют специальных условий для проведения тонометрии).

Возможность применения транспальпебральной тонометрии в этих условиях открывает перспективы для широкого распространения новых портативных приборов, измеряющих офтальмотонус путем воздействия на склеру через верхнее веко.

Наиболее целесообразно использование транспальпебральных тонометров при скрининге глаукомы, в частности, на уровне первичной медицинской помощи. Особенности этих приборов позволяют избежать риска инфицирования, снизить стоимость обследования при достаточной точности измерения. Кроме того, учитывая простую методику измерения ВГД, транспальпебральные тонометры можно рекомендовать для использования не только офтальмологами, но и врачами общей практики, неврологами, а также пациентами и их родственниками [82].

Неоваскуляризация радужки (рубхоз) в углу передней камеры глаза является признаком, свидетельствующим о наличии неоваскуляризации на периферии сетчатки поэтому при скрининговом исследовании беременных пациенток с ДР **гониоскопия** является одним из дополнительных методов обследования.

Гониоскопию проводят пациенткам с выявленным при биомикроскопии радужки рубхозом, а также нарушением регуляции офтальмотонуса при диагностике заболевания. Гониоскопию рекомендовано проводить при динамическом наблюдении и контроле за лечением, с целью определения причин повышения ВГД и выработки оптимальной стратегии ведения таких пациенток [30].

Периметрия рекомендуется как дополнительный метод скринингового исследования с целью оценки функции сетчатки [30].

Широко распространенное успешное применение статической периметрии говорит о важности определения порога светочувствительности в диагностике и наблюдении за различными заболеваниями сетчатки [35,169]. Исследование центрального поля зрения в пределах 5-10° от точки фиксации позволяет оценить количество относительных и абсолютных скотом, а также следить за динамикой центрального поля зрения.

Наиболее часто в клинической практике применяются надпороговая кинетическая периметрия и компьютерная статическая периметрия. Эти методы позволяют оценить особенности изменений центрального поля зрения с указанием количественного или процентного соотношения абсолютных и относительных

скотом. Однако фиксация взора в этих методиках проверяется только по положению слепого пятна, определение же точки фиксации и ее стабильности (фовеальной или экстрафовеальной), а также выявление порога светочувствительности в зоне отдельных небольших по площади поражений сетчатки – хориоидальной неоваскуляризации, друз или зоны отека – выходит за рамки возможностей традиционной периметрии [169].

На протяжении долгого периода золотым стандартом в диагностике заболеваний глазного дна является **флюоресцентная ангиография глаз (ФАГ)**, в основу которого положен принцип флюоресценции, а именно способность вызывать свечение глазного дна после введения в кровяное русло флюорофора [13].

В офтальмологической практике для ФАГ используют два основных флюорофора, флуоресцеин натрия и индоцианин зеленый, отличающиеся спектрами возбуждения флюоресценции и эмиссии, нюансами прохождения через стенки сосудов хориоидеи и сетчатки, особенностями фармакологического транспорта и механизмами связи с протеинами плазмы крови, способами утилизации вещества организмом [13, 130,164].

Однако в случае проведения исследования у беременных с ДР необходимо учитывать, что ФАГ является инвазивным способом диагностики, имеющий в ряду противопоказаний и ограничений, пусть и относительных, беременность [79].

Ряд исследователей утверждает, что, несмотря на то, что флуоресцеин и проникает через плацентарный барьер, исследования показали, что ФАГ при выполнении до 15-й недели не вызывала каких-либо побочных эффектов, а немногие другие сообщили о минимальных аномалиях плода без каких-либо серьезных осложнений [240, 100, 249]. United States Food and Drug Administration (US FDA) и Therapeutics and Goods Administration (TGA) Австралии отнесли флуоресцеин к категории 3 и 2 В соответственно. Индоцианин зеленый не проникает через плаценту или плод на любом этапе беременности и не обнаруживается в крови плода или пуповине вскоре после родов. US FDA относит его к категории С [116,241,251].

Однако на сегодняшний момент безопасность этого исследования для плода и женщины не является доказанной, поэтому, несмотря на его информативность, использовать ФАГ для скринингового исследования ДР у беременных с СД не представляется возможным.

Альтернативой ФАГ в данном случае является **исследование аутофлюоресценции глазного дна**. С внедрением в практику конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии стало возможно визуализировать аутофлюоресценцию глазного дна и ее пространственное распределение *in vivo*. Этот метод дает возможность наблюдения за ПЭС в процессе старения или при ее различных поражениях. Аутофлюоресценция является неинвазивным безопасным для беременных пациенток способом визуализации, отражающим патологические изменения сетчатки и ПЭС за счет регистрации базального уровня флюоресценции молекул флюорофоров, находящихся в клетках ПЭС [36,235].

Открытие и демонстрация аутофлюоресценции сетчатки с использованием СЛО по праву принадлежат Delori с соавторами. Для возбуждения флюоресценции в клетках ПЭС использовали излучение в сине-зеленом спектре с регистрацией эмиссии в диапазоне 500-800 нм. Источником аутофлюоресценции, по их мнению, преимущественно является пигмент ПЭС и, отчасти, меланин сосудистой оболочки [181].

Основным флюорофором, ответственным за явление аутофлюоресценции является такой продукт цикла обмена зрительных пигментов, как липофусцин. Его чрезмерное накопление, отличное от нормы, происходит с возрастными изменениями организма, а также в случае патологических метаболических нарушений в клетках ПЭС. Повышение концентрации липофусцина, соответственно, коррелирует с нарушением остроты зрения, вызванным патологическими изменениями сетчатки [152].

Значение показателя аутофлюоресценции глазного дна является существенным для оценки активности развития ДР, прогноза и скорости прогрессирования, эффективности лечения. При помощи аутофлюоресценции

определяют два ключевых изменения: гипо- и гиперавтофлюоресценцию. Разумеется, исследование аутофлюоресценции не является столь информативным, как ФАГ, так как ее интенсивность на 2 порядка ниже пикового свечения при проведении ФАГ, поэтому визуализируемые изображения зачастую требуют программной обработки большого количества изображений для усиления сигнала [36]. Само исследование требует достаточно чувствительной техники, особенно для достоверной регистрации ранних изменений при ДР. Также необходимо учитывать, что при использовании коротковолновой аутофлюоресценции, клетки ПЭС и регистрируемая от них аутофлюоресценция распределяются несколько неравномерно. На изображении сигнал слабеет по направлению к центру фовеа практически до нулевых значений. Аналогично, не обладает базальной аутофлюоресценцией нормальный диск зрительного нерва и сосуды.

В настоящий момент все больший интерес для практикующих клиницистов представляет использование сканирующего лазерного офтальмоскопа для регистрации аутофлюоресценции. Для возбуждения аутофлюоресценции используется коротковолновое излучение с длиной волны 488 нм, эмиссия регистрируется на длине волны более 500 нм, и зависит от разновидности прибора. Также обратили на себя внимание приборы, работающие в ближнем ИК-спектре с использованием светофильтров, аналогичных используемым при выполнении индоцианин-зеленой ФАГ. В исследовании Riccolino с соавторами предложена гипотеза о влиянии на картину аутофлюоресценции помимо липофусцина, продуктов распада крови и содержащегося в клетках меланина. В данном исследовании аутофлюоресценция была зарегистрирована на длине волны 805 нм с использованием неконфокальной системы визуализации. Исследование Weinberg с соавторами наглядно продемонстрировало, что картина ИК-аутофлюоресценции существенно коррелирует с результатами сканирующей лазерной офтальмоскопии [252]. В ближнем ИК-спектре картина аутофлюоресценции характеризуется областью повышенной флюоресценции в центре фовеа в сочетании с повышенным скоплением ПЭС в этой зоне, обратным образом в соответствии с областью

снижения эмиссии на коротковолновой аутофлюоресценции, при этом зрительный нерв и сосуды сетчатки также не флюоресцируют на основном фоне, как и на коротковолновой аутофлюоресценции, что, однако, не исключает визуализацию отдельных сосудов сетчатки.

Допплерография для исследования гемодинамики глаза является одним из информативных методов скрининга ДР у беременных с СД, с некоторыми замечаниями.

По имеющимся данным, гемодинамические изменения при ДР начинаются с микроциркуляторного русла глазного дна, при этом глазничная артерия вовлекается в процесс выраженных изменений только на стадии пролиферации [50].

Однако существует временное «окно», при котором процесс прогрессирования НПДР в ПДР будет сопровождаться нормальными значениями гемодинамических показателей. Это, скорее всего, обусловлено тем, что при повышении давления в глазничной артерии неполноценные стенки капилляров и сформировавшиеся ранее микроаневризмы пропускают кровь в окружающие ткани, выравнивая на какое-то время гемореологические показатели, также кровь сбрасывается по коллатералям, образовавшимся в результате неоваскуляризации [65]. Однако данный компенсаторный механизм несовершенен, и при дальнейшем нарастании скорости кровотока прогрессируют ишемические проявления за счет формирования микротромбов и снижения объема действующих капилляров. Дальнейшее сужение просвета глазничной артерии приводит к уменьшению площади ее внутренней поверхности. Потеря эндотелиальных клеток капиллярами приводит к потере плазмы, изменению реологических свойств крови и развитию истинного капиллярного стаза [39,65]. На данном этапе изменения гемодинамических показателей становятся очевидными и информативными.

Таким образом, результаты исследования регионарной гемодинамики с помощью доплерографии при ДР могут быть использованы для улучшения диагностики, определения критериев риска быстрого прогрессирования ДР, однако

на этапе перехода НПДР в ПДР важно обращать внимание на другие методы исследования.

1.2.5 Влияние уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на скрининговое исследование

Помимо комплексного подхода к углубленному офтальмологическому мониторингу, в скрининговое исследование обязательно должна быть включена **лабораторная диагностика**, в частности, помимо обязательного мониторинга уровня глюкозы и общеклинических анализов, необходим мониторинг **концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c)**.

Физиологический уровень HbA1c у здорового человека составляет 3—6%. Данный показатель позволяет провести объективную оценку среднего уровня глюкозы в крови на протяжении предшествующих исследованию 4-8 недель. В норме на протяжении всей беременности уровень HbA1c не должен превышать 6% [14].

Важность этого параметра подчеркнута многими исследователями в данной области. Так, очень важен исходный уровень HbA1c как прогностический фактор (в одном из исследований было выявлено, что при исходном значении HbA1c выше 8,0% у 89% беременных пациенток с СД было отмечено прогрессирование ДР в III триместре беременности [60,200]).

Также исследователями отмечено, что после быстрого снижения уровня HbA1c более чем на 2%, развивается транзиторная ретинопатия [60, 61, 97, 254]. Оценка прогрессирования ДР за год инсулинотерапии в зависимости от темпов изменения уровня HbA1c и его диапазона показала, что при сохранении исходного повышенного уровня HbA1c, либо его дальнейшем увеличении прогрессирование ДР отмечено в 54,6% случаев. Высокий уровень прогрессирования (44,4%) выявлен также при снижении уровня HbA1c на 3% и более [81]. Однако этому исследованию противоречат данные, свидетельствующие о том, что при снижении уровня HbA1c на 1% риск развития микроангиопатий уменьшается на 25% [53].

Здесь, очевидно, важна скорость снижения данного показателя и его изначальный уровень, а также особенности гемодинамики микроциркуляторного русла глазного дна. Несмотря на вышеуказанные противоречия, уровень гликолизированного гемоглобина позволяет оценить степень компенсации у беременных пациенток с СД, что в совокупности с остальными результатами исследования позволит адекватно мониторировать стадию ДР; а его резкие, более 1%, колебания, должны обратить внимание исследователя, направленное на усиление контроля за состоянием глазного дна.

1.2.6 Основные подходы к лечению диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом

На всех стадиях ДР рекомендуется междисциплинарное ведение беременных пациенток с целью плавной компенсации системных нарушений (нормализация обменных процессов) с учетом негативного влияния резких изменений уровня глюкозы крови на состояние глазного дна [30].

Со II триместра беременности, при выявлении ранних стадий ДР, сопровождающихся макулярным отеком, применяют лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС), интравитреальную анти-VEGF терапию, либо комбинацию этих двух способов. Основными критериями лечения прогрессирования ДР у беременных, является безопасность терапии в сочетании с ее эффективностью, заключающейся в охвате основных патогенетических звеньев развития заболевания – ишемию и несостоятельность стенок микрососудов сетчатки [51,230,239].

Очевидно, что основной задачей терапевтических мер в случае прогрессирования ДР является его приостановка и стабилизация на уровне допролиферативных стадий до момента родоразрешения, а также ликвидация пролиферативных осложнений ДР и осложнений, возникших в результате ЛКС.

Так, методами выбора лазерного воздействия у беременных пациенток являются панретиальная лазерная коагуляция сетчатки (ПРЛК), фокальная ЛКС и ЛКС по типу «решетки».

Проведение ПРЛК по традиционному протоколу чревато такими осложнениями, как макулярный отек, гемофтальм, отслойка сосудистой оболочки сетчатки, фиброз, приводящий к развитию закрытоугольной глаукомы [215]. Данный способ лечения является методом выбора при развитии пролиферативной стадии ДР. Оценка макулярного отека на стадии препролиферативных изменений позволяет снизить интенсивность лазерного воздействия. Выявленные в результате тщательной офтальмодиагностики зоны ишемии являются объектом фокальной лазерной коагуляции, позволяющей избежать воздействия на относительно здоровые ткани сетчатки и сократить проявление побочных эффектов ПРЛК, что подтверждается исследованием Reddy, которое показало оправданность такого подхода [228]. Однако применение фокальной лазерной коагуляции не имеет смысла при развитии диффузного макулярного отека на препролиферативных стадиях ДР, оптимально в данном случае использовать лазерную коагуляцию по типу «решетки».

В случае возникновения премакулярных кровоизлияний, развившихся как в результате прогрессирования ДР, так и в результате проведенной ЛКС-терапии обосновано применение ИАГ-лазерной гиалоидотомии. Помимо снижения зрения, скопление крови оказывает токсическое повреждающее воздействие на сетчатку продуктами распада гемоглобина, а также формированию эпиретинальной мембраны [35]. Во избежание вышеуказанных осложнений необходимо раннее и щадящее лечение премакулярных кровоизлияний, особенно у беременных с СД.

В настоящее время при многих патологических состояниях СТ у взрослых пациентов успешно применяется обширный арсенал ИАГ-лазерных методик, которые стали реальной эффективной альтернативой инструментальной хирургии. Методические приемы и энергетические режимы большинства лазерных операций у взрослых отработывались годами, продолжают совершенствоваться. Транспупиллярная гиалоидотомия успешно выполняется и с оптической целью [7, 9, 114, 144,145]. В последние годы все большее число авторов сообщают об эффективности транспупиллярной задней гиалоидотомии при субгиалоидных

преретинальных кровоизлияниях, выполняя дренирование ретровитреального пространства с помощью ИАГ-лазера, и отмечая значительное ускорение рассасывания кровоизлияний и сокращение реабилитации [191, 204, 205]

Более 70 лет назад была выдвинута гипотеза о том, что преимущество опухолевых клеток в росте обусловлено их способностью индуцировать неоваскуляризацию за счет высвобождения «факторов, стимулирующих рост кровеносных сосудов» [59, 209, 233, 272]. Вскоре в отдельных работах появились предположения о наличии диффузного ангиогенного фактора, который участвует в неоваскуляризации при диабетической ретинопатии. Для описания такой молекулы был придуман термин «фактор X» [94, 95, 198, 276]. В начале 1970-х J. Folkman высказал предположение, что подавление ангиогенеза может быть эффективной стратегией для угнетения роста и пролиферации опухолей [150]. Позднее Senger et al. идентифицировали и дали начальную биохимическую характеристику белка, увеличивающего проницаемость сосудов в супернатанте линии опухолевых клеток морской свинки, и названного «фактор проницаемости сосудов» (англ. vascular permeability factor, VPF) [222]. Эра антивазопролиферативной терапии началась с опубликованного в 1989 г. сообщения о выделении и клонировании в лаборатории итальянского учёного Napoleone Ferrara митогена гепарин-связывающих эндотелиальных клеток из 19 среды, кондиционированной фолликулярными клетками гипофиза крупного рогатого скота. Этот белок с молекулярной массой 45 кДа, названный фактором роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor, VEGF), вырабатывается эндотелиальными клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе) [271]. Позже была установлена важность VEGF во время эмбрионального развития: инактивация одного аллеля гена VEGF у мышей приводила к нарушению развития сосудов и к ранней эмбриональной летальности. VEGF (теперь обозначаемый как VEGF-A) является членом семейства белков, наряду с открытыми позднее VEGF-B, VEGF-C, VEGF-

D, VEGF-E и плацентарным фактором роста (англ. Placental growth factor, PlGF). VEGF-C и VEGF-D в первую очередь участвуют в регуляции лимфангиогенеза. Именно VEGF-A играет ведущую роль в регуляции ангиогенеза и его патологических проявлений; он подвергается альтернативному сплайсингу экзонов, что приводит к множеству изоформ (VEGF-A121, VEGF-A165, VEGF-A189, VEGF-A145, VEGF-A183 и VEGF-A206). VEGF-A165 является наиболее часто экспрессируемой в тканях, а также наиболее физиологически релевантной изоформой. Белки системы VEGF связываются со специфическими рецепторами. В 1992 году был идентифицирован рецептор VEGF 1 (R1), обладающий высоким сродством с тирозинкиназой [258]. Позже было продемонстрировано, что основным сигнальным рецептором для VEGF является более низкоаффинный, высокомолекулярный рецептор 2 (R2) [170]. Как R1, так и R2 преимущественно экспрессируются на эндотелиальных клетках. VEGF-A связывается как с R1, так и с R2, VEGF-B и PlGF связываются с VEGF-R1, а VEGF-C и -D связываются с VEGF-R3 (участвующим в лимфангиогенезе), но могут связываться с R2 после протеолитического 20 расщепления [168].

Основным регулятором экспрессии VEGF является гипоксия, эффект которой реализуется с помощью таких веществ как фактор, индуцируемый гипоксией (англ. Hypoxia-inducible factor, HIF), эпидермальный фактор роста (англ. Epidermal growth factor, EGF), фактор роста тромбоцитов (англ. Platelet-derived growth factor, PDGF) и онкогенные мутации (гены сигнального пути *vhl*, *ras*, *wnt-kras*). «Каноническая» передача сигналов VEGF через VEGF-R1 / R2 регулирует активность нескольких киназ и в конечном итоге управляет пролиферацией, миграцией и выживанием клеток, а также проницаемостью сосудов в процессе васкулогенеза и ангиогенеза. Такая передача сигналов VEGF является критической для физиологического гомеостаза, но может быть гиперактивирована при патологическом ангиогенезе [258]. В 1993 г. Kim с соавторами опубликовали данные о том, что нейтрализация VEGF с помощью специфических антител резко снижает ангиогенез и рост 21 опухолевых клеток, имплантированных мышам с

иммунодефицитом. Так были открыты новые возможности лечения онкологических и вазопротеративных заболеваний [175]. Следующим этапом стало создание в 1997 г. N. Ferrara с соавторами противоопухолевого препарата бевацизумаб, представляющего собой моноклональное IgG1 антитело к VEGF, применение которого способствовало снижению васкуляризации новообразования и угнетению его роста [148]. Повышение уровня VEGF у пациентов с ДР и окклюзиями вен сетчатки (ОВС) было установлено в 1994 году, тогда же было сделано предположение о вероятной эффективности антиангиогенного лечения заболеваний сетчатки [148]. Существовавшие ранее методы лечения таких нозологий, например, лазерная фотокоагуляция и фотодинамическая терапия (ФДТ), обладали недостаточной эффективностью, что выражалось в субоптимальных исходах относительно изменения ОЗ в сочетании с существенным количеством осложнений [272]. Возникший интерес к применению антиангиогенной терапии в лечении заболеваний сетчатки осложнялся тем фактом, что бевацизумаб не разрешен для применения в офтальмологии, а его применение может быть ассоциировано с системными тромбоэмболическими осложнениями [272]. Кроме того, по мнению N. Ferrara, существует риск, что повторные инъекции полноразмерного антитела могут запускать комплемент-опосредованную или клеточно-зависимую цитотоксичность, обусловленную взаимодействием антитела с Fc-рецепторами иммунных клеток [148]. В этой связи были разработаны и изучены новые молекулы с антиангиогенными свойствами. Благодаря этому терапия, направленная на подавление VEGF посредством местного применения лекарственных препаратов (антиангиогенная, антивазопротеративная или анти-VEGF терапия), была внедрена в клиническую практику в 2004 году и произвела революцию в лечении заболеваний макулы за счёт быстрого и устойчивого улучшения ОЗ, достигнутого у большинства пациентов на фоне благоприятного профиля безопасности.

В терапии прогрессирующей ДР сегодня существуют современные препараты с анти-VEGF свойствами. Это ингибиторы VEGF, селективно

связывающие фактор роста эндотелия сосудов по механизму моноклональных антител. Их действие на уровне глаза подавляет и приостанавливает такие эффекты VEGF, как неоваскуляризация и отек сетчатки.

Имеющиеся сейчас на рынке ингибиторы VEGF с возможностью интравитреального введения имеют основные различия как на уровне их синтеза, так и на уровне нюансов структуры действующего вещества и его избирательности по отношению к различным изоформам фактора роста эндотелия сосудов. Действие ингибиторов VEGF (ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб) обусловлено непосредственным связыванием с фактором роста, а также подавлением экспрессии как гена VEGF, так и его рецептора [146].

Ранибизумаб (Луцентис, Lucentis). Разработка препарата Луцентис была адресована специалистам офтальмологического профиля. Сегодня, это единственный офтальмологический препарат с таргетным действием, официально зарегистрированный в России. Его эффективность в лечении прогрессирующей ДР доказана серией рандомизированных исследований, проведенных с охватом многих офтальмологических центров [23].

Бевацизумаб (Авастин, Avastin). Этот анти-VEGF препарат в офтальмологии имеет статус «off-label», однако его эффективности в терапии ПДР и ДМО на сегодняшний день уже посвящено немало клинических исследований [59]. Причем некоторые из них были направлены на сравнение эффекта бевацизумаба и кортикоидов в лечении неоваскулярной макулодистрофии [176], а также в оценке комплексного лечения в сочетании с ЛКС [59].

Афлиберцепт (Айлия, Эйлеа, Eylea). Этот препарат с самой широкой анти-VEGF активностью. Он способен воздействовать на VEGF-A, VEGF-B и PlGF. В США, он одобрен для применения в терапии влажной неоваскулярной дегенерации макулы, а также метастатических опухолей прямой кишки. Известен как препарат «VEGF Trap-Eye», ставший настоящей «ловушкой» для VEGF, ведь его молекулярное строение сходно по форме с VEGF-рецептором. При интравитреальном введении, средство нейтрализует все VEGF-A и PlGF12

изоформы. Исследования афлиберцепта, как средства лечения ВМД стали проводиться позднее остальных анти-VEGF препаратов.

Интравитреальное введение селективного блокатора VEGF165 значительно подавляет патологическую неовакуляризацию, в то время как-либо незначительно, либо вовсе не влияло на физиологическую неоваскуляризацию [269].

Фарицимаб. Препарат представляет собой гуманизированное биспецифическое антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов G1, действие его осуществляется посредством ингибирования двух различных путей, связывая как Ang-2, так и VEGF-A [227]. Ang-2, усиливая эффекты VEGF, приводит к ослаблению контактов между эндотелиальными клетками и перицитами. Как следствие – миграция эндотелиальных клеток, повышение проницаемости гематоретинального барьера, развитие патологического ангиогенеза и в конечном итоге усиление трансудации и воспаления. Ang-1 является антагонистом Ang-2 и способствует усилению контактов между перицитами и клетками эндотелия, снижает проницаемость сосудов, обладает противовоспалительной активностью [173]. У пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией и ДМО в стекловидном теле концентрация проангиогенного Ang-2 в два раза превышает концентрацию Ang-1. Наиболее высокие уровни VEGF и Ang-2 наблюдаются у пациентов с препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатией [253]. Ang-2 также повышает чувствительность кровеносных сосудов к активности VEGF-A, что приводит к их дальнейшей дестабилизации. Ang-2 и VEGF-A отличаются синергизмом действия в отношении увеличения проницаемости сосудов и стимуляции неоваскуляризации. Фарицимаб осуществляет двойное ингибирование Ang-2 и VEGF-A, что снижает проницаемость сосудов и воспаление, подавляет патологический ангиогенез и восстанавливает стабильность сосудов [227].

Бролуцизумаб. Одним из новых антиангиогенных препаратов в офтальмологии является бролуцизумаб – одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела (single-chain fragment variable, ScFv) молекулярной

массой 26 кДа, который считается наименьшей функциональной единицей антитела. Для сравнения: молекулярная масса других применяемых антиангиогенных препаратов, таких как афлиберцепт и ранибизумаб, 97–115 и ~ 48 кДа соответственно. Следовательно, при использовании бролуцизумаба в одной дозе вводится большее количество препарата. Его продолжительность действия и пенетрация в ткани выше, чем у ранее применявшихся антиVEGF-препаратов. Бролуцизумаб с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF-110, VEGF-121 и VEGF-165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2 [30].

Однако все безусловные плюсы использования анти-VEGF препаратов в лечении прогрессирующей ДР, сопровождающейся ДМО, оказываются неприменимыми у беременных пациенток. Системное воздействие ингибиторов VEGF после их интравитреального введения низкое, однако, принимая во внимание механизм действия препарата, данные препараты оцениваются как потенциально тератогенные и эмбрио-/фетотоксичные, что делает их применение в данной категории пациенток невозможным [23,25].

За рубежом были описаны отдельные клинические случаи или микроисследования, связанные с применением анти-VEGF терапии на разных сроках беременности, в том числе и при пролиферации ДР [185, 133,238, 177, 245, 179,180], представленные в таблице 1, однако авторы, интересующиеся такого рода случаями, подчеркнули, что использование анти-VEGF во время беременности не было подтверждено крупными проспективными исследованиями. В случае ДМО показания и лечение следует соблюдать как обычно. Если показана необходимость приема анти- VEGF, следует рекомендовать контрацепцию за 1 месяц до, во время и через 3 месяца после последнего лечения. Анти-VEGF терапии необходимо избегать во время беременности из-за опасений тератогенности [101].

Таблица 1- Использование интравитреальных анти-VEGF-препаратов при диабетической ретинопатии во время беременности [101]

Исследование	Срок беременности при воздействии анти-VEGF терапии	Вводные данные	Число инъекций	Побочное воздействие (мать или плод)
Sarmad <i>et al.</i> [245] (1пациент - Бевацизумаб)	4-5 недель беременности	ПДР с ДМО	2 (по одной в каждый глаз)	Нет
Rosen <i>et al.</i> [238] (1пациент - Бевацизумаб)	Second Trimester	Хориоидальная неоваскулярная мембрана после внутренней хориоидальной пункции	1	Нет
Tarantola <i>et al.</i> [180] (4 пациента - Бевацизумаб)	7, 21, 26 и 31 неделя беременности. Лактация и ранние сроки беременности До зачатия и на 1, 9, 14, 20, 26 и 32 неделях беременности. 23 и 36 неделях при последующих беременностях.	Хориоидальная неоваскулярная мембрана после внутренней хориоидальной пункции; Хориоидальная неоваскулярная мембрана при саркоидозе; Хориоидальная неоваскулярная мембрана при предполагаемом синдроме глазного гистоплазмоза, 2 случая	RE – 4 RE – 14 BE – 9 RE - 2	Нет Нет Нет Нет
Petrou <i>et al.</i> [133] (2 пациента - Бевацизумаб)	5 недель беременности; 4 недели беременности	ПДР; Миопическая хориоидальная неоваскулярная мембрана	LE - 1 LE - 1	Выкидыш на 7 день Выкидыш на 10 день
Sullivan <i>et al.</i> [179] (4 пациента - Бевацизумаб)	19 дней беременности 21 день беременности 24 дня беременности 2 до зачатия и 1 на 20-м дне беременности	Идиопатическая юкстафовеолярная хориоидальная неоваскулярная мембрана;	1 1 BE – 1 each BE – 1 each before	Нет Нет Нет Преэклампсия и срочное

Исследование	Срок беременности при воздействии анти-VEGF терапии	Вводные данные	Число инъекций	Побочное воздействие (мать или плод)
		Хориоидальная неоваскулярная мембрана после внутренней хориоидальной пункции; ПДР – 2 случая	conception and 1 more in one eye after conception	кесарево сечение на сроке 29 недель. Интубация новорожденного при брадикардии и респираторном дистресс-синдроме
Jouve <i>et al.</i> [185] and Sarhianaki <i>et al.</i> [177] (1 пациент, каждый случай – Ранибизумаб)	III триместр	Идиопатическая хориоидальная неоваскулярная мембрана		Нет

Наглядность проблемы при сопоставлении рисков и пользы использования анти-VEGF препаратов у беременных пациенток с ДР демонстрирует таблица 2.

Однако, выходом из сложившейся ситуации оказалось интравитреальное применение препаратов второй линии – кортикостероидов [34]. У беременных пациенток при развитии ДМО препаратом первого выбора является имплантат дексаметазона (Озурдекс) по согласованию данной терапии со смежными специалистами [24, 162].

Глюкокортикостероид для местного применения Озурдекс (Дексаметазон в виде имплантата для интравитреального введения) обеспечивает пролонгированное, до 6 месяцев, высвобождение действующего вещества в витреальную полость. Дексаметазон подавляет воспаление, снижая выраженность отека, отложение фибрина, проницаемость капилляров и миграцию фагоцитов к

месту воспаления. Глюкокортикостероиды снижают экспрессию VEGF, а также ингибируют высвобождение простагландинов, часть из которых являются медиаторами, провоцирующими развитие кистовидного макулярного отека [94, 95, 212, 127, 150,263].

Таблица 2-Тератогенный эффект анти-VEGF-препаратов

Название	Афлиберцепт	Бевацизумаб	Ранибизумаб
Категории действия на плод по FDA*	C**	C**	C**
Пороки развития в исследованиях, проведенных на животных	Скелетные и висцеральные пороки развития: гастрошизис, диафрагмальная и пупочная грыжи, пороки развития центральной нервной системы, неполное окостенение, сверхнормативные ребра и эктродактилия [263]	Уменьшение роста, снижение веса плода и плаценты, гастрошизис, помутнение роговицы, аномальное окостенение черепа, конечности и фаланговых костей [180]	Исследования, проведенные на беременных обезьянах, показали низкую частоту скелетных аномалий, которые включают неправильную и/или неполную оссификацию и сверхнормативные ребра [180]
Из отчетов, связанных с беременностью людей [242]	Из 8 случаев введения беременным женщинам у 4 из них была зарегистрирована потеря беременности	Из 7 случаев введения беременным женщинам в 6 из них была зарегистрирована потеря беременности	Из 42 случаев введения беременным женщинам в 19 из них была зарегистрирована потеря беременности

*FDA - Управление по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США.

**Категория С – исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск.

Применение дексаметазона** в виде имплантата для интравитреального введения требует длительного регулярного мониторинга ВГД. Повторное введение

имплантата возможно приблизительно через 6 месяцев в случае нарастания ДМО [30].

Противопоказания к интравитреальному введению дексаметазона в виде имплантата для интравитреального введения:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- активные подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации;
- развитая стадия глаукомы с декомпенсацией ВГД, не купирующегося медикаментозной терапией;
- афакия с разрывом задней капсулы хрусталика;
- наличие переднекамерной ИОЛ, ирис-клипс ИОЛ, заднекамерной ИОЛ
- трансклеральной фиксацией при одновременном наличии разрыва задней капсулы хрусталика.

При введении дексаметазона в виде имплантата для интравитреального введения необходимо учесть потенциальный риск осложнений, таких как инфекционный и неинфекционный эндофтальмит, ятрогенная катаракта, гемофтальм, отслойка сетчатки и др. При использовании дексаметазона в виде имплантата для интравитреального введения предупреждение снижения остроты зрения даже при отсутствии ее улучшения следует считать положительной динамикой по сравнению с естественным течением заболевания [30].

Проведенный в 2020 году сравнительный метаанализ эффективности интравитреальных инъекций ранибизумаба, афлиберцепта и Озурдекса в лечении ДМО показал сопоставимую эффективность препаратов через полгода и год в повышении МКОЗ и уменьшении ЦТС для каждого, из трех методов лечения. Однако, в группе где применялся Озурдекс, по шкале ETDRS через год отмечено повышение МКОЗ на +2,2 буквы больше, чем при использовании ранибизумаба и +0,9 букв по сравнению с афлиберцептом, при меньшем количестве инъекций [26,71].

В исследовании Concillado M с соавторами проанализировано использование интравитреального импланта Озурдекс у беременных пациенток [120] (таблица 3). В исследование были включены 5 беременных женщин с ДР, у которых во время беременности развился ДМО, в период с 2011 по 2014 год. Диагностические методы исследования включали в себя исследование остроты зрения, ОКТ с оценкой толщины в центре фовеа, измерение артериального давления, оценку уровня гликолизированного гемоглобина до лечения, и изменение этих показателей после инъекции имплантата.

Таблица 3- Использование интравитреальных стероидов при диабетической ретинопатии во время беременности [101]

Исследование	Тип интравитреального стероида	Улучшения в коррекции остроты зрения	Улучшения в уменьшении центральной толщины фовеа	Побочное воздействие
Fazelat <i>et al.</i> [146] (2 глаза 1 пациента)	0.05 мл раствора 40 мг/мл Триамцинолона ацетонида	До OU – 20/40 После RE – 20/20 LE – 20/25	До RE – 578±5 мкм LE – 667±8 мкм После RE – 159±5 мкм LE – 202±6 мкм	ноль
Concillado <i>et al.</i> [120] (10 глаз 5 пациентов)	700 мкг медленнодиспергируемой формы имплантата дексаметазона (Ozurdex)	До, согласно протоколу ETDRS МКОЗ - 63 (50-77 букв) После увеличение МКОЗ на 5 или более букв	До 535 мкм (диапазон 239–727 мкм) После уменьшение толщины > 145 мкм	Транзиторное повышение внутриглазного давления у 3/8 глаз

ДМО, затрагивающий центр фовеа, наблюдался между 9 и 23 неделями беременности в 10 глазах у 5 пациенток. Интравитреальная инъекция имплантата дексаметазона (Озурдекс) проводилась в 9 глазах со средней толщиной сетчатки в центре перед инъекцией 535 мкм (диапазон 239–727 мкм) и средней МКОЗ перед инъекцией 63, что соответствует исследованию ETDRS в диапазоне 50–77 букв.

Один глаз был недоступен для наблюдения. В 7 из 8 глаз после инъекции в течение 3 недель наблюдалось уменьшение толщины поля в центре фовеа более чем на 145 мкм, а в 6 из 8 глаз - увеличение МКОЗ на 5 или более букв, согласно протоколу ETDRS. Легкое преходящее повышение внутриглазного давления наблюдалось в 3 из 8 глаз. При купировании ДМО, возникшего во время беременности, был получен быстрый ответ на интравитреальную терапию дексаметазоном уменьшением толщины сетчатки и улучшением остроты зрения без клинически значимого повышения внутриглазного давления [120].

Некоторые авторы с осторожностью высказываются в отношении применения интравитреальных стероидов при ДМО у беременных пациенток [101]. Они отмечают, что в литературе не так много данных в поддержку использования интравитреальных кортикостероидных имплантов во время беременности. Небольшие исследования выявили их использование и профиль безопасности на различных стадиях беременности, которые отражены в таблице 3.

Таким образом, методом выбора у данной категории пациенток является монотерапия ЛКС, а при развитии ДМО в комбинации с предварительным интраокулярным введением глюкокортикостероидов.

1.2.7 Роль биомаркеров в скрининге диагностики, прогноза прогрессирования и оценки эффективности лечения диабетической ретинопатии

С 80-х годов прошлого века такая диагностическая величина, как биомаркер, прочно вошла в клинические исследования в качестве объективной меры, позволяющей оценивать, как нормальные, физиологические, так и патологических процессы в организме, а также эффективность той или иной терапии [156]. В настоящее время понятие биологического маркера применяют куда более объемно, а именно как исследуемый высокоточный критерий, который определяется надежным и воспроизводимым способом, и отражает истинную картину состояния организма в той или иной сфере, степень риска или факт прогрессирования

патологического состояния, степень тяжести его развития, ближайшие и отдаленные прогнозы [43].

Выбор персонализированной стратегии ведения пациента [272] становится возможен с помощью четкого понимания ценности как уже известных биомаркеров, так и находящихся в стадии научной разработки. Существующая номенклатура Biomarkers Definitions Working Group позволяет классифицировать биомаркеры следующим образом:

- antecedentesные, служащие для определения риска возникновения заболевания;
- скрининговые, позволяющие верифицировать ранние стадии заболеваний до клинических проявлений, выявляемые при скрининговом исследовании;
- диагностические, подтверждающие факт наличия заболевания;
- биомаркеры состояния, характеризующие тяжесть заболевания на текущий момент);
- прогностические, отражающие течение этапов заболевания, также позволяющие осуществить оценочный прогноз и мониторинг эффективности лечения [99].

Кроме того, биомаркеры подразделяются на неотображаемые и отображаемые.

Молекулярные, или неотображаемые биомаркеры в данном аспекте имеют биофизические параметры, измеряемые в биологических средах (плазма и сыворотка крови, влага передней камеры, стекловидное тело) [43].

К таким биомаркерам относится указанный выше уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c).

Отображаемые биомаркеры, в отношении скринингового исследования ДР у беременных с СД, это биомаркеры, определяемые на изображениях, полученных при помощи визуализирующих методик, таких как фоторегистрация глазного дна, ОКТ-А и ОКТ. Активно развивающимся в офтальмологии направлением является

мультимодальный подход к определению отображаемых (визуализируемых) биомаркеров [104].

Широко известная классификация ETDRS основана на целом ряде биомаркеров, идентифицированных по результатам семипольной фоторегистрации глазного дна [150]. Данные биомаркеры позволяют информативно оценить наличие, стадию и прогрессирование ДР: микроаневризмы, ретинальные геморрагии, четкообразность венул, неоваскуляризация [134,135]. Однако, как было указано выше, семипольная фоторегистрация глазного дна по протоколам ETDRS не позволяет в должной степени выявлять изменения в периферических отделах сетчатки, которые вносят весомую долю в прогрессирование ДР, и повышают в 4,7 раза вероятность перехода в пролиферативную стадию ДР[216]. Следовательно, наличие периферических изменений сетчатки возможно оценивать, как биомаркер прогрессирования ДР.

Визуализация микрососудов сетчатки вносит существенный вклад в скрининг ДР. С помощью ОКТ-А можно оценить как поздние, так и ранние изменения микроциркуляторного русла. Биомаркерами в данном случае служат как наличие аваскулярных зон сетчатки [54], так и сравнительный анализ размеров аваскулярных зон сетчатки в разных триместрах беременности [75], иррегулярность капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистом сплетении, микроаневризмы, ремоделирование сосудов, их извитость, венозные петли, зоны интратретинальных микрососудистых артефактов, ретинальную неоваскуляризацию [83].

В настоящий момент биомаркеры, основанные на результатах ОКТ, находятся в фокусе внимания. К параметрам, вызывающим наибольший интерес, относятся центральная толщина сетчатки, толщина центрального подполя в области фовеа, интратретинальные кисты, гиперрефлективные фокусы, дезорганизация внутренних слоев сетчатки, субфовеолярная отслойка нейросенсорной сетчатки [151, 103, 115]. Однако полный спектр ОКТ-биомаркеров, касающихся прогрессирования ДР, является лишь частично

освещенным вопросом, нуждающимся в дальнейших наработках и научных исследованиях.

Проведенные исследования зарубежных авторов утверждают, что беременных пациенток с отсутствием или минимальными проявлениями НПДР следует обследовать в первом и третьем триместре, с легкой ДР - в каждом триместре, а с умеренной или тяжелой ретинопатией и ПДР - каждый месяц [101,193].

Мультимодальный подход к скринингу прогрессирования ДР у беременных с СД с оценкой биомаркеров позволяет объективно и многомерно оценить стадию и спрогнозировать течение ДР, а также изыскать подходы к особенностям терапии у таких пациенток.

1.2.8 Алгоритмы ведения беременности у пациенток с СД

Известные сведения о наблюдении беременности у пациенток с СД достаточно скудны вследствие ограничения возможностей использования многих диагностических приемов и терапевтических схем при беременности, а также нередко более активного течения осложнений СД при беременности. Так, согласно известным алгоритмам, особое внимание следует уделить пациенткам, планирующим появление ребенка [17], им следует учитывать, что зачатие нежелательно при: уровне HbA1c > 7,0 %; уровне креатинина сыворотки > 120 мкмоль/л, рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², суточной протеинурии ≥ 3,0 г; ПДР и ДМО до проведения ЛКС; ИБС; неконтролируемой артериальной гипертензии (АД > 130/80 мм рт.ст. на фоне разрешенной во время беременности антигипертензивной терапии). Разумеется, при СД беременность должна планироваться, эффективный метод контрацепции следует применять до тех пор, пока не будет проведено надлежащее обследование и подготовка к беременности. Перед наступлением беременности пациентка с СД должна пройти обучение в «Школе для пациентов с сахарным диабетом»; также в обязательном порядке должно быть осуществлено информирование пациентки с СД и членов ее семьи о возможном риске для матери и плода. Таким пациенткам необходим перевод на инсулинотерапию при СД 2

типа, очень существенно достижение целевых уровней гликемического контроля за 3–4 мес. до зачатия: глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью < 6,1 ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после еды < 7,8 ммоль/л; HbA1c < 6,5%; контроль АД (не более 130/80 мм рт.ст.), при артериальной гипертензии – антигипертензивная терапия (отмена ингибиторов АПФ и БРА до наступления беременности) и перевод на разрешенные при беременности антигипертензивные препараты); определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4) + антитела к тиреопероксидазе (ТПО) у пациенток с СД 1 типа (повышенный риск заболеваний щитовидной железы); фолиевая кислота 400-800 мкг в сутки; йодид калия 150 мкг в сутки – при отсутствии противопоказаний, использование йодированной соли. Рекомендовано максимально раннее подтверждение беременности (определение бета-ХГЧ, УЗИ органов малого таза), своевременное обращение в женскую консультацию.

В обязательном порядке рекомендована консультация офтальмолога [17] для оценки тяжести ДР (осмотр глазного дна с расширенным зрачком). Также для оценки других микрососудистых осложнений желательна консультация нефролога при необходимости.

Ведение наступившей беременности у таких пациенток предполагает рациональное сбалансированное питание с достаточным количеством углеводов для адекватного обеспечения потребностей матери и плода, количество потребляемых углеводов должно способствовать предупреждению «голодного» кетоза, однако легко усваиваемые углеводы исключают. Важно равномерно распределить суточный объем пищи на 4–6 приемов. Разрешено использование препаратов инсулина человека короткого и средней продолжительности действия, аналогов инсулина ультракороткого (лизпро, аспарт), сверхбыстрого (аспарт, имеющий в составе вспомогательные вещества никотинамид и аргинин) и длительного (детемир, гларгин 100 ЕД/мл, деглудек) действия. Однако у пациенток с ДР обязательно должен учитываться фактор экстренной компенсации СД – слишком активная инсулинотерапия приводит к эпизодам транзиторной

ретинопатии, ухудшающим и без того нестабильное состояние ретинального кровотока [67]. Пациентка должна проводить ежедневный самоконтроль гликемии: не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 или 2 часа после приемов пищи, на ночь), при плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина) – в 3 и 6 ч, а также контроль кетонурии или кетонемии. Цели гликемического контроля: глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью 3,9 - 5,3 ммоль/л; глюкоза плазмы через 1 час после еды 6,1 - 7,8 ммоль/л или через 2 часа после еды 5,6 - 6,7 ммоль/л; HbA1c < 6,0 %; Контроль HbA1c – 1 раз в 6-8 недель.

Однако рекомендованные осмотр офтальмологом у беременных пациенток (глазное дно с расширением зрачка, препараты, используемые для мидриаза, не являются противопоказанными при беременности) 1 раз в триместр; а также при развитии ПДР или выраженном ухудшении препролиферативной ДР – безотлагательная ЛКС [17]; являются общими рекомендациями, не учитывающими всех особенностей течения ДР у беременных с СД. В данной ситуации необходим индивидуальный подход с оценкой предикторов прогрессирования ДР, учащение кратности офтальмологических осмотров на основании объективного выявления прогрессирования, своевременное купирование ДМО и индивидуальный подбор методик и параметров ЛКС при необходимости ее проведения.

Такие беременные пациентки, соответственно, подпадают под наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога или терапевта (измерение массы тела, АД, оценка уровня гликемии, коррекция инсулинотерапии), что отражает мультидисциплинарный подход к ведению беременности. При развитии и прогрессировании осложнений СД и присоединении сопутствующих заболеваний вопрос о частоте наблюдения и обследований решается индивидуально (не менее 1 раза в 2-3 недели), при необходимости осуществляется госпитализация пациентки в стационар [17]. Как и при беременности у здоровых пациенток, рекомендована антенатальная оценка состояния плода (УЗИ, кардиотокография по назначению акушера-гинеколога).

Особое внимание беременной должно быть обращено на риски развития гипогликемических состояний, которые увеличиваются в I триместре беременности с 7-8 по 12-13 недели беременности и после 36 недели беременности; а также риск кетоацидоза при раннем токсикозе с частой тошнотой и рвотой, при дефиците инсулина (пропуск инъекции инсулина, поломка инсулиновой помпы, неадекватное увеличение доз), инфекциях и интеркуррентных заболеваниях, гастропарезе, введении глюкокортикостероидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного, токолизе β -адреномиметиками (гексопреналин, тербуталин, сальбутамол), стрессе, недостаточном самоконтроле гликемии и кетонурии и его отсутствии [17]. Кетоацидоз при беременности может развиваться в течение 6-12 часов при гликемии $> 11,0$ ммоль/л.

Применение помповой инсулинотерапии во время беременности возможно только после обучения пациентки, перевод желательно осуществлять не позднее 12-13 недели беременности, при условии наличия персонала, имеющего опыт ведения больных с использованием данного метода лечения. Оптimalен перевод на этапе планирования для обучения и формирования навыков [17].

Следует отметить, что офтальмологический осмотр беременной женщины имеет ряд особенностей [20]. К ним можно отнести этапы и формы офтальмологического осмотра с учетом срока гестации, а также клинические особенности, позволяющие правильно дифференцировать физиологические проявления, сопровождающие нормальную беременность от патологических состояний. С учетом вышеперечисленных особенностей офтальмологического осмотра беременных женщин можно выделить три группы пациентов: 1 группа – физиологическая беременность у пациентки без патологии органа зрения. 2 группа – физиологическая беременность у пациентки с патологией органа зрения в анамнезе: миопией; периферической витреохориоретинальной дистрофией (ПВХРД); отслойкой сетчатки, стекловидного тела, сосудистой оболочки и др. 3 группа – патологически протекающая беременность у пациентки с 11 патологией

органа зрения, возникшая вследствие беременности: преэклампсия, анемия, сахарный диабет беременных и др. Пациенткам с такими заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, и гестационного, и преморбидного происхождения, рекомендовано уделять особое внимание при офтальмологических осмотрах [20,270], однако имеющийся уровень источников информации не раскрывает конкретных данных о том, что следует вкладывать в это понятие.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинический профиль пациенток и дизайн исследования

Перспективное, когортное, одноцентровое исследование разработано и выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского. Максимальная продолжительность исследования, содержащего ряд последовательных фаз, составила 13 лет (с 2011 по 2023 г.г.). Беременным участницам исследования на фоне СД проводилось детальное обследование в условиях офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Группы респондентов были сформированы на добровольных началах, в полном соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации: «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г., с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в соответствии заключенного информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом института (протокол заседания № 11 от 29.06.2023).

На **первом этапе** было выполнено изучение отечественной и зарубежной литературы в разрезе следующих аспектов: патофизиологической взаимосвязи беременности и прогрессирования диабетической ретинопатии эпидемиология заболеваемости СД женщин репродуктивного возраста; медико-социальная значимость заболеваний микрососудистыми ретинальными расстройствами женщин с СД репродуктивного возраста; основные аспекты скрининга диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом организация медицинской офтальмологической помощи и диспансерного наблюдения беременных. Для подтверждения актуальности проблемы была выполнена ретроспективная оценка частоты сосудистой ретинальной патологии у беременных с СД, обратившихся в КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Второй этап исследования был направлен на оценку потенциального воздействия HbA1c, АД, протяженности СД, репродуктивного возраста и кратности

родов на опасность возникновения сосудистой ретиальной патологии у женщин с СД во время беременности и послеродовом интервале 12 мес.

Для реализации текущего этапа осуществлен набор данных медицинской документации 195 беременных различного возраста, первородящих /повторнородящих, с СД 1 и 2 типов обратившихся в эндокринологическое и офтальмологическое отделения КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (за 2015– 2019 гг.).

Все беременные с СД 1 и 2 типов в соответствии от степени компенсации в первом триместре HbA1c, АД и продолжительности жизни и кратности родов были распределены на 4 группы.

1-я группа 30 беременных с СД 1 (23женщин) и 2 типов (7 женщин), возраст исчислялся в диапазоне от 18 до 35 лет (в среднем 27 ± 5 лет). Беременные этой категории были с первой беременностью. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 21 женщины, у 9 - HbA1c > 7,0 %; артериальная гипертензия определялась - у 7 беременных; Стаж заболевания менее 5 лет был зафиксирован у 5(17%) женщин, 5-10 лет 18(60%) женщин, и более 10 лет у 7(23%) соответственно.

2-я группа –30 беременных с СД 1 (18 женщин) и 2 типов (12 женщин), пребывавшие в позднем репродуктивном возрасте 36-45 лет, (41 ± 3 год), имели первую беременность. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 18 женщины, у 12 - HbA1c > 7,0 %; артериальная гипертензия установлена - у 12 беременных; Стаж СД менее 5 лет отмечен у 3(10%), 5-10 лет 15(50%) и более 10 лет у 12(40%) беременных соответственно.

3-я группа – представлена 30 повторно беременными, с СД 1 (19 женщин) и 2 типов (11 женщин), пребывавших в раннем репродуктивном периоде(18-35 лет), средний возраст $26\pm 5,4$ лет. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 16 женщины, у 14 - HbA1c > 7,0 %; артериальная гипертензия зарегистрирована - у 5 беременных; Стаж СД менее 5 лет констатирован у 9(30%), 5-10 лет у 12(40%) и более 10 лет у 9(30%) беременных соответственно.

4-я группа – 30 беременных женщин с СД 1 (16 женщин) и 2 типов (14 женщин), наблюдались в позднем репродуктивном возрасте, $39 \pm 4,5$ лет, с повторной беременностью. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 22 женщины, у 8 - HbA1c > 7,0 %; декомпенсация АД была отмечена - у 7 беременных. Стаж СД менее 5 лет определен у 10 (33%) беременных, 5-10 лет 8(26,6%) женщин, и более 10 лет у 12(40%) соответственно.

В процессе исследования определена периодичность сосудистой ретиальной патологии и скорость ее прогрессирования у беременных с СД. Интенсификация усиливается при спонтанной беременности и неконтролируемых целевых значениях гликемического профиля и артериальной гипертензии до беременности, увеличения репродуктивного возраста и повторной беременностью женщин. В связи с этим **третий этап** проспективного когортного исследования посвящен анализу морфометрических и морфофункциональных особенностей сетчатки и ЦТ, у женщин с СД 1 и 2 типов во время беременности и через год после родов с целью выявления прогностически значимых маркеров прогрессирования ДР, т.к. в настоящее время ДР считается нервно-сосудистым заболеванием, в основе которого лежат нейрососудистые дезорганизации возникающие в (нейронах, глиальных клетках, эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках сосудов и перицитов) [155], формирование дегенеративных изменений в нейронах предшествует микрососудистым изменениям, а развитие апоптоза нейронов наблюдается в течение нескольких недель после возникновения диабета. [163] Основную группу сформировали 120 беременных (200 глаз) с СД 1 типа, в возрасте от 20 до 43 лет ($31 \pm 7,9$ лет). Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 61 женщины, декомпенсирован HbA1c > 7,0 %- 59 ; артериальная гипертензия констатирована у 18 беременных; Первородящих было 77 жен., вторую и последующие беременности отметили у 43 жен. В соответствии от типа диабета и наличия/отсутствия микрососудистых нарушений были сформированы четыре подгруппы основной и сравнения групп (Шкала тяжести ДР Американской академии офтальмологии, 2014), а также одна группа контроля (таблица 4).

Таблица 4 - Распределение беременных пациенток по группам и подгруппам

Ретинопатия	СД 1тип 120 бер(200глаз)	СД 2тип 80 бер (120 глаз)	Контроль 25 бер (50глаз)
нет ретинопатии 10 уровень по ETDRS	<p><i>Подгруппа 1.1</i></p> <p>30 бер. (50глаз) ср.возраст – 28±4,7*</p> <p>Iтр.ср. HbA1c – 7,3±2,9</p> <p>Iтр. HbA1c < 6,5% -62%</p> <p>Iтр.HbA1c > 7,0%- 38%</p> <p>IIтр. HbA1c < 6,5% -86%</p> <p>IIтр. HbA1c > 7,0% -14%</p> <p>IIIтр. HbA1c < 6,5% -79,3%</p> <p>IIIтр. HbA1c > 7,0% -20,7%</p> <p>длительность СД – 6,8±2,3* года</p>	<p><i>Подгруппа 2.1</i></p> <p>15 бер. (30глаз) ср.возраст – 28±5,5*</p> <p>Iтр.ср. HbA1c – 6,5±2,9</p> <p>Iтр. HbA1c < 6,5% -67%</p> <p>Iтр.HbA1c > 7,0% -33%</p> <p>IIтр. HbA1c < 6,5% -93%</p> <p>IIтр. HbA1c > 7,0% -7%</p> <p>IIIтр. HbA1c < 6,5% -93%</p> <p>IIIтр. HbA1c > 7,0% -7%</p> <p>длительность СД – 2,2±2,3* года</p>	<p>50глаз ср.возраст – 25±4,0</p> <p>ср. HbA1c – в пределах референтных значений</p>
легкая НЦДР 20 уровень по ETDRS.	<p><i>Подгруппа 1.2</i></p> <p>30 бер. (50глаз) ср.возраст – 29±6,2 *</p> <p>Iтр.ср. HbA1c – 7,9±2,3</p> <p>Iтр. HbA1c < 6,5% -55,5%</p> <p>Iтр.HbA1c > 7,0% -44,5%</p> <p>IIтр. HbA1c < 6,5% -81,5%</p> <p>IIтр. HbA1c > 7,0% -18,5%</p> <p>IIIтр. HbA1c < 6,5% -81,5%</p> <p>IIIтр. HbA1c > 7,0% -18,5%</p> <p>длительность СД – 7,8±2,8* года</p>	<p><i>Подгруппа 2.2</i></p> <p>15 бер. (30глаз) ср.возраст – 29±6,7 *</p> <p>Iтр.ср. HbA1c – 7±2,9</p> <p>Iтр. HbA1c < 6,5% -73%</p> <p>Iтр.HbA1c > 7,0% -27%</p> <p>IIтр. HbA1c < 6,5% -93%</p> <p>IIтр. HbA1c > 7,0% -7%</p> <p>IIIтр. HbA1c < 6,5% -93%</p> <p>IIIтр. HbA1c > 7,0% -7%</p> <p>длительность СД – 4,2±2,3 *года</p>	

<p>умеренная НПДР 35-47 уровень по ETDRS</p>	<p><i>Подгруппа 1.3</i></p> <p>30 бер. (50глаз) ср.возраст – 30±8,2 *</p> <p>Итр.ср. HbA1c – 7,9±3,9</p> <p>Итр. HbA1c < 6,5% -57%</p> <p>Итр.HbA1c > 7,0% -43%</p> <p>Птр. HbA1c < 6,5% -100%</p> <p>Птр. HbA1c > 7,0% -0%</p> <p>Штр. HbA1c < 6,5% -96,4%</p> <p>Штр. HbA1c > 7,0% -5,6%</p> <p>длительность СД – 7,8±3,3* года</p>	<p><i>Подгруппа 2.3</i></p> <p>25 бер. (30глаз) ср.возраст – 28±8,2 *</p> <p>Итр.ср. HbA1c – 7,5±3,</p> <p>Итр. HbA1c < 6,5% -41%</p> <p>Итр.HbA1c > 7,0% -59%</p> <p>Птр. HbA1c < 6,5% -70,5%</p> <p>Птр. HbA1c > 7,0% - 29,5%</p> <p>Штр. HbA1c < 6,5% -88%</p> <p>Штр. HbA1c > 7,0% -12%</p> <p>длительность СД – 4,2±2,3 *года</p>	
<p>тяжелая НПДР 53 уровень по ETDRS</p>	<p><i>Подгруппа 1.4</i></p> <p>30 бер (50глаз) ср.возраст – 31,±8,3 *</p> <p>Итр.ср. HbA1c – 7,0±2,9</p> <p>Итр. HbA1c < 6,5% -23,3%</p> <p>Итр.HbA1c > 7,0% -76,7%</p> <p>Птр. HbA1c < 6,5% -86,6%</p> <p>Птр. HbA1c > 7,0% -13,4%</p> <p>Штр. HbA1c < 6,5% -100%</p> <p>Штр. HbA1c > 7,0% -0%</p> <p>длительность СД – 11±5,9* года</p>	<p><i>Подгруппа 2.4</i></p> <p>25 бер. (30глаз) ср.возраст – 32±8,1*</p> <p>Итр.ср. HbA1c – 7±3</p> <p>Итр. HbA1c < 6,5% -26%</p> <p>Итр.HbA1c > 7,0% -74%</p> <p>Птр. HbA1c < 6,5% -80%</p> <p>Птр. HbA1c > 7,0% - 20%</p> <p>Штр. HbA1c < 6,5% -95,7%</p> <p>Штр. HbA1c > 7,0% -4,3%</p> <p>длительность СД – 4±2,5* года</p>	
<p><i>Примечание:</i> * - p<0,05; ** - p<0,005.</p>			

Критериями отбора в группы служили результаты биомикроофтальмоскопии на щелевой лампе в условиях медикаментозного мидриаза, семипольная фоторегистрация глазного дна и аутофлюоресценция.

С каждой участницей наблюдения состоялся диалог, где им было детализировано присутствие у них опасности развития сосудистой ретиальной патологии. Беременные были проинформированы о том, что predetermined им даты диспансеризации ориентированы на предупреждение рисков развития патологического процесса.

Стаж СД устанавливался по моменту включения пациенток в реестр заболевания или анамнестической записи учета, в том числе по амбулаторной карте.

1.1 подгруппа: нет ретинопатии что соответствует 10 уровню по ETDRS. – 30 женщин (50 глаз), в возрасте 21- 34 года (в среднем 28 ± 4 лет), до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 19 женщины, у 11 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 2 беременных женщин; Первородящих было 19 жен., вторую и последующие беременности отметили у 11 жен.

1.2-я подгруппа: легкая НПДР, что соответствует 20 уровню по ETDRS. – 30 женщин (50 глаз), в возрасте 22- 41 год (в среднем $29\pm 6,1$ лет), до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 17 женщины, у 13 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 5 беременных женщин; Первородящих было 19 жен., вторую и последующие беременности отметили у 11 жен.

1.3 подгруппа: умеренная НПДР, что соответствует 35-47 уровню по ETDRS. – 30 женщин (50 глаз), в возрасте 23 - 42 года (в среднем $30\pm 8,2$ лет), до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 18 женщины, у 12 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 6 беременных женщин; Первородящих было 21 жен., вторую и последующие беременности отметили у 9 жен.

1.4 подгруппа: тяжелая НПДР, что соответствует 53 уровню по ETDRS. – 30 женщин(50 глаз), в возрасте 21 - 43 года (в среднем $31\pm 8,5$ лет), до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 7 женщины, у 23 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 5 беременных женщин; Первородящих было 18 жен., вторую и последующие беременности отметили у 12 жен.

Группой сравнения явились 80 женщин с наличием СД 2 типа (120 глаз), которых так же разделили на четыре подгруппы по наличию/отсутствию микрососудистых нарушений. Возраст женщин варьировал от 22 до 43 лет ($31 \pm 7,9$ лет). Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 40 женщины, у 40 был декомпенсирован HbA1c > 7,0 %; артериальная гипертензия диагностирована - у 12 беременных; первая беременность имела место у 51 женщины, последующая беременность случилась у 29 женщин.

2.1 подгруппа: нет ретинопатии что соответствует 10 уровню по ETDRS – 15 женщин, (30 глаз). В возрасте от 22 до 34 лет (в среднем $28 \pm 5,5$ лет), Целевой уровень гликемии до зачатия отмечен у 10 женщины HbA1c < 6,5%, у 5 - HbA1c был выше > 7,0 %; артериальная гипертензия была определялась- у 2 беременных; Первородящих было 8 женщин, вторую и последующие беременности отметили у 7 женщин.

2.2 подгруппа: легкая НПДР, что соответствует 20 уровню по ETDRS. – 15 женщин, (30 глаз). В возрасте от 23 до 35 года (в среднем $29 \pm 6,7$ лет), до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 11 женщины, у 4 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 4 беременных женщин; Первородящих было 8 жен., вторую и последующие беременности отметили у 7 жен.

2.3 подгруппа: умеренная НПДР, что соответствует 35-47 уровню по ETDRS. – 25 женщин, (30 глаз). В возрасте от 23 до 42 года (в среднем $28 \pm 8,2$ лет), до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 9 женщины, у 16 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 3 беременных женщин; Первородящих было 17 жен., вторую и последующие беременности отметили у 8 жен.

2.4 подгруппа: тяжелая НПДР, что соответствует 53 уровню по ETDRS. – 25 женщин, (30 глаз). В возрасте от 21 до 43 года (в среднем $32 \pm 8,5$ лет), до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 10 женщины, у 15 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 3 беременных женщин; Первородящих было 18 жен., вторую и последующие беременности отметили у 7 жен.

Таблица 5- Характеристика соматического статуса беременных в первом триместре

Признак	Беременные СД 1тип(n=120)				Беременные СД 2тип (n=80)				Контроль (n=25)
	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	2.2	2.3	2.4	
ИМТ кг/м ²	23,57±7,76*				33,7±17,7*				23,2±7,76*
	24,31± 6,66**	23,87± 7,78**	23,77± 7,86**	22,97± 8,74**	35,77± 14,8**	33,54± 15,9**	36,44± 16,7**	32,59± 18,2**	
Артериальная гипертензия (n)	17 (14,1%)				13(16,25%)				1(4%)
	2 (1,6%)	4 (3,3%)	6 (5%)	5 (4,1%)	2 (2,5%)	4 (5%)	2 (2,5%)	5 (6,25%)	
СКФ в пробе Реберга мл/мин	107±23,4*				137±28,3*				131±8,5*
	105,3± 21,4**	108,6± 19,2*	111,9± 18,4*	106,2± 24,2**	134,8± 27,1*	141,3± 26,4*	138,8± 26,1**	133,5± 29,3**	
Нефропатия (n)	63 (52,5%)				27(33,75%)				-
	13(11%)	17(14%)	14(11%)	19(16%)	-	8 (10%)	9 (11%)	10(13%)	
Индекс альбуминурии(n)	81 (67,5%) (A1-38; A2-34; A3-9)				56 (70%) (A1-32; A2-18; A3-6)				-
	15 (12,5%)	18 (15%)	17 (14%)	31 (25,8%)	9 (11%)	17 (21%)	15 (18,7%)	15 (18,7%)	
На помпе (n)/ во время беременности	14(11,6%)/36 (30%)				-/6 (7,2%)				-
	2 (1,6%)	12 (10%)	10 (8,3%)	12 (10%)	2	2	2	-	
Заболевания ЦЖ	5(4,1%)				3(3,75%)				-
	1 (0,8%)	-	2 (1,6%)	2 (1,6%)	-	-	3 (3,7%)	-	
<i>Примечание:</i> n — количество беременных; * - p<0,05; ** - p<0,005; *** - p<0,001.									

Во всех группах исследования средний возраст пациенток был более 28 лет, при этом наиболее старший возраст 32 года отмечен в 1.4 и 2.4 подгруппах ($31, \pm 8,3$ год и ($32 \pm 8,5$ года соответственно), более молодой — в 1.1 подгруппе ($28 \pm 4,7$ года).

На момент постановки на учет, у части пациенток выявлялась сопутствующая патология. В таблице 5 представлены осложнения, имеющиеся у беременных с СД в первом триместре. Из приведенных данных в таблице 5 следует, что наиболее часто у пациенток с СД 1 типа в качестве сопутствующего осложнения определялась нефропатия (С1-С3) в 52,5% случаев, артериальная гипертензия была компенсирована до уровня целевых значений приемом антигипертензивной терапии и достигала 14,1%, что практически сопоставимо с частотой умеренной, тяжелой НПДР; заболевания щитовидной железы диагностированы в 4,1% случаев, ИМТ находился в диапазоне нормальных значений $23,57 \pm 7,76$ кг/м².

В группе беременных с СД 2 типа обращает на себя внимание повышенный ИМТ- $33,7 \pm 17,7$ кг/м² ожирение 2 и 3 степени диагностировано в 58% случаев, нефропатия (С1-С2) в 33,75%, артериальная гипертензия определялась на 2,15% чаще чем у беременных с СД 1 типа; заболевания щитовидной железы выявлены в 3,7% случаев.

Обращает на себя внимание разница показателей СКФ в пробе Реберга в группах пациенток с СД 1 и 2 типов ($107 \pm 23,4$ мл/мин и $137 \pm 28,3$ мл/мин соответственно).

Всем беременным с СД реализовывали мультидисциплинарный подход к ведению беременности, мониторинг реализовывали терапевт, акушер-гинеколог, офтальмолог и эндокринолог, нефролог проводили (измерения АД и веса с расчётом ИМТ, клинический анализ и биохимию крови, с определением HbA1c, уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), антитела к тиреопероксидазе (ТПО), общий анализ мочи, анализ мочи на соотношение альбумин/креатинин, СКФ (проба Реберга) – не менее 1 раза в триместр, проводили подбор и коррекцию инсулинотерапии, антенатальную оценку состояния плода).

До беременности в качестве сахароснижающей терапии все беременные пациентки с СД 1 типа получали аналоги инсулина, рекомбинантные человеческие

инсулины (РЧИ) или их комбинации (НовоРапид, Туджео, Хумулин Регуляр, Детемир (Левемир), Инсулин Гларгин, Инсулин Лизпро, Хумулин НПХ Детеми, Аспарт) при помощи инсулиновых шприцев или шприц-ручек в режиме многократных инъекций.

Использование помповой инсулинотерапии в режиме непрерывной подкожной инфузии до беременности отмечено у 17%(22) женщин, в первом триместре беременности все пациентки были переведены на аналоги инсулина и 11%(14) беременных на помповую инсулинотерапию.

До беременности 10 пациенток с СД 2 типа получали аналоги инсулина и РЧИ (НовоРапид, Туджео, Детемир (Левемир), Инсулин Гларгин, Инсулин Лизпро, Хумулин НПХ Детеми, Аспарт) 70 пациенток принимали – таблетированные формы сахароснижающих препаратов (глибенкламид-производные сульфонилмочевины, метформин- бигуаниды, глюкобай- ингибитор альфа-глюкозидаз, галвус или янувия - ингибиторы депептидилпептидазы IV типа) помповая инсулинотерапия до беременности не применялась. В первом триместре беременных в полном составе переводили на аналоги инсулина, 6 беременным 7,2% предоставили помповую инсулинотерапию. В целом процент беременных в первом триместре с СД 1 и 2 типов на помповой инсулинотерапии составил 20% (42 беременные). Группу контроль, составили 25 соматически здоровые женщины (50глаз) сопоставимого возраста и сроков беременности.

На текущем этапе, на основе многоуровневой системы диагностики и проведенного корреляционного анализа, получилось продемонстрировать корреляционные взаимосвязи между морфометрическими показателями толщины сосудистого слоя ЦТ, сосудов хориоидеи, плотности сосудов в ППС, площади и периметра FAZ, и триместрами беременности у пациенток с СД 1 и 2 типов, что явилось факторами риска генерирования сосудистой ретиальной патологии.

Использована бинарная логистическая регрессия для осуществления ROC-анализа и определения информативных предикторов прогноза позитивного функционального исхода, в роли переменной рассматривали такой показатель как толщина сосудистого слоя ЦТ подтвердил, что на формирование сосудистой

ретиальной патологии действительно у пациенток с СД воздействует беременность. В процессе фазы исследования выяснилось, что систематическое проведение диагностического профилактического обследования в течение данного периода у беременных с СД, позволило своевременно выявить формирование сосудистой ретиальной патологии, что позволило вовремя принять меры для предотвращения дальнейшего ее развития.

В дальнейшем, на **четвертом** этапе были созданы варианты прогностического алгоритма диагностики на базе выделенных аспектов, оказывающих воздействие на вероятное развитие сосудистой ретиальной патологии у беременных с СД. Проведенный анализ позволил в качестве потенциальных предикторов отобрать ряд клинических признаков, имеющих статистическую значимость.

На **пятом** этапе был разработан способ индивидуального подбора не визуализируемых лазерных аппликатов, дающих терапевтический эффект с идентификацией тестовых аппликатов с помощью сканов ОКТ позволяющих формировать изображение поперечных сечений в реальном времени. Подбор плотности мощности основан на размере (в диапазоне от $1/3$ до $1/2$), отображаемого тестового лазерного аппликата, и доказана безопасность его применения с использованием комплексного применения современных методов исследования. Подсчет коагулятов проводили по автоматическому регистратору лазерной системы основываясь на сканах ОКТ.

Основная группа была сформирована 40 беременными женщинами (40 глаз) с СД1 и 2 типов и определяемым на ОКТ ДМО. Их возраст варьировал от 22 до 40 лет ($28 \pm 3,4$ лет).

В группу сравнения были подобраны 40 не беременных женщин с ДМО с СД 1 и 2 типов (40 глаз). В возрасте от 18 до 37 лет (средний $28,5 \pm 5,8$ лет).

В соответствии с морфологическими изменениями макулярной зоны базируясь на [классификация Otani T. et al., 1999 в модификации], было сформировано четыре подгруппы основной группы и группы сравнения. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 6.

Исходная острота зрения в основной группе и сравнения составила $0,39 \pm 0,19$ и $0,33 \pm 0,25$ соответственно ($p = 0,005$) обращает внимание, что МКОЗ оказалась значимо меньше в группе сравнения. Базовая центральная толщина сетчатки достигала в основной группе ($383,36 \pm 123,22$) мкм., и была статистически значимо ниже группы сравнения ($422,36 \pm 63,25$) мкм. ($p = 0,005$).

Средний уровень показателей в основной и контрольной группе были сопоставимы по значениям: уровня ТГ – ($2,37 \pm 1,34$) ммоль/л, ($3,1 \pm 1,41$) ммоль/л; холестерина ($5,5 \pm 0,86$) ммоль/л, ($6,13 \pm 0,66$) ммоль/л; ЛПВП – ($1,24 \pm 0,32$) ммоль/л, ($1,45 \pm 0,42$) ммоль/л; ЛПНП – ($3,73 \pm 1,45$) ммоль/л, ($4,23 \pm 1,35$) ммоль/л; группы исследования были сопоставимы по значениям.

Таблица 6 - Распределение женщин с СД 1 и 2 типов по зрительной и общей патологии

Параметр	Беременные с СД (N40) (глаз 40)	Не беременные с СД (N40) (глаз 40)
Диффузный/губчатый ОМ	13 (32,5%)	15(37,5%)
Кистозный МО	12 (30%)	9(22,5%)
Кистозный МО с отслойкой нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне (ОНС)	7(17,5%)	5(12,5%)
Смешанный МО	8(20%)	11(27,5%)
Возраст, годы	28±3,4 [22–40]	28,5±5,8 [18–37]
Уровень HbA1C, % на момент ДМО	7,1±1,4 [6,4–9,2]	7,6±1,3 [6,3–9,7]
АГ	7(17,5%)	8(20%)
Длительность СД, годы	13,7±6,1 [1,0–20,0]	14,8±7,6 [5,0–31,0]
СД 1 тип	24(60%)	14(35%)
СД 2тип	16(40%)	26(65%)
Легкая НПДР 20 уровень по ETDRS	4 (10%)	5(12,5%)
Умеренная НПДР 35-47 уровень по ETDRS	10(25%)	12(30%)
Тяжелая НПДР 53 уровень по ETDRS	18 (45%)	13(32,5%)
ПДР 61-85 уровень по ETDRS	8(20%)	10(25%)
Холестерин/ммоль/л	5,5 [5,1–6,42]	6,13 [5,60–6,70]
ТГ ммоль/л	2,37[1,25–2,9]	3,1 [2,24–3,86]
ЛПВП/ ммоль/л	1,24 [1,05–1,77]	1,45 [1,15–1,89]
ЛПНП ммоль/л	3,73 [2,61–5,28]	4,23[3,3–5,1]
Макулярный объем исходно, мм ³	10,8 [10,6–12,1]	10,6 [10,8–13,3]
МКОЗ исходно	0,3 [0,09–0,37]	0,3 [0,1–0,35]
ЦТС исходно, мкм	367,0 [299,0–469,0]	386,0 [315,0–482,0]

В структуре основной и группы сравнения превалировал губчатый макулярный отек –32,5% и 37,5% соответственно, второе место по встречаемости достиг кистозный макулярный отек в основной группе 30% и смешанный в группе сравнения 27,5%, у минимального количества женщин определялся макулярный отек с отслойкой нейрорепителия – 17,5 % и 12,5% соответственно.

У женщин на момент формирования ДМО уровень гликированного гемоглобина превышал средние целевые показатели, достигая $7,35 \% \pm 2,36 \%$ в основной группе и $7,97 \% \pm 2,27 \%$ в группе сравнения. При этом в основной группе показатель был статистически значимо ниже, что можно объяснить более усиленным контролем гликемии со стороны эндокринолога и будущей мамы.

Офтальмологическое обследование беременных пациенток помимо раз в триместр, после лазерного вмешательства (на седьмом и восьмом этапах) дополнительно проводилось, в сроки через 3, 6, 9, 12 мес. Обоснованием данных сроков мониторинга явились рекомендации ETDRS относительно контрольного осмотра через 4 месяца, при ожидаемой низкой эффективности лазерного лечения через 2-3 месяца. Через 4 месяца осуществлялось принятие решения о смене и/или дополнении метода лечения ДМО.

Для мониторинга эффективности вмешательства в указанные сроки выполнялись следующие исследования: визометрия, тонометрия, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, компьютерная периметрия.

На **шестом** этапе был выполнен сравнительный анализ клинико-функциональной эффективности лечения ДМО у беременных с СД 1и2 типов пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) и субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (577 нм), основываясь на исследования динамики МКОЗ, результатов ОКТ и А-ОКТ - мониторинга макулярного отека, оценки морфоструктурных изменений сетчатки в послеоперационном периоде, а так же обоснованы показания для выполнения субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (577 нм).

В основную группу было отобрано 25 (25 глаз) беременных женщин с СД 1 и 2 типов, в которую включили женщин, отобранных на предыдущем этапе

исследования, где монолатерально проводилось воздействие субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляцией и 23 небеременных женщин с СД 1 и 2 типов (23 глаза) которым на контрлатеральных глазах проводилось лазерное воздействие на ДМО по стандартной методике решетки (ETDRS). Существующий ряд ограничений в применении ЛКС (наличие высокого диабетического макулярного отека (ДМО), фиброзной трансформации внутренней пограничной мембраны сетчатки и нарушение витреоретинального контакта) привел к активному развитию фармакологических и хирургических технологий и место терапии первой линии ДМО на данный момент заняли интравитреальные лекарственные препараты (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и имплантат кортикостероида замедленного высвобождения), сместив на второй план лазерную коагуляцию сетчатки [30]. Исследований, освещающих применение данных препаратов у беременных пациенток с СД 1 и 2 типов крайне мало. Применение anti-VEGF терапии во время беременности сильно ограничено в силу выраженного тератогенного эффекта и формирования пороков развития [263].

Более безопасной альтернативой является интравитреальное применение кортикостероидов со второго триместра беременности, когда прогнозируемая польза для матери превосходит гипотетическую опасность для плода [24]. Применение глюкокортикоидов у беременных с СД допустимо, но требует коррекции дозы инсулина, если это необходимо [1].

При ИВВ ГКС обеспечивают защиту ГРБ за счет подавления основных триггеров воспалительных процессов, основополагающих в формировании ДМО. Высокий процент провоспалительных цитокинов и повышение интенсивности адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров вызывает нарушение кровотока и нарастание гипоксии. ГКС сокращают объём VEGF и медиаторов воспаления, индуцируя программированный лизис лейкоцитов, экспансию производства белков *zonula occludens* таким образом минимизируя сосудистый ликедж [160].

В РФ зарегистрирован и разрешен для интравитреального использования при ДМО биодеградируемый имплантат с замедленным высвобождением дексаметазона 0,7 мг (Allergan Inc., Irvine CA) – Озурдекс.

Сравнительный метаанализ опубликованный в 2020 году результативности ИВВ ранибизумаба, афлиберцепта и Озурдекса в лечении ДМО продемонстрировал соразмерную эффективность фармацевтических средств через 6 и 12 месяцев в прибавке МКОЗ и сокращении ЦТС для использованных методов лечения. Однако, у пациентов, где использовался Озурдекс при меньшем количестве инъекций прибавка МКОЗ через 12 месяцев от исходного по шкале ETDRS составила +9,4 буквы (применение ранибизумаба улучшило зрительные функции +7,2 буквы и афлиберцепта на +8,5 буквы) [117].

Поэтому на **седьмом** этапе была проведена комплексная оценка клинической эффективности препарата пролонгированного действия имплантата Озурдекс у беременных с СД 1 и 2 типов с ДМО в сроки не ранее второго триместра беременности по анатомо-функциональным и микроваскулярным показателям зрительной системы.

Критериями включения беременных с СД 1 и 2 типов в состав групп введения ИВВ имплантата Озурдекс являлись: клинически значимый макулярный отек (КЗМО), соответствующих критерие: ЦТС более 600 мкм в центре макулы не менее 500 мкм, макулярный объем более 11 мм³. ИВВ имплантата Озурдекс (проводили исходя из современных стандартов и пререквизитов выполнения технологии) реализовано у 17 беременных с СД 1 и 2 типов (17 глаз). Комплексное морфофункциональное обследование женщин, помимо раз в триместр, дополнительно выполнялось, через 1, 3 и 6 месяцев после интравитреального вмешательства. Возраст беременных достигал от 21 до 40 лет (в среднем 29,4±6,2 лет). На комплектование состава повлияла мотивация беременной сохранить свои зрительные функции, что неизбежно требовало педантичного исполнения комплаенса диагностических и лечебных процедур.

В рамках этого этапа определено, что применение профилактического лечения с целью регресса диабетической ретинопатии у беременных с СД 1 и 2 типов основано на объективном предикторе прогностической оценки течения сахарного диабета – динамике показателя толщины сосудистого слоя ЦТ от исходного значения, что позволяет провести максимально стабильную

компенсацию сахарного диабета с интенсивной инсулинотерапией и уменьшить риски прогрессирования диабетической ретинопатии, развития пролиферативной диабетической ретинопатии, развития диабетического макулярного отека, уменьшить необходимость в лазеркоагуляции сетчатки.

Учитывая данные исследований READ-2, RESTORE, DRRCR.net протокол I, T, показавших, помимо интеграции лазера и интравитреальной терапии, формируется пролонгация усугубляющегося временного эффекта, предоставляет возможность уменьшить количество инъекций, а также увеличить интервал между инъекциями [138,234].

Восьмым этапом проведено сравнение эффективности по анализу анатомо-функциональных результатов в исследуемых группах монотерапии имплантата Озурдекс (описанное на предыдущем этапе) и комбинации интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании немедленной (через 2 недели) субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляцией (577 нм) у 19 беременных с СД 1 и 2 типов с ДМО (19 глаз).

В основную группу было отобрано 19 (19 глаз) беременных женщин с СД 1 и 2 типов в которую включили женщин, отобранных на предыдущем этапе исследования 11 женщин (11 глаз), где монолатерально проводилась комбинация интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании немедленной (через 2 недели) субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляцией (577 нм) сопоставимого возраста и сроков беременности.

В процессе было констатировано, что выполнение субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции, после частичного и/или полного разрешения макулярного отека, помогает избежать трудоемкости титрования лазерной плотности мощности, ассоциированной с отеком нейросенсорной сетчатки, и произвести коагуляты искомого размера и территориального расположения, а к концу периода наблюдения критерии исхода ЦТС, макулярный объем повышение МКОЗ статистически были значимыми в основной группе при $p < 0,05$.

Девятым этапом на результатах комплексного офтальмологического обследования проводилось сравнение оптического и функционального эффекта традиционно проведенной транспупиллярной неинвазивной YAG-лазерной гиалоидотомии (группа сравнения 20 беременных 20 глаз) и YAG-лазерной гиалоидотомии в квазинепрерывном режиме пакетными (залповыми) импульсами в комбинации с витреодисперсией образовавшегося гемофтальма (основная группа-19 беременных 19 глаз) Возраст женщин групп составил от 20 до 37 лет (в среднем $27,4 \pm 5,2$ лет), под наблюдением находились 39 беременные с СД в возрасте от 20 до 37 лет (средний возраст $27,4 \pm 5,2$ года),

Анализ рисков ятрогенных эффектов YAG – лазерных операций у женщин с СД 1 и 2 типов до и после вмешательств оценен с помощью ОКТ и статической пороговой периметрии..

На **десятом** этапе была научно обоснована комплексная система мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению зрения у беременных с СД (ксмПДЛНСЗБ) и проведена сравнительная оценка традиционного офтальмологического мониторинга беременных с СД $n=198$ и ксмПДЛНСЗБ $n=360$ по частоте возникновения, характеру осложнений ДР, «качеству жизни» пациентки и послеоперационной сохранностью зрительных функции.

2.2 Объем исследования

В клиническое исследование были включены 546 женщин (1078 глаз), из них 279 (558 глаз) беременных с диагнозом СД 1 и 2 типов, 25 (50 глаз); женщин с физиологическим течением беременности; 47 (80 глаз) не беременных женщин с СД 1 и 2 типов, а также архивный материал 195 (390 глаз) историй болезни беременных женщин с СД 1 и 2 типов наблюдавшихся в консультативно диагностическом, офтальмологическом и эндокринологическом отделениях ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Многоэтапность выполненной работы отражена в таблице 7.

Условием включения в исследование являлось (*основная группа*): *подтвержденная в женской консультации по м/ж беременность*, существование сахарного диабета 1, 2 типа, одноплодная беременность; согласие пациентки на участие в программе исследования.

а) (контрольная группа): отсутствие сахарного диабета; одноплодная беременность; индекс массы тела 18,0–24,9 кг/м²; согласие пациентки на участие в программе исследования.

б) (сравнения группа): не беременные пациентки репродуктивного возраста, наличие сахарного диабета 1, 2 типа,

- Возраст от 18 до 40 лет;

Критерии исключения: помутнение оптических сред глаза; острые и хронические воспалительные заболевания переднего и заднего отрезка глаза; наличие альтернативной коморбидной патологии (включающей окклюзии вен и артерий сетчатки; глаукома, ранний послеоперационный этап после офтальмохирургического воздействия, наличие внутриглазных аномалий (гемофтальм, отслойка сосудистой и сетчатой оболочки глаза, новообразование); патологии, обуславливающие симптоматический диабет: онкологические заболевания; эндокринные-тиреотоксикоз, гиперандрокортицизм, соматотропинома, феохромоцитома; бронхиальная астма; многоплодная беременность; ГСД; Прерывание беременности самопроизвольное либо по акушерским показаниям.

Критерии невключения: пациенты, которые принимают участие в другом исследовании; пациенты, которые инстиллируют в глаза другие ЛП; пациенты, отказавшиеся от проведения исследования; пациенты, не подписавшие информированное согласие на хирургическое лечение.

Согласно установленным целями и задачами фактического исследования для идентификации прогностической ценности ряда факторов был разработан дизайн мониторинга, представлен на рисунке 1.

Таблица 7 - Фазовое распределение участниц в исследованиях

Этап исследования	Концепция	Группа/ количество женщин (N)	Количество глаз (n)
1 этап	Ретроспективный компаративный анализ темпов и структуры ретинальной сосудистой патологии у беременных с СД 1 и 2 типов	195	390
2 этап	Изучение влияния HbA1c, АД, длительности СД, репродуктивного возраста, стажа СД, числа родов на риск формирования сосудистой ретинальной патологии у беременных с СД во время беременности и постродовом периоде	120 женщин с СД 1 и 2 типов	
		1-я группа -30 (23/7)	
		2-я группа -30 (18/12)	
		3-я группа -30 (19/11)	
3 этап	Изучение морфометрических и морфофункциональных особенностей сетчатки и ЦТ, у женщин с СД 1 и 2 типов во время беременности и через год после родов с целью выявления прогностически значимых маркеров прогрессирования ДР	Основная группа 120	200
		1.1 подгруппа 30	50
		1.2 подгруппа 30	50
		1.3 подгруппа 30	50
		1.4 подгруппа 30	50
		Группа сравнения 80	120
		2.1 подгруппа 15	30
		2.2 подгруппа 15	30
		2.3 подгруппа 25	30
		2.4 подгруппа 25	30
Группа контроля 25	50		
4 этап	Построение деревьев решений лечебно-диагностической системы у беременных с СД.	395	
5 этап	Изучение анализа эффективности лечения ДМО у беременных с СД индивидуально подобранными не визуализируемыми лазерными аппликатами	Основная группа 40	40
		Группа сравнения 40	40
6 этап	Сравнительный анализа клинико-функциональной эффективности лечения ДМО у беременных с СД «желтой» лазерной коагуляции по методике решетки (ETDRS) и СПИЛКС	Основная группа 25	25
		Группа сравнения 23	23
Этап исследования	Концепция	Группа/ количество женщин (N)	Количество глаз (n)
7 этап	Комплексная оценка клинической эффективности препарата пролонгированного действия имплантата Озурдекс у беременных с СД 1 и 2 типов с ДМО	Основная группа 17	17

8 этап	Сравнение эффективности монотерапии имплантата Озурдекс и комбинации интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании немедленной (через 2 недели) СПИЛКС у беременных с СД с ДМО	Группа сравнения 19	19
9 этап	Изучение оптического и функционального эффекта, транспупиллярной YAG-лазерной гиалюидотомии в квазинепрерывном режиме пакетными импульсами и витреодисперсии образовавшегося гемофтальма, при субгиалюидных преретинальных кровоизлияниях у беременных с СД	Основная группа 10	11
		Группа сравнения 10	10
		Группа контроля 10	10
10 этап	Сравнительная оценка ксм ПДЛНСЗБ с СД и традиционной системы у беременных с СД	n=360	n=198

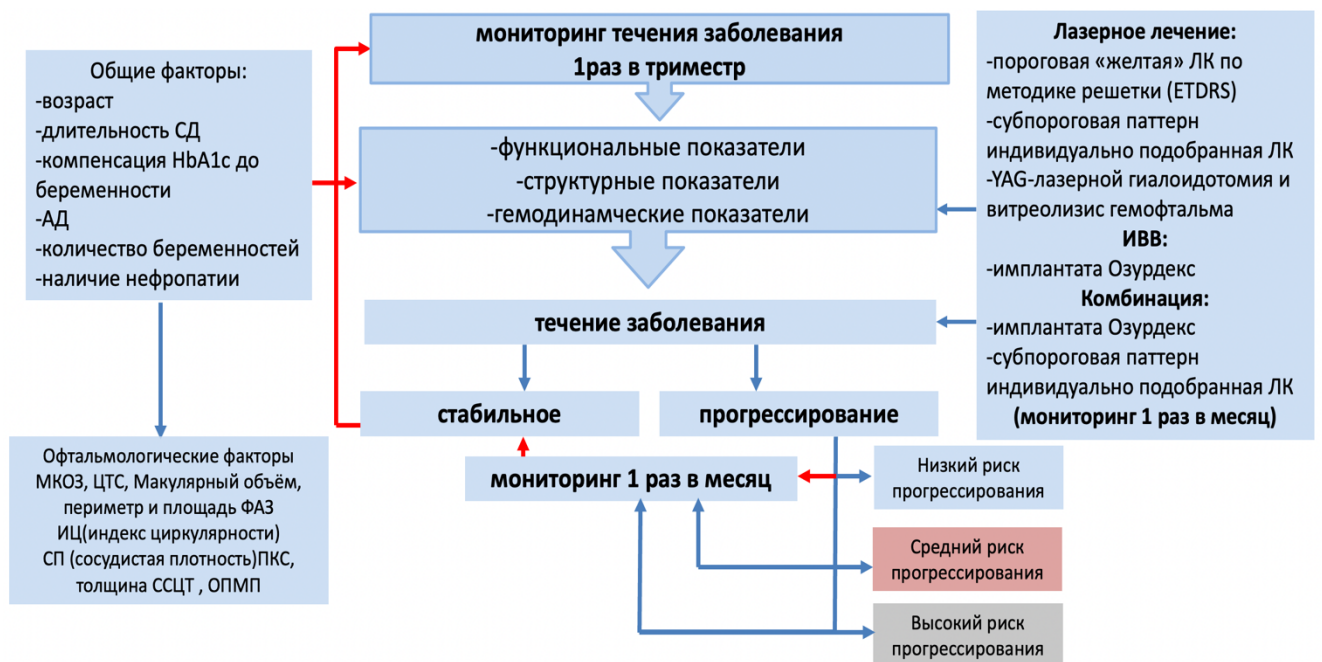


Рисунок 1 - Дизайн мониторингования и лечения беременных

2.3 Офтальмологическое обследование

Пациенткам выполнялся сбор жалоб и анамнеза фиксировалось (количество беременностей, родов, ИМТ, стаж диабета, тип гипогликемической терапии до беременности, срок инсулинотерапии, использование инсулиновых шприцев или шприц–ручек и помпы, уровень гликированного гемоглобина до зачатия и в каждом триместре, максимальные цифры артериального давления, детально уточняли даты постановки на диспансерный учет, количество офтальмологических осмотров до беременности, характер снижения зрения) с выкопировкой данных из медицинской документации: индивидуальных карт беременных и родильниц (форма No 111/у) и историй родов (форма No 096/у). диагностический комплекс традиционных офтальмологических обследований включал: рефрактометрию, бесконтактную тонометрию, визометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза и офтальмоскопию глазного дна.

Автоматическую рефрактометрию проводили с использованием авторефрактометра Grand Seiko GR – 2100 (Япония), выполняли по стандартной методике вдаль монокулярно при помощи офтальмологического автоматического проектора знаков Huvitz CCP 3100 (Корея), для каждого глаза без коррекции и с максимально возможной коррекцией оценку аметропии, проводя подбор максимально корригированной остроты зрения, воспользовавшись набором линз и пробной очковой оправой Shin-Nippon (Япония). Для статистической обработки данных остроты зрения, в соответствии с правилом J. Holladay (2004), десятичные значения преобразовывали в логарифмический эквивалент logMAR по формуле: $\log\text{MAR} = -\log(\text{Visus})$, где Visus — десятичное значение остроты зрения вблизи или вдаль [166].

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и придаточного аппарата, биомикроофтальмоскопию в условиях максимального мидриаза с асферической бесконтактной линзой 78D (Ocular, США), гониоскопию с контактной линзой Гольдмана (Ocular, США), осуществляли используя щелевую лампу PS-11E Topcon (Япония) в качестве мидриатика применялся препарат «Мидримакс» (Тропикамид 0,8% + Фэнилэфрин 5,0%).

Тонометрию выполняли с использованием бесконтактного компьютерного тонометра «СТ-80» (Торсон, Япония).

Ультразвуковая эхобиометрия реализовывалась с помощью В-скана с привлечением офтальмологической ультразвуковой системы OPTICON HiScan (Италия).

Пахиметрию, измерение переднезадней оси глаза, глубины передней камеры, толщины хрусталика проводили на оптическом биометре LENSTAR LS 900 (Haag-Streit, Швейцария).

Специальное офтальмологическое обследование включало:

Исследование зрительных функций проводилось, при помощи пороговых периметров Humphrey Visual Field Analyzer HFA-745i (Carl Zeiss Meditec, Inc., США).

Статическая автоматическая периметрия на Humphrey Visual Field Analyzer HFA-745i выполнялась по программам теста 24–2 SITA-Standard и макулярной программе 10-2; применялся стандартный стимул размером $0,43^\circ$ (Goldmann III) протяженностью 200 мс. Для определения статистической значимости исследования анализировались показатели: fixation losses, false-positive errors, false-negative errors, выбраны результаты с критериями надежности менее 20%. Макулярная программа 10-2, обеспечивает в зоне до 10° от точки фиксации проведение верификации 68 точек;

Фотофиксация глазного дна

Фотодокументирование глазного дна реализовывали с использованием цифровой фундус-камеры Visucam® 500 (Carl Zeiss Meditec Германия), что представлено на рисунках 2. Предварительно выполняли двукратную инстилляцию мидриатика использовался препарат «Мидримакс». Производили последовательную съемку с углом обзора одного снимка в 45° глазных доньев включая: ДЗН, макулу, кнаружи от макулы, верхних/нижних темпоральных/назальных сосудистых аркад, согласно рекомендациям ETDRS, с последующей автоматизированной сшивкой панорамного снимка [73].



Рисунок 2 - Фотофиксация глазного дна беременной СД 2 тапа с непролиферативной диабетической ретинопатией

Оптическая когерентная томография

Структурный анализ витреомакулярного взаимодействия осуществлялся посредством ОКТ (ОКТ Spectralis Heidelberg (Heidelberg, Германия); Swept Source DRI OCT Triton («Торсон», Япония)). В мониторируемые количественно-оценочные параметры входили толщина (RT) и объем сетчатки (RV), а также ее слои. С целью секторального анализа для детализации качественных и количественных структурных изменений макулы применялась решетка ETDRS, исследовался участок диаметром 6 мм, фракционированный на три концентрические окружности диаметром 1-, 3- и 6 мм. Контуры диаметром 3мм- (парафовеа) и 6 мм (перифовеа), более детально разделялись на верхний (SS), нижний (IS), назальный (NS) и височный (TS) сегменты (рисунок 3).

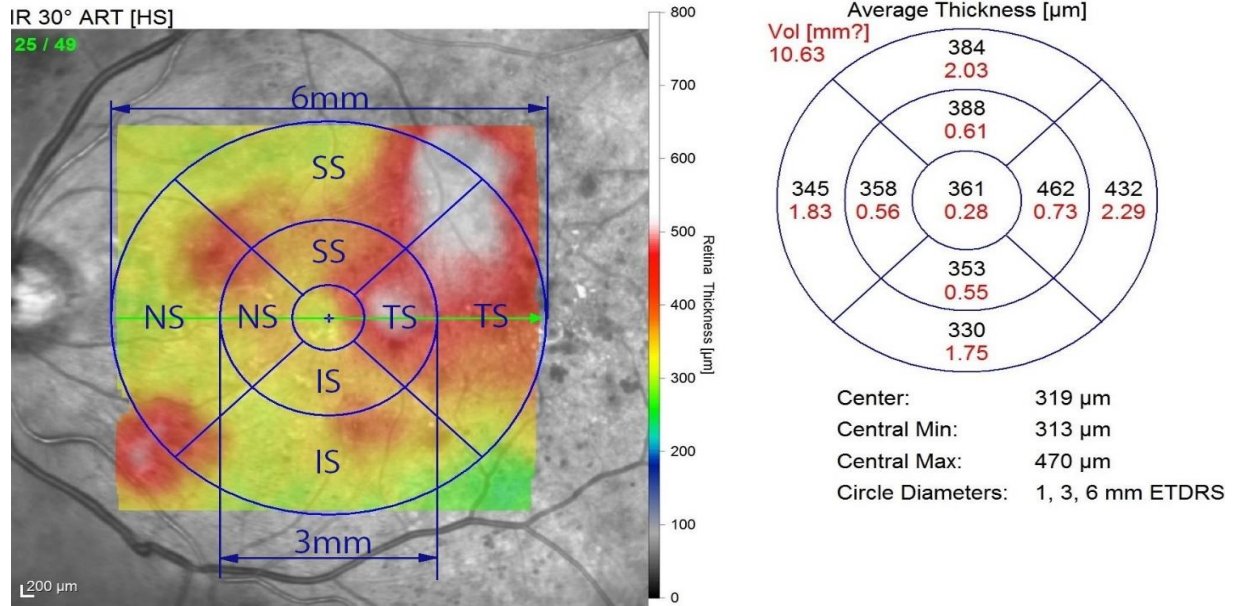


Рисунок 3 - ОКТ толщины и объема сетчатки макулярной зоны в сегментах диаметра 1-, 3- и 6 мм

В томографе Swept Source DRI OCT Triton используется спецтехнология Swept Source частотно-модулируемого источника длиной волны 1050 нм, это предоставляет возможность качественной диффузии лазерного луча для более всеобъемлющего проникновения в ткани глаза, реализуя прецизионную детализацию слоев сетчатки и хориоидеи. Полученные цифровизированные карты толщины сетчатки рецензировали сразу после завершения сканирования на предмет выявления ошибок структурирования и оптимизации положения проводя в случае необходимости корректировку. Протокол 3D Macula основанный на 256 В-сканах, конструирующий карту размером 7*7 мм равномерно расположенную в фовеа, использовали для изучения толщины слоев сетчатки и хориоидеи. Системное программное обеспечение томографа (программа IMAGEnet) фасилитирует карты общей (от ВПМ до слоя ПЭС) и секторальной толщины сетчатки в соответствии с сеткой ETDRS, внутренних слоев сетчатки и толщины хориоидеи что продемонстрировано на рисунок 4. Автоматически программой определяются границы слоев, однако для большей статистической значимости измерения показателей предварительно проводится их проверка и необходимая корректировка.

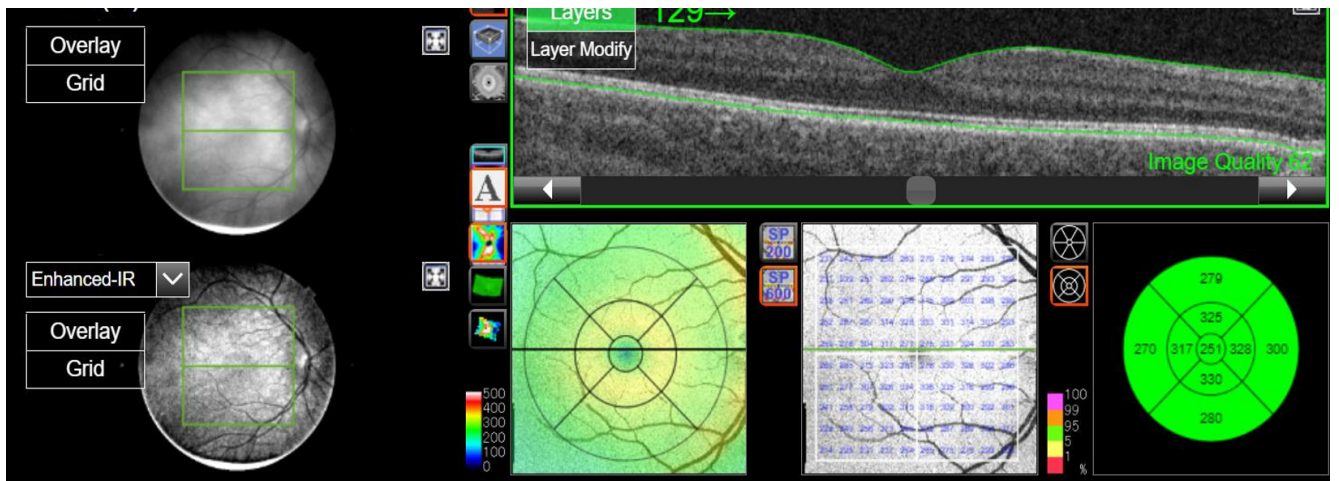


Рисунок 4 - Протокол 3D Macula, карта общей толщины сетчатки. Зелеными линиями обозначены ВПМ и ПЭС

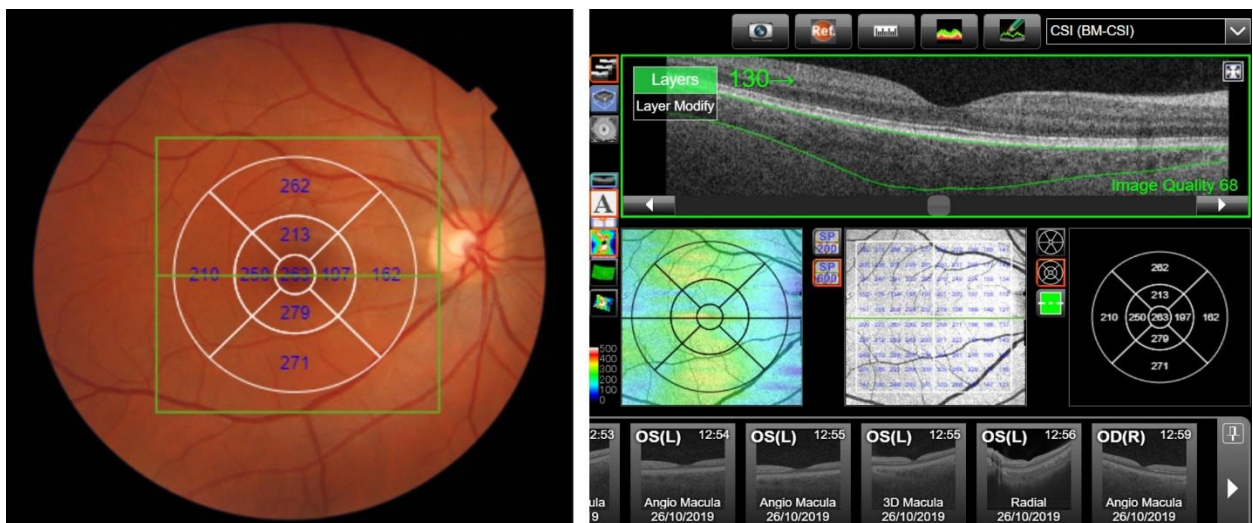


Рисунок 5 - Протокол 3D Macula, карта толщины хориоидеи, зелеными демаркационными линиями позиционированы наружная граница хориоидеи и мембрана Бруха

Дополнительно (рисунок 5) определяли:

- 1) СНВС - между ВПМ и слоем ганглиозных клеток сетчатки как внутренняя и наружная граница соответственно.
- 2) Слой ганглиозных клеток + (СГК+) тела ганглиозных клеток сетчатки и их дендриты,
- 3) СГК ++ тела, дендриты и аксоны ганглиозных клеток сетчатки.
- 4) Толщину хориоидеи оценивали между мембраной Бруха и наружной границей хориоидеи в секторах в соответствии с сеткой ETDRS

ОКТ переднего отрезка глаза выполняли с помощью DRI OCT Triton с использованием специальной насадки (Anterior segment attachment kit AA-1) для исследования переднего отрезка глаза. Режим сканирования «line» позволяет получить детализированные сканы с большим разрешением (ОСТ с частотно-модулируемым источником, способным менять длину волны в пределах 100нм. Благодаря оптимизации длины волны сканирующего света (1050 нм) обеспечивается проникновение в глубокие слои глаза, на глубину до 3 мм). ОКТ осуществляли с направлением сканирующего луча перпендикулярно в 3 мм от лимба на 3 и 9 ч, на правом глазу (OD) 3 ч соответствует внутреннему отделу сосудистого слоя цилиарного тела (ЦТ), 9 ч – наружному отделу, и, соответственно, на левом глазу (OS) - 9 ч соответствует внутреннему отделу сосудистого слоя ЦТ, 3 ч – наружному отделу.

Оценивали толщину сосудистого слоя ЦТ в 1 триместре, при последующих исследованиях оценивали изменение толщины в динамике по сравнению с исследованием, проведенном в первом триместре рисунок 6.

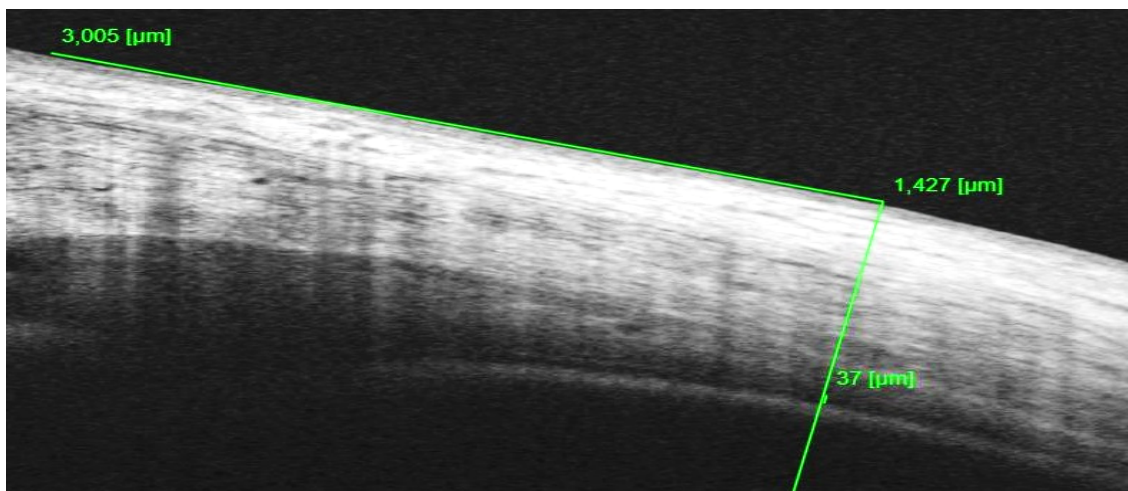


Рисунок 6 - ОКТ переднего отрезка глаза правого глаза, измерение толщины сосудистого слоя ЦТ в наружном отделе

ОКТ ангиографические изображения (ОКТ-А)

Воспользовавшись томографом Swept Source DRI OCT Triton («Topcon», Япония), проводили ОКТ-А. Применялись два протокола Angio Macula 3×3 мм и 6×6 мм (256 сканов×225 сканов). Анализировали поверхностный (ПВК) и глубокий (ГВК) васкулярные комплексы сосудистой интратинальной сети совместно с

капиллярными сплетениями- радиальным перипапиллярным (РПКС), поверхностным васкулярным (ПВС), промежуточным (ПКС), глубоким (ГКС) [117]. Выделение сосудистых сплетений реализовывали вручную: контур поверхностного сосудистого сплетения (ПСС) располагался между – СНВС/СГК – 23,4 мкм выше ВПС/ВЯС, промежуточного капиллярного сплетения (ПКС) – 23,4 мкм выше ВПС/ВЯС – 15,6 мкм глубже ВПС/ВЯС, глубокого капиллярного сплетения (ГКС) – 15,6 мкм глубже ВПС/ВЯС – 70,2 мкм глубже ВПС/ВЯС, хориокапилляров – мембрана Бруха (МБ) – 10,4 мкм ниже МБ. Полученные сканы изображений экспортировались и обрабатывались в программе. Проводили оценку площади и периметра ФАЗ, определение границы проводилось вручную с автоматическим перерасчетом показателей в микрометры и последующим расчетом индекса ациркулярности.

Лазерное оборудование

Лазерные вмешательства выполнялись в условиях офтальмологического отделения. Под инстилляционным медикаментозным мидриазом раствором «Мидримакс» комбинации (фенилэфрин 5,0% и тропикамид 0,8%) и применения эпibuльбарного обезболивания раствором «Инокаина» (оксибупрокаин 0,4%). Использовались контактные линзы Mainster WF, Mainster (Standard), Volk Three-Mirror Lens (Ocular Instruments, США), для плотной адгезии к поверхности глаза и легкости вращения линзы использовался препарат «Корнерегель» (дексапантенол 5,0%). Лазерные процедуры реализовывали на лазерных системах «PASCAL Synthesis 532/577, Topcon» (Япония) и «Carl Zeiss Visulas YAG III Combi» (Германия).

Лазерный комплекс «PASCAL» с энергетической волной 532 нм и 577нм. позволяет транспупиллярно полуавтоматически с технологией паттернов проводить лазерную коагуляции сетчатки. Кроме моноимпульсного режима, комплекс позволяет применять партию коагулятов, собранных группами разнообразной конфигурации. Возможно использовать несколько размеров диаметра пятна лазера 50, 100, 200 и 400 мкм., расстояния между коагулятами длительности и мощности импульса. Численность коагулятов определяют

автоматически по счетчику лазерной системы. График последующих визитов определялся индивидуально в зависимости от поставленной цели.

Каждой пациентке в зависимости от стадии диабетической ретинопатии, площади и высоты отека перед выполнением лазерного воздействия проводили планирование участка нанесения и плотности мощности на основании ОКТ и ОКТ-А. Согласно выбранным анатомическим ориентирам для избирательного воздействия на определенные участки сетчатки, индивидуальный подбор не визуализируемых лазерных аппликатов, дающих терапевтический эффект, Расчет энергетической освещенности субпорогового лазерного пятна позволял достичь максимальной эффективности и безопасности, повысить точность и объективность выбора энергии лазерного воздействия при его минимальной инвазивности.

Полуавтоматическая система позволяет мгновенно наносить (одиночным кликом педали аппарата) до сорока лазерных аппликатов заданного размера, формой в виде квадрата, ромба, дуги или решетки, интенсивности и расстояния 1/4-1:1 друг от друга [32]. Время импульса колеблется в диапазоне 10–30 мс, что предотвращает избыточный разогрев сосудистой оболочки вследствие тепломассопереноса, сокращает альтерацию и локальное воспаление внутренних слоев сетчатки [84], прецизионный эффект на ПЭС с незначительным повреждением колбочек и обновлением фоторецепторов и клеток ПЭС [72].

2.4 Методика проведения субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (СПИЛКС)

Пациенткам наносили аппликаты следующим образом: располагали пакеты не более четырех аппликатов на средней периферии параллельно верхней или нижней сосудистой аркады, идентичной по толщине и распределению МП зоне запланированного проведения лазерной коагуляции

Последовательно применяли категории воздействий, определяемые уровнем прозрачности оптических сред: исходным эталоном, являлся -офтальмоскопически визуализируемый лазерный аппликат (1 степень по L'Esperance) (1), длина волны лазерного излучения 577 нм, длительность импульса 100 мс, диаметр пятна 100 мкм, мощность 70-400 мВт. Постфактум проводили три серии офтальмоскопически

незаметных лазерных манипуляций, ослабляя тем временем продолжительность импульса предварительно на 50% (2), далее на 90% (3), впоследствии параллельно ослабляя на 90% длительностью импульса и сокращая мощность на 20%(4). По завершении выполняли аутентификацию рисунок 7А,Б,В пробных образцов (1), (2), (3), (4) с помощью оптической когерентной томографии контрольного участка сетчатки, по полученным изображениям идентифицировали основополагающие минимальные лазерные аппликаты (3), обеспечивающие терапевтический результат.

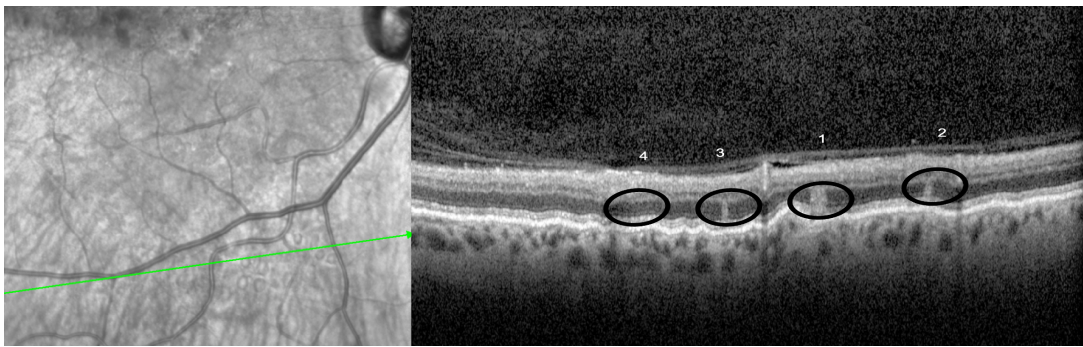


Рисунок 7 А– Контрольный участок сетчатки с аутентификацией тестовых аппликатов на карте ОКТ

Из установленных параметров излучения вычленились наименьшие, дающие терапевтический эффект, которые использовались соразмерно толщине сетчатки в ходе дальнейших операций.

Учитывая, что ОКТ является весьма информативным методом диагностики, позволяющим в реальном времени получать изображения срезов с разрешением от 1 до 10 мкм позволяющим формировать очень точные поперечные срезы изучаемых тканей за счет визуализации отраженных от препятствия лучей и распознавания яркости диффузного или преломленного света от внутритканевых микроструктур и обрабатывать изображение хориокапилляров и ПЭС с возможностью проведения анализа и выявления зон гипо- и гиперрефлексивности.

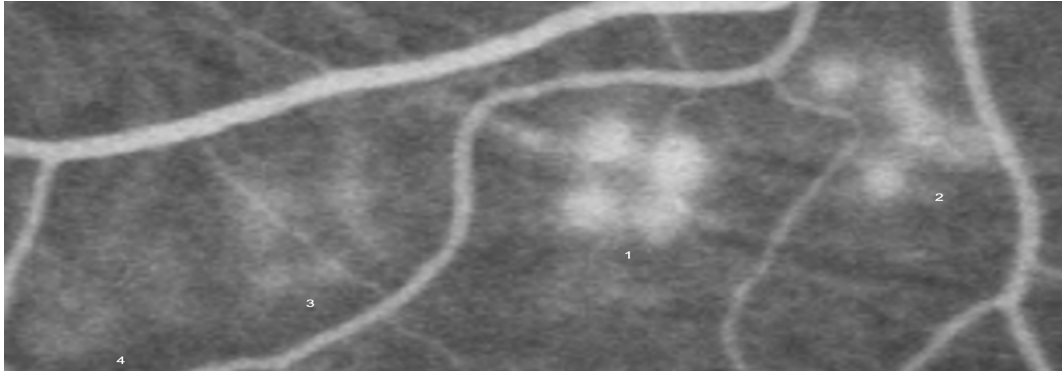


Рисунок 7 Б – Участок сетчатки с аутентификацией тестовых аппликатов на ФАГ

Соответствие терапевтического и негативного воздействия оценивали по ширине (1), (2), (3) репрезентируемого лазерного аппликата (рисунок 7 В) на сканах ОКТ: офтальмоскопически недиагностируемые, терапевтически функциональные аппликаты с минимальными характеристиками, по толщине -минимально одной трети и максимально половины толщины аппликата 1 степень по L'Esperance где на ОКТ подтверждалось отсутствие альтерации внутреннего ядерного слоя (1). На рисунке 7 в аппликат с оптимальными характеристиками (3).

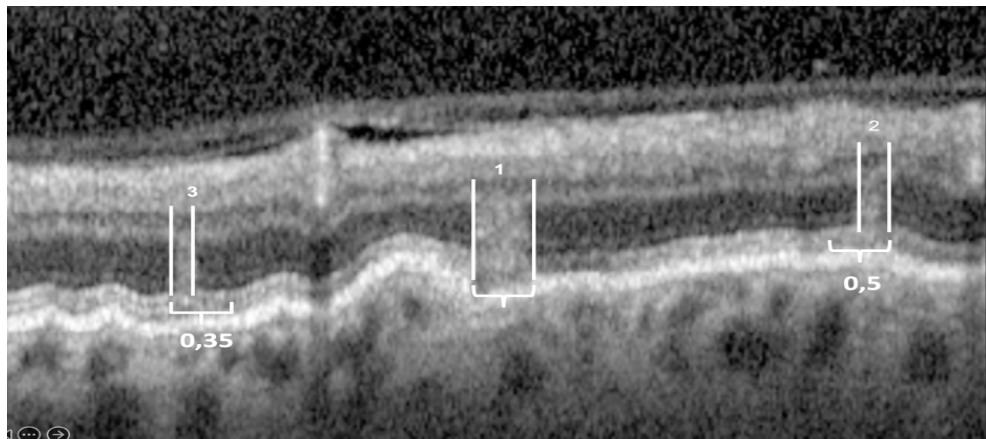


Рисунок 7 В – Контрольный участок сетчатки с аутентификацией по ширине тестовых аппликатов на карте ОКТ

После тестирования пациентки повторно усаживались за лазерную установку, выполнялось лазерное воздействие наносились коагуляты с оптимальными характеристиками (3) в секторах отёчной сетчатки с промежутками по отношению друг к другу в один диаметр.

2.5 Методика транспупиллярной YAG-лазерной гиалодотомии и витреодисперсии образовавшегося гемофтальма

Для проведения лазерной гиалодотомии использовался импульсный дисрапционный лазер Nd:YAG с длиной волны 1064 нм, VISULAS лазера YAG III Карл Цейсе Йена (Германия) с энергией импульса 0,2—10 мДж, длительностью импульса 4 нс., излучение фокусировалось на задней гиалоидной мембране (ЗГМ) в нижней части кровоизлияния при помощи контактной оптической линзы, благодаря супергауссовскому профилю пучка отверстие в задней гиалоидной мембране формировалось с меньшей энергией. При этом воздействие осуществляли 1-3 трехимпульсными пакетами офтальмодеструктора, подающимися в квазинепрерывном режиме с энергией в импульсе 0,8-1 мДж, количеством импульсов 3-6 общей энергией 2,4-3 мДж рисунок 8, 9.

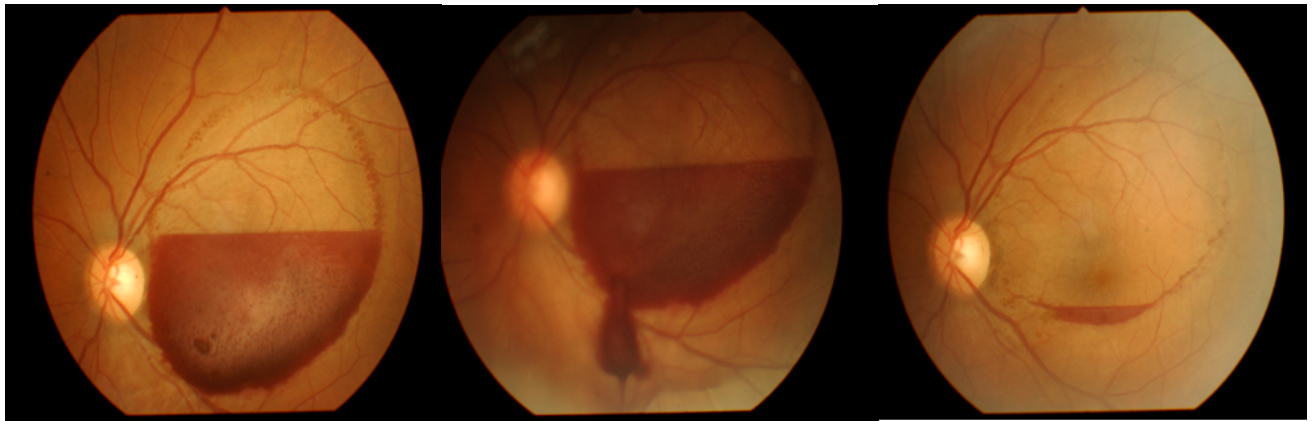


Рисунок 8 - Фотофиксация преретинального кровоизлияния беременной с СД 1 типа до, после и через 2 недели после гиалодотомии

После гиалодотомии на следующий день проводили клиническое обследование и определение локализации крови по данным УЗИ (определяли объем и плотность помутнений стекловидного тела) пациенткам на фоне максимального мидриаза, под местной анестезией в конъюнктивальную полость помещали трехзеркальную линзу Гольдмана. Осторожно вращая линзу, исследовали периферические зоны сетчатки свободные от сгустков крови. YAG - лазерная деструкция гема проводилась в режиме, одномоментно не разрушая волокон стекловидного тела, но вызывая движение крови и структур стекловидного тела ударными или гидродинамическими волнами в режиме, 1 до 13

трехимпульсных пакетов с энергией импульса 0,5-3,0 мДж, общей энергией 1,5-117 мДж в течении 1-3 сеансов.

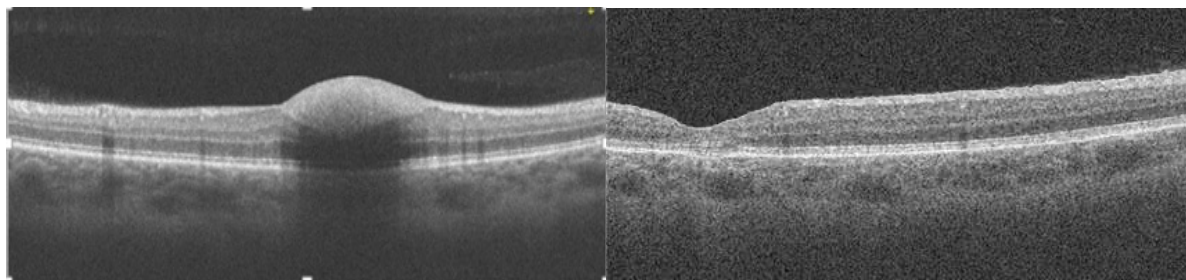


Рисунок 9 - ОКТ сетчатки беременной с преретинальным кровоизлиянием до, и после гиалодотомии

Воздействие начинали там, где сгустки скапливались максимально, прицельные лучи сводились на конгломератах крови для более сильного воздействия, перемещая их вверх и вглубь, поскольку при гемофтальме задействованы, лимфодренажные пути заднего отрезка глаза. Удары наносили, двигаясь по часовой стрелке

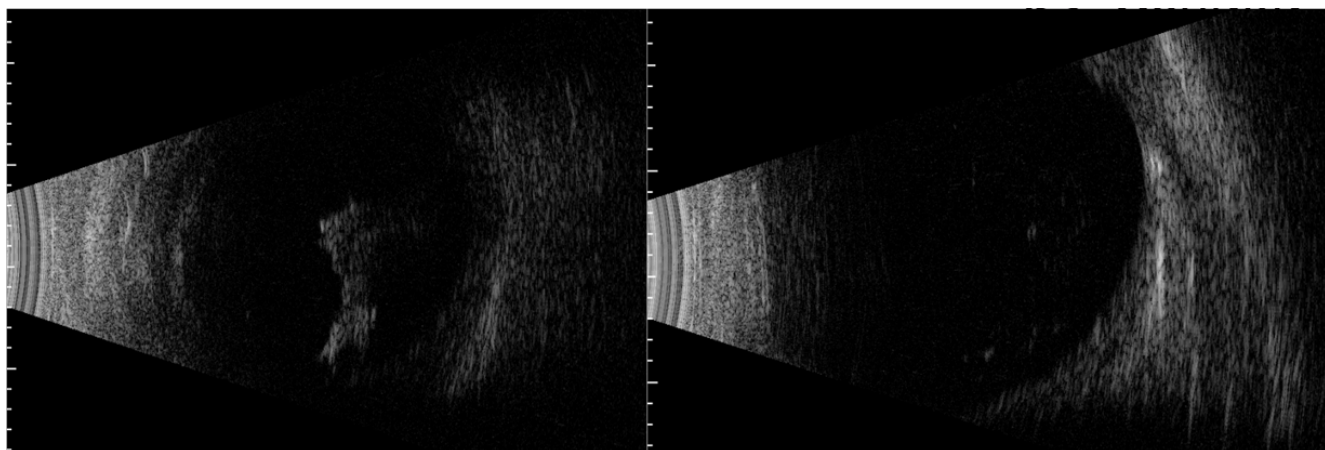


Рисунок 10 - В-scan витреальной полости беременной пациентки с гемофтальмом после гиалодотомии и трех повторных сеансов дисперсии

Организовавшиеся кровоизлияния в витреальной камере могут иметь различную форму, размеры, консистенцию, подвижность, быть одиночными и множественными, формироваться в виде точек, взвеси, нитей, тяжей, локализоваться в разных отделах, перемещаться или фиксироваться к сетчатке рисунок 10.

Сеансы дисрапционного лизиса фрагментов гемофтальма повторялись каждые 3–7 дней, пока пациентки не начинали отчетливо видеть предметы,

различать цвета и легко передвигаться в пространстве. К этому времени начинали просматриваться детали глазного дна в центральных зонах.

2.6 Методика выполнения интравитреального введения имплантата Озурдекс

Показанием к интравитреальному введению имплантата Озурдекс являлось наличие ДМО по данным ОКТ применялись признаки КЗМО, включающие утолщение сетчатки в зоне 500 мкм в фовеоле, ЦТС более 600 мкм, макулярный объем более 11 мм³, второй триместр беременности. Перед проведением инъекции у каждой женщины проводился тщательный сбор анамнеза для определения противопоказаний: гиперчувствительность к компоненту препарата; активная глазная, или периорбитальная инфекция, развитая стадия глаукомы не купирующаяся медикаментозной терапией; афакия и артификация с разрывом задней капсулы хрусталика; переднекамерная ИОЛ; ИОЛ с транссклеральной фиксацией; прием антикоагулянтов или антиагрегантов.

Интравитреальные инъекции проводили по стандартной методике в операционной после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5% проксиметакаина (Алкаина®) (Alcon, США) имплантат дексаметазона — 0,7 мг через автоматическую систему доставки в 3-4 мм от лимба в зависимости от ОПЗО глазного яблока, направляя иглу к центру глазного яблока. Послеоперационный период у всех пациенток протекал без особенностей, осложнения не зафиксированы

2.7 Стандарты проведения лабораторной диагностики при беременности

Женщины с физиологически протекающей беременностью проходят стадийный, временной скрининг у компетентных специалистов [211], базирующийся на основе территориальных схем маршрутизации заболеваний. На законодательном уровне разработан и внедрен стандарт оказания медицинской помощи беременным женщинам в соответствии с Приказом МЗ РФ № 1130н [68] регламентирующим обследование и ведение беременной в зависимости от срока

гестации, основанный на формировании возможных более часто встречающихся осложнениях в том числе экстрагенитальных в период беременности.

По регламенту врач - акушер-гинеколог в первом триместре до 11 - 12 недель беременности формулирует мнение о способности вынашивания плода, смежные специалисты, в частности врач-офтальмолог (не позднее 14 дней после инициации обращения в акушерско-гинекологический центр) вынужден реализовать осмотр - не менее одного раза, для обнаружения офтальмологической патологии препятствующей внутриутробному развитию плода и родоразрешению естественным путем; Назначаются всем беременным базовые анализы, в которые входят: общий и биохимический анализы крови с дополнительным определением свертываемости крови (коагулограмма или гемостазиограмма) липидного профиля, группы крови и резус-фактора, общий анализ мочи, исследование на инфекции- сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, иммунные клетки крови к цитомегаловирус, краснухе, герпесу, токсоплазме, гормоны- ТТГ, Т3,Т4, АТ, Е4 св., прогестерон, НbА1с .

Финальный вывод о репродуктивном потенциале и деторождении с учетом полученных заключений профильных врачей-специалистов состояния беременной женщины и плода до 20 недель беременности осуществляется врачом - акушером-гинекологом.

Принципиальные задачи врача акушера-гинеколога женской консультации- контроль беременности и медицинское сопровождение, с осуществлением превентивных мер (применяя ресурсы научно обоснованной эффективности); своевременная диагностика девиаций течения беременности с последующим принятием решений коррекций возникших состояний; выделение женщин повышенной категории риска, которые незамедлительно направляются на консилиум в специализированное медицинское учреждение, что требует раз в триместр или чаще проведения очередных скринингов.

Второй триместр беременности регламентирует—очередной контроль общего анализа мочи, общего анализа крови и биохимии крови, группы и резус-фактора. Выявление осложнений беременности, прогрессии или первично

диагностированное заболевания (преэклампсия, эклампсия, гестационный сахарный диабет и др.), регулирует подбор неоднократных индивидуальных диагностических процедур до компенсации или стабилизации паталогического состояния.

На 30-й неделе беременности, определяющей третий триместр, повторно проводят общий и биохимический анализ крови, свертываемость крови липидный профиль, гормоны- ТТГ, Т3, Т4, АТ, HbA1c, инфекции на ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, антитела к краснухе, цитомегаловирусу, токсоплазме.

В конечном счете, на всех стадиях гестационного периода, беременные проходят всеобъемлющую диагностику как лабораторную, так и консультативную экспертизу смежных специалистов, определяющих экстрагенитальную патологию. Это определяет возможность дифференцировать пограничные состояния, норму и патологию.

2.8 Ведение беременности, развившейся на фоне СД

Сопутствующий беременности сахарный диабет усиливает вероятность риска развития или прогрессии сосудистых осложнений, связанных с гипергликемией и формированием многочисленных гипогликемий, кетоацидоза, нежелательных сопряженных состояний беременности (преэклампсия, эклампсия, инфекция, многоводие), материнской смертности [4].

При СД перед зачатием необходима прегравидарная подготовка с компенсацией общего статуса:

Оптимальное согласованное питание для комплексного обеспечения матери и плода: сбалансированное распределение пищи на 4–6 приемов в течении дня. полноценное количество углеводов (примерно 175 г углеводов на день), исключить из рациона легко усваиваемые углеводы, при выявлении кетонурии или кетонемии дополнительно добавить потребление углеводов до 15 г в вечернее или ночное время.

Необходимо у беременных исключить пероральные сахароснижающие препараты и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с переводом на препараты инсулина человека короткого и средней продолжительности действия,

аналогов инсулина ультракороткого (лизпро, аспарт), сверхбыстрого (аспарт) и длительного (детемир, гларгин 100 ЕД/мл, деглудек) действия. Контроль HbA1c каждые в 6-8 недель (гликированный гемоглобин не должен превышать $< 6,0 \%$)

Ежедневный не менее 6-7 раз в сутки, контроль гликемии сверяясь с показателями перед приемом пищи (не более 3,9 - 5,3 ммоль/л) через 1 час после еды (не более 6,1 - 7,8 ммоль/л) через 2 часа после еды (менее 5,6 - 6,7 ммоль/л).

Не менее 1 раза в триместр необходима диагностика общего анализа мочи, мочи на соотношение альбумин/креатинин, СКФ (проба Реберга).

Постоянный прием фолиевой кислоты согласно регламенту акушерских показаний.

Диагностические офтальмологические осмотры регламентируют-осмотр при максимальном мидриазе глазного дна 1 раз в триместр (не указано использование диагностического оборудования) при формировании пролиферативной диабетической ретинопатии или прогрессии препролиферативной диабетической ретинопатии проводится лазеркоагуляция.

Мониторинг должен осуществляться согласно комплексному мультидисциплинарному подходу специалистов- акушера-гинеколога, эндокринолога или терапевта для динамического наблюдения и коррекции (ИМТ, АД, уровня гликемии, инсулинотерапии, антенатальной оценки плода, УЗИ, кардиотокография) при ведении беременной.

Не регламентирована частота наблюдений и обследований при присоединении сопутствующих заболеваний предлагается (не менее 1 раза в 2-3 недели), при необходимости проводится госпитализация в профильный стационар [58].

2.9 Общеклинические методы исследования

Исследование артериального давления выполняли в условиях офтальмологического отделения на каждой явке пациентки на обследование использовался механический аппарат для тонометрии и аускультационного фонендоскопа производителя Little Doctor LD-70 (Сингапур). Показатели целевого

уровня АД стремились к показателям систолическое (≥ 120 и < 130 мм рт. ст.), диастолическое (≥ 70 и < 80 мм рт. ст.).

Исследование HbA1C выполняли по предписанию эндокринолога частично на базе лаборатории ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского использовалась тест-система автоматического анализатора Beckman Coulter AU 680 (США) и лабораториях МО по месту жительства показатели отражались в амбулаторных картах пациенток. В ходе исследования проводили мониторинг уровня гликированного гемоглобина не реже одного раза в триместр во время беременности и не менее 2 раз в год после родов.

Оценка и коррекция целевых показателей гликированного гемоглобина, осуществлялась эндокринологом согласно 11-й выпуска клинических рекомендаций «Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [4].

Лабораторные показатели общего анализа крови биохимического, свертываемость крови, липидного профиля, гормоны- ТТГ, Т3, Т4, АТ, HbA1c, инфекции на ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, антитела к краснухе, цитомегаловирусу, токсоплазме, общий анализ мочи, соотношение альбумин/креатинин, СКФ (проба Реберга) изучались по месту жительства в женской консультации.

2.10 Оценка качества жизни у беременных

Мониторинг выполнялся по двум опросникам – «общему» («VFQ-25»)-приложение «А» и «специальному» (КЖ-20) приложение «Б».

Модифицированный русифицированный вариант опросника «VFQ-25» включал 25 вопросов, рассортированных по двенадцати основным разделам («шкалам»): «общая оценка зрения», «глазная боль», «зрительные функции вблизи», «зрительные функции вдаль», «социальное функционирование», «психическое здоровье», «ролевые трудности», «зависимость от посторонней помощи», «цветовое зрение», «периферическое зрение». В каждой из шкал интенсивность показателя определялась в бальной оценке, что позволяло определить процентное отношение, стремящееся к максимально высокому

положительному результату, далее по всем разделам рассчитывался общий индикатор тестирования [38]. Опросник «КЖ-20» объединяет 20 вопросов по двум ключевым аспектам – оценочный анализ жалоб со стороны «больного» глаза и зрительная ориентировка с учетом работы обоих глаз. Ранжировании результатов реализовывалось по следующим вариантам: «Постоянно»; «Один-два раза в день»; «Один-два раза в неделю»; «Один-два раза в месяц»; «Никогда». По результатам исследования определяется общая сумма баллов с применением «весовых» коэффициентов каждого из возможных ответов пациента [28].

Обследование КЖ выполнялось при первичном обращении и в третьем триместре беременности.

2.11 Статистические методы исследования

Для проведения статистической обработки данных все полученные результаты были сведены в электронные таблицы MS Excel. Анализ собранной информации и накопленных данных производился набором программ Office Std. 2016 (Microsoft Excel 2016 (16.0.7927.1017), Statistica 13.3, GraphPadPrism 9 version 9.4.1. на основе применения стандартных арифметических показателей (% осложнений, % опрошенных и. т. д.), стандартных параметрических показателей (средней и ошибки среднего значения, $M \pm m$), критерия Стьюдента), точечного теста Фишера, а также стандартных корреляционных показателей (по коэффициенту корреляции Спирмена). При этом статистически достоверными признавались различия между исследуемыми группами, при которых уровень достоверности (p) составлял более 95% ($p < 0,05$), более 99% ($p < 0,01$) или более 99,9% ($p < 0,001$), в остальных случаях различия признавались статистически недостоверными ($p > 0,05$). Прогнозирование рисков формирования ДР осуществлялось методом бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом и верификацией алгоритмов прогнозирования на независимой экзаменационной группе пациенток.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Частота сосудистой ретиальной патологии у беременных с СД.

Влияние сопутствующей патологии на ее формирование

(ретроспективные данные)

Актуальность проблемы и темп морфогенеза сосудистой ретиальной патологии у беременных с сахарным диабетом изучены ретроспективно в несколько этапов с анализом роли сопутствующей системной патологии.

3.1.1. Результаты изучения частоты встречаемости сосудистой ретиальной патологии у беременных с СД

Проведён анализ распространенности сосудистой ретиальной патологии у беременных с диабетом обоих типов.

Нами была рассмотрена частота встречаемости сосудистой ретиальной патологии у беременных с СД и её корреляция с уровнем HbA_{1c}. Также учитывались потенциальное воздействие колебаний АД, стажа СД, продолжительности жизни и кратности родов на вероятность прогрессирования сосудистой ретиальной патологии у беременных с СД 1 и 2 типов.

Расчет показателей распространенности и заболеваемости СД (на 100 тыс. населения) осуществлялся с использованием данных численности населения субъектов РФ опубликованных Федеральной службы государственной статистики (Росстат) и Федерального регистра СД по Московской области. Отмечено, что число больных сахарным диабетом по Московской области в репродуктивной и трудоспособной возрастной группе (по классификатору-«взрослые»), за 2022г выросла до 257 536 человек [74, 76].

Распространенность на 100 тыс. населения у пациентов данной группы превысила 195,1 -1 тип СД и 23115,7 -2 тип СД (рисунок 11).

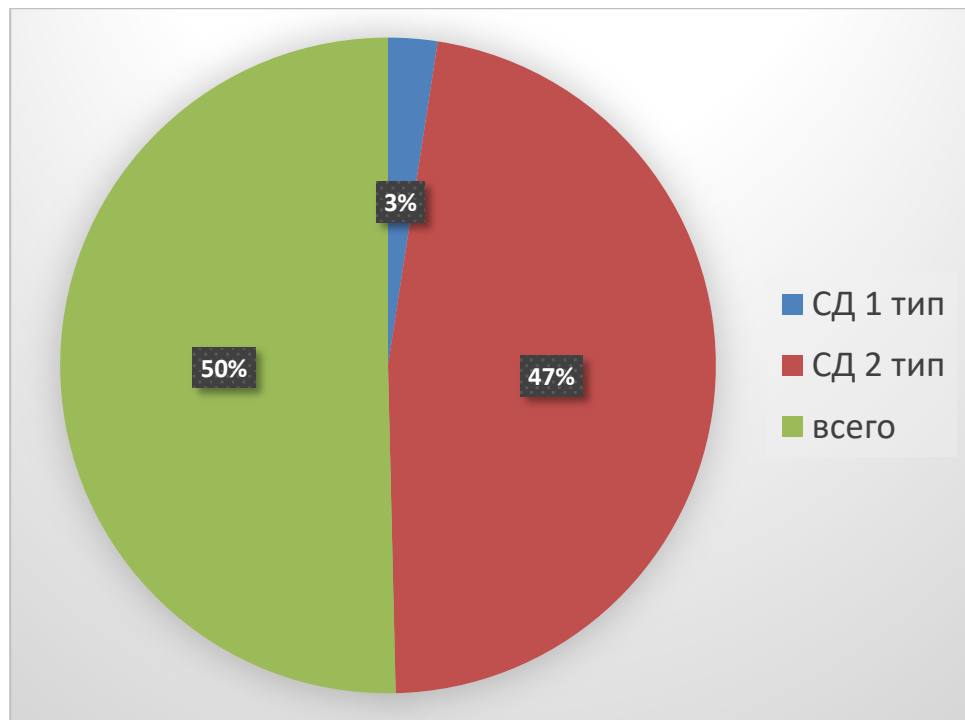


Рисунок 11 - Диаграмма распространенности СД 1 и 2 типов в возрастной группе «взрослые» согласно Федерального регистра СД в Московской области

По сведениям Федерального регистра [87] в настоящее время ДР диагностируется у 70,4% пациентов с СД1 и у 81% при СД2 типов на начальной (непролиферативной) стадии, а также выявлен положительный тренд в снижении количества новых случаев слепоты по отношению к новым случаям за год: при СД1 с 3,7 до 2,3% и при СД2 с 1,3 до 0,9%. При анализе одномоментного среза динамики диабетической ретинопатии показатели остаются высокими при СД 1 и 2 типа достигая 28,9% и 12,3% соответственно. Однако отмечена тенденция к снижению распространенности микрососудистых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия при СД1 на 4,47% (в 0,89 раз), при СД2 снизилась на 4,95%, (в 0,71 раз), с 17,28% до 12,33%; Также нами было отмечено снижение прироста новых случаев слепоты по отношению к новым случаям ДР в год: при СД1 с 3,7 до 2,3% и при СД2 с 1,3 до 0,9%

По статистической методике полного охвата проанализированы электронные истории болезни эндокринологического и офтальмологического отделений, а также амбулаторные карты за период 2015–2019 (5 лет) беременных с СД, обратившихся для проведения диагностики и лечения в условиях ГБУЗ МО МОНИКИ.

За наблюдаемый период количество обращений беременных с СД достигло 195 случаев из них 151 (77%) с СД 1 типа, 44 (23%) с СД 2 типа (рисунок 12).

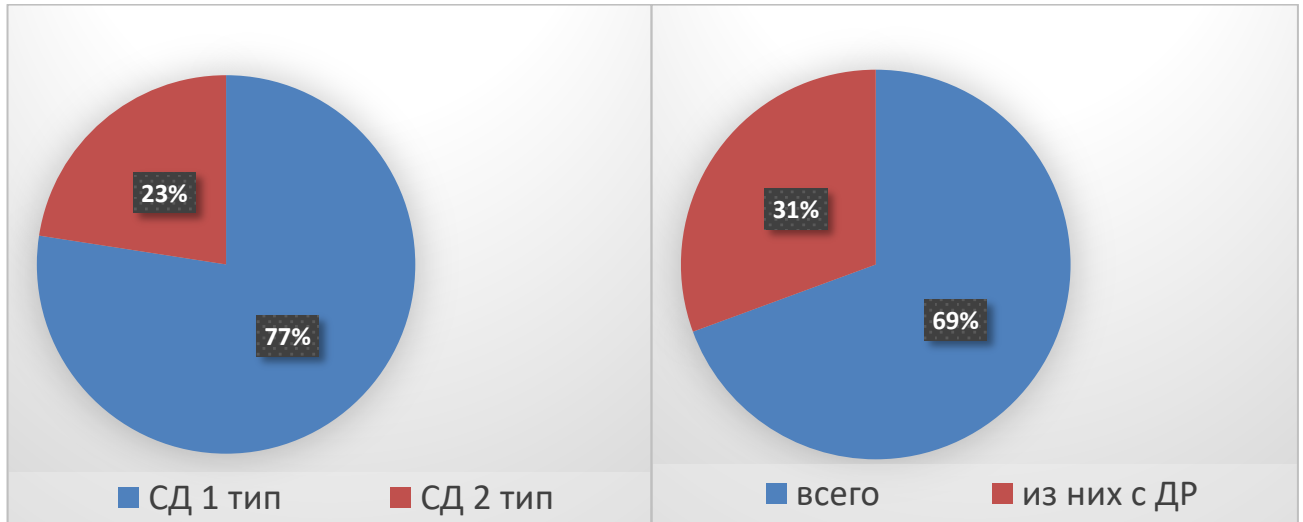


Рисунок 12 - Диаграмма обращаемости беременных и распространенность ДР при СД 1 и 2 типов в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за 2015–2019г.г.

Одним из значимых осложнений СД является ДР в связи с высокой распространенностью и тяжестью последствий.

Анализ данных показал, что распространенность ДР (рисунок 12, таблица 8) у беременных с СД при обращении составила 31% (121 глаз), что на 2,1% превзошла общероссийские показатели Федерального Регистра.

Таблица 8- Ретроспективные данные группы исследования и Федерального регистра сахарного диабета

Заболевание	Всего обращений	Всего по МО	На 100,000 населения
СД 1 тип	151	15109	195,2
СД 2 тип	44	241338	3117,2
ДР у СД 1	80	160	
ДР у СД 2	6	12	
всего	195	260297	3362,1
из них с ДР	86		

Распространенность ДР у беременных при СД 1 типа составила 36% (108 глаз), при СД 2 типа 13% (12 глаз) (рисунок 13), что значительно (на 7% и 1%) превышает данные Федерального регистра СД.

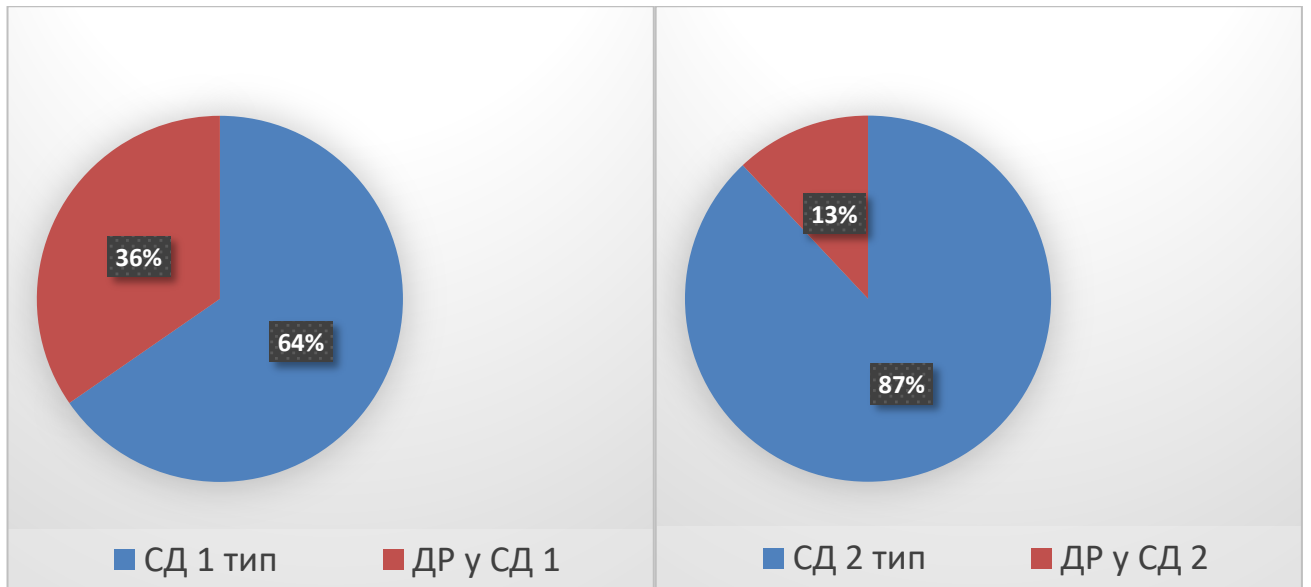


Рисунок 13 - Диаграмма распространенность ДР у беременных при СД 1 и 2 типов

Кроме ДР, у 21 женщины (21 глаз) отмечены признаки сосудистой патологии заднего отрезка глаз, сформировавшиеся в 9 глазах во втором триместре беременности, и в 12 глазах в третьем триместре. При этом, у 10 беременных с пролиферативной диабетической ретинопатией зафиксирован рецидивирующий гемофтальм, что составило (5,38%) от общего числа глаз беременных с СД.

Среди прочей сосудистой ретинальной патологии зарегистрированы: окклюзия ветвей ЦВС – 7 беременных (7 глаз), окклюзия нижневисочной ветви ЦАС 2 беременных (2 глаза), острая центральная серозная хориопатия ОЦСХ 2 беременные (2 глаза).

По локализации окклюзии ветвей ЦВС у 7 пациенток: 2 глаза -окклюзия верхне-височной ЦВС, 1 глаз- окклюзия ниже-височной ЦВС, 4 глаза -окклюзия верхне-носовой ЦВС. Полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Частота сосудистой ретинальной патологии у беременных с СД

Заболевание	ДР	ОВЦВС	ОВЦАС	Гемофтальм	ОЦСХ
СД 1 тип (n-302)	108	5	2	9	1
СД 2 тип (n-88)	12	2	0	1	1
Всего (n-390)	120 (31%)	7(1,79%)	2(0,5%)	10(2,5%)	2(0,5%)

Анализ данных распространенности ДР в третьем триместре показал, прирост новых случаев ретинопатии у беременных с СД 1 типа на 1%, у пациенток с СД 2 типа на 4%. Прогрессирование стадии ДР на 2% в ППДР– 8% и ПДР– 18%. У беременных СД 2 типа в третьем триместре определялся прирост на 4–1% в ППДР– 7%, ПДР– 2%.

Таким образом, ретроспективный анализ группы исследования выявил развитие сосудистой ретинальной патологии более чем у трети пациенток (33,5% случаев), причем, у беременных с СД 1 типа она формировалась значительно чаще – 116 глаз (37,4 % случаев), по сравнению с пациентками с СД 2 типа 15 глаз (17% случаев).

3.1.2. Результаты изучения влияния соматического статуса на частоту формирования ДР у беременных с СД

Продолжением предыдущего этапа стало изучение возможного влияния HbA1c, колебаний АД, длительности СД, возраста и кратности родов на частоту развития ДР у беременных с СД. Выбран ретроспективный дизайн исследования у 120 беременных. Рандомизация проведена по возрасту, кратности родов (первородящих /повторнородящих), показателям HbA1c и АД в первого триместра, наличие/отсутствие ДР в третьем триместре. Рандомизация по типу СД не проводилась, все пациентки проходили обследование/лечение в эндокринологическом и офтальмологическом отделениях КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2015–2019 гг.

Все беременные с СД в соответствии с рандомизацией были распределены на 4 группы. Клинико-демографические данные беременных представлены на рисунке 14 и в таблице 10.

1-я группа 30 беременных с СД 1 (23женщин) и 2 типов (7 женщин), возраст исчислялся в диапазоне от 18 до 35 лет (в среднем 27 ± 5 лет). Беременные этой категории были с первой беременностью. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 21 женщины, у 9 - HbA1c > 7,0 %; артериальная гипертензия определялась - у 7 беременных; Стаж заболевания менее 5 лет был

зафиксирован у 5(17%) женщин, 5-10 лет 18(60%) женщин, и более 10 лет у 7(23%) соответственно.

2-я группа – 30 беременных с СД 1 (18 женщин) и 2 типов (12 женщин), пребывавшие в позднем репродуктивном возрасте 36-45 лет, (41 ± 3 год), имели первую беременность. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 18 женщины, у 12 - HbA1c > 7,0 %; артериальная гипертензия установлена - у 12 беременных; Стаж СД менее 5 лет отмечен у 3(10%), 5-10 лет 15(50%) и более 10 лет у 12(40%) беременных соответственно.

3-я группа – представлена 30 повторно беременными, с СД 1 (19 женщин) и 2 типов (11 женщин), пребывавших в раннем репродуктивном периоде (18-35 лет), средний возраст $26 \pm 5,4$ лет. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 16 женщины, у 14 - HbA1c > 7,0 %; артериальная гипертензия зарегистрирована - у 5 беременных; Стаж СД менее 5 лет констатирован у 9(30%), 5-10 лет у 12(40%) и более 10 лет у 9(30%) беременных соответственно.

4-я группа – 30 беременных женщин с СД 1 (16 женщин) и 2 типов (14 женщин), наблюдались в позднем репродуктивном возрасте, $39 \pm 4,5$ лет, с повторной беременностью. Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% отмечен у 22 женщины, у 8 - HbA1c > 7,0 %; декомпенсация АД была отмечена - у 7 беременных. Стаж СД менее 5 лет определен у 10 (33%) беременных, 5-10 лет 8(26,6%) женщин, и более 10 лет у 12(40%) соответственно.

При сравнительном анализе длительности заболевания СД у беременных было обнаружено, что длительность СД менее 5 лет эпизодически встречалась у женщин с первой беременностью в 1-й и 2-й группах и составила 17%, 10% соответственно, против 30%, 33% у женщин с повторной беременностью в 3-й и 4-й группах.

Таблица 10 - Клинико-демографические характеристики беременных с СД 1 и 2 типов в группах исследования (M±m)

Беременные с СД 1 и 2 типов N=120																
Признак	1 группа N=30 (23 СД1/7 СД2)				2 группа N=30 (18 СД1/12 СД2)				3 группа N=30 (19 СД1/11 СД2)				4 группа N=30 (16 СД1/14 СД2)			
	Первая беременность								Повторная беременность							
Возраст	18-35 (27)				36-45 (41)				18-35 (26)				36-45 (39)			
HbA1c, %	<6,5%		>7,0%		<6,5%		>7,0%		<6,5%		>7,0%		<6,5%		>7,0%	
	21(70%)	9(30%)	18 (60%)	12(40%)	16(53%)	14(47%)	22(73%)	8(27%)								
АД мм рт. ст.	>130/80		<130/80		>130/80		<130/80		>130/80		<130/80		>130/80		<130/80	
	7(23%)	23(76%)	12(40%)	18(60%)	5(17%)	25(83%)	7(23%)	23(77%)								
Длительность СД, лет	<5	5-10	>10	<5	5-10	>10	<5	5-10	>10	<5	5-10	>10	<5	5-10	>10	
	5(17%)	18(60%)	7(23%)	3(10%)	15(50%)	12(40%)	9(30%)	12(40%)	9(30%)	10(33%)	8(27%)	12(40%)				
МКОЗ	0,9±0,1*				0,7±0,2**				0,9±0,2**				0,8±0,2**			
ВГД, мм рт. ст.	16,9±1,1*				18,4±1,6*				18,6±1,1*				19,7±1,5**			
ДР n=240 глаз	нет	НДР	ПрДР	ПДР	нет	НДР	ПрДР	ПДР	нет	НДР	ПрДР	ПДР	нет	НДР	ПрДР	ПДР
	28 47%	20 33%	4 7%	8 13%	42 70%	14 23%	0 0%	4 7%	34 57%	12 20%	6 10%	8 13%	30 50%	10 16,6%	10 16,6%	10 16,6%
Примечание: N — количество беременных; n- количество глаз; непролиферативная ДР (НДР); препролиферативная ДР(ППДР); пролиферативная ДР (ПДР). * - p<0,05; ** - p<0,005; *** - p<0,001																

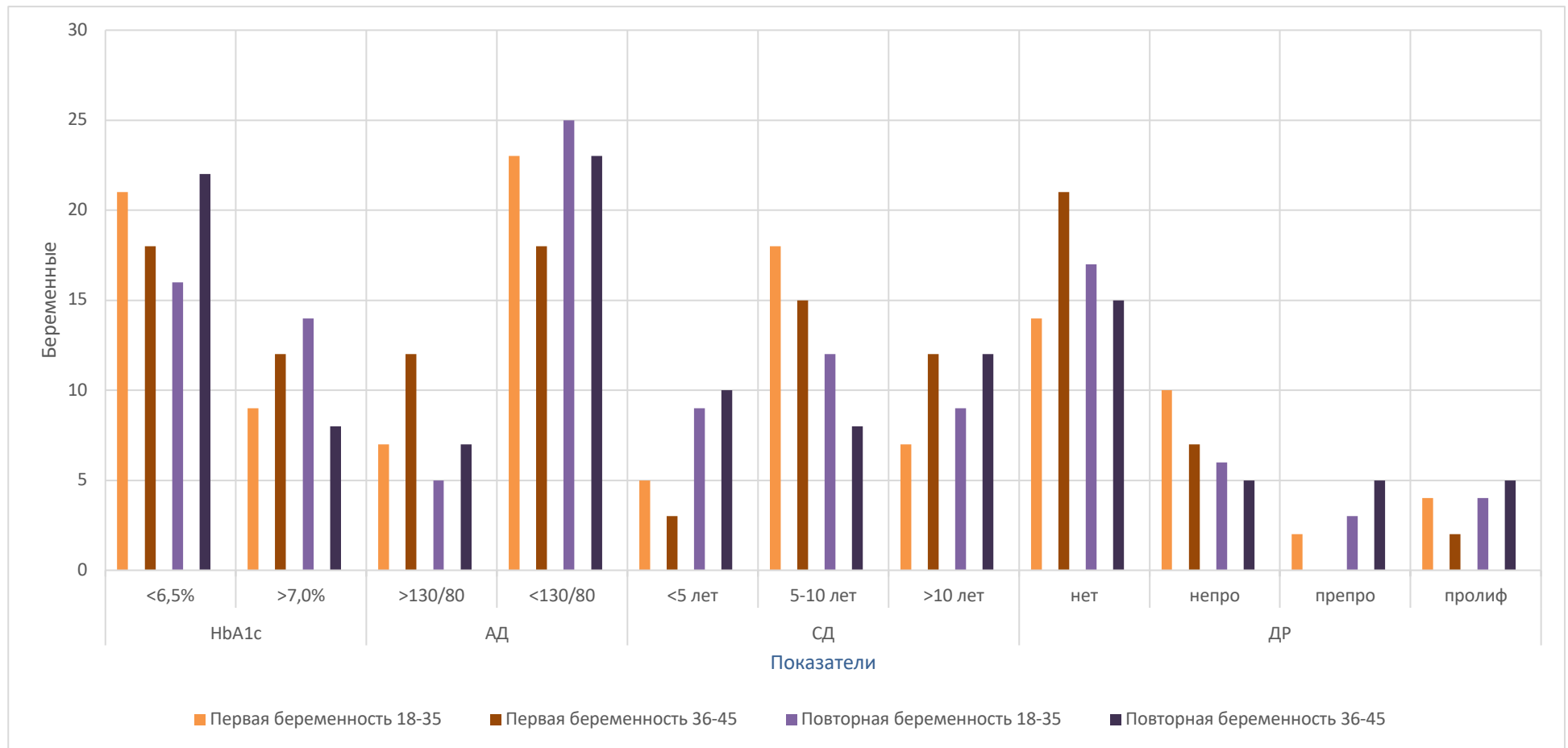


Рисунок 14 - Диаграмма соотношения показателей HbA1c, АД, длительности СД первого триместра и показателей ДР третьего триместра беременных при СД 1 и 2 типов

Стоит подчеркнуть, что длительность СД 5-10 лет у женщин в 1-й, 2-й и 3-й группах преобладала и достигла 60%, 50%, 40% соответственно, в 4-й группе определялось несколько меньше беременных - 27%.

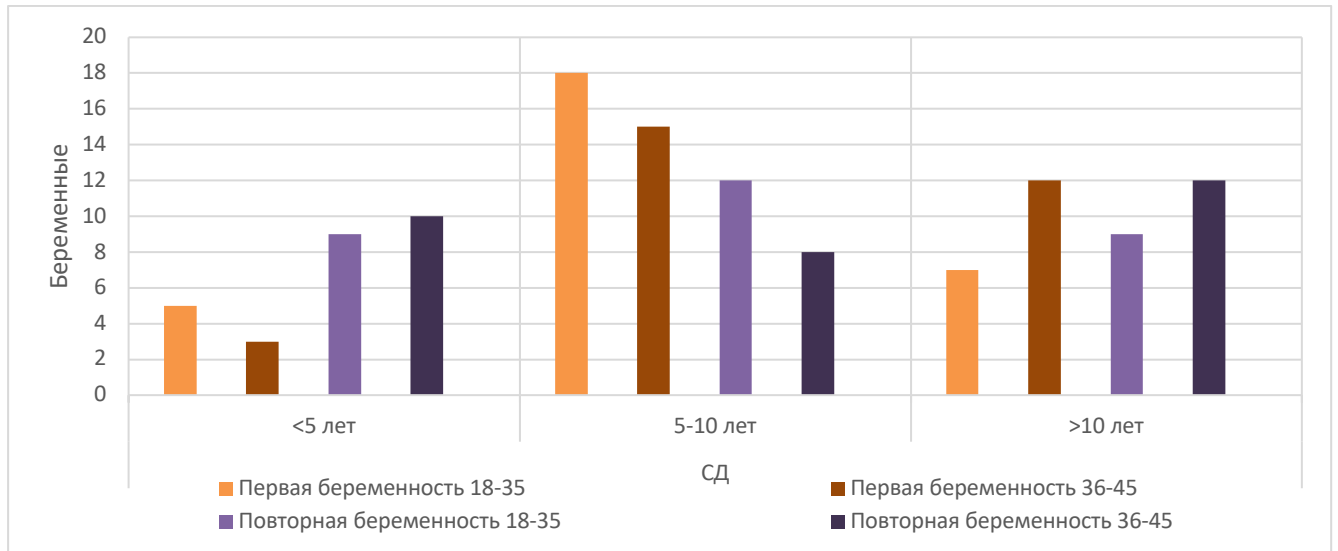


Рисунок 15 - Диаграмма показателей продолжительности СД в группах наблюдения беременных

В свою очередь, распределение по длительности заболевания беременных с СД более 10 лет в группах оказалась следующая: одинаково по 40% у беременных в позднем репродуктивном возрасте во 2-й и 4-й группах, 23%, 30% у беременных в раннем репродуктивном возрасте 1-й и 3-й группах. Более наглядно данные представлены на рисунке 15 и в таблице 10.

Во всех группах исследования анализ исходных данных HbA1c показал (рисунке 16), что в 1-й и 4-й группах он не превышал индивидуальный целевой уровень, который был достигнут в 70% и 73% случаях до наступления беременности, что говорит о лучшей прегравидарной подготовке. В свою очередь, во 2-й и 3-й группах индивидуальные целевые показатели гликемии до зачатия были на 20% скромнее и достигали 60% и 53% соответственно ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание превышение средних индивидуальных целевых показателей гликированного гемоглобина у беременных во 2-й и 3-й группах у 40% и 47% беременных соответственно.

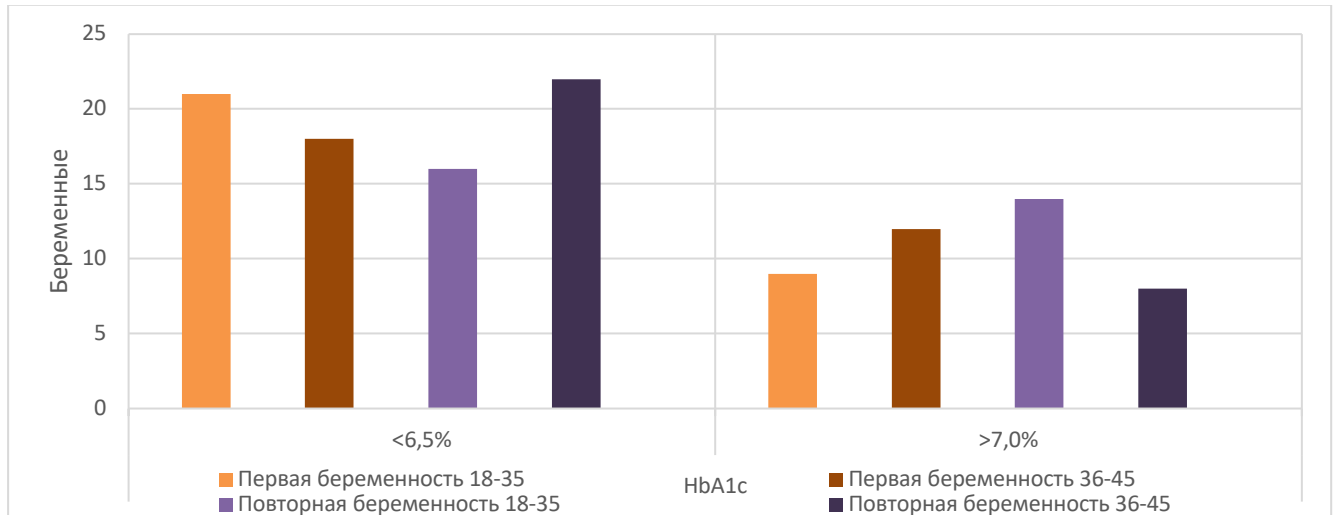


Рисунок 16 - Диаграмма компенсации HbA1c в группах наблюдения

Структура ДР в общей когорте пациенток, - в 134 глазах (56%) ДР отсутствовала, данный показатель наблюдался в 70% глаз в группе пациенток с первой беременностью в возрасте 36-45 лет - 2 группа и 57% глаз у повторно беременных в возрасте 18-35 лет – 3 группа, также выявлено, что в 1 группе, оказалось минимальное количество глаз, где ДР отсутствовала - 47%.

В 56 глазах (23,3%) диагностирована непролиферативная ДР. При сравнительном анализе глаз с непролиферативной ДР по группам отмечена убывающая закономерность: максимальное количество глаз - 33% в первой группе, во второй группе - 23%, третьей - 20% и четвертой - 16,6%.

Препролиферативная ДР определялась всего в 20 глазах (8,3%), и отсутствовала во второй группе. Минимально была представлена в первой группе 7%, в третьей выявлена в 10%, максимальное количество глаз - в четвертой группе 16,6%.

Пролиферативная ДР (12,5%) диагностирована в 30 глазах. Максимальное количество глаз 16,6% определялось в четвертой группе, в 1-й и 3-й группах одинаково по 13%, минимально - во второй группе 7%. Более наглядно данные представлены на рисунке 17 и таблице 10.

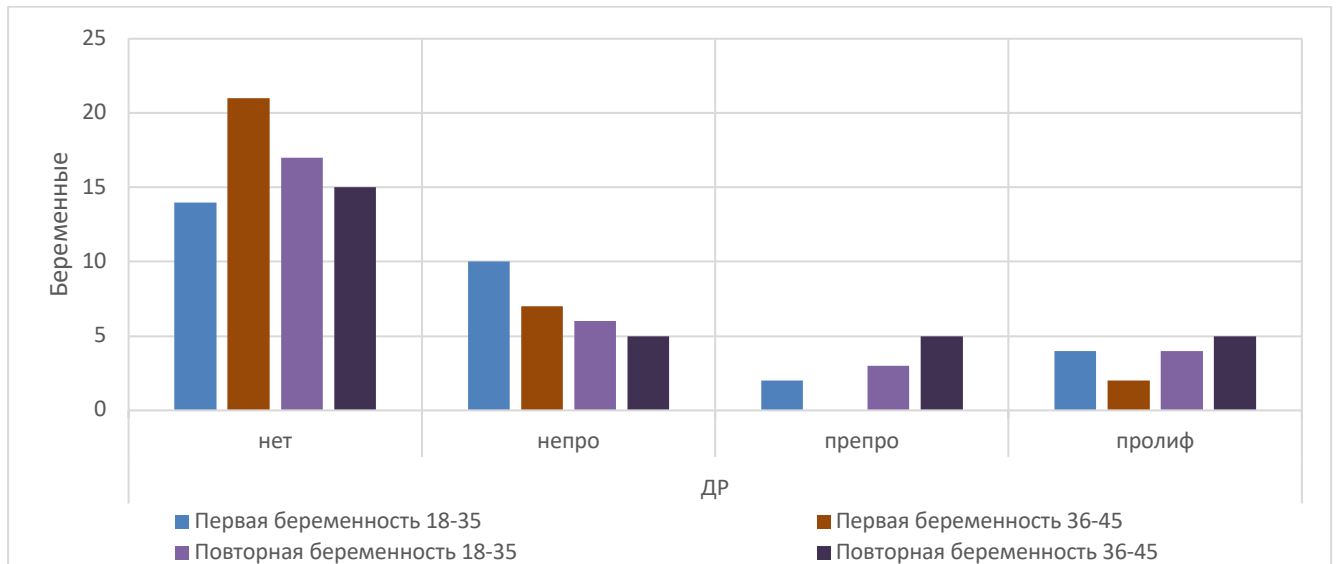


Рисунок 17 - Диаграмма наличия ДР в группах наблюдения у беременных при СД 1 и 2 типов

Так, сравнительный анализ клинического материала показал, что частота формирования ДР во 2-й и 3-й группах была минимальна и составила 30% и 43% соответственно, против 53%, и 50% в 1-й и 4-й группах соответственно, что было статистически значимо ($p < 0,01$).

Артериальная гипертензия, выявленная у 31 беременной (25,8%) таблица 10, была компенсирована во время беременности, одобренной антигипертензивной терапией. Превышение целевых значений АД распределилось следующим образом: в 3-й у 17%, 1-й и 4-й группах у 23%, во 2-й у 40% беременных, соответственно (рисунок 18).

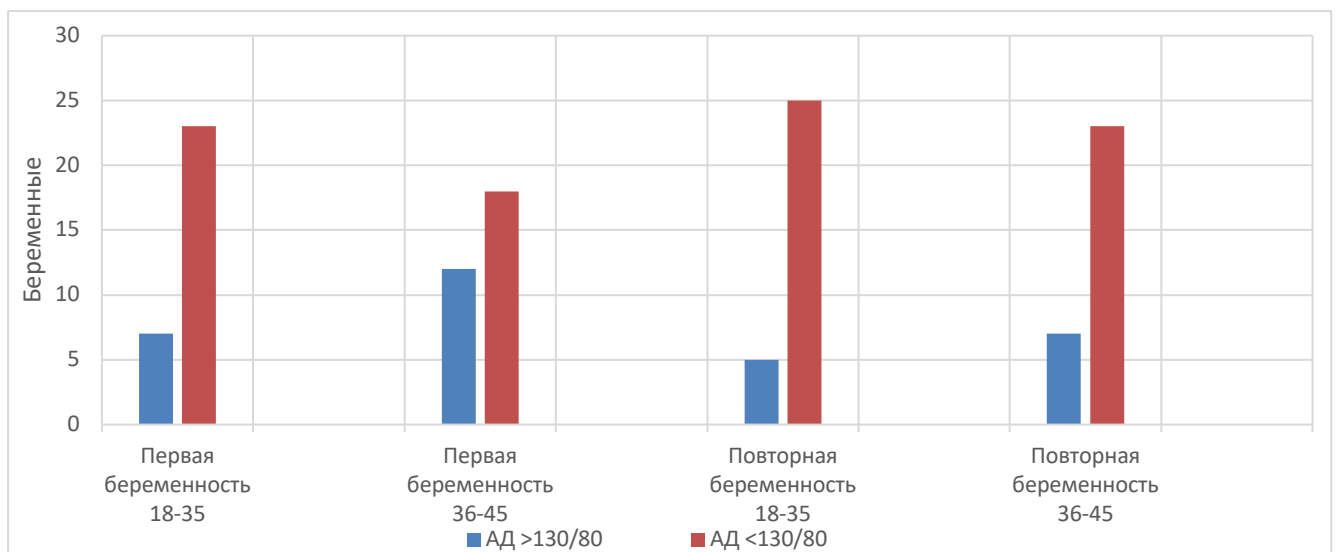


Рисунок 18 - Диаграмма показателей артериальной гипертензии в группах наблюдения

Компаративный анализ частоты случаев артериальной гипертензии во 2-й группе был наиболее высоким и составил 40% беременных ($p < 0,01$). Таким образом, тренд формирования артериальной гипертензии в 1-й и 4-й группах составил 23%, а в 3-й группе показатели были минимальны - 17%.

Частота диабетической ретинопатии при корреляционном анализе показала сильную статистически значимую связь с наличием: повторной беременности, возраста и длительности СД (рисунки 19, 20).

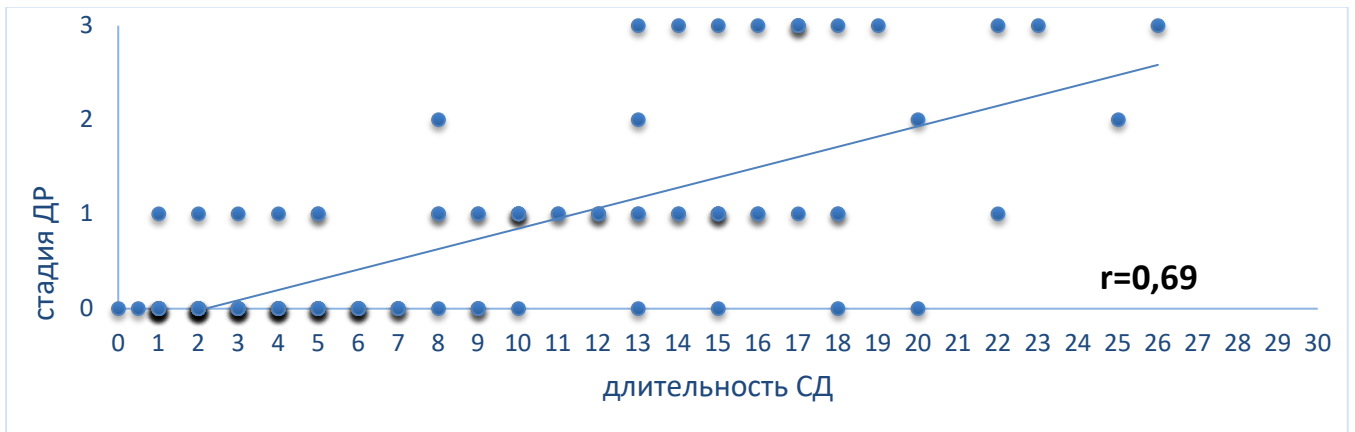


Рисунок 19 - Диаграмма корреляции диабетической ретинопатии у первично беременных к длительности СД

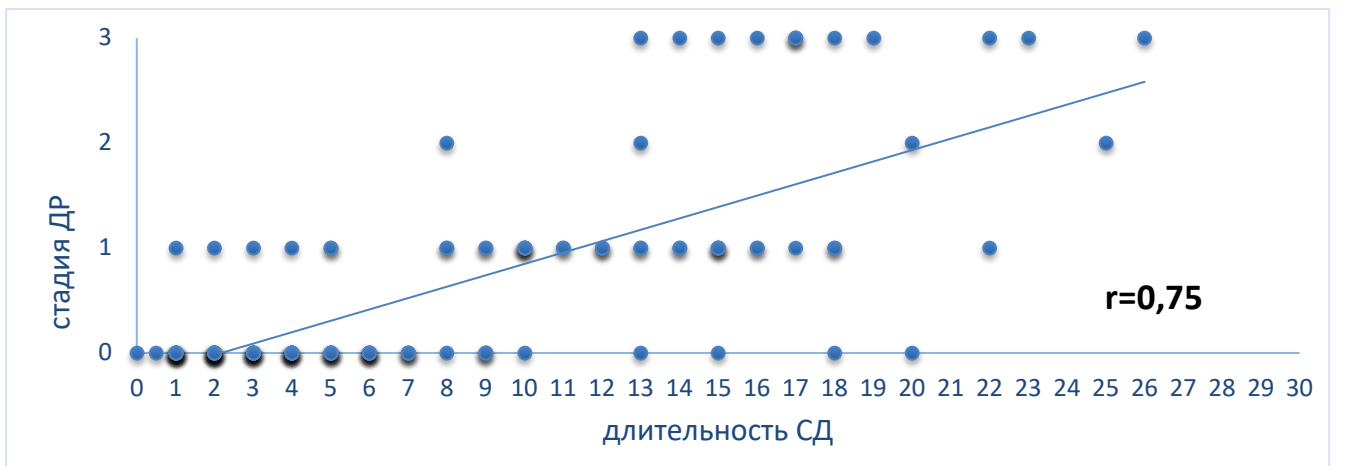


Рисунок 20 - Диаграмма корреляции диабетической ретинопатии у повторнобеременных к длительности СД

Сильные достоверные корреляции стадии ДР с повторной беременностью ($r=0,75$), при наибольшей силе связи выявлены в 3-й группе ($r=0,78$) (рисунок 21). Значимые — с первой беременностью ($r=0,69$) и умеренные в 4-й группе ($r=0,66$), с АД ($r=0,61$) и HbA1c ($r=0,59$).

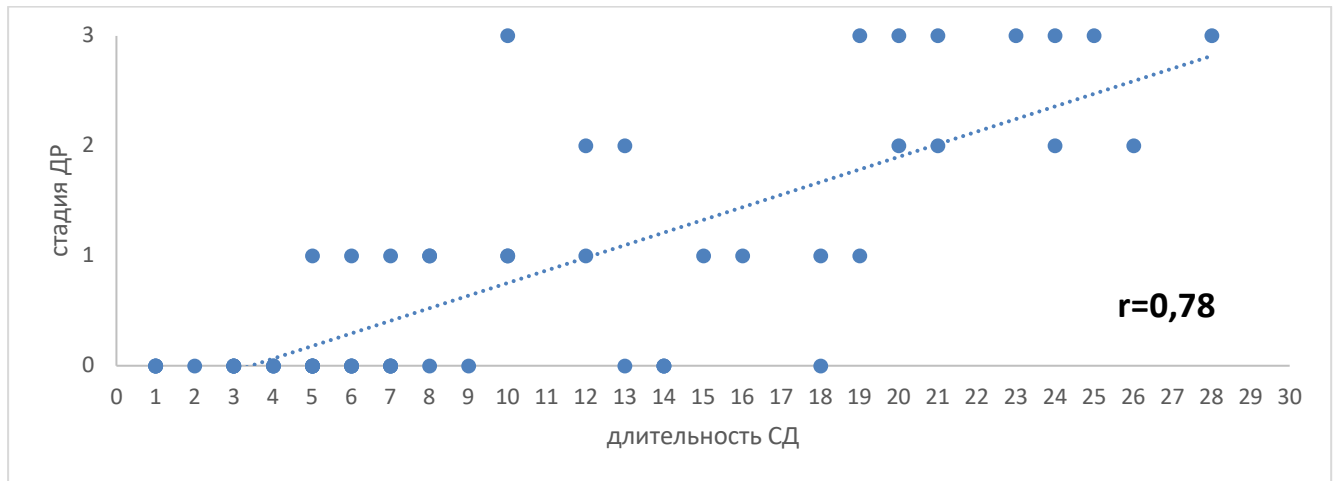


Рисунок 21 - Диаграмма корреляции диабетической ретинопатии у повторнобеременных в раннем репродуктивном возрасте к длительности СД

В процессе исследования установлена, периодичность сосудистой ретиальной патологии и скорость ее прогрессирования у беременных с СД. Таким образом, прогрессирование нарушений усиливается при спонтанной беременности и неконтролируемых целевых значениях гликемического профиля с сопутствующей артериальной гипертензией до зачатия, с увеличением репродуктивного возраста и повторной беременностью.

3.1.3 Анализ исследования морфометрических и морфофункциональных показателей макулы и толщины сосудистого слоя цилиарного тела у женщин с СД во время беременности и после родов

Выше была доказана связь развития и скорости прогрессирования ДР с отсутствием планирования беременности, компенсацией гликемического профиля и артериальной гипертензией до зачатия, а также, с возрастом и повторной беременностью.

Перестройка офтальмологической гемодинамики в процессе беременности, сопровождается локальной констрикцией сосудов сетчатки [46], что способствует развитию ДР во время, и в течении года после беременности, и может завершиться необратимой утратой зрительных функций [203]. С учётом этих данных нами была определена задача установить прогностически значимые информативные

предикторы прогрессирования ДР у беременных с СД по изменениям морфометрических и микроваскулярных показателей макулярной области и цилиарного тела.

Для достижения поставленной цели были изучены структурные и микроциркуляторные особенности показателей макулярной области и толщины сосудистого слоя цилиарного тела, во время беременности, через 6 мес. и год после родов, проведен корреляционный анализ и построены деревья решений на основе выявленных информативных предикторов. Были проанализированы темпы формирования поражения сосудистого русла сетчатки у женщин во время беременности в зависимости от тяжести клинического течения СД.

Критериями исключения являлись: наличие глаукомы; наличие иной патологии глазного дна (макулярный отек, эпиретинальный фиброз, влажная или сухая форма возрастной макулярной дегенерации и др.); интраокулярные хирургические вмешательства, в том числе лазеркоагуляция сетчатки; непрозрачность оптических сред (помутнение роговицы, хрусталика, гифема, гемофтальм,); размер ПЗО не более 24 мм, наличие аметропии не более 3,0^D; максимально скорректированная острота зрения по десятичной шкале не менее 1,0.

Для достижения конечной точки, проведено проспективное когортное исследование. В основную группу вошли 120 беременных с СД 1 типа (200 глаз) среднего возраста ($31 \pm 7,9$ лет). Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c <6,5% был достигнут у 61 женщины, у 59 - HbA1c > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была отмечена - у 18 беременных женщин. Первородящих было 77 жен., вторую и последующие беременности отметили у 43 жен. В зависимости от типа диабета и наличия/отсутствия микрососудистых нарушений было сформировано четыре подгруппы основной группы.

Группой сравнения стали 80 женщин с наличием СД 2 типа (120 глаз), которых так же разделили на четыре подгруппы по наличию/отсутствию микрососудистых нарушений, средний возраст ($31 \pm 7,9$ лет). Целевой уровень гликемии за 3–4 мес. до зачатия HbA1c < 6,5% достигнут у 40 женщины, у 40 - HbA1c был выше > 7,0 %; неконтролируемая артериальная гипертензия была

отмечена - у 12 беременных; первая беременность имелась у 51 женщины, вторую и последующие беременности диагностировали у 29 женщин.

Группой контроля стали 25 здоровых беременных (50 глаз) средний возраст $25 \pm 4,0$ лет. Все первородящие.

Критериями отбора в группы служили результаты биомикроофтальмоскопии на щелевой лампе с линзой 78D в условиях медикаментозного мидриаза, семипольной фоторегистрация глазного дна, аутофлюоресценции, ОКТ. Окончательное решение принималось после ОКТ-А: определяли площадь и периметр FAZ, плотность перфузии ПСС в макулярной области; учитывая данные исследований, которые демонстрируют тщательный морфологический анализ сосудистых изменений содействующих идентификации ДР [229]. На первом визите беременных с дефицитом фоторегистрационных клинических признаков ДР, диагноз верифицировали на ОКТ-А, что позволило существенно повысить точность диагностики и стадии ДР. Также оценивались аневризмы и локальные аваскулярные зоны в поверхностном капиллярном сплетении (SCP - superficial capillary plexuses) и глубоком капиллярном сплетении (DCP - deep capillary plexuses). Рассматривались ОКТ-характеристики, содержащие сохранность эллипсоидной зоны (EZ), наружной пограничной мембраны (НПМ), наличие гиперрефлективных точек (ГРТ) и DRIL. Оценка включала в себя наличие или отсутствие перечисленных изменений. ГРТ подсчитывали вручную в фовеа, их разделяли по численности (до 10, 10–20, более 20 объектов) и по местоположению (наружных или внутренних слоев сетчатки).

Учитывая, что формирование ишемии при тяжёлой ДР с потерей физиологической васкуляризации сетчатки и расширением ФАЗ, способствует формированию DRIL особо тщательно определяли границы слоев сетчатки [202].

DRIL детерминировалась, как утрата отчетливого разграничения между комплексом ганглиозных клеток и внутренним плексиформным слоем, внутренним ядерным слоем и наружным плексиформным слоем макулярной области.

ГРТ определялись как локальные интратетинальные гиперрефлективные участки, визуализируемые на В-сканах ОКТ во внутренних и наружных слоях сетчатки.

ГРТ диаметром ≤ 30 мкм (с отражательным потенциалом, как у слоя нервных волокон и неимением тени) являются активированными клетками микроглии (АМГ). ГРТ диаметром >30 мкм (с отражательным потенциалом, как у комплекса ПЭС – мембрана Бруха, с локальным затемнением и расположением в наружных слоях сетчатки) считаются твердыми эксудатами. ГРТ диаметром >30 мкм, расположенные во внутренних слоях сетчатки, затемняя нижние слои как правило соответствуют МА. У каждой пациентки рецензировалась эллипсоидная зона (EZ) и наружная пограничная мембрана (НПМ) по существованию непрерывной полосы внутренних и наружных сегментов фоторецепторов и наружной пограничной мембраны в области макулы.

В состоянии миоза, проводили ОКТ переднего отрезка глаза с использованием насадки (Anterior segment attachment kit AA-1), в режиме сканирования «line» получали детализированные сканы с большим разрешением (ОСТ с частотно-модулируемым источником, способным менять длину волны в пределах 100 нм). Благодаря оптимизации длины волны сканирующего света (1050 нм) обеспечивается проникновение в глубокие слои глаза, на глубину до 3 мм). Направление сканирующего луча устанавливали перпендикулярно в 3 мм от лимба. Исследование проводили на 3 и 9 ч. На правом глазу - 3 ч соответствовало внутреннему отделу сосудистого слоя ЦТ, 9 ч – наружному отделу, и, соответственно, на левом глазу - 9 ч соответствует внутреннему отделу сосудистого слоя ЦТ, 3 ч – наружному отделу. Оценивали толщину сосудистого слоя ЦТ в первом триместре, при последующих исследованиях оценивали изменение толщины в динамике по сравнению с исследованием, проведенном в первом триместре.

Во всех группах исследования средний возраст пациенток был 28 лет, при этом возраст 32 года отмечен в 1.4 и 2.4 подгруппах ($31 \pm 8,3$ год и $32 \pm 8,5$ года соответственно), более молодой — в 1.1 подгруппе ($28 \pm 4,7$ года).

Сопоставляя структурных и функциональных показателей беременных с СД учитывали информацию, полученную на последующих пяти визитах: первый

триместр беременности; второй триместр беременности; третий триместр беременности; 6 мес. после родов и год после родов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 22, был спроектирован в соответствии с целями и задачами научной работы.

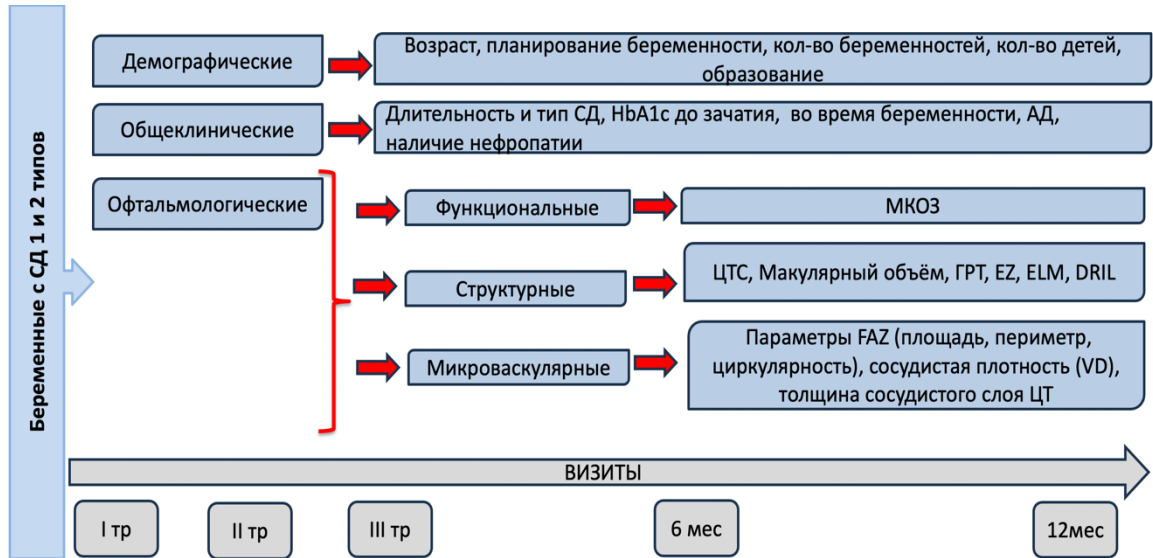


Рисунок 22 - Дизайн исследования (группы наблюдения, временные характеристики и методы исследования)

Внедрение в практику современных способов мониторинга беременных с СД 1 и 2 типов, включающих ОКТ и ОКТ-А переднего и заднего отрезков позволило неинвазивно изучить переменные гемодинамические показатели, определяющие развитие диабетической ретинопатии. В проведенном нами исследовании анализ данных позволил дать объективную оценку состояния ретинального и хориоидального кровотока, а также толщины сосудистого слоя ЦТ, результаты которого и динамика изменения показателей в группах исследования за период наблюдения представлены в таблицах 11-14.

Как видно из таблиц 11, 13 в подгруппах беременных с СД 1 и 2 типов исходно показатель ЦТС варьировал от 248,4 до 262,8 мкм, и в среднем составил $254,8 \pm 14,1$ мкм при сравнении с подгруппой контроль определялась статистически значимая ($p < 0,05$) разница $268,6 \pm 11,2$ мкм. Следует отметить, что во всех исследуемых подгруппах в III триместре беременности ЦТС превосходила статистически значимо исходные данные.

Таблица 11- Сравнительная динамика морфологических показателей в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР у беременных с СД 1 и 2 типов и группой контроль в течение периода наблюдения

Группа Кол-во женщин-(N); глаз (n)		Показатель								
		ЦТС, мкм	Деструкция EZ (глаз, %)	DRIL (глаз, %)	ИРК	ГРТ, (глаз, %)	ГРТ во внутренних слоях (глаз, %)	ГРТ во внутренних/ наружных слоях (глаз, %)	ГРТ, кол-во (до 10шт) (глаз, %)	ГРТ, кол-во (> 10шт) (глаз, %)
1.1. под- группа СД 1 типа N-30 n-50	I трим.	256,2±14,8	0	0	0	0	0	0	0	0
	II трим.	266,6±24,1*	0	0	0	0	0	0	0	0
	III трим.	272,5±11,8*	0	0	0	3(6%)	3(6%)	0	3(6%)	0
	ч/з 6 мес.	256,8±19,2*	0	0	0	3(6%)	3(6%)	0	3(6%)	0
	ч/з12 мес.	248,8±21,2*	0	0	0	0	0	0	0	0
2.1. под- группа СД 2 типа N-15 n-30	I трим.	258,2±23,3	0	0	0	0	0	0	0	0
	II трим.	268,4±21,6**	0	0	0	1(3,3%)	1(3,3%)	0	1(3,3%)	0
	III трим.	273,3±10,3*	0	0	0	3(10%)	2(6,6%)	1(3,3%)	3(10%)	0
	ч/з 6 мес.	256,3±23,7*	0	0	0	4(13,3%)	4(13,3%)	0	1(3,3%)	0
	ч/з12 мес.	260,2±21,3**	0	0	0	2(6,6%)	2(6,6%)	0	0	0
1.2. под- группа СД 1 типа N-30 n-50	I трим.	251,4±17,4	0	0	0	3(6%)	3(6%)	0	3(6%)	0
	II трим.	272,3±15,6*	0	0	0	4(8%)	4(8%)	0	4(8%)	0
	III трим.	276,6±17,9*	0	0	2(4%)	5(10%)	3(6%)	2(4%)	4(8%)	1(2%)
	ч/з 6 мес.	252,1±18,2*	0	0	0	5(10%)	2(4%)	3(6%)	4(8%)	1(2%)
	ч/з12 мес.	254,8±25,4*	0	0	0	5(10%)	1(2%)	4(8%)	3(6%)	2(4%)
2.2. под- группа СД 2 типа N-15 n-30	I трим.	248,4±19,3	0	0	0	4(13,3%)	4(13,3%)	0	4(13,3%)	0
	II трим.	269,3±23,2*	0	0	2(6,6%)	4(13,3%)	4(13,3%)	0	4(13,3%)*	0
	III трим.	269,8±21,1*	0	1(3,3%)	2(6,6%)	4(13,3%)	4(13,3%)	0	1(3,3%)	3(10%)
	ч/з 6 мес.	252,9±25,5*	0	1(3,3%)	2(6,6%)	4(13,3%)	4(13,3%)	0	1(3,3%)	3(10%)
	ч/з12 мес.	254,1±21,2**	0	1(3,3%)	3(10%)	4(13,3%)	4(13,3%)	0	2(6,6%)	2(6,6%)
Контроль N-25 n-50	I трим.	268,6±11,2	0	0	0	0	0	0	0	0
	III трим.	278,4±12,6*	0	0	0	3(3%)	3(6%)	0	3(6%)	0
	ч/з12 мес.	262,8±17,2**	0	0	0	0	0	0	0	0

Результаты приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M ± SD); *Примечание:* *p < 0,05 (данные статистически значимы), ** p > 0,05 (данные статистически не значимы) по отношению к первому триместру .

Таблица 12- Сравнительный анализ гемодинамических показателей в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР у беременных с СД 1 и 2 типов и группой контроль в течение периода наблюдения

Группа Кол-во женщин-(N); глаз (n)		Показатель					
		Толщина сосудистого слоя ЦТ, мкм	Area FAZ, mm ²	Circularity FAZ	Perimeter FAZ, mm	Плотность сосудов в ПСС fovea, %	Субфовеальная ТХ, мкм
1.1.подгруппа СД 1 типа N-30 n-50	I трим.	32,2±2,3	0,269±0,021	0,677 ±0,061	2,156±0,211	18,51±1,22	298,3±12,6
	II трим.	34,4±1,1*	0,276±0,031*	0,689 ±0,052*	2,385±0,143*	17,62±2,19*	301,7±14,8*
	III трим.	33,2±1,7*	0,270±0,029**	0,669 ±0,088**	2,389±0,195*	16,84±2,22*	308,4±9,5*
	ч/з 6 мес.	33,6±1,4**	0,272±0,023*	0,661 ±0,062*	2,380±0,122*	16,51±1,99*	297,7±13,5*
	ч/з12 мес.	34,1±1,3*	0,277±0,020*	0,647 ±0,068*	2,392±0,201*	16,75±1,21*	295,9±12,9*
2.1.подгруппа СД 2 типа N-15 n-30	I трим.	33,3±1,8	0,274±0,021	0,719 ±0,071	2,134±0,215	18,23±1,20	300,8±14,6
	II трим.	32,1±2,1*	0,276±0,030*	0,689 ±0,052*	2,362±0,147*	17,87±2,10*	302,1±14,2*
	III трим.	36,5±1,1*	0,291±0,019*	0,669 ±0,090**	2,439±0,193*	17,84±2,15*	305,4±12,9*
	ч/з 6 мес.	32,3±2,3**	0,289±0,023**	0,689 ±0,067*	2,420±0,172*	17,91±1,72*	297,1±13,7*
	ч/з12 мес.	31,6±1,4*	0,279±0,018*	0,661 ±0,091*	2,472±0,206*	17,75±1,23*	296,9±11,9**
1.2.подгруппа СД 1 типа N-30 n-50	I трим.	34,7±1,3	0,271±0,016	0,667 ±0,042	2,169±0,209	18,49±1,19	295,3±11,2
	II трим.	37,4±1,9*	0,278±0,036*	0,679 ±0,054*	2,288±0,141*	17,62±2,19*	298,7±14,6**
	III трим.	37,5±1,7*	0,279±0,027*	0,671 ±0,067*	2,489±0,157*	16,97±2,18*	322,4±9,5*
	ч/з 6 мес.	34,1±1,1*	0,272±0,024*	0,669 ±0,063*	2,510±0,111*	16,99±1,45*	296,7±17,4**
	ч/з12 мес.	36,4±2,3*	0,277±0,039*	0,649 ±0,063**	2,522±0,160*	17,75±1,21*	294,9±22,1**
2.2.подгруппа СД 2 типа N-15 n-30	I трим.	36,1±1,2	0,273±0,024	0,717±0,061	2,131±0,210	16,92±2,01	299,3±12,7
	II трим.	38,4±2,1*	0,277±0,020*	0,669 ±0,052*	2,362±0,147*	16,84±1,29*	309,7±14,6*
	III трим.	39,7±1,4*	0,289±0,015*	0,669 ±0,090*	2,539±0,193*	16,51±1,94*	318,4±12,4*
	ч/з 6 мес.	32,8±2,3*	0,287±0,021*	0,686 ±0,066*	2,520±0,172*	16,75±1,21*	297,7±18,2**
	ч/з12 мес.	31,3±1,7*	0,278±0,011*	0,589 ±0,041*	2,519±0,096*	16,62±1,19*	300,9±12,9**
Контроль N-25 n-50	I трим.	33,3±1,4	0,284±0,027	0,711 ±0,053	2,334±0,217	18,51±1,26	300,3±12,6
	III трим.	34,7±1,2**	0,286±0,045**	0,689 ±0,052*	2,362±0,147*	17,62±2,23**	311,7±24,8**
	ч/з12 мес.	32,1±1,9**	0,291±0,018**	0,679 ±0,090*	2,339±0,193**	18,84±1,82*	303,4±11,7**

Результаты приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M ± SD); *Примечание:* *p < 0,05 (данные статистически значимы), ** p > 0,05 (данные статистически не значимы) по отношению к первому триместру.

Таблица 13 - Сравнительная динамика морфологических показателей в подгруппах с умеренной НПДР и тяжелой НПДР у беременных с СД 1 и 2 типов в течение периода наблюдения

Группа Кол-во женщин-(N); глаз (n)		Показатель								
		ЦТС, мкм	Деструкция, EZ (глаз, %)	DRIL, (глаз, %)	ИРК	ГРТ, (глаз, %)	ГРТ во внутренних слоях, (глаз, %)	ГРТ во внутренних/ наружных слоях, (глаз, %)	ГРТ, кол-во (до 10 шт) (глаз, %)	ГРТ, кол-во (> 10шт) (глаз, %)
1.3.под- группа N-30 n-50	I трим.	258,2±14,9	2(4%)	0	2(4%)	6(12%)	5(10%)	1(2%)	5(10%)	1(2%)
	II трим.	276,6±12,1*	2(4%)	1(2%)	4(8%)	7(14%)	6(12%)	1(2%)	5(10%)	2(4%)
	III трим.	289,5±18,1*	4(8%)	1(2%)	5(10%)	8(16%)	6(12%)	2(4%)	5(10%)	3(6%)
	ч/з 6 мес.	276,8±19,2*	4(8%)	1(2%)	4(8%)	9(18%)	6(12%)	3(6%)	5(10%)	4(8%)
	ч/з 12 мес.	268,8±21,2*	4(8%)	1(2%)	3(6%)	10(20%)	7(14%)	3(6%)	6(12%)	4(8%)
2.3.под- группа N-15 n-30	I трим.	262,8±21,1	1(3,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)	5(16,6%)	4(13,3%)	1(3,3%)	5(16,6%)	0
	II трим.	278,4±21,6*	2(6,6%)	1(3,3%)	1(3,3%)	6(20%)	4(13,3%)	2(6,6%)	5(16,6%)	0
	III трим.	276,3±10,4*	2(6,6%)	1(3,3%)	7(23%)	7(23,3%)	5(16,6%)	2(6,6%)	4(13,3%)	3(10%)
	ч/з 6 мес.	256,3±23,2*	3(10%)	1(3,3%)	4(13,3%)	7(23,3%)	5(16,6%)	2(6,6%)	5(16,6%)	2(6,6%)
	ч/з 12 мес.	260,2±24,3*	3(10%)	1(3,3%)	1(3,3%)	5(16,6%)	5(16,6%)	0	4(13,3%)	1(3,3%)
1.4.под- группа N-30 n-50	I трим.	251,4±17,4	2(4%)	2(4%)	3(6%)	3(6%)	3(6%)	0	3(6%)	0
	II трим.	272,3±15,6*	4(8%)	2(4%)	4(8%)	4(8%)	4(8%)	0	4(8%)	0
	III трим.	276,6±17,9*	8(16%)	2(4%)	10(20%)	10(20%)	6(12%)	4(8%)	6(12%)	4(8%)
	ч/з 6 мес.	252,1±18,2*	4(8%)	2(4%)	7(14%)	10(20%)	7(14%)	3(6%)	6(12%)	4(8%)
	ч/з 12 мес.	248,8±25,1*	4(8%)	2(4%)	7(14%)	10(20%)	7(14%)	3(6%)	7(14%)	3(6%)
2.4.под- группа N-15 n-30	I трим.	248,4±19,3	1(3,3%)	2(6,6%)	4(13,3%)	10(33,3%)	8(26,6%)	2(6,6%)	10(33,3%)	0
	II трим.	259,3±23,2*	5(16,6%)	2(6,6%)	4(13,3%)	11(%)	8(26,6%)	3(10%)	7(20%)	4(13,3%)
	III трим.	299,9±27,1*	7(23,3%)	3(10%)	2(6,6%)	12(40%)	10(33,3%)	2(6,6%)	8(26,6%)	4(13,3%)
	ч/з 6 мес.	292,9±25,5*	4(13,3%)	3(10%)	3(10%)	12(40%)	9(30%)	3(10%)	9(30%)	3(10%)
	ч/з 12 мес.	274,1±21,2*	4(13,3%)	3(10%)	1(3,3%)	13(43%)	8(26,6%)	5(16,6%)	11(36,6%)	2(6,6%)

Результаты приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M ± SD); *Примечание:* *p < 0,05 (данные статистически значимы), ** p > 0,05 (данные статистически не значимы) по отношению к первому триместру .

Таблица 14 - Сравнительный анализ гемодинамических показателей в подгруппах с умеренной НПДР и тяжелой НПДР у беременных с СД 1 и 2 типов в течение периода наблюдения

Группа Кол-во женщин-(N); глаз (n)		Показатель					
		Толщина сосудистого слоя ЦТ, мкм	Area FAZ, mm ²	Circularity FAZ	Perimeter FAZ, mm	Плотность сосудов в ПСС fovea, %	Субфовеальная ТХ, мкм
1.3.подгруппа СД 1 типа N-30 n-50	I трим.	31,2±2,2	0,379±0,024	0,687 ±0,052	2,557±0,217	15,41±1,23	298,3±12,6
	II трим.	34,4±1,1*	0,386±0,035**	0,658 ±0,052*	2,785±0,141*	13,72±2,19*	301,7±14,7**
	III трим.	33,2±1,4*	0,415±0,028*	0,539 ±0,088*	2,809±0,176*	12,24±2,21*	315,4±9,5*
	ч/з 6 мес.	34,6±1,5*	0,405±0,021*	0,541 ±0,062*	2,790±0,126*	12,81±1,95*	299,7±13,6**
	ч/з12 мес.	35,1±1,3*	0,387±0,017**	0,557 ±0,068*	2,792±0,201*	12,75±1,14*	299,9±12,8**
2.3.подгруппа СД 2 типа N-15 n-30	I трим.	32,3±1,8	0,344±0,023	0,689 ±0,045	2,734±0,115	16,23±1,21	300,8±14,6
	II трим.	32,1±2,4*	0,376±0,030*	0,679 ±0,052*	2,762±0,127**	15,87±2,13**	302,1±14,4**
	III трим.	36,5±1,5*	0,391±0,019*	0,669 ±0,090*	2,839±0,163*	14,84±2,14*	309,4±12,9*
	ч/з 6 мес.	32,3±2,3*	0,389±0,023*	0,689 ±0,067*	2,730±0,152**	14,91±1,72*	297,1±13,7*
	ч/з12 мес.	29,6±2,2*	0,379±0,018*	0,661 ±0,091*	2,752±0,106*	15,75±1,23**	286,9±11,8*
1.4.подгруппа СД 1 типа N-30 n-50	I трим.	33,7±1,3	0,361±0,016	0,567 ±0,042	2,839±0,210	17,51±1,26	296,3±11,2
	II трим.	37,4±1,9*	0,417±0,036*	0,579 ±0,058*	2,888±0,141*	17,62±2,17*	308,7±14,6**
	III трим.	37,5±1,7*	0,419±0,027*	0,571 ±0,063*	2,889±0,157*	17,97±2,14*	322,4±9,5*
	ч/з 6 мес.	34,1±1,1*	0,420±0,024*	0,569 ±0,054*	2,810±0,101*	16,99±1,46*	296,7±17,4*
	ч/з12 мес.	33,4±2,3*	0,427±0,039*	0,549 ±0,042*	2,822±0,150*	17,75±1,18*	284,3±22,4*
2.4.подгруппа СД 2 типа N-15 n-30	I трим.	34,1±1,3	0,344±0,020	0,688 ±0,065	2,634±0,112	15,23±1,17	299,3±12,7
	II трим.	38,4±2,4*	0,375±0,032*	0,580 ±0,041**	2,762±0,117*	15,87±2,12*	309,7±14,6*
	III трим.	39,7±1,4*	0,381±0,018*	0,569 ±0,092*	2,783±0,153*	13,84±2,03*	318,4±12,4*
	ч/з 6 мес.	32,8±2,5*	0,384±0,021*	0,559 ±0,066*	2,730±0,142*	14,91±1,65*	297,7±18,2**
	ч/з12 мес.	31,3±1,6*	0,371±0,017*	0,561 ±0,088*	2,752±0,121*	15,75±1,14*	285,9±12,9*

Результаты приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M ± SD); *Примечание:* *p < 0,05 (данные статистически значимы), ** p > 0,05 (данные статистически не значимы) по отношению к первому триместру .

Статистически подтвержденный прирост ЦТС определялся у всех женщин во всех подгруппах и составил в группе беременных с СД 1 типа: 1.1 (6% на 16,6 мкм), 1.2 (10% на 25,2 мкм), 1.3 (12% на 31,4 мкм), 1.4 (9,9% на 25,4 мкм), в группе беременных с СД 2 типа 2.1 (5,8% на 15,3 мкм), 2.2 (8,4% на 21,4 мкм), 2.3 (5% на 14 мкм), 2.4 (20% на 51,3 мкм). Однако ЦТС в контрольной группе принципиально не отличалась от исходных значений (3,7% на 10,3 мкм). Полученные результаты через 12 мес. после родов показали, что ЦТС во всех подгруппах имела тенденцию к уменьшению и в 1.2, 2.1 и контрольной группе достигла исходных показателей. В подгруппах 1.1, 2.3 в среднем была меньше, но достоверно не отличалась от исходных значений I триместра ($p > 0,05$). Показатель ЦТС в подгруппах 2.2, (2,4% на 6,3 мкм), 1.3 (3,8% на 10,2 мкм), 2.4 (10,4% на 26,6 мкм) был выше и значимо отличался от исходных значений I триместра ($p < 0,05$).

Данный показатель обладает высоким диагностическим значением у беременных с СД и может рассматриваться как негативно ассоциированный с прогрессией диабетической ретинопатии признак ($r = 0,81$, $p = 0,003$), рисунок 23. У беременных с СД в подгруппах 1.1, 1.2, 2.1, 2.2 значения коэффициента корреляции достигли еще более высоких значений ($r = 0,89$, $p = 0,01$), в подгруппах 1.3, 1.4, 2.3, 2.4 ($r = 0,84$, $p = 0,003$).

Также наблюдалась очень слабая обратная корреляция HbA1c и ЦТС в I триместре у беременных с СД 1 и 2 типов ($r = -0,20$, $p = 0,01$), и в III триместре у беременных с СД 1 и 2 типов ($r = -0,11$, $p = 0,01$).

Для сравнительной оценки морфологических ОКТ-параметров сетчатки, в различные триместры беременности определяли биомаркеры активности местного воспаления (таблицы 11, 13).

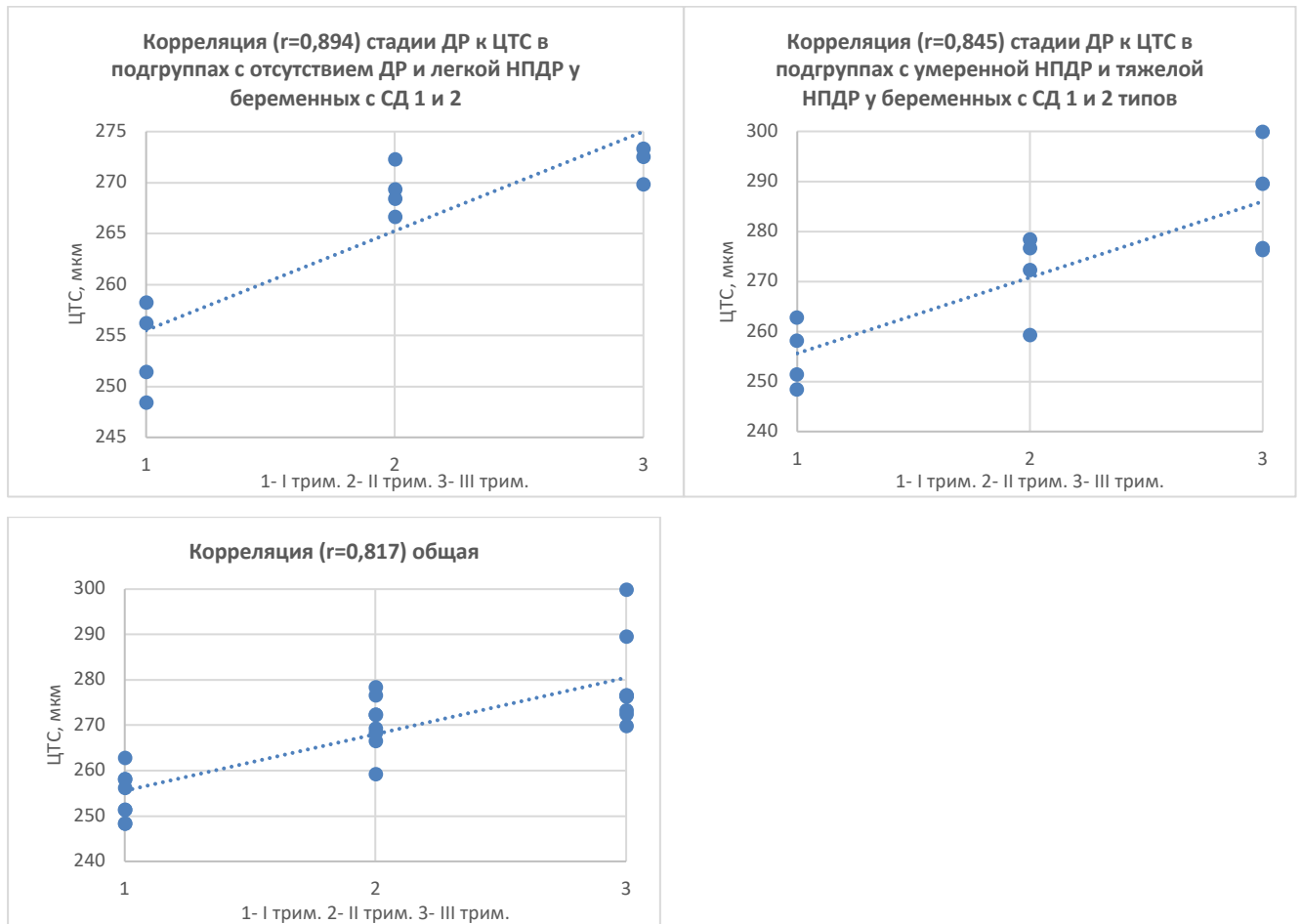


Рисунок 23 - Графики корреляционных зависимостей стадии ДР к ЦТС общая и в подгруппах с отсутствием ДР, легкой НПДР, умеренной НПДР, тяжелой НПДР у беременных с СД

Гиперрефлективные точки в различные сроки беременности определялись в 59 глазах (16%), причем в группах беременных с СД диагностировались в 56 глазах (17,5%) в подавляющем большинстве в подгруппах 1.3,1.4,2.3,2.4., где определялись умеренная НПДР и тяжелая НПДР по ETDRS. У беременных в группе контроль ГРТ визуализировались в 3-х глазах (6%) только в III триместре беременности, они локализовались во внутренних слоях сетчатки и их количество не превышало 10.

Исходно ГРТ в I триместре определялись в 31 глазу (8,3%), во II триместре в 33 глазах (9%), в III триместре в 59 глазах (16%), через 6 мес. после родов в 54(14,5%) глазах, через 12 мес. в 49 глазах (13,2%). У подавляющего большинства пациентов 50 глаз (84,7%) ГРТ локализовались во внутренних слоях сетчатки и их количество не превышало 10. В 20 глазах (33,8%) ГРТ в различные сроки

беременности локализовались по всей ее толщине, определяясь во внутренних и наружных слоях сетчатки, их количество достигало более 10.

Деструкция EZ наблюдалась в 22 глазах (5,9%) и только в группе беременных с СД 1 и 2 типов в подгруппах 1.3,1.4,2.3,2.4., в I триместре определялась в 6 глазах (1,6%) с последующим плавным нарастанием во II триместре (3,5%) 13 глаз, в III триместре (5,6%) 21 глаз, через 6 мес. и 12 мес. после родов определялась одинаково в 15 глазах (4%). Количество глаз с признаками деструкции EZ через 12 мес. после родов в группе беременных СД 2 типа было больше (11,6%) 7 глаз, против группы беременных СД 1 типа (8%) 8 глаз.

Менее часто диагностировалась дезорганизация внутренних слоев сетчатки DRIL 8 глаз (2,1%), также как и деструкция EZ, базировалась только в группах беременных с СД, пик развития соответствовал III триместру, причем у беременных с СД 2 типа фиксировалась гораздо чаще 4,1% (5 глаз), против 1,5% (3 глаза) у беременных с СД 1 типа.

Интраретинальные кисты в различные сроки беременности определялись в 9,6% (31 глаз), наиболее часто в группе беременных с СД 1 типа 5,3% (17 глаз) чем в группе беременных с СД 2 типов 4,3% (14 глаз) несмотря на отсутствие статистической значимости. Доля таких глаз увеличивалась постепенно и к III-му триместру и достигала максимальных показателей 8,75% (28 глаз) с последующим численным уменьшением через 6 мес. и 12 мес. после родов, 6,25% (20 глаз) и 14,6% (15 глаз) соответственно.

Особенности макулярного кровотока у беременных с СД в зависимости от стадии диабетической ретинопатии представлены в таблицах 12, 14.

Так у беременных с СД 1 и 2 типов, area FAZ, perimeter FAZ, circularity FAZ, плотность сосудов в ПСС fovea в I триместре в подгруппах 1.1,1.2,2.1,2.2, где отсутствовала ретинопатия или определялась легкая НПДР отмечалась тенденция к изменению показателей, однако статистически значимых различий между собой и по сравнению с группой контроль не обнаружено.

Это указывает на низкую диагностическую ценность данных величин без последующего динамического наблюдения.

Исходя из таблиц 12, 14 нами отмечено, что на фоне прогрессии диабетической ретинопатии в обеих группах беременных с СД в I триместре имеет место снижение показателей плотности сосудов в ПСС fovea и circularity FAZ и увеличение area FAZ и perimeter FAZ, в подгруппах 1.3,1.4,2.3,2.4, где присутствовали умеренная и тяжелая НПДР по ETDRS ($p < 0,01$)

При парном сравнении подгрупп беременных с СД и беременных контрольной группы в I триместре определены следующие достоверные различия в виде увеличения area FAZ и perimeter FAZ: в подгруппах 1.3 ($p=0,025$, $p=0,034$ критерий Манна-Уитни); 1.4 ($p=0,0003$, $p=0,013$), 2.3 ($p=0,022$, $p=0,03$); 2.4 ($p=0,0001$, $p=0,002$). Между подгруппами 1.3 и 1.4, 2.3 и 2.4 статистически достоверных различий показателей area FAZ и perimeter FAZ выявлено не было.

В III триместре во всех подгруппах беременных отмечалась тенденция к увеличению показателей area FAZ и perimeter FAZ по сравнению с показателями I триместра. Более выраженные в подгруппах 1.3, 2.2. Во всех исследуемых группах беременных выявлены статистически значимые различия I-го и III-го триместра: в подгруппах 1.1 ($p=0,024$, $p=0,036$ критерий Манна-Уитни); 1.2 ($p=0,003$, $p=0,025$); 1.3 ($p=0,007$, $p=0,03$); 1.4 ($p=0,0001$, $p=0,004$); 2.1 ($p=0,01$, $p=0,024$); 2.2 ($p=0,0003$, $p=0,003$); 2.3 ($p=0,0008$, $p=0,01$); 2.4 ($p=0,0001$, $p=0,0037$); контроль ($p=0,01$, $p=0,003$);

Установлена прямая связь слабой и умеренной силы между стадией ретинопатии и perimeter FAZ у беременных в группе с СД 1 и 2 типа в течении всего периода наблюдения в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР, (коэффициент Спирмена $r=0,74$, $p=0,017$), в подгруппах умеренной НПРП и тяжелой НПРП ($r=0,27$, $p=0,003$) рисунок 24. Высокая клинически значимая корреляция у беременных в группе с СД 1 и 2 типа в период I - III триместр в подгруппах 1.1,1.2,2.1,2.2 с отсутствием ДР и легкой НПДР, ($r=0,86$, $p=0,0037$) и корреляция умеренной силы в подгруппах умеренной НПДР и тяжелой НПДР 1.3,1.4,2.3,2.4,

($r=0,61$, $p=0,001$). Уровень HbA1c у беременных в группе с СД 1 и 2 типа умеренно коррелировал с perimeter FAZ ($r=0,57$, $p=0,01$) в I триместре беременности, в III триместре связь была значимо сильнее ($r=0,61$, $p=0,001$).

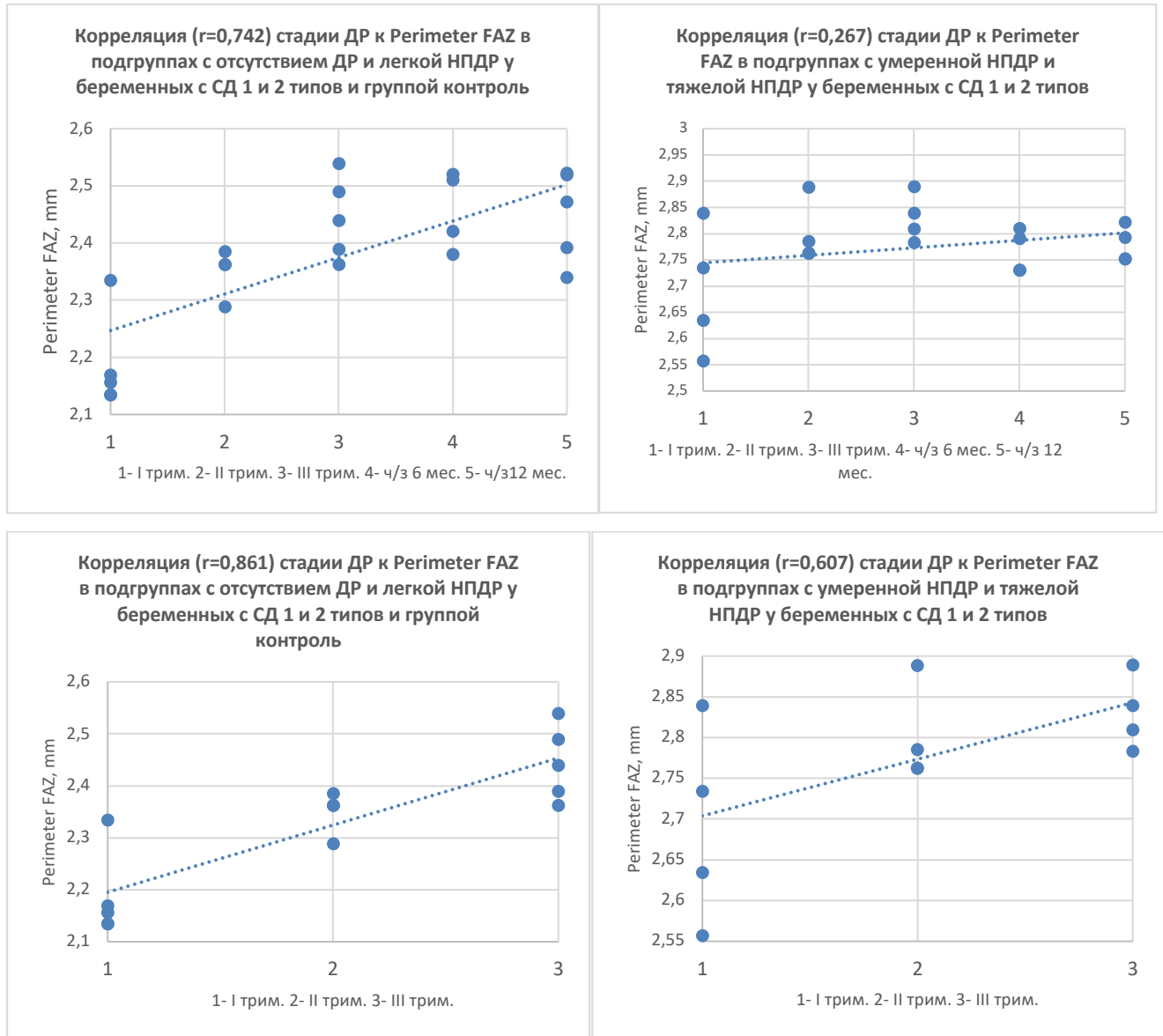


Рисунок 24 - Графики корреляционных зависимостей стадии ДР к perimeter FAZ в подгруппах с отсутствием ДР, легкой НПДР, умеренной НПДР, тяжелой НПДР у беременных с СД

Установлена прямая связь умеренной силы между стадией ретинопатии и area FAZ у беременных в группе с СД 1 и 2 типа: в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР (коэффициент Спирмена $r=0,65$, $p=0,017$), умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($r=0,74$, $p=0,003$), рисунок 25.

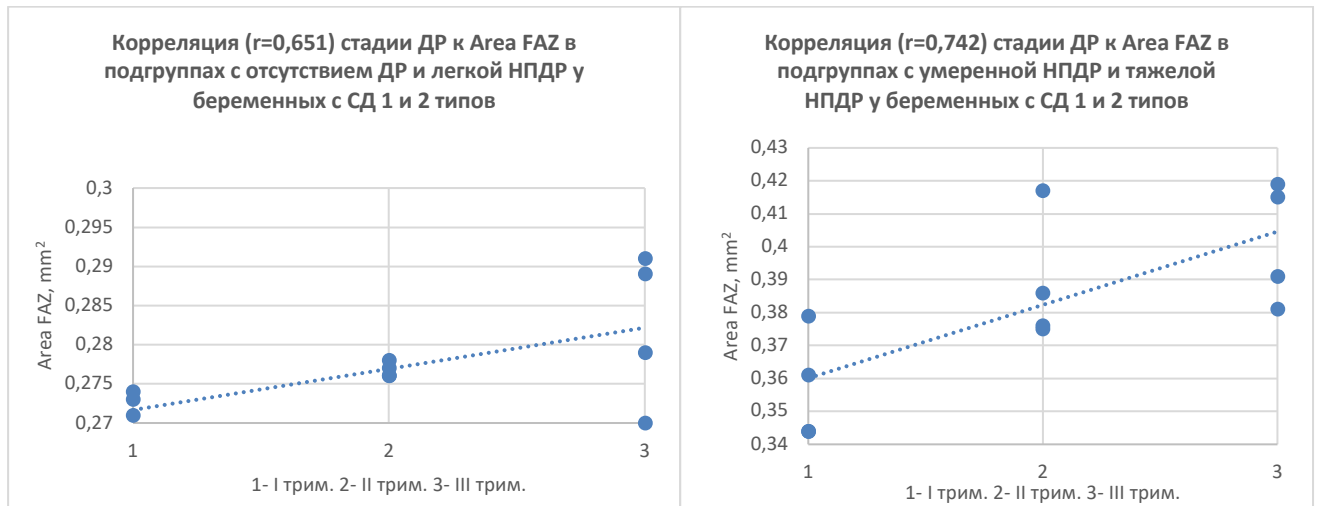


Рисунок 25 - Графики корреляционных зависимостей стадии ДР к area FAZ в подгруппах с отсутствием ДР, легкой НПДР, умеренной НПДР, тяжелой НПДР у беременных с СД

Выявлена связь у беременных в группе с СД 1 и 2 типа уровня HbA1c и area FAZ, определена умеренная связь в I триместре беременности ($r=0,49$, $p=0,001$), в III триместре связь была более выражена ($r=0,56$, $p=0,01$). При анализе показателей в I триместре плотности сосудов в ПСС fovea и circularity FAZ в группах беременных с СД1 и 2 типов значимых средних различий показателей плотности сосудов в ПСС fovea и circularity FAZ при сравнении между подгруппами 1.3,1.4,2.3,2.4, обнаружено не было. Анализ полученных данных в подгруппах 1.3,1.4,2.3,2.4 беременных, показал достоверное снижение средних показателей плотности сосудов в ПСС fovea, а также значимое уменьшение circularity FAZ по сравнению с контрольной группой и подгруппами 1.1,1.2,2.1,2.2, (таблицы 12, 14) в I триместре беременности. В III триместре в группах СД 1 и 2 типов наблюдалось статистически значимое снижение показателей плотности сосудов в ПСС fovea по сравнению с I триместром и контрольной группой ($p<0,05$).

Была обнаружена статистически значимая обратная взаимосвязь умеренной силы между стадией ретинопатии и плотностью сосудов в ПСС fovea у беременных с СД 1 и 2 типа: в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР ($r=-0,32$, $p=0,018$), умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($r=-0,17$ $p=0,001$) в течении всего периода наблюдения. В период I - III триместр в подгруппах 1.1,1.2,2.1,2.2 беременных с отсутствием ДР и легкой НПДР, ($r=-0,62$, $p=0,007$) и корреляция умеренной силы в

подгруппах умеренной НПДР и тяжелой НПДР 1.3,1.4,2.3,2.4, ($r=-0,34$, $p=0,001$) при этом в подгруппах 1.1,1.2,2.1,2.2 сила связи была более выраженной чем в подгруппах 1.3,1.4,2.3,2.4, рисунок 26.

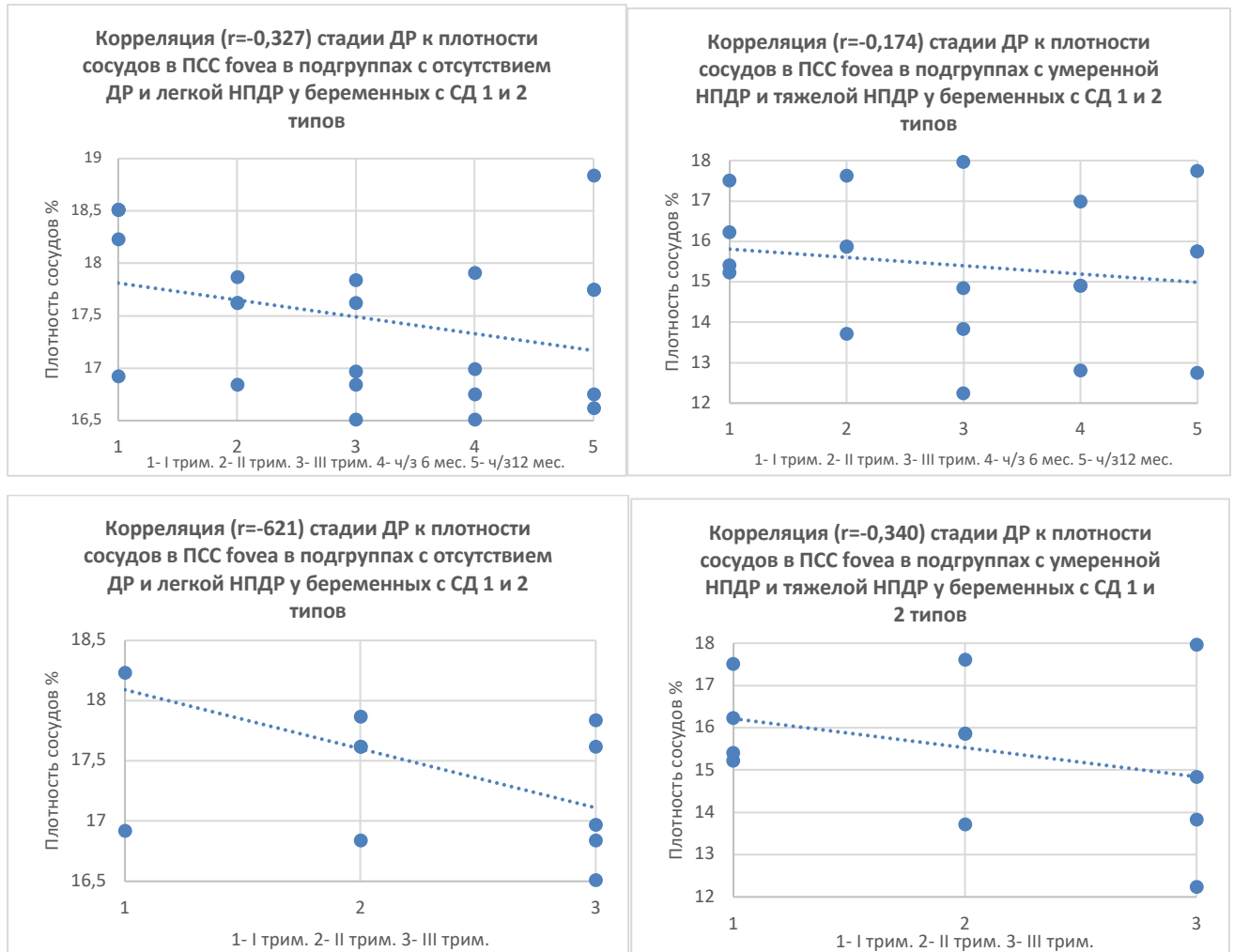


Рисунок 26 - Графики корреляционных зависимостей стадии ДР к плотности сосудов в ПСС fovea в подгруппах с отсутствием ДР, легкой НПДР, умеренной НПДР, тяжелой НПДР у беременных с СД

Наряду с этим, после родов спустя 12 мес. у женщин с СД во всех подгруппах произошел рост среднего показателя плотности сосудов в ПСС fovea, вопреки отсутствия статистической значимости по сравнению с III триместром ($p>0,01$). В процессе статистического анализа установлена взаимосвязь слабой и умеренной силы между стадией ретинопатии и circularity FAZ: с отсутствием ДР и легкой НПДР ($r=0,19$, $p=0,013$), умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($r=0,45$, $p=0,002$). В подгруппах в зависимости от типа СД у беременных достоверных различий не выявлено.

Проведенный сравнительный анализ толщины хориоидеи у беременных в группах СД определил, что в I, II, III триместрах средняя толщина хориоидеи не имела статистически значимого различия значений по сравнению с беременными группы контроля. При сравнении толщины хориоидеи I-го и III-го триместра у беременных определялся существенный прирост показателя относительно первого триместра в подгруппах 1.1 ($p=0,01$), 1.2 ($p=0,01$), 1.3($p=0,001$), 1.4 ($p=0,015$), 2.1 ($p=0,04$), 2.2 ($p=0,03$), 2.3 ($p=0,001$), 2.4 ($p=0,02$), контрольная группа ($p=0,03$). Практически у всех женщин с СД 1 и 2 типов через 6 мес. после родов, отмечалось статистически значимое уменьшение толщины хориоидеи с последующим нарастающим численным уменьшением к 12-му мес. по сравнению с женщинами группы контроля. Снижение значений достигало 2-6% ($p<0,05$).

Также в I триместре беременности всем пациенткам проводили количественную оценку толщина сосудистого слоя ЦТ. При сравнении показателей толщины сосудистого слоя ЦТ, между беременными с СД 1 типа и беременными группы контроль выявлена разница, наглядно представленная в таблице 12,14. Так, у беременных с СД 1 типа подгруппа 1.1 и 1.3 отмечалось значимое снижение показателей толщины сосудистого слоя ЦТ при сравнении с беременными группы контроля, подгруппа 1.1($p=0,002$), 1.3 ($p=0,003$).

Сравнение результатов показателей средней толщины сосудистого слоя ЦТ у беременных с СД в подгруппах 1.4, 2.1, 2.3, и беременных группы контроль статистически достоверной разницы не определило. В подгруппе 2.2, 2.4 отмечено достоверное повышение толщины сосудистого слоя ЦТ по сравнению с беременными в контрольной группе. подгруппы 2.2 ($p=0,047$), подгруппа 2.4 ($p=0,003$). В III триместре в группе беременных с СД 1 типа отмечено статистически значимое увеличение показателей толщины сосудистого слоя ЦТ по сравнению с показателями I-го триместра: в подгруппе 1.1. на 3,1% ($p=0,03$); 1.2 на 8%($p=0,004$); 1.3 на 6,4% ($p=0,005$); 1.4 на 11,2% ($p=0,03$). В группе беременных с СД 2 типа прослеживаются аналогичные статистически значимые результаты, но с более высоким процентом увеличением показателей толщины сосудистого слоя ЦТ по

сравнению с величинами I-го триместра: в подгруппе 2.1. на 9,6% ($p=0,013$); 2.2 на 9,9% ($p=0,05$); 2.3 на 13% ($p=0,002$); 2.4 на 16,4% ($p=0,007$). В группе беременных с СД 1 типа через 12 мес. после родов, в подгруппах 1.1, 1.2, 1.3, статистически значимая тенденция к снижению толщины сосудистого слоя ЦТ по сравнению с его величинами в III триместре отсутствовала ($p>0,05$), в подгруппе 1.4 показатель достиг исходных значений. В показателях беременных с СД 2 типа прослеживались противоположные статистически значимые результаты, средние показатели толщины сосудистого слоя ЦТ по сравнению с величинами I-го триместра снизились: в подгруппе 2.1. на 5,1% ($p=0,001$); 2.2 на 13% ($p=0,05$); 2.3 на 8% ($p=0,0019$); 2.4 на 8,2% ($p=0,008$).

Определена прямая связь умеренной силы среди стадий ретинопатии и толщиной сосудистого слоя ЦТ у беременных в группе с СД в течении всего периода наблюдения ($r=0,52$, $p=0,001$), в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР, (коэффициент Спирмена $r=0,45$, $p=0,017$), в подгруппах умеренной НППИ и тяжелой НППИ ($r=0,60$, $p=0,003$), рисунки 27,28.

В первом триместре беременности между ЦТС, perimeter, area FAZ определялась обратная связь к толщине сосудистого слоя ЦТ у беременных в группе с СД 1 и 2 типа ($r=-0,79$, $r=-0,34$, $r=-0,48$, $p=0,001$ соответственно), во втором и третьем триместрах связь ослабевала или отсутствовала ($r=-0,45$, $r=0,009$, $r=0,0059$, $p=0,001$ соответственно), рисунок 29. В ходе работы для оценки значимости толщины сосудистого слоя ЦТ у беременных с СД 1 и 2 типа, как маркера прогрессии ДР была использована бинарная логистическая регрессия. Осуществлен ROC- анализ, в роли переменной рассматривали такой показатель как толщина сосудистого слоя ЦТ, рисунок 30.

По полученным данным, показатель толщины сосудистого слоя ЦТ у беременных с СД 1 и 2 типа является значимым, имеет умеренную силу ($AUC=0,772$). Чувствительность вышеупомянутого способа диагностики составила 96,1%, а специфичность 80%.

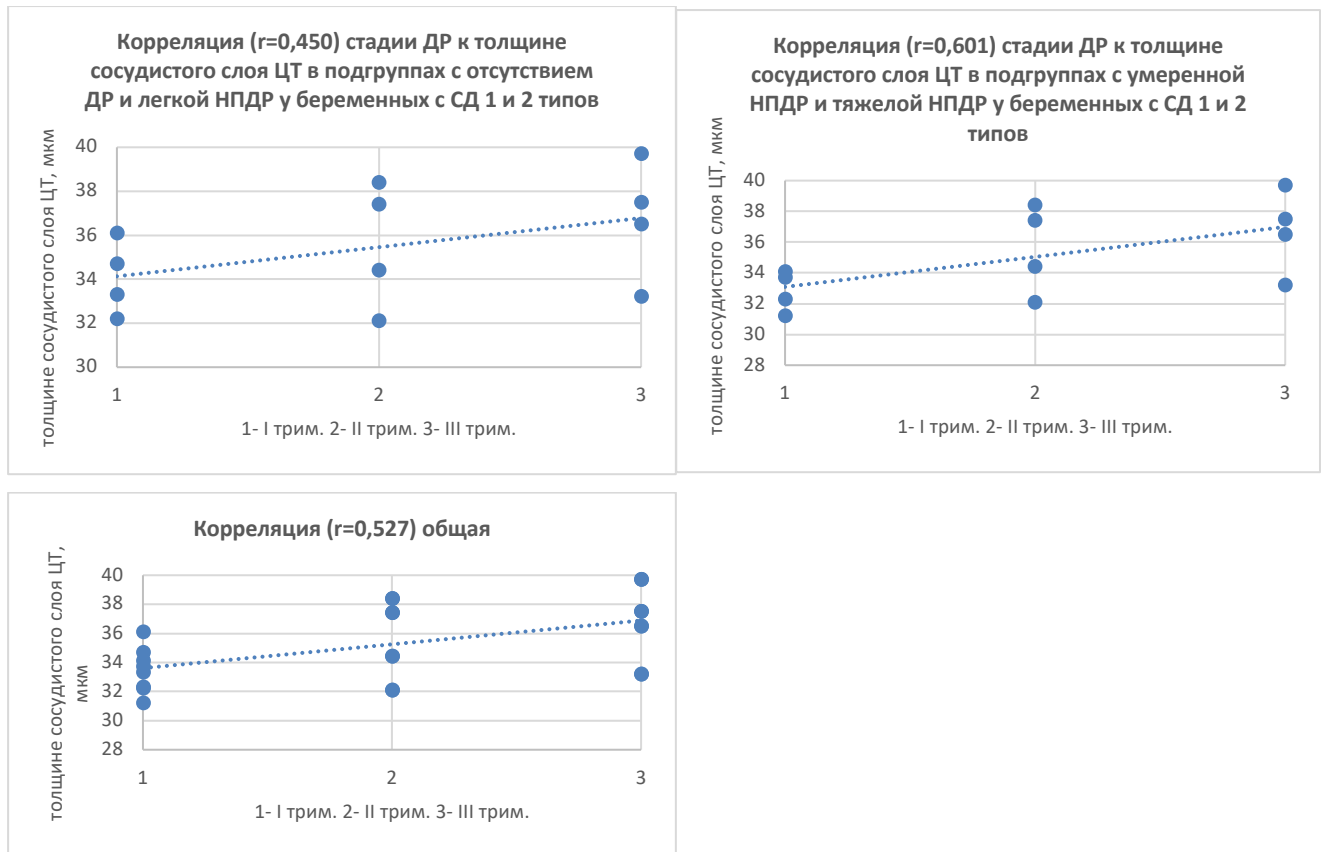


Рисунок 27 - Графики корреляционных зависимостей стадии ДР к толщине сосудистого слоя ЦТ общий и в подгруппах с отсутствием ДР, легкой НПДР, умеренной НПДР, тяжелой НПДР у беременных с СД

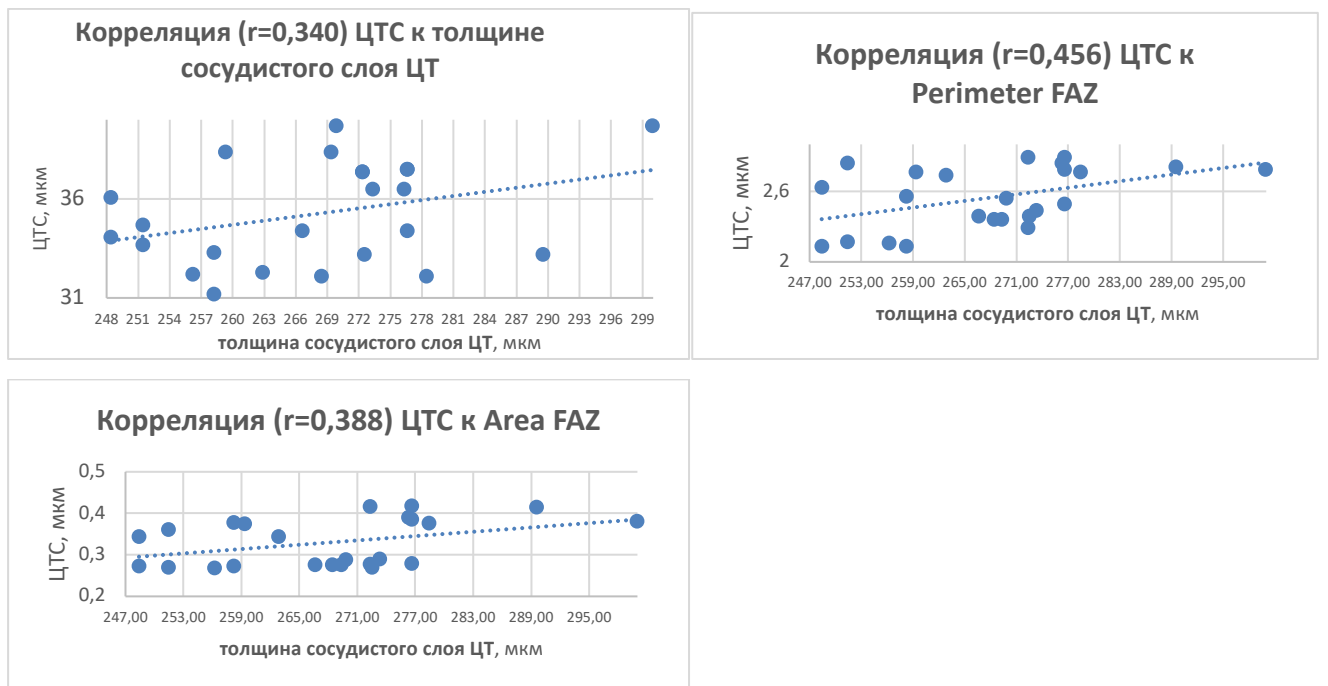


Рисунок 28 - Графики корреляционных зависимостей ЦТС к толщине сосудистого слоя ЦТ, perimeter и area FAZ в группах беременных с СД

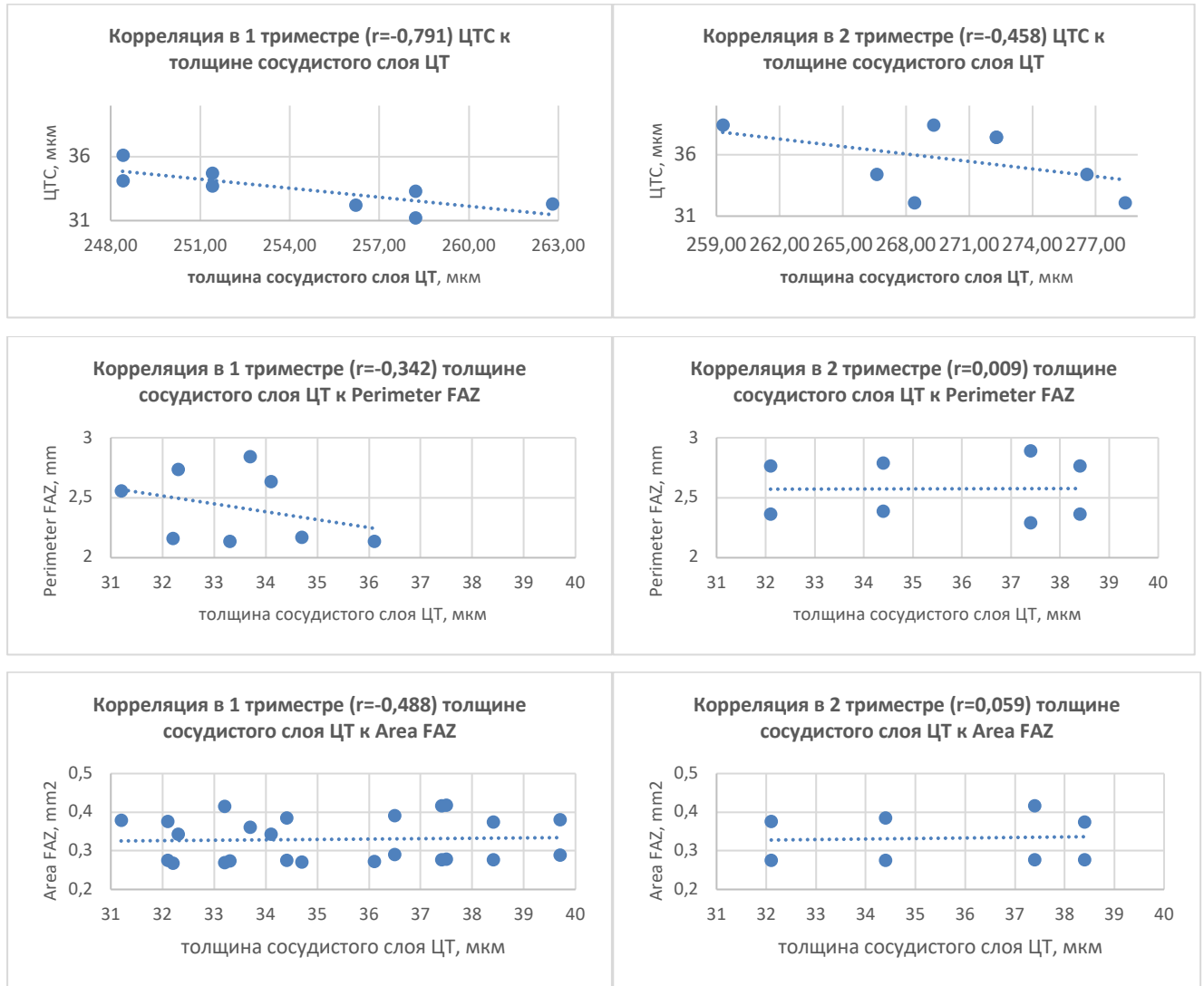


Рисунок 29 - Графики корреляционных зависимостей ЦТС, perimeter, area FAZ к толщине сосудистого слоя ЦТ, в группах беременных с СД в 1 и 2 триместрах беременности

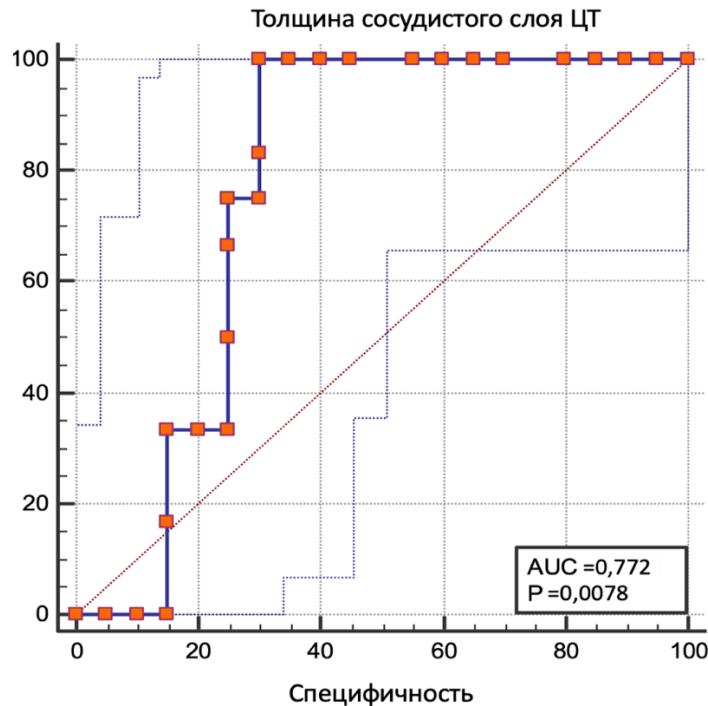


Рисунок 30 - Roc-анализ предиктивной силы показателя толщины сосудистого слоя ЦТ у беременных с СД

По выборке беременных с СД 1 и 2 типов при увеличении толщины сосудистого слоя ЦТ более 10% риск развития ДР увеличивается более чем в 11 раз по сравнению с группой беременных с СД 1 и 2 типов, имеющих толщину сосудистого слоя ЦТ менее 10% от исходного.

3.1.4. Расчет категорий риска развития ретинопатии и макулопатии у беременных с СД

Для разделения беременных с СД на категории низкого, среднего с высокого риска развития макулопатии и ретинопатии, были построены деревья решений на основе демографических, общеклинических и офтальмологических результатов. Все «решающие правила» обеспечивали статистически значимый результат (оценки указаны на рисунках 31,32).

Построенный алгоритм развития макулопатии и ретинопатии, на основе демографических и общеклинических данных (рисунок 31) определяет, что при оценке риска макулопатии у беременных с СД наиболее информативными предикторами стали: уровень гликированного гемоглобина (во всех триместрах

беременности) и количество беременностей в анамнезе. При уровне гликированного гемоглобина $\leq 8,3\%$ можно отнести беременную к категории низкого риска. В случае, если гликированный гемоглобин $>8,3\%$, а количество беременностей две или менее, беременную относят к группе среднего риска развития макулопатии. В случае, если у беременной гликированный гемоглобин $>8,3\%$, а количество беременностей более двух, целесообразно отнести пациентку к группе высокого риска развития макулопатии.

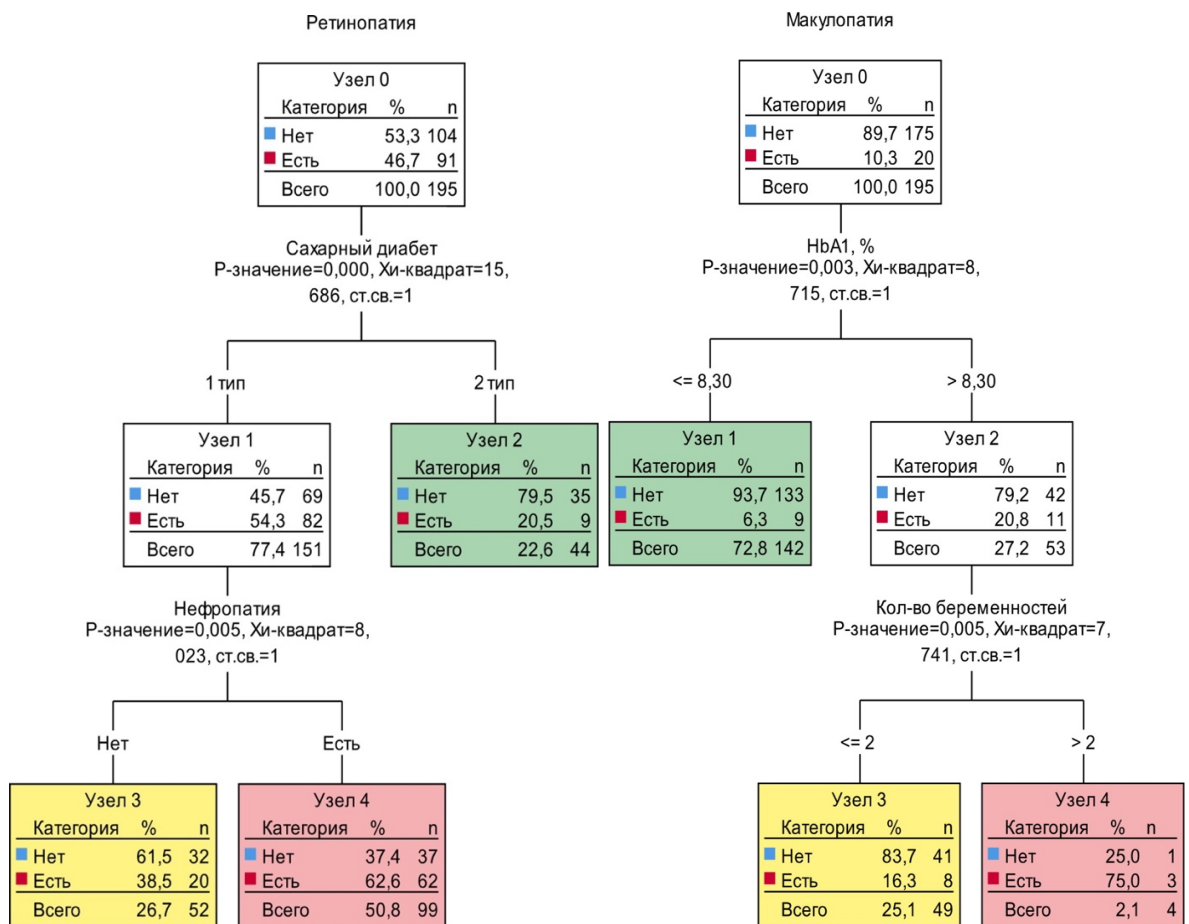


Рисунок 31 – «Деревья решений» на основе демографических и общеклинических данных развития ретинопатии и макулопатии у беременных с СД

При оценке риска ретинопатии у беременных с СД наиболее информативными предикторами были: тип сахарного диабета и наличие нефропатии. При сахарном диабете 2 типа без нефропатии беременную относили к группе низкого риска развития ретинопатии. При сахарном диабете 1 типа и отсутствии нефропатии беременную, можно отнести к группе среднего риска. В случае, сахарного диабета

2 типа и наличия нефропатии, целесообразно отнести беременную к группе высокого риска развития ретинопатии.

Построенный алгоритм развития макулопатии и ретинопатии у беременных с СД, на основе офтальмологических данных (рисунок 32) определил, что при оценке риска ретинопатии наиболее информативными предикторами были: индекс циркулярности и толщина сосудистого слоя ЦТ. При индексе циркулярности $>0,645$, оценивают толщину сосудистого слоя ЦТ. Если значение $>34,26$ мкм, риск развития ретинопатии у беременных минимальный, при значении $\leq 34,26$ мкм - умеренный. В случае, если индекс циркулярности $\leq 0,645$ и толщина сосудистого слоя ЦТ $\leq 34,26$ мкм, отмечается высокий риск развития ретинопатии у беременных, а при значении $>34,26$ мкм – крайне высокий.

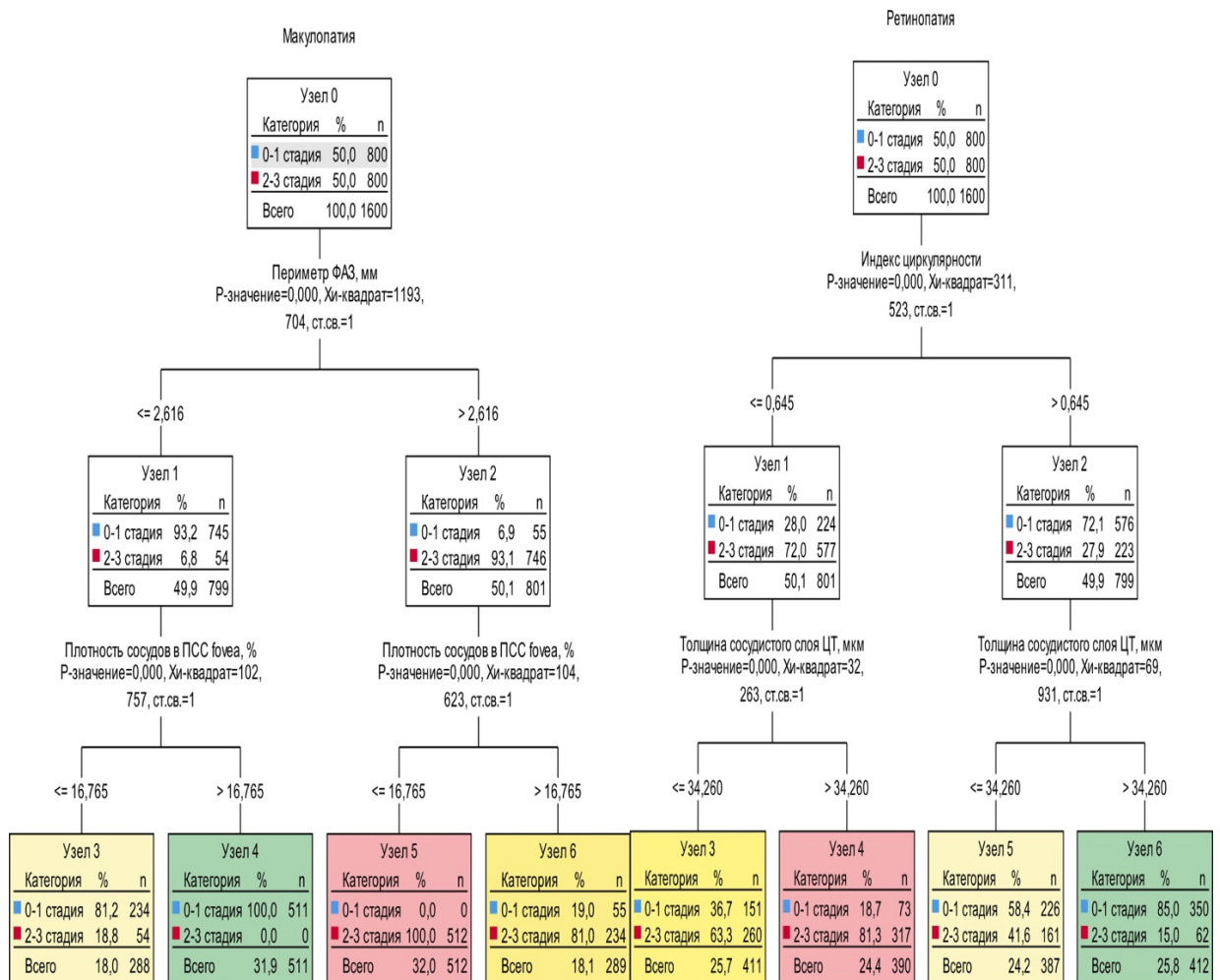


Рисунок 32 – «Деревья решений» на основе офтальмологических данных развития ретинопатии и макулопатии у беременных с СД

При оценке риска макулопатии у беременных наиболее информативными предикторами были: периметр ФАЗ и плотность сосудов в ПСС. При значении периметра ФАЗ $\leq 2,616$ мм оценивают плотность сосудов в ПСС. В случае, если значение $> 16,765\%$, риск развития макулопатии у беременных минимальный, при значении $\leq 16,765\%$ - умеренный. В случае, если периметр ФАЗ $> 2,616$ мм и плотность сосудов в ПСС $> 16,765\%$ отмечается значительный риск развития макулопатии, при значении $\leq 16,765\%$ - крайне высокий.

3.2 Результаты комплексной сравнительной оценки эффективности проведения ксм ПДЛНСЗБ с СД и традиционных подходов

Использование лазерных установок с различной длиной волн для лечения ДМО и ПДР у беременных, разрешено к применению. Существует несколько методик лазеркоагуляций, выполняемых в пороговом и субпороговом режимах.

С целью снижения риска развития повреждения сетчатки, которая прямо пропорциональна количеству сеансов лечения и интенсивности нанесенных ожогов, [215], что определяет формирование посткоагуляционной атрофии и макулярной фиброплазии у женщин после лазерного воздействия, многообещающим вектором лечения ДМО представляется использование малоинвазивных подходов лазерного лечения

Это послужило обоснованием для разработки способа лечения ДМО, основанного на применении субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (577 нм) не визуализируемых лазерных аппликатов, дающих терапевтический эффект и аргументирована безопасность применения с использованием инновационных методов исследования, а так же легитимированы показания.

На последующих этапах исследования у беременных с СД 1 и 2 типов, проведен сравнительный анализ эффективности пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) и субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (577 нм) в лечении диабетического макулярного отека. Оценена клиническая эффективность

разработанного метода, позволяющего по данным ОКТ-сканирования определить параметры лазеркоагуляции, необходимые для применения оптимальной коагуляции по интенсивности и локализации с учетом анатомических особенностей сетчатки. Сканы позволяют формировать изображения поперечных сечений в реальном времени, определяющие интенсивность, дозированность, повторяемость результатов коагуляции и безопасность лазерного лечения.

Активное развитию фармакологических технологий привело к развитию терапии первой линии в лечении ДМО введение интравитреальных лекарственных препараты сместив на второй план лазерную коагуляцию сетчатки. Поэтому следующим этапом проведена комплексная оценка клинической эффективности препарата пролонгированного действия имплантата Озурдекс у беременных с СД 1 и 2 типов с ДМО в сроки не ранее второго триместра беременности с утолщением сетчатки в зоне 500 мкм в центре макулы, ЦТС более 600 мкм, макулярный объем более 11 мм³, по морфологическим, функциональным, микроциркуляторным параметрам зрительной системы и комбинации интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании немедленной (через 2 недели) субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляцией (577 нм).

3.2.1. Разработка способа индивидуального подбора не визуализируемых лазерных аппликатов

Для реализации и индивидуального подбора не визуализируемых лазерных аппликатов на подготовительном этапе выполняли сканирование сетчатки пациенток с диабетическим макулярным отеком на ОСТ Spectralis Heidelberg (Heidelberg, Германия) (рисунок 33). карта толщины сетчатки позволяла в мкм, что определяется цветовым фоном на скане, определить уровень и границу отека сетчатки для лазерного воздействия. Зеленым цветом отображается толщина сетчатки до 290мкм, желтым 290-360мкм, красный 360-490мкм, белый выше 490мкм, что является подсказкой в поправке лазерного излучения при титровании энергии. Учитывая возможность прибора совмещения толщины сетчатки с изображением глазного дна, определялась область покрытия сетчатки с учетом

границ и высоты отека. Рубикон чередования лазерного воздействия прорисовывали на распечатанной карте высот. Получался проект локации определенной плотности мощности, привязанный к цветовому фону и расположению ретинальных сосудов.

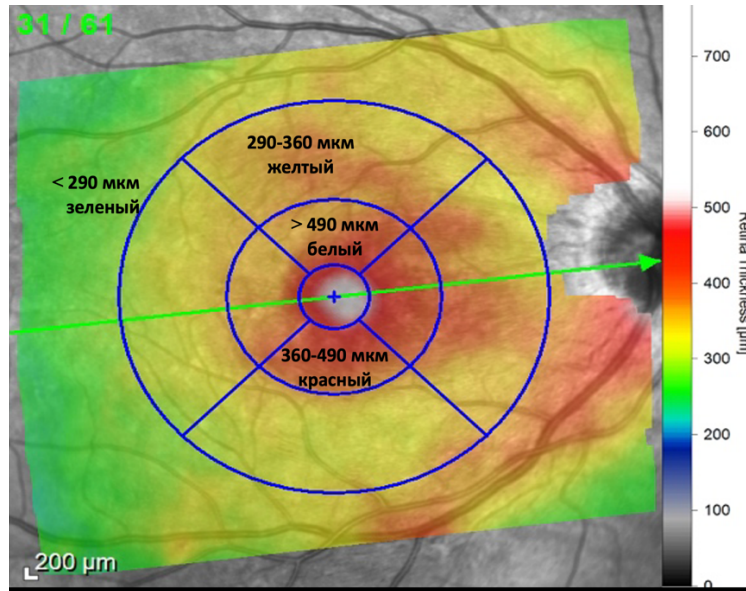


Рисунок 33 - Цветовая карта ОКТ толщины сетчатки макулярной зоны в сегментах диаметра 1-, 3- и 6 мм

Подбор индивидуальной плотности мощности, требуемой для терапии, проводили тестируя параметры субпорогового режима.

Аппробация реализовывалось следующим образом: располагали пакеты не более четырех аппликатов на средней периферии параллельно верхней или нижней сосудистой аркады, идентичной по толщине и распределению МП зоне запланированного проведения лазерной коагуляции. Последовательно примерняли категории воздействий, определяемые уровнем прозрачности оптических сред: исходным эталоном, являлся -офтальмоскопически визуализируемый лазерный аппликат (1 степень по L'Esperance) (1), длина волны лазерного излучения 577 нм, длительность импульса 100 мс, диаметр пятна 100 мкм, мощность 70-400 мВт. Постфактум проводили три серии офтальмоскопически незаметных лазерных манипуляций, ослабляя тем временем продолжительность импульса предварительно на 50%(2), далее на 90%(3), впоследствии параллельно ослабляя на

90% длительностью импульса и сокращая мощность на 20%(4). По завершении выполняли аутентификацию, рисунок 34А,Б.

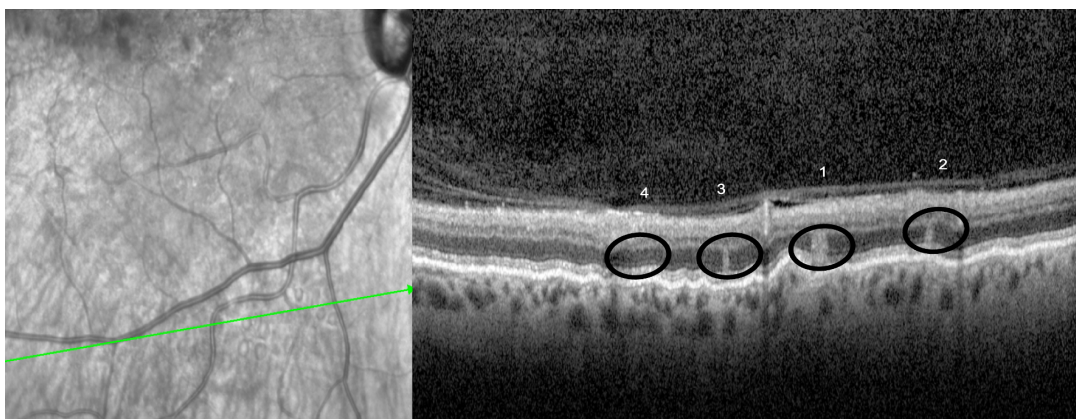


Рисунок 34 А - фрагмент скана ОКТ карта толщины сетчатки, идентификация тестовых аппликатов

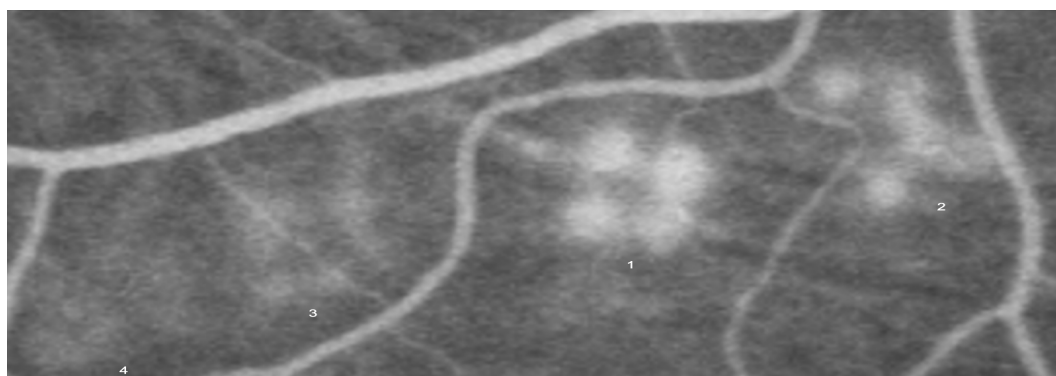


Рисунок 34 Б - фрагмент контрольного снимка ФАГ тестовых аппликатов

В пробных образцов (1), (2), (3), (4) с помощью оптической когерентной томографии контрольного участка сетчатки, по полученным изображениям идентифицировали основополагающие минимальные лазерные аппликаты (3), обеспечивающие терапевтический эффект. Roider, J. с соавторами продемонстрировали, что лазерная коагуляция, вовлекающая только наружные слои сетчатки, без участия внутреннего ядерного слоя приводит к диффузии ПЭС и глиальных клеток, в том числе закрытию мест фильтрации [252]. Отдельные единичный стимулы, приводящие к локальной непродолжительной ретиногипертермии, вызывают тепловой урон абсорбирующих структур. За межимпульсное время температура быстро падает до уровня температуры тела. Теплообменный процесс сглаживает значительные временные температурные модуляции, нагрев вне адсорбирующего объема ограничивается модуляцией

глубины [273]. Из установленных параметров излучения вычленились наименьшие, дающие терапевтический эффект, которые использовались соразмерно толщине сетчатки в ходе дальнейших операций.

Учитывая, что ОКТ является весьма информативным методом диагностики, позволяющим в реальном времени получать изображения срезов с разрешением от 1 до 10 мкм позволяющим формировать очень точные поперечные срезы изучаемых тканей за счет визуализации отраженных от препятствия лучей и распознавания яркости диффузного или преломленного света от внутритканевых микроструктур и обрабатывать изображение хориокапилляров и ПЭС с возможностью проведения анализа и выявления зон гипо- и гиперрефлексивности.

Соответствие терапевтического и негативного воздействия оценивали по ширине (1), (2), (3) репрезентируемого лазерного аппликата (рисунок 34В) на сканах ОКТ: офтальмоскопически недиагностируемые, терапевтически функциональные аппликаты с минимальными характеристиками, по толщине - минимально одной трети и максимально половины толщины аппликата 1 степень по L'Esperance где на ОКТ подтверждалось отсутствие альтаерации внутреннего ядерного слоя (1). На рисунке 34В аппликат с оптимальными характеристиками (3).

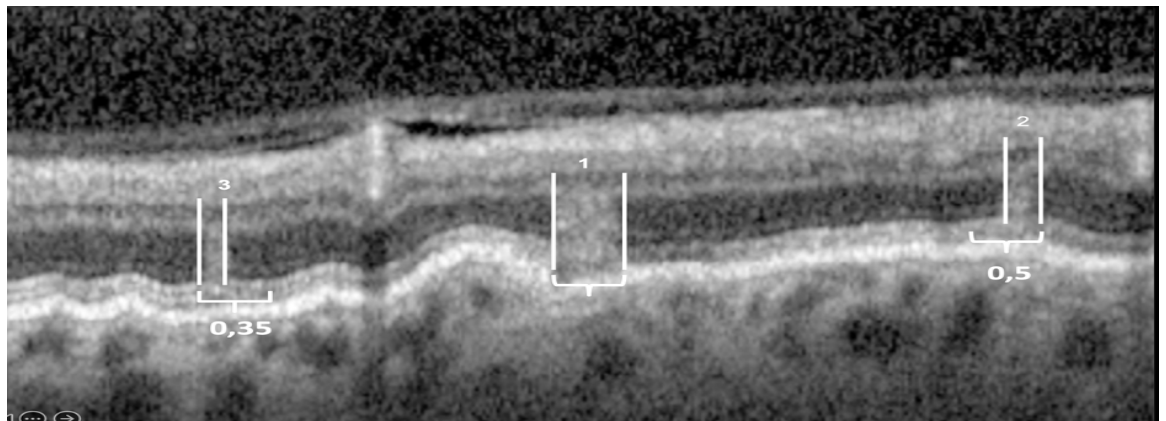


Рисунок 34 В – фрагмент скана ОКТ карта толщины сетчатки, идентификация тестовых аппликатов

Проведенная ангиография определила влияние на пигментный эпителий, что определялось как яркая гиперфлюоресценция через 2 ч после апробационного вмешательства. Данный способ объективный, но более длительный. К сожалению, ангиография позволяет оценить результаты воздействия только через несколько

часов после нанесения тестовых аппликатов, что существенно увеличивает время диагностики и лечения. Кроме того, проведение ФАГ ограничено у беременных тератогенным эффектом. После тестирования пациентка повторно усаживалась за лазерную установку, выполнялась субпороговая паттерн индивидуально подобранная лазерная коагуляция СПИЛКС по типу решетки, коагуляты наносились в зонах отечной сетчатки с интервалом между ними в один диаметр аппликата. Число коагулятов интерпретировали по счетчику лазерной системы автоматически, исходя из визуального подтверждения на ОКТ. Вариант методики подбора параметров лазерного лечения сетчатки позволяет провести лазерную коагуляцию отечной зоны, минимизировать повреждения, оказываемые лазерным излучением, и тем самым снизить вероятные отсроченные осложнения и деструктивность лазерного вмешательства. Выбор мощности в указанном диапазоне зависит от интенсивности пигментации сетчатки и толщины отека сетчатки. Повторные сканы ОКТ, через трое суток (рисунок 35) визуализируют динамику и глубину лазерного повреждающего. Полученные параметры плотности мощности применяли в паттерн подаче лазерного излучения используя персонализированный подход.

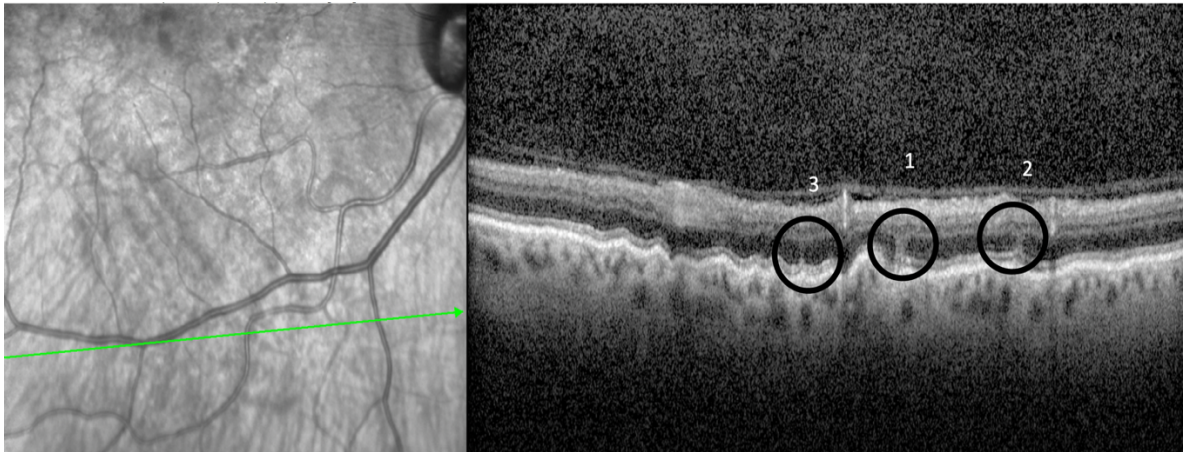


Рисунок 35 – фрагмент скана ОКТ карта толщины сетчатки, идентификация тестовых аппликатов через трое суток после нанесения лазерного воздействия

3.2.2 Результаты сравнительного анализа клинико-функциональной эффективности пороговой «желтой» лазерной коагуляции по методике решетки (ETDRS) и субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (СПИЛКС) в лечении диабетического макулярного отека у беременных с СД

Данный раздел исследования посвящен анализу клинического применения пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) в лечении диабетического макулярного отека у беременных с СД 1 и 2 типов с последующей оценкой динамики макулярного отека для дифференциации эффективности вмешательства.

Офтальмологическое обследование беременных пациенток помимо раз в триместр, после лазерного вмешательства дополнительно проводилось, в сроки через 3, 6, 9, 12 мес. Обоснованием данных сроков мониторинга явились рекомендации ETDRS относительно контрольного осмотра через 3-4 месяца, при ожидаемой низкой эффективности лазерного лечения через 2-3 месяца. Через 4 месяца осуществлялось принятие решения о смене и/или дополнении метода лечения ДМО.

Для мониторинга эффективности вмешательства в указанные сроки выполнялись следующие исследования: визометрия, тонометрия, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, компьютерная квантитативная периметрия. Для определения косвенных признаков макулярной ишемии и дезорганизации фоторецепторов, анализировали контуры FAZ. В поверхностном сосудистом сплетении автоматически программным обеспечением оценивались следующие параметры: площадь (Area (mm²)), периметр (Perimeter (mm)) и индекс циркулярности (Circularity) (рисунок 36 Б). Показатель плотности перфузии (PD) (рисунок 36 А) в поверхностном капиллярном сплетении используется для оценки прогрессирования ДР, так как процентное его снижение указывает на связь данного показателя с риском развития ДМО [262], и таких функциональных параметров, как МКОЗ и светочувствительность [178].

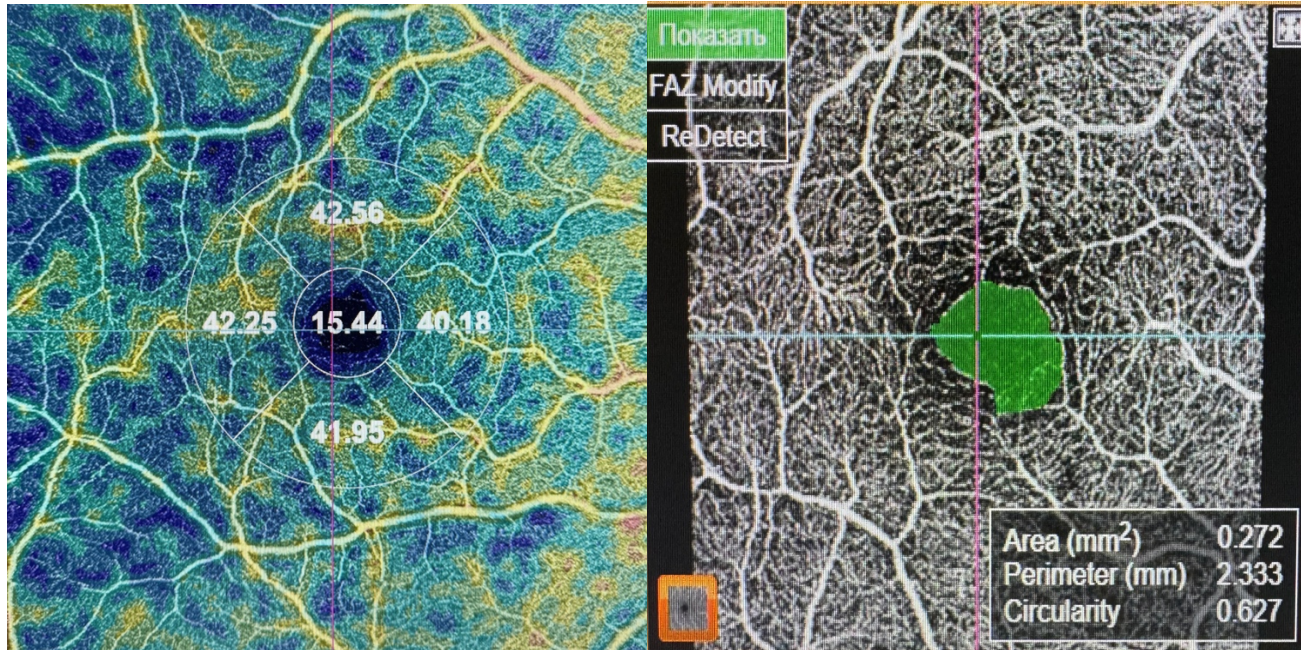


Рисунок 36А,Б - Снимки выполнены в режиме сканирования А- angiography 6×6 — карта плотности перфузии PD(%) с показателями значений по топографическим областям сетки ETDRS; Б- angiography 3×3 ., контуры FAZ определены в поверхностном сосудистом сплетении

Плотность перфузии (PD) оценивалась автоматически с помощью установленного программного обеспечения как расстояние от внутренней пограничной мембраны до 10 мкм над внутренним плексиформным слоем. Определяли показатели относительной плотности сосудов, выраженные в процентах (%) в поверхностном сосудистом сплетении (ПСС) по сегментам в параfoвеа – верхнем, нижнем, носовом и височном.

Пороговое лазерное воздействие осуществляли транспупиллярно на полуавтоматической лазерной установке «PASCAL Synthesis (577нм), «Topcon» (Япония) с возможностью проведения лазерной коагуляции сетчатки «желтым» лазером по методике «решетки» с использованием режима паттерн, что позволяет оперативно и деликатно выполнить операцию – получить сопоставимые по размеру и интенсивности аппликаты. Параметры пороговой лазерной коагуляции подбирались индивидуально, длительность импульса – 100 мс, диаметр пятна облучения – 100 мкм, интервал между ожогами – в 1 диаметр ожога, оставались прежними. Мощность излучения 70-400 мВт., модифицировала в зависимости от

интенсивности отека, пигментации макулярной области и уровню прозрачности оптических сред. Полученные коагуляты соответствовали 2 степени яркости ожога по L'Esperance F.A. Общее количество ожогов – 400-800. Коагуляты наносились в пределах зоны отека сетчатки в 500-3000 мкм от фовеолы. Численность коагулятов оценивали по счетчику лазерной системы. Каждой женщине определялась область покрытия сетчатки с учетом границ и высоты отека путем совмещения толщины сетчатки с изображением глазного дна, рубикон чередования лазерного воздействия прорисовывали на распечатанной карте высот. Получая проект локации определенной плотности мощности, привязанный к цветовому фону и расположению ретинальных сосудов. Тестирование проводилось на средней периферии параллельно верхней или нижней сосудистой аркады.

В основную группу было отобрано 25 беременных женщин (25 глаз) с СД 1 и 2 типов и ДМО средний возраст пациенток составил 20 до 36 лет ($26 \pm 3,7$ лет), в группе сравнения было 23 небеременные женщины с СД 1 и 2 типов (23 глаза) пациентки были в среднем на 4 года старшего возраста ($p < 0,05$) с 20 до 40 лет, ($31,5 \pm 6,5$ лет). У всех включенных женщин в исследование монолатерально проводилось воздействие субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляцией, частично на контрлатеральных глазах осуществлялось лазерное воздействие по стандартной методике решетки (ETDRS), что допускало возможность сопоставить группы исследования по клинико-демографическим характеристикам (по срокам возникновения СД и макулярного отека). В соответствии с морфологическими изменениями макулярной зоны базируясь на [классификация Otani T. et al., 1999 в модификации]. были рассмотрены четыре вида основной группы и группы сравнения. Показатель HbA1C в основной группе ЛКСР был значимо ниже ($7,0 \pm 1,5$ vs $7,6 \pm 1,96$, $p = 0,04$), но данные в выборке были сопоставимы СПИЛКС ($7,1 \pm 1,4$ vs $7,6 \pm 1,5$, $p = 0,03$). В нашей выборке в обеих группах исследования пациентки были 100% факичные.

Анализ полученных клинических результатов проводился при сравнении исходных показателей с динамикой достигнутых результатов в МКОЗ, ЦТС светочувствительности сетчатки и объема перфузии в parafovea и fovea. Сравнение

функциональных результатов лечения в группах пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) ЛКСР и субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (577 нм) СПИЛКС в лечении диабетического макулярного отека у беременных с СД 1и2 типов представлены в таблицах 15-18, рисунок 37.

Однородность групп ЛКСР основной и сравнения, сравнивалась с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Общая клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 15 где определена равнозначность обеих групп до лечения по критериям: возраста ($p=1,0$), МКОЗ ($p=1,0$), ЦТС ($p=1,0$) и макулярного объема ($p=0,55$).

Анализ стартовых анатомо-функциональных параметров групп ЛКСР и СПИЛКС (МКОЗ и ЦТС) статистически значимых различий не выявил ($p = 0,06$ и $p = 0,07$, соответственно).

Срок мониторингования составил, как и на предшествующем этапе 12 месяцев. Контрольные визиты для оценки активности заболевания в обеих группах пациенток осуществлялись помимо раз в триместр, дополнительно после лазерного вмешательства через 3, 6, 9, 12 мес.

Оценка функциональных результатов лечения свидетельствует, что у пациенток в основной группе исследования ЛКСР, наблюдалось статистически значимое повышение МКОЗ к завершению периода наблюдения (от $0,3 \pm 0,09$ до $0,72 \pm 0,13$), которое в среднем составило $0,6 \pm 0,15$, средние значения увеличились на $0,34$ (95%-ДИ от $0,19$ до $0,47$). В группе сравнения ЛКСР показатели МКОЗ были скромнее и к концу периода наблюдения среднестатистические величины составили $0,5$ (от $0,3 \pm 0,1$ до $0,43 \pm 0,69$), показатели в среднем увеличились на $0,29$ (95%-ДИ от $0,17$ до $0,45$).

Таблица 15 - Распределение пациенток по сопутствующей зрительной и общей патологии в группах СПИЛКС и ЛКСР

Воздействие Параметр	СПИЛКС	ЛКСР основная	СПИЛКС	ЛКСР сравнения
	Беременные (N40) (n40)	Беременные (N 25) (n25)	Не беременные (N40) (n40)	Не беременные (N23) (n23)
Диффузный/губчатый ОМ исходно	13 (32,5%)	6 (24%)	15(37,5%)	6 (26%)
Диффузный/губчатый ОМ через 12 мес	9(22,55%)	4(16%)	8(20%)	5(21,7%)
Кистозный МО исходно	12 (30%)	7 (28%)	9(22,5%)	7 (30,5%)
Кистозный МО через 12 мес	5(12,5%)	4(20%)	6(15%)	3(13%)
Кистозный МО с (ОНС) исходно	7(17,5%)	4 (16%)	5(12,5%)	4 (17,5%)
Кистозный МО с (ОНС) через 12 мес	0	0	0	1(4,3%)
Смешанный МО исходно	8(20%)	8 (32%)	11(27,5%)	6 (26%)
Смешанный МО через 12 мес	4(10%)	3(12%)	7(17,5%)	2(8,7%)
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	28 [22–40]	26[20–36]**	28,5 [18–37]	31,5 [20–40]**
Уровень HbA1C, % на момент ДМО (Me [Q1; Q3])	7,1 [6,4–9,2]	7,0 [6,3–8,9]**	7,6 [6,3–9,7]	7,6 [6,0–9,5]**
АГ	7(17,5%)	4(16%)	8(20%)	6(26%)
Длительность СД, годы (Me [Q1; Q3])	13,7 [1,0–20,0]	13,3[2,0–17,0]**	14,8 [5,0–31,0]	15,2[1,0–27,0]**
СД 1 тип	24(60%)	16(64%)	14(35%)	11(48%)
СД 2тип	16(40%)	9(36%)	26(65%)	12(52%)
Легкая НПДР 20 уровень по ETDRS	4 (10%)	6(24;)	5(12,5%)	7(30,5%)
Умеренная НПДР 35-47 уровень по ETDRS	10(25%)	8(32%)	12(30%)	7(30,5%)

Тяжелая НПДР 53 уровень по ETDRS	18 (45%)	7(28%)	13(32,5%)	6(26%)
ПДР 61-85 уровень по ETDRS	8(20%)	4(16%)	10(25%)	3(13%)
Уровень холестерина /ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	5,5 [5,1–6,42]	5,4 [5,2–6,43]**	6,13 [5,60–6,70]	6,11 [5,57–6,69]**
ЛПВП/ ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,24 [1,05–1,77]	1,21 [1,0–1,67]**	1,45 [1,15–1,89]	1,45 [1,15–1,89]**
ЛПНП ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	3,73 [2,61–5,28]	3,71 [2,60–5,27]**	4,23[3,3–5,1]	4,25[3,2–5,1]**
ТГ ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	2,37[1,25–2,9]	2,36[1,26–2,8]**	3,1 [2,24–3,86]	3,1 [2,24–3,82]**
Макулярный объем исходно, мм ³ (Ме [Q1; Q3])	10,8 [10,6–12,1]	10,9 [10,7–12,0]**	10,6 [10,8–13,3]	11,1 [10,9–13,6]**
Макулярный объем через 12 мес, мм ³ (Ме [Q1; Q3])	10,35 [9,71–11,1]	10,75 [10,06–11,5]	10,48 [9,98–10,9]	10,50 [9,80–11,5]
МКОЗ исходно (Ме [Q1; Q3])	0,3 [0,09–0,37]	0,3 [0,1–0,34]**	0,3 [0,1–0,35]	0,3 [0,1–0,30]**
ЦТС исходно, мкм (Ме [Q1; Q3])	367,0 [299,0–469,0]	370,0 [300,0–471,0]**	386,0 [315,0–482,0]	390,0 [315,0–490,0]**

Примечание: приведенные данные приведены в виде медианы (Ме) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; (*p <0,05)данные статистически значимы, (** p> 0,05)данные статистически не значимы по отношению к показателям групп СПИЛКС и ЛКСР.N- количество женщин, n— количество глаз.

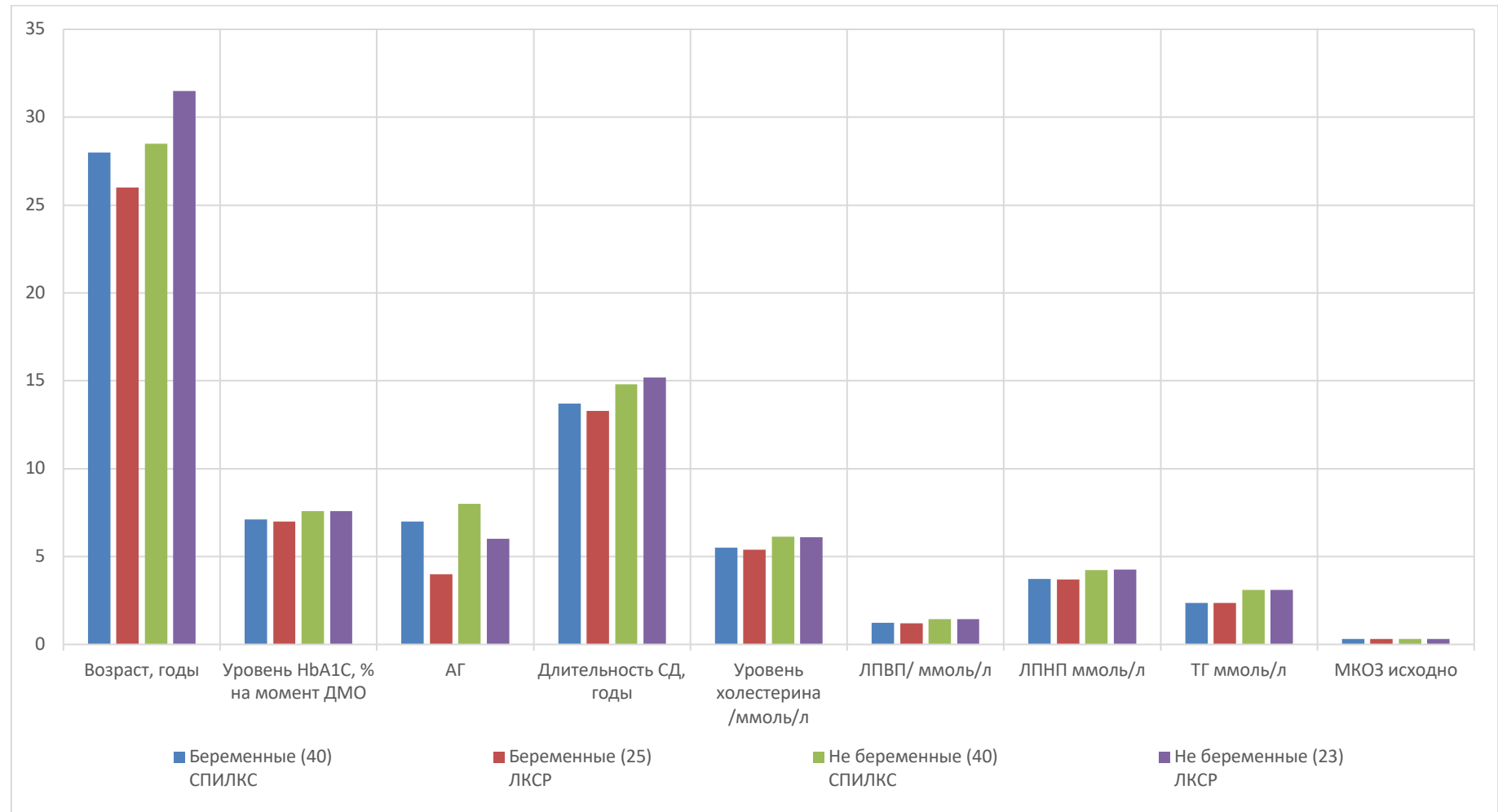


Рисунок 37 - Распределение пациенток по сопутствующей зрительной и общей патологии в группах СПИЛКС и ЛКСР

Таблица 16 - Сравнительный анализ гемодинамических показателей по данным ОКТ-А в группе пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) (ЛКСР) в течение периода наблюдения

Показатель		1-й визит (0 нед.)		2-й визит (3 мес.)		3-й визит (6 мес.)		4-й визит (9 мес.)		5-й визит (12мес.)	
Группа /Кол-во глаз (n)	Основная	Сравне- ния n-23	Основная	Сравне- ния n-23	Основная	Сравне- ния n-23	Основная	Сравне- ния n-23	Основная	Сравне- ния n-23	
	Me /Q1 – Q3										
Area FAZ, mm ²		0,359 [0,335- 0,388]	0,369 [0,351- 0,395]	0,350* [0,339- 0,380]	0,351 * [0,346- 0,382]	0,339** [0,326- 0,369]	0,352 ** [0,336- 0,380]	0,320 * [0,300- 0,340]	0,350 * [0,326- 0,385]	0,315 * [0,293- 0,338]	0,352 ** [0,334- 0,372]
Circularity FAZ		0,512 [0,481- 0,524]	0,489 [0,472- 0,525]	0,521 ** [0,491- 0,529]	0,508 * [0,483- 0,535]	0,550** [0,540- 0,579]	0,509** [0,495- 0,536]	0,571 ** [0,551- 0,612]	0,511** [0,490- 0,537]	0,581 * [0,563- 0,615]	0,512* [0,469- 0,539]
Perimeter mm		2,979 [2,780- 3,189]	2,999 [2,781- 3,194]	2,851** [2,691- 3,080]	2,961** [2,766- 3,151]	2,844** [2,64- 2,865]	2,967** [2,768- 3,150]	2,814 * [2,647- 2,849]	2,953* [2,842- 3,050]	2,661 * [2,555- 2,778]	2,881* [2,722- 3,032]
Плотность сосудов в ПСС, %											
parafovea	Верхний сектор	28,49 [27,26- 29,54]	27,40 [26,13- 28,59]	30,04 ** [28,21- 31,95]	27,96 ** [27,10- 28,96]	34,02 ** [32,45- 35,52]	28,81** [27,87- 29,65]	35,19 ** [33,18- 37,20]	29,79** [28,69- 30,92]	36,14 * [34,62- 37,57]	30,10* [29,32- 30,90]
	Темпоральный сектор	31,38 [29,20- 30,91]	30,31 [28,39- 32,20]	31,80 ** [30,97- 32,84]	30,43 ** [28,42- 32,57]	33,15** [31,60- 34,80]	31,01** [28,94- 31,15]	35,14** [33,31- 36,97]	33,23 ** [31,71- 34,80]	35,05 * [34,06- 36,21]	33,40** [31,72- 35,0]

	Нижний сектор	34,39 [32,92- 35,79]	32,31 [30,83- 33,89]	34,27** [32,19- 35,74]	32,21** [30,54- 33,97]	34,22 ** [32,85- 35,91]	32,12 ** [30,32- 33,95]	34,11** [32,74- 35,44]	32,06** [29,96- 33,12]	33,91 ** [32,48- 35,25]	31,60** [29,99- 33,20]
	Назальный сектор	30,32 [28,18- 32,34]	28,70 [27,59- 29,71]	31,21 ** [29,17- 30,69]	29,26 ** [27,33- 31,09]	35,38* [33,56- 37,17]	30,11 ** [28,13- 32,01]	38,41** [36,84- 40,04]	30,18 ** [28,20- 32,18]	36,64 * [35,0- 38,20]	29,87** [28,79- 30,90]
	<i>Fovea</i>	14,69 [12,89- 16,70]	13,65 [11,59- 15,92]	14,70** [12,62- 16,79]	13,66 ** [11,61- 15,74]	14,77** [12,90- 16,54]	13,70 ** [11,68- 15,72]	15,09** [13,09- 17,02]	13,90** [12,01- 15,64]	15,42 ** [13,37- 17,48]	14,32 * [12,33- 16,43]

Примечания: –значения фовеальной аваскулярной зоны по результатам ОКТ-А приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; (*p <0,05)данные статистически значимы, (** p> 0,05)данные статистически не значимы по отношению к показателям групп СПИЛКС и ЛКСР. n— количество глаз.

Таблица 17 - Динамика гемодинамических показателей по данным ОКТ-А в группе пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) (ЛКСР) в течение периода наблюдения

Показатель	1-я группа основная ЛКСР беременные n=25								2-я группа сравнения ЛКСР не беременные n=23							
	через 3мес. после опер		через 6мес.		через 9 мес.		через 12мес.		через 3мес. после опер		через 6мес.		через 9 мес.		через 12мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Area FAZ, mm ²	-0,009	2,5	-0,02	5,5	-0,039	10,8	-0,044	12,2	-0,018	4,8	-0,017	4,6	-0,016	4,3	-0,017	4,6
Circularity FAZ	+0,009	1,75	+0,038	7,4	+0,059	11,5	+0,069	13,4	+0,019	3,9	+0,02	4	+0,022	4,5	+0,023	4,7
Perimeter mm	-0,128	4,3	-0,135	4,5	-0,165	5,5	-0,318	10,6	-0,038	1,3	-0,032	1	-0,046	1,5	-0,117	4
PD Верхний сектор	+1,55	5,4	+5,53	19	+6,7	23,5	+7,65	26,8	+0,56	2	+1,41	5,1	+2,39	8,7	+2,7	9,8
PD Темпоральный сектор	+0,42	1,3	+2,23	7	+3,76	12	+3,67	11,7	+0,12	0,4	+0,7	2,3	+2,92	9,6	+3,09	10,2
PD Нижний сектор	+0,12	0,3	+0,17	0,5	-0,28	-0,8	-0,48	-1,4	+0,10	0,3	-0,19	-0,6	-0,25	-0,7	-0,71	-2,19
PD Назальный сектор	+0,89	2,9	+5,06	16,6	+8,09	26,6	+6,32	20,8	+0,56	1,9	+1,41	4,9	+1,48	5,1	+1,17	4
PD Fovea	+0,01	0,06	+0,08	0,5	+0,4	2,7	+0,73	5	+0,01	0,07	+0,05	0,4	+0,25	1,8	+0,67	5

Примечание: приведенные данные (различия показателей внутри каждой группы через 3,6,9,12 месяцев после операций) статистически значимы, $p < 0,05$; n— количество глаз.

Таблица 18 - Анализ зрительных функций, индексов светочувствительности сетчатки после лечения в группе пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) в течение периода наблюдения

Показатель	1-й визит (0 нед.)		2-й визит (3 мес.)		3-й визит (6 мес.)		4-й визит (9 мес.)		5-й визит (12мес.)	
	Основная n-25	Сравнения n-23	Основная n-25	Сравнения n-23	Основная n-25	Сравнения n-23	Основная n-25	Сравнения n-23	Основная n-25	Сравнения n-23
	Me /Q1 – Q3									
Периметрия (10 ⁰) MD dB	-1,94 [-2,55- -0,65]	-1,99 [-2,8- -0,95]	-3,37** [-4,89- -1,44]	-3,99** [-5,96- -2,31]	-2,95** [-3,75- -1,94]	-3,84** [-4,92- -2,68]	-2,84** [-3,90- -1,95]	-3,80** [-4,74- -2,85]	-2,94* [-3,68- -2,14]	-3,92* [-5,33- -2,62]
Периметрия (10 ⁰) PSD dB	1,82 [1,63-2,29]	1,90 [1,59-2,28]	3,60** [2,34-4,66]	3,81** [2,29-5,44]	3,49** [2,52-4,44]	3,92** [2,51-5,34]	3,23** [4,24-2,12]	3,99** [2,85-5,02]	3,10* [4,13-2,15]	3,88* [2,89-4,78]
МКОЗ	0,3 [0,1–0,34]	0,3 [0,1–0,3,6]	0,4** [0,1–0,5]	0,4 ** [0,1–0,5]	0,4 ** [0,3–0,7]	0,3 ** [0,15–0,4]	0,6* [0,5–0,75]	0,4** [0,2–0,5]	0,7 * [0,5–0,8]	0,5 * [0,4–0,65]
ЦТС мкм	370,0 [300–471]	390,0 [315–490]	339,0** [300–385]	379,0** [315–452]	321,0** [290–360]	365,0** [310–412]	320,0* [299-360]	350,0* [320–410]	305,0* [286-339]	341,0* [298-382]

Примечания: –значения общей светочувствительности, локальных дефектов, МКОЗ и ЦТС приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; (*p< 0,05)данные статистически значимы, (** p> 0,05)данные статистически не значимы по отношению к первому визиту до субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции, n— количество глаз.

Таблица 19 – Динамика зрительных функций, индексов светочувствительности сетчатки после лечения в группе пороговой «желтой» лазерной коагуляции (577 нм) по методике решетки (ETDRS) в течение периода наблюдения

Показатель	1-я группа основная ЛКСП беременные n=40								2-я группа сравнения ЛКСП не беременные n=40							
	через 3мес. после опер		через 6мес.		через 9 мес.		через 12мес.		через 3мес. после опер		через 6мес.		через 9 мес.		через 12мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Периметрия (10 ⁰) MD	-1,43	-74	-1,01	-52	-0,9	-46	-1	-51	-2	-100	-1,85	-92	-1,81	-91	-1,93	-97
Периметрия (10 ⁰) PSD	1,78	97	1,67	91	1,41	77	1,28	70	1,91	100	2,02	101	2,09	105	1,98	99
МКОЗ	0,1	33	0,1	33	0,3	100	0,4	133	0,1	33	0	0	0,1	33	0,2	66
ЦТС мкм	-31	8,3	-49	13,3	50	13,5	-65	17,5	-11	2,8	-25	6,4	-40	10	-49	12,5

Примечание: приведенные данные (различия показателей внутри каждой группы через 3,6,9,12 месяцев после операций) статистически значимы, $p < 0,05$; n — количество глаз.

К третьему визиту (6мес.) мониторингования, после лазерного воздействия, определялось статистически значимое улучшение МКОЗ (до $0,43 \pm 0,25$) (до $0,33 \pm 0,19$), пик улучшения МКОЗ со значениями $0,54 \pm 0,26$ регистрировался на 9-12 мес. со стабилизацией достигнутого улучшения к окончанию наблюдения 133% и 66% соответственно ($p < 0,01$) (таблицы 16, 19). Статистически значимых отличий в МКОЗ в группах наблюдения СПИЛКС ($0,7 \pm 0,28$ и $0,5 \pm 0,2$) и ЛКСР ($0,7 \pm 0,48$ и $0,5 \pm 0,18$) через год после проведения лазерного воздействия не было ($p = 0,8$, $p = 0,78$). Морфологические параметры определяемые в колебании толщины центрального отдела сетчатки были ниже в основной группе и Δ составила ($65,59 \pm 22,38$) мкм через 12 месяцев после ЛКСР и ($49,56 \pm 15,1$) мкм в группе сравнения. Финальная ЦТС уменьшилась на 18,2% СПИЛКС и 13,5% ЛКСР в основной группе, и на 11,6% СПИЛКС и 12,5% ЛКСР в группе сравнения от исходной величины.

Динамика макулярного объема (рисунок 38) оказалась статистически значимой при сравнении показателей исходного визита и завершающего исследования: СПИЛКС ($10,9 \pm 0,99$) и ЛКСР ($10,7 \pm 1,02$) в основной группе, СПИЛКС ($11,3 \pm 1,62$) ЛКСР ($11,9 \pm 2,02$) в группе сравнения.

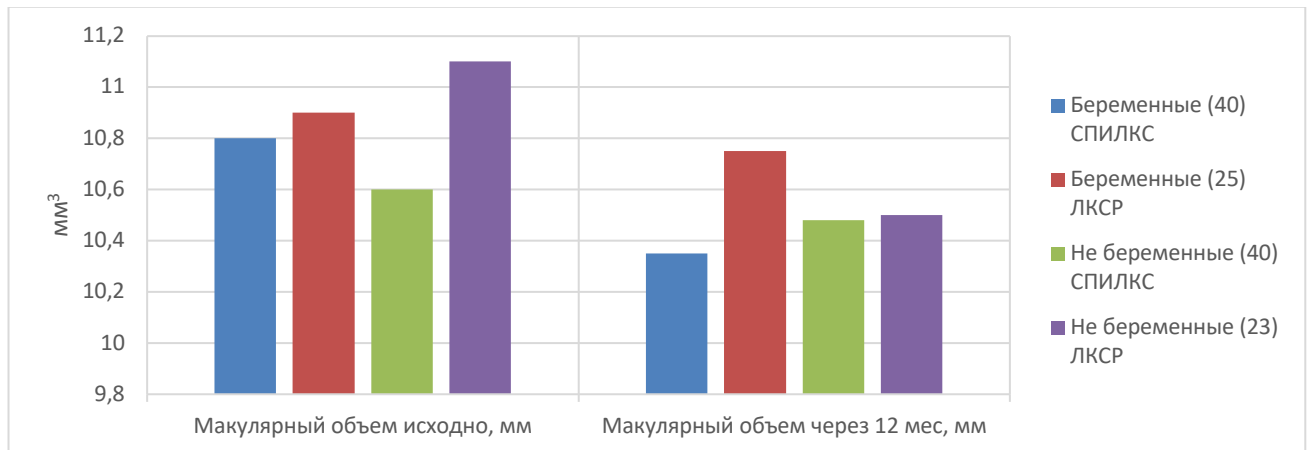


Рисунок 38 - Диаграмма макулярного объема у пациенток в группах СПИЛКС и ЛКСР исходно и через 12 месяцев

Финальное значение макулярного объема составило СПИЛКС ($10,40 \pm 0,89$) и ЛКСР ($10,51 \pm 0,72$) в основной группе, показатель МО в среднем снизился на 0,45 (95%-ДИ от 9,71 до 11,1) и на 0,15 (95%-ДИ от 10,06 до 11,5) соответственно. В группе сравнения СПИЛКС ($10,50 \pm 0,62$) ЛКСР ($10,59 \pm 0,82$). показатель МО усреднено сократился на 0,12 (95%-ДИ от 9,98 до 10,9), и в среднем снизился на 0,6 (95%-ДИ от 9,80 до 11,5). Губчатый макулярный отек встречался в (24%) и (26%) соответственно, у меньшего числа пациенток определялся макулярный отек с отслойкой нейроэпителия – 16 % и 17,5% соответственно, рисунок 39. Распределение пациенток по стадиям диабетической ретинопатии было практически идентично.

Разрешение макулярного отека на финальном визите в группе СПИЛКС в основной группе определялось в 55% (22глаза), сравнения 47,5% (19глаз), ЛКСР 56%(14 глаз) , 52% (12 глаз) соответственно. Частота регресса МО в основных группах после СПИЛКС и ЛКСР была сопоставима. В группе сравнения после ЛКСР определялось численное увеличение резорбции МО на 4%, рисунок 40.

В структуре основной и группы сравнения ЛКСР преобладали смешанный – (32%) (26%), и кистозный- (28%), (30,5%) макулярные отеки соответственно. Удельный вес глаз с интратетинальными кистами на исходном визите в группах СПИЛКС и ЛКСР достигало (30%,22,5%, 28%, 30,5%) на финальном визите количество глаз уменьшилось в 2 раза и процентное распределение частот выявления кист было сходным в группах СПИЛКС и ЛКСР и определялось в 12,5%, 15%,20%,13% соответственно. В подавляющем большинстве случаев кистозный МО с ОНС встречающийся в группе СПИЛКС в основной группе 17,5% (7 глаз), сравнения 12,5%(5глаз), в группе ЛКСР в основной 16%(4глаза) сравнения 17,5%(4 глаза) разрешился практически у всех пациентов (20/1 глаз 95%) ($p < 0,05$).

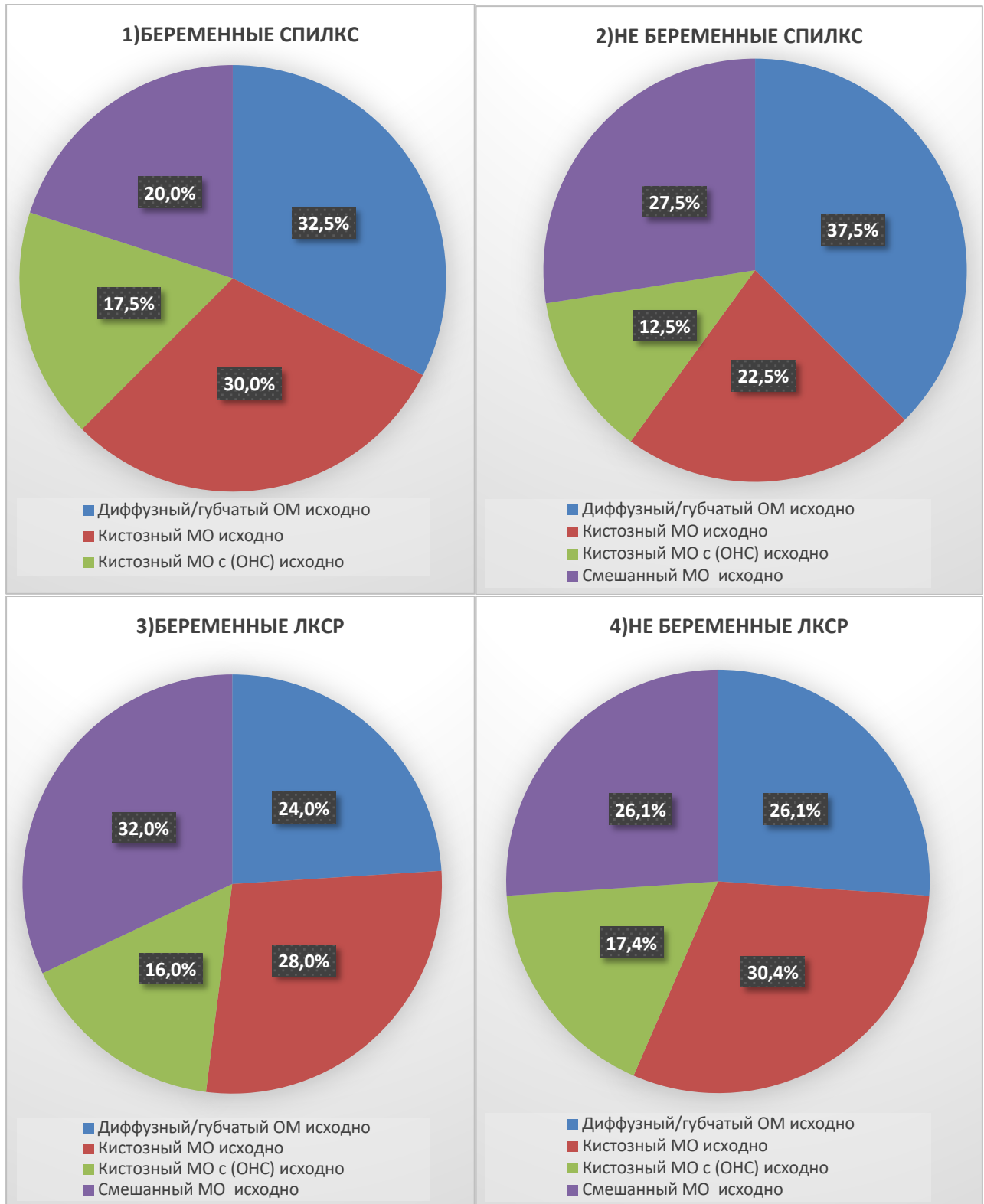


Рисунок 39 - Диаграмма типов ДМО у пациенток в группах СПИЛКС и ЛКСР у пациенток исходно

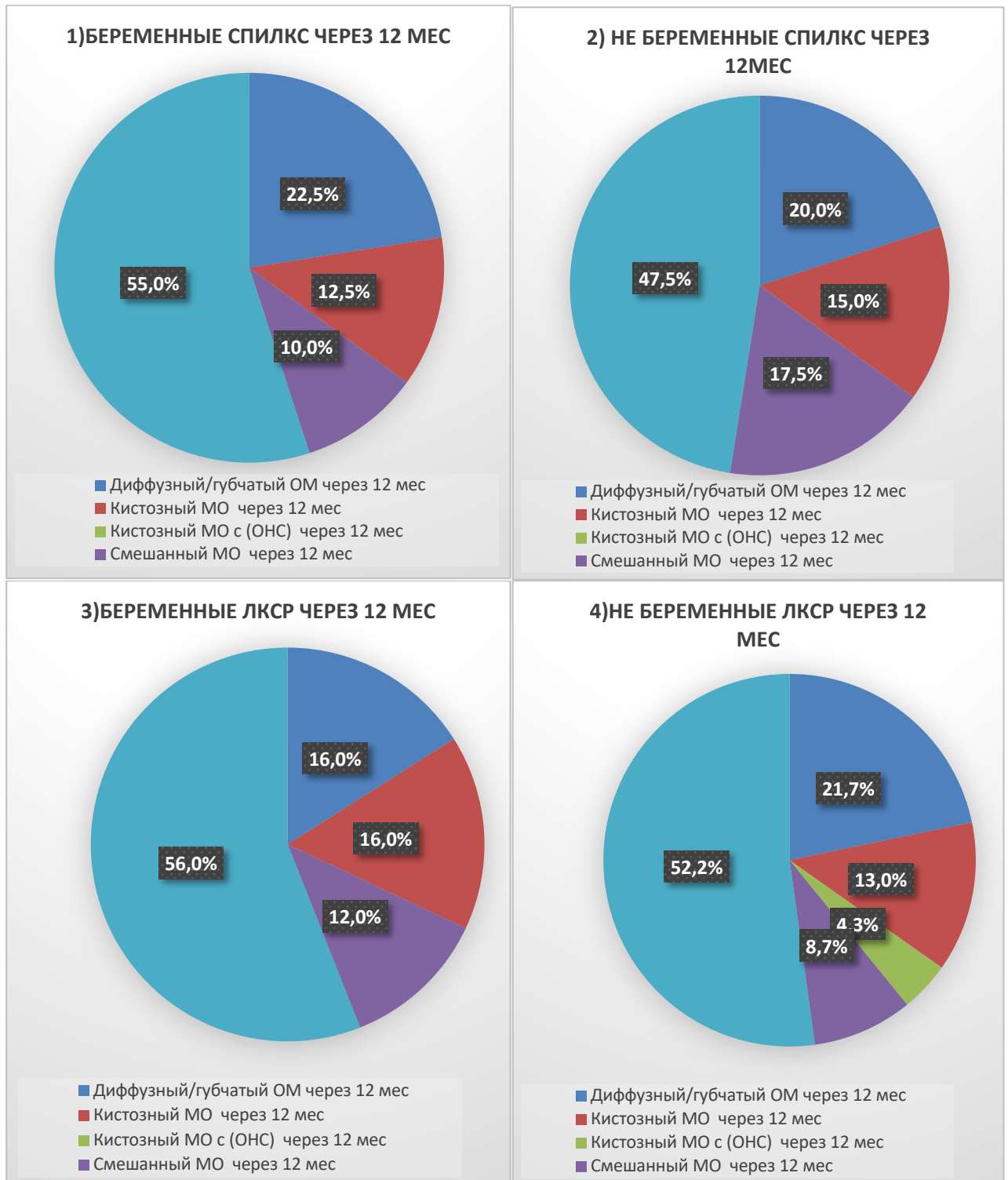


Рисунок 40 - Диаграмма типов ДМО у пациенток в группах СПИЛКС и ЛКСР через 12 месяцев

Исходная и финальная частота губчатого макулярного отека была сопоставима у пациенток СПИЛКС основной группы— 32,5% исходно и 22,55% финально (по сравнению 24% и 16%, соответственно основной группы ЛКСР) и (37,5% и 20%, соответственно группы сравнения СПИЛКС). В группе сравнения ЛКСР доля глаз практически не изменилась 26% исходно, 21,7% финально и определяясь в 5 случаях. Смешанный МО наблюдался в сопоставимом с группой СПИЛКС числе случаев в группе ЛКСР в начале лечения, в результате резорбции интравитреальной жидкости значимое уменьшение частоты выявления смешанного МО к 12 мес. финальная частота составила в основной группе 10% СПИЛКС, 12% ЛКСР, в группе сравнения 17,5% СПИЛКС, 8,7% ЛКСР. После проведения ЛКСР площадь FAZ уменьшилась в среднем на $0,009\text{мм}^2$ (2,5%) к третьему месяцу, $0,02\text{ мм}^2$ (5,5%) к 6мес., $0,039\text{ мм}^2$ (10,8%) к 9мес., $0,044\text{ мм}^2$ (12,2%) к 12мес. в основной группе, что аналогично по сравнению с группой СПИЛКС и не было статистически значимо (таблицы 16,17). В группе сравнения площадь FAZ уменьшилась в среднем на $0,018\text{мм}^2$ (4,8%) к третьему месяцу, $0,017\text{ мм}^2$ (4,6%) к 6мес., $0,017\text{ мм}^2$ (4,6%) к 9мес., $0,016\text{ мм}^2$ (4,3%) к 12мес., являясь подобной закономерностью как в группы СПИЛКС. В целом после проведения ЛКСР редукция площади FAZ (14%, 5,6% / 12,2%, 4,6%) индекса циркулярности (18,4%, 6,3% / 13,4%, 4,7%) и периметра (11,6%, 3,9% / 10,6%, 4%) была менее выраженной по сравнению с группой лечения СПИЛКС. В частности, индекс циркулярности FAZ от исходного, к концу исследования у пациенток с ЛКСР увеличился в группах: основной на 0,069 (13,4%), сравнения на 0,023(4,7%), в то время как у пациенток после СПИЛКС увеличение в аналогичные временные точки составило, 0,093 (18,4%) и 0,031(6,3%) соответственно. Уменьшение периметра к 12 мес. было аналогично в зависимости от метода воздействия СПИЛКС основная- 0,346 (11,6%) сравнения- 0,118(3,9%), ЛКСР основная -0,318 (10,6%), сравнение- 0,017 (4%) (таблица 17).

Изменение показателей плотности сосудов в ПСС после ЛКСР были так же статистически значимы, наблюдалось повышение объема перфузии более

выраженное в верхнем и назальном секторах на 7,65 (26,8%) и 6,32 (20,8%) в основной группе, что ниже по сравнению с динамикой показателя у пациенток с СПИЛКС воздействием — соответственно, 8 (28,1%) и 7,4 (24,5%). В группе сравнения показатели были идентичны у пациенток после ЛКСР 2,7(9,8%), 1,17(4%) и СПИЛКС 2,56 (9,3%), 1,1(3,8%) соответственно. Динамика плотности сосудов подтверждала описанную ранее тенденцию к менее выраженным изменениям в стабилизации МКОЗ и ЦТС у не беременных пациенток с СПИЛКС и ЛКСР.

Однако анализ изменения плотности сосудов в *Fovea* определил менее выраженный динамический регресс у пациенток с СПИЛКС воздействием 0,65 (4,3%), 0,42(3%), что ниже по сравнению с динамикой показателя после ЛКСР-0,73(5%), 0,67(5%). Определяемая исходная светочувствительность в группах ЛКСР (в основной группе MD $-1,99 \pm 1,25$ и PSD $1,87 \pm 0,77$ dB, в сравнения MD $-2,05 \pm 1,22$ и PSD $1,95 \pm 0,84$ dB) была сопоставима с группой СПИЛКС (в основной группе MD $-1,94 \pm 1,21$ и PSD $1,82 \pm 0,78$ dB, в сравнения MD $-2,02 \pm 1,32$ и PSD $1,87 \pm 0,82$ dB). Во всех случаях в сравниваемых группах наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки после лазерного воздействия. В основной группе после ЛКСР определялось снижение показателя MD и увеличение PSD с максимальной потерей dB на 1-м визите через 3 мес. после воздействия (74%; 97%). Далее наблюдалось частичное восстановление светочувствительности через 6 мес. показатели от исходного были ниже на (52%, 91%), через 9 мес. (46%, 77%), через 12 мес. (51%, 70%)($p > 0,05$) соответственно, что составило MD $-2,99 \pm 1,54$ и PSD $3,15 \pm 2,87$ dB.

В группе сравнения после ЛКСР воздействия определялся аналогичный эффект снижение показателя MD и увеличение PSD с максимальной потерей dB на 1-м визите через 3 мес. после воздействия (100%; 100%). Далее наблюдалось частичное восстановление светочувствительности через 6 мес. показатели от исходного были ниже на (92%, 101%), через 9 мес. (91%, 105%), через 12 мес. (97%, 99%)($p > 0,05$) соответственно, что составило MD $-3,97 \pm 2,74$ и PSD $3,93 \pm 2,17$ dB.

Однако, показатели не достигали повышения светочувствительности как в основной группе.

Анализ периметрических индексов светочувствительности сетчатки в сравниваемых группах СПИЛКС и ЛКСР в основной группе и сравнения продемонстрировал ухудшение общей светочувствительности и увеличение выраженности локальных дефектов, рисунок 41.

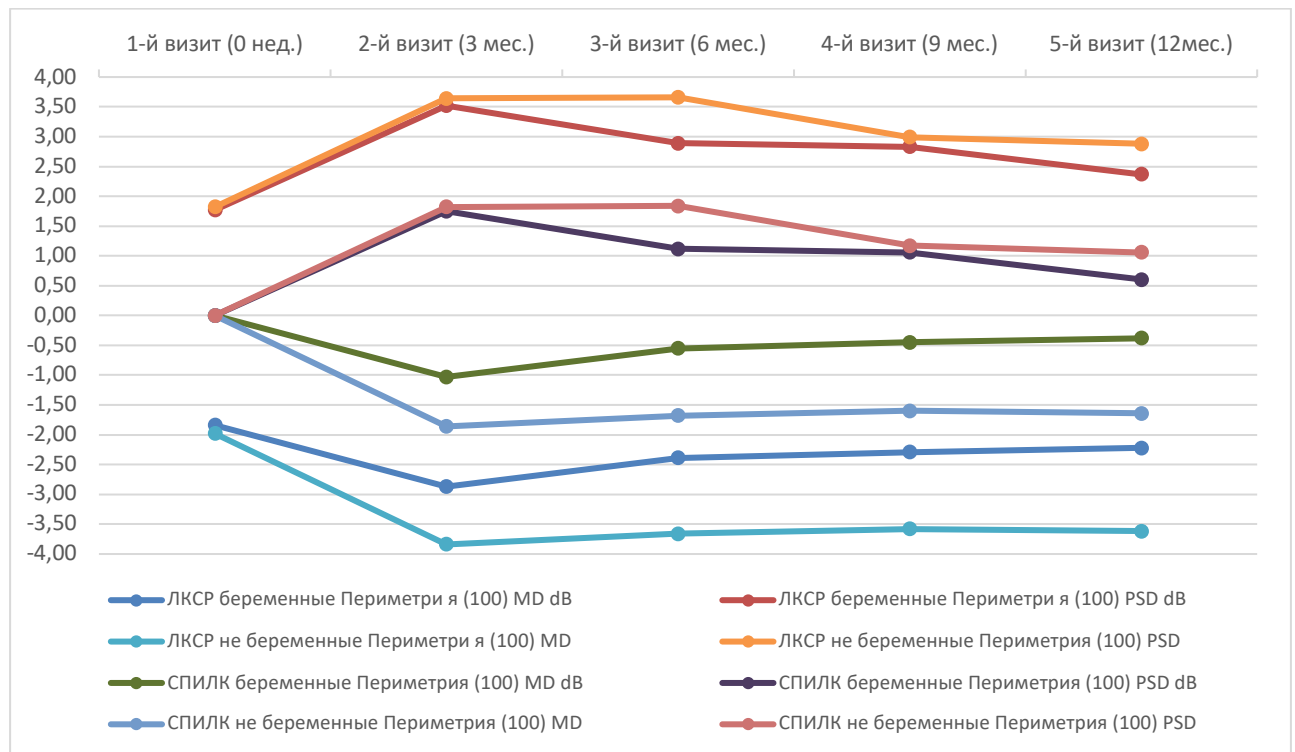


Рисунок 41 - Диаграмма динамики периметрических индексов у пациенток исследуемых групп после СПИЛКС и ЛКСР

В то же время СПИЛКС обеспечивает значимо меньшую потерю общей светочувствительности через 12 мес (MD в основной группе на 0,38 dB (20,6%), и в группе сравнения на 1,64 dB (82,8%)) по сравнению с ЛКСР (MD в основной группе на 1,0 dB(51%) и сравнения на 1,93dB(97%)) и минимизирует формирование локальных дефектов (PSD после СПИЛКС основная на 0,6 dB (33,8%) , сравнения на 1,06 dB (58%) по сравнению с PSD после ЛКСР основная на 1,28 dB (70%), сравнения на 1,98 dB(99%). В 8 глазах беременных пациенток из группы СПИЛКС (5глаз12,5%) и ЛКСР (3глаза 12%) и 9 глаз не беременных в группе СПИЛКС (6 глаз15%) и ЛКСР 3(13%) во время наблюдения возникло увеличение макулярного

объёма, что было связано с прогрессией диабетической ретинопатии. Всем пациенткам была проведена ПРЛКС. 2 женщины в группе СПИЛКС и одна из группы ЛКСР не смогли принять участие в 2-х осмотрах, что послужило поводом исключения из исследования. Ни одна беременная пациентка не выбыла из исследования

3.2.3 Результаты сравнительного анализа клинико-функциональной эффективности препарата пролонгированного действия имплантата Озурдекс и комбинации интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании немедленной (через 2 недели) СПИЛКС у беременных с СД в лечении ДМО

Данный раздел исследования посвящен анализу клинической эффективности препарата пролонгированного действия имплантата Озурдекс у беременных с СД 1 и 2 типов с ДМО, введенного в витреальную полость в сроки не ранее второго триместра беременности по морфологическим, функциональным, микроциркуляторным параметрам зрительной системы. И анализу анатомо-функциональных результатов комбинации интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании с немедленной (через 2 недели) СПИЛКС. Для повышения эффективности результатов лечения у пациенток с наличием высокого диабетического макулярного отека (ДМО), интравитреальных кистозных пространств, интравитреальные гиперрефлективные локусов и отслойки НЭС.

Все беременные получали однократно интравитреальное введение кортикостероида (имплантат дексаметазона, Озурдекс®) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.

В зависимости от вида терапии было выделено две группы:

1. Первая группа основная (17 глаз, 17 беременных) получала ИВВ кортикостероидного препарата (имплантат дексаметазона, Озурдекс®). Беременным проводилось введение одного имплантата
2. Вторая группа сравнения (19 глаз, 19 беременных) также получала ИВВ кортикостероидного препарата (имплантат дексаметазона, Озурдекс®) с

дополнительным проведением немедленной (через 2 недели) субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляцией (577 нм).

Интравитреальные инъекции проводили по стандартной методике в операционной после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5% проксиметакаина (Алкаина®) (Alcon, США) имплантат дексаметазона — 0,7 мг через автоматическую систему доставки в 3-4 мм от лимба в зависимости от ОПЗО глазного яблока. В качестве критериев включения беременных с сахарным диабетом 1 и 2 типов в группу для проведения ИВВ имплантата Озурдекс использовались признаки клинически значимого макулярного отека (КЗМО), а именно утолщение сетчатки в зоне 500 мкм в центре макулы, ЦТС более 600 мкм, макулярный объем более 11 мм³. В качестве критериев исключения в группе СПИЛКС были определены следующие признаки: ишемический макулярный отек по данным ОКТ-А, наличие в анамнезе лазерной фотокоагуляции макулярной области, патология витреоретинального интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Возраст женщин в группе колебался от 20 до 40 лет (в среднем 29,4±6,2 года).

Клинико-демографические характеристики представлены в таблице 20, на рисунке 42. Морфофункциональные показатели группы беременных, получавших имплантат с дексаметазоном, оценивались за 6 посещений.

Комплексное морфофункциональное обследование женщин помимо раз в триместр, дополнительно выполнялось, через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после интравитреального вмешательства. При формировании группы в первую очередь учитывалась мотивация женщин к сохранению зрительных функций, что было необходимо для точного соблюдения диагностических сроков. До включения в исследование не было статистически значимых различий в продолжительности диабета или макулярного отека. Содержание гликированного гемоглобина было сходным в обеих группах (7,0 ± 2,39 vs 7,2 ± 1,96, p = 0,06).

Таблица 20 - Распределение пациенток по сопутствующей зрительной и общей патологии в группах исследования

Воздействие / Параметр	ИВВ Озурдекс (основная)	ИВВ Озурдекс+ СПИЛКС (сравнения)
	Беременные (N17) (n17)	Беременные (N 19) (n19)
Диффузно/кистозный МО исходно	12 (70,5%)	13 (68,5%)
Диффузно/кистозный МО с (ОНС) исходно	5(29,5%)	6 (31,5%)
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	27 [21–35]	29[20–37]
Уровень HbA1C, % на момент ДМО (Ме [Q1; Q3])	7,3 [6,4–8,0]	7,1 [6,5–7,7]
Уровень HbA1C, % 3 триместр (Ме [Q1; Q3])	6,4 [5,7–7,1]	6,7[6,2–8,0]
Уровень HbA1C, % после родов (Ме [Q1; Q3])	7,7 [6,8–8,2]	7,4 [6,6–8,0]
АГ	5(29%)	4(21%)
Длительность СД, годы (Ме [Q1; Q3])	11,5[3,0–20,0]	10,3[2,0–17,0]**
СД 1 тип	14(82%)	11(58%)
СД 2тип	3(18%)	8(42%)
Умеренная НПДР 35-47 уровень по ETDRS	3(18%)	5(26%)
Тяжелая НПДР 53 уровень по ETDRS	6(35%)	7(37%)
ПДР 61-85 уровень по ETDRS	8(47%)	7(37%)
Уровень холестерина /ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	5,4 [5,1–6,3]	5,4 [5,3–6,43]**
ЛПВП/ ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,27 [1,02–1,79]	1,21 [1,0–1,68]**
ЛПНП ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	3,83 [2,60–5,23]	3,71 [2,59–5,17]**
ТГ ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	2,37[1,26–2,8]	2,36[1,26–2,8]**
ВГД исходно	16,7 [15,2–18,9]	16,1 [15,4–17,0]
ВГД через 1 мес	16,2[15,1–18,2]	15,9 [15,0–17,2]
ВГД через 3 мес	17,6 [16,9–18,9]	16,1 [15,5–17,1]
<p>Примечания: приведенные данные приведены в виде медианы (Ме) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; *$p < 0,05$ (данные статистически значимы), ** $p > 0,05$ (данные статистически не значимы) по отношению к показателям групп СПИЛКС и ЛКСР n— количество глаз.</p>		

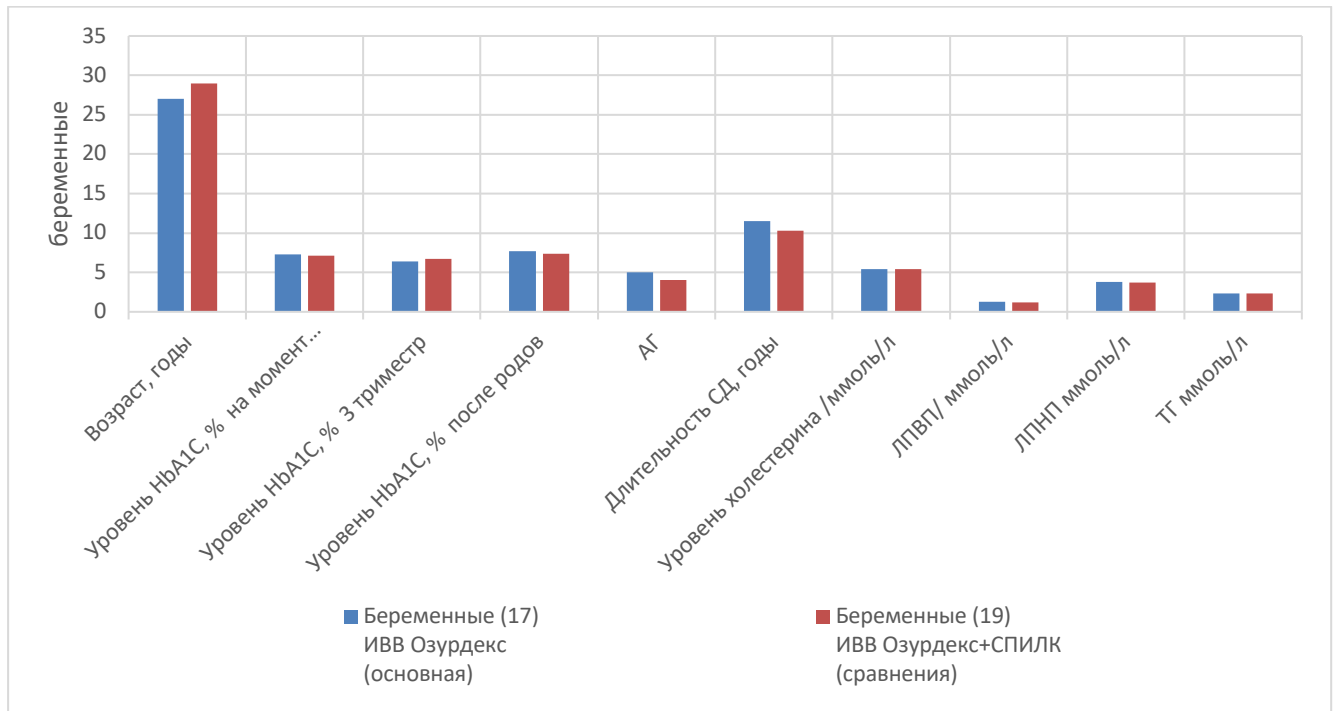


Рисунок 42 - Распределение пациенток по сопутствующей зрительной и общей патологии в группах основной ИВВ Озурдекс и сравнения ИВВ Озурдекс +СПИЛКС

При анализе исходных функционально-анатомических показателей (МКОЗ и ЦТС) статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,06$ и $p = 0,07$, соответственно). Исходная МКОЗ в основной группе составила $0,2 \pm 0,14$, повышение зрительных функций определялось в среднем на 2-3 строки через 4 нед. ($0,54 \pm 0,15$, $p > 0,05$) после ИВВ. В последующем в функциональном результате наблюдалось «плато», которое длилось в плоть до родоразрешения, у 11 беременных 65% (11 глаз). У 6 беременных 35% (6 глаз) диагностировалось к 32 нед. беременности снижение МКОЗ примерно на 1 строчку до исходных показателей со значением МКОЗ $0,34 \pm 0,13$ ($p > 0,01$) (таблица 20, рисунок 43). После родов, на 4-м визите, отмечалось восстановление достигнутого улучшения до ($0,61 \pm 0,21$, $p > 0,05$) с последующей прибавкой к 5-му визиту в среднем одной строчки, т.е. стабильное улучшение поддерживалось на протяжении 9 мес. на фоне проведенной терапии имплантатом дексаметазона. ВГД статистически значимо в группах исследования не изменялось.

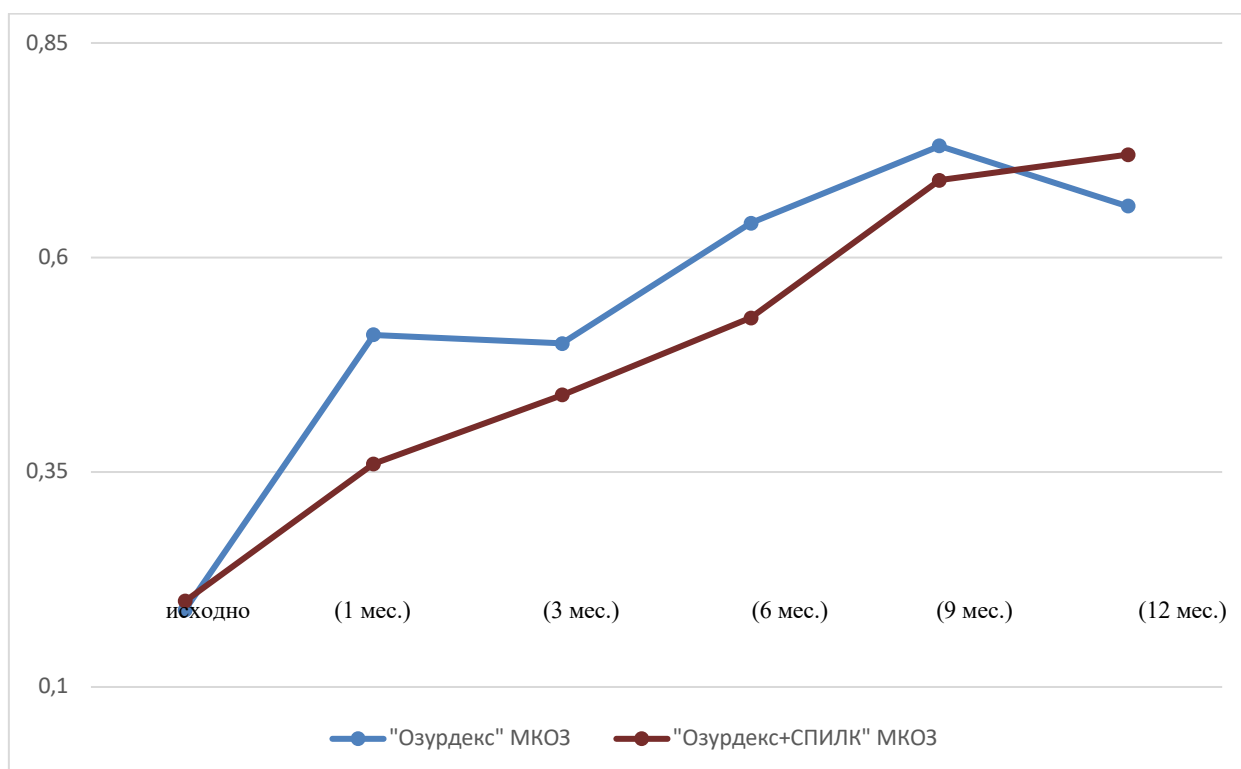


Рисунок 43 - Динамика МКОЗ исследуемых групп: основной ИВВ Озурдек и сравнения ИВВ Озурдек +СПИЛКС

В группе сравнения у беременных, получавших ИВВ Озурдек с последующей СПИЛКС, в конце периода наблюдения определялось статистически значимое увеличение МКОЗ (с $0,2 \pm 0,09$ до $0,7 \pm 0,21$) (в среднем 0,5). Быстрый подъем зрительных функций в первом месяце как в основной группе не регистрировался. Статистически значимое улучшение МКОЗ (до $0,53 \pm 0,25$) было достигнуто на четвертом визите (6 мес), а пиковое увеличение МКОЗ со значением $0,69 \pm 0,23$ зафиксировано через 9 мес., со стабилизацией достигнутого улучшения к окончанию наблюдения, таблица 21.

Финальная МКОЗ основной группы была сопоставима с таковой группы сравнения: ($0,66 \pm 0,18$; $0,72 \pm 0,2$) соответственно. Однако, учитывая различия в межквартильном размахе, можно сделать вывод, что стабилизация МКОЗ более предсказуема при использовании ИВВ Озурдек с последующим применением СПИЛКС. В основной группе через 4 недели отмечено статистически значимое улучшение ЦТС с уменьшением толщины центральной зоны сетчатки почти на 147 мкм., после ИВВ (от $671,36 \pm 100,9$ мкм при первом посещении до финальных $320,4$

$\pm 36,9$ мкм, $p < 0,05$), через 3 мес темп уменьшения ЦТС несколько снизился по сравнению с предыдущим визитом и составил 123 мкм ($401,34 \pm 72,9$ мкм). В дальнейшем ЦТС характеризовалась устойчивым снижением до 321 мкм вплоть до последнего визита.

В группе сравнения наблюдалось снижение ЦТС на фоне применения комбинации ИВВ Озурдекс и СПИЛКС. В среднем – 90,14 мкм ко 2-му, – 130,56 мкм к 3-му, – 83,81 мкм к 4-му, – 30,53 мкм к 5-му посещению (таблица 21, рисунок 44). Таким образом, максимальный ответ ткани определялся через 3 месяца. Финальная ЦТС уменьшилось в среднем на 52,7% по сравнению от исходной.

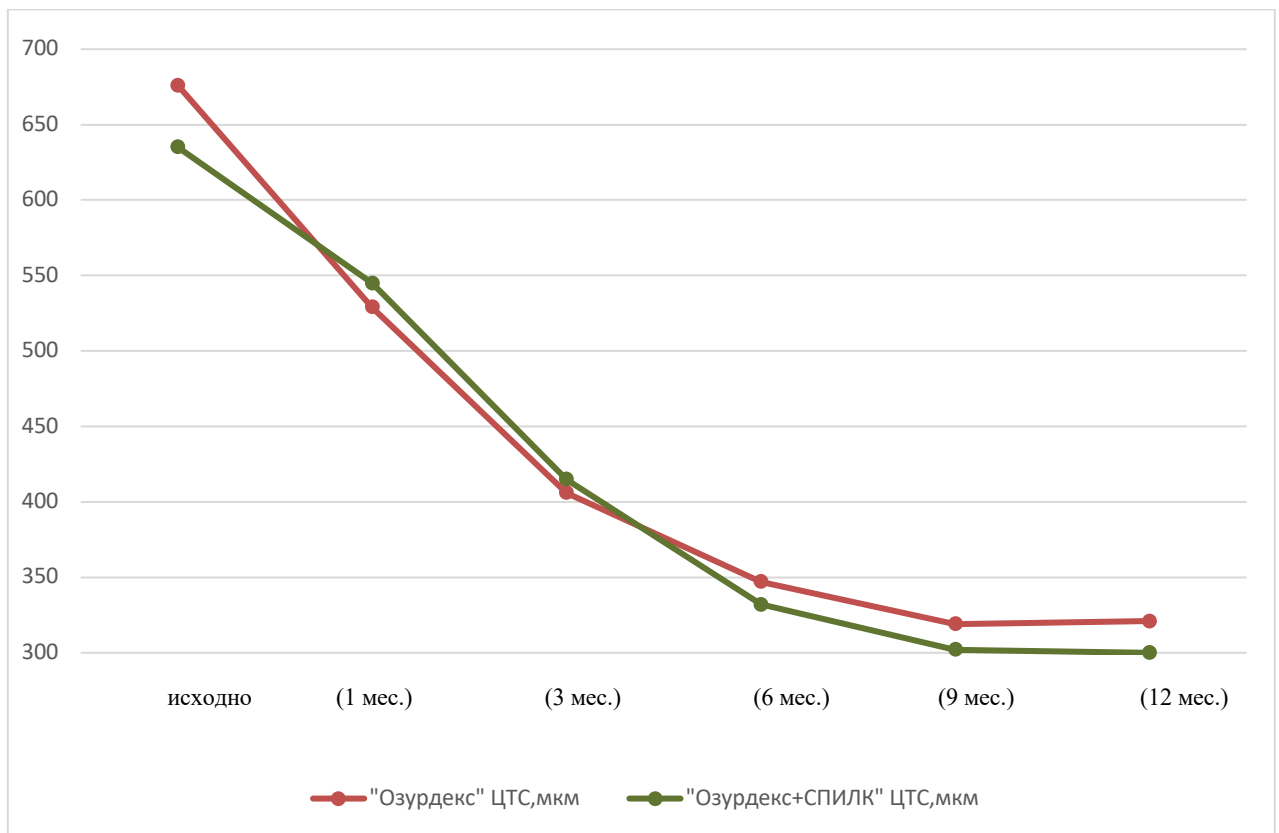


Рисунок 44 - Динамика ЦТС исследуемых групп основной ИВВ Озурдекс и сравнения ИВВ Озурдекс +СПИЛКС

Таблица 21 - Сравнительный анализ функциональных морфологических и гемодинамических показателей основной группы и сравнения в течение периода наблюдения

Показатель	1-й визит (0 нед.)		2-й визит (чезез 1 мес.)		3-й визит (3 мес.)		4-й визит (6 мес.)		5-й визит (9мес.)		6-й визит (12мес.)	
	Основная n-17	Сравне- ния n-19	Основная n-17	Сравне- ния n-19	Основная n-17	Сравне- ния n-19	Основная n-17	Сравне- ния n-19	Основная n-17	Сравне- ния n-19	Основная n-17	Сравне- ния n-19
Группа /Кол-во глаз (n)	Me /Q1 – Q3											
МКОЗ	0,19 [0,09– 0,28]	0,2 [0,18– 0,21]	0,51 [0,42– 0,58]	0,36 [0,29– 0,46]	0,50 [0,41– 0,61]	0,44 [0,31– 0,53]	0,64 [0,54– 0,72]	0,53 [0,51– 0,63]	0,73 [0,63– 0,77]	0,69 [0,63– 0,77]	0,66 * [0,52– 0,68]	0,72* [0,69– 0,78]
ЦТС, мкм	676 [579– 789]	635 [557– 711]	529 [477– 601]	545 [497– 589]	406 [361– 459]	415 [377– 451]	347 [324– 369]	332 [327– 351]	319 [308– 349]	302 [300– 331]	321* [299– 345]	300* [295– 311]
МО, mm ³	12,7 [11,4– 13,9]	13,1 [12,4– 13,8]	12,3 [11,1– 13,4]	12,65 [11,9– 13,3]	11,37 [11,1– 11,7]	11,5 [10,8– 12,2]	10,87 [10,10– 11,7]	10,79 [10,4– 11,2]	10,75 [10,2– 11,3]	10,52 [10,2– 10,7]	10,57* [9,9– 10,7]	10,49* [10,1– 10,6]
Area FAZ, mm ²	0,379 [0,355- 0,388]	0,368 [0,351- 0,397]	0,360** [0,339- 0,380]	0,362 ** [0,346- 0,382]	0,357** [0,336- 0,369]	0,352 ** [0,334- 0,380]	0,349 ** [0,328- 0,370]	0,350 ** [0,326- 0,385]	0,358* [0,300- 0,340]	0,343** [0,326- 0,385]	0,347 * [0,332- 0,371]	0,336 * [0,299- 0,359]
Circularity FAZ	0,502 [0,471- 0,522]	0,489 [0,470- 0,527]	0,521 * [0,481- 0,528]	0,515 * [0,493- 0,537]	0,550** [0,540- 0,579]	0,539** [0,510- 0,578]	0,561 ** [0,531- 0,612]	0,579** [0,520- 0,637]	0,563* [0,553- 0,607]	0,582* [0,569- 0,590]	0,564 * [0,563- 0,615]	0,580* [0,559- 0,599]

Perimeter mm	2,989 [2,781- 3,183]	2,997 [2,780- 3,192]	2,951** [2,762- 3,150]	2,921** [2,871- 2,998]	2,957** [2,868- 3,050]	2,944** [2,884- 2,975]	2,829* [2,722- 2,932]	2,844 * [2,847- 2,959]	2,853* [2,742- 2,974]	2,836* [2,795- 2,878]	2,851* [2,782- 2,932]	2,781 * [2,685- 2,858]
Плотность сосудов % <i>Fovea</i>	13,34 [12,39- 14,30]	13,47 [12,49- 14,55]	14,22** [13,42- 14,89]	14,66 ** [13,61- 15,74]	14,77** [13,70- 15,82]	14,86 ** [13,68- 15,88]	15,09 [14,21- 16,02]	15,42 * [13,37- 17,48]	15,11* [14,24- 16,07]	15,45 * [13,41- 17,41]	15,13* [14,11- 16,23]	15,44 * [13,49- 17,32]

Примечания: приведенные данные приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3];

* $p < 0,05$ (данные статистически значимы), ** $p > 0,05$ (данные статистически не значимы) по отношению к показателям групп ИВВ Озурдекс и ИВВ Озурдекс+СПИЛКС. n— количество глаз.

В целом динамика ЦТС в группе сравнения по интенсивности и амплитуде ответа была численно более выраженной с 4-го визита по сравнению с пациентками основной группы, получавшими монотерапию имплантата дексаметазона, и статистически значимой на каждом визите по сравнению с базисными данными. На 6-м визите ЦТС обладала устойчивым снижением до 300 мкм. При анализе макулярного объема рисунок 47 в обеих группах полученные данные первого и шестого визитов оказались статистически значимы и финальные значения МО составили в основной группе $10,57 \pm 0,87$, сравнения $10,49 \pm 0,72$. В подавляющем большинстве случаев исходно определялся диффузно/кистозный МО (в основной группе в 70,5%, в группе сравнения-68,5% случаев) диффузно/кистозный МО с (ОНС) определялись в 29,5% и 31,5% глаз соответственно. Через 3мес.ОНС разрешилась не у всех пациенток. В основной группе в 5 глазах, группе сравнения в 3глазах (8/11 глаз, 73%); к 6 мес. отсутствовала в глазах обеих групп. К 9 мес. последовал рецидив ОНС в двух глазах у пациенток основной группы, что потребовало дополнительного лечения.

На втором визите через 1 мес. area FAZ, mm^2 уменьшилась в среднем на 0,019 mm^2 (5%) в основной группе и на 0,006 mm^2 (1,6%) в группе сравнения. В последующем наблюдалось численная редукция площади ФАЗ на каждом визите по сравнению с предыдущим — приблизительно на 0,01 mm^2 . В частности, area FAZ через 3 мес. уменьшилась на 0,022 mm^2 в основной группе и на 0,016 mm^2 сравнения, после родов показатели сравнялись и на 6 визите разница составила 0,032 mm^2 (8,4%) в основной группе и 0,032 mm^2 (8,7%) сравнения, рисунок 45. Индекс circularity FAZ через 1 мес увеличился на 0,019 (3,8%) в основной группе, на 0,026 (5,3%) в группе сравнения. Максимальный прирост показателя в группе сравнения зафиксировали на 4-м визите который стабильно держался до конца периода наблюдения 0,091 (18,6%), к концу исследования — на 0,062 (12,3%) по сравнению с исходным, увеличился в основной группе. Также регистрировалось численное уменьшение perimeter FAZ рисунок 46 с той же закономерностью прогрессивного снижения с максимальным ответом к 4-му визиту в основной

группе (снижение показателя на $0,168 \pm 0,34 \text{ mm}$ (5,3%), к концу исследования на $0,136 \pm 0,21 \text{ mm}$ (4,5%) по сравнению с исходным.

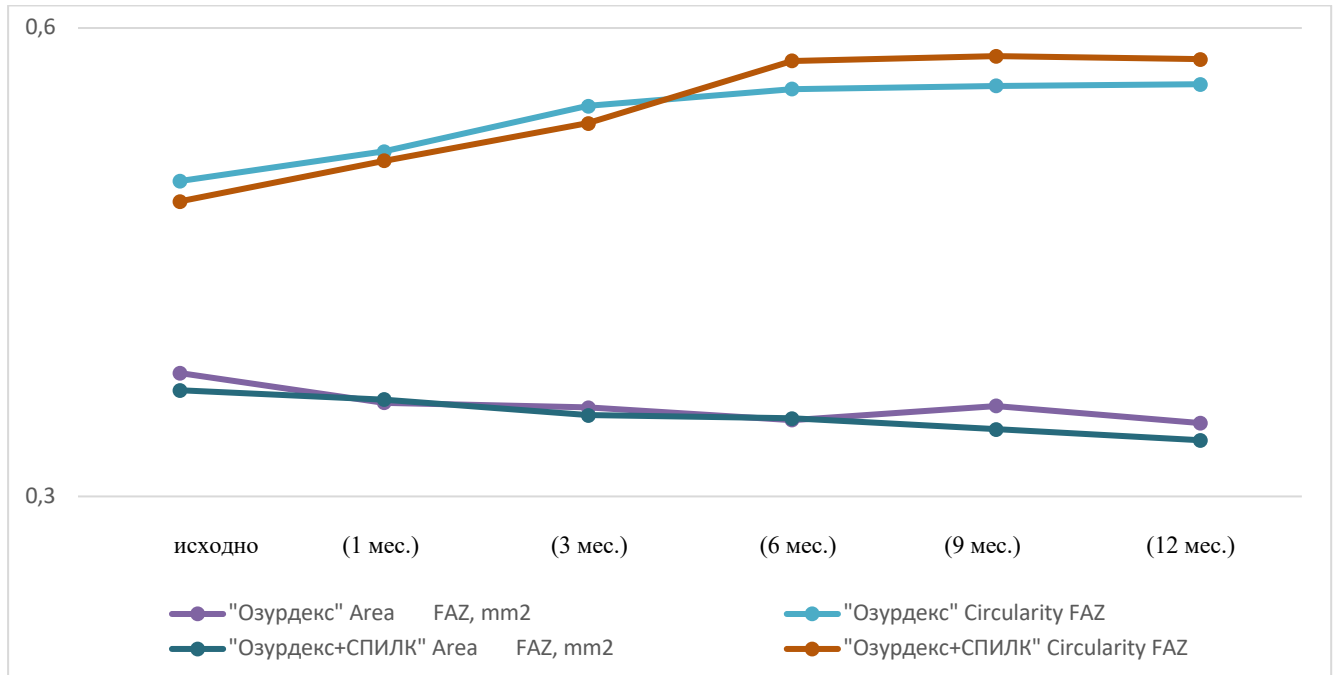


Рисунок 45 - Динамика индекса circularity FAZ и area FAZ исследуемых групп основной ИВВ Озурдек и сравнения ИВВ Озурдек +СПИЛКС

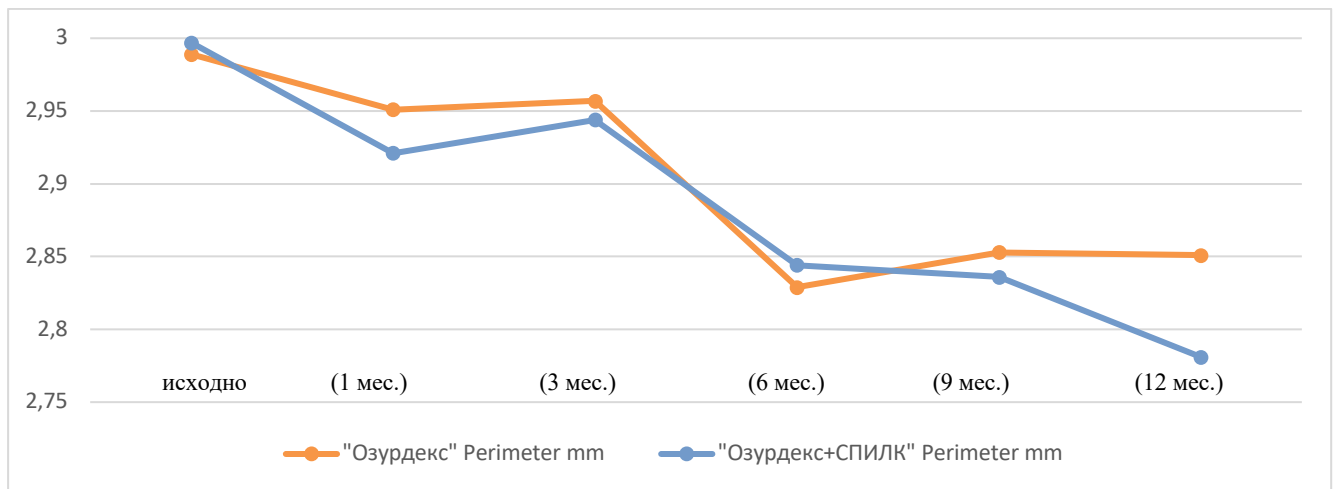


Рисунок 46 - Динамика perimeter FAZ исследуемых групп основной ИВВ Озурдек и сравнения ИВВ Озурдек +СПИЛКС

В группе сравнения со второго визита прослеживалась статистически значимое уменьшение показателя, в целом более выраженное по сравнению с основной группой где не проводили СПИЛКС, в то же время снижение в аналогичные временные точки составило $0,153 \pm 0,26 \text{ mm}$ (5,1%) и $0,216 \pm 0,18 \text{ mm}$ (7,2%) соответственно. Плотность сосудов в ПСС в *fovea* (рисунок 47)

характеризовалась статистически значимым изменением показателя уже через 1 мес. и ее динамика составила 0,88 (6,5%) в основной группе, что ниже по сравнению с динамикой плотности сосудов в группе сравнения 1,3(9,6%). Описанная тенденция к менее выраженным изменениям в основной группе сохранялась в течение всего периода наблюдения, +1,79 (13,4%) на 6-м визите, по сравнению со значениями прироста +2,0 (14,8%) на 6-м визите в группе сравнения с дополнительным применением СПИЛКС.

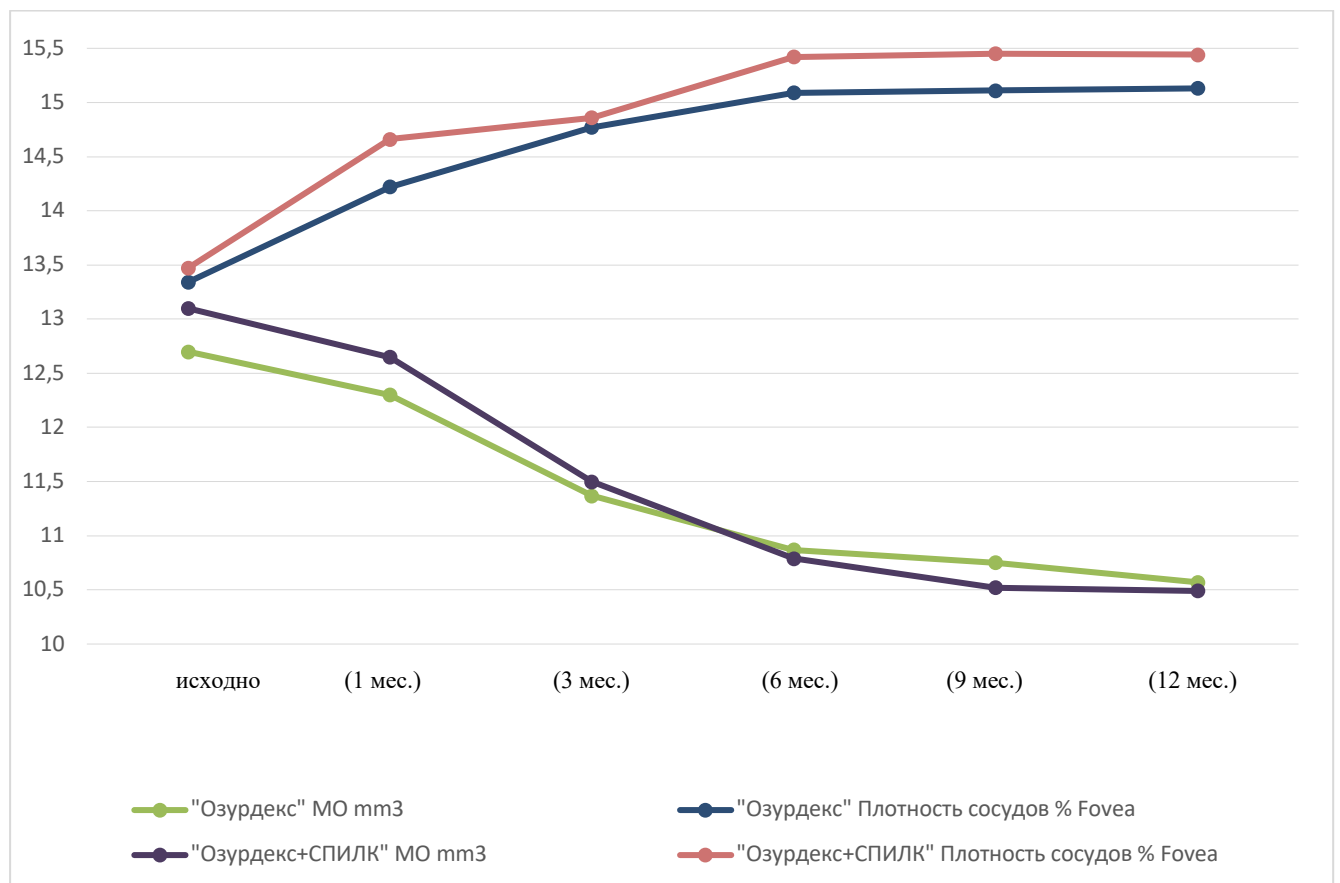


Рисунок 47 - Динамика плотности сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в *fovea* и макулярного объема исследуемых групп основной ИВВ Озурдекс и сравнения ИВВ Озурдекс +СПИЛКС

В целом количественное уменьшение area FAZ в обеих группах было сопоставимо. Показатели индекса circularity FAZ, perimeter FAZ, плотности сосудов в ПСС в *fovea* были более выражены к концу исследования в группе сравнения относительно женщин основной группы.

3.2.4 Результаты сравнительной оценки модифицированной YAG-лазерной гиалодотомии и витреодисперсии гемофтальма и традиционно проведенной YAG-лазерной гиалодотомии у беременных с СД

Целью данного этапа исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения YAG-лазерной хирургии при преретинальных (субгиалOIDных) кровоизлияниях и последующем гемофтальме в период беременности и после родов, а также поиска возможной альтернативы микроинвазивной витрэктомии [27] и консервативного медикаментозного лечения [25] применение которых, ограничено или невозможно при беременности.

В единичных и противоречивых сообщениях о YAG лазерных витреальных вмешательствах на фоне диабетической ретинопатии отмечается высокий риск развития рецидивирующего гемофтальма [9] подчеркивая, при этом, что наличие крови в ретрогиалOIDном пространстве, приводит к токсическому повреждению нейросенсорных клеток сетчатки продуктами распада гемоглобина с одновременным формированием эпиретинального фиброза [11, 36] Отсутствие в литературе описания исследований по изучению эффективности и безопасности лазерных вмешательств в витреальном пространстве у беременных с СД определяет необходимость и актуальность дальнейшего изучения этих вопросов.

Для достижения поставленной цели по результатам комплексного офтальмологического обследования, проводилось сравнение оптического и функционального эффекта, традиционно проведенной транспупиллярной неинвазивной YAG-лазерной гиалодотомии (группа сравнения) и YAG-лазерной гиалодотомии в квазинепрерывном режиме пакетными (залповыми) импульсами в комбинации с витреодисперсией образовавшегося гемофтальма (основная группа).

Процесс разрушения тканей YAG лазером происходит за счет сочетания нескольких реперных точек, высокой энергии импульса в фокусе лазерного луча и ультрафокусировки мощности лазерного излучения, достаточной для оптического

пробоя ткани. Это явление проявляется в виде плазменного сгустка, вызванного отщеплением электронов от атомов. Гидроакустические ударные волны, образующиеся на границах зоны плазмы, разрушают окружающие ткани [16]. Однако, несмотря на меньшую инвазивность лазерного вмешательства по сравнению с хирургическим вмешательством, оно не лишено множества побочных эффектов, связанных с распространением механической энергии за пределы предполагаемой зоны воздействия [9].

В основную группу было отобрано 19 (19 глаз) беременных с СД 1 типа 17 женщин (17 глаз) и СД 2 типа 2 женщин (2 глаза). Возраст женщин группы сравнения составил от 20 до 37 лет (в среднем $27,4 \pm 5,2$ лет). В группу сравнения отобрано 20 беременных женщин (20 глаз) с СД 1 типа 18 пациенток (18 глаз) и СД 2 типа 2 женщины (2 глаза) с пролиферативной диабетической ретинопатией и преретинальным кровоизлиянием, сопоставимого возраста. Преретинальное кровоизлияние в основной и группе контроля располагалось субфовеолярно или юкстафовеолярно, достигало размеров от 1,5 до 6^D ДЗН. Все пациентки были факичными, в 8 (42%) глазах основной группы и в 10 (50%) глазах группы сравнения до лечения определялись субкортикальные помутнения хрусталика, которые не влияли на остроту зрения. Всем женщинам основной и группы сравнения до гиалотомии была проведена пороговая ПРЛКС в несколько этапов на установке с технологией паттернов «PASCAL» (длина волны лазерного излучения 577 нм). После пигментации лазерных аппликаторов, для минимизации токсического поражения нейроэпителия сетчатки [9], выполнялись последующие лазерные воздействия. На основании офтальмологической картины глазного дна и ОКТ-сканограмм [19] оценивали формирование эпиретинальной мембраны базируясь на усовершенствованной классификации по Gass для режима En-Face: «0» – целлофановый рефлекс визуализировали как полосу гиперрефлексивности интимно прилежащую к внутренней поверхности сетчатки, или формирование отдельных точечных спаек эпиретинальной мембраны с поверхностью сетчатки. «1» – деформация внутренней поверхности сетчатки, определялась наличием

ретиальной складчатости, увеличением толщины сетчатки и исчезновением фовеального контура с развитием диффузного уменьшения рефлективности ее слоёв, с возможным отеком. Дополнительно оценивалась линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (ЛСНВФР). «2» – непрозрачная пленка на поверхности сетчатки с генерацией тангенциальных тракций, наличие которых определяет формирование кист в наружном ядерном слое, что определяет микроструктурные изменения фоторецепторов с последующей деформацией всех слоев сетчатки. Сроки динамического наблюдения определили так называемую протяжённость наблюдения (II- III триместр беременности- спустя 6-8 мес после родов) составившую в среднем 1 год.

В процессе выполнения лазерных операций ятрогенных повреждений роговицы, радужки, хрусталика цилиарного тела, сетчатки - не наблюдалось. Все лазерные операции выполнялись с использованием контактных линз под местной инстилляционной анестезией раствором «Инокаин». Эмерсионной средой для контактной линзы служил препарат «Корнерегель» (дексапантенол 5,0%). Использовался импульсный дисрапционный лазер Nd: YAG с длиной волны 1064 нм, (VISULAS YAG III ZEISS, Германия) с энергией импульса 0,2—10 мДж, длительностью импульса 4 нс., излучение фокусировалось на задней гиалоидной мембране (ЗГМ) в нижней части кровоизлияния при помощи контактной оптической линзы. Благодаря супергауссовскому профилю пучка отверстие в задней гиалоидной мембране формировалось с меньшей мощностью лазера. При этом воздействие в основной группе осуществляли одно-трёхимпульсными пакетами, подающимися в квазинепрерывном режиме с энергией в импульсе 0,8-1 мДж, количеством импульсов 3-6 с общим количеством энергии 2,4-3,0 мДж. В группе сравнения манипуляцию проводили стандартно: единичными импульсами с энергией в импульсе 2-6 мДж, количеством импульсов 1-6 общей энергией 2-36 мДж.

Ранний послеоперационный период после YAG-лазерной гиалоидотомии и витреодисперсии гемофтальма в основной группе и в группе сравнения протекал

относительно ареактивно. Конъюнктивальная инъекция возникла в 100% на всех глазах, которая исчезала через 1-3 часа после операции и считалось реакцией на механическое воздействие контактной операционной линзы. Характерных признаков послеоперационного иридоциклита после лазерных вмешательств не наблюдалось. При транзиторной офтальмогипертензии после лазерных вмешательств в качестве гипотензивных препаратов: во втором триместре использовался бримонидин 1 капля -2 раза в день, в третьем -ингибиторы карбоангидразы 1 капля-2 раза в день, инстилляции осуществляли с назолакримальной компрессией или закрытием век на 5 минут, что снижало системную абсорбцию препарата более чем на 60% [41] данные представлены в таблице 23, рисунок 48.

У всех пациенток по результатам клинико-функциональных методов исследования до вмешательства отсутствовали признаки оптической глаукомной нейропатии, в макулярной области определялись единичные твердые экссудаты, интравитреальные кровоизлияния - перистые или по типу «точка-пятно», сосудистая ретинальная пролиферация частично регрессировала после ПРЛКС и занимала 1-2^DДЗН и была прикрыта или располагалась в край с преретинальным кровоизлиянием, мягкие экссудаты располагались в парафовеолярной области в 9 (23%) глазах (5глаз в основной, 4 глаза в группе сравнения).

После гиалоидотомии на следующий день в основной группе и сравнения проводили клиническое обследование и определение локализации крови по данным УЗИ. Использовали классификацию гемофтальма В. В. Волкова с соавт. (1990г.) таблица 30, определяли объем излившейся крови (частичный, субтотальный, тотальный); локализацию относительно отделов глаза (передний, средний, задний, смешанный); локализацию относительно стенок глаза (центральный, пристеночный, пристеночно-центральный); по стадии трансформации кровяного сгустка все пациентки были отнесены к I ст.

Пациенткам основной группы на фоне максимального мидриаза, под местной анестезией в конъюнктивальную полость помещали трехзеркальную линзу

Гольдмана. Осторожно вращая линзу, исследовали периферические зоны сетчатки свободные от сгустков крови. YAG -лазерная дисперсия гемофтальма проводилась одномоментно, не разрушая волокна стекловидного тела, но вызывая движение крови и структур стекловидного тела ударными или гидродинамическими волнами в режиме от 1 до 13 трехимпульсных пакетов с энергией импульса 0,5-3,0 мДж, общей энергией 1,5-117 мДж в течении 1-3 сеансов.

Воздействие начинали там, где сгустки скапливались максимально, прицельные лучи сводились на конгломератах крови для более эффективного воздействия, перемещая их вверх и вглубь, поскольку при гемофтальме задействованы, лимфодренажные пути заднего отрезка глаза. Удары наносили, двигаясь по часовой стрелке. Механический результат достигался за счет действия YAG-лазера, который ударной волной сотрясает и частично дробит первичные сгустки (с минимальным нарушением целостности волокон стекловидного тела), создавая ионизацию, способствующую активному лизису, тем самым ускоряя фибринолиз за счет фрагментации, перемещения и резорбции свежего гемофтальма, а также усиления окислительно-восстановительного процесса [78]. Эффект лазерной дисперсии, основан на деструкции и дезинтеграции плавающих сгустков крови, в том числе являясь профилактикой швартообразования [190,248]. Организовавшиеся кровоизлияния в витреальной полости могут иметь различную форму, размеры, консистенцию, подвижность, быть одиночными и множественными, формироваться в виде точек, взвеси, нитей, тяжей, локализоваться в разных отделах, перемещаться или фиксироваться к сетчатке. Сеансы дисрапционной дисперсии фрагментов гемофтальма повторялись каждые 3–7 дней, пока пациентки не начинали отчетливо видеть предметы, различать цвета и легко передвигаться в пространстве. К этому времени начинали просматриваться детали глазного дна в центральном отделе.

Для оценки безопасности и определения возможного формирования паталогических изменений индуцированных лазерной энергией проведена ОКТ с детализацией количественных и качественных параметров макулярной области

сетчатки, слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), и комплекса ганглиозных клеток. Определение дефектов и потерь осуществлялось с помощью пороговой статической автоматической периметрии тест 24-2 SITA-Standard. Офтальмологическое обследование всех пациенток проводили до лазерного воздействия и через час, 1-е, 7-е сутки, 1-ый, 6-ой и 8-месяц после операции. Учитывая возникающие технические трудности проведения ОКТ и автоматической периметрии после гиалюидотомии и витреодисперсии: снижение прозрачности оптических сред, увеличения числа различных артефактов, приводящих к ошибочной интерпретации результатов, ОКТ проводили до лазерного воздействия и через 2 недели, 1-ый, 6-ой и 8-месяц после операции.

YAG-лазерная гиалюидотомия у всех женщин прошла без осложнений со значительным улучшением зрительных функций в первые сутки после операции. При анализе функциональных показателей в группах исследования (таблицы 23, 25, рисунки 49,50,51,52) наиболее низкие исходные данные МКОЗ отмечены у пациенток группы сравнения - $0,01 \pm 0,13$ по сравнению с основной группой - $0,02 \pm 0,11$, однако данные были статистически не значимы ($p < 0,06$). В последующем периоде наблюдения показатель МКОЗ значительно улучшился и составил: в основной группе $0,86 \pm 0,014$, а в группе сравнения $0,68 \pm 0,023$. Через час после проведения лазерной гиалюидотомии/витреодисперсии отмечалось статистически значимое повышение уровня ВГД в 43-56% ($p < 0,05$) с последующим его снижением к 7-м суткам до минимальных значений, однако показатели не достигали исходных значений оставаясь на 1,8-12,2% больше. таблица 22, рисунок 48. Через 6-8 мес, после YAG – лазерных вмешательств в основной группе показатели ВГД сравнялись с исходными, в группе сравнения оставались выше на 16% ($p < 0,05$). Исходный уровень ВГД был статистически значимо выше у пациенток основной группы ($18,08 \pm 2,1$ мм рт.ст.), в группе сравнения показатели составили ($17,62 \pm 1,52$ мм рт.ст.), что статистически значимо на 2,54% меньше значений основной группы. Через 1 час после проведения гиалюидотомии отмечалось повышение уровня ВГД. В основной группе подъем

составил 7,85 мм рт.ст.(+43,4%), в группе сравнения 9,12 мм рт.ст. (+51,7%), с последующим постепенным снижением и нормализацией к 7-м суткам. Однако показатели статистически значимо ($p<0,005$) были выше исходных в основной группе, что составило +1,83 мм рт.ст. (+10,1%), и ниже исходных значений в группе сравнения – 1,39 мм рт.ст. (-7,8%).

Таблица 22 - Колебания ВГД у женщин после YAG – лазерных вмешательств

Параметр	Основная			Сравнения			P
	19 /19	абс.	%	20/20	абс.	%	
Пациенток/глаз (N/n)	19 /19						
ВГД, мм рт.ст. исходное	18,08±2,1			17,62±1,52			0,005
ВГД, мм рт.ст. через час после ГТ	25,93±2,49	+7,85	43,4	26,74±3,06	+9,12	51,7	0,05
ВГД, мм рт.ст. через сутки после ГТ	20,19±2,28	+2,11	11,6	18,93±2,94	+1,31	7,4	0,005
ВГД, мм рт.ст. перед 1 этапом фрагментации гемофтальма	19,91±1,49	+1,83	10,1	16,23±1,04	-1,39	7,8	0,001
ВГД, мм рт.ст. через час после 1 этапа фрагментации гемофтальма	26,63±3,76	+8,55	47,2	0	0	0	
ВГД, мм рт.ст. через сутки после 1 этапа фрагментации гемофтальма	21,46±1,48	+3,38	18,7	0	0	0	
ВГД, мм рт.ст. перед 2 этапом фрагментации гемофтальма	20,43±2,88	+2,35	12,9	0	0	0	
ВГД, мм рт.ст. через час после 2 этапа фрагментации гемофтальма	24,92±2,46	+6,84	37,8	0	0	0	
ВГД, мм рт.ст. через сутки после 2 этапа фрагментации гемофтальма	19,28±2,21	+1,2	6,6	17,94±2,66	0+0,3 2	1,8	0,005
ВГД, мм рт.ст. через 1-2 мес после YAG – лазерных вмешательств	21,19±1,23	+3,11	17,2	20,39±2,22	+2,77	15,7	0,05
ВГД, мм рт.ст. через 6-8 мес после YAG – лазерных вмешательств /п/р	18,21±1,36	+0,13	0,7	20,45±2,13	+2,83	16	0,04

Регистрация ВГД через 1 час, после проведения 1 этапа фрагментации гемофтальма показала, повышение уровня ВГД в основной группе на +47,2% 26,63±3,76 мм рт.ст. На 7-е сутки ВГД статистически значимо ($p<0,05$) было выше исходных значений и составило +2,35 мм рт. ст. (+12,9%), рисунок 48.

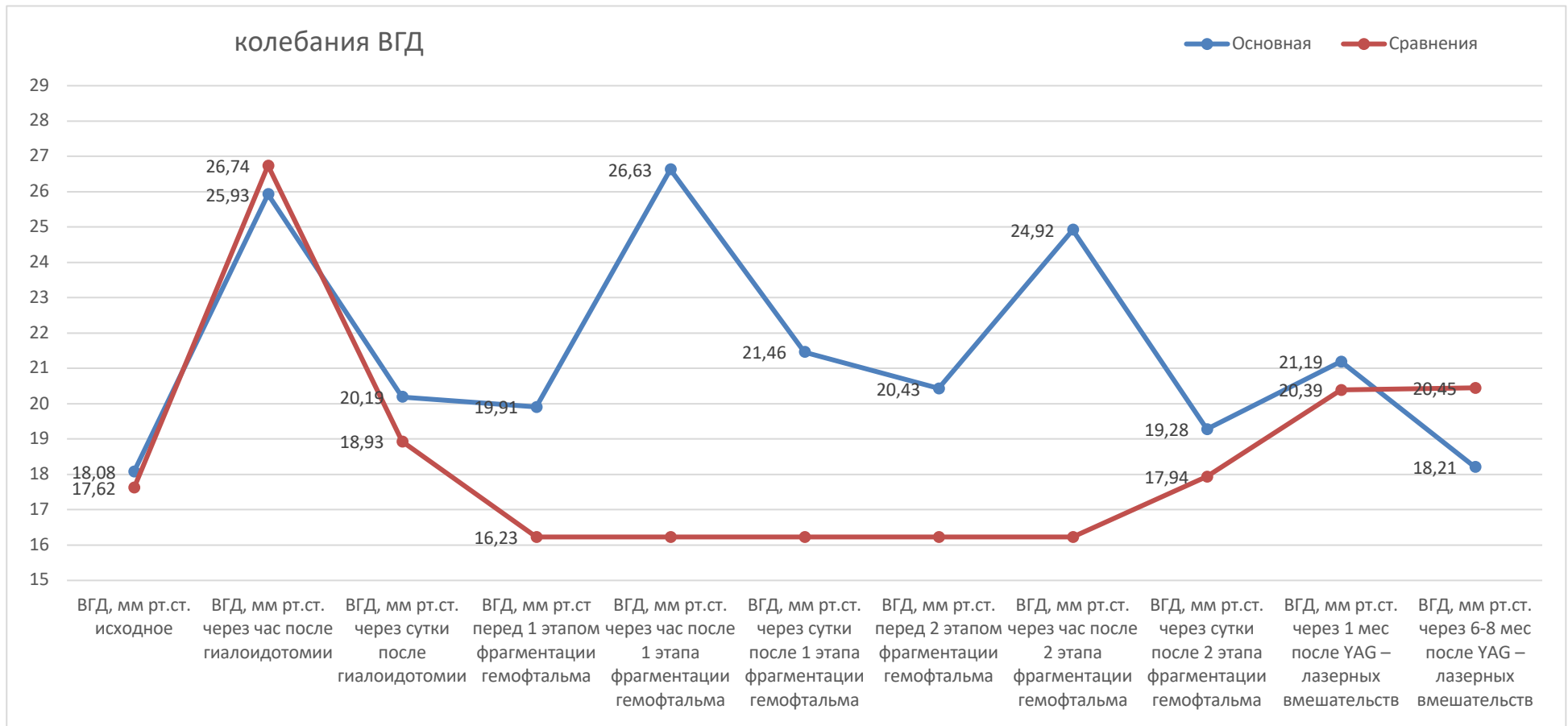


Рисунок 48 - График колебания ВГД женщин в группах исследования после YAG – лазерных вмешательств

После проведения 2 этапа дисперсии гемофтальма показатели ВГД через час достигли $24,92 \pm 2,46$ мм рт.ст. (+37,8%). Однако к 7-м суткам уровень ВГД статистически значимо ($p < 0,005$) достиг исходных значений и составил $+0,88$ мм рт.ст. (+4,8%). На визитах через 1 и 2 мес. после лазерных вмешательств статистических различий в показателях ВГД между группами обнаружено не было (в основной группе $-21,19 \pm 1,23$ мм рт.ст.; в группе сравнения ВГД - $20,39 \pm 2,22$ мм рт.ст.), однако на +17,2% и +15,7% они были выше исходного ВГД соответственно.

Таблица 23-Основные исследуемые показатели в группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа основная N=19 n=19				p	2-я группа сравнения , N=20 n=20				p
	27,4±5,2					30,2±4,3				
Возраст										
Визит	1	2	3	4	p	1	2	3	4	p
	исходно	после всех операций	через 1 мес	через 6-8 мес п/р		исходно	после всех операций	через 1 мес	через 8 мес	
МКОЗ	0,02 ±0,011	0,48 ±0,019	0,81 ±0,02 2	0,86 ±0,014	0,005	0,01 ±0,013	0,35 ±0,08	0,48 ±0,013	0,68 ±0,023	0,002
НbA1c, %	6,98 ±1,76	6,2 ±1,8	5,88 ±1,0	6,56 ±1,2	0,05	8,41 ±1,07	8,58 ±1,0	8,11 ±1,23	8,31 ±0,92	0,04
АД, сист., мм рт. ст.	129,67 ±2,96	126,33 ±10,12	123,3 4 ±4,52	123,68 ±4,87	0,005	128,72 ±16,78	135,16 ±6,11	130,68 ±4,70	129,87 ±6,55	0,05
ВГД, мм рт. ст.	18,08 ±2,1	18,96 ±2,65	21,19 ±1,23	18,21 ±1,36	0,001	17,62 ±1,52	17,94 ±2,66	20,39 ±2,22	20,45 ±2,13	0,005
MD, дБ	-19,88 ±4,53	-4,48 ±1,88	-1,43 ±0,07	-2,24 ±0,59	0,001	-20,82 ±3,95	-4,59 ±1,73	-1,29 ±0,08	-2,68 ±0,57	0,005
PSD, дБ	8,67 ±1,16	2,97 ±2,09	2,22 ±1,2	2,37 ±0,84	0,04	9,21 ±1,18	2,92 ±2,1	2,28 ±1,4	2,69 ±0,99	0,05
VFI, %	63,56 ±7,64	90,76 ±8,99	94,22 ±5,77	93,68 ±6,07	0,05	63,84 ±8,48	91,49 ±8,79	94,17 ±5,70	93,34 ±5,78	0,05

Примечание: приведенные данные (различия показателей внутри каждой группы исходно, после операций, через месяц, через 8 месяцев, а также различия между группами) статистически значимы, $p < 0,05$; n — количество глаз.

Через год наблюдения ВГД в основной группе достигло исходных значений и составило $18,21 \pm 1,36$ мм рт.ст. В группе сравнения фиксировалось повышение ВГД на $+2,83$ мм рт.ст. (16%), что может свидетельствовать о нарушении оттока внутриглазной жидкости. Уровень гликированного

гемоглобина за период исследования значительно изменился только у пациенток основной группы минус 15,7% к третьему триместру беременности и минус 6% после родов. В группе сравнения за год наблюдений показатели составили минус 1,18%.

У пациенток в обеих группах исследования значимой разницы в показателях снижения светочувствительности сетчатки не выявлено (минус $19,88 \pm 4,53$ и минус $20,82 \pm 3,95$ дБ соответственно), что, возможно, связано с одинаково выраженными функциональными и структурными изменениями.

На рисунке 49 и в таблицах 23, 24 представлены результаты изменения индекса среднего отклонения за год наблюдения. После проведенных операций в обеих группах индекс светочувствительности сетчатки (MD) статистически значимо повысился и составил $-4,48 \pm 1,88$ дБ и $-4,59 \pm 1,73$ дБ.

Таблица 24 - Динамика основных показателей у пациенток за один год ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа основная N=19 n=19				2-я группа сравнения, N=20 n=20			
	через 1 мес.		через 6-8 мес.		через 1 мес.		через 6-8 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МКОЗ	+0,79		+0,84		+0,47		+0,67	
НьА1с, %	-1,1	15,7	-0,42	6,0	-0,3	3,56	-0,1	1,18
АД, сист., мм рт. ст.	-6,33	4,88	-5,99	4,61	+1,96	1,5	+1,15	0,89
ВГД, мм рт. ст.	+3,11	17,2	+0,13	0,7	+2,77	15,7	+2,83	16,06
MD, дБ	+18,45	92,8	+17,64	88,73	+19,53	93,7	+18,54	89,04
PSD, дБ	-6,45	74,3	-6,3	72,6	-6,93	75,24	-6,22	70,3
VFI, %	+30,66	48,23	+30,12	47,38	+30,33	47,5	+29,7	46,52

Примечание: приведенные данные (различия показателей внутри каждой группы после всех операций через 1 месяц и через 8 месяцев) статистически значимы, $p < 0,05$; n — количество глаз.

Через 1 месяц показатели составили $-1,43 \pm 0,07$ дБ ($+18,45$ дБ, $+92,8\%$) и $-1,29 \pm 0,08$ дБ ($+19,53$ дБ, $+93,7\%$) соответственно. Динамика MD в следующие 8 мес была менее выражена $-2,24 \pm 0,59$ дБ ($+17,64$ дБ, $+88,73\%$) и $-2,68 \pm 0,57$ дБ ($+18,54$ дБ, $+89,04\%$). Исходное значение индекса поля зрения (VFI) у пациенток основной группы и сравнения аналогично, статистически значимо не отличались $63,56 \pm 7,64\%$; $63,84 \pm 8,48\%$ соответственно. Выраженное

повышение VFI было зарегистрировано после проведения всех операций и составило (основная: $90,76 \pm 8,99\%$; контрольная: $91,49 \pm 8,79\%$); через 1 мес: основная группа - $94,22 \pm 5,77\%$ (+48,23%), сравнения - $94,17 \pm 5,70\%$ (+47,5%); через 8 мес. $93,68 \pm 6,07\%$ (+47,38%) ; $93,34 \pm 5,78\%$ (+46,52%) соответственно от исходного.

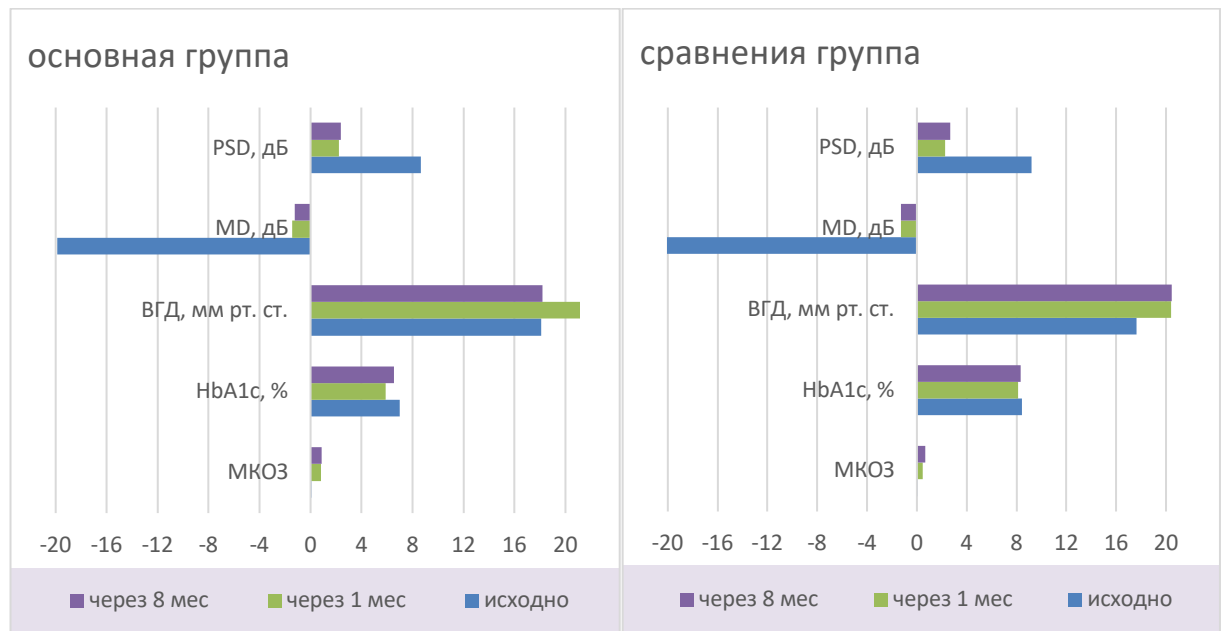


Рисунок 49-Основные средние показатели (MKO3, ВГД, MD, PSD, HbA1c) пациенток в группах исследования ($M \pm m$)

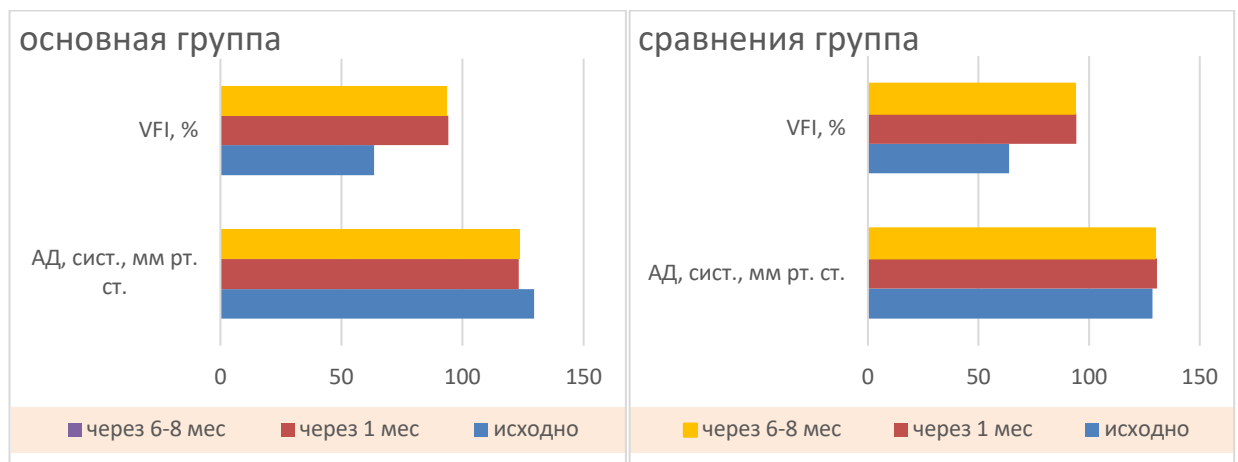


Рисунок 50 - Динамика основных средних показателей (АД сист, VFI) пациенток в группах за период наблюдения ($M \pm m$)

Таким образом за период наблюдения у пациенток основной группы и сравнения, при проведении YAG лазерной гиалотомии и витреодисперсии,

отмечено повышение МКОЗ в 40-60 раз, положительная динамика MD в основной группе (+17,64дБ, +88,73%) и группе сравнения (+18,54дБ, +89,04%) и VFI на +47,38% и +46,52% соответственно от исходного. Однако в группе сравнения отмечено повышение ВГД на +2,83ммрт.ст. (16%) от исходного, что в ряде случаев (2 глаза) потребовало назначение гипотензивной терапии. В ходе исследования мы оценивали общую толщину сетчатки и толщину внутренних слоев сетчатки (CHBC, СГК+, СГК++) между группами таблица 25, рисунок 51. Для анализа использовались результаты определения толщины слоев с помощью томографической программы по полям стандартизированной сетки ETDRS. Толщина сетчатки, по данным ОКТ, статистически значимо уменьшилась после YAG-лазерной гиалотомии и витреодисперсии в фовеа, парафовеальных и перифовеальных секторах.

Представленные сравнительные оценки (таблица 25, рисунок 51) динамики показателей основной группы и сравнения, демонстрируют статистически значимые ($p < 0,05$) и наиболее выраженные снижения параметров каждого сегмента. Исходно пациенты в обеих группах имели одинаковые средние показатели ЦТС в основной группе $758,61 \text{ мкм} \pm 16,20$ мкм, и сравнения $760,63 \text{ мкм} \pm 17,27$ мкм. (рисунок 52 а,б). Обращает на себя внимание, уменьшение центральной толщины сетчатки, достигшее 50% от исходного в обеих группах, а также возникшая тенденция в сторону нормализации ее морфологического профиля после гиалотомии в группе сравнения $370,45 \text{ мкм} \pm 18,31$ мкм и первого этапа ВД в основной группе $369,71 \text{ мкм} \pm 18,21$ мкм. Таким образом, Δ ЦТС составила к концу наблюдения $446,7 \text{ мкм} \pm 19,95$ мкм (58,8 %) и $419,64 \text{ мкм} \pm 28,14$ мкм (55 %) соответственно от исходного.

Статистически значимые различия при сравнении общей толщины сетчатки были зарегистрированы в перифовеа назальный сектор NS6, где толщина сетчатки оказалась минимальной в основной группе $301,67 \text{ мкм} \pm 12,92$ и сравнения $311,64 \text{ мкм} \pm 12,93$ после первого этапа ВД и ГТ сохраняла

те же параметры через год наблюдения $309,47\text{мкм} \pm 14,76$ и $301,44\text{мкм} \pm 14,56$ соответственно.

Парафовеальные сектора верхний, темпоральный и назальный в основной группе и сравнения были значимо больше, чем толщина сетчатки в перифовеальных секторах темпоральный, назальный, нижний верхний.

Показатели толщины сетчатки в перифовеальной зоне после лазерного вмешательства не имели существенных изменений таблица 25, рисунок 51. Однако выявлена сильная корреляция между толщиной сетчатки в фовеа в послеоперационном периоде и величиной суммарных энергетических затрат при ГТ и ВД (рисунок 53) коэффициент корреляции составил ($r = 0,82$; $p < 0,05$)

Анализируя показатели макулярного объема в обеих группах исследования, обращает на себя внимание сопоставимость исходных значений после ГТ $15,15 \text{ мм}^3 \pm 1,12 \text{ мм}^3$ и $14,95 \text{ мм}^3 \pm 1,0 \text{ мм}^3$ и после ВД проведенной в основной группе $10,12 \text{ мм}^3 \pm 1,16 \text{ мм}^3$ и $10,08 \text{ мм}^3 \pm 1,64 \text{ мм}^3$ и отсутствие статистически значимых различий средних значений ($p = 0,14$). Анализ различий между группами до лечения не выявил статистически значимых различий морфометрических показателей макулы в основной группе и группе сравнения ($p > 0,05$).

В ходе наблюдения после ГТ и ВД гемофтальма в обеих группах отмечена эктопия эпицентра отека из зоны перифовеа в парафовеа и фовеа, что ассоциировано с анатомическими особенностями макулярной зоны связанными с отсутствием опорных клеток Мюллера и формированием фовеальной аваскулярной зоны которая увеличивается при развитии диабетической ретинопатии [201,260]. Анализ толщины внутренних слоев сетчатки продемонстрировал существенные, статистически значимые различия в отдельных участках (таблицы 26,27,28).

Таблица 25- Анализ посегментной толщины сетчатки у пациенток до и после YAG-лазерной гиалоидотомии (ГТ) и витреодисперсии (ВД), (M±m)

Показатель		1-я группа основная						P	2-я группа сравнения				P
		ВЗИТ							ВЗИТ				
		1	2	3	4	5	6		1	2	4	4	
		исходно	ГТ	ВД 1эт	ВД 2эт	через 1мес	через 8мес п/р		исходно	ГТ	через 1мес	через 8мес	
<i>Fovea</i>		758,61 ±16,20	369,71 ±18,21	315,76 ±16,22	319,92 ±13,24	307,71 ±18,35	311,91 ±18,15	0,05	760,63 ±17,27	370,45 ±18,31	407,79 ±12,75	340,99 ±16,10	0,05
		абс.	388,9 ±18,15	442,85 ±21,45	438,69 ±41,21	450,9 ±23,43	446,7 ±19,95		абс.	390,18 ±19,17	352,84 ±25,66	419,64 ±28,14	
		%	51,2%	58,3%	57,8%	59,4%	58,8%		%	51,2%	46,3%	55%	
<i>parafovea</i>	Верхний сектор <i>superior</i> SS3	731,39 ±18,15	440,3 ±16,25	355,71 ±12,31	359,2 ±18,72	349,8 ±15,26	350,23 ±15,44	0,005	735,30 ±18,62	442,3 ±16,55	370,83 ±14,35	380,23 ±15,44	0,001
	Нижний сектор <i>inferior</i> IS3	727,56 ±16,94	435,54 ±17,75	359,77 ±13,23	361,45 ±15,22	359,73 ±14,25	360,84 ±15,26	0,005	730,62 ±16,90	438,53 ±14,95	365,73 ±14,95	370,80 ±15,21	0,05
	Темпоральный сектор <i>tempo</i> TS3	710,52 ±13,08	417,56 ±16,54	349,46 ±13,23	369,46 ±18,44	359,76 ±19,27	350,81 ±15,26	0,001	710,52 ± 13,08	417,41 ±16,34	360,77 ±19,33	357,89 ±17,20	0,005
	Назальный сектор <i>nasal</i> NS3	727,06 ±14,79	435,57 ±16,93	353,79 ±17,41	359,88 ±18,61	369,45 ±14,24	360,87 ±15,21	0,05	730,09 ± 14,70	440,53 ±16,45	372,43 ±13,44	354,82±1 4,31	0,005
<i>perifovea</i>	Верхний сектор <i>superior</i> SS6	684,50 ±12,67	396,56 ±13,48	300,31 ±17,25	299,74 ±14,41	299,88 ±17,77	340,83 ±15,22	0,05	680,50 ± 12,27	386,36 ±12,28	299,98 ±13,37	310,83 ±17,42	0,005
	Нижний сектор <i>inferior</i> IS6	674,47 ±12,97	381,61 ±12,91	301,11 ±10,27	296,44 ±14,25	305,89 ±18,59	319,32 ±15,16	0,001	664,46 ± 12,67	380,63 ±11,18	300,19 ±12,19	310,30 ±14,10	0,005
	Темпоральный сектор <i>tempo</i> TS6	668,86 ±14,38	377,46 ±16,14	279,71 ±14,23	289,46 ±13,45	298,98 ±16,26	313,56 ±12,24	0,005	670,70 ± 14,30	379,40 ±14,24	320,98 ±19,36	315,56 ±12,25	0,05
	Назальный сектор <i>nasal</i> NS6	698,75 ±14,77	301,67 ±12,92	299,31 ±14,25	291,56 ±16,26	279,71 ±18,33	309,47 ±14,76	0,05	688,85 ± 14,78	311,64 ±12,93	299,71 ±18,93	301,44 ±14,56	0,001

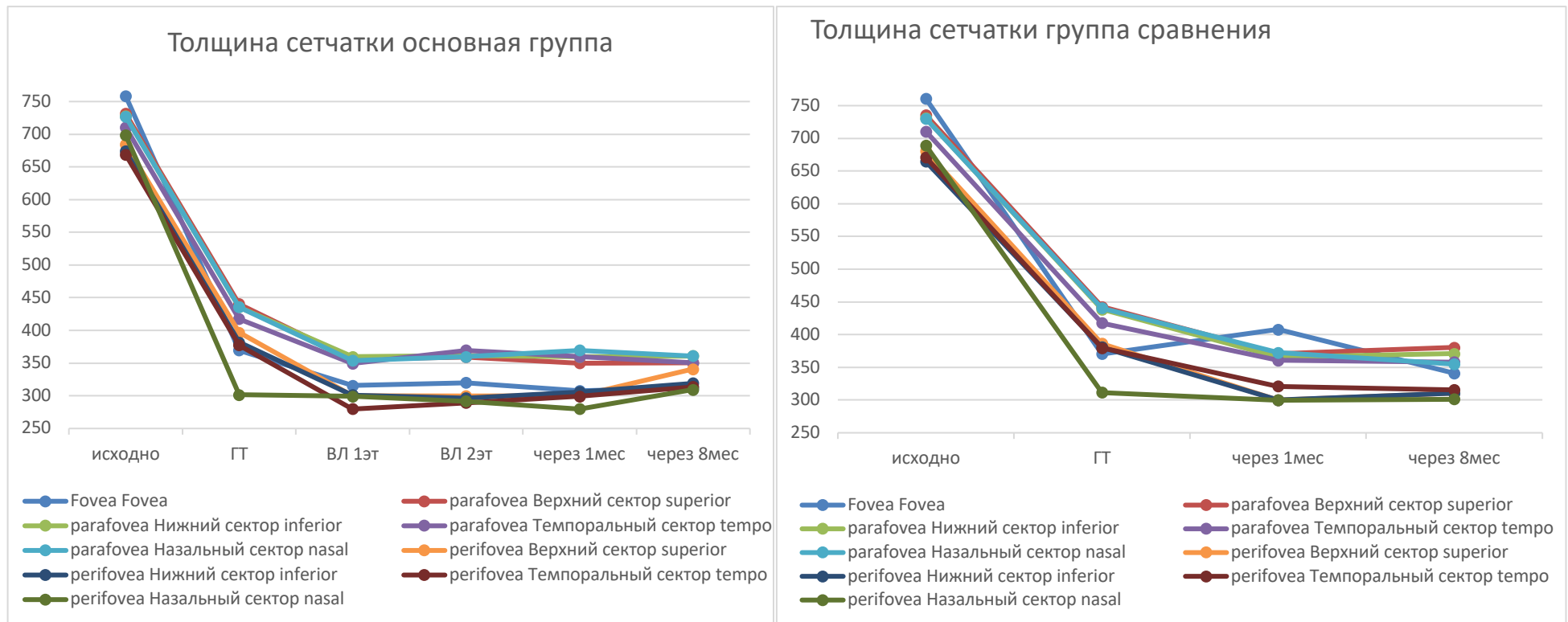


Рисунок 51 - Анализ посегментной толщины сетчатки у пациенток до и после YAG-лазерной гиалюидотомии и витреодисперсии ($M \pm m$)

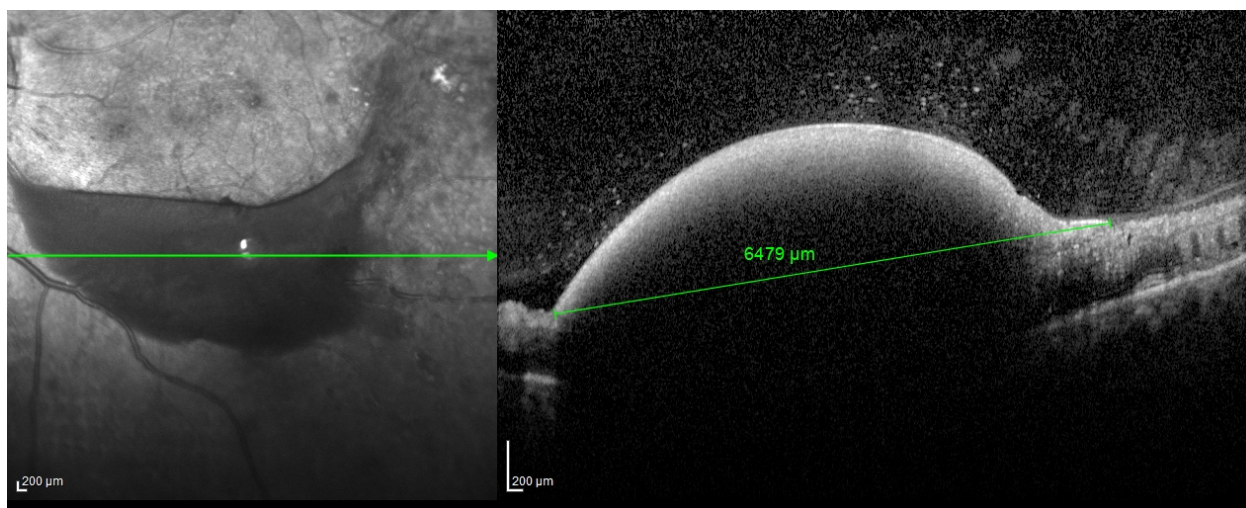


Рисунок 52а - ОКТ-томограмма макулы (ОСТ Spectralis Heidelberg). Ручной режим в проекции фовеа

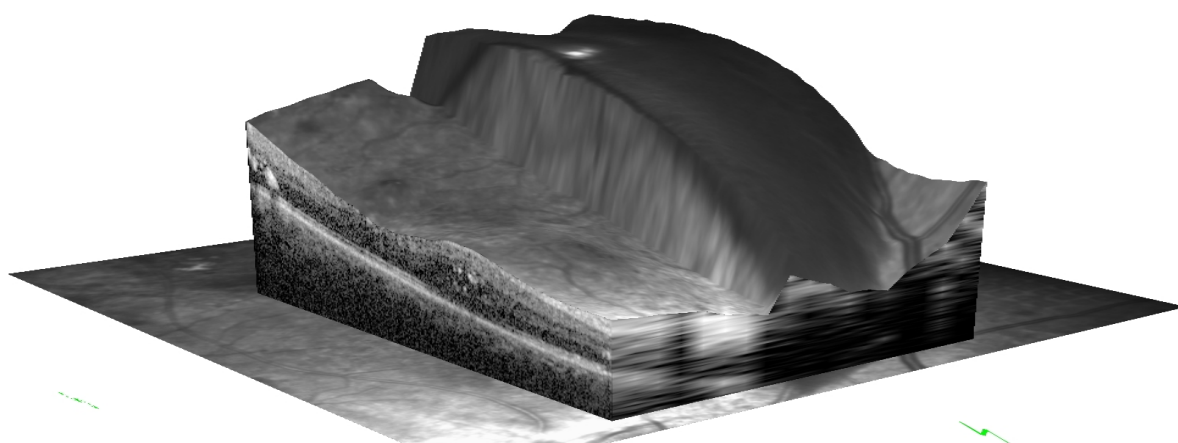


Рисунок 52б - ОКТ-томограмма макулы (ОСТ Spectralis Heidelberg). Ручной режим в проекции фовеа

Показатели толщины СНВС в секторах парафовеа были минимальные в темпоральном *tempo* TS3 основная группа – $20,37 \pm 2,65$ мкм , сравнения- $20,39 \pm 2,64$ мкм ($p = 0,03$); и носовом *nasal* NS3 основная группа – $24,97 \pm 1,37$ мкм, сравнения $25,01 \pm 1,38$ мкм ($p = 0,04$) секторах, по сравнению с верхнем *superior* SS3 основная группа – $29,45 \pm 2,60$ мкм, сравнения $29,43 \pm 2,64$ мкм ($p = 0,029$); и нижнем *inferior* IS3 основная группа – $30,80 \pm 2,49$ мкм, сравнения $30,81 \pm 2,46$ мкм ($p = 0,03$); разница была статистически значима.

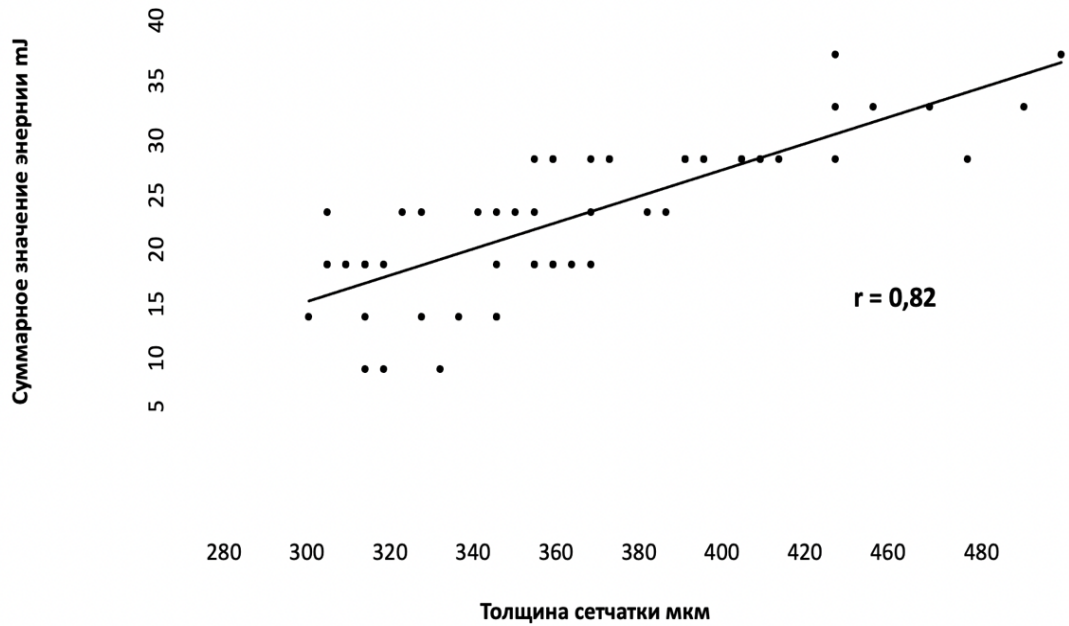


Рисунок 53 - График корреляционной зависимости толщины сетчатой оболочки в фовеа и энергии затраченной во время ГТ и ВД

У пациенток в секторе перифовеа диагностировалось значимое увеличение толщины СНВС в темпоральном *tempo* IS6 основная группа – $22,56 \pm 1,28$ мкм (10,7%), сравнения $22,66 \pm 1,29$ мкм (10%) $p = 0,05$; и нижнем *inferior* IS6 основная группа – $43,99 \pm 3,65$ мкм (42,8%), сравнения $43,90 \pm 3,66$ мкм (42,4%) ($p = 0,05$) секторах по сравнению с парафовеа. В двух секторах верхнем секторе *superior* SS6 основная гр.ппа – $45,88 \pm 4,74$ мкм (+55,7%), сравнения $45,86 \pm 4,74$ мкм (+56%) $p = 0,032$; и назальном *nasal* IS6 основная группа – $54,68 \pm 4,85$ мкм, сравнения $54,69 \pm 4,85$ мкм ($p = 0,04$) секторах; отмечалось увеличение толщины СНВС более чем на пятьдесят процентов по сравнению с парафовеа.

Динамика толщины СНВС, представленная в таблицах 27, и графике 6.7. продемонстрировала снижение сегментарных показателей как в основной группе, так и в группе сравнения после ГТ, через 1 мес. и через 8 месяцев после ГТ и ВД. Результаты сравнительной оценки показателей *superior* SS3, *inferior* IS3, *tempo* TS3, *nasal* NS3, *superior* SS6, *inferior* IS6, *tempo* TS6, *nasal* NS6 свидетельствуют о статистически значимом ($p < 0,05$) количественном уменьшении каждого сегмента как в основной группе, так и в группе

сравнения при сравнении с исходными данными. Через месяц после всех операций в основной группе и сравнения значимо ($p < 0,05$) снизились показатели в некоторых секторах: *superior* SS3 на 1,56%, 1,52%; *inferior* IS3 на 4,35%, 4,3%; *nasal* NS3 на 2,64%, 1,19%; *superior* SS6 на 1,17%, 1,13%. Следует отметить ограниченное число сегментов в которых прогрессивно значимо ($p < 0,05$) снижались показатели через 8 месяцев после операций в основной группе *inferior* IS3 на 5%; *nasal* NS3 на 3%; *superior* SS6 на 1,72%; *tempo* TS6 на 1,95%. В группе сравнения: *inferior* IS3 на 5,1%; *tempo* TS6 на 1,8% соответственно. Увеличение показателя СТНВС в секторе *tempo* TS3 к концу наблюдения снизилось и составило +3,4%; -0,98%, соответственно ($p > 0,05$).

В секторах *tempo* TS3, *inferior* IS6, *tempo* TS6 *nasal*, NS6 отмечалась статистическое отсутствие потери показателей соответственно ($p > 0,05$).

Межгрупповой анализ основной группы и сравнения после проведенного лечения не выявил статистически значимых различий СНВС ($p > 0,05$).

Анализ средней толщины слоя ганглиозных клеток + (СГК+) (таблица 28, рисунки 55,56,57) показал низкие значения в группах пациенток с СД как основной — $46,19 \pm 6,70$ мкм, так и сравнения — $46,21 \pm 6,60$ мкм, усугубляющиеся в течении наблюдения.

При этом наиболее выраженные изменения зарегистрированы в *inferior* IS3 (в основной группе $-93,66 \pm 6,89$ мкм, в сравнения - $-93,68 \pm 6,87$ мкм), *inferior* IS6 (в основной группе $-60,13 \pm 5,32$ мкм, в сравнения - $-60,15 \pm 5,31$ мкм), *tempo* TS6 (в основной группе $-69,21 \pm 4,52$ мкм, в сравнения - $-69,23 \pm 4,51$ мкм), *nasal* NS6 (в основной группе $-68,89 \pm 5,65$ мкм, в сравнения - $68,87 \pm 5,64$ мкм).

При количественной оценке толщины СГК+ в *Fovea* определялось плавное снижения показателя после ГТ и ВД в обеих группах, через 1 мес. ($45,62 \pm 5,62$ мкм, $45,64 \pm 5,64$ мкм соответственно), через 8 мес после родов отмечалось отсутствие потерь показателя в основной группе ($45,52 \pm 5,32$ мкм) и медленное ухудшение в группе сравнения ($45,13 \pm 5,35$ мкм).

По скорости утраты ганглиозных клеток в секторах лидировала группа сравнения зарегистрированы максимальные потери в *superior* SS3 (до $92,29 \pm 4,85$ мкм), *tempo* TS3 (до $89,73 \pm 5,61$ мкм), *nasal* NS3 (до $93,41 \pm 4,92$ мкм) *superior* SS6 (до $61,51 \pm 3,29$ мкм), *tempo* TS6 (до $66,72 \pm 4,56$ мкм), *nasal* NS6 (до $65,09 \pm 4,83$ мкм) секторах за период наблюдения.

Аналогичное снижение показателя отмечено в основной группе, но динамика была выражена меньше и касалась преимущественно *nasal* NS6 (до $67,10 \pm 4,81$ мкм) *inferior* IS6 (до $58,98 \pm 3,39$ мкм)

Темп потери ганглиозных клеток в *Fovea* обеих групп за год исследования был практически одинаков и составил в основной группе $-0,67$ мкм ($-1,5\%$), сравнения $-1,08$ мкм ($-2,3\%$).

Наиболее выраженное уменьшение толщины СГК+ зарегистрировано у пациенток группы сравнения в *superior* SS3 ($-2,07$ мкм/год, $-2,1\%$), *tempo* TS3 ($-1,32$ мкм/год, $-1,44\%$), *nasal* NS3 ($-1,61$ мкм/год, $-1,69\%$) *superior* SS6 ($-1,55$ мкм/год, $-2,45\%$), *tempo* TS6 ($-2,51$ мкм/год, $-3,6\%$), *nasal* NS6 ($-3,78$ мкм/год, $-5,4\%$) секторах; у пациенток основной группы в *nasal* NS6 ($-1,79$ мкм/год, $-2,6\%$) *inferior* IS6 ($1,15$ мкм/год, $-1,9\%$) секторах. Таким образом в группе сравнения отмечена более выраженная скорость потери показателя толщины комплекса ганглиозных клеток. Для изучения толщины хориоидеи в группах, использовалась карта толщины хориоидеи в соответствии с сеткой ETDRS, которая отражает среднюю толщину хориоидеи в отдельных секторах. Исследование толщины хориоидеи позволяет косвенно оценить хориоидальное кровенаполнение. Полученные данные продемонстрировали что, средняя толщина хориоидеи в *Fovea* обеих групп была выше трехсот микрометров.

Таблица 26 - Анализ посегментной толщины СНВС (в мкм) пациенток до и после YAG-лазерной гиалодотомии и витреодисперсии (M±m)

Показатель			1-я группа основная					р	2-я группа сравнения			р
			ВИЗИТ						ВИЗИТ			
			1	2	3	5	6		1	5	6	
			после ГТ	ВД 1эт	ВД 2эт	через 1мес	через 8мес п/р		После ГТ	через 1мес	через 8мес	
Толщина СНВС	parafovea	Верхний сектор <i>superior</i> SS3	29,45 ±2,60	29,75 ±2,88	29,25 ±2,28	28,99 ±2,19	28,98 ±2,48	0,001	29,43 ±2,64	28,98 ±2,18	28,97 ±2,46	0,001
		Нижний сектор <i>inferior</i> IS3	30,80 ±2,49	29,99 ±2,69	29,88 ±2,77	29,46 ±2,95	29,26 ±2,87	0,005	30,81 ±2,46	29,47 ±2,94	29,25 ±2,86	0,05
		Темпоральный сектор <i>tempo</i> TS3	20,37 ±2,65	20,27 ±2,63	20,21 ±2,33	20,41 ±2,87	20,26 ±2,22	0,001	20,39 ±2,64	20,46 ±2,88	20,36 ±2,62	0,005
		Назальный сектор <i>nasal</i> NS3	24,97 ±1,37	24,56 ±1,67	24,24 ±1,66	24,31 ±1,93	24,21 ±1,23	0,05	25,01 ±1,38	24,71 ±1,95	24,67 ±1,63	0,001
	perifovea	Верхний сектор <i>superior</i> SS6	45,88 ±4,74	45,48 ±4,72	45,43 ±3,44	45,34 ±2,45	45,09 ±2,35	0,001	45,86 ±4,74	45,34 ±2,45	45,14 ±2,35	0,005
		Нижний сектор <i>inferior</i> IS6	43,99 ±3,65	43,72 ±3,45	43,42 ±3,45	43,52 ±3,56	43,22 ±2,47	0,005	43,90 ±3,66	43,42 ±3,50	43,28 ±2,46	0,001
		Темпоральный сектор <i>tempo</i> TS6	22,56 ±1,28	22,43 ±1,24	22,23 ±1,44	22,41 ±1,62	22,12 ±1,69	0,05	22,66 ±1,29	22,44 ±1,73	22,24 ±1,59	0,005
		Назальный сектор <i>nasal</i> NS6	54,68 ±4,85	54,34 ±4,25	54,14 ±3,15	54,15 ±3,46	54,13 ±3,32	0,005	54,69 ±4,85	54,25 ±3,76	54,16 ±3,36	0,05

Примечание: приведенные данные (различия показателей внутри каждой группы после операций, через месяц, через 8 месяцев после родов, а также различия между группами)

Таблица 27 - Динамика посегментной толщины СНВС в группах после операций (в мкм)

Показатель	1-я группа основная N=19 n=19				2-я группа сравнения N=20 n=20			
	через 1 мес. после опер		через 6-8 мес п/р		через 1 мес. после опер		через 6-8 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Верхний сектор <i>superior</i> SS3	-0,46	1,56	-0,47	1,59	-0,45	1,52	-0,46	1,56
Нижний сектор <i>inferior</i> IS3	-1,34	4,35	-1,54	5	-1,34	4,3	-1,56	5,1
Темпоральный сектор <i>tempo</i> TS3	-0,1	0,49	-0,17	0,8	+0,7	3,4	-0,2	0,98
Назальный сектор <i>nasal</i> NS3	-0,66	2,64	-0,76	3	-0,3	1,19	-0,34	1,35
Верхний сектор <i>superior</i> SS6	-0,54	1,17	-0,79	1,72	-0,52	1,13	-0,72	1,56
Нижний сектор <i>inferior</i> IS6	-0,47	1	-0,77	1,7	-0,48	1	-0,44	1
Темпоральный сектор <i>tempo</i> TS6	-0,15	0,66	-0,44	1,95	-0,22	0,9	-0,42	1,8
Назальный сектор <i>nasal</i> NS6	-0,53	0,96	-0,55	1	-0,44	0,8	-0,53	0,9

Примечание: приведенные данные (различия показателей внутри каждой группы после операций через один /через 6-8мес) статистически значимы, $p < 0,05$; n— количество глаз.

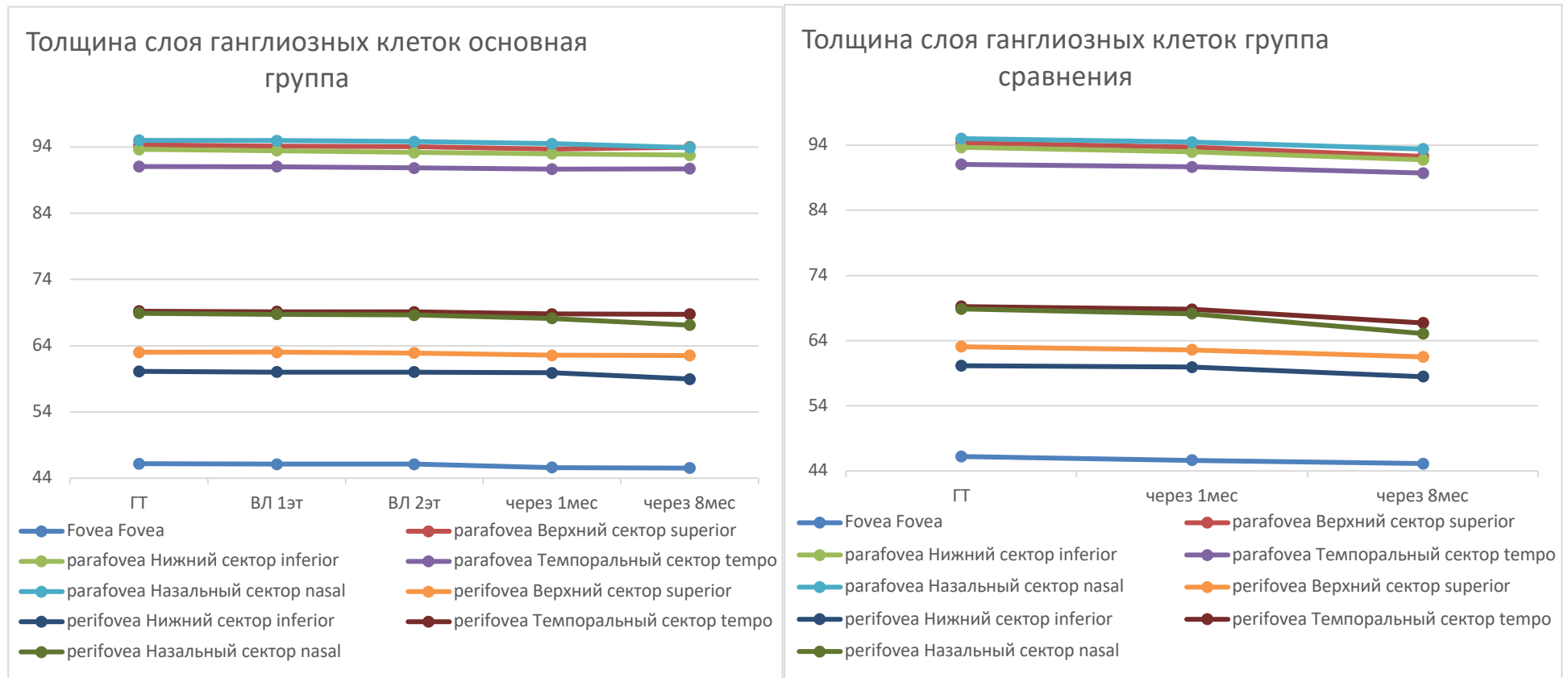


Рисунок 54 - Динамика посегментной толщины СНВС в parafovea и perifovea пациенток основной группы и сравнения до и после YAG-лазерной гиалоидотомии и витреодисперсии

Таблица 28 - Динамика толщины слоя ганглиозных клеток + (СГК+) у пациенток до и после YAG-лазерной гиалоидотомии и витреодисперсии (M±m) во всех секторах сетки ETDRS

Показатель		1-я группа основная N=19 n=19					P	2-я группа сравнения N=20 n=20			P	
		ВИЗИТ						ВИЗИТ				
		1	2	3	4	5		1	2	3		
		ГТ	ВД1эт	ВД 2эт	через 1мес	через 8мес п/р		ГТ	через 1мес	через 8мес п/р		
Толщина СГК+	<i>Fovea</i>	46,19 ±6,70	46,10 ±5,74	46,12 ±5,54	45,62 ±5,62	45,52 ±5,32	0,05	46,21 ±6,60	45,64 ±5,64	45,13 ±5,35	0,05	
	<i>parafovea</i>	Верхний сектор <i>superior SS3</i>	94,34 ±5,68	94,12 ±5,23	94,02 ±5,21	93,69 ±4,38	93,99 ±4,84	0,05	94,36 ±5,67	93,68 ±4,48	92,29 ±4,85	0,001
		Нижний сектор <i>inferior IS3</i>	93,66 ±6,89	93,45 ±6,78	93,19 ±5,81	92,99 ±4,52	92,79 ±4,24	0,005	93,68 ±6,87	92,96 ±4,53	91,76 ±4,25	0,001
		Темпоральный сектор <i>tempo TS3</i>	91,06 ±6,37	91,04 ±6,34	90,84 ±5,31	90,67 ±5,68	90,71 ±5,62	0,005	91,05 ±6,38	90,66 ±5,67	89,73 ±5,61	0,001
		Назальный сектор <i>nasal NS3</i>	95,01 ±4,72	94,99 ±4,44	94,82 ±4,22	94,49 ±4,69	93,92 ±4,91	0,05	95,02 ±4,73	94,48 ±4,79	93,41 ±4,92	0,05
	<i>perifovea</i>	Верхний сектор <i>superior SS6</i>	63,03 ±4,37	63,01 ±4,32	62,91 ±3,22	62,57 ±3,82	62,52 ±3,28	0,05	63,06 ±4,37	62,59 ±3,25	61,51 ±3,29	0,05
		Нижний сектор <i>inferior IS6</i>	60,13 ±5,32	60,01 ±5,21	60,04 ±5,19	59,91 3,93	58,98 3,39	0,001	60,15 ±5,31	59,92 3,94	58,46 3,38	0,05
		Темпоральный сектор <i>tempo TS6</i>	69,21 ±4,52	69,16 ±4,43	69,11 ±4,32	68,81 ±4,59	68,74 ±4,57	0,001	69,23 ±4,51	68,82 ±4,56	66,72 ±4,56	0,005
		Назальный сектор <i>nasal NS6</i>	68,89 ±5,65	68,75 ±5,44	68,65 ±4,33	68,13 ±4,83	67,10 ±4,81	0,001	68,87 ±5,64	68,12 ±4,84	65,09 ±4,83	0,005

Примечание: СГК+ тела ганглиозных клеток сетчатки и их дендриты (в мкм) приведенные данные (различия показателей внутри каждой группы после операций, через месяц, через 8 месяцев, а также различия между группами)

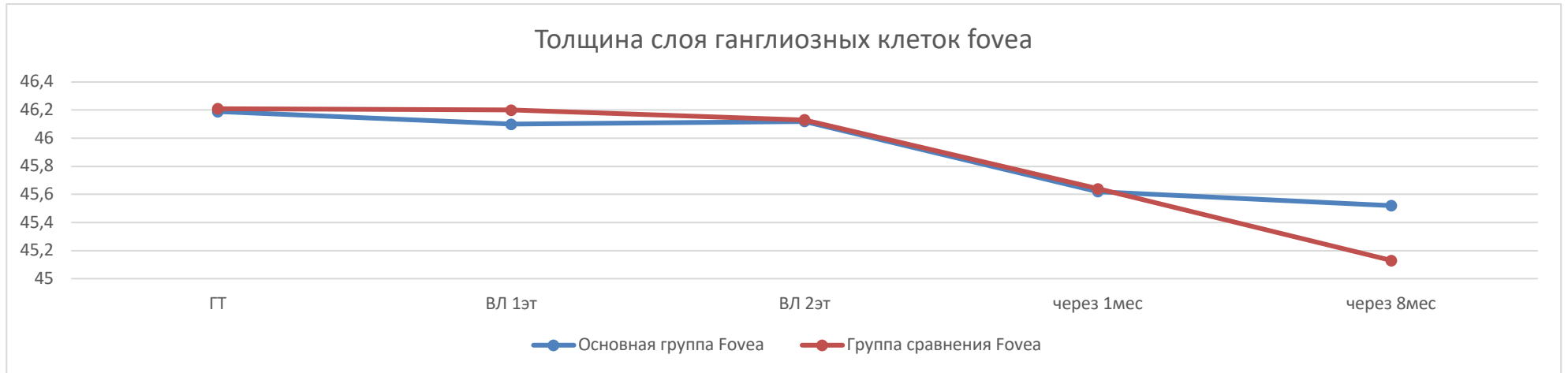


Рисунок 55 - Динамика толщины слоя ганглиозных клеток + (СГК+) fovea пациенток до и после YAG-лазерной гиалоидотомии и витреодисперсии

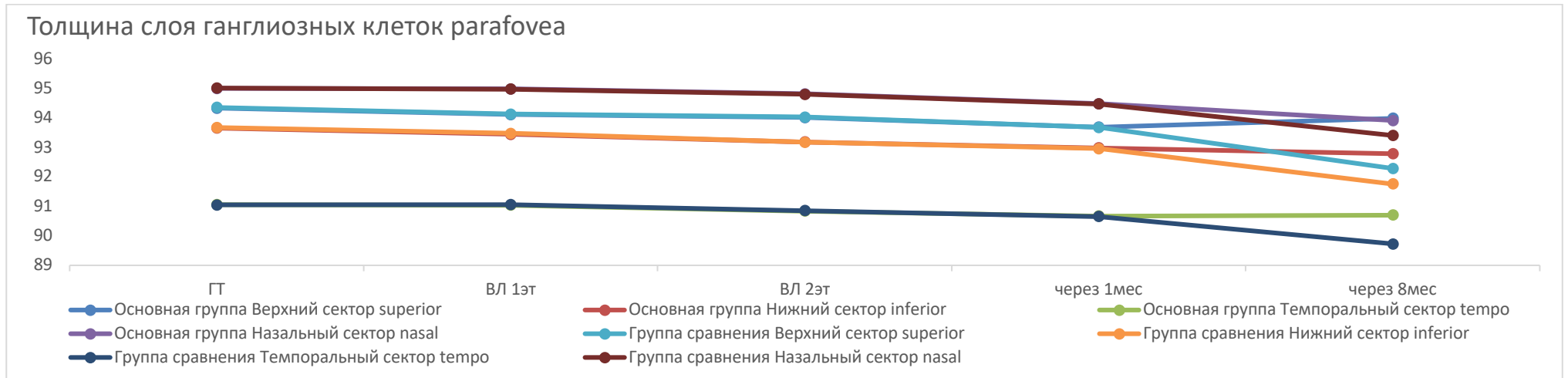


Рисунок 56 - Динамика толщины слоя ганглиозных клеток + (СГК+) parafovea пациенток основной группы и сравнения до и после YAG-лазерной гиалодотомии и витреодисперсии

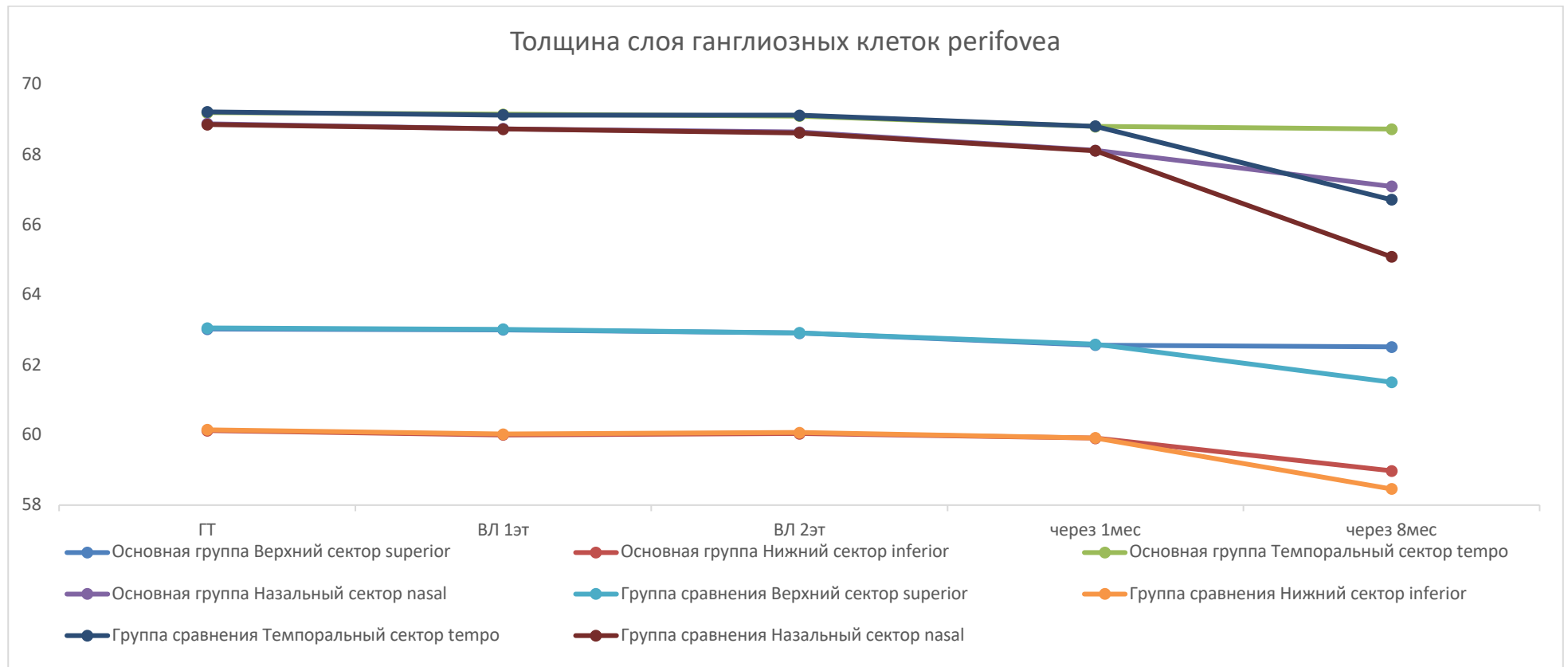


Рисунок 57 - Динамика толщины слоя ганглиозных клеток + (СГК+) perifovea пациенток основной группы и сравнения до и после YAG-лазерной гиалодотомии и витреодисперсии

При сравнительном анализе значений толщины хориоидеи у беременных исходные средние показатели в *Fovea* основной группы $376,94 \pm 70,48$ мкм, и группы сравнения — $364,74 \pm 70,86$ мкм, различались на 12 мкм, однако были статистически не значимы ($p > 0,05$) таблица 30, рисунок 58.

При исследовании взаимосвязи толщины хориоидеи и лазерного воздействия в парафовеа и перифовеа не было выявлено значимой корреляции посекторальной толщины хориоидеи в основной группе и сравнения после ГТ, 3-х этапов ВД, через 1 мес. и 8 мес. ($r = -0,04$; $p = 0,85$).

Полученные нами данные свидетельствуют о значимом изменении хориоидеи у женщин во время беременности и истончение в *Fovea* через 8 мес после родов, что возможно обусловлено фазовой трансформацией гормонального фона во время беременности и обратной связью тканей беременной к инсулину, что опосредованно приводит к изменению ретинальных и хориоидальных сосудов [64], за счет активации воспалительных процессов, обводнения стромы и автономной нейропатии [106]. У всех пациенток группы сравнения ($286,71 \pm 71,66$ мкм) независимо от давности заболевания, через 8 мес после лазерного лечения толщина хориоидеи была ниже, чем в основной группе ($317,98 \pm 71,22$ мкм). Меньшая толщина субфовеальной хориоидеи у женщин группы сравнения, возможно обусловлена, высоким уровнем VEGF-фактора и ретинальной гипоксией развившейся на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии [141] что, согласовывается с результатами гистологических исследований демонстрирующих прямую связь тяжести ретинопатии и снижения хориоидального кровотока и кровенаполнения хориоидеи [128] и развития ишемических изменений [107]. У женщин через 8 мес. после родов с отсутствием прогрессии ПДР отсутствовали значимые изменения общей толщины хориоидеи, полученные результаты коррелировали с данными литературы [110].

Таблица 30 - Толщина хориоидеи (в мкм) у пациенток до и после YAG-лазерной гиалюидотомии и витреодисперсии(M±m)

Показатель		1-я группа основная N=19 n=19					P	2-я группа сравнения N=20 n=20			P	
		ВИЗИТ						ВИЗИТ				
		1	2	3	4	5		1	2	3		
		после ГТ	ВД 1эт	ВД 2эт	через 1мес	через 8мес п/р		после ГТ	через 1мес	через 8мес		
Толщина хориоидеи	<i>Fovea</i>	376,94 ±70,48	386,94 ±69,45	396,94 ±71,76	400,94 ±69,42	317,98 ±71,22	0,05	364,74 ±70,86	326,92 ±71,52	286,71 ±71,66	0,05	
	<i>parafovea</i>	Верхний сектор <i>superior SS3</i>	378,43 ±70,86	388,43 ±70,86	384,43 ±69,12	398,78 ±71,85	318,50 ±70,23	0,05	364,25 ±70,63	370,57 ±70,49	269,63 ±70,17	0,001
		Нижний сектор <i>inferior IS3</i>	378,64 ±73,63	380,68 ±71,43	391,28 ±71,22	402,68 ±71,43	301,55 ±61,21	0,005	373,44 ±73,92	388,64 ±71,64	284,74 ±73,53	0,001
		Темпоральный сектор <i>tempo TS3</i>	385,74 ±66,65	387,63 ±69,63	388,61 ±59,64	395,44 ±67,75	320,11 ±67,32	0,005	391,23 ±68,85	389,94 ±65,75	294,73 ±66,58	0,001
		Назальный сектор <i>nasal NS3</i>	379,59 ±65,54	389,89 ±65,76	390,09 ±64,78	397,87 ±66,72	310,58 ±69,51	0,05	375,72 ±68,58	383,79 ±64,76	276,68 ±64,55	0,05
	<i>perifovea</i>	Верхний сектор <i>superior SS6</i>	384,65 ±70,68	387,67 ±71,48	390,63 ±71,61	355,77 ±71,67	320,90 ±76,48	0,05	390,75 ±70,73	389,60 ±74,58	304,85 ±71,48	0,05
		Нижний сектор <i>inferior IS6</i>	372,44 ±69,47	370,40 ±70,27	378,45 ±70,27	388,50 ±70,27	297,66 ±68,38	0,001	382,37 ±71,48	371,43 ±70,49	277,54 ±67,48	0,05
		Темпоральный сектор <i>tempo TS6</i>	369,57 ±61,83	370,66 ±65,66	375,64 ±65,89	399,76 ±65,46	300,87 69,61	0,001	371,76 61,65	368,55 ±61,81	297,54 ±62,82	0,005
		Назальный сектор <i>nasal NS6</i>	324,09 ±67,46	314,10 ±65,55	344,10 ±62,57	343,70 ±65,55	359,72 ±65,23	0,001	398,20 ±65,63	304,11 ±66,48	226,39 ±65,48	0,005

Примечание: приведенные данные толщины хориоидеи (различия показателей внутри основной группы и сравнения после операций ГТ, 3-х этапов ВД, через месяц, через 8 месяцев; в группе контроль исходно, через 6 мес, через 8 мес после родов.) статистически значимы, $p < 0,05$;

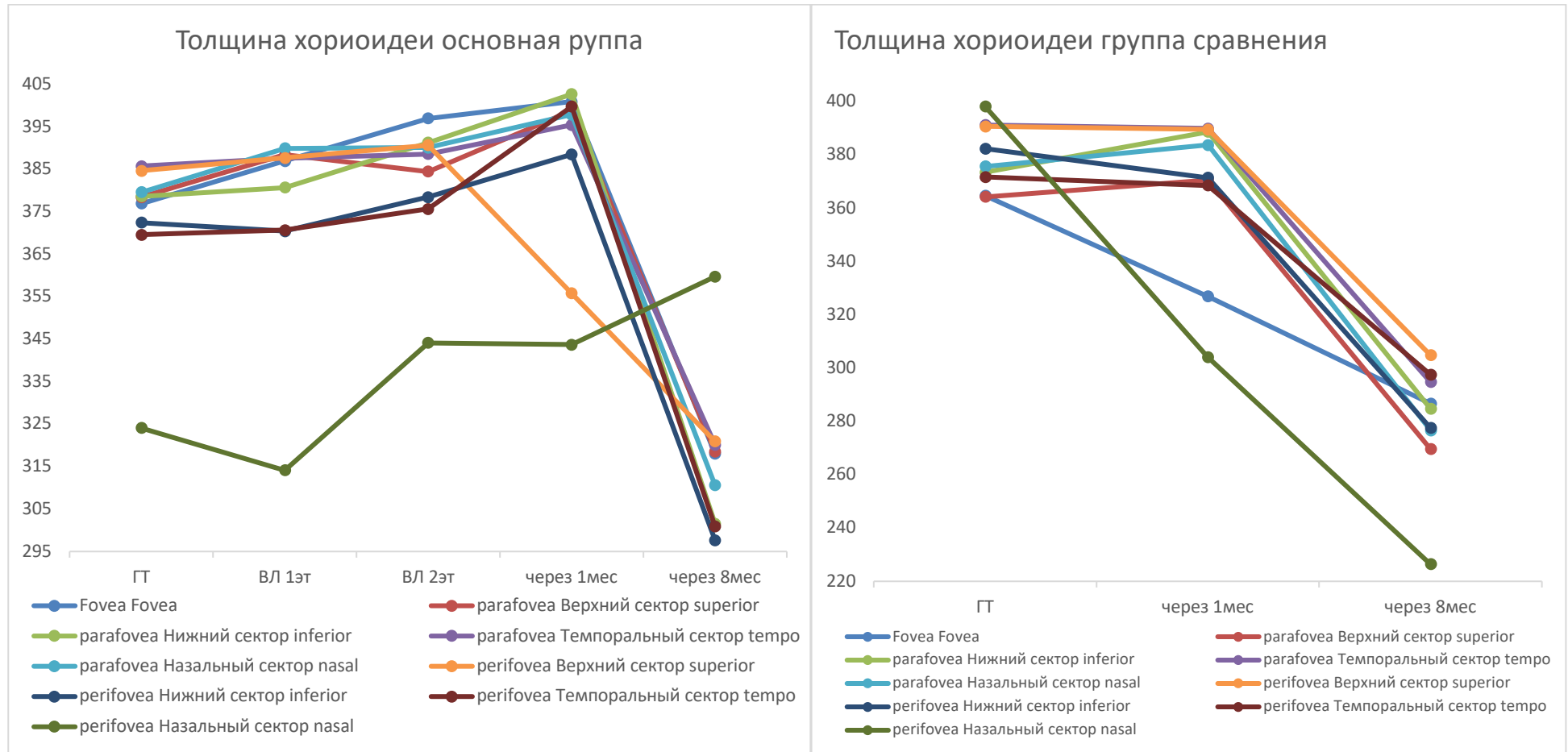


Рисунок 58 - Динамика толщины хориоидеи в fovea, parafovea и perifovea пациенток основной группы и сравнения до и после YAG-лазерной гиалотомии и витреодисперсии

Таблица 31 - Оценка лизиса сформировавшегося гемофтальма у женщин

Виды гемофтальма			1-я группа основная N=19 n=19		2-я группа сравнения N=20 n=20	
			Абс.	%	Абс.	%
Объем в крово витреальной полости	после ГТ	частичный	6	31,5	5	25
		субтотальный	11	58	14	70
		тотальный	2	10,5	1	5
	через 1 мес	частичный	8	42,1	13	65
		субтотальный	0	0	2	10
	через 8 мес	частичный	3	15,7	8	40
Локализация относительно отделов глаза	после ГТ	средний	7	37	6	30
		задний	3	15,7	4	20
		смешанный	9	47,3	10	50
	через 1 мес	средний	3	15,7	5	25
		задний	1	5,2	3	15
		смешанный	4	21	7	35
	через 8 мес	средний	0	0	3	15
		задний	1	5,2	3	15
		смешанный	2	10,5	2	10
Локализация относительно стенки глаза	после ГТ	центральный	5	26,3	6	30
		пристеночный	4	21	2	10
		пристеночно-центральный	10	52,6	12	60
	через 1 мес	центральный	2	10,5	5	25
		пристеночный	1	5,2	3	15
		пристеночно-центральный	5	26,3	7	35
	через 8 мес	пристеночный	0	0	2	10
пристеночно-центральный		3	15,7	6	30	

Анализ результатов показал (таблица 31), что у пациенток обеих групп встречался субтотальный гемофтальм (58% и 70% случаев), смешанный (10% и 10%), пристеночно центральной (52,6% и 60%) локализации соответственно. Через 1 мес. после гиалодотомии сохранялся частичный гемофтальм у беременных в основной группе в 8 глазах в группе сравнения в 13 глазах, что на 23% выше.

К 8 месяцу в 39 глазах гемофтальм резорбировался полностью (28 глаз) или фрагментарно (11 глаз), после родов сохранялся частичный гемофтальм (15% и 40% случаев), пристеночно центральной (15% и 30%). лазерное воздействие значительно ускорило процесс рассасывания остаточных мелких форменных элементов. МКОЗ улучшилась, оптический эффект достигнут у всех женщин (100%).

По данным литературы длительное существование крови в стекловидном теле приводит к миграции и пролиферации ретинального пигментного эпителия с формированием эпиретинальных мембран [52]. По результатам ОКТ у 14 (35,8%) женщин после родов отмечали единичные диффузные очаги формирования отдельных точечных спаек эпиретинальной мембраны с поверхностью сетчатки - степень «0». Единичные радиальные складки сетчатки с невыраженной тракцией диагностированы у 12(30,7%) женщин, определялось незначительное изменение фовеолярного профиля (сглаженность) за счет увеличения центральной толщины сетчатки- степень «1».

Таблица 32 - Оценка сформировавшегося ЭРФ у женщин

Виды ЭРФ		1-я группа основная N=19 n=19		2-я группа сравнения N=20 n=20	
		Абс.	%	Абс.	%
Через 1 мес	«0»	4	21	5	25
	«1»	2	10,5	3	15
	«2»	0	0	0	0
Через 8 мес	«0»	6	31,5	8	40
	«1»	3	15,7	9	45
	«2»	0	0	1	5

Формирование тангенциальных тракции, с наличием кист в наружном ядерном слое и сглаженный фовеолярный профиль определялся у одной женщины в группе сравнения (5%) – степень «1». Таким образом у 46% женщин в основной группе и 90% в группе сравнения в той или иной степени развился ЭРФ, что косвенно суммарно подтверждается средними показателями: толщины сетчатки

основной группы $311,91 \pm 18,15$ и сравнения $340,99 \pm 16,10$, зрительными функциями МКОЗ $0,86 \pm 0,014$, и $0,68 \pm 0,023$ соответственно, показателями светочувствительности MD-2,24dB и локальными дефектами PSD 2,37dB в основной группе и сравнения MD-2,68dB PSD 2,69dB.

Таким образом было показано, что лазерная гиалойдотомия в сочетании с витреодисперсией способствует разрешению кровоизлияния в витреальной полости даже у пациентов с тяжелой пролиферативной диабетической ретинопатией. Функциональность лазерной хирургии зависит от размера и плотности кровоизлияния, времени, прошедшего с момента гемофтальма и реже вызывает побочные эффекты [29] представляется менее рискованной и успешно может быть выполнена с оптической целью, для устранения зрительного дискомфорта став реальной эффективной малотравматичной альтернативой инструментальной хирургии [9,249].

3.3 Научное обоснование и разработка комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению зрения у беременных с СД (ксм ПДЛНСЗБ с СД)

3.3.1. Концептуальная схема традиционного офтальмологического мониторинга беременных с СД

Согласно анализу библиографических источников в качестве оригинального (соразмерно с целевыми установками настоящего исследования - «традиционного») признается утвержденный МЗ Российской Федерации, ОО «Российская ассоциация эндокринологов», ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России алгоритм специализированной медицинской помощи больным СД, раздел беременность развившаяся на фоне СД [4]. Данный раздел в полном диапазоне представлен в реферативном обзоре, однако фактически представляет собой перечисление диагностических и лечебных методик, применяемых при ДР, и не

принимает во внимание стадии и альтернативное развитие патологического процесса у беременных. В целом необходимо подчеркнуть, что традиционный алгоритм имеет в своей составной части следующие концепции:

- беременность развившаяся на фоне СД, сопровождается риском для здоровья матери и плода;
- беременность должна планироваться после проведения, надлежащего обследования и подготовки;
- необходим мультидисциплинарный подход к ведению беременности (акушера-гинеколога, эндокринолога или терапевта (измерение массы тела, АД, оценка уровня гликемии, коррекция инсулинотерапии));
- осмотр офтальмолога производится при постановке на учет, далее 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения;
- обязательные методы диагностики: визометрия, тонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия в условиях мириаза;
- при развитии пролиферативной диабетической ретинопатии или выраженном ухудшении препролиферативной диабетической ретинопатии – безотлагательная лазеркоагуляция сетчатки.

Таким образом, традиционный алгоритм офтальмологического ведения беременных с СД заключается в том, что диагностическое обследование включает в себя визометрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях медикаментозного мириаза один раз в триместр, при этом если развивается пролиферативная диабетическая ретинопатия или выраженное ухудшение препролиферативной диабетической ретинопатии безотлагательно проводится лазеркоагуляция.

Алгоритм также подразумевает проведение дополнительных методов диагностики, (однако инвазивные методы исследования к которым относится флуоресцентная ангиография не применяются у беременных с СД в силу тератогенного эффекта), УЗИ при помутнении стекловидного тела и хрусталика (не дает ответ о развитии ретинопатии на начальных стадиях), электрофизиологические методы исследования функционального состояния

зрительного нерва и сетчатки и периметрия (безусловно дополнительно демонстрируют нарушения функции проводящих путей зрительного анализатора, но не определяют стадию ретинопатии, когда принимается решение о лечении), гониоскопия (констатирует уже случившийся факт развития неоваскуляризации радужной оболочки), оптическая когерентная томография сетчатки позволяющая объективно оценить качественные и количественные показатели толщины и структуру сетчатки (тем не менее, не дает оценки количественных характеристик кровотока которые служат основными биомаркерами при диагностике и мониторинге ДР).

Все вышеуказанное демонстрирует то, что действующие на сегодняшний момент рекомендации не могут квалифицироваться унифицированным стандартом офтальмологического ведения беременных с сахарным диабетом, так как фактически характеризуют лишь общие черты лечебно-диагностических положений, разбирая только отдельные варианты течения ДР. При этом данный алгоритм нуждается в оптимизации и дополнении концептуальных направлений, так и в части определенных положений.

Приобретенный профессиональный опыт демонстрирует, что основными причинами, определяющими совершенствование традиционного лечебного подхода, являются опасения применения anti-VEGF препаратов, а также формирование посткоагуляционной «ползущей» атрофии и макулярной фиброплазии. В этом контексте традиционного лечебного алгоритма объяснимо формируется утяжеление ДР за счет отсроченной терапии, что приводит к резистентности, снижению приверженности к лечению и безвозвратной утрате зрительных функций. Сформулированные традиционные положения послужили фундаментом создания единого лечебно-диагностического офтальмологического протокола ведения беременных с описанием клинических проявлений ДР и альтернативным сценарием возможных осложнений (ДМО, ПРД и т.д), которые диктуют проведение комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению зрения у беременных. Посредством включения в комплексную систему мероприятий дифференциации

беременных на категории низкого, среднего и высокого риска развития макулопатии и ретинопатии на основе демографических общеклинических и офтальмологических информативных предикторов, что обуславливает рост диагностической эффективности, а уход от изолированного лазерного воздействия повышает клиническую безопасность и результативность, что продемонстрировано динамикой «качества жизни» женщин.

3.3.2. Предложенная ксм ПДЛНСЗБ с СД

Совершенствование диагностики и лечения беременных с СД является одной из приоритетных задач на современном этапе развития ретинологии. В настоящее время в Российской Федерации оказание специализированной медицинской помощи беременным с явлениями СД регламентируется разработанными Министерством здравоохранения рекомендациями (разделы 16 (беременность и сахарный диабет) и 9.1 (диабетическая ретинопатия), которые, с нашей точки зрения, далеко не в полном объеме учитывают следующие существенные особенности патогенеза развития и тактики лечения данного контингента пациенток:

- гормональная перестройка с повышением вероятности гипогликемии в первом триместре, высокий риск развития кетоацидоза во второй половине беременности [8, 233];
- основные факторы риска прогрессирования ПДР во время беременности (начало заболевания, степень тяжести ретинопатии до зачатия, адекватность метаболического контроля [7];
- существенные ограничения (вплоть до противопоказаний вследствие выраженного тератогенного эффекта) к проведению ряда диагностических (флуоресцентная ангиография) и лечебных (инъекции ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов, витрэктомия) мероприятий [201, 159];

Исходя из изложенного, научное обоснование разработки ксм ПДЛНСЗБ с СД включает в себя, по нашему мнению, следующие положения:

- необходимость стандартизации этапности (скрининговое обследование, временной мониторинг зрительных функций с учетом начала терапии) диагностической и лечебной системы, при этом задача каждого этапа сводится к определению информативных предикторов риска формирования клиничко-функциональных осложнений зрительной системы при развитии\прогрессировании ДР у беременных;
- целесообразность включения в стандартный лечебный алгоритм (пороговые лазерные вмешательства в макулярной зоне, панретинальная лазеркоагуляция) ряд разработанных с доказанной клинической эффективностью методик (субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции, интравитреального введения имплантата дексаметазона, применение YAG-лазера при преретинальных кровоизлияниях и гемофтальме);
- целесообразность рассмотрения у беременных альтернативных методов диагностики и лечения у пациентов с СД при вероятности развития тератогенного эффекта (проведение флуоресцентной ангиографии), недостаточной информативности (проведение ОКТ не обеспечивает оценку количественных характеристик кровотока, которые служат основными биомаркерами при диагностике и мониторинге ДР, при этом ОКТ с ангио режимом не внесен в стандартный алгоритм).

Разработанный оптимизированный алгоритм ксмПДЛНСЗБ с СД представлен в таблице 33 и на рисунке 59. Разработанный ксмПДЛНСЗБ с СД отличается от традиционного следующими основными особенностями:

1. На первом этапе при постановке на учет у беременной осуществляется сбор анамнеза, устанавливается репродуктивный возраст беременной, тип СД, показатель HbA1c до беременности, количество беременностей, наличие нефропатии, которые позволяют выявить информативные предикторы риска прогрессии ретинопатии.
2. В рамках первого этапа беременной проводят стандартное офтальмологическое обследование: визометрия; тонометрия; биомикроскопия

переднего отрезка глаза хрусталика и стекловидного тела и офтальмоскопия в условиях миопии сетчатки с помощью асферических линз высокой диоптрийности или контактных линз которое позволяет выявить ДР.

3. Если на основании демографических, общеклинических данных и стандартного офтальмологического обследования у беременной выявляется низкий риск развития ДР, то осмотр офтальмолога проводится 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения; если средний и высокий риск развития ДР беременную, направляют в специализированную офтальмологическую клинику для проведения дополнительного обследования.

4. Офтальмологическое обследование в специализированной офтальмологической клинике беременной включает в себя:

- стандартное офтальмологическое обследование: визометрия с определением МКОЗ (позволяет выявить отсутствие коррекции и показания для проведения детального исследования заднего отрезка глаза); тонометрия (позволяет оценить уровень внутриглазного давления и его компенсацию); биомикроскопия (обеспечивает визуальную оценку структур переднего отрезка глаза и выявления рубеоза); офтальмоскопия (позволяет обнаружить органические изменения со стороны стекловидного тела – гемофтальм; сетчатки - кровоизлияния в том числе преретинальные, мягкие и твердые экссудаты, отек макулярной области, сосудистую и фиброзную пролиферацию; зрительного нерва -атрофию, краевую экскавацию ДЗН, отек ДЗН);

- дополнительное офтальмологическое обследование позволяет оценить динамику сосудистой и ретинальной патологии и обеспечивает персонализированный подход к терапии беременной:

- цветная 7-польная фоторегистрация глазного дна (обеспечивает детальную фиксацию заднего отрезка глаза для дальнейшей динамической оценки прогрессии или стабилизации процесса наличие кровоизлияний, формирования сосудистой и фиброзной пролиферации, тракционной отслойки сетчатки и т.д.);

- оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза (обеспечивает диагностику УПК, динамическую оценку толщины сосудистого слоя цилиарного

тела для определения риска развития ДР. Низкий и средний риск подразумевает осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в триместр, высокой риск- осмотр офтальмолога осуществляется в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в месяц);

- оптическая когерентная томография- ангиография (обеспечивает изучение структурных особенностей микроциркуляции в поверхностном и глубоком сосудистом сплетение, наружных слоях и хориокапиллярном слое, мониторинг информативных предикторов индекса циркулярности, периметра ФАЗ, плотности сосудов в ПСС fovea) для определения риска развития ДР/макулопатии. Низкий и средний риск подразумевает осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в триместр, высокой риск- осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в месяц;

- оптическая когерентная томография заднего отрезка глаза (обеспечивает более детальную диагностику состояния макулярной зоны сетчатки, зрительного нерва, хориоидеи) в случае выявления:

Непролиферативной ДР и утолщение сетчатки в фовеолярной зоне менее 400 мкм. Во всех триместрах беременности проводят СПИЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1 раз в триместр, при отсутствии стабилизации и сохраняющейся толщине фовеолярной зоны около 400 мкм, проводят дополнительно СПИЛКС;

Если у беременной диагностируется непролиферативная ДР и утолщение сетчатки в фовеолярной зоне более 400 мкм, проводят в первом триместре СПИЛКС, во втором и третьем триместрах беременности интравитреальное введение «Озурдекс» через 2 нед. СПИЛКС; повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1 раз в триместр;

Таблица 33- Основные этапы оптимизированного алгоритма

ксмПДЛНСЗБ с СД

№	Положения	Практическая значимость/лечебно-диагностический алгоритм	
Первичное звено			
1 этап	Организация работы поликлинического звена	Обеспечивает возможность в рамках сбора демографического, общеклинического и данных стандартного офтальмологического обследований выявить ДР и предположить риск развития ретинопатии и макулопатии	
1.1	При постановке на учет необходим сбор у беременных демографических и общеклинических информативных предикторов риска развития/прогрессии ретинопатии/макулопатии	низкий риск	1) СД 2 типа; 2) уровень гликированного гемоглобина $\leq 8,3\%$ до зачатия
		средний риск	1) СД 1 типа; 2) ранний репродуктивного возраста + повторная беременность; 3) уровень гликированного гемоглобина $> 8,3\%$ до зачатия
		высокой риск	1) СД 1 типа, наличие нефропатии; 2) уровень гликированного гемоглобина $> 8,3\%$ до зачатия+ повторная беременность
1.2	Ранжирование категорий риска	низкий риск	Рекомендовано применение традиционного алгоритма офтальмологического ведения беременной
		средний и высокий риск	Рекомендовано направить беременную в специализированную офтальмологическую клинику, оснащенную оборудованием для скринингового обследования включающего - фоторегистрацию глазного дна, ОКТ-ангиография, ОКТ с мультимодальной визуализацией глазного дна и переднего отрезка глаза с определением толщины сосудистого слоя ЦТ; Это позволит оценить динамику сосудистой и ретиальной патологии и обеспечит персонализированный подход к терапии беременной
1.3.	Мультидисциплинарный подход к ведению беременности	низкий риск	1) Наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога или терапевта (измерение массы тела, АД, оценка уровня гликемии, коррекция инсулинотерапии); 2) Осмотр офтальмолога 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения
1.4	Мультидисциплинарный подход к ведению беременности	средний и высокий риск	1) Наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога или терапевта (измерение массы тела, АД, оценка уровня гликемии, коррекция инсулинотерапии);

			2) Осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре, частота устанавливается индивидуально, но не менее 1 раза в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения
№	Положения	Практическая значимость/лечебно-диагностический алгоритм	
1.5	Осмотр офтальмолога 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения	низкий риск	Стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия в условиях миопии
1.6	1) Отсутствие диабетической ретинопатии; 2) Непролиферативная диабетическая ретинопатия без макулярного отека	низкий риск	Осмотр офтальмолога 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения; Стандартное офтальмологическое обследование
1.7	1) Непролиферативная диабетическая ретинопатия с макулярным отеком; 2) Препролиферативная без/с макулярным отеком; 3) Проллиферативная ретинопатия без/с макулярным отеком	средний и высокий риск	Осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре, частота устанавливается индивидуально 1 раз в месяц, но не менее 1 раза в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения
Специализированный офтальмологический центр			
2 этап	Специализированный офтальмологический центр	В случае наличия сомнений относительно риска развития ДР и макулопатии позволяет уточнить диагноз и выявить нарушения	
2.1	Сбор информативных предикторов прогнозирования риска прогрессии ретинопатии/макулопатии на основе офтальмологических данных	Проведение - фоторегистрации глазного дна, ОКТ-ангиографии, ОКТ глазного дна и переднего отрезка глаза с определением толщины сосудистого слоя ЦТ	
		низкий риск	Ретинопатия: 1) индекс циркулярности >0,645; 2) толщина сосудистого слоя ЦТ >34,26 мкм Макулопатия: 1) периметра ФАЗ ≤2,616мм; 2) плотность сосудов в ПСС <i>fovea</i> >16,765%
		средний риск	Ретинопатия: 1) индекс циркулярности ≤0,645; 2) толщина сосудистого слоя ЦТ ≤34,26 мкм Макулопатия: 1) периметра ФАЗ ≤2,616мм; 2) плотность сосудов в ПСС <i>fovea</i> ≤6,765%
		Осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в триместр	
		Осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в триместр	

		высокой риск	Ретинопатия: 1) индекс циркулярности $\leq 0,645$; 2) толщина сосудистого слоя ЦТ $> 34,26$ мкм Макулопатия: 1) периметр ФАЗ $> 2,616$ мм; 2) плотность сосудов в ПСС <i>fovea</i> $\leq 16,765\%$
		Осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в месяц	
№	Положения	Практическая значимость/лечебно-диагностический алгоритм	
Мониторинг с определением визитов и старта терапии			
3–4 этапы	Специализированный офтальмологический центр	1) Позволяет выявить прогрессию ДР/макулопатии, уточнить диагноз, запланировать последующие визиты; 2) Определить старт терапии снизить риски осложнений формирования посткоагуляционной «ползущей» атрофии, макулярной фиброплазии, ЭРФ	
3.1	Не пролиферативная диабетическая ретинопатия без макулярного отека	Осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в триместр; Сбор информативных предикторов на основе офтальмологических данных	
4.1	Не пролиферативная диабетическая ретинопатия с макулярным отеком до 400 мкм	СПИЛКС	
		Повторный осмотр через 1 мес.; Сбор информативных предикторов на основе офтальмологических данных; При стабилизации процесса осмотр 1 раз в триместр; При отсутствии стабилизации — дополнительная СПИЛКС	
4.2	Не пролиферативная диабетическая ретинопатия с макулярным отеком более 400 мкм	Интравитреальное введение «Озурдекс» + СПИЛКС	
		Повторный осмотр через 1 мес.; Сбор информативных предикторов на основе офтальмологических данных; При стабилизации процесса осмотр 1 раз в триместр; При отсутствии стабилизации — дополнительная СПИЛКС	
4.3	Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия без макулярного отека	Панретинальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРЛКС) в полном объеме	
		Повторный осмотр через 1 мес.; Сбор информативных предикторов на основе офтальмологических данных; При стабилизации процесса осмотр 1 раз в триместр; При отсутствии стабилизации — дополнительная ПРЛКС	
4.4	Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком до 400 мкм	СПИЛКС + Панретинальная лазеркоагуляция сетчатки в полном объеме	
		Повторный осмотр через 1 мес.; Сбор информативных предикторов на основе офтальмологических данных; При стабилизации процесса осмотр 1 раз в триместр; При отсутствии стабилизации — дополнительная СПИЛКС	

4.5	Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком более 400 мкм	Интравитреальное введение «Озурдекс» +СПИЛКС Панретинальная лазеркоагуляция сетчатки в полном объеме Повторный осмотр через 1 мес.; Сбор информативных предикторов на основе офтальмологических данных; При стабилизации процесса осмотр 1раз в триместр; При отсутствии стабилизации — дополнительная СПИЛКС и ПРЛКС
№	Положения	Практическая значимость/лечебно-диагностический алгоритм
4.6	Пролиферативная ретинопатия с премакулярным кровоизлиянием	Панретинальная лазеркоагуляция сетчатки в полном объеме; YAG-лазерная гиалоидотомия с витреодисперсией образовавшегося гемофтальма Повторный осмотр через 1 мес.; Сбор информативных предикторов на основе офтальмологических данных; При стабилизации процесса осмотр 1раз в триместр; При отсутствии стабилизации — дополнительная ПРЛКС

В случае обнаружения препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком до 400 мкм. Во всех триместрах беременности проводят СПИЛКС+ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС;

В случае выявления препролиферативной или пролиферативной ретинопатии с макулярным отеком больше 400 мкм. В первом триместре проводят СПИЛКС +ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; во втором и третьем триместрах беременности проводят интравитреальное введение «Озурдекс» через 2 нед. СПИЛКС +ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС;

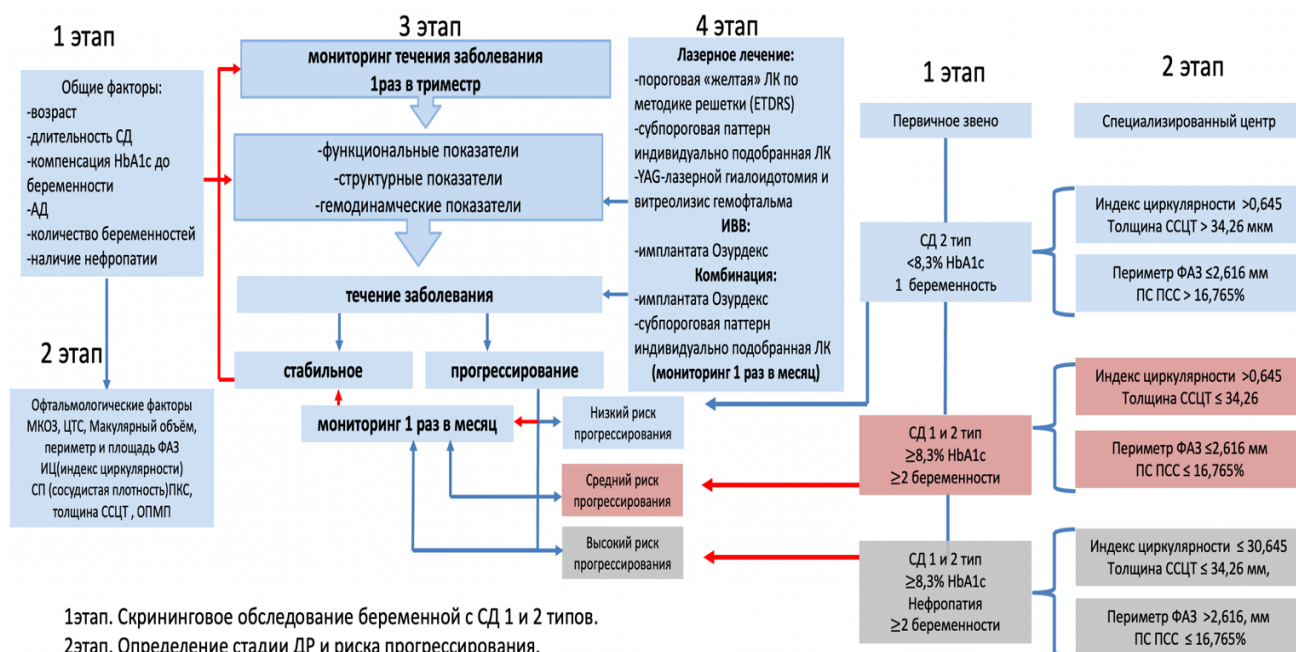
В случае обнаружения пролиферативной ретинопатии с премакулярным кровоизлиянием. Во всех триместрах проводят ПРЛКС начинают с нижних квадрантов через 2 нед. YAG-лазерную гиалоидотомию с витреодисперсией образовавшегося гемофтальма, повторный осмотр проводят через 1 мес., при

стабилизации процесса осмотр осуществляют 1 раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС;

5. Для выполнения алгоритма ксмПДЛНСЗБ с СД необходимо наличие высокотехнологичного оборудования и квалифицированного персонала.

6. Обследование общего статуса беременной включает: Наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога или терапевта (измерение массы тела, АД, оценка уровня гликемии, коррекция инсулинотерапии) нефролога.

Внедрение такой ксмПДЛНСЗБ с СД (рисунок 59) в систему оказания специализированной офтальмологической помощи беременным с сахарным диабетом способно оказать существенное воздействие на сокращение новых случаев слепоты в результате диабетического поражения сетчатки.



1этап. Скрининговое обследование беременной с СД 1 и 2 типов.

2этап. Определение стадии ДР и риска прогрессирования.

3этап. Мониторинг ДР с определением визитов обследования

4.этап. Старт терапии: ИВВ ГКС имплантата, СПИЛК, комбинации, ПРЛКС, в зависимости от результатов мониторинга активности ДМО и ДР.

В качестве визитов беременных определен скрининг один раз в триместр, при выявлении прогрессии ДМО и ДР у беременных рекомендуются более частые визиты 1 раз в месяц, с тщательной оценкой степени тяжести ДМО и ДР и ответа на терапию.

Рисунок 59 – Разработанный алгоритм комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению зрения у беременных с СД

3.4 Комплексная сравнительная оценка (клинической и субъективной эффективности) разработанной ксм ПДЛНСЗБ и традиционной системы мероприятий по сохранению зрительных функций у беременных с СД

Анализируя полученные в разделах 3.1-3.2 результаты, следует обратить внимание на следующие фундаментальные принципы компаративной оценки клинической эффективности ксмПДЛНСЗБ и традиционной системы офтальмологического ведения беременных с СД. В клиническом плане, необходимо преимущественно, отметить, что в обеих системах ведения беременных с СД отмечается минимальная (0,9-1,6%, n=276) вероятность прогрессии ДР при планировании беременности и проведении прегравидарной подготовки включающей достижение целевых уровней гликемического контроля за 3–4 мес. до зачатия $HbA1c < 6,5\%$, компенсации артериальной гипертензии, определение тяжести ДР и ее коррекция офтальмологом. Полученные нами данные соответствуют фундаментальным научным работам [4,44], определяющим высокий уровень риска для здоровья матери и плода.

Результаты сравнительной оценки выявляемости ДР с помощью разработанной ксмПДЛНСЗБ и традиционной системы мероприятий по сохранению зрительных функций у беременных с СД представлен в таблице 34. Анализ данных распространенности ДР основанный на двух системах продемонстрировал существенные различия в выявляемости с помощью разработанной ксмПДЛНСЗБ системы, применительно ко всем стадиям ДР различия составили от 2,5% до 14,6% ($p < 0,001$). Данное положение связано с возможной оценкой микроциркуляции и мониторинга информативных предикторов индекса циркулярности, периметра ФАЗ, плотности сосудов в ПСС fovea, толщины сосудистого слоя цилиарного тела, которые динамично реагируют при ухудшении соматического статуса беременной, что регламентирует частоту осмотров.

Количественный мониторинг ДР продемонстрировал присутствие сосудистой ретиальной патологии в третьем триместре, в той или иной мере развития у каждой второй беременной, что составило 52% ($p < 0,0001$), регистрировалось дополнительное на 1,5% ($p < 0,05$) развитие препролиферативной и пролиферативной стадий ДР от исходного, что возможно связано с быстрой коррекцией гликемии в первом триместре беременности эндокринологом и более пристальным контролем со стороны будущей матери.

Таблица 34 – Сравнительная оценка диагностической эффективности (по показателю выявляемости сосудистых осложнений) разработанной ксмПДЛНСЗБ и традиционной системы у беременных с СД (в % от общего числа глаз)

Выявляемость сосудистых осложнений	Разработанная система	Традиционный подход	p
	n=360	n=198	
ДР в первом триместре	41%	32%	<0,01
ДР в третьем триместре	52%	37,4 %	<0,0001
Макулопатия в первом триместре	3,5%	1%	<0,01
Макулопатия в третьем триместре	6,5%	2,1%	<0,001
ППДР в первом триместре	6,5%	2,8%	<0,01
ППДР в третьем триместре	7%	3,2%	<0,01
ПДР в первом триместре	16%	10,4%	<0,01
ПДР в третьем триместре	17,4%	11,5%	<0,01

Результаты сравнительной оценки выявляемость и частоты возникновения и характера осложнений у беременных в разных системах мониторингования свидетельствуют, что частота возникновения осложнений у беременных в разработанной системе ксмПДЛНСЗБ существенно ниже, а выявляемость выше чем при традиционном подходе ведения, данные представлены в таблице 35.

Значительные количественные отличия выявлены в таких часто встречающихся видах патологических изменений- неоваскуляризации, как папиллярной (на 9%, $p < 0,001$), так и ретиальной (на 9,2%, $p < 0,001$), гемофтальм (на 7%, $p < 0,01$), преретинальные кровоизлияния (на 6,9%, $p < 0,01$), ОВЦВС (на 2,9%, $p < 0,05$). В среднем частота возникновения сосудистых осложнений у

беременных с СД в разработанной системе ксмПДЛНСЗБ ($4,1 \pm 0,5\%$) была на 6% ($p < 0,01$) ниже, чем в традиционном подходе ведения и лечения ($10,1 \pm 0,7\%$).

Таблица 35 – Сравнительная оценка сосудистых осложнений разработанной ксмПДЛНСЗБ и традиционной системы у беременных с СД (в % от общего числа глаз)

Характер осложнений	ксмПДЛНСЗБ	Традиционный подход	p
	n=360	n=198	
Гемофтальм	4,1	11,1	<0,01
Папиллярная неоваскуляризация	6,6	15,6	<0,001
Ретинальная неоваскуляризация	10	19,2	<0,001
Рубеоз	0,5	3	<0,05
Офтальмогипертензия	1,6	6	<0,01
Преретинальные кровоизлияния	5,2	12,1	<0,01
Окклюзия ветвей ЦВС	1,1	4	<0,05

Результаты сравнительной оценки динамики МКОЗ, исходов беременности и субъективного статуса, разработанной ксмПДЛНСЗБ и традиционной систем мероприятий представлены в таблице 36. Обследование субъективного статуса беременных проводилось на основе оценки качества жизни КЖ по опросникам «VFQ-25» и «КЖ 20» и выполнялось при формировании осложнений во время беременности в момент начала терапии и после родов. Представленные результаты свидетельствуют, что повышение МКОЗ после проведенного лечения у беременных с СД методами разработанной ксмПДЛНСЗБ систем было существенно на 0,2 при лечении ДМО $p < 0,001$, на 0,15 при лечении ПДР $p < 0,001$, на 0,18 при лечении преретинальных кровоизлияний отн. ед., $p < 0,001$ выше, чем при традиционных подходах. Наряду с этим, выявлено, что положительная динамика была прослежена в исходах беременности, увеличилось число женщин (на 12%) с родоразрешением естественным путем от общего числа женщин ($p < 0,01$), что возможно связано со снижением ретинальной геморрагической активностью.

Таблица 36 – Результаты сравнительной оценки повышения МКОЗ ($M \pm m$, отн. ед.) исходов беременности в % от общего числа женщин, «Качества жизни» по опросникам ($M \pm m, \%$) разработанной ксмПДЛНСЗБ и традиционной системы

Показатель	ксмПДЛНСЗБ	Традиционный подход	p
	n=360	n=198	
МКОЗ после лечения ДМО	0,7±0,04	0,5±0,03	<0,001
МКОЗ после лечения ПДР	0,8±0,02	0,65±0,02	<0,001
МКОЗ после лечения преретинального кровоизлияния	0,86±0,01	0,68±0,02	<0,001
Родоразрешение естественным путем	91%	79%	<0,01
Преждевременные роды	9,4%	12,1%	>0,05
Новорождённые нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии	10,5%	11,1%	>0,05
Повышение «Качества жизни» по опроснику «VFQ-25»	9,2±0,6	4,8±0,7	<0,001
Повышение «Качества жизни» по опроснику «КЖ-20»»	17,4±0,8	9,8±0,9	<0,001

Частота развития нежелательных явлений таких, как преждевременные роды и необходимость в оказании помощи в условиях отделения для новорожденных в системах оказалась сопоставимой, хотя и прослеживалась тенденция к снижению в разработанной ксм ПДЛНСЗБ, но данные оказались не достоверны ($p > 0,05$). Таким образом, эти показатели скорее связаны с эффективностью программы прегравидарной подготовки женщин [12].

Представленные результаты свидетельствуют о существенных различиях в повышении уровней «качества жизни» в послеоперационном периоде разработанной системы и традиционного подхода у беременных с СД. Применительно ко всем шкалам опросника «VFQ-25» данные различия в среднем составляли 4,4% ($p < 0,001$), по оригинальному для витреоретинальной патологии «КЖ-20» 7,6%, ($p < 0,001$). Формирование результата базировалось не только на повышении МКОЗ, а также на устойчивом эмоциональном благополучии, без аффективной нестабильности и гормонального дисбаланса, что может быть чревато преждевременными родами.

Представленные результаты свидетельствуют о более высокой диагностической ценности разработанной системы мониторинга беременных, что способствовало определению интенсивного с высокой скоростью, агрессивного развития ДР и особенно ДМО, что возможно связано с быстрой коррекцией гликемии в первом триместре беременности эндокринологом и более пристольным контролем со стороны будущей матери.

3.4.1 Общие закономерности разработанной комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению состояния зрения у беременных с СД

Анализируя обобщённо репрезентированные результаты, следует ещё раз отметить, что совершенствование мониторинга беременных с СД является одной из приоритетных задач в ретинологии на современном этапе развития офтальмологии. Системно проводимый мониторинг может повлиять на улучшение популяционных показателей, уменьшить социальные, психологические и экономические последствия, связанные с выхаживанием и реабилитацией женщин.

Таким образом важно подчеркнуть, что с нашей точки зрения, в изложенных диагностических разделах неполностью учитываются офтальмологические и демографические особенности беременных с СД, что требует этапного рассмотрения офтальмологического мониторинга и хирургического лечения. Учтенные в полном объёме микрососудистые и морфологические особенности этой категории пациенток требуют разработки индивидуальной маршрутной карты с позиций регламента осмотров, методик диагностики и терапевтических подходов.

Анализируя в целом полученные данные, следует заключить, что предлагаемая нами ксм ПДЛНСЗБ с СД характеризуется (по сравнению с традиционной) следующими основными преимуществами:

- более высоким уровнем диагностической ценности, что доказывается показателями выявляемости диабетической ретинопатии (непролиферативной ДР на 15,4% $p < 0,0001$; макулопатии на 4,4% $p < 0,001$; препролиферативной ДР на 3,8% $p < 0,01$; пролиферативной ДР на 5,9% $p < 0,01$);

- более высоким уровнем клинической эффективности, что подтверждается (после проведения лечебных мероприятий) достижением максимально скорректированной остроты зрения (на 0,2 отн.ед, $p < 0,001$ после лечения ДМО); (на 0,15 отн.ед, $p < 0,001$ после лечения ПДР) (на 0,18 отн.ед, $p < 0,001$ после лечения преретинального кровоизлияния) и снижением формирования сосудистых осложнений (в среднем, на 6%, $p < 0,01$) особенно применительно к таким критериям, как папиллярная неоваскуляризация (на 9%, $p < 0,001$), ретинальная неоваскуляризация (на 9,2%, $p < 0,001$), гемофтальм (на 7%, $p < 0,01$), преретинальные кровоизлияния (на 6,9%, $p < 0,01$), рубец (на 2,5%, $p < 0,05$), окклюзия ветви ЦВС (на 2,9 %, $p < 0,05$), офтальмогипертензия (на 4,4%, $p < 0,01$); увеличение женщин (на 12%) с родоразрешением естественным путем ($p < 0,01$)

- более высоким послеоперационным уровнем «качества жизни» женщин, что доказывается результатами проведенного тестирования как по общему («VFQ-25», на 4,4% ($p < 0,001$), так и по специальному (предназначенному для пациентов с витреоретинальной патологией («КЖ-20», на 7,6%, $p < 0,001$) опросникам.

- более высоким уровнем безопасности, что подтверждается более высоким индексом светочувствительности при проведении СПИЛКС при ДМО (MD на 30,4%, $p < 0,001$; PSD на 36,2 % $p < 0,001$;) развития ЭРФ после гиалоидотомии и витреодисперсии гемофтальма на 44% меньше ($p < 0,01$); сохранения индексов светочувствительности MD выше на 0,44dB $p < 0,001$ и замедления развития локальных дефектов PSD на 0,32dB $p < 0,001$.

Изложенные преимущества ксм ПДЛНСЗБ с СД объясняются, на наш взгляд, следующими основными положениями:

– применением сбора демографических, общеклинических и офтальмологических данных при постановке на учёт у беременной (репродуктивный возраст беременной, тип СД, показатель HbA1c до беременности, количество беременностей, наличие нефропатии, стандартное офтальмологическое обследование), направленных на выявление информативных предикторов прогрессии ретинопатии;

- профилактикой диабетической ретинопатии у беременных с СД путем использования разработанной этапной системы мониторинга визитов, что обеспечивает (при выявлении информативных предикторов риска развития ДР) необходимость направления беременной в специализированную офтальмологическую клинику для проведения дополнительного обследования;
- применением в специализированном офтальмологическом центре дополнительного офтальмологического обследования (цветная 7-польная фоторегистрация глазного дна, ОКТ переднего и заднего отрезка глаза, ОКТ-А), что позволяет оценить динамику сосудистой и ретиальной патологии и выявить офтальмологические информативные предикторы риска прогрессии ретинопатии;
- возможностью достоверного расчета низкого, среднего и высокого риска прогрессии ретинопатии, с определением мониторинговых визитов и обеспечением персонализированного подхода к терапии беременной;
- минимизацией повреждения сетчатки вследствие индивидуального подбора дозы лазерного воздействия с помощью сканов ОКТ, что позволяет уменьшить потерю светочувствительности в связи с ятрогенным воздействием;
- применением (при утолщении фовеолярной зоны более 400 мкм, во втором и третьем триместрах) профилактической методики комбинированного лечения ДМО (интравитреальное введение «Озурдекс» в сочетании со СПИЛКС), что обеспечивает ускоренное восстановление функциональных показателей центральных отделов сетчатки и снижение вероятности развития рецидива ДМО;
- уменьшением масштаба воздействий в результате использования комбинированной хирургии.

Следует подчеркнуть, что в качестве традиционного алгоритма мы рассматривали утвержденный МЗ Российской Федерации, ООО «Российская ассоциация эндокринологов», ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России алгоритм специализированной медицинской помощи больным СД, (раздел 16, беременность и сахарный диабет), (раздел 9.1, диабетическая ретинопатия) [4], однако, он фактически представляет собой перечисление диагностических и лечебных

методик, применяемых при ДР, и не принимает во внимание стадии и альтернативное развитие патологического процесса у беременных. Предлагаемая нами система мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению состояния зрения у беременных с СД отличается от указанной рядом принципиальных особенностей (сбор информативных предикторов при постановке на учет беременной в первичном звене при выявлении среднего и высокого риска развития ДР направление беременной с СД в специализированный офтальмологический центр; сбор информативных предикторов в специализированном офтальмологическом центре, при выявлении низкого и среднего риска подразумевает осмотр в офтальмологическом центре 1 раз в триместр, высокого риска- осмотр в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в месяц; развитие непролиферативной ДР и утолщение сетчатки в фовеолярной зоне менее 400 мкм., во всех триместрах беременности проводят СПИЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1 раз в триместр, при отсутствии стабилизации и сохраняющейся толщине фовеолярной зоны около 400 мкм, проводят дополнительно СПИЛКС; развитие непролиферативная ДР и утолщение сетчатки в фовеолярной зоне более 400 мкм, в первом триместре проводят СПИЛКС, во втором и третьем триместрах беременности применяют профилактическую методику комбинированного лечения ИВВ «Озурдекс»+СПИЛКС; повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1 раз в триместр; при развитие препролиферативной или пролиферативной ретинопатии с макулярным отеком до 400 мкм., во всех триместрах беременности проводят СПИЛКС+ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1 раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; при препролиферативной или пролиферативной ретинопатии с макулярным отеком больше 400 мкм., в первом триместре проводят СПИЛКС +ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1 раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; во втором и третьем триместрах

беременности применяют профилактическую методику комбинированного лечения ИВВ «Озурдекс»+СПИЛКС +ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; при пролиферативной ретинопатии с премакулярным кровоизлиянием, во всех триместрах проводят ПРЛКС начинают с нижних квадрантов через 2 нед., YAG-лазерную гиалодотомию с витреодисперсией образовавшегося гемофтальма, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; при пролиферативной ретинопатии с гемофтальмом, во всех триместрах проводят ПРЛКС в визуализируемых участках сетчатки, через 2 нед., YAG-лазерную витреодисперсию гемофтальма, дополнительную ПРЛКС в открывшихся участках сетчатки, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС, что в целом, с нашей точки зрения отображает научную новизну разработанной в рамках настоящего исследования системы.

Таким образом, разработанная ксм ПДЛНСЗБ с СД обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) более высокий уровень безопасности и клинико-диагностической эффективности, что подтверждается более высокими показателями выявляемости диабетической ретинопатии (непролиферативной ДР на 15,4% $p<0,0001$; препролиферативной ДР на 3,8% $p<0,01$; пролиферативной ДР на 5,9% $p<0,01$; макулопатии на 4,4% $p<0,001$); снижением вероятности ятрогенных осложнений, более высоким индексом светочувствительности при проведении СПИЛКС при ДМО (MD на 30,4%, $p<0,001$; PSD на 36,2 % $p<0,001$;) развития ЭРФ после гиалодотомии и витреодисперсии гемофтальма на 44% меньше ($p<0,01$); сохранения индексов светочувствительности MD выше на 0,44dB $p<0,001$ и замедление развития локальных дефектов PSD на 0,32dB $p<0,001$; более выраженным повышением МКОЗ (на 0,2 отн.ед, $p<0,001$ после лечения ДМО); (на 0,15 отн.ед, $p<0,001$ после лечения ПДР) (на 0,18 отн.ед, $p<0,001$ после лечения преретинального кровоизлияния); и снижением формирования сосудистых

осложнений папиллярной неоваскуляризация (на 9%, $p < 0,001$), ретинальной неоваскуляризация (на 9,2%, $p < 0,001$), гемофтальма (на 7%, $p < 0,01$), преретинальных кровоизлияния (на 6,9%, $p < 0,01$), более высоким послеоперационным уровнем «КЖ женщин, по общему («VFQ-25», на 4,4% ($p < 0,001$), и специализированному опроснику («КЖ-20», на 7,6%, $p < 0,001$) опросникам.

Практическое внедрение разработанной ксм ПДЛНСЗБ с СД приведет, по нашему мнению, к существенному повышению уровня оказания офтальмологической помощи беременным с прегестационным СД, что, в конечном счете, обеспечит сохранение функционального состояния зрительного анализатора, более высокую вероятность естественного родоразрешения и повышение «качества жизни» данной категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в мире, повышение качества оказания диабетологической помощи привело к увеличению числа женщин репродуктивного возраста среди больных сахарным диабетом.

Выявленные предикторы прогрессии ДР во время беременности, продемонстрировали важность профиля дебюта заболевания СД, степени тяжести ретинопатии и тщательность метаболического контроля до зачатия [7]. Долгосрочные последствия недостаточно контролируемого сахарного диабета приводят к широкому разнообразию микрососудистых осложнений, к которым относится диабетическая ретинопатия- наиболее частая причина развития слепоты у лиц репродуктивного возраста [143].

Только при полном и последовательном обследовании беременных с СД можно на ранней стадии заболевания поставить правильный клинический диагноз, определить необходимое количество диагностических визитов, спрогнозировать категории риска развития макулопатии и ретинопатии и назначить корректную терапию. Также остаётся крайне актуальным вопрос поиска демографических, общеклинических и офтальмологических биомаркеров, в скрининге диабетической ретинопатии у беременных с СД, и исследование эффектов прогрессирования заболевания и терапевтический ответ.

Важную роль в изучении ДР играет комплексная диагностика, методики визуализации глазного дна имеют значительную информативность, помимо цветной 7-польной фоторегистрация глазного дна и ОКТ, большое значение имеют исследования микроциркуляции интравитреального и хориоретинального кровотока, включающие в себя ОКТ с функцией ангиографии и ФАГ. Взаимодополнение методов и не дублирующаяся информация исследований с определением визуализируемых биомаркеров демонстрирует полную картину заболевания.

Однако в случае проведения исследования у беременных с ДР необходимо учитывать, что ФАГ является инвазивным способом диагностики, имеющим ряд

противопоказаний и ограничений в том числе у беременных, доказанно вызывая минимальные аномалии плода [191, 195].

Несмотря на большое количество исследований, в которых обсуждались вопросы гипергликемии во время гестации, немногочисленные работы, сфокусированы на эффект беременности, репродуктивный возраст, тип и стаж СД, в развитие или прогрессирование микрососудистых осложнений сахарного диабета.

В настоящее время многими, как в отечественными, так и зарубежными руководствами, рассматривается несколько методов лечения ДР и ДМО направленных на восстановление ангиогенеза и гематоретинального барьера: антиангиогенная терапия, использование пролонгированного имплантата кортикостероида, проведение лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) и витрэктомия, при наличии тракционного макулярного синдрома [189]. Однако во время беременности затруднена как оценка скорости прогрессирования ДМО и ДР, так и возможности применения лекарственных препаратов, в частности ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в силу выраженного тератогенного эффекта [101,263]. Проведение витрэктомии требует анестезиологического, противовоспалительного и антибактериального сопровождения до и послеоперационном периоде, что несомненно усугубляет течение беременности.

Более безопасной альтернативой представляется интравитреальное применение кортикостероидов, хотя данные о применении этих препаратов у беременных ограничены [1,18], и лазерная коагуляция сетчатки в классическом исполнении, приводящая к термическому разрушению нейросенсорных слоев, развитию центральных скотом и сливных атрофических очагов, что требует точного расчет энергетической освещенности. Таким образом, в настоящее время не разработана система профилактики, направлена на ранее выявление и предупреждение риска развития пролиферативной диабетической ретинопатии и ДМО, а также комплекс мер по предотвращению снижения зрительных функций,

что требует тщательной взвешенной оценки риска и пользы для матери и плода [210].

В связи с этим, была поставлена цель данной работы: разработка комплексной, этапной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности, обеспечивающей сохранение состояния зрения у беременных с СД.

Исходя из поставленной цели, работа базировалась на серии последовательных периодов, реализация которых была направлена на разрешение поставленных директив.

В клиническое исследование были включены 546 женщин, из них 279 (558 глаз) беременных с диагнозом и СД 1 и 2 типов, 40(80 глаз) не беременных женщин с СД 1 и 2 типов, 32(40 глаз) не беременные соматически здоровые женщины и архивный материал 195 (390 глаз) историй болезни беременных женщин с СД 1 и 2 типов.

В рамках исследования проведено несколько этапов, включающих ретроспективное и проспективное когортное исследование

Целью ретроспективного этапа исследования стала оценка частоты и структуры ретинальной сосудистой патологии у беременных с СД 1 и 2 типов.

Проспективный этап был разделен на три больших фрагмента включал диагностическое исследование, анализ эффективности проводимой терапии ДР, ДМО и сравнение разработанной комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению состояния зрения у беременных с СД с традиционной системой ведения беременных с СД.

Диагностическое исследование представляло собой динамическое наблюдение беременных с СД 1 и 2 типов, а также контрольных групп и групп сравнения и было посвящено анализу морфометрических и морфофункциональных особенностей сетчатки, хориоидеи, показателей гемодинамики и толщины сосудистого слоя ЦТ, у женщин во время беременности

и через год после родов с целью выявления прогностически значимых маркеров прогрессирования ДР.

В ходе этого этапа проведена оценка функционального статуса, структурных и микроциркуляторных особенностей интравитреального и хориоретинального кровотока между группами.

Так же изучалось влияния HbA_{1c}, АД, возраста, стажа СД, нефропатии кратности родов на возможную опасность формирования сосудистой ретиальной патологии у беременных с СД 1 и 2 типов.

На этапе анализа эффективности лечения была разработана методика подбора энергетической плотности лазерного воздействия по данным ОКТ и проведено сравнение субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции и стандартной лазерной коагуляции по методике решетки (ETDRS) у беременных с СД. А также, изучена эффективность монотерапии имплантата Озурдекс и комбинация ИВВ имплантата Озурдекс в сочетании немедленной (через 2 недели) субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляцией у беременных с СД. У женщин с пролиферативной диабетической ретинопатией и преретинальными кровоизлияниями изучался оптический и функциональный эффект, транспупиллярной YAG-лазерной гиалотомии и витреодисперсии сформировавшегося гемофтальма.

В рамках первого этапа исследования методом полной выборки, по сведениям электронных историй болезни эндокринологического, офтальмологического отделений и амбулаторных карт КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период 2015–2019 гг. был проведен подбор медицинской документации беременных с СД 1 и 2 типов, обратившихся для проведения диагностики и лечения в условиях института. Количество обращений беременных с СД 1 и 2 типов достигло 195 случаев из них 77% (151) беременных с СД 1 типа, и 23% (44) беременные с СД 2. Анализ распространенности ДР определяемый офтальмоскопически показал, что у беременных СД 1 ДР составила 36% (108 глаз), при СД 2 типа 13% (12 глаз) что значительно на 7% и 1%

соответственно превзошли данные Федерального регистра СД, в третьем триместре ДР достигла 37% и 17% соответственно.

Кроме ДР, ретроспективно обнаружилось у 21 женщин (21 глаз) формирование сосудистой патологии заднего отрезка глаз, сформировавшееся на 9 глазах во втором триместре беременности, и 12 глазах в третьем триместре. У 10 беременных с пролиферативной диабетической ретинопатией зафиксированы рецидивирующие гемофтальмы, что составило (5,38%) от общего числа глаз беременных с СД 1 и 2 типов. В составе сосудистой ретинальной патологии зарегистрированы: окклюзия ветвей ЦВС – 7 беременных (7 глаз), окклюзия нижне-височной ветви ЦАС 2 беременны (2 глаза), острая центральная серозная хориопатия ОЦСХ 2 беременные (2 глаза). Окклюзии ветвей ЦВС у 7 беременных продемонстрированы: 2 глаза -окклюзия верхне-височной ЦВС, 1 глаз- окклюзия нижне-височной ЦВС, 4 глаза окклюзия верхне-носовой ЦВС . Анализ данных распространенности ДР в третьем триместре показал, обнаружение новых случаев ретинопатии у беременных с СД 1 типа 1%, у пациенток с СД 2 типа 4%, и утяжеление стадии ДР на 2% в ППДР– 8% и ПДР– 18%. У беременных СД 2 типа в третьем триместре определялся прирост на 4–1% в ППДР– 7%, ПДР– 2%.

Следовательно, ретроспективный сегмент исследования частоты генерации у беременных при СД 1 и 2 типов, сосудистой ретинальной патологии выявил 33,5% случаев, причем у беременных с СД 1 типа она сформировалась на 116 глазах (37,4 %) случаев, у беременных СД 2 типа на 15 глазах (17%) случаев.

Изыскание воздействия репродуктивного возраста и числа беременностей на формирование ДР потребовало разделить всех беременных на 4 группы по раннему до 35 лет и позднему репродуктивному возрасту после 35 лет и кратности беременностей на первую и более. Критерием исключения явилось – отсутствие данных, что беременность завершилась рождением детей. N= 120 беременные СД 1 и 2 тип (240 глаз). 1-группа-30 (23/7) ранний репродуктивный возраст (27±5 лет). 1-я беременность. (HbA1c 21/ 9), (АД -7); 2-группа-30 (18/12) поздний репродуктивном возраст (41±3 лет). 1-я беременность. (HbA1c 18/12), (АД-12); 3-группа-30 (19/11) ранний репродуктивный возраст (26±5,4 лет). Последующая

беременность. (HbA1c 16/14), (АД - 5); 4-группа-30 (16/14) поздний репродуктивный возраст ($39\pm 4,5$ лет). Последующая беременность (HbA1c 22/8), (АД -7). По компенсации HbA1c и артериальной гипертензии группы были практически идентичны. Продолжительности СД, была более выраженная в группе беременных с первой беременностью и ранним репродуктивным возрастом. Анализ стадий ДР продемонстрировал минимальные изменения в группе позднего репродуктивного возраста и первой беременностью, максимальные в группе раннего репродуктивного возраста с повторной беременностью.

Проведенный корреляционный анализ определил сильные достоверные корреляционные связи стадии ДР с повторной беременностью ($r=0,75$), и наиболее сильная связь определялась в группе раннего репродуктивного возраста с повторной беременностью ($r=0,78$). Умеренные связи были определены — с первой беременностью ($r=0,69$) с АД($r=0,61$) и HbA1c ($r=0,59$) ($p<0,05$). В процессе реализованного исследования установлена, периодичность сосудистой ретиальной патологии и скорость ее прогрессирования у беременных с СД. Выявлено, что интенсификация усиливается при спонтанной беременности и неконтролируемых целевых значениях гликемического профиля и артериальной гипертензии до зачатия, увеличения репродуктивного возраста и повторной беременностью женщин.

По результатам проспективного когортного исследования у беременных с СД (СД 1т N= 120 (n-200); СД 2т N= 80(n-120); ФТБ N=25(n-50) на основании демографических, общеклинических, офтальмологических показателей были выявлены прогностически значимые маркеры развития и прогрессирования макулопатии и ретинопатии. Значимой разницы по возрасту манифестации, длительности заболевания и уровню гликированного гемоглобина между группами 1 и 2 не обнаружено($p<0,05$). Формирование подгрупп осуществлялось по стадиям ДР. 1.1-подгруппа- нет ДР 30 (50глаз) (28 ± 4 лет), (первая беременность 19/11); (HbA1c 19/ 11); (АД-2); 1.2-группа- легкая НПДР 30 (50глаз) ($29\pm 6,2$ лет), (первая беременность 19/11); (HbA1c 17/ 13); (АД -5); 1.3-группа- умеренная НПДР 30 (50глаз) ($30\pm 8,2$ лет), (первая беременность 21/9); (HbA1c 18/ 12); (АД -6); 1.4-

группа- тяжелая НПДР 30 (50глаз) ($31 \pm 8,5$ лет), (первая беременность 18/12); (HbA1c 7/ 23); (АД -12). 2.1-подгруппа- нет ДР 15 (30глаз) ($28 \pm 5,5$ лет), (первая беременность 8/7); (HbA1c 10/ 5); (АД -7); 2.2-группа- легкая НПДР 15 (30глаз) ($29 \pm 6,7$ лет), (первая беременность 8/7); (HbA1c 11/ 4); (АД -4); 2.3-группа- умеренная НПДР 25 (30глаз) ($28 \pm 8,2$ лет), (первая беременность 17/8); (HbA1c 9/ 16); (АД -3); 2.4-группа- тяжелая НПДР 25 (30глаз) ($32 \pm 8,5$ лет), (первая беременность 18/7); (HbA1c 10/ 15); (АД -3); 3-подгруппа- физиологическое течение беременности 25 (50глаз) ($27 \pm 5,2$ лет), (первая беременность 18/7);

При динамической оценке ЦТС у беременных с СД 1 и 2 типов, определялся во всех подгруппах, статистически значимый прирост показателя к III-му триместру беременности от 5% до 20%, через 12 мес. после родов ЦТС во всех подгруппах имела тенденцию к уменьшению ($p > 0,05$). Данный показатель обладает высокой диагностической значимостью у беременных с СД 1 и 2 типов, и может рассматриваться, как достоверный негативно ассоциированный с прогрессией ДР признак в подгруппах, где отсутствовала ДР или определялась легкая НПДР, коэффициент корреляции достигал высоких значений ($r=0,89$, $p=0,01$), в подгруппах умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($r=0,84$, $p=0,003$).

Установлено, что у беременных с СД 1 и 2 типов, в I триместре в подгруппах, где отсутствовала ДР или определялась легкая НПДР, отмечалась тенденция к изменению показателей (area FAZ, perimeter FAZ, индекс циркулярности FAZ, плотность сосудов в ПСС fovea), однако статистически значимых различий между собой и группой контроля выявлено не было. Это указывает на низкую диагностическую ценность данных величин без последующего динамического наблюдения.

Сравнение показателей беременных с СД 1 и 2 типа I-го и III-го триместров во всех исследуемых подгруппах выявило статистически значимую тенденцию увеличения area FAZ и perimeter FAZ. Установлена прямая, высокая, сильная, и умеренная связь в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР/perimeter FAZ/area FAZ, ($r=0,86$, $p=0,0037$ и $r=0,65$, $p=0,017$ соответственно). Установлена корреляция

умеренной силы в подгруппах умеренной НПДР и тяжелой НПДР/perimeter FAZ/area FAZ ($r=0,61$, $p=0,001$ и $r=0,74$, $p=0,003$ соответственно). Выявленные патологические изменения определяют благоприятный фон для прогрессирования ДР. В I триместре беременности уровни HbA1c/perimeter FAZ и HbA1c/area FAZ находились в прямой умеренной корреляции ($r=0,57$, $p=0,01$ и $r=0,49$, $p=0,001$ соответственно), в III триместре связь по обоим корреляциям была значимо сильнее ($r=0,61$, $p=0,001$ и $r=0,56$, $p=0,01$ соответственно). Это доказывает значимость планирования беременности и регулирование целевых показателей гликемического контроля до зачатия.

Анализ плотности сосудов в ПСС fovea и индекс циркулярности FAZ у беременных с СД1 и 2 типов показал достоверное снижение средних показателей в подгруппах умеренной НПДР и тяжелой НПДР в противовес отсутствию значимых средних различий в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР ($p>0,05$) в I триместре беременности. В III триместре во всех подгруппах наблюдалось статистически значимое снижение показателей плотности сосудов в ПСС fovea. Определена статистически значимая обратная взаимосвязь умеренной силы между стадией ретинопатии и плотностью сосудов в ПСС fovea у беременных I - III триместр в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР, ($r=-0,62$, $p=0,007$) и корреляция умеренной силы в подгруппах умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($r=-0,34$, $p=0,001$) спустя 12 мес. после родов у женщин с СД 1 и 2 типов, во всех категориях наблюдалось повышение средней величины плотности сосудов в ПСС fovea, хотя убедительного отличия от III триместра не выявлено ($p>0,01$). Установлена взаимосвязь слабой и умеренной силы у беременных с СД между стадией ретинопатии и индексом циркулярности FAZ: с отсутствием ДР и легкой НПДР ($r=0,19$, $p=0,013$), умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($r=0,45$, $p=0,002$). В подгруппах в зависимости от типа СД у беременных достоверных различий не выявлено.

Анализ толщины хориоидеи у беременных в группах СД 1 и 2 типов определил, что в I, II, III триместрах средняя толщина хориоидеи не имела

статистически значимого различия значений по сравнению с беременными группы контроля. При сравнении толщины хориоидеи I-го и III-го триместра у всех беременных пациенток определялся существенный прирост показателя относительно I триместра ($p > 0,05$). Практически у всех женщин с СД 1 и 2 типов через 6 мес. после родов, отмечалось статистически значимое уменьшение толщины хориоидеи с последующим нарастающим численным уменьшением к 12-му мес. по сравнению с женщинами группы контроля. Снижение значений достигало 2-6% ($p < 0,05$).

Доказано, что у беременных увеличивается толщина сосудистого слоя ЦТ на 3–10%. Более высокий процент увеличения толщины сосудистого слоя ЦТ, повышает риск развития ДР более чем в 11 раз по сравнению с группой беременных СД 1 и 2 типов, имеющих толщину сосудистого слоя ЦТ менее 10% от исходного, что позволяет оценивать данный показатель как скрининговый биомаркер. Выявлена умеренной силы прямая связь между стадией ретинопатии и толщиной сосудистого слоя ЦТ у беременных в группе с СД 1 и 2 типа в течении всего периода наблюдения ($r = 0,52$, $p = 0,001$), в подгруппах с отсутствием ДР и легкой НПДР ($r = 0,45$, $p = 0,017$), в подгруппах умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($r = 0,60$, $p = 0,003$). Для оценки значимости толщины сосудистого слоя ЦТ как маркера прогрессии ДР была использована бинарная логистическая регрессия. В выполненном ROC- анализе, в качестве переменной оценивалась толщина сосудистого слоя ЦТ. По полученным данным, показатель толщины сосудистого слоя ЦТ является значимым, однако обладает умеренной силой ($AUC = 0,772$). Чувствительность вышеупомянутого контрольного метода составила 96,1%, а специфичность 80%.

Построенные деревья решений, на основе демографических, общеклинических и офтальмологических результатов, позволили разделить беременных с СД 1 и 2 типов на категории низкого, среднего с высоким риска развития макулопатии и ретинопатии. Все «решающие правила» обеспечивали статистически значимый результат.

Оценка риска макулопатии у беременных с СД 1 и 2 типов обеспечивалась информативными предикторами: уровень гликированного гемоглобина (во всех триместрах беременности), количество беременностей в анамнезе, периметр ФАЗ и плотность сосудов в ПСС.

Категория низкого риска: уровень гликированного гемоглобина $\leq 8,3\%$, значении периметра ФАЗ $\leq 2,616$ мм, плотность сосудов в ПСС $> 16,765\%$;

Категория среднего риска: гликированный гемоглобин $> 8,3\%$, количество беременностей две и менее, периметра ФАЗ $\leq 2,616$ мм, плотность сосудов в ПСС значении $\leq 16,765\%$;

Категория высокого риска: гликированный гемоглобина $> 8,3\%$, количество беременностей более двух, периметр ФАЗ $> 2,616$ мм и плотность сосудов в ПСС $> 16,765\%$, при значении плотности сосудов в ПСС $\leq 16,765\%$ -крайне высокий риск.

Оценка риска ДР у беременных с СД 1 и 2 типов обеспечивалась следующими информативными предикторами: тип сахарного диабета, наличие нефропатии, индекс циркулярности и толщина сосудистого слоя ЦТ.

Категория низкого риска: СД 2 типа, индексе циркулярности $> 0,645$, толщина сосудистого слоя ЦТ $> 34,26$ мкм;

Категория среднего риска: СД 1 типа, отсутствие нефропатии, индексе циркулярности $> 0,645$, толщина сосудистого слоя ЦТ $\leq 34,26$ мкм;

Категория высокого риска: СД 2 типа, наличие нефропатии, индекс циркулярности $\leq 0,645$, толщина сосудистого слоя ЦТ $\leq 34,26$ мкм, при значении $> 34,26$ мкм– крайне высокий риск.

С целью снижения риска развития повреждения сетчатки, проявляющейся в формировании посткоагуляционной атрофии и макулярной фиброплазии, которая прямо пропорциональна количеству сеансов лечения и интенсивности нанесенных ожогов, проведена разработка малоинвазивного подхода лазерного лечения ДМО. Для реализации и индивидуального подбора не визуализируемых лазерных аппликаторов в первую очередь регистрировали снимок сетчатки пациенток с

диабетическим макулярным отеком на ОСТ, по цветовому фону на скане, определяли уровень и границу отека сетчатки для лазерного воздействия. И совмещали с изображением глазного дна, определялась область покрытия сетчатки с учетом границ и высоты отека. Получался проект локации определенной плотности мощности, привязанный к цветовому фону и расположению ретинальных сосудов.

Подбор индивидуальной плотности мощности, требуемой для терапии, проводили тестируя параметры субпорогового режима.

Аппробация реализовывалась следующим образом: располагали пакеты не более четырех аппликаторов на средней периферии параллельно верхней или нижней сосудистой аркады, идентичной по толщине и распределению МП зоне запланированного проведения лазерной коагуляции

Последовательно примерняли категории воздействий, определяемые уровнем прозрачности оптических сред: исходным эталоном, являлся -офтальмоскопически визуализируемый лазерный аппликатор (1 степень по L'Esperance). Постфактум проводили три серии офтальмоскопически незаметных лазерных манипуляций, ослабляя тем временем продолжительность импульса предварительно на 50%, далее на 90%, впоследствии параллельно ослабляя на 90% длительностью импульса и сокращая мощность на 20. По завершении выполняли аутентификацию с помощью оптической когерентной томографии контрольного участка сетчатки, по полученным изображениям идентифицировали основополагающие минимальные лазерные аппликаты, обеспечивающие терапевтический эффект, лазерная коагуляция, вовлекающая только наружные слои сетчатки, без участия внутреннего ядерного слоя приводит к диффузии ПЭС и глиальных клеток, в том числе закрытию мест фильтрации [273]. Отдельные единичный стимулы, приводящие к локальной непродолжительной ретиногипертермии, вызывают тепловой урон абсорбирующих структур. За межимпульсное время температура быстро падает до уровня температуры тела. Теплообменный процесс сглаживает значительные временные температурные модуляции, нагрев вне адсорбирующего объема ограничивается модуляцией глубины [252]. Индивидуальный подход к

выбору оптимальных параметров воздействия на сетчатку позволяет повысить эффективность профилактики побочных эффектов при ЛКС с одновременным достижением выраженного терапевтического эффекта. Мониторинг эффективности вмешательства осуществлялось в 2 группах: беременные СД 1 и 2 типа +ДМО N= 40(n-40); не беременные СД 1 и 2 типа+ДМО N= 40(n-40). Группы по возрасту не имели значимых различий, лабораторным показателям, зрительным функциям, типам ДМО и стадиям ДР.

На фоне применения субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (СПИЛКС) наблюдалось количественное уменьшение площади и периметра ФАЗ при каждом посещении по сравнению с исходными данными — с максимальным ответом через 12 мес. (у беременных на 14% и 11,6%, у не беременных 5,6% и 3,9%). Обратно пропорционально регистрировалось численное увеличение индекса циркулярности FAZ, с той же закономерностью прогрессивного изменения на каждом визите с максимальным ответом к 12 месяцам (медиана 0,596 и 0,522). И показателя динамики плотности сосудов ПСС наблюдалось повышение объема перфузии, более выраженное в верхнем и назальном секторах на 28,1% и 24,5%. По данным квантитативной периметрии анализ динамики светочувствительности сетчатки в сравниваемых группах определил снижение показателя MD и увеличение стандартного отклонения паттерна- с максимальной потерей dB на 1-м визите через 3 мес. после воздействия (55,9%; 89,8%) (93,9%; 100%) и с частичным восстановлением светочувствительности, более выраженным через 12 мес. (20,6%, 33,8%) (82,8%, 58%).

Сравнение результатов СПИЛКС и стандартно проведенной лазерной коагуляции сетчатки по типу решетки (ЛКСР) проведено частично на контрлатеральных глазах. Поэтому, группы по возрасту и лабораторным показателям были статистически незначимы: беременные СД 1 и 2 тип+ДМО (СПИЛКС) N= 40(n-40); беременные СД 1 и 2 тип +ДМО (ЛКСР) N= 25(n-25); не беременные СД 1 и 2 тип +ДМО (СПИЛКС) N= 40(n-40); не беременные СД 1 и 2 тип +ДМО (ЛКСР) N= 23(n-23). Значимое с точки зрения статистики улучшение

МКОЗ до 0,4 обеспечивалось к третьему визиту (через 6мес.) после лазерного воздействия, пик подъёма МКОЗ достигая $0,54 \pm 0,26$ регистрировался на 9-12мес., с последующим плато достигнутого эффекта к финалу мониторинга. Статистически значимых отличий в МКОЗ в группах наблюдения СПИЛКС ($0,7 \pm 0,28$ и $0,5 \pm 0,2$) и ЛКСР ($0,7 \pm 0,48$ и $0,5 \pm 0,18$) через год после проведения лазерного воздействия не было ($r=0,8$, $r=0,78$, $p<0,01$). Максимальное уменьшение макулярного объёма наблюдалось через 12 мес. в группе беременных, где проведена СПИЛКС. Регресс ДМО был идентичен в группах беременных со СПИЛКС и ЛКСР, в группах не беременных, у пациенток со СПИЛКС регресс определялся на 5% меньше. При сравнении периметрических индексов было выяснено, что СПИЛКС обеспечивает достоверно меньшую потерю общей светочувствительности через 12 мес. (MD 20,6%, 82,8% ($p<0,01$)) по сравнению с потерей после ЛКСР (MD 51% и 97% ($p<0,001$)) и оказывает меньшее деструктивное воздействие на сетчатку вызывая формирование локальных дефектов (PSD после СПИЛКС (33,8%, 58% ($p<0,05$)) по сравнению с PSD после ЛКСР (70%, 99% ($p<0,01$)).

Применение СПИЛКС (577 нм) в лечении ДМО характеризуется статистически значимым уменьшением ЦТС у беременных с СД 1 и 2 типов от исходной величины ($p<0,05$). Макулярный объём и МКОЗ, площадь и периметр FAZ были сопоставимы с эффективностью и темпами регресса пациенток с ЛКСР ($p<0,05$). Тем не менее, СПИЛКС обеспечивал меньшее пагубное воздействие на сетчатку в качестве потери общей светочувствительности, формировании численности локальных дефектов и генерации индекса циркулярности FAZ по сравнению с ЛКСР. Более выражено повышая плотности сосудов в ПСС ($p<0,05$).

Следующий раздел исследования был посвящен анализу клинической эффективности препарата пролонгированного действия имплантата Озурдекс у беременных с СД 1 и 2 типов с ДМО, введенного в витреальную полость в сроки не ранее второго триместра беременности по морфологическим, функциональным, микроциркуляторным параметрам зрительной системы. И анализу анатомо-

функциональных результатов комбинации интравитреального введения имплантата Озурдекс в сочетании с немедленной (через 2 недели) СПИЛКС у пациенток с наличием высокого диабетического макулярного отека (ДМО), с утолщением сетчатки в зоне 500 мкм в центре макулы, ЦТС более 600 мкм, макулярный объем более 11 мм^3 . Были включены беременные СД 1 и 2 типа с ДМО ИВВ Озурдекс® N= 17(n-17); беременные СД 1 и 2 типа с ДМО ИВВ Озурдекс® +СПИЛКС N= 19(n-19);

В целом динамика и количественный регресс, ЦТС на 52,5% и 52,7%(p<0,05), area FAZ на 8,4% и 8,6%(p<0,05), в обеих группах от исходного был сопоставим. Показатели индекса circularity FAZ на 6,3%(p<0,01), perimeter FAZ на 2,6%(p<0,01), плотности сосудов в поверхностном сосудистом сплетении в fovea на 1,4%(p<0,001) были более выражены к концу исследования в группе сравнения относительно женщин основной группы.

Однако к 9 мес. наступил рецидив ОНС в двух глазах у пациенток основной группы, что может подтверждать более выраженную стабилизацию процесса в долгосрочной перспективе и отсутствие ускользания эффекта в группе Озурдекс и СПИЛКС.

В рамках данной работы у 39 (39 глаз) беременных с СД с пролиферативной диабетической ретинопатией и преретинальным кровоизлиянием, сопоставимого возраста от 20 до 37 лет (в среднем $27,4 \pm 5,2$ лет), проводилось сравнение оптического и функционального эффекта, традиционно проведенной транспупиллярной неинвазивной YAG-лазерной гиалодотомии (группа сравнения- 20 беременных женщин (20 глаз) с СД 1 типа 18 пациенток (18 глаз) и СД 2 типа 2 женщины (2 глаза)) и YAG-лазерной гиалодотомии в квазинепрерывном режиме пакетными (залповыми) импульсами в комбинации с витреодисперсией образовавшегося гемофтальма (основная группа-19 (19 глаз) беременных с СД 1 типа 17 женщин (17 глаз) и СД 2 типа 2 женщин (2 глаза)).

проведена концептуальная основа и практическое подтверждение того, что разработанная методика лечения премакулярных кровоизлияний, является

эффективной и безопасной процедурой, улучшающей зрительные функции и морфологические характеристики сетчатки, даже у пациенток с осложненной пролиферативной диабетической ретинопатией.

Анализ результатов показал, что у пациенток обеих групп встречался субтотальный гемофтальм (58% и 70% случаев), смешанный (10% и 10%), пристеночно центральной (52,6% и 60%) локализации соответственно. Через 1 мес. после гиалотомии сохранялся частичный гемофтальм у беременных в основной группе в 8 глазах в группе сравнения в 13 глазах, что на 23% чаще.

К 8 месяцу в 39 глазах гемофтальм резорбировался полностью (28 глаз) или фрагментарно (11 глаз), после родов сохранялся частичный гемофтальм (15% и 40% случаев), пристеночно центральной (15% и 30%). лазерное воздействие значительно ускорило процесс рассасывания остаточных мелких форменных элементов. МКОЗ улучшилась, оптический эффект достигнут у всех женщин (100%).

Проведенный корреляционный анализ показал зависимость толщины сетчатой оболочки в фовеа и энергии затраченной во время ГТ и ВД ($r = 0,82$; $p < 0,05$). И формирования офтальмогипертензии которая нивелировалась через 6-8 мес. у беременных основной группы $18,21 \pm 1,36$ мм рт.ст. и частично сохранялась в группе сравнения на $+2,83$ мм рт.ст. 16% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении оттока внутриглазной жидкости.

У 46% женщин в основной группе и 90% в группе сравнения в той или иной степени развился ЭРФ, что косвенно суммарно подтверждается средними показателями: толщины сетчатки основной группы $311,91 \pm 18,15$ и сравнения $340,99 \pm 16,10$, зрительными функциями МКОЗ $0,86 \pm 0,014$, и $0,68 \pm 0,023$ соответственно, показателями светочувствительности MD-2,24dB и локальными дефектами PSD 2,37dB в основной группе и сравнения MD-2,68dB PSD 2,69dB.

Таким образом было показано, что лазерная гиалотомия в сочетании с витреодисперсией способствует разрешению кровоизлияния в витреальной полости даже у пациентов с тяжелой пролиферативной диабетической ретинопатией. Функциональность лазерной хирургии зависит от размера и

плотности кровоизлияния, времени, прошедшего с момента гемофтальма и реже вызывает побочные эффекты [28] представляется менее рискованной и успешно может быть выполнена с оптической целью, для устранения зрительного дискомфорта став реальной эффективной малотравматичной альтернативой инструментальной хирургии [9,249].

Проводилось сравнение предлагаемой нами комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению состояния зрения у беременных с СД и традиционного алгоритма специализированной медицинской помощи больным СД, раздел беременность развившаяся на фоне СД [4],

Предлагаемая нами система ксМПДЛНСЗБ с СД отличается от указанной рядом принципиальных особенностей (сбор информативных предикторов при постановке на учет беременной в первичном звене при выявлении среднего и высокого риска развития ДР направление беременной с СД в специализированный офтальмологический центр; сбор информативных предикторов в специализированном офтальмологическом центре, при выявлении низкого и среднего риска подразумевает осмотр в офтальмологическом центре 1 раз в триместр, высокого риска- осмотр в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в месяц; развитие непролиферативной ДР и утолщение сетчатки в фовеолярной зоне менее 400 мкм., во всех триместрах беременности проводят СПИЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации и сохраняющейся толщине фовеолярной зоны около 400 мкм, проводят дополнительно СПИЛКС; развитие непролиферативная ДР и утолщение сетчатки в фовеолярной зоне более 400 мкм, в первом триместре проводят СПИЛКС, во втором и третьем триместрах беременности применяют профилактическую методику комбинированного лечения ИВВ «Озурдекс»+СПИЛКС; повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр; при развитие препролиферативной или пролиферативной ретинопатии с макулярным отеком до 400 мкм., во всех триместрах беременности

проводят СПИЛКС+ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; при препролиферативной или пролиферативной ретинопатии с макулярным отеком больше 400 мкм., в первом триместре проводят СПИЛКС +ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; во втором и третьем триместрах беременности применяют профилактическую методику комбинированного лечения ИВВ «Озурдекс»+СПИЛКС +ПРЛКС, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; при пролиферативной ретинопатии с премакулярным кровоизлиянием, во всех триместрах проводят ПРЛКС начинают с нижних квадрантов через 2 нед., YAG-лазерную гиалодотомию с витреодисперсией образовавшегося гемофтальма, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС; при пролиферативной ретинопатии с гемофтальмом, во всех триместрах проводят ПРЛКС в визуализируемых участках сетчатки, через 2 нед., YAG-лазерную витреодисперсию гемофтальма, дополнительную ПРЛКС в открывшихся участках сетчатки, повторный осмотр проводят через 1 мес., при стабилизации процесса осмотр осуществляют 1раз в триместр, при отсутствии стабилизации проводят дополнительно ПРЛКС), что в целом, с нашей точки зрения отображает научную новизну разработанной в рамках настоящего исследования системы.

Анализируя в целом полученные данные, следует заключить, что предлагаемая нами ксм ПДЛНСЗБ с СД характеризуется (по сравнению с традиционной) следующими основными преимуществами:

- более высоким уровнем диагностической эффективности, что доказывается показателями выявляемости диабетической ретинопатии (непролиферативной ДР

на 15,4% $p < 0,0001$; макулопатии на 4,4% $p < 0,001$; препролиферативной ДР на 3,8% $p < 0,01$; пролиферативной ДР на 5,9% $p < 0,01$);

- более высоким уровнем клинической эффективности, что подтверждается (после проведения лечебных мероприятий) достижением максимально скорректированной остроты зрения (на 0,2 отн.ед, $p < 0,001$ после лечения ДМО; на 0,15 отн.ед, $p < 0,001$ после лечения ПДР; на 0,18 отн.ед, $p < 0,001$ после лечения преретинального кровоизлияния) и снижением формирования сосудистых осложнений (в среднем, на 6%, $p < 0,01$) особенно применительно к таким критериям, как папиллярная неоваскуляризация (на 9%, $p < 0,001$), ретинальная неоваскуляризация (на 9,2%, $p < 0,001$), гемофтальм (на 7%, $p < 0,01$), преретинальные кровоизлияния (на 6,9%, $p < 0,01$), рубеоз (на 2,5%, $p < 0,05$), окклюзия ветви ЦВС (на 2,9%, $p < 0,05$), офтальмогипертензия (на 4,4%, $p < 0,01$); увеличение женщин (на 12%) с родоразрешением естественным путем ($p < 0,01$)

- более высоким послеоперационным уровнем «качества жизни» женщин, что доказывается результатами проведенного тестирования как по общему («VFQ-25», на 4,4% ($p < 0,001$), так и по специальному (предназначенному для пациентов с витреоретинальной патологией, «КЖ-20», на 7,6%, $p < 0,001$) опросникам.

- более высоким уровнем безопасности, что подтверждается более высоким индексом светочувствительности при проведении СПИЛКС при ДМО (MD на 30,4%, $p < 0,001$; PSD на 36,2 % $p < 0,001$;) развития ЭРФ после гиалотомии и витреодисперсии гемофтальма на 44% меньше ($p < 0,01$); сохранения индексов светочувствительности MD выше на 0,44dB $p < 0,001$ и замедления развития локальных дефектов PSD на 0,32dB $p < 0,001$.

Изложенные преимущества ксм ПДЛНСЗБ с СД объясняются, на наш взгляд, следующими основными положениями:

- применением сбора демографических, общеклинических и офтальмологических данных при постановке на учёт у беременной (репродуктивный возраст беременной, тип СД, показатель HbA1c до беременности, количество беременностей, наличие нефропатии, стандартное офтальмологическое обследование), направленных на выявление информативных предикторов прогрессии ретинопатии;
- профилактикой диабетической ретинопатии у беременных с СД путем использования разработанной этапной системы мониторинга визитов, что обеспечивает (при выявлении информативных предикторов риска развития ДР) необходимость направления беременной в специализированную офтальмологическую клинику для проведения дополнительного обследования;
- применением в специализированном офтальмологическом центре дополнительного офтальмологического обследования (цветная 7-польная фоторегистрация глазного дна, ОКТ переднего и заднего отрезка глаза, ОКТ-А), что позволяет оценить динамику сосудистой и ретиальной патологии и выявить офтальмологические информативные предикторы риска прогрессии ретинопатии;
- возможностью достоверного расчета низкого, среднего и высокого риска прогрессии ретинопатии, с определением мониторинговых визитов и обеспечением персонализированного подхода к терапии беременной;
- минимизацией повреждения сетчатки вследствие индивидуального подбора дозы лазерного воздействия с помощью сканов ОКТ, что позволяет уменьшить потерю светочувствительности в связи с ятрогенным воздействием;
- применением (при утолщении фовеолярной зоны более 400 мкм, во втором и третьем триместрах) профилактической методики комбинированного лечения ДМО (интравитреальное введение «Озурдекс» в сочетании со СПИЛКС), что обеспечивает ускоренное восстановление функциональных показателей центральных отделов сетчатки и снижение вероятности развития рецидива ДМО;
- уменьшением масштаба воздействий в результате использования комбинированной хирургии.

Таким образом, разработанная ксм ПДЛНСЗБ с СД обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) существенно более высокий уровень клинико-диагностической эффективности и безопасности. Практическое внедрение разработанной ксм ПДЛНСЗБ с СД приведет, по нашему мнению, к существенному повышению уровня оказания офтальмологической помощи беременным с прегестационным СД, что, в конечном счете, обеспечит сохранение функционального состояния зрительного анализатора, более высокую вероятность естественного родоразрешения и повышение «качества жизни» данной категории пациенток.

Разработанная комплексная система мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности по сохранению зрения у беременных с СД хотя и требует наличия высокотехнологичного оборудования и квалифицированного персонала, обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) превосходящие уровни диагностической ценности, безопасности и клинической эффективности.

Анализируя обобщённо репрезентированные результаты, следует ещё раз отметить, что совершенствование мониторинга беременных с СД является одной из приоритетных задач в ретинологии на современном этапе развития офтальмологии. Системно проводимый мониторинг может повлиять на улучшение популяционных показателей, уменьшить социальные, психологические и экономические последствия, связанные с выхаживанием и реабилитацией женщин. Учтенные в полном объёме микрососудистые и морфологические особенности этой категории пациенток требуют разработки индивидуальной маршрутной карты с позиций регламента осмотров, методик диагностики и терапевтических подходов.

ВЫВОДЫ

1. Результаты ретроспективного анализа (n=390) свидетельствуют, что частота распространения диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом 1 и 2 типа составляет 27,7 и 3,1% соответственно, при этом ведущими факторами риска развития данной патологии являются (по результатам корреляционного анализа, $p < 0,05$) повторная беременность ($r=0,78$), поздний (более 35 лет) репродуктивный возраст ($r=0,75$), первая беременность ($r=0,69$), а также уровень артериального давления ($r=0,61$) и гликированного гемоглобина ($r=0,59$).
2. Результаты комплексного анализа данных ОКТ, ОКТ-ангиографии и цифровой фотосъёмки глазного дна (во время беременности и через 6 и 12 месяцев после родов) свидетельствуют, что при оценке риска развития ретинопатии наиболее информативными показателями являются индекс циркулярности (ИЦ) и толщина сосудистого слоя цилиарного тела (ТССЦТ) (патент на изобретение РФ 2809639С1, 14.12.2023), при этом определены следующие градации риска: ИЦ $>0,645$, ТССЦТ $>34,26$ мкм – минимальный; ИЦ $>0,645$, ТССЦТ $\leq 34,26$ мкм – умеренный; ИЦ $\leq 0,645$, ТССЦТ $\leq 34,26$ мкм – высокий; ИЦ $\leq 0,645$, ТССЦТ $>34,26$ мкм – крайне высокий. При оценке риска развития макулопатии наиболее информативными показателями являются периметр фовеолярной аваскулярной зоны (ПФАЗ) и плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (ПСПСС), при этом определены следующие градации риска: ПФАЗ $\leq 2,616$ мм, ПСПСС $>16,765\%$ - минимальный; ПФАЗ $\leq 2,616$ мм, ПСПСС $\leq 16,765\%$ - умеренный; ПФАЗ $>2,616$ мм, ПСПСС $>16,765\%$ - высокий; ПФАЗ $>2,616$ мм, ПСПСС $\leq 16,765\%$ - крайне высокий.
3. Разработана методика применения у беременных с сахарным диабетом субпороговой паттерн индивидуально подобранной лазерной коагуляции (СПИЛКС, патент на изобретение РФ 2611887С1, 02.08.2017), характеризующаяся (по сравнению с традиционной методикой решетки «ETDRS») более высокой клинической эффективностью, что связано с уменьшением нежелательных побочных эффектов, вызванных термомеханическим механизмом поглощения

тепловой энергии и подтверждается существенным снижением потери светочувствительности MD (на 30,4%, $p < 0,001$) и формированием локальных дефектов PSD (на 36,2 % $p < 0,001$).

4. Разработана методика комбинированного применения интравитреального введения имплантата «Озурдекс» в сочетании немедленной (через 2 недели) СПИЛКС у беременных с сахарным диабетом (патент на изобретение РФ 2814772С1, 04.03.2024), характеризующаяся (по сравнению с традиционной методикой применения «Озурдекс») существенно более высокой эффективностью лечения клинически значимого диабетического макулярного отека, что подтверждается сравнительной положительной динамикой преимущественно в отдаленном (12 месяцев периоде), проявляющейся повышением МКОЗ (на 0,06 отн. ед., $p < 0,05$) и отсутствием рецидива ДМО, выявленного в 11,7% ($p < 0,05$) при монотерапии.

5. Усовершенствована методика воздействия лазерной гиалотомии и витреодисперсии (на основе YAG-лазера) применительно к хирургическому лечению преретинальных кровоизлияний и гемофтальма у беременных с сахарным диабетом (патент на изобретение РФ 2495653С1, 20.10.2013), характеризующаяся (по сравнению с традиционным лазерным воздействием) более высокой клинической эффективностью (повышение МКОЗ на 0,18 отн.ед., $p < 0,001$; снижение ВГД на 2,2 мм.рт.ст., $p < 0,01$) и безопасностью (снижение вероятности развития эпиретинальной мембраны на 44,2%, $p < 0,01$),

6. Разработан модифицированный алгоритм комплексной системы мероприятий профилактической, диагностической и лечебной направленности, обеспечивающей сохранение состояния зрения у беременных с сахарным диабетом (ксмПДЛНСЗБ с СД), отличающийся от традиционного рядом следующих существенных особенностей: повышение качества диагностики вследствие стандартизированной комплексной оценки информативных предикторов прогрессии ретинопатии на основе демографических, общеклинических и офтальмологических данных женщин во всех триместрах беременности; расчет

низкого, среднего и высокого риска прогрессии ретинопатии с определением мониторинговых визитов и обеспечением персонализированного подхода к терапии беременной; минимизация повреждения сетчатки вследствие индивидуального подбора дозы лазерного воздействия с помощью сканов ОКТ; уменьшение масштаба воздействий в результате использования комбинированной хирургии.

7. Разработанная ксМПДЛНСЗБ с СД характеризуется (по сравнению с традиционным подходом) существенно более высоким уровнем клиничко-диагностической эффективности, что подтверждается диагностическими (повышение вероятности верификация макулопатии на 4,4% $p < 0,001$, диабетической ретинопатии (непролиферативной на 15,4% $p < 0,0001$; препролиферативной на 3,8% $p < 0,01$; пролиферативной на 5,9% $p < 0,01$), клиническими (снижением вероятности формирования сосудистых осложнений (в среднем, на 6,0%, $p < 0,01$) особенно применительно к таким критериям, как папиллярная неоваскуляризация (на 9%, $p < 0,001$), ретинальная неоваскуляризация (на 9,2%, $p < 0,001$), гемофтальм (на 7%, $p < 0,01$), преретинальные кровоизлияния (на 6,9%, $p < 0,01$), увеличение женщин (на 12%) с родоразрешением естественным путем ($p < 0,01$), а также субъективными (повышение «качества жизни» по общему опроснику «VFQ-25» (на 4,4%, $p < 0,001$ и по специальному для витреоретинальной патологии опроснику «КЖ-20» (на 7,6%, $p < 0,001$) параметрами зрительной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг беременной с СД при постановке на учет в первичном звене целесообразно проводить в соответствии с анализом следующих информативных предикторов риска развития/прогрессии ретинопатии: демографических (репродуктивный возраст беременной, количество беременностей), общеклинических (тип СД, показатель HbA1c до гестации и во все триместры беременности, наличие нефропатии), офтальмологических (выявление критериев среднего и высокого риска развития ДР), что в целом регламентируют целесообразность направления беременной в специализированную офтальмологическую клинику для проведения дополнительного обследования.
2. Применение в специализированном офтальмологическом центре дополнительного офтальмологического обследования (цветная 7-польная фоторегистрация глазного дна, ОКТ переднего и заднего отрезка глаза, ОКТ-А) позволяет оценить динамику сосудистой и ретиальной патологии и выявить офтальмологические информативные предикторы (толщину сосудистого слоя цилиарного тела, индекс циркулярности, периметр ФАЗ, плотность сосудов в ПСС fovea) риска развития/прогрессии ретинопатии с определением мониторинговых визитов и обеспечением персонализированного подхода к терапии беременной; при этом низкий и средний риск развития ДР подразумевает осмотр офтальмолога в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в триместр, высокой риск - осмотр офтальмолога осуществляется в специализированном офтальмологическом центре 1 раз в месяц.
3. Критериями выбора терапии макулярного отека являются наличие утолщения сетчатки в фовеолярной зоне: менее 400 мкм, при не пролиферативной и препролиферативной ДР во всех триместрах беременности проводят субпороговую индивидуально подобранную лазерную коагуляцию сетчатки, более 400 мкм, при не пролиферативной и препролиферативной ДР во втором/третьем триместрах беременности проводят интравитреальное введение имплантата дексаметазона и проведение через 2 нед. СПИЛКС; при ПРД во всех триместрах проводят ПРЛКС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- НЬА1с - гликолизированный гемоглобин
- АД - артериальное давление
- БЛКС- барьерная лазерная коагуляция сетчатки
- ВГД - внутриглазное давление
- ВД- витреодисперсия
- ГРТ-гиперрефлективные точки
- ДМО - диабетический макулярный отек
- ДР - диабетическая ретинопатия
- ИРК - интравитреальная киста
- ИВВ- интравитреальное введение
- ИРМА - интравитреальная микрососудистая аномалия
- КГ - корнеальный гистерезис
- КЗМО - клинически значимый макулярный отек
- ЛК - лазерная коагуляция сетчатки
- ЛКСР - лазерная коагуляция сетчатки по типу «решетки»
- МКОЗ - максимальная корригированная острота зрения
- МП - макулярный пигмент
- НПМ - наружная пограничная мембрана
- НЭС - нейроэпителий сетчатки
- ОНЭС - отслойка нейроэпителия сетчатки
- ОКТ - оптическая когерентная томография
- ОКТ-А - оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
- ОПМП - оптическая плотность макулярного пигмента
- ПДР - пролиферативная диабетическая ретинопатия
- НПДР - непролиферативная диабетическая ретинопатия
- ПРЛКС - панретиальная лазерная коагуляция
- ПЭС - пигментный эпителий сетчатки

СД 1,2 - сахарный диабет (1 типа;2 типа)

СПИЛКС - субпороговая паттерн индивидуально подобранная лазерная коагуляция

СРЖ - субретинальная жидкость

ТССЦТ-толщина сосудистого слоя цилиарного тела

ФАЗ - фовеальная аваскулярная зона

ФАГ - флюоресцентная ангиография

ФРР - фактор резистентности роговицы

ЦТ - цилиарное тело

ЦТС - центральная толщина сетчатки

Area FAZ -площадь фовеальной аваскулярной зоны

Circularity FAZ- индекс циркулярности фовеолярной аваскулярной зоны

DRIL - disorganization of retina internal layers (дезорганизация внутренних слоев сетчатки)

DCP - deep capillary plexuses (глубокое капиллярное сплетение)

ETDRS - исследование раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

EZ - ellipsoid zone (эллипсоидная зона)

Fovea - сетчатка в фовеоле

GCL+ - от англ. Ganglion Cell Layer. слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки

GCL++ - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов

IPL(ВПС) - Inner Plexiform Layer (внутренний плексиформный слой)

IS/OS - соединение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов

FAZ - foveolar avascular zone (фовеолярная аваскулярная зона)

OPL(НПС) - Outer Plexiform Layer (наружный плексиформный слой)

Parafovea - сетчатка на отдалении от фовеолы 3 мм

Perifovea - сетчатка на отдалении от фовеолы 6 мм

Perimeter FAZ-периметр фовеальной аваскулярной зоны

PD - perfusion density (плотность перфузии)

PSD - pattern standard deviation (паттерн стандартного отклонения)

периметрический индекс степень выраженности локальных дефектов

RNFL TT - retinal nerve fiber layer total thickness (слой нервных волокон сетчатки)

VEGF-A vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

SCP - superficial capillary plexuses (поверхностное капиллярное сплетение)

MD -Mean Deviation, или Mean Defect - периметрический индекс среднего отклонения светочувствительности от возрастной нормы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязко-эластичных свойств роговицы в здоровых глазах / В.П. Еричев [и др.] // Глаукома. – 2007. – № 1. – С. 11-15.
2. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А.Г. Кузьмин [и др.] // Офтальмохирургия. – 2009. - № 3. - С. 53-57.
3. Акушерство: национальное руководство / Э. К. Айламазян [и др.] // 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. (Серия «Национальные руководства») — 1080 с.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ. – 2023. - 157 с.
5. Бахритдинова, Ф. А. Диагностическая роль оптической когерентной томографии ангиографии при диабетической ретинопатии / Ф. А. Бахритдинова, Ф. М. Урманова, Д. М. Туйчибаева // Передовая офтальмология. -2023. - Т.2 №2 - С.29-34.
6. Биомаркеры при диабетической ретинопатии / М.В. Будзинская [и др.] // Сахарный диабет. -2020. - Т. 23. - №1. -С. 88-94.
7. Бобыкин, Е.В. Способы повышения эффективности и безопасности антиангиогенной терапии заболеваний макулярной области в условиях рутинной клинической практики: дис. ... д-ра мед. наук: 3.1.5. / Бобыкин Евгений Валерьевич. – М., 2021. - 435 с.
8. Болотская, Л.Л. Особенности течения беременности у пациенток с дебютом сахарного диабета 1 типа в препубертатный период. Данные 15-летнего клинического наблюдения / Л.Л. Болотская, Н.В. Ефремова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2009. – Т.12. - №4. - С. 28-31.
9. Большунов, А. В. Вопросы лазерной офтальмологии / А. В. Большунов. – М.: Апрель. - 2013. – 316 с.

10. Боровик, Н.В. Влияние беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета 1-го типа / Н.В. Боровик, В.В. Потин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №3. – С. 63-68.
11. Влияние оперативного лечения гемофтальма на состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациентов, не страдающих сахарным диабетом / А.В. Малышев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - №1. - С.122-127.
12. Влияние прегравидарной подготовки на течение и исход беременности у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / Н.В. Боровик [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2021. - Т. 70. № 3. - С. 11–19.
13. Водовозов, А. М. Исследование дна глаза в трансформированном свете / А. М. Водовозов // М.: Медицина, - 1986. - 255 с.
14. Возможности современных диагностических методов в изучении витреоретинального интерфейса при осложненных периферических разрывах сетчатки / Л.А. Крыль [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2017, № 1. – С. 154–158
15. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена / А.С. Аметов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 1998. — №12.– С. 764-770.
16. Даниленко, О.В. Лазерная иридэктомия и анатомофункциональные показатели при первичной закрытоугольной глаукоме / О.В. Даниленко, А.В. Большунов // Вестник офтальмологии. - 2014. – Т.130. - №3. – С. 54-59.
17. Дедов, И.И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, дополненный) / ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. № 1S1. – С. 1-144.
18. Демидова, Т.Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т.3. №10. – С. 86-91

19. Диагностическая ценность режима En Face ОКТ-ангиографии в оценке различных стадий эпиретинального фиброза / Х.П. Тахчиди [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. - № 3. - С.266-269.
20. Евстигнеева, Ю.В. Клинико-функциональные особенности проявления синдрома сухого глаза на фоне беременности: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07. / Евстигнеева Юлия Владимировна. – М., 2018. - 126 с.
21. Здоровье глаз и сахарный диабет. Руководство для медицинских работников. IDF и фонд Фреда Холлоуза. – Брюссель, Бельгия. – 2017. – 40 с.
22. Игумнова, О. С. Причины инсулинорезистентности во время беременности / О. С. Игумнова, Н. Б. Чагай // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. №1. – С.68-71
23. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис ЛСР004567/08 от 2021 г. State register of medicines. Instruktsiya po meditsinskому primeneniyu lekarstvennogo preparata Lucentis LSR-004567/08 ot 2021 g. (In Russ.). [Эл.ресурс].-Режим доступа:https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3fd02ed3-e9fc-4835-97a4-56d19b69227c&t= /Ссылка активна на 23.07.2022.
24. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Озурдекс ЛП- N(002265)-(РГ-RU) от 2023 г. State register of medicines. Instruktsiya po meditsinskому primeneniyu lekarstvennogo preparata Ozurdex ЛП- N(002265)-(РГ-RU) ot 2023 g. (In Russ.). [Эл.ресурс].-Режим доступа :<https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx? RegNumber =&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9e%d0%b7%d1%83%d1%80%d0%b4%d0%b5%d0%ba%d1%81&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type =1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1/> Ссылка активна на 15.03.2023
25. Дегтярева, Е.М. ИАГ-лазерное лечение травматического гемофтальма / Е.М. Дегтярева // Офтальмохирургия. 2007. - №2. – С. 33-36.

26. Инновационные возможности неинвазивной прижизненной оценки состояния сосудов микроциркуляторного ложа при диабетической ретинопатии / О.Л. Фабрикантов [и др.] // Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. – 2018. - №4. – С.41–45.
27. Калиниченко, Р.В. Патология стекловидного тела у детей. Возможности инструментальной и лазерной хирургии / Р.В. Калиниченко, Н.Н. Арестова, Н.С. Егиян // Российская педиатрическая офтальмология. – 2018. –Т.13. - №2, С. 87-98.
28. Карапетов, Г.Ю. Научное обоснование, разработка и оценка клиникодиагностической эффективности методики исследования КЖ пациента при различных видах витреоретинальной патологии.: Дис. канд. мед.наук. / Гарри Юрьевич Карапетов. - Москва, 2017. - 124 с.
29. Касимов, Э.М. Результаты ИАГ-лазерного витреолизиса при пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной гемофтальмом / Э. М. Касимов, Н. И. Алиева, А. Н. Мамедзаде // Вестник офтальмологии. – 2014. – No 4. – С. 22-26
30. Клинические рекомендации, Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический. - М. - 2023г. - 71с.
31. Кулаков, В.И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / В.И.Кулаков, В.Н. Серов // М.: Литера. - 2006. - С. 409-417.
32. Курмис, М. А. Лазерное лечение диабетической ретинопатии / М. А. Курмис // Наука и образование сегодня. – 2018. – Т.31. №8. – С. 60–63.
33. Ларина, В.Н. Сахарный диабет в практике терапевта поликлиники Учебно-методическое пособие для студентов, интернов, ординаторов, аспирантов / В.Н. Ларина, Е.В. Кудина// М. – 2016. - 39 с.
34. 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.

35. Лисочкина, А. Б. Микропериметрия - преимущества метода и возможности практического применения / А.Б. Лисочкина, П.А. Нечипоренко // Офтальмологические ведомости. - 2009. – Т.2. №1. – С. 18-22.
36. Малов, И.А. ИАГ-лазерная гиалоидотомия в лечении премакулярных кровоизлияний / И.А. Малов // Отражение. - 2019. - Т.8. № 1. – С. 28-31.
37. Мальцев, Д.С. Система неинвазивного мультимодального планирования навигационного лазерного лечения заболеваний сетчатки: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / Мальцев Дмитрий Сергеевич. - С.-Пб., 2020. - 344 с.
38. Малышев, А.В. Комплексная система персонализированных мероприятий по повышению клиничко-функциональной эффективности хирургического лечения витреоретинальной патологии: Автореф. дис. ... докт. мед.наук. / Алексей Владиславович Малышев. - М., 2014. - 43 с.
39. Малышева, Н.А. Допплерография глазничной артерии как способ объективизации ранней диагностики непролиферативной диабетической ретинопатии у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа / Н.А. Малышева, Е.А. Масленникова // Современные технологии в медицине. – 2011. -№2. – С.143–145.
40. Мартусевич, Я.А. Диабетическая ретинопатия и её социальная значимость (обзор литературы) / Я.А. Мартусевич, О.С. Кобякова, В.В. Люцко // Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики". – 2023. - № 3. - С. 877-902.
41. Матненко, Т.Ю. Глаукома у беременных: особенности лечения / Т.Ю. Матненко, А.В. Юрлагина, О.И. Лебедев // Национальный журнал Глаукома. – 2023. – Т.22. №1. – С.103-114.
42. Миленьякая, Т.М. Факторы риска диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом I типа / Т.М. Миленьякая, Е.Г. Бессмертная, Л.Л. Болотская // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2000. – Т.1. №3. – С.77-78.

43. Мирошниченко, И.И. Биомаркеры в современной медико-биологической практике / И.И. Мирошниченко, С.Н. Птицина // Биомедицинская химия. - 2009. - №4. - С. 425-440.
44. Мишарина, Е.В. Роль прегравидарной подготовки в снижении частоты перинатальных осложнений у пациенток с прегестационным сахарным диабетом / Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, А.В. Тиселько // Журнал акушерства и женских болезней. - 2022. - Т. 71. №3. - С. 87-100.
45. Мкртумян, А.М. Диабетическая ретинопатия: можно ли предотвратить слепоту? / А.М. Мкртумян, Ф.Е. Шадричев // "Эффективная фармакотерапия. Эндокринология" / - 2014/ - Т.46. №5. - С.32-41.
46. Мустафина, Г.А. Особенности кровотока в центральной артерии сетчатки при неосложненной беременности / Г.А. Мустафина, А.Р. Слепцов // Эхография. – 2003. – Т.4. №1. - С.103–105.
47. Некоторые аспекты патогенеза диабетической ретинопатии / И.В. Воробьева [и др.] // Офтальмологическая клиническая больница. 185 лет на страже здоровья москвичей: сборник научных работ. Москва. - 2011. - С. 90–98.
48. Неоваскулярная глаукома у пациентов с сахарным диабетом — современное состояние проблемы / В.А.Билецкая [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т.24. - №4. – С.357-364.
49. Нероев, В.В. Особенности офтальмологической заболеваемости в Российской Федерации / В.В. Нероев // Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи». – 2024. – с.1-29.
50. Ольхова, Е.Б. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке непролиферативной форма ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа / Е.Б. Ольхова, О.Р. Слободина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т.8. №2. – С.17–21.
51. Клинические особенности офтальмологического статуса беременных / В.Н. Трубилин [и др.] // Офтальмология. – 2018. – Т.15. №1. – С.5–11.

52. Основные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения субгялоидных кровоизлияний / Д.О. Шкворченко [и др.] // Офтальмохирургия. – 2021. - №4. – С.70–74.
53. Особенности ранних сроков гестации у беременных с сахарным диабетом / Т.В. Кузенкова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. -2009. - №6. – С. 162-169
54. Офтальмология. Национальное руководство / С.Э. Аветисов [и др.]. - краткое изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2014. - 740 с.
55. Павлов, В.Г. Клиническое значение отображаемых биомаркеров при диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом первого типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.5. / Павлов Владислав Геннадьевич. – М., 2023. - 22с.
56. Павлов, В.Г. Современные тенденции скрининга диабетической ретинопатии / В.Г. Павлов, А.Л. Сидамонидзе, Д.В. Петрачков // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136. №4. – С.300-309.
57. Пасенова, И.Г. Сравнительный анализ методов тонометрии / И.Г. Пасенова, Н.В. Стренёв // Тезисы VII Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. - 2015. - С.75.
58. Патология органов зрения у беременных женщин (клиническая лекция) / С.П. Синчихин [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2019. – Т.6. №2. – С.60-69.
59. Первый опыт применения ингибиторов ангиогенеза при диабетической ретинопатии в комплексе с лазерокоагуляцией сетчатки / Ф.З. Шарипов [и др.] // VII Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии. - Екб., 2015. - с. 108.
60. Петрухин, В. А. Беременность и сахарный диабет / В. А. Петрухин // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2016. – Т.12. №2. - С.68-76.
61. Помыткина, Н.В. Анализ вариантов клинического течения диабетической ретинопатии при беременности / Н.В. Помыткина // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. - № 2. - С. 123-127.

62. Помыткина, Н.В. Диабетическая ретинопатия и беременность / Н.В. Помыткина // Офтальмология. – 2018. - №15(2S). – С.268–272.
63. Помыткина, Н.В. Исследование особенностей прогрессирования диабетической ретинопатии у женщин, страдающих сахарным диабетом, в период беременности / Н.В. Помыткина, Е.Л. Сорокин // Вестник офтальмологии. – 2023. – Т.139. №3. – С.30-40.
64. Помыткина, Н.В. Морфометрия хориоидеи у беременных с нарушениями углеводного обмена / Н.В. Помыткина, Е.Л. Сорокин // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136. №6. – С.165–170.
65. Помыткина, Н.В. Перспективы применения доплерографии для исследования гемодинамики глаза у беременных с диабетической ретинопатией. Обзор. / Н.В. Помыткина, Е.Л. Сорокин, О.В. Коленко // Офтальмология. – 2023. – Т.20. №3. – С.414-422.
66. Помыткина, Н.В. Оптическая когерентная томография-ангиография в исследовании ретинального кровотока у беременных с сахарным диабетом / Н.В. Помыткина, Е.Л. Сорокин, Я.Е. Пашенцев // Офтальмохирургия. – 2021. - № 1, С. 30-38.
67. Потин, В.В. Инсулиноterapia больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности / В.В. Потин, Н.В. Боровик, А.В. Тиселько // Сахарный диабет. – 2009. – Т.12. №1. – С.39-41.
68. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869)
69. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

- 70.Преимущества и недостатки различных технологий выполнения панретинальной лазеркоагуляции сетчатки / А. Г. Щуко [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – №1. – С. 397– 401.
- 71.Профилактика слепоты при сахарном диабете. От лазерной коагуляции сетчатки к фармакологии / Ф.Е. Шадричев [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т.26. №4. – С.68–78.
72. Пядушкина, Е. А. Зарубежные рекомендации по раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний: опыт Великобритании и США / Е. А. Пядушкина, М.В. Авксентьева, В.В. Омеляновский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2016. - Т3. - №25. – С.20-33.
73. Руднева, М.А. Регистрация аутофлуоресценции и определение плотности макулярного пигмента с помощью фундус-камеры Visucam® 200 Visucam® 500 Carl Zeiss Meditec / М.А. Руднева // Поле зрения. – 2013. - №3. - С.40-41.
- 74.Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010– 2022 гг / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. - 2023. -Т. 26. -№2. -С. 104-123.
- 75.Сахарный диабет и беременность: клинические случаи из практики врача-эндокринолога / Т. Н. Маркова [и др.] // Лечащий Врач. – 2020. – Т.12. №23. – С. 30-34.
- 76.Скандрани, М. Распространенность диабетической ретинопатии в популяции больных сахарным диабетом жителей Астрахани / М. Скандрани, Л. Ш.Рамазанова, Х. Алуи // Астраханский медицинский журнал. - 2023. - Т. 18. №1. - С. 81–87.
- 77.Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода / А.В.Свирин [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2009. – Т.10. №2. - С.50-53.[]

- 78.Стекловидное тело. Строение, патология и методы хирургического лечения (обзор литературы) / И. Б. Алексеев [и др.] // РМЖ Клиническая Офтальмология. – 2014. -№ 4. – 224 с.
79. Стоюхина, А.С. Мультиmodalный подход к дифференциальной диагностике опухолей и псевдоопухолевых заболеваний глазного дна: дис. ... д-ра мед. наук: 3.1.5. / А.С. Стоюхина. -Москва, 2023. - 411 с.
- 80.Тюрина, Н.А. Состояние про- и антикоагулянтной систем у беременных с гестационным сахарным диабетом / Н.А. Тюрина, С.В. Абрамова // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. – Т.24. №5. - С.28-29.
- 81.Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа после перевода на инсулинотерапию /Ю.С. Астахов [и др.] // РМЖ «Клиническая офтальмология» - 2005 - №3 - С.110.
- 82.Федотов, А.А. Развитие методов измерения внутриглазного давления / А.А. Федотов, В.Ю. Азима // Рязань. 2015. - 15 с.
- 83.Шадричев, Ф.Е. Диабетическая ретинопатия: современные подходы к ведению пациентов / Ф.Е. Шадричев // Consilium Medicum. - 2012. - Т. 14. - №12. - С. 48-55.
- 84.Шадричев, Ф. Е. PASCAL – Новая полуавтоматическая паттерн– сканирующая лазерная установка / Ф.Е. Шадричев, Е.Е. Краснощекова // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. III, № 2. – С. 48–51.
- 85.Шадричев, Ф. Е. Скрининг диабетической ретинопатии: от офтальмоскопии к цифровому фотографированию / Ф.Е. Шадричев, Е.Б. Шкляр, Н.Н. Григорьева // Офтальмологические ведомости. - 2009. – Т.2. №4. – С.19-30.
- 86.Экспрессия транспортеров глюкозы в ворсинах плаценты на разных сроках беременности / Н.В. Александрова [и др.] // Молекулярная медицина. -2012. - №5. - С. 50-54

87. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) / Д.В. Липатов [и др.] // Сахарный диабет. — 2018. -Т. 21. -№4. - С. 230-240.
88. Abramoff, M.D. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy / M.D. Abramoff, J.C. Folk, D.P. Han // JAMA Ophthalmology. – 2013. - Vol. 131. (3).- P.351-357.
89. Adamis, A.P. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? / A.P. Adamis // The British Journal of Ophthalmology. – 2002. - №86. – P.363–365.
90. Adamis, A.P. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease / A.P. Adamis, D.T. Shima // Retina. - 2005. – Vol. 25. – P. 111–118.
91. Agreement between image grading of conventional (45°) and ultra wide-angle (200°) digital images in the macula in the Reykjavik eye study / A. Csutak [et al.] // Eye (London, England). -2010. - Vol. 24, № 10. – P.1568-1575.
92. Aguilar, E. Endothelial proliferation in diabetic retinal microaneurysms / E. Aguilar, M. Friedlander, Ray F Gariano // Arch. Ophthalmol. - 2003 May. - Vol. 121, № 5. – P.740-741.
93. A longitudinal study of cardiovascular dynamic changes throughout pregnancy / A.F. Atkins [et al.] // European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. – 1981. - Vol. 12, №4. – P.215–224.
94. Apte, R.S. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development / R.S. Apte, D.S. Chen, N. Ferrara // Cell. – 2019. – Vol. 176, № 6. – P. 1248-1264.
95. Ashton, N. Observations on the choroidal circulation / N. Ashton // The British Journal of Ophthalmology. - 1952. - №36. – P. 465–481.
96. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy / T.S. Hwang [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2016. - Vol. 134. - P. 367–373.
97. Bain, S.C. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review / S.C. Bain, M.A. Klufas, A. Ho, D.R. Matthews // Diabetes Obes. Metab. – 2019. - Vol. 21, №3. – P.454-466.

98. Best, R.M. Diabetic retinopathy in pregnancy / R.M. Best, U. Chakravarthy // Br.J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81, №3. – P. 249-251.
99. Biomarkers definitions working group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework/ Biomarkers Definitions Working Group Bethesda, Md // Clinical Pharmacology & Therapeutics. - 2001. - Vol.69, №3. – P.89–95
100. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. A.J. Jenkins [et al.] // Rev Diabet Stud. – 2015. - Vol. 12, №1-2. – P.159-195.
101. Chandrasekaran, P.R. Diabetic retinopathy in pregnancy - A review / P.R. Chandrasekaran, V.G. Madanagopalan, R. Narayanan // Indian. J. Ophthalmol. - 2021 Nov. - Vol. 69, №11. – P.3015-3025.
102. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia / R.L. Phelps [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1986. - Vol. 104, № 12. – P.1806–1810.
103. Chantelau, E. What may be gained from standard photocoagulation during early worsening of diabetic retinopathy? An observational study in type-1 diabetic patients after tightening of glycaemic control / E. Chantelau // Diabetes Metab. – 2001. - Vol. 27, № 3. – P.366-371.
104. Characterization of diabetic microaneurysms by simultaneous fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography / H. Wang [et al.] // Am j ophthalmol. 2012. - Vol.153. – P.861–867.
105. Chinn, S.R. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source / S.R. Chinn, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto // Optics Letters – 1997. – Vol. 22, № 5. – P. 340–342.
106. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy / I. Lains [et al.] // Retina. – 2014. - Vol. 34, №6. - P. 1199-1207.
107. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy / J. Tavares Ferreira [et al.] // Retina. – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 795-804.

108. Ciulla, T.A. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies / T.A. Ciulla, A.G. Amador, B. Zinman // *Diabetes Care*. – 2003. - Vol. 26, № 9. – P.2653-2664.
109. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* / J.P.T. Higgins [et al.] // 2nd ed. John Wiley & Sons, 2019. - P.649.
110. Comparative analysis of choroidal thickness in third trimester pregnant women / C.Z. Benfica [et al.] // *International Journal of Retina and Vitreous*.- 2018 Jan 29. - № 4. – P.6.
111. Comparison between macular pigment optical density measurements using two-wavelength autofluorescence and heterochromatic flicker photometry techniques / R. Canovas [et al.]// *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.– 2010. - Vol. 51. – P.3152–3156.
112. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy / S. E. Moss [et al.] // *Ophthalmology*. — 1985. — Vol. 92. - P. 62–67
113. Comparison between wide-angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy / O. Sawada [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. - 2018 Jul. - Vol. 256, № 7. – P.1275-1280.
114. Cunha-Vaz, J. The Blood-Retinal Barrier in the Management of Retinal Disease: EURETINA Award Lecture / Cunha-Vaz, J. // *Ophthalmologica*. – 2017. - Vol. 237, №1. – P.1-10.
115. Cytokine and Chemokine Profile Changes in Patients After Intravitreal Conbercept Injection for Diabetic Macular Edema / Q. Wei [et al.] // *Drug Des Devel Ther*. — 2019.—Vol. 13.—P. 4367–4374.
116. Delaney, Y. M. Nd: YAG vitreolysis and pars plana vitrectomy: surgical treatment for vitreous floaters / Y. M. Delaney, A. Oyinloye, L. Benjamin // *Eye (Lond)*. – 2002. – Vol. 16, No 1. – P. 21-26.

117. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection- resolved optical coherence tomography angiography / J. P. Campbell [et al.]. // *Sci. Rep.* – 2017. - № 7. – P. 1–11.
118. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography / T.E. De Carlo [et al.] // *Retina.* – 2015. - Vol. 35, № 11. – P. 2364–2370.
119. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema / J. A. Haller [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128, № 3. - P. 289-296.
120. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema during pregnancy / M. Concillado [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. - Vol. 165. – P.7–15.
121. Diabetic retinopathy and its relationship to pregnancy / H. Rodman [et al.] // *The Diabetic pregnancy: A perinatal perspective.* – Orlando, FL, USA: Grune & Stratton. - 1979.- P.– 321.
122. Diabetic retinopathy and the effect of pregnancy / P. Mallika [et al.] // *Malays Fam. Physician.* - 2010 Apr. 30. - Vol. 5, № 1. – P.2-5.
123. Diabetes during pregnancy in low- and middle-income countries / R.L. Goldenberg [et al.]// *Am. J. Perinatol.* – 2016. - Vol. 33, № 13. – P.1227–1235.
124. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network / M.J. Elman [et al.] Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* – 2010. - Vol. 117, №6. – P.1064–1077.
125. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network / J.A. Wells [et al.] Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // *N. Engl. J. Med.* – 2015. - Vol. 372, № 13. – P.1193–1203.
126. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for

- diabetic macular edema / M.J. Elman [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 6. – P. 1064-1077.
127. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes / A.M. Egan [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2015. - Vol. 310. – P. 239.
128. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review / J. L. Morrison [et al.] // *Clinical & Experimental Ophthalmology*. - 2016. - Vol. 44. - P.321–334.
129. Diabetic retinopathy preferred practice Pattern R© / C.J. Flaxel [et al.] // *Ophthalmology*. – 2020. - Vol. 127. – P.66–145.
130. Ditmar, S. Fluorescence angiography in ophthalmology / S. Ditmar, F.G. Holz // Springer, - 2008. - 223 p.
131. Dysfunction of active transport of blood-retinal barrier in patients with clinically significant macular edema in type 2 diabetes / F. Mori [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. - Vol. 25, № 7. – P.1248-1249.
132. Early diabetic eye damage: Comparing detection methods using diagnostic power / B.B. Rai [et al.] // *Surv Ophthalmol*. - 2024 Jan-Feb. - Vol. 53, №1. – P.24-33.
133. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection / P. Petrou [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2010. - Vol. 88. – P.136.
134. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology*. - 1991. - Vol.98, № 5. - P.766-785.
135. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7 // *Ophthalmology*. - 1991 May. - Vol. 98, № 5. – P.741-756.
136. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics / T. Lauritzen [et al.] // *Lancet*. – 1983. - Vol. 8318, № 1. – P.200–204.

137. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen / A. Bhan [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43. – P. 1389-1392.
138. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME / A. Berger [et al.]. // *Canadian Journal of Ophthalmology. Journal Canadien D'ophtalmologie* – 2015. – Vol. 50, №3. – P. 209– 216.
139. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy — a systematic review / A. Hutchinson [et al.]// *Diabetic Medicine.* — 2000. — Vol. 17. —P. 495–506.
140. Elaraoud, I. Case series investigating the efficacy and safety of bilateral fluocinolone acetonide (IluvienR) in patients with diabetic macular edema / I. Elaraoud, A. Attawan, F. Quhill // *Ophthalmol. Ther.* – 2016. - Vol. 5, № 1. - P.95–104.
141. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes / G. Querques [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. - Vol. 53, №10. – P.6017-6024.
142. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography / N. Takase [et al.] // *Retina.* – 2015. - Vol. 35, №11. – P.2377–2383.
143. Estimation of the need for bilateral intravitreal anti-VEGF injections in clinical practice / A. Giocanti-Auregan [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2016. - Vol. 16. – P. 142.
144. Fankhauser, F. Laser in ophthalmology. Basic, diagnostic and surgical aspects / F. Fankhauser, S. Kwasniewska // *Hague: Kugler Publications.* - 2003. – 460 p.
145. Fankhauser, F. Microsurgery with the Nd:YAG laser: an overview Neodimium: YAG laser microsurgery. Fundamental principles and clinical applications / F. Fankhauser, P. Rol // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 1985. – Vol. 25, № 3. – P. 55-82.

146. Fazelat, A. Off-label use of intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema in a pregnant patient / A. Fazelat, K. Lashkari // *Clin. Ophthalmol.* - 2011. - Vol. 5. P.439–441.
147. Ferrara, N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis / N. Ferrara // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001.– № 280.– P. 1358-1366.
148. Ferrara, N. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy / N. Ferrara, A.P. Adamis // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016 – Vol. 15. – P. 385–403.
149. FLT4 receptor tyrosine kinase contains seven immunoglobulin-like loops and is expressed in multiple human tissues and cell lines / K. Pajusola [et al.] // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 5738–5743.
150. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications / J. Folkman // *N Engl J Med.* – 1971. – Vol. 285. – P. 1182–1186.
151. Foveal Müller cell cone as a prognostic optical coherence tomography biomarker for initial response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in cystoid diabetic macular edema / M. Choi [et al.] // *Retina.* – 2022. - Vol. 42. – P.129–137.
152. Fundus autofluorescence imaging Fundamentals and clinical relevance / Y.J. Sepah [et al.] // *Saudi Journal of Ophthalmology: Official Journal of the Saudi Ophthalmological Society* – 2014.– Vol. 28, № 2. – P. 111–116.
153. Fundus near infrared fluorescence correlates with fundus near infrared reflectance / A.W.A. Weinberger [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science* – 2006. – Vol. 47, № 7. – P. 3098–3108.
154. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology.* - 1991 May. - Vol. 98, № 5. - P.823-833.
155. Gardner, T.W. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy / T.W. Gardner, J.R. Davila Graefes // *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2017. - Vol. 255. – P. 1–6.

156. Gass, J.D. Choroidal neovascular membrane: the ir-visualization and treatment / J.D. Gass // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryng.* - 1973. - Vol.77 - P.310-320
157. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales / C.P. Wilkinson [et al.] // *Ophthalmology.* – 2003. - Vol.110, №9. – P.1677-1682.
158. Global estimates of diabetic retinopathy prevalence and progression in pregnant women with preexisting diabetes: a systematic review and meta-analysis / F. Widyaputri [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* - 2022. - Vol.140, №5. - P.486–494.
159. Glycodelin: A novel serum anti-inflammatory marker in type 1 diabetic retinopathy during pregnancy / S. Loukovaara [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* -2007. - Vol. 85. – P.46–49.
160. Guardiola, A.A. Diabetic macular edema: treatment updates 2008 / A.A. Guardiola, M.A. Busquets // *Retina today.* - 2008. -Vol. 3, № 5. - P. 38-41
161. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // *Ophthalmologica.* - 2017. - Vol. 237, № 4. - P. 185–222.
162. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / U. Schmidt-Erfurth [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2019. - Vol. 242, № 3. – P.123-162.
163. Hammes, H.P. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes / H.P. Hammes, H.J. Federoff, M. Brownlee // *Mol Med.* – 1995. - №1. – P. 527–534.
164. Heimann, H. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours / H. Heimann, F. Jmor, B. Damato // *Eye.* - 2012. - Vol.27, № 2. - P. 208–216.
165. High-speed spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm wavelength / S. Yun [et al.] // *Optics Express* – 2003. – Vol. 11. - № 26. – P. 3598–3604.
166. Holladay, J.T. Visual acuity measurements / J.T. Holladay. // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2004. – Vol. 30, No 2. – P. 287-290.

167. Holekamp, N.M. Overview of diabetic macular edema / Holekamp N.M.// *Am. J. Manag. Care.* - 2016. - Vol. 22, № 10. - P.284–291.
168. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2017 Jun. - Vol.128. – P.40-50.
169. Ide, A.G. Vascularization of the Brown Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber / A.G. Ide, N.H. Baker, S.L. Warren // *Am J Roentgenol.* - 1939. – Vol. 42. – P. 891–899.
170. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor / B.I. Terman [et al.] // *Biochem-Biophys-Res-Commun.* – 1992. – Vol. 187. – P. 1579–1586.
171. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography / C.A. Puliafito [et al.] // *Ophthalmology* – 1995. – Vol. 102, № 2. – P. 217–229.
172. Inflammatory markers and retinopathy in pregnancies complicated with type I diabetes / S. Loukovaara [et al.] // *Eye.* – 2005. - Vol. 19. – P.422–430.
173. International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care, 2017.
174. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. – 9-th. ed. – Brussels: IDF, 2019. –168 p.
175. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo / K.J. Kim [et al.] // *Nature.* - 1993.- Vol. 362. – P. 841–844.
176. INVICTUS: Intravitreal anti- VEGF and dexamethasone implant comparison for the treatment of diabetic macular edema: A 12 months follow-up study / A. Comet [et al.] // *Eur J Ophthalmol.*– 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 754-758
177. Intravitreal administration of ranibizumab for idiopathic choroidal neovascularization in a pregnant woman / A. Sarhianaki [et al.] // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 2012. - Vol. 229. – P.451–453.
178. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema / J.F. Korobelnik [et al.] // *Ophthalmology.* - 2014. - Vol. 121. - P. 2247–2254.

179. Intravitreal bevacizumab injection in unrecognised early pregnancy / L. Sullivan [et al.] // *Eye (Lond)*. - 2014. - №28. – P.492–494.
180. Intravitreal bevacizumab during pregnancy / R.M. Tarantola [et al.] // *Retina*. – 2010. - №30. – P.1405–1411.
181. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics / F.C. Delori [et al.]. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science* – 1995.– Vol. 36, № 3. – P. 718–729.
182. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography / M. Wojtkowski [et al.] / *Journal of Biomedical Optics* – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 457
183. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography / E.A. Swanson [et al.]. // *Optics Letters* –1993. – Vol. 18, № 21. – P. 1864–1866.
184. Jones, W.L. *Peripheral Ocular Fundus* / W.L. Jones // 3rd ed. London: Butterworth-Heinemann. - 2007. – 278 p.
185. Jouve, L. Safety and efficacy of ranibizumab for pregnant women in idiopathic choroidal neovascularization / L. Jouve, J. Akesbi, J.P. Nordmann // *Acta Ophthalmol*. – 2015. - Vol. 93. – P.597–598.
186. Kain, H.L. Chorioretinal adhesion after argon laser photocoagulation / H.L. Kain // *Arch. Ophthalmol*. – 1984. – Vol. 102. – P. 612-615.
187. Klein, B.E. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy / B.E. Klein // *Ophthalmic Epidemiol*. – 2007. - Vol. 14, № 4. – P.179–183.
188. Laatikainen, L. Occurrence and prognostic significance of retinopathy in diabetic pregnancy / L. Laatikainen, J. Larinkari, K. Teramo // *Metab. Paediatr. Ophthalmol*. – 1980. – Vol. 4, №4. – P. 191-195.
189. Lee, R. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss / R. Lee, T.Y. Wong, C. Sabanayagam // *Eye Vis*. – 2015. - № 2. - P.17
190. Li, J. Curative Effect of Nd: YAG Laser on Vitreous Floaters Under the Guidance of A/B Ultrasound Scan / J. Li, P. Wang, Q. Chen // *Medical Journal of Wuhan University*. – 2017. – Vol. 38. – P. 815-818.

191. Long-term results of Nd:YAG laser treatment for premacular subhyaloid haemorrhage owing to Valsalva retinopathy/ A.H. Durukan [et al.] // *Eye (Lond)*. – 2008 Vol. 22, №2 (Feb.). – P. 214-218
192. Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin / R.A. Bone [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond)*. – 2007. - №4. – P.12.
193. Managing preexisting diabetes for pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care / J.L. Kitzmiller [et al.] // *Diabetes Care*. -2008. - Vol. 31. – P.1060–1679.
194. McCarthy, E.A. Pregnancy outcomes for women with pre-pregnancy diabetes mellitus in Australian populations, rural and metropolitan: a review / E.A. McCarthy, R. Williamson, A.N.Z. Shub // *Aust. J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. - Vol. 59, №2. – P.183–194.
195. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry / A.F. Fercher [et al.] // *Optics Communications* – 1995. – Vol. 117, № 1–2. – P. 43–48.
196. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study / E.Y. Chew [et al.] // *Diabetes Care*. – 1995. - Vol. 18, № 5. – P.631–637.
197. Metformin and the risk of neurodegenerative diseases in patients with diabetes: A meta-analysis of population-based cohort studies / Y. Zhang [et al.] // *Diabet Med*. - 2022 Jun. - Vol. 39, №6. - e14821.
198. Michaelson, I.C. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders / I.C. Michaelson // *Trans Ophthalmol Soc UK*. – 1948. - Vol. 68. - P. 137–180.
199. Minassian, D.C. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England / D.C. Minassian, D.R. Owens, A. Reidy // *The British Journal of Ophthalmology*. - 2012. - Vol. 96. - P. 345–349.

200. Ministry of Health. Clinical Practice Guidelines: Screening of Diabetic Retinopathy / Putrajaya, Malaysia: Ministry of Health // 2011. - 35 p.
201. Morphology of partial-thickness macular defects: presumed roles of Müller cells and tissue layer interfaces of low mechanical stability / A. Bringmann [et al.]// Int. J. Retina. Vitreous. – 2020. – Vol. 6. – P. 28
202. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial / B. Gerendas [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science.- 2014. - Vol. 55. – P.1791-1791.
203. Morrison, J.L. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial / J.L. Morrison // Diabetes Care. - 2000. - Vol. 23, № 8. - P.1084–1091.
204. Nd: Yag laser treatment for sub-hyaloid hemorrhage in childhood acute leukemia / D. Khadka [et al.] // Nepal. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 4, № 1 (Jan-Jun). – P. 102-107.
205. Nd: YAG laser hyaloidotomy in the management of Premacular Subhyaloid Hemorrhage / D. Khadka [et al.] // BMC Ophthalmology. – 2016. – Vol. 16. – P. 41.
206. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: Recommendations by an expert panel / F. Bandello [et al.] // Eye (Lond). - 2012. - Vol. 26, №4. - P. 485–493.
207. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy / P.S. Silva [et al.] // American Journal of Ophthalmology. - 2012. - Vol. 154, №3. – P.549-559.
208. Optical coherence tomography / D. Huang [et al.] // Science (New York, N.Y.) – 1991. – Vol. 254, № 5035. – P. 1178–1181
209. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy / Virgili G. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 7. – 57p.

210. Optical coherence tomography of the human retina / M.R. Hee [et al.] // Archives of Ophthalmology(Chicago, Ill.: 1960) – 1995. – Vol. 113, № 3. – P. 325–332
211. Orban, N., Pregnancy-induced rhinitis / N. Orban, E. Maughan, N. Bleach // Rhinology.-2013.-V. 51, № 2. – P.111-119.
212. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema / D.S. Boyer [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121, № 10. – P. 1904-1914
213. Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema / D.G. Callanan [et al.]// Ophthalmology. – 2013. – Vol.120, № 9. – P. 843-851.
214. Parafoveal OCT angiography features in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy: a qualitative and quantitative analysis / M.M. Goudot [et al.] // J. Ophthalmol. – 2017. - Vol. 2017. – P. 8676091.
215. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8 / The Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. – 1981. - Vol. 88, № 7. – P.583-600.
216. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years / P.S. Silva [et al.] // Ophthalmology. 2015. - Vol.122, №5. – P.949-956.
217. Plasma levels of endothelin-1 in diabetic retinopathy in pregnancy / R.M. Best [et al.]// Eye (Lond). - 1999. - Vol. 13. - Vol. 179–182.
218. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status / X. Zhang [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2019. - №37. - P.455–63.
219. Porta, M. Screening for diabetic retinopathy in Europe / M. Porta, E. Kohner // Diabet Med. - 1991 Apr. - Vol. 8, №3. – P.197-198.

220. Pre-injection fluorescence in indocyanine green angiography / F.C. Piccolino [et al.] // *Ophthalmology* – 1996. – Vol. 103, № 11. – P. 1837–1845.
221. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy / B. Rosenn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. - Vol. 166, №4. – P.1214-1218.
222. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor / D.R. Senger [et al.] // *Cancer Research.* – 1990. – Vol. 50. – P. 1774–1778.
223. Quantification of fluid resolution and visual acuity gain in patients with diabetic macular edema using deep learning: A post hoc analysis of a randomized clinical trial / Ph.K. Roberts [et al.] // *JAMA Ophthalmology.* – 2020. - Vol. 138, № 9. – P. 945-953.
224. Rates of diabetic retinopathy among cluster analysis-identified type 2 diabetic mellitus subgroups / R.A. Scott [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2024 Feb. - Vol. 262, №2. – P.411-419.
225. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis / T.Y. Wong [et al.] // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol.32. – P.2307–2313.
226. Real-time ultrawide field image evaluation of retinopathy in a diabetes telemedicine program / P.S. Silva [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. - Vol. 38, №9. – P.1643-1649.
227. Real-World Weekly Efficacy Analysis of Faricimab in Patients with Age-Related Macular Degeneration / D.R. Muth [et al.] // *Bioengineering (Basel).* - 2024 May 10. - Vol.11, №5. – P.478
228. Reddy, S. Ultra-wide field fluorescein angiography guided targeted retinal photocoagulation (TRP) / S. Reddy, A. Hu, S.D. Schwartz // *Seminars in Ophthalmology* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 9–14.

229. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema / R. Mastropasqua [et al.] // *Sci. ReP.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 16548.
230. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema / P. Mitchell [et al.] // *Ophthalmology.* – 2011. - Vol. 118, №4. – P.615–625.
231. Retinal vascular changes during pregnancy in patients with diabetes mellitus as measured using optical coherence tomography angiography / M. Okada [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2019. - Vol. 60, № 9. - P.3024.
232. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients / S.A.Agemy [et al.] // *Retina.* – 2015. - Vol. 35, №11. – P.2353–2363.
233. Retinal Vascular Changes During Pregnancy Detected With Optical Coherence Tomography Angiography / K. Chanwimol [et al.]// *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2019 Jun 3. - Vol. 60, №7. – P.2726-2732.
234. Repeated intravitreal bevacizumab injection with and without macular grid photocoagulation for treatment of diffuse diabetic macular edema / K.A.M. Solaiman [et al.] // *Retina (Philadelphia, Pa.)* – 2013. – Vol. 33, № 8. – P. 1623–1629.]
235. Rückmann, A. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope / A. von Rückmann, F.W. Fitzke, A.C. Bird // *The British Journal of Ophthalmology* – 1995. – Vol. 79, № 5. – P.407–412.
236. Roberts, J.E. The photobiology of lutein and zeaxanthin in the eye / J.E. Roberts, Dennison J.J. // *Ophthalmol.* – 2015. - Vol. 2015. – P.1–8.
237. Robert, S. Tumor angiogenesis / S. Robert, Ph.D. Kerbel // *N England J. Med.*– 2008.– No. 358.– P. 2039-2049.
238. Rosen, E. Exposure to verteporfin and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy during pregnancy / E. Rosen, A. Rubowitz, J.R. Ferencz // *Eye.* – 2009. – №23. – P.1479.

239. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study / P. Massin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. - Vol. 33, № 11. – P.2399–2405.
240. Safety of fluorescein angiography during pregnancy / L.S. Halperin [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1990. - Vol. 109. – P.563–566.
241. Safety of indocyanine green angiography during pregnancy: A survey of the retina, macula, and vitreous societies / M.S. Fineman [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. - Vol. 119. – P.353–355.
242. Safety of intravitreal injection of ranibizumab in early pregnancy: a series of three cases / P. Fossum [et al.]// *Eye (Lond)*. - 2018 Apr. - Vol. 32, № 4. – P.830-832.
243. Screening and prevention of diabetic blindness / E. Stefansson [et al.] // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. - 2000. - Vol. 78, №4. – P.374-385.
244. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes / D.A. Salz [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* - 2016. - Vol. 134, № 6. - P.644–650.
245. Sarmad, A. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor in early pregnancy and the complex management of advance diabetic retinopathy and maculopathy during pregnancy / A. Sarmad, P.L. Lip // *Acta Ophthalmol.* – 2016. - Vol. 94. – P.812–813.
246. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography / M. Choma [et al.]// *Optics Express* – 2003. – Vol. 11, № 18. – P. 2183–2189.
247. Shah, C.P. YAG Laser Vitreolysis vs Sham YAG Vitreolysis for Symptomatic Vitreous FloatersA Randomized Clinical Trial / C. P. Shah, J. C. Heier // *JAMA Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 135, № 9. – P. 918-923.
248. Sommerville, D. N. Vitrectomy for vitreous floaters: analysis of the benefits and risks / D. N. Sommerville // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2015. - Vol. 26, № 3. - P. 173-176.

249. Soubrane, G. Influence of pregnancy on the evolution of background retinopathy – Preliminary results of a prospective fluorescein angiography study / G. Soubrane, J. Canivet, G. Coscas // *Int. Ophthalmol.* – 1985. - №8. – P.249–255.
250. Stewart, M.W. Current management of diabetic tractional retinal detachments / M.W. Stewart, D.J. Browning, M.B. Landers // *Indian J Ophthalmol.* - 2018 Dec. - Vol. 66, №12. – P.1751-1762.
251. Studies on clearance and placental transfer of indocyanine green during labor / P. Probst [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* - 1970. - № 29. - P.157-160.
252. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study / J. Roider [et al.] // *Brit. J. Ophthalmol.* - 2000. - Vol. 84, №1. - P. 40-47
253. Targeting angiopoietin in retinal vascular diseases: a literature review and summary of clinical trials involving faricimab / M. Khan [et al.] // *Cells.* - 2020. - Vol. 9, № 8. - P.1869.
254. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group / Early Worsening of Diabetic Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial // *Arch Ophthalmol.* – 1998. - Vol. 116, №7. - P.874–886.
255. The Diabetes in Early Pregnancy Study: beta-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group (DIEP) / L. Jovanovic [et al.] // *National Institute of Child Health and Development.*- 1998 Nov. - Vol. 21, № 11. - P.1978-1984.
256. The diabetic retinopathy barometer study: global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment / D. Cavan [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 2017. - Vol. 129. - p.16–24.
257. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis / L. Zhang [et al.] // *PLoS One.* - 2016. - Vol. 11, №7. - P.553
258. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor / C. de Vries [et al.] // *Science.* – 1992. - Vol. 255. - P. 989– 991.

259. The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas / D.M. Snodderly [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. - 1984. - №25. - P.660–673.
260. The Role of Müller Cells in Diabetic Macular Edema / D. Lai [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. - 2023 Jul 3. - Vol. 64, №10. – P.8.
261. The prevalence and associations of peripheral retinopathy: baseline study of guangzhou office computer workers / T. Zhang [et al.]. - DOI 10.1155/2018/2358690. – Text : electronic // *Journal of Ophthalmology* – 2018. – Vol. 2018. – P. 2358690
262. Ting, D.S. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review / D.S. Ting, G.C. Cheung, T.Y. Wong // *Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2016. - Vol. 44. - № 4. - P. 260–277.
263. Treolar, M. Progression of Proliferative Diabetic Retinopathy during Pregnancy / M. Treolar, C. Roybal, P. Niles // *Russell EyeRounds.org* [online] 2015 [cit. 10.3.2020]. Available from: <http://EyeRounds.org/cases/219-Gestational-Diabetic-Retinopathy.htm>
264. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation / M. Wojtkowski [et al.] // *Optics Express* – 2004. – Vol. 12, № 11. – P. 2404–2422.
265. Ultrahigh-resolution high-speed retinal imaging using spectral-domain optical coherence tomography / B. Cense [et al.] // *Optics Express* – 2004. – Vol. 12, № 11. – P. 2435–2447.
266. Ultra-wide optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy / Q. Zhang [et al.] // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2018. – Vol. 8, № 8. – P. 743-753.
267. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen / D.W. Leung [et al.] // *Science*. – 1989. – Vol. 246. – P. 1306– 1309.
268. Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants / G.H Algire [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1945. - № 6. – C. 73–85.

269. VEGF165-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization / S. Ishida [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003. – № 198. – P. 483-489.
270. Vila-Arteaga, J. Cilioretinal obstruction during pregnancy/ J.Vila-Arteaga, MM. Suriano, A. Martínez-Lajara // *Arch SocEsp Oftalmol.*-2016.- Vol.91, №16 - P.30224-30226.
271. Vision-threatening pregnancy-induced diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes mellitus / M. Westgaard [et al.] // *Diabetes Med.* – 2010. - Vol.27, №4. - P.431–435.
272. Waldman, S. Targeted diagnostics and therapeutics for individualized patient management / S. Waldman, A. Terzic // *Biomark Med.* 2007. - Vol.1. - №1. – P.3-8.
273. Wallow, I.H.L. Focal photocoagulation of diabetic macula edema: a clinicopathologic case report / I.H.L. Wallow, C.D. Bindlei // *Retina.* - 1988. - №8. - P. 261-269.
274. Wang, P.H. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes / P.H. Wang, J. Lau, T.C. Chalmers // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341, №8856. -P.1306–1309.
275. Widefield optical coherence tomography angiography for early detection and objective evaluation of proliferative diabetic retinopathy / H. Khalid [et al.] *Br J Ophthalmol* (19 March 2020), 10.1136/bjophthalmol-2019-315365
276. Wise, G.N. Retinal neovascularization / G.N. Wise // *Trans Am Ophthalmol Soc.* - 1956. – Vol. 54. – P. 729–826.
277. Wright, P.H. The utility of wide-field optical coherence tomography angiography in diagnosis and monitoring of proliferative diabetic retinopathy in pregnancy / H. Wright Philip, Hagar Khalid, Pearse A. Keane / *American Journal of Ophthalmology Case Reports.* – 2022. – Vol.25. – P.101280

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ «А» – ОПРОСНИК «VFQ-25»

National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25 (VFQ-25, взрослая практика)

Инструкция: Я планирую прочитать Вам несколько вопросов, касающихся Ваших трудностей со зрением. По завершению каждого вопроса Вам будут предложены альтернативы ответов. Прошу Вас, остановит свой выбор на том, который в наибольшей степени характеризует Вашу ситуацию. Пожалуйста, поразмыслите над вопросом, сколько Вам необходимо. Все Ваши ответы являются конфиденциальными. Пожалуйста, отвечайте как можно более точно, чтобы Ваша анкета помогла нам лучше понять Ваши проблемы со зрением и то, как они влияют на Ваше качество жизни. Не забывайте, если для некоторых занятий Вы специально пользуетесь очками или контактными линзами, Вы должны учитывать это при ответах на вопросы.

Часть 1. Общее состояние здоровья и зрения.

1) Вы могли бы сказать, что Ваше общее состояние здоровья (выберите один пункт)	
Отличное	1
Очень хорошее	2
Неплохое	3
Среднее	4
Плохое	5
2) В настоящее время Вы могли бы сказать, что Ваше бинокулярное зрение (зрение двумя глазами, в очках или контактных линзах, если Вы их носите) (выберите один пункт)	
Отличное	1
Хорошее	2
Среднее	3
Плохое	4
Очень плохое	5
Я полностью слепой	6
3) Как часто Вас беспокоит состояние Вашего зрения? (выберите один пункт)	
Никогда	1
Редко	2
Иногда	3
Большую часть времени	4

Постоянно	5
4) Ощущаете ли Вы дискомфорт (например, жжение, зуд) или боль в глазах или в области глаза? (выберите один пункт)	
Не ощущаю	1
Умеренный	2
Средний	3
Сильный	4
Очень сильный	5

Часть 2. Трудности при определенных видах деятельности.

Следующие вопросы касаются того, насколько Вам трудно совершать некоторые действия (в том числе в очках или контактных линзах, если Вы их носите).

5) Насколько трудно для Вас различить газетный шрифт? (выберите один пункт)	
Без труда	1
С небольшим затруднением	2
С трудом	3
С большим трудом	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
6) Какие затруднения Вы испытываете при работе, требующей хорошего зрения вблизи (например, при приготовлении еды, шитье, использовании ручных инструментов)? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
7) Какие трудности Вы испытываете при поиске предметов на заполненной полке? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2

Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
8) Какие трудности Вы испытываете при распознавании дорожных знаков или названий магазинов? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
9) Какие трудности Вы испытываете при спуске по лестнице ночью или при плохом освещении?	
Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
10) Какие трудности Вы испытываете при движении по улице, если необходимо посмотреть на объекты, расположенные по сторонам? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
11) Какие трудности Вы испытываете при оценке реакции людей на Ваши слова? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2

Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
12) Какие трудности Вы испытываете при выборе своей одежды? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
13) Какие трудности Вы испытываете в гостях, на вечеринке, в ресторане? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
14) Какие трудности Вы испытываете в театре, в кинотеатре, на спортивных соревнованиях? (выберите один пункт)	
Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6
15) Водите ли Вы автомобиль в последнее время? (выберите один пункт)	
Да	1
Нет	2
16) Какие трудности Вы испытываете при вождении машины ночью (или при ориентации в ночное время суток)? (выберите один пункт)	

Никаких	1
Небольшие	2
Средние	3
Значительные	4
Прекратил это делать из-за зрения	5
Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом	6

Часть 3. Реакция на проблемы со зрением.

Следующие вопросы относятся к тому, как зрение может влиять на Вашу повседневную деятельность. Пожалуйста, ответьте, насколько это касается Вас. (выберите один пункт в каждой строке)

17) Из-за проблем со зрением Вы меньше успеваете сделать?	
Постоянно	1
Большую часть времени	2
Некоторое время	3
Незначительное время	4
Никого	5
18) Из-за проблем со зрением Вы вынуждены меньше времени уделять работе?	
Постоянно	1
Большую часть времени	2
Некоторое время	3
Незначительное время	4
Никого	5
19) Мешают ли боль в глазах или дискомфорт (например, жжение, зуд) заниматься тем, чем Вам хочется?	
Постоянно	1
Большую часть времени	2
Некоторое время	3
Незначительное время	4
Никого	5
Пожалуйста, прочтите следующие утверждения и отметьте, насколько они правдивы по отношению к Вам. (выберите один пункт в каждой строке)	

20) Из-за своего зрения большую часть времени я провожу дома	
Полностью правдиво	1
В значительной степени правдиво	2
Не знаю	3
В значительной степени ложно	4
Полностью ложно	5
21) Из-за своего зрения я очень часто расстраиваюсь	
Полностью правдиво	1
В значительной степени правдиво	2
Не знаю	3
В значительной степени ложно	4
Полностью ложно	5
22) Из-за своего зрения я в меньшей степени могу контролировать свои действия	
Полностью правдиво	1
В значительной степени правдиво	2
Не знаю	3
В значительной степени ложно	4
Полностью ложно	5
23) Из-за своего зрения я вынужден в большей степени полагаться на суждения других людей	
Полностью правдиво	1
В значительной степени правдиво	2
Не знаю	3
В значительной степени ложно	4
Полностью ложно	5
24) Из-за своего зрения мне требуется значительная помощь со стороны окружающих	
Полностью правдиво	1
В значительной степени правдиво	2
Не знаю	3
В значительной степени ложно	4
Полностью ложно	5
25) Из-за своего зрения я испытываю беспокойство, что сделаю нечто, что смутит меня или окружающих	

Полностью правдиво	1
В значительной степени правдиво	2
Не знаю	3
В значительной степени ложно	4
Полностью ложно	5

Расчет результатов исследования.

1. количественные показатели ответов из опросника транскодируются в соответствии примечания №1. Все аспекты рассчитываются на основании того, что максимальная сумма подразумевает оптимальное функционирование. Далее каждый из ответ переводится в шкалу от 0 до 100 и представляется в виде процентного отношения.
2. Ответы на каждый вопрос распределяются по 12 разделам. В примечание №2 указано, как определенный вопрос соотносится с тем или иным разделом. Пропущенные ответы не учитываются при расчете. Следовательно, числовые значения являются средним показателем по разделу.

Примечание №1.

Порядковый номер вопроса	Цифра, комментария к вопросу	Доля (%)
1,3,4,15	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
2	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,16	1	100
	2	75
	3	50
	4	25

	5	0
	6	0
17,8,19,20,21,22,23,24,25	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

Примечание №2.

Категория	Множество вопросов	Нумерация вопроса
Общее состояние здоровья (ОСЗ)	1	1
Общая оценка зрения (ООЗ)	1	2
Глазная боль (ГБ)	2	4, 19
Зрительные функции вблизи (ЗФБ)	3	5,6,7
Зрительные функции вдали (ЗФД)	3	8,9,14
Социальное функционирование (СФ)	2	11,13
Психическое здоровье (ПЗ)	4	3,21,22,25
Рольевые трудности (РТ)	2	17,18
Зависимость от посторонней помощи (ЗПП)	3	20,23,24
Вождение автомобиля (ВА)	2	5,16
Цветовое зрение (ЦЗ)	1	12
Периферическое зрение (ПЗр)	1	10

ПРИЛОЖЕНИЕ «Б»**ОПРОСНИК для оценки КЖ у пациентов с витреоретинальной патологией «КЖ-20»**

Оценочный анализ жалоб на глаза с патологическим процессом					
Вопрос	Ответы пациента				
	постоянно	Один/два раза в день	Один/два раза в неделю	Один/два раза в месяц	Никогда
1. Имеются ли у Вас жалобы на затуманивание зрения	2,6	3,3	5,1	6,4	10

перед «больным» глазом, даже при использовании очков?					
2. Имеете ли Вы жалобы на ухудшение зрения вдаль «больного» глаза, даже при использовании очков?	2,0	3,9	5,6	7,0	10
3. Имеете ли Вы жалобы на ухудшение зрения вблизи перед «больным» глазом, даже при использовании очков?	2,4	4,0	5,4	7,1	10
4. Отмечаете ли Вы искажение предметов, линий перед глазом?	0,3	1,7	3,6	4,9	10
5. Замечаете ли Вы уменьшение поля зрения и (или) поле обзора перед глазом?	1,6	2,7	4,5	5,9	10
6. Отмечаете ли Вы эффект изменения (уменьшения или увеличения) размеров изображения предметов (букв) перед глазом?	2,3	3,6	5,6	7,3	10
7. Имеете ли Вы жалобы на наличие неподвижного пятна (пятен) перед глазом?	0,6	2,9	5,2	6,1	10
8. Испытываете ли Вы ощущение чувства «капюшона», плавающей «занавески» в глазу при дневном свете или в условиях пониженной освещенности?	0,8	2,2	4,5	5,9	10

9. Отмечаете ли Вы выпадение частей поля зрения перед глазом?	0,6	1,4	4,7	5,6	10
10. Отмечаете ли Вы перед глазом плавающие «мушки», «точки», «паутинки», «нити»?	4,6	5,8	8,1	9,2	10
Общие вопросы зрительной ориентировки с учетом работы обоих глаз					
11. Испытываете ли Вы какие либо затруднения, даже в очках, при чтении дорожных и уличных знаков или вывесок на магазинах?	3,3	4,4	5,6	7,5	10
12. Испытываете ли Вы какиелибо затруднения, даже в очках, при выполнении мелкой ручной работы типа шитья, вязания, плотницких работ, приготовления пищи или чтения?	3,6	5,0	8,8	9,3	10
13. Имеете ли вы какие-либо затруднения, даже в очках, работая на компьютере или смотря телевизор?	3,4	4,8	8,0	9,2	10
14. Проводите ли Вы большую часть времени в домашних условиях из-за проблем с глазами	3,3	4,9	6,2	7,2	10
15. Требуется ли Вам значительная помощь со стороны окружающих из-за своего зрения?	2,6	3,8	5,5	7,3	10

16. Ограничиваете ли Вы себя в Вашей повседневной жизни из-за зрения?	2,4	4,1	6,1	7,7	10
17. Бывают ли у Вас случаи нарушения узнавания знакомых людей?	3,4	4,8	6,7	8,6	10
18. Возникает ли у Вас сниженное настроение, чувство беспокойства, тревоги по поводу Вашего зрения?	4,6	6,8	8,9	9,4	10
19. Испытываете ли Вы затруднения в зрительной ориентировке в пространстве?	2,3	3,6	5,8	8,0	10
20. Испытываете ли Вы вне дома (на улице, в общественных местах) затруднения, связанные со зрением?	3,4	4,2	6,1	7,8	10