

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© С.И. Макогон<sup>1,2\*</sup>, Н.В. Горбачева<sup>1,2</sup>, Ю.С. Хлопкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Алтайская краевая офтальмологическая больница, Барнаул

<sup>2</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Ретинопатия недоношенных (РН) является сложной и нерешенной проблемой детской офтальмологии, приводящей к инвалидности по зрению. Низкий вес при рождении и недоношенность являются основными факторами риска, и они легли в основу клинических рекомендаций по скринингу на РН у всех детей с гестационным возрастом до 35 недель и массой тела менее 2000 г. Однако многие исследователи указывают и на другие факторы риска, которые можно разделить на материнские, пренатальные и перинатальные. В данном обзоре мы рассматриваем сахарный диабет (СД) матери как фактор риска РН. Изменения в сетчатой оболочке у недоношенных детей и матерей с СД имеют некоторые общие черты, поскольку в основе этих заболеваний имеет место патологический ангиогенез. Кроме того, диабет является фактором риска преждевременных родов, а недоношенность — ведущей причиной неонатальной заболеваемости, включая развитие РН. Это позволяет предположить, что СД матери может оказывать как прямое, так и косвенное влияние на развитие РН. Для разработки прогностических моделей необходимо понимание факторов риска РН, патофизиологии сосудистых заболеваний сетчатки и болезней недоношенных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; беременность; преждевременные роды; диабетическая ретинопатия; ретинопатия недоношенных.

### DIABETES MELLITUS AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT RETINOPATHY OF PREMATURITY. REVIEW

© Svetlana I. Makogon<sup>1,2\*</sup>, Natalya V. Gorbacheva<sup>1,2</sup>, Yulia S. Khlopkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altai Regional Ophthalmological Hospital, Barnaul, Russia

<sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Retinopathy of prematurity (ROP) is a complex and unresolved problem in pediatric ophthalmology, leading to visual disability. Low birth weight and prematurity are the main risk factors, and they form the basis of clinical recommendations for screening for ROP in all children under 35 weeks of gestational age and weighing less than 2000 g. However, many researchers point to other risk factors that can be divided into maternal, prenatal and perinatal. In this review, we consider maternal diabetes mellitus as a risk factor for ROP. Changes in the retina in premature infants and mothers with diabetes mellitus have some common features, since pathological angiogenesis occurs at the basis of these diseases. In addition, diabetes is a risk factor for preterm birth, and prematurity is a leading cause of neonatal morbidity, including the development of ROP. This suggests that maternal diabetes mellitus may have both direct and indirect effects on the development of ROP. To develop predictive models, an understanding of risk factors for ROP, the pathophysiology of retinal vascular diseases, and diseases of prematurity is necessary.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; pregnancy; premature birth; diabetic retinopathy; retinopathy of prematurity.

#### ВВЕДЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) — это вазопролиферативное заболевание сетчатки, наблюдающееся преимущественно у недоношенных новорожденных, развитие которого обусловлено влиянием различных факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на незрелую сетчатку недоношенного ребенка.

Увеличение частоты РН связывают с частым рождением недоношенных детей, сохранением жизни недоношенных детей благодаря современным методам выхаживания. Проведенные исследования выявили РН у 41,1–57,7% новорожденных с массой тела <1500 г [1, 2]. Увеличение частоты тяжелой РН с 3 до 34% наблюдалось по мере снижения гестационного возраста с 27 до 24 не-

дель [3]. Значимость проблемы РН определяется не только ее частотой — заболевание может спонтанно регрессировать на ранних стадиях развития. Большое значение имеет ее прогрессирующее течение, приводящее к терминальной стадии заболевания. В последнее время в литературе встречается термин «тяжелая РН» для обозначения форм РН, имеющих высокий риск (до 50%) неблагоприятных исходов и требующих срочных лечебных мероприятий.

Низкий вес при рождении и недоношенность являются основными факторами риска, и они легли в основу клинических рекомендаций по скринингу на РН у всех детей с гестационным возрастом до 35 недель и массой тела менее 2000 г. Однако многие исследователи указывают и на другие факторы риска, которые можно



разделить на материнские, пренатальные и перинатальные. Предлагаем рассмотреть сахарный диабет (СД) матери как возможный фактор риска РН.

По данным Международной федерации диабета, число пациентов с СД в мире достигло 463 млн, из них 60 млн — женщины репродуктивного возраста. Одна из шести женщин, родивших живого ребенка, страдает гипергликемией во время беременности. К 2045 г. число пациентов с СД увеличится до 700 млн человек, т.е. на 51%. В Российской Федерации число пациентов СД увеличилось по сравнению с 2000 г. более чем в 2 раза [4, 5].

Многим пациентам диагноз СД поставлен в молодом возрасте из-за эпидемии ожирения и малоподвижного образа жизни [6, 7, 8]. Эта тенденция привела к увеличению числа женщин репродуктивного возраста, вступающих в беременность с уже существующим диабетом. В Российской Федерации частота СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) среди женщин репродуктивного возраста составляет около 2%. За последние 20 лет встречаемость гестационного сахарного диабета (ГСД) во всех странах увеличилась с 2–4% до 7–22%. По данным отечественных авторов, в России частота ГСД варьирует от 1 до 14%, составляя в среднем около 7% [9]. По данным международных исследований, от 7,1 до 27,6% всех беременностей осложняется ГСД, и наблюдается тенденция к росту заболеваемости [10].

#### КЛАССИФИКАЦИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Существует единая Международная классификация ретинопатии недоношенных (ICROP), согласно которой в течении РН выделяют 3 фазы: активную, регресс и рубцовую. Активная фаза РН подразделяется по стадиям процесса, его локализации и протяженности.

*I стадия* — наличие демаркационной линии на границе аваскулярной и васкуляризированной зоны сетчатки, имеет белесоватый цвет и располагается в плоскости сетчатки. На периферии глазного дна, перед демаркационной линией, сосуды сетчатки могут быть извиты и расширены, образовывать сосудистые ветвления, внезапно обрывающиеся, не проникающие в аваскулярную сетчатку за демаркационную линию.

*II стадия* — формирование на месте демаркационной линии демаркационного вала (гребня), который проминирует над плоскостью сетчатки, имеет цвет от серовато-белого до розового, что зависит от степени гиперемии за счет проникших в него сосудов. На I–II стадии заболевания возможен самопроизвольный регресс с минимальными остаточными изменениями на глазном дне в 73–80 % случаев.

*III стадия* — появление экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в области демаркационного вала. По степени поражения и в зависимости от количества экстраретинальной фиброзной ткани с прорастанием в стекловидное тело ее подразделяют на умеренную и распространенную. В умеренную стадию резко повышается сосудистая активность в заднем полюсе глаза с образованием артериовенозных шунтов на периферии и выраженной экссудацией в стекловидное тело. Экстраретинальная пролиферация может иметь вид нежных волокон с сосудами или плотной ткани, расположенных за пределами сетчатки над валом. Если протяженность

патологических изменений небольшая, то возможен самопроизвольный регресс заболевания, хотя и с более выраженными остаточными изменениями на сетчатке. Распространенность экстраретинальной пролиферации на 5 последовательных или 8 суммарных часовых меридианов характеризует развитие так называемой пороговой стадии заболевания, после этого процесс становится практически необратимым.

*IV стадия* — частичная отслойка сетчатки подразделяется на *IVa стадию* — без вовлечения в процесс макулярной зоны (так называемая экстрафовеальная частичная отслойка) и *IVb стадию* — с отслойкой сетчатки в макуле. Отслойка сетчатки в данных случаях носит экссудативно-тракционный характер и может развиваться как за счет серозно-геморрагического компонента, так и за счет формирующейся тракции со стороны новообразованной фиброваскулярной ткани.

*V стадия* — полная или тотальная отслойка сетчатки, как правило, имеющая воронкообразную форму за счет выраженной деструкции стекловидного тела, появления в нем полостей и пустот. IV и V стадии РН принято считать терминальными, что связано с плохим прогнозом и резким нарушением зрительных функций.

Согласно последним дополнениям, принятым в международной классификации активной РН, имеются важные признаки, которые являются показателем активности процесса и обозначаются как «плюс-болезнь» в I–III стадии заболевания, которые характеризуются расширением и извитостью центральных и концевых сосудов сетчатки в двух и более квадрантах глазного дна с тенденцией к прогрессированию заболевания.

Распространение патологического процесса на глазном дне оценивают по часовым меридианам (секторам) с 1-го по 12-й. По локализации РН выделяют три зоны, расположенные концентрично вокруг диска зрительного нерва (ДЗН). Это обусловлено тем, что процесс васкуляризации берет начало от ДЗН по направлению к зубчатой линии. *1-я зона* — окружность с центром в ДЗН и радиусом, равным удвоенному расстоянию диск-макула. *2-я зона* — от края первой зоны до переднего края назальной области сетчатки (на 3-х часах в правом глазу, на 9-ти часах в левом). *3-я зона* — оставшаяся серповидная область сетчатки, которая располагается впереди от второй зоны.

Использование более совершенной техники для диагностики патологии глазного дна у недоношенных детей позволило интернациональной группе детских офтальмологов внести дополнения в существующую классификацию:

- задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН) — наиболее опасная форма РН, которая стремительно прогрессирует с отсутствием четкой стадийности. Минувая характерный переход от I к III стадии, быстро развивается экстраретинальная фиброваскулярная пролиферативная ткань, причем не только на границе с аваскулярной сетчаткой, но и расположенная более центрально — возле ДЗН и по ходу сосудов. В процесс вовлекается задний полюс глаза, то есть первая зона. ЗАРН, как правило, протекает с выраженной сосудистой активностью, резким расширением и извитостью сосудов сетчатки (во всех 4 квадрантах), образованием мощных сосудистых

аркад, кровоизлияниями и экссудативными реакциями. Часто ей сопутствуют изменения в переднем отрезке глаза: ригидность зрачка, неоваскуляризация радужки. Стремительное течение ЗАРН, низкая эффективность профилактических мероприятий приводят к быстрому развитию терминальных стадий заболевания;

- определен термин пре-«плюс-болезнь» как промежуточная стадия извитости и расширения сосудов, предшествующая непосредственному развитию «плюс-болезни». За активной стадией следует стадия регресса, для которой свойственно продвижение васкуляризации к периферии сетчатки, в ранее аваскулярные зоны. Фаза регресса переходит в рубцовую фазу, которая характеризуется целым рядом изменений в заднем полюсе глаза и в периферических отделах сетчатки. Чем тяжелее протекало заболевание в активную фазу, тем выше риск возникновения грубых остаточных изменений в рубцовую фазу. Периферические изменения включают в себя патологическую пигментацию, истончение, решетчатую дегенерацию сетчатки, разрывы и отслойку сетчатки, формирование телеангиоэктазий и аркад сосудов, изменения в заднем полюсе: деформация диска зрительного нерва (ДЗН), образование складок сетчатки и субретинальных мембран, дислокация макулы, тракционно-регатогенная отслойка сетчатки. Может быть вовлечен в процесс и передний отрезок глаза, что проявляется помутнением роговицы, формированием передних и задних синехий, мелкой передней камерой, осложненной катарактой, вторичной глаукомой [11].

Предусмотрено также выделение двух типов РН, отличающихся характером течения и прогнозом.

Тип 1 РН — зона I: любая стадия РН с плюс-болезнью или стадия 3 без плюс-болезни; зона II, стадии 2–3 с плюс-болезнью. Контроль однократно через 3 дня. Учитывая вовлечение представленных зон, этот тип менее благоприятный и требует дополнительного лечения.

Тип 2 РН — зона I: стадия 1–2 без плюс-болезни; зона II: стадия 3 без плюс-болезни; контроль 1 раз в 7 дней. Этот тип более благоприятный [12].

### **ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА МАТЕРИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ МЛАДЕНЦА НА РАЗВИТИЕ РН**

СД во время беременности можно разделить на три типа: 1) ГСД, развивающийся во время беременности; 2) явный СД — ранее не диагностированный СД и выявленный во время беременности; 3) прегестационный СД, наблюдаемый у женщин с установленным диабетом, которые забеременели. Среди этих форм ГСД является наиболее распространенной формой гипергликемии при беременности, на его долю приходится примерно 80–85% всех случаев. На две другие формы гипергликемии при беременности, то есть явный диабет и ранее существовавший диабет, приходится около 15–20% всех случаев [4, 13, 14].

Явный СД при беременности представляет собой более тяжелую форму гипергликемии, связанную с худшими исходами для матери в плане развития преждевременных родов (ОШ 1,84; 95% ДИ: 1,41, 2,40) [15] и плода [16].

### **А. Сахарный диабет матери и частота преждевременных родов**

Несмотря на значительные успехи в уходе за беременными женщинами с СД, риск преждевременных родов остается достаточно высоким [17]. Проведенный многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что при беременности с ГСД сохранялся повышенный риск преждевременных родов (ОШ=1,73; 95% ДИ: 1,49–2,01) по сравнению с беременностями без диабета [18]. По данным E. Anastasiou и соавт., преждевременные роды происходят в четыре раза чаще у женщин с диабетом по сравнению с беременными женщинами без диабета [19].

По данным литературы, частота преждевременных родов у беременных женщин зависит от типа СД. Mañé и соавт. в своем исследовании выявили повышение частоты преждевременных родов у беременных женщин с явным диабетом по сравнению с женщинами с ГСД (23,1% против 6,7%), но и увеличение частоты преэклампсии (22,0% против 3,7%) ( $p < 0,05$ ). В систематическом обзоре по изучению неблагоприятных исходов беременности у женщин с диабетом в пяти исследованиях зарегистрирована высокая частота преждевременных родов при прегестационном СД (СД1 и СД2) в отличие от ГСД, в двух исследованиях сообщалось о более высоких показателях при ГСД [20]. A. Stogianni и соавт. сообщили о более высоких показателях преждевременных родов при прегестационном СД2 (46,0%) по сравнению с прегестационным СД1 (35,0%) и ГСД (12,0%) [21]. А по данным M. Gojnic et al., у женщин с СД1 вероятность преждевременных родов была на 38% выше, чем у женщин с ГСД [14].

Кроме этого, у женщин с СД1 отмечена более высокая вероятность наличия хронической артериальной гипертензии, чем у женщин с ГСД, и связанная с этим более высокая вероятность преждевременных родов, что согласуется с исследованиями о связи между хронической артериальной гипертензией и преждевременными родами [14].

Исследование во Франции, в котором приняли участие почти 5000 женщин, показало, что ГСД был связан с повышенным риском гипертензивных расстройств во время беременности в 3,5 раза по сравнению с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе [22]. В качестве дополнительных факторов риска преждевременных родов у беременных женщин с СД авторы рассматривают такие осложнения, как артериальная гипертензия и ожирение. Так, A. Ornoy и соавт. отметили относительный риск преждевременных родов, который составил 3,51 (95% ДИ 3,26–3,78) для женщин с СД, 6,34 (95% ДИ 5,14–7,80) для женщин с СД, осложненным артериальной гипертензией, и 3,09 (95% ДИ 2,80–3,40) для женщин с СД, осложненным ожирением. Самый высокий риск наблюдался у женщин с СД, осложненным артериальной гипертензией и ожирением — 11,26 (95% ДИ 9,40–13,49) [23]. Беременные женщины с уже существующим СД и микрососудистыми заболеваниями, такими как нефропатия и ретинопатия, подвергаются большому риску преэклампсии и преждевременных родов, чем женщины без микрососудистых заболеваний: при наличии диабетической нефропатии риск преждевременных родов увеличивался в 6,9 раза (ОШ 6,90, 95% ДИ от 3,38 до 14,06,  $p < 0,001$ ) [24, 25]. Обнаружена также тесная связь

диабетической нефропатии с преэклампсией (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,90–2,68), а также артериальной гипертензией в сочетании с преэклампсией или эклампсией (ОШ 4,2; 95% ДИ: 3,53–5,01) и преждевременными родами (ОШ 1,8; 95% ДИ: 1,59–2,1) [26]. Преэклампсия чаще встречается у женщин с прегестационным СД1 и СД2, чем ГСД [20].

S. Relph и соавт. отметили, что беременные женщины с уже существующим диабетом и любыми микрососудистыми осложнениями подвергались повышенному риску к преждевременным родам до 34 недель (ОШ 8,49, 95% ДИ 1,87–38,63,  $p=0,01$ , 2=46%). Наличие диабетической ретинопатии было связано с любыми преждевременными родами (ОШ 1,67, ДИ 1,27–2,20,  $p<0,001$ ) и преэклампсией (ОШ 2,20, ДИ 1,57–3,10,  $p<0,001$ ) [24]. И даже при благоприятных условиях — с контролируемым СД1 — беременные пациентки имели высокий риск преждевременных родов (в 54% случаев) [27].

Преждевременные роды вносят основной вклад в глобальное бремя болезней детей, родившихся с очень низкой массой тела (<1500 г) или очень недоношенных (<32 недель беременности), которые составляют от 1 до 2% всех рождений [4]. У женщин с ГСД, осложненным гипертензивными нарушениями, обнаружен также высокий риск частоты недоношенности (в 5,7 раза) [28]. А по мнению J. Yuan с соавт., лечение инсулином связано с повышенным риском развития тяжелой РН (ОШ 2,39 (95% ДИ, 1,13–5,04) [29].

#### **Б. Влияние беременности на диабетическую ретинопатию**

У беременных женщин с длительно протекающим диабетом чаще возникают микрососудистые осложнения, которые проявляются в виде ретинопатии. Первоначально диабетическая ретинопатия (ДР) рассматривалась как микроциркуляторная патология. Однако имеется достаточно доказательств того, что манифестация и прогрессирование ДР сопровождается воспалительным процессом [30]. Установлена роль системных цитокинов, участвующих в патогенезе и ДР и РН, которые могут влиять на развитие сосудистой сети сетчатки [31].

Актуальность ДР у беременных обусловлена возможным прогрессированием до пролиферативной стадии и развитием клинически значимого макулярного отека, вызывающих снижение зрительных функций и требующих своевременного лечения. Беременность, тип и длительность диабета повышают риск развития и прогрессирования ДР [32, 33].

По данным F. Widayaputri и соавт., частота встречаемости любой стадии ДР во время беременности была выше (в среднем в 55% случаев) по сравнению с не беременными женщинами с СД (34,6%). Суммарная частота прогрессирования была выше у беременных с уже существующей стадией ДР, чем у женщин без ДР на ранних сроках беременности. При этом женщины с СД1 и СД2 имели одинаковый риск прогрессирования ДР во время беременности [34]. Распространенность ДР, диабетического макулярного отека и ДР, угрожающей снижению зрительных функций, в среднем составляла 24,3%, 8,6% и 9,0% соответственно [35].

Прогрессирование ДР было наиболее распространенным в первом и втором триместрах и редким, если

ретинопатия отсутствовала на ранних сроках беременности. У женщин с СД1 была более длительная продолжительность диабета ( $p<0,0001$ ) и более высокая распространенность ДР ( $p<0,0001$ ) и макулярного отека ( $p=0,01$ ) на ранних сроках беременности по сравнению с женщинами с СД2. У женщин с СД2 зарегистрирована меньшая продолжительность диабета и отсутствие ретинопатии на ранних и поздних сроках беременности ( $p<0,0001$  и  $p=0,008$  соответственно) [36].

У пациенток, у которых беременность началась без признаков ДР, в 23,8% случаев прогрессирования не наблюдалось, в 66,7% отмечена непролиферативная стадия и в 9,5% — пролиферативная стадия ДР. У пациенток, у которых на начало беременности зарегистрирована непролиферативная стадия, в 63,2% не было прогрессирования, в 21,1% наблюдалось прогрессирование до пролиферативной стадии. Кроме этого, в 15,8% случаев наблюдался регресс диабетических изменений. Все пациентки, у которых беременность началась с пролиферативной стадии, сохраняли эту стадию в конце беременности (100%). Таким образом, значимым в отношении прогрессирования ДР являлся исходный статус ретинопатии ( $p<0,001$ ) [37].

После наблюдения за пациентками было отмечено, что имеющийся макулярный отек чаще носил транзиторный характер, в то время как ДР, манифестирующая в период беременности, чаще всего является истинной [38]. Авторы отмечают, что ДР была также связана с преждевременными родами (ОШ 1,67; ДИ 1,27–2,20;  $p<0,001$ ) [24].

Таким образом, на прогрессирование ДР во время беременности влияет несколько факторов: состояние сетчатки до беременности, наличие и выраженность ретинопатии на начало гестации, продолжительность диабета и наличие дополнительных сосудистых повреждений [39].

Актуальной была бы информация о состоянии сетчатки младенцев, рожденных от матерей с ДР, но, к сожалению, в литературе мы не обнаружили таких данных.

#### **В. Влияние СД матери на частоту и тяжесть РН**

Известно, что любой тип СД оказывают неблагоприятное влияние на состояние новорожденных. Информация о связи СД матери и развития РН у младенцев достаточно противоречива. Так, C.N. Oрага и соавт. в своем исследовании проанализировали данные 883 матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г. 72 (8,2%) женщины в исследуемой популяции страдали СД: ГСД зафиксирован в 44,4% случаев, СД1 — в 18,1% и СД2 — в 37,5% случаев. Частота РН любой стадии среди всех младенцев составила 42,4%, частота клинически значимой или тяжелой РН составила 6,5%. Вероятность развития РН у детей от матерей с диабетом увеличилась с 1,49 при РН II стадии до 2,59 при РН III и IV стадиях по сравнению с контрольной группой, представленной младенцами с РН I стадии ( $p<0,05$ ). Результаты многофакторного анализа показали, что существует значимая положительная связь между диабетом матери и тяжелой РН: наблюдалось увеличение риска развития у младенца тяжелой РН в 3,5 раза (ОШ: 3,47 [95% ДИ: 1,51–7,96];  $p<0,01$ ), т.е. СД является независимым фактором риска развития тяжелой РН [40].

Изучая взаимосвязь между диабетом матери и развитием РН у детей с массой тела при рождении 1500 г и более с поправкой на множественные факторы риска, авторы обнаружили, что РН была значительно сильнее распространена у младенцев от матерей с диабетом (78,2%) в отличие от матерей без диабета (14,7%). Кроме этого, авторы доказали, что материнский диабет является независимым фактором риска РН 1 типа с увеличением риска в 6 раз ( $p=0,001$ ) [41]. По мнению О. Ozgur Gursoy и соавт., именно прегестационный СД был связан с РН 3 стадии ( $p=0,031$ ) [42].

Имеются публикации, в которых не были обнаружены связи между диабетом матери и развитием РН у младенцев [43, 44, 45]. В исследовании японских офтальмологов также не обнаружено существенных различий в частоте РН, требующей лечения, у матерей с диабетом и без диабета (14,8% и 16,1% соответственно,  $p < 0,36$ ) [46].

#### Г. Гипергликемия новорожденных и РН

У недоношенных детей из-за незрелости механизмов регуляции уровня глюкозы может наблюдаться повышенный ее уровень — гипергликемия. Данные когортного анализа исследования NIRTURE (Neonatal Insulin Replacement Therapy in Europe) показали, что у 80% детей с очень низкой массой тела при рождении уровень глюкозы составлял  $>8$  ммоль/л (или  $>144$  mg/dL), а у 32% уровень глюкозы составлял  $>10$  ммоль/л (или  $>180$  mg/dL) [47]. Кроме того, для недоношенного ребенка период рождения раньше срока является критическим для его развития, и даже короткие периоды гипергликемии могут быть опасными [48]. Из-за незрелой выработки инсулина и резистентности к инсулину у недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела, частота развития гипергликемии достаточно высокая [49]. В научных кругах вопросы взаимосвязи гипергликемии и РН вызвали дискуссию. Ряд авторов предположили, что гипергликемия может быть связана с повышенным риском развития заболеваемости у недоношенных детей, в частности, тяжелой РН. Согласно исследованию Н.В. Володина с соавт., у детей с РН 3–5 стадий средний уровень глюкозы в первые 7 суток составил  $11,2 \pm 2,3$  ммоль/л; у детей с быстро прогрессирующей РН в форме «плюс»-болезни —  $14,1 \pm 1,5$ ; а у детей без признаков РН этот показатель соответствовал  $9,4 \pm 1,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) [50].

Обнаружено также, что средний уровень глюкозы в крови был выше в группе детей с РН, чем в группе без РН (медиана 14,86, 95% ДИ: 5,06–24,66) [51]. По данным Н. Vannadii и соавт., у новорожденных с более высоким средним уровнем глюкозы в первую неделю жизни выше вероятность развития РН (любой стадии) по сравнению с новорожденными с более низким средним уровнем глюкозы в крови (ОШ=3,701, ДИ=1,498, 9,142) [52].

J.H. Lee и соавт. в ретроспективном исследовании 24 548 младенцев с гипергликемией (уровень глюкозы в крови  $>10$  ммоль/л) пришли к выводу, что гипергликемия сама по себе не была связана с тяжелой РН. Однако уровень глюкозы в крови  $>8,3$  ммоль/л и использование инсулина были связаны с тяжелой РН [53].

Для анализа связи между концентрацией глюкозы в крови и тяжелой РН Е. Kermorvant-Duchemin и соавт. изучили два маркера: максимальное значение глике-

мии и среднесуточные максимальные значения гликемии между 1-м и 21-м днями рождения и доказали, что гипергликемия у недоношенных детей является не просто маркером тяжести заболевания, а важным фактором риска развития тяжелой РН. Кроме этого, также выявили достоверную связь между применением инсулина и развитием тяжелой РН (ОШ 2,51 (95% ДИ 1,13–5,58),  $p=0,024$ ) [49].

А.С. Almeida и соавт. после проведения многофакторного анализа подтвердили, что гипергликемия являлась значимым фактором риска РН, превосходящим другие признанные факторы риска ( $p < 0,001$ ). Гипергликемия присутствовала в 72,7% случаев у младенцев с РН (любой стадии) по сравнению с 5,0% без РН. Тяжелая РН зарегистрирована у 20 и РН 1 типа у 6 младенцев, у которых гипергликемия встречалась в 75% и 66,7% случаев соответственно [54].

Проведенный С. Lei и соавт. метаанализ продемонстрировал, что недоношенные дети с гипергликемией имели тенденцию к увеличению риска РН: у 5,2% младенцев с высоким уровнем глюкозы наблюдалась тяжелая РН по сравнению с 0,9% детей, у которых не было гипергликемии ( $p < 0,03$ ) [51]. У младенцев с тяжелой РН гипергликемия более 8,3 ммоль/л была зафиксирована в 97,6% случаев, более 10 ммоль/л — в 85,4% [55].

В исследовании М. Jagla и соавт. получены неоднозначные результаты: после однофакторного анализа повышенный риск развития РН 1 типа связан с гипергликемией более 8,3 ммоль/л ( $p < 0,01$ ), и авторы определили оптимальные пороговые значения глюкозы для прогнозирования РН 3 стадии и выше. После проведения многофакторного анализа повышенный риск РН 1 типа был связан только с продолжительностью воздействия кислорода и более высоким гестационным возрастом [56].

В литературе имеются публикации, в которых связь гипергликемии и тяжелой РН ставится под сомнение. Так, J.H. Lee и соавт. в своем исследовании не делают однозначных заключений. Они установили, что гипергликемия новорожденных сама по себе не была связана с тяжелой формой РН (ОШ 0,88 (95% ДИ: 0,66–1,17)), тем не менее авторы наблюдали связь между уровнем глюкозы более 8,3 ммоль/л, использованием инсулина и развитием тяжелой формы РН (ОШ 1,34 (95% ДИ 1,02–1,76)) [53]. G.V. Nicolaeva и соавт. предлагают не рассматривать высокие концентрации глюкозы в крови как специфический фактор риска РН. Гипергликемия, по их мнению, отражает только тяжесть соматического состояния и морфофункциональную незрелость недоношенного ребенка [57]. В проведенном системном обзоре и метаанализе после многофакторного анализа S.C. Au и соавт. зафиксировали лишь погранично значимую связь продолжительности гипергликемии с РН (OR 1,08,  $P=0,03$ ); и никакой значимой связи среднего уровня глюкозы с РН (ОШ 1,08;  $p=0,15$ ) [58]. С.Р. Rath и соавт., J. Esmail и соавт. после метарегиессионного анализа не выявили связь тяжелой РН и гипергликемии [59, 60]. Следовательно, гипергликемию нельзя однозначно рассматривать как фактор риска РН.

Противоречивые результаты исследований связаны с неоднородными характеристиками исходных данных, временных показателей, степени контроля гликемии, т.е. учитывались не все важные сопутствующие факторы.

Поэтому необходимы дальнейшие исследования с единым протоколом, с учетом различных факторов для понимания возможной взаимосвязи между гипергликемией новорожденных и развитием РН.

### ВАСКУЛОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ СЕТЧАТКИ ПЛОДА

Васкулогенез представляет собой процесс образования кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников. Ангиогенез — это развитие новых сосудов из тех, которые сформировались в процессе васкулогенеза.

Процесс васкулогенеза происходит в сетчатке плода с 16-й нед. внутриутробного развития и заканчивается полной васкуляризацией сетчатки в носовой половине к 36 нед., а в височной части — к 38 нед. внутриутробного развития. В случае преждевременного рождения ребенка (ранее 34 нед. беременности) васкулогенез сетчатки не успевает завершиться и приводит к развитию бессосудистых зон на периферии сетчатой оболочки [61]. После рождения процесс формирования сосудистой системы сетчатки продолжается: происходит прорастание новых сосудов из уже имеющихся сосудов. При этом возможны два пути дальнейшего развития сосудов: первый путь — это формирование нормального сосудистого русла и второй путь — образование патологических новообразованных сосудов, приводящий к нарушению формирования структур и жизнедеятельности тканей [62].

Для формирования сосудистой сети необходимо четкое взаимодействие координирующих медиаторов — ангиогенных и антиангиогенных факторов [63]. Одним из важных регуляторов ангиогенеза, особенно на ранних этапах, являются представители семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Нормальные уровни VEGF способствуют гомеостазу и помогают поддерживать здоровую беременность. VEGF связывается и активирует рецептор VEGF (VEGF-R), который опосредуется тирозинкиназой и влияет на связанные с этим физиологические изменения. Изменения в VEGF и его рецепторе действуют на плаценту, что приводит к аномальной пролиферации кровеносных сосудов и хронической гипоксии. В семействе VEGF VEGF-A имеет тесную связь с ростом и развитием кровеносных сосудов, является самым мощным проангиогенным протеином и играет ключевую роль в регуляции ангиогенеза. Отсутствие VEGF-A у эмбриона приводит к нарушению формирования первичных кровеносных сосудов [63, 64, 65]. Таким образом, состояние кровеносных сосудов имеет большое значение как для развития плода и здоровой беременности, так и для нормального функционирования сетчатой оболочки.

После рождения недоношенные дети теряют плацентарные и материнские факторы роста и подвергаются воздействию кислорода во внеутробном периоде для облегчения дыхания из-за их незрелой сердечно-легочной системы. Дополнительный кислород запускает развитие РН у детей с крайне низкой массой тела при рождении, которое проходит две фазы. Фаза 1 характеризуется развитием облитерации сосудов при рождении, которая проходит после прекращения дополнительного кислородного лечения. Гипероксия подавляет экспрессию ангиогенных факторов, которые поддерживают

физиологический ангиогенез. В фазу 2 во время отмены дополнительного кислорода начинается процесс вазо-пролиферации. В ходе дальнейшего развития недоношенных детей развивающаяся сетчатка становится метаболически активной и относительно гипоксической из-за задержки физиологической неоваскуляризации сетчатки, вызывая усиление регуляции ангиогенных факторов, включая VEGF и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1). Выработка ангиогенных факторов во время 2 фазы не имеет четкой регуляции, поэтому может вызывать патологическую неоваскуляризацию сетчатки с дезорганизованной сосудистой сетью. Чрезмерно выраженные ангиогенные факторы также могут накапливаться в стекловидном теле, вызывая патологическую интравитреальную неоваскуляризацию [61].

### ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА И РН

IGF-1 является основным регулятором роста плода и развития большинства органов, особенно центральной нервной системы, включая сетчатку. Метаболизм глюкозы в развивающемся мозге контролируется IGF-1, который также стимулирует дифференцировку и предотвращает апоптоз [66]. После преждевременных родов уровень IGF-1 в сыворотке быстро снижается до уровня, в 5 раз ниже, чем у доношенных детей, и остается таковым в течение первых недель жизни [67].

IGF-1 играет важную роль как в нормальном развитии сетчатки, так и в патологическом прогрессировании РН. В экспериментальных исследованиях показано, что, несмотря на нормальную экспрессию VEGF, у мышей с дефицитом IGF-1 наблюдалась аномальная сосудистая сеть и более медленная скорость роста сосудов, что указывает на то, что IGF-1 является ключевым фактором роста для развития сосудов на ранней стадии [68]. При различных уровнях кислорода IGF-1 имеет разный уровень экспрессии и в сочетании с VEGF и HIF-1 (гипоксией индуцированный фактор) может стимулировать аномальный неоваскулярный рост. Значительно высокий уровень IGF-1 ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток и способствует неоваскуляризации путем накопления VEGF в стекловидном теле [69], что приводит к РН.

Ткань плаценты богата рецепторами инсулина и IGF-1R, IGF-2R. Эти два типа рецепторов имеют различную локализацию и связываются с инсулином и IGF, циркулирующими в крови, как матери, так и плода. Нарушенная регуляция инсулина и IGF при ГСД может приводить к морфологическим изменениям плацентарного комплекса и влиять на рост и развитие плода [70].

Уровень IGF в зависимости от срока беременности имеет разные значения. Так, уровень IGF-1 повышается в течение III триместра и при этом осуществляет контроль фактора роста сосудов сетчатки. После преждевременных родов уровень IGF-1 быстро снижается. Авторы установили, что длительный период низкого содержания IGF-1 у недоношенных ассоциируется с развитием РН. В исследованиях, проведенных в алгоритме WINROP (Weight, Insulin-like growth factor 1, Neonatal Retinopathy Of Prematurity), показана прогностическая ценность сывороточных уровней IGF-1 на 3-й неделе после рождения в отношении высокого риска развития РН у младенцев [71].

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

На сегодняшний день единственным общепризнанным методом лечения активной прогрессирующей РН и профилактики развития тяжелых форм заболевания является лазерная коагуляция сетчатки. Ее целью является устранение ишемии сетчатой оболочки, которая является источником стимуляции фактора роста эндотелия сосудов и развития неоваскуляризации. Показаниями для проведения лазерной коагуляции аваскулярных зон сетчатки при РН тип 1 являются: любая стадия РН с плюс-болезнью или стадия 3 без плюс-болезни с локализацией в зоне I; стадии 2–3 с плюс-болезнью с локализацией в зоне II; при задней агрессивной РН ЗАРН или пороговом состоянии РН: стадия 3, плюс-болезнь с распространением экстраретинальной пролиферации на 5 последовательных или 8 суммарных часовых меридианах [72]. Своевременная ЛК при тяжелой РН — это единственный способ лечения, позволяющий избежать тяжелых потерь зрения и слепоты. Эффективность лазеркоагуляции отражена в многочисленных научных публикациях, она позволяет избежать развития терминальных стадий РН в 70–95% случаев [73, 74, 75, 76, 77].

Несмотря на положительные эффекты лазерной коагуляции, в долгосрочной перспективе отмечены нежелательные последствия у пациентов, получавших лазерное лечение: высокие степени миопии и астигматизма, увеличение частоты анизометропии и отслойка сетчатки, по сравнению с пациентами, не получавшими лазерную коагуляцию [78, 79].

В офтальмологической практике для применения при РН активно обсуждаются анти-VEGF препараты. С 2007 г. за рубежом в лечении определенных форм РН начали использовать эту группу препаратов и, по мнению некоторых исследователей [80, 81, 82, 83], они являются многообещающей альтернативой лазерной терапии для лечения РН [84]. Введение ингибиторов ангиогенеза позволяет снизить уровень VEGF во второй пролиферативной фазе заболевания и, следовательно, уменьшить интравитреальную вазопрлиферацию, восстановить физиологический гомеостаз и ретинальный ангиогенез. Первым анти-VEGF препаратом, предназначенным и разрешенным к применению за рубежом для лечения РН, был бевацизумаб. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили его ингибирующее действие на неоваскуляризацию [85].

Проведенное многоцентровое (в 87 неонатальных и офтальмологических центрах в 26 странах) сравнительное исследование по эффективности и безопасности ранибизумаба в разных дозировках и лазерного лечения показало положительные результаты у 80% младенцев, получавших ранибизумаб в дозе 0,2 мг, у 75% младенцев при использовании ранибизумаба в дозе 0,1 мг и у 66% младенцев после лазерного лечения. По сравнению с лазерной терапией отношение шансов на успех терапии после применения ранибизумаба 0,2 мг составило 2,19 (95% ДИ: 0,99–4,82), после применения ранибизумаба 0,1 мг — 1,57 (95% ДИ: 0,76–3,26). Побочные эффекты (системные и глазные) были равномерно распределены между группами. Таким образом, авторы отметили эффективность ранибизумаба, а также меньшее количество неблагоприятных

глазных исходов по сравнению с лазерной терапией [86]. Авторы предлагают использовать комбинацию этих методов, она является эффективной и безопасной стратегией лечения РН I типа и задней агрессивной РН [87].

При изучении эффективности лечения ЗАРН авторы отметили преимущества интравитреального анти-VEGF-лечения по сравнению с обычной лазерной терапией, которая включала в себя сокращение времени лечения, общей анестезии, а также позволила избежать безвозвратного разрушения и рубцевания периферических отделов сетчатки, изменений рефракции. Надо отметить, что препараты применялись «off-label» [88]. Анти-VEGF-препараты были связаны с более частым повторным лечением и меньшей частотой развития миопии по сравнению с лазерной терапией. Лазерная терапия была связана с большим количеством осложнений, таких как отслойка сетчатки и близорукость [79]. Неблагоприятные исходы были обнаружены в 9,1–9,5% глаз, получавших лазерное лечение, и в 1,4–3,6% глаз, получавших анти-VEGF. Несмотря на положительные аспекты ингибиторов ангиогенеза, после их применения требовалось повторное лечение по сравнению с лазерной терапией. [89].

Анализируя исходы и прогностические факторы при ЗАРН, которую первоначально лечили интравитреальной инъекцией анти-VEGF-препаратов, авторы обнаружили положительные результаты в 78,1% случаев, в 21,9% случаев развилась отслойка сетчатки [90]. Чтобы избежать неблагоприятных исходов (отслойки сетчатки), необходим индивидуальный подход в лечении и постоянный мониторинг недоношенных новорожденных с задней агрессивной РН [91].

Ретроспективные сравнительные исследования показали положительный эффект анти-VEGF-препаратов не только в отношении органа зрения. Так, младенцы с РН, которые получали интравитреальную анти-VEGF-терапию, имели лучшие респираторные показатели по сравнению с младенцами с РН, получавшими только лазерную терапию [92, 93]. В то же время применение анти-VEGF-препаратов у недоношенных может быть проблематичным, поскольку органогенез у них не полностью завершен, а VEGF играет важную роль в нормальном развитии ряда органов (почки, легкие, головной мозг). Они могут потенциально оказывать долгосрочные системные побочные эффекты на другие органы и ткани, поэтому рекомендуемая дозировка анти-VEGF-препаратов все еще находится в стадии изучения [94, 95].

В нашей стране для лечения РН группа анти-VEGF-препаратов **не разрешена к применению**. В настоящее время на обсуждение представлены новые клинические рекомендации по РН, где в разделе интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов представлен препарат «ранибизумаб» для лечения активной стадии РН, а также обозначены показания и противопоказания, необходимый мониторинг за пациентами после интравитреального введения препарата. Первостепенным является вопрос безопасности применения анти-VEGF-препаратов у недоношенных детей. Дело в том, что циркуляция указанных препаратов в системном кровотоке у недоношенных детей отмечается на протяжении 2 месяцев, и возможен неблагоприятный эффект на все VEGF-зависимые процессы в организме (нормальный ангиогенез,

регуляция сосудистой проницаемости, дифференцировка эндотелия в процессе развития сосудов мозга, почек и легких, формирование и созревание гематоэнцефалического барьера и др.). Поэтому до сих пор обсуждается и ведется поиск дозировки и частоты введения этих препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При беременности, сочетающейся с имеющимся у женщины СД, плацента и плод подвергаются различным метаболическим изменениям, степень которых зависит не только от уровня гликемии матери, но и от уровня гликемии плода, а также связанных с ними уровнями факторов роста. Наличие СД приводит к увеличению частоты преэклампсии, к высокой вероятности артериальной гипертензии и ожирения, которые дополнительно повышают риск преждевременных родов. Преждевременные роды вносят основной вклад в глобальное бремя болезней детей, родившихся с очень низкой массой тела, развитию различных патологических состояний со стороны плода, в том числе РН.

Беременность, тип и длительность диабета повышают риск развития и прогрессирование ДР, клинически значимого макулярного отека, вызывающих снижение зрительных функций и требующих своевременного лечения. Для женщин с уже существующими диабетическими изменениями сетчатки на ранних сроках беременности риск прогрессирования заболевания остается значительным. ДР также повышает риск преждевременных родов.

Вопрос влияния СД матери на риск развития РН пока окончательно не решен. Имеются публикации, в которых отмечено, что СД матери является независимым фактором риска развития тяжелой РН, и публикации, в которых не была эта связь прослежена.

Гипергликемия у недоношенных детей является не просто маркером тяжести заболевания, а важным фактором риска развития тяжелой РН. Гипергликемия

может также отражать тяжесть соматического состояния и морфофункциональную незрелость недоношенного ребенка. Отмечена также и погранично значимая связь между тяжелой РН и гипергликемией.

Противоречивые результаты исследований связаны с неоднородными характеристиками исходных данных, временных показателей, т.е. учитывались не все важные сопутствующие факторы. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для получения однозначного заключения о связи гипергликемии и РН для использования в вопросах профилактики тяжелых форм.

Единственным общепризнанным методом лечения активной прогрессирующей РН и профилактики развития тяжелых форм заболевания является лазерная коагуляция сетчатки, целью которой является устранение ишемии сетчатки оболочки, являющейся источником стимуляции фактора роста эндотелия сосудов и развития неоваскуляризации. Своевременная **лазеркоагуляция** при тяжелой РН единственный способ лечения, позволяющий избежать тяжелых потерь зрения и слепоты. Сегодня происходит расширение использования ингибиторов ангиогенеза, которые в виде монотерапии или в комбинации с лазерным лечением показали эффективность и безопасность использования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена за счет бюджетного финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Макогон С.И. — концепция и дизайн статьи, написание статьи; Горбачева Н.В. — подбор литературы; Хлопкова Ю.С. — подбор литературы.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Traub T, Said M, Mohamed M, Aly H. Carbon dioxide and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(17):2882-2888. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1562545>
2. Cabañas Poy MJ, Montoro Ronsano JB, Castillo Salinas F, Martín Begué N, Clemente Bautista S, Gorgas Torner MQ. Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8027-8031. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1940937>
3. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;115:990. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1309>
4. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021; URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (date of the application: 12/24/2022)
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104-123 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
6. Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and Diabetes. *Nurs Clin North Am.* 2021;56(4):527-541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.07.008>
7. Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1161521. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
8. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):834–844. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30310-7)
9. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патологические аспекты развития гестационного сахарного диабета // *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(10(III)):86-91. [Demidova TYu, Ushanova FO. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes mellitus. *Medical review.* 2019;3(10(III)):86-91. (In Russ)]
10. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas Committee Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>

11. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51–e68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.05.031>
12. Ретинопатия недоношенных / ред. В.В. Нероев, Л.А. Катаргина. — М.: ИКАР, 2020. 222 с. [Retinopathy of prematurity / ed. V.V. Neroyev, L.A. Katargina. — M.: ICAR, 2020. 222 p. (In Russ)]
13. Wali AS, Rafique R, Iftikhar S, et al. High proportion of overt diabetes mellitus in pregnancy and missed opportunity for early detection of diabetes at a tertiary care centre in Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2020;36(1):S38–43. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1723>
14. Gojnic M, Todorovic J, Stanisavljevic D, et al. Maternal and Fetal Outcomes among Pregnant Women with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3684. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19063684>
15. Regnault N, Lebreton E, Tang L, et al. Maternal and neonatal outcomes according to the timing of diagnosis of hyperglycaemia in pregnancy: a nationwide cross-sectional study of 695,912 deliveries in France in 2018. *Diabetologia*. 2024;67(5):516–527. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06066-4>
16. Egan AM, Dow ML, Vella A. A review of the pathophysiology and management of diabetes in pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(12):2734–2746. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.019>
17. Osman T, Keshk EA, Alghamdi MA, et al. Prevalence of Adverse Pregnancy Outcomes in Women With and Without Gestational Diabetes Mellitus in Al-Baha Region, Saudi Arabia. *Cureus*. 2024;16(1):e52421. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52421>
18. Karkia R, Giacchino T, Shah S, et al. Gestational Diabetes Mellitus: Association with Maternal and Neonatal Complications. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2096. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59122096>
19. Anastasiou E, Farmakidis G, Gereade A, et al. Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: I. Pre-existing type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Hormones*. 2020;19(4):593–600. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00192-z>
20. Mañé L, Flores-Le Roux JA, et al. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(4):332–336. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1521387>
21. Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):159. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2269-8>
22. Cosson E, Bentounes SA, Nachtergaele C, et al. Prognosis associated with sub-types of hyperglycaemia in pregnancy. *J Clin Med*. 2021;10(17):3904. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10173904>
23. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2965. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>
24. Relph S, Patel T, Delaney L, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes-related microvascular disease and risks of disease progression in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(11):e1003856. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003856>
25. Капустин Р, Коптева Е, Тиселко А. и др. Исследование диабета и беременности (DAPSY): 10-летнее одноцентровое когортное исследование беременных, затронутых диабетом. // *Архивы Гинекологии и Акушерства*. — 2023. — С. 1-9. [Kapustin R, Kopteva E, Tiselko A, et al. Diabetes and pregnancy study (DAPSY): a 10-year single-center cohort study of pregnancies affected by diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;1-9 (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07187-2>
26. Aldhaheeri S, Baghlaf H, Badeghiesh A, Dahan MH. Should pregnant women with diabetes be counseled differently if nephropathy was detected? a population database study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):9614–9621. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2049749>
27. Çilingir IGU. Pregnancy Outcomes in Women with Strictly Controlled Type 1 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):798–800. doi: [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_139\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_139_18)
28. Lara-Barea A, Sánchez-Lechuga B, Campos-Caro A. Angiogenic Imbalance and Inflammatory Biomarkers in the Prediction of Hypertension as Well as Obstetric and Perinatal Complications in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2022;11(6):1514. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11061514>
29. Yuan J, Gu X, Yang J, et al. Chinese Neonatal Network. Impact of Maternal Diabetes Mellitus on Neonatal Outcomes among Infants <32 Weeks of Gestation in China: A Multicenter Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2023;14. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771501>
30. Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11:564077. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564077>
31. Wu PY, Fu YK, Lien RI, et al. Systemic cytokines in retinopathy of prematurity. *J Pers Med*. 2023;13(2):291. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13020291>
32. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020;34(Suppl 1):1–51. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0961-6>
33. Хомякова Е.Н., Честных А.А., Шестакова Т.П., Лоскутов И.А. Коэффициент диабетической ретинопатии у беременных с прегестационным сахарным диабетом // *Эффективная фармакотерапия*. — 2022. — Т. 18. — №45. — С. 18–21. [Khomyakova EN, Chestnykh AA, Shestakova TP, Loskutov IA. The coefficient of diabetic retinopathy in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(45):18–21 (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-45-18-21>
34. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R, et al. Global Estimates of Diabetic Retinopathy Prevalence and Progression in Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(5):486–494. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.0050>
35. Widyaputri F, Rogers SL, Khong EWC, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in women with pregestational diabetes during pregnancy and the postpartum. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(7):757–767. doi: <https://doi.org/10.1111/ceo.14111>
36. Pappot N, Do NC, Vestgaard M, et al. Prevalence and severity of diabetic retinopathy in pregnant women with diabetes-time to individualize photo screening frequency. *Diabet Med*. 2022;39(7):e14819. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14819>
37. Rathinavelu J, Sarvepalli SM, Bailey B, et al. The Impact of Pregnancy on Diabetic Retinopathy: A Single-Site Study of Clinical Risk Factors. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):1169–1180. doi: <https://doi.org/10.1159/000533416>
38. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. Исследование особенностей прогрессирования диабетической ретинопатии у женщин, страдающих сахарным диабетом, в период беременности // *Вестник офтальмологии*. — 2023. — Т. 139. — №3. — С. 30–40. [Pomytkina NV, Sorokin EL. Investigation of diabetic retinopathy progression in women with diabetes mellitus during pregnancy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(3):30–40 (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313903130>
39. Rosu LM, Prodan-Bărbulescu C, Maghiari AL, et al. Current Trends in Diagnosis and Treatment Approach of Diabetic Retinopathy during Pregnancy: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4):369. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040369>
40. Opara CN, Akintorin M, Byrd A, et al. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500 g. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236639. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236639>
41. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, et al. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:201–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.022>
42. Ozgur Gursoy O, Gurer HG, Yildiz Eren C, et al. The association of various obstetric and perinatal factors with retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2022;42(9):2719–2728. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02260-2>
43. Razak A, Faden M. Association of maternal diabetes mellitus with preterm infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(3):271–277. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320054>

44. Deryabina EG, Yakornova GV, Pestryaeva LA, Sandryeva ND. Perinatal outcome in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus and very preterm birth: case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(sup2):52-55. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232215>
45. Persson M, Shah PS, Rusconi F, et al. International Network for Evaluating Outcomes of Neonates. Association of Maternal Diabetes With Neonatal Outcomes of Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants: An International Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2018;172(9):867-875. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1811>
46. Hitaka D, Morisaki N, Miyazono Y, et al. Neonatal outcomes of very low birthweight infants born to mothers with hyperglycaemia in pregnancy: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000491. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000491>
47. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr*. 2010;157(5):715-719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.032>
48. Beardsall K. Hyperglycaemia in the Newborn Infant. Physiology Verses Pathology. *Front Pediatr*. 2021;9:641306. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.641306>
49. Kermorvant-Duchemin E, Le Meur G, Plaisant F, et al. Thresholds of glycemia, insulin therapy, and risk for severe retinopathy in premature infants: A cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003477. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003477>
50. Володин Н.Н., Аветисов С.Э., Сдобникова С.В., и др. Гипергликемия и артериальная гипертензия как факторы риска развития ретинопатии недоношенных детей // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2005. — Т. 5. — №6. — С. 54-58. [Volodin NN, Avetisov SE, Sdobnikova SV, et al. Hyperglycemia and arterial hypertension as risk factors for retinopathy of prematurity. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2005;5-6:54-58 (In Russ.)]
51. Lei C, Duan J, Ge G, Zhang M. Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3433-3442. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04140-w>
52. Vannadil H, Moullick PS, Khan MA, et al. Hyperglycaemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity: A cohort study. *Med J Armed Forces India*. 2020;76(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.04.001>
53. Lee JH, Hornik CP, Testoni D, et al. Insulin, Hyperglycemia, and Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(4):393-400. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565999>
54. Almeida AC, Silva GA, Santini G, et al. Correlation between hyperglycemia and glycated albumin with retinopathy of prematurity. *Sci Rep*. 2021;11(1):22321. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01861-8>
55. Cakir B, Hellström W, Tomita Y, et al. IGF1, serum glucose, and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *JCI Insight*. 2020;5(19):e140363. doi: [https://doi.org/10.1172/jci.insight.2020.5\(19\):e140363](https://doi.org/10.1172/jci.insight.2020.5(19):e140363)
56. Jagla M, Szymomska I, Starzec K, Kwinta P. Glycemic variability is associated with treatment requiring retinopathy of prematurity: A case-control study. *Retina*. 2021;41:711-717. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002949>
57. Nicolaeva GV, Sidorenko EI, Iosifovna AL. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(4):232-5. doi: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20150060>
58. Au SC, Tang SM, Rong SS, Chen LJ, Yam JC. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:9091. doi: <https://doi.org/10.1038/srep09091>
59. Rath CP, Shivamallappa M, Muthusamy S, et al. Outcomes of very preterm infants with neonatal hyperglycaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(3):269-280. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321449>
60. Esmail J, Sakaria RP, Dhanireddy R. Early Hyperglycemia Is Associated with Increased Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1055/a-2173-8360>
61. Dai C, Webster KA, Bhatt A, et al. Concurrent Physiological and Pathological Angiogenesis in Retinopathy of Prematurity and Emerging Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4809. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22094809>
62. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I Is Critical for Normal Vascularization of the Human Retina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3413-3416. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8629>
63. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — №3. — С. 11-16. [Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacental angiogenesis in normal pregnancy: the role of vascular endothelial growth factor. *Obstetrics and gynecology*. 2011;3:11-16. (In Russ.)]
64. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:251-275. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.2.010506.134925>
65. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci*. 2005;109:227-241. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20040370>
66. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1129-1135. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2440>
67. Hellstrom A, Engstrom E, Hard A-L, et al. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency Is Associated With Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. *PEDIATRICS*. 2003;112(5):1016-1020. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1016>
68. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I Is Critical for Normal Vascularization of the Human Retina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3413-3416. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8629>
69. Hellström A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:5804-5808. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.101113998>
70. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Полякова В.О. и др. Роль рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF1R) в ткани плаценты при гестационном сахарном диабете // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2013. — Т. 13. — №2. — С. 12-17. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Poliakova VO, et al. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF1R) receptor in placental tissue in gestational diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):12-17. (In Russ.)]
71. Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, et al. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*. 2010;99:519-525. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01677.x>
72. Ретинопатия недоношенных. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. Ассоциация врачей офтальмологов. Клинические рекомендации. 29.08.2022. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/446-retinopatiya-nedonoshennyh> (дата обращения 11.08.2023) [Retinopathy of prematurity. Clinical recommendations. [Electronic resource]. Association of Ophthalmologists. Clinical recommendations. 08/29/2022. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/446-retinopatiya-nedonoshennyh> (access date 08/11/2023) (In Russ.)]
73. Шарохин М.А., Мамулат Д.Р., Белоусова К.А., и др. Система диагностики, наблюдения и лечения недоношенных детей // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2021. — №3. — С. 396-400. [Sharokhin MA, Mamulat DR, Belousova KA, et al. System of diagnosis, observation and treatment of premature infants. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021;3:396-400 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2021-3-396-400>
74. Sanghi G, Gupta R, Narula S. Posterior to the ridge laser in zone 2 stage 3 retinopathy of prematurity with plus disease: Efficacy and safety. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(11):3501-3505. doi: [https://doi.org/10.4103/IJO.IJO\\_1361\\_23](https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1361_23)
75. Farvardin M, Kalantari Z, Talebnejad M, Alamolhoda M, Norouzpour A. Long-term Visual and Refractive Outcomes of Argon Laser-treated Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022;17(3):384-389. doi: <https://doi.org/10.18502/jovr.v17i3.11576>
76. Singh SR, Katoch D, Handa S, Kaur S, Moharana B, Dogra M, Dogra MR. Safety and efficacy of 532 nm frequency-doubled Nd-YAG green laser photocoagulation for treatment of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):860-865. doi: [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_325\\_19](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_325_19)

77. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л. и др. Лечение активных стадий ретинопатии недоношенных // *Бюллетень СО РАМН*. — 2014. — Т. 34. — №3. — С. 98-103. [Tereshchenko AV, Bely YuA, Volodin PL, et al. Treatment of active stages of retinopathy of prematurity. *Bulletin of the SB RAMS*. 2014;34(3):98-103. (In Russ.)]
78. Farvardin M, Kalantari Z, Talebnejad M, et al. Erratum: long-term visual and refractive outcomes of argon laser-treated retinopathy of prematurity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022;17(4):609-610. doi: <https://doi.org/10.18502/jovr.v17i4.12352>
79. Chen J, Hao Q, Zhang J, et al. The efficacy and ocular safety following aflibercept, conbercept, ranibizumab, bevacizumab, and laser for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):136. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01543-3>
80. Barry GP, Yu Y, Ying G-S, et al. Retinal Detachment after Treatment of Retinopathy of Prematurity with Laser versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1188-1196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.12.028>
81. Chen P-YJ, Rossin EJ, Vavvas DG. Aflibercept for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021;52(12):673-681. doi: <https://doi.org/10.3928/23258160-20211124-01>
82. Zhang H, Yang X, Zheng F, et al. Treatment for Nontype 1 Retinopathy of Prematurity by Intravitreal Injection of Antivascular Endothelial Growth Factor Drugs. *Journal of Ophthalmology*. 2022;2022:6266528. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6266528>
83. Ryu J. New aspects on the treatment of retinopathy of prematurity: currently available therapies and emerging novel therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158529>
84. Lee A, Shirley M. Ranibizumab: A Review in Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Drugs*. 2022;23(1):111-117. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00433-z>
85. Hartnett ME. Retinopathy of prematurity: evolving treatment with anti-vascular endothelial growth factor. *Am J Ophthalmol*. 2020;218:208-213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajo.2020.05.025>
86. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1551-1559. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
87. Sen P, Agarwal AAK, Bhende P, Ganesan S. Treatment outcomes of combination of anti-vascular endothelial growth factor injection and laser photocoagulation in Type 1 ROP and APROP. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):95-101. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02004-8>
88. Сидоренко Е.Е. Назаренко А.О., Сидоренко Е.И., Обрубов С.А. Эффективность anti-VEGF-препарата «ранибизумаб» при лечении ретинопатии недоношенных // *Российская детская офтальмология*. — 2019. — №3. — С. 17-21. [Sidorenko EE, Nasarenko AO, Sidorenko EI, Obrubov SA. The effectiveness of the anti-VEGF drug «ranibizumab» in the treatment of retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology*. 2019;3:17-21 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-3-17-21>
89. Barnett JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):475-481. doi: <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000783>
90. Tong Q, Yin H, Zhao M, et al. Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0815-1>
91. Çömez A, Karaküçük Y, Özmen MC, et al. The results of intravitreal bevacizumab monotherapy for treating aggressive posterior retinopathy of prematurity and Type 1 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2021;35(12):3302-3310. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01413-4>
92. Barry GP, Tauber KA, Greenberg S, et al. A comparison of respiratory outcomes after treating retinopathy of prematurity with laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(12):1202-1208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.06.002>
93. Süren E, Özkaya D, Çetinkaya E, et al. Comparison of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept in retinopathy of prematurity treatment. *Int Ophthalmol*. 2022;42(6):1905-1913. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02188-z>
94. Filippi L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(11):1409-1418. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1826927>
95. Ryu J. New aspects on the treatment of retinopathy of prematurity: currently available therapies and emerging novel therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158529>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Макогон Светлана Ивановна**, д.м.н., доцент [Svetlana I. Makogon, MD, PhD, Associate Professor];  
адрес: Россия, 656002 г. Барнаул, ул. Советская, д. 8 [address: 8 Sovetskaya, 656002 Barnaul, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>; eLibrary SPIN: 4809-7546; e-mail: [vvk\\_msi@mail.ru](mailto:vvk_msi@mail.ru)

**Горбачева Наталья Владимировна**, ассистент [Natalya V. Gorbacheva, MD, assistant];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5586-9796>; eLibrary SPIN: 7433-2679; e-mail: [shashkevich2@mail.ru](mailto:shashkevich2@mail.ru)

**Хлопкова Юлия Сергеевна**, ассистент [Yulia S. Khlopkova, MD, assistant];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7615-2057>; eLibrary SPIN: 6919-0545; e-mail: [yulyahlopkova95@mail.ru](mailto:yulyahlopkova95@mail.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Макогон С.И., Горбачева Н.В., Хлопкова Ю.С. Сахарный диабет как фактор риска развития ретинопатии недоношенных. Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 487-497. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12999>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Makogon SI, Gorbacheva NV, Khlopkova YS. Diabetes mellitus as a risk factor for development retinopathy of prematurity. Review. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):487-497. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12999>