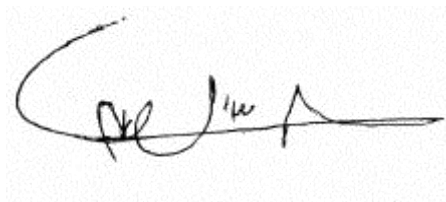


ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ  
ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»



**ЕЛХАДЖ ЕМХАМЕД АЛІ АБДАЛІСЛАМ ЕМХАМЕД**

УДК 617.735-002:616.379-008.64-

089.168

**ОПТИМІЗАЦІЯ ІНТРАВІТРЕАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ НА  
ПРОЛІФЕРАТИВНУ ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ**

**14.01.18 - офтальмологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового  
ступеня кандидата медичних наук

Одеса - 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

**Науковий керівник:** д.мед.н., професор **Путієнко Олексій Олексійович**, ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», завідувач відділу вітреоретинальної та лазерної хірургії

**Офіційні опоненти:** д.мед.н., професор **Скрипник Рімма Леонідівна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри офтальмології

д.мед.н., професор **Могілевський Сергій Юрійович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри офтальмології

Захист відбудеться «2» лютого \_\_\_\_\_ 2018 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.556.01 в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» за адресою 65061, Україна, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (65061, Україна, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (65061, Україна, м. Одеса, Французький бульвар, 49/51).

Автореферат розісланий «28» \_\_\_\_\_ грудня \_\_\_\_\_ 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук



О. В. Зборовська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Незважаючи на суттєвий прогрес вітреальної хірургії ПДРП з досягненням позитивного анатомічного результату лікування у 90% хворих, функціональні результати операції, залишаються значно низькими. Підвищення зорових функцій після вітректомії спостерігається тільки в 70–87% випадків, а при лікуванні тракційного відшарування сітківки тільки в 50% (Gupta A. et al., 2012; Gupta B. et al., 2012; Ratnarajan G. et al., 2011; Tadera M. et al., 2014).

Однією з головних причин низьких функціональних результатів лікування можуть бути виражені вихідні нейродистрофічні зміни сітківки і ЗН у хворих на ПДРП, яким виконувались інтравітреальні втручання.

Ураження ЗН у хворих на ПДРП в останні роки розглядають з позицій дисфункції нейротрофічних факторів зокрема, НФГМ. Ця сполука має виражені нейрозахисні властивості і виконує важливу роль в захисті гангліозних клітин сітківки та їх аксонів. НФГМ експресується в гліальних і переважно в нейрональних клітинах і відіграє важливу роль у розвитку і функціональній активності нейронів зорового шляху. Безумовний інтерес представляє його роль у розвитку діабетичних пошкоджень зорового нерва. Дані, що є в літературі, свідчать, про зниження рівня НФГМ в плазмі крові та сльозовій рідині у хворих на цукровий діабет по мірі прогресування діабетичної оптичної нейропатії (Ono M. et al., 1997; Nakagawa T. et al., 2000; Гаврилова Н. А. с соавт., 2009; Полякова М. А., 2012; Parrilla-Reverter G., 2009).

Виражені нейротрофічні та нейрозахисні ефекти в сітківці має також НФПЕ (Filleur S. et al., 2009). Цей фактор підтримує життєздатність клітин в культурі ретинальних нейронів за рахунок зменшення апоптозу, викликаного пероксидом водню (Сао W. et al., 1999). НФПЕ підтримує виживання фоторецепторів на моделі їх пошкодження, пов'язаній з втратою пігментного епітелію сітківки (Jablonski M. M. et al., 2000) та після впливу пошкоджуючих рівней освітленості (Sheikpranbabu S. et al., 2011; Pang I. H. et al., 2007).

У літературі є поодинокі дослідження рівня НФПЕ у хворих на ПДРП, які не дозволяють визначити роль цього фактора у розвитку нейродистрофічних пошкоджень сітківки і ЗН при цьому захворюванні. Визначення рівня цього фактора у віт реальній рідині залежно від ступеня розвитку проліферативного процесу може внести суттєвий вклад у розуміння процесів пошкодження нервової тканини зорового аналізатора у хворих на ПДРП.

Комплексне ітравітреальне втручання, як будь-яке інше хірургічне внутрішньоочне втручання, є травмою для ока. Залежно від виконаних у ході операції маніпуляцій: обсягу панретинальної лазерної коагуляції,

площі видалення епіретинальних мембран, видалення епіретинальних мембран з диска ЗН може формуватися відповідна реакція сітківки і ЗН на втручання.

На теперішній час в літературі майже немає даних про наявність або відсутність взаємозв'язку між особливостями хірургічного втручання, перебігом раннього післяопераційного періоду та функціональним станом сітківки і ЗН після інтравітреальних втручань, що потребує ретельного вивчення.

Залишається нез'ясованим питання наскільки стабілізація проліферативного процесу, що досягнута після вітректомії впливає на стан нейродегенеративних процесів сітківки і ЗН у хворих на ПДРП як в ранній, так і віддалений термін спостереження.

Наведені дані свідчать про необхідність проведення наукових досліджень з метою визначення основних процесів, що пов'язані з наявністю нейродистрофічних процесів сітківки і ЗН після вітректомії у хворих на ПДРП, та оптимізації підходу до виконання інтравітреальних втручань у пацієнтів з цим захворюванням.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана робота є складовою частиною затвердженою НАМН України науково-дослідної роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» – «Оптимізація діагностики і лікування патології сітківки та зорового нерва, що має місце до і після інтравітреальних втручань у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію, що ускладнена гемофтальмом, тракційним та тракційно-регматогенним відшаруванням сітківки» (2016-2018 роки, № держреєстрації 0116U002689) в якій дисертант є співвиконавцем.

**Мета:** підвищити ефективність хірургічного лікування хворих на ПДРП шляхом обґрунтування раннього виконання інтравітреального втручання за допомогою дослідження патогенетичної ролі нейротрофічних факторів, функціонального стану сітківки та зорового нерва і розробки моделі прогнозу післяопераційної гостроти зору.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити наявність взаємозв'язку між рівнем нейротрофічних факторів (НФГМ і НФПЕ) в склоподібному тілі і функціональним станом сітківки і ЗН у хворих на ПДРП після інтравітреальних втручань.

2. Вивчити частоту часткової атрофії ЗН після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП.

3. Провести порівняльну оцінку стану нейродистрофічних процесів сітківки та ЗН у хворих на ПДРП після інтравітреальних втручань протягом року спостереження.

4. Розробити модель прогнозу гостроти зору після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП.

5. На основі оцінки комплексу клінічних факторів, рівня нейротрофічних факторів в склоподібному тілі, функціонального стану сітківки і ЗН в ранній та віддалений термін спостереження обґрунтувати необхідність раннього виконання інтравітреального втручання у хворих на ПДРП.

*Об'єкт дослідження:* проліферативна діабетична ретинопатія.

*Предмет дослідження:* клінічні фактори вихідного стану (тип і тривалість ЦД, тривалість проліферативного процесу, рівень глюкози в крові і сечі), особливості хірургічного лікування (видалення ЕРМ, розвиток інтраопераційної кровотечі, виконання панретинальної лазерної коагуляції, розвиток ексудативної реакції в післяопераційному періоді), вміст НФГМ і НФПЕ в склоподібному тілі. Анатомічний і функціональний результат лікування. Нейродегенеративні процеси сітківки і ЗН.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (візометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, тонометрія). Імунологічні (визначення вмісту у склоподібному тілі НФГМ і НФПЕ). Електрофізіологічні (ЕРГ на слабкий спалах після темної адаптації – скотопічна ЕРГ (паличкова відповідь), проста колбочкова відповідь після світлової адаптації – фотопічна ЕРГ, в умовах світлової адаптації ОП, флікер-відповідь – ЕРГ на стимули, що пред'являються з частотою 30 Гц (ритмічна ЕРГ) і стандартна комбінована ЕРГ (максимальна відповідь в темно-адаптованому оці, ЗВП на спалах 2 Гц і 12 Гц і на патерн 1° і 0°15') Статистичні і графічні з використанням пакету Statistica 9 фірми Stat Soft.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено наукові дані про роль НФГМ в патогенезі розвитку нейродистрофічних змін зорового аналізатора у хворих на ПДРП, показано, що його вміст в склоподібному тілі нижче 11,42 пк\мл супроводжується зниженням функціональної активності зорового аналізатора в 2,3 разів за даними ЗВП на патерн 1° і зони зорової кори, що відповідає за макулярну область, в 2,5 разів за даними ЗВП на патерн 0° 15'.

Доповнено наукові дані про роль НФПЕ в розвитку нейродистрофічних процесів в сітківці у хворих на ПДРП, показано, що при зниженні його рівня в склоподібному тілі нижче 3,12 пг\мл найбільше страждають біполярні клітини, амакринові клітини та клітини Мюлера. Підтвердженням цьому є збільшення в 2,6 разів латентності і зниження в 3,4 разів амплітуди хвилі «в» фотопічної ЕРГ, а також збільшення латентності як негативного, так і позитивного піків осциляторних потенціалів в 5 разів із зниженням їх амплітуди в 7 разів.

Розширено відомості про частоту часткової атрофії ЗН після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП, яка становить 56,1% випадків через 2 місяці і не змінюється через рік після втручання. При цьому частота часткової атрофії ЗН вище у хворих з тракційним

відшаруванням макули - 37,1% в порівнянні з хворими з гемофтальмом - 19,0% випадків.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено модель прогнозу з чутливістю 87,5% і специфічністю 79,5%, достовірність моделі ( $\chi^2 = 89,2$ ;  $p = 0,0000$ ), згідно з якою наявність наступних факторів: тривалість ЦД понад 15 років, тривалість проліферативного процесу понад 2 роки, субкомпенсований ЦД, лабільність за фосфеном менше 35 Гц, вихідна висота тракційного відшарування в макулі вище 800 мкр перешкоджає досягненню гостроти зору вище 0,1 після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП.

На основі оцінки функціонального стану сітківки і ЗН за даними ЗВП і комплексу ЕРГ в ранній та віддалений термін спостереження обґрунтовано необхідність раннього виконання інтравітреального втручання (з прилеглої до операції макулою), що дозволяє стабілізувати як проліферативні зміни в порожнині ока, так і нейродистрофічні процеси сітківки і ЗН у хворих на ПДРП протягом року спостереження.

**Впровадження в практику.** Основні положення роботи впроваджені в клінічну практику ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та клініки офтальмології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону, м. Одеса.

**Особистий внесок здобувач.** Ідея наукового дослідження належить науковому керівнику в співавторстві з дисертантом. Автором спільно з науковим керівником проведена постановка завдань дослідження і визначена методологія роботи. Автором самостійно проведено аналіз літератури з досліджуваної проблеми. Особисто автором проведено клінічне обстеження 105 хворих на ПДРП. Самостійно виконано 12 інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП. Імунологічні дослідження проведені в лабораторії імунології ДУ «Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України». Електрофізіологічні дослідження проведені на базі відділу функціонально-діагностичних досліджень ДУ «Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України». З науковим керівником, професором Путієнком О.О. обговорені та узагальнені основні наукові та практичні положення дисертації. Статистичний аналіз отриманих результатів проведений за участю наукового співробітника Драгомирецької О.І. В наукових роботах, опублікованих за темою дисертації в співавторстві, провідна роль в аналізі результатів, оцінки їх значимості та застосування в клініці належить дисертанту.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання»,

присвяченій 140-річчю з дня народження академіка В. П. Філатова (Одеса, 2015), на науково-практичній конференції офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей «Актуальні питання офтальмології (Запоріжжя, 2015), на Європейському конгресі з вітреоретинальної хірургії (Венеція, 2015), на науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», присвяченій 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України та XIV конгресі офтальмологічного товариства країн Причорномор'я (Одеса, 2016), на науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретинальної патології» (Львів, 2016), на засіданнях Одеського обласного товариства офтальмологів, 2014, 2015 роки.

**Публікації.** Основні результати дисертації викладені в 15 публікаціях, в тому числі 5 статей в журналах, рекомендованих ДАК України, з них 2 статті в міжнародних журналах і 10 - в тезах доповідей на конгресах та конференціях.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 201 сторінках комп'ютерного тексту. Складається зі вступу, 6 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 2 додатків. Ілюстрована 36 таблицями і 10 рисунками, з яких 2 рисунки розміщені на 1 окремій сторінці. Список використаних джерел містить 195 найменувань і займає 24 сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи досліджень.** Клінічні дослідження проведені у 105 хворих на ПДРП (105 очей), яким були виконані інтравітреальні втручання. У дослідження були включені пацієнти з досягнутим позитивним анатомічним результатом лікування і повною прозорістю оптичних середовищ.

Показанням до вітректомії на 48 очах (45,7%) був ГФ без епіретинальної тканини, на 47 очах (44,8%) частковий або тотальний ГФ з наявністю епіретинальних мембран і ТрВМ, на 10 очах (9,5%) ТрРВС. Вихідна гострота зору розподілялась від світловідчуття до 0,6 і в більшості випадків - 57 очей (54,3%) була в межах 0,01-0,05.

За більшістю вихідних ознак значимих відмінностей у групах не було. При цьому у хворих на ТрВМ ЦД I типу і субкомпенсований ЦД зустрічався значимо частіше. У хворих на ТрВМ і ТрРВС вихідна кількість очей з проліферативним процесом понад 2 роки була значуще більше, ніж у хворих на ГФ. При цьому вихідна гострота зору у хворих на ГФ була значуще нижче, ніж у пацієнтів з ТрВМ і ТрРВС.

Інтравітреальне втручання проводили за стандартною методикою 23 G. Після виконання субтотальної вітректомії, ретельно видаляли епіретинальні мембрани. Розправлення сітківки при необхідності проводили через дренажуючу ретиномію або власний розрив шляхом подачі стерильного повітря в порожнину ока. Виконували ендолазеркоагуляцію розривів сітківки та панретинальну. У групі пацієнтів тільки з ГФ у 12 випадках (25,0%) операція завершилася тампонадою стерильним повітрям, на 16 очах (33,3%) тампонадою 10% газово-повітряною сумішшю перфторпропана і на 20 очах (41,7%) тампонадою 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропана. В групі пацієнтів з ТрВМ на 38 очах (80,9%) операція завершилася тампонадою 20% концентрацією перфторпропана і лише у 9 випадках (19,1%) 10% концентрацією перфторпропана. У пацієнтів з ТрРВС у всіх випадках використовували 20% концентрацію перфторпропана.

Імунологічні дослідження були проведені у 70 хворих (70 очей). Для їх проведення брали вітреальний вміст, який одержували на початку вітректомії при закритій іригації, набираючи в контейнер 0,2-0,3 мл. Отримані зразки зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведення дослідження. В отриманому матеріалі визначали рівень НФГМ і НФПЕ методом імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів для кількісного визначення.

Всі електрофізіологічні дослідження були проведені відповідно до стандартів Міжнародного товариства клінічної електрофізіології зору (ISCEV) на апараті «Ретискан». Дослідження включали визначення ЗВП у відповідь на спалах і реверсивний чорно-білий шаховий патерн  $1^{\circ}$  і  $0^{\circ}15$ . Реєстрували наступні види ЕРГ: 1) темно-адаптована ЕРГ на слабкий спалах ( $0,01$  кд/см<sup>2</sup>) – паличкова відповідь; 2) темно-адаптована максимальна ЕРГ на стандартний спалах ( $3$  кд/см<sup>2</sup>) - комбінована відповідь фоторецепторів і біполярних клітин; 3) реєстрація ОП у темно-адаптованому оці - відповідь амакринових клітин; 4) фотопічна ЕРГ на стандартний спалах ( $3$  кд/см<sup>2</sup>) - відповідь фоторецепторів і біполярних клітин колбочкової системи; 5) фотопічна ритмічна ЕРГ на стандартний стимул ( $3$  кд/см<sup>2</sup>), який пред'являвся з частотою  $30$  Гц - ініціюється колбочковими провідними шляхами сітківки. Попередню темнову адаптацію проводили тривалістю не менше  $20$  хвилин. При аналізі результатів ЕРГ визначали пікову амплітуду і латентність хвиль "а" і "в" для темно-адаптованої паличкової ЕРГ, комбінованої і фотопічної ЕРГ; пікову латентність хвиль N2-P2 і амплітуди компонента N2-P2 ОП; пікову амплітуду і латентність компонента P1 ритмічної ( $30$  Гц) ЕРГ. Визначення (ПЕЧФ, мкА і КЧЗМ (лабільність) зорового аналізатора за фосфеном здійснювали за допомогою електростимулятора "Фосфен КНСО-2". Отримані дані порівнювали з відомими нормативами діагностичної системи, на якій виконувалось дослідження.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням ліцензійної програми Statistica 9 фірми StatSoft з рівнем значущості  $\alpha < 5\%$ . Середні значення кількісних ознак представлені зі значеннями середньоквадратичних відхилень. Середній ступінь зміни показників представлено з 95% довірчим інтервалом. Для оцінки кореляційної залежності використовували коефіцієнт кореляції Спірмана.

**Результати та їх обговорення. Оцінка вихідного функціонального стану зорового аналізатора у хворих на ПДРП перед інтравітреальним втручанням.** За даними електрофізіологічного обстеження у хворих на ТрВМ і ТрРВС була знижена вихідна функціональна активність як внутрішніх шарів сітківки (за показником ПЕЧФ) на 27,4% і на 44% відповідно, так і аксіального пучка ЗН (за показником КЧЗМФ) на 7,7% і на 17% відповідно в порівнянні з групою хворих на ГФ. Біоелектрична відповідь зорової кори на спалах 2 ГЦ за даними ЗВП у всіх групах не відрізнялась від норми, що говорить і про збереження проведення потенціалу в зоровому аналізаторі на одиничний світловий вплив. Біоелектрична відповідь зорової кори на спалах 12 ГЦ за даними ЗВП характеризувалась уповільненням проведення потенціалу (в середньому на 20%) і зниженням амплітуди відповіді на 35%, що пояснюється порушенням відновлення вихідного стану зорового аналізатора внаслідок порушення його трофічних властивостей зі збільшенням частоти світлового впливу в групах хворих на відшарування сітківки, а в групі хворих на ГФ ще і внаслідок порушення прозорості середовищ. Вихідні дані ЗВП на патерн  $1^\circ$  і  $0^\circ 15'$  у хворих на ТрВМ і ТрРВС свідчили про виражене зниження відповіді зорової кори в цілому і зони зорової кори, яка відповідає за макулярну область. Комплекс ЕРГ виявив різке зниження функціональної активності в 5-10 разів як фоторецепторного, так і шару біполярних клітин (в 10-25 разів) в областях макули та периферії сітківки у хворих на ТрВМ і ТрРВС, яке супроводжується ішемічним процесом за даними ОП. Таким чином, у хворих на ТрВМ і ТрРВС в патологічний процес втягується весь зоровий аналізатор, але найбільшою мірою - зовнішні і середні шари сітківки, в меншій мірі - внутрішні шари і провідна система.

**Компенсаторно-приспосувальні механізми трофічних процесів у хворих на ПДРП.** Було показано, що компенсаторно-приспосувальні механізми зорового аналізатора вище при II типі ЦД, при тривалості проліферативного процесу в порожнині ока менше 18 місяців, компенсованому ЦД та при наявності тільки ГФ, що підтверджується підвищенням рівня НФГМ до 14,8 пг/мл. При цьому у хворих на ЦД I типу при тривалості проліферативного процесу в порожнині ока 18 місяців й більше, субкомпенсованому ЦД і наявністю ТрВМ відзначається зниження компенсаторно-приспосувальних механізмів

зорового аналізатора, які виражаються у зниженні до 10,3 пг/мл рівня НФГМ в склоподібному тілі.

У хворих на ЦД I і II типу з тривалістю ЦД менше 15 років, тривалістю проліферативного процесу в порожнині ока менше 18 місяців, компенсованим ЦД і при наявності тільки ГФ нейропротекторні властивості НФПЕ вище, що підтверджується збільшенням його рівня в склоподібному тілі до 3,5 нг/мл. При цьому у хворих на ЦД тривалістю понад 15 років і тривалістю проліферативного процесу в порожнині ока 18 місяців і більше, субкомпенсованому ЦД і ТрВМ, нейропротекторні властивості НФПЕ нижче, що проявляється в зниженні рівня НФПЕ в склоподібному тілі до 2,7 нг/мл.

**Функціональний стан зорового аналізатора у хворих на ПДРП з різним рівнем концентрації НФГМ в склоподібному тілі.** Грунтуючись на розподілі показників НФГМ в склоподібному тілі, було виділено 2 групи хворих на ПДРП - з високою і низькою його концентрацією відносно значення медіани (11,42 пг/мл). Латентність і амплітуда зубця Р1 при дослідженні ЗВП на спалах 2 і 12 Гц значимо не відрізнялися відносно значень медіани (>11,42 пг/мл) рівня НФГМ в склоподібному тілі.

Дослідження ЗВП на патерн 1° не виявило значущих відмінностей в латентності хвилі Р100 у випадках із вмістом НФГМ в склоподібному тілі відносно медіани. При цьому значення амплітуди хвилі Р100 показало значиме зниження на 38,2 % ( $p=0,037$ ) цього показника у хворих з нижчим вмістом НФГМ. Також відмічено істотне зниження амплітуди - на 65% ( $p=0,004$ ) хвилі Р100 на патерн 0°15' в цілому у пацієнтів на ПДРП, виявлено значиме зниження цього показника у випадках з нижчим вмістом досліджуваного нейротрофічного чинника відносно медіани. Ці дані свідчать про зниження функціональної активності нейронів сітківки та всієї зорової системи з більш вираженими змінами зони, що відповідає за макулярну ділянку.

Дослідження кореляційного зв'язку між рівнем НФГМ в склоподібному тілі і показниками патерн ЗВП дозволила встановити його наявність між амплітудою хвилі Р100 на патерн 1° ( $R = 0,6132$ ,  $p = 0,0397$ ), а також латентністю і амплітудою хвилі Р100 на патерн 0°15' ( $R = - 0,6068$ ,  $p = 0,0426$  і  $R = 0,6724$ ,  $p = 0,0232$ ). Таким чином, має місце чіткий взаємозв'язок, що свідчить про те, що чим нижче рівень НФГМ в склоподібному тілі, тим нижче амплітуда і вище латентність хвилі Р100 на патерн 1° та нижче амплітуда і вище латентність хвилі Р100 на патерн 0°15'.

**Функціональний стан зорового аналізатора у хворих на ПДРП з різним рівнем концентрації НФПЕ в склоподібному тілі.** Згідно з даними статистичного аналізу хворі на ПДРП були розподілені на 2 групи: з високою і низькою концентрацією НФПЕ в склоподібному тілі

відносно медіани (3,12 нг/мл). Значимих відмінностей відносно медіани (3,12 нг/мл) рівня НФПЕ за латентністю і амплітудою хвилі "а" фотопічної ЕРГ відмічено не було. Показники хвилі "в" свідчили про значимо більш високі значення латентності і низькі значення амплітуди у хворих із вмістом НФПЕ в склоподібному тілі нижче 3,12 нг/мл. Таким чином, зниження функціональної активності середніх шарів центральної сітківки супроводжується низьким вмістом НФПЕ в склоподібному тілі.

Значущих відмінностей показників скотопічної ЕРГ залежно від рівня НФПЕ в склоподібному тілі не було. Показники ритмічної ЕРГ (функції колбочкової системи) свідчили про значимо нижчу амплітуду і значимо високу латентність у хворих із вмістом НФПЕ в скловидному тілі нижче медіани 3,12 нг/мл. Таким чином, чим нижче рівень НФПЕ в склоподібному тілі тим вище рівень дистрофічних процесів в макулярній ділянці.

Дослідження рівня ОП показало, що у випадках із вмістом НФПЕ нижче 3,12 нг/мл латентність обох піків була значимо вища, а амплітуда ОП була значимо нижча, що свідчить про важливу антишемічну роль НФПЕ. За показниками хвилі "в" фотопічної ЕРГ, параметрами ритмічної ЕРГ і ОП можна певною мірою судити про вміст НФПЕ в склоподібному тілі у хворих на ПДРП. Вивчення даних ЕРГ відносно рівня НФПЕ в склоподібному тілі свідчило про значимо більш високу латентність хвилі "в" у хворих із вмістом НФПЕ нижче 3,12 нг/мл. Інші показники значимо не відрізнялися залежно від рівня НФПЕ в склоподібному тілі. Таким чином, при нижчому рівні НФПЕ в склоподібному тілі більшою мірою страждає латентність хвилі "в" стандартної ЕРГ, що свідчить про низьку функціональну активність біполярних клітин і клітин Мюлера.

**Вивчення частоти часткової атрофії ЗН у хворих на ПДРП після інтравітреальних втручань.** Часткову атрофію ЗН оцінювали клінічно у балах. 0 балів - ДЗН блідо-рожевий, 1 бал - помірно блідий, 2 бали - інтенсивно блідий. У хворих на ТрВМ кількість очей з ДЗН, який відрізнявся від норми, була значимо більше, ніж у хворих на ГФ ( $\chi^2 = 7,85$ ,  $p=0,005$ ), при цьому стан ДЗН у хворих на ГФ і ТрРВС значимо не відрізнявся ( $\chi^2 = 1,28$ ,  $p=0,289$ ). Також значимо не відрізнявся стан ДЗН у хворих на ТрВМ і ТрРВС ( $\chi^2 = 0,40$ ,  $p=0,528$ ).

У термін 12 місяців після операції в групі хворих на ГФ не було відмічено змін в ступені часткової атрофії ЗН. У хворих на ТрВМ зменшилась кількість очей з нормальним ДЗН з 14 до 12 і у хворих на ТрРВС стан ДЗН був таким, як і через два місяці після втручання. Відповідно у хворих на ТрВМ кількість очей з ДЗН, що відрізнявся від норми, була значимо більше, ніж у хворих на ГФ ( $\chi^2 = 10,48$ ,  $p=0,001$ ) і через 12 місяців після операції. Таким чином, у хворих на ПДРП, у яких ступінь проліферативних змін виражений більше, ступінь часткової

атрофії ЗН значимо вище. Значущого прогресу розвитку часткової атрофії ЗН протягом 12 місяців не спостерігалось.

**Результати дослідження ЗВП у хворих на ПДРП після інтравітреальних втручань.** Значимих відмінностей між хворими на ГФ, ТрВМ і ТрРВС як за латентністю, так і за амплітудою зубця Р2 при дослідженні на спалах 2 Гц як через 2 місяці, так і через 1 рік після втручання відмічено не було. Вивчення ЗВП на спалах 12 Гц не виявило значимих відмінностей за латентністю зубця Р1 між групами в строк 2 місяці, при цьому через рік після втручання латентність зубця Р1 у хворих на ТрВМ була значимо вище, ніж у хворих на ГФ. Значення амплітуди зубця Р1 було значимо нижче у хворих на ТрВМ в порівнянні з хворими на ГФ як через 2 місяці, так і через рік спостереження.

Дослідження на патерн 1° свідчили про відсутність значимих відмінностей за латентністю і амплітудою хвилі Р100 в досліджуваних групах через 2 місяці спостереження. Через рік у хворих на ТрВМ латентність хвилі Р100 була значимо вища, ніж у хворих на ГФ, а амплітуда - значимо нижче. Дослідження на патерн 0°15' показали, що у пацієнтів з ТрВМ - як в строк 2 місяці, так і 1 рік латентність хвилі Р100 була значимо вище, а амплітуда - значимо нижче в порівнянні з показниками у хворих на ГФ. Значимої динаміки всіх показників, що досліджували в усіх групах в термін 2 місяці і 1 рік, відмічено не було.

**Результати дослідження фотопічної, скотопічної, ритмічної стандартної ЕРГ і ОП у хворих на ПДРП після інтравітреальних втручань.** Дослідження фотопічної ЕРГ у термін 2 місяці показали, що у хворих на ГФ латентність хвилі "а" була більше в 1,4 разів, а у хворих на ТрВМ в 1,7 разів, в порівнянні з верхньою межею діапазону норми. Амплітуда хвилі "а" була знижена в 2,2 рази відносно нижньої межі діапазону норми у хворих на ТрВМ і в 1,6 разів у хворих на ГФ. Різниця між цими групами як за латентністю, так і амплітудою статистично значима. Латентність хвилі "в" була подовжена в усіх досліджуваних групах відносно верхньої межі діапазону норми. При цьому найбільш виражене підвищення цього показника було у хворих на ТрВМ, значимо вище, ніж у хворих на ГФ. Амплітуда хвилі "в" була знижена у пацієнтів з ГФ в 4,3 разів, а у хворих на ТрВМ в 5,1 разів відносно нижньої межі діапазону норми. Різниця статистично значима. Показники латентності хвилі "в" скотопічної ЕРГ були практично в межах норми і значимо не відрізнялися в досліджуваних групах, при цьому значення амплітуди хвилі "в" було істотно знижене, в середньому в 4,4 разів відносно нижньої межі діапазону норми і також значимо не відрізнялося в досліджуваних групах. Через 12 місяців як за латентністю, так і амплітудою хвилі "а" і "в" фотопічної ЕРГ, а також показниками скотопічної ЕРГ була відмічена значима різниця у хворих на ГФ і ТрВМ, яка не відрізнялася від показників двох місяців спостереження.

Вивчення показників ритмічної ЕРГ свідчило про виражене зниження в середньому в 2 рази амплітуди зубця P1, при нормальних показниках латентності і значимо більш високі показники латентності у хворих на ГФ, в порівнянні з хворими на ТрВМ, як через 2 місяці, так і через рік спостереження.

Було визначено виражене збільшення латентності як негативного, так і позитивного піків ОП - в 4-5 разів вище за норму і зниженні в 6-9 разів амплітуди N2 - P2. Це свідчить, що у хворих на ПДРП після досягнутого позитивного анатомічного результату хірургії, зберігається виражена ішемія сітківки. Латентність обох піків була значимо вище, а амплітуда значимо нижче у хворих на ТрВМ і ТрРВС в порівнянні з хворими на ГФ.

Показники стандартної комбінованої ЕРГ у хворих на ПДРП через 2 місяці свідчили про порушення біоелектричної активності сітківки, яке було найбільш виражене у хворих на ТрВМ. Через 12 місяців значимих відмінностей в порівнянні з тими ж показниками, які були отримані через 2 місяці після операції, відмічено не було.

**Прогнозування функціонального результату лікування після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП.** Чинники, що впливали на досягнення гостроти зору вище 0,1 в термін 2 місяці були наступними: тривалість ЦД понад 15 років ( $\chi^2=6,45$ ;  $p=0,012$ ), тривалість проліферативного процесу понад 2 роки ( $\chi^2=5,72$ ;  $p=0,031$ ), субкомпенсований ЦД ( $\chi^2=7,20$ ;  $p=0,007$ ). Найбільш значимими чинниками були: рівень ПЕЧФ до операції понад 180 мкА ( $\chi^2=14,05$ ;  $p=0,0009$ ), і лабільність за фосфеном менше 35 Гц ( $\chi^2=15,99$ ;  $p=0,0001$ ), вихідна гострота зору менше 0,02 ( $\chi^2=6,81$ ;  $p=0,009$ ), висота ТрВМ вище 800 мкр ( $\chi^2=12,84$ ;  $p=0,0009$ ), розвиток в ранньому післяопераційному періоді ексудативної реакції ( $\chi^2 = 4,96$ ;  $p=0,026$ ).

Розроблено модель прогнозу досягнення гостроти зору вище 0,1 після інтравітреальних втручань. Загальна оцінка моделі статистично значима ( $\chi^2=89,2$ ;  $p=0,0000$ ). При наявності вихідної лабільності за фосфеном менше 35 Гц шанс отримання гостроти зору нижче 0,1 збільшується в 8,84 разів. Вихідна висота ТрВМ вище 800 мкр зменшує шанс досягнення гостроти зору вище 0,1 в 7,71 разів. При субкомпенсованому ЦД в 3,73 разів знижується шанс отримання гостроти зору вище 0,1. При тривалості проліферативного процесу більше двох років до операції шанс отримання гостроти зору нижче 0,1 збільшується в 3,34 разів. У випадках тривалості ЦД понад 15 років в 2,42 разів знижується шанс досягнення гостроти зору вище 0,1. Загальний відсоток вірного прогнозу склав 83,1%. У хворих з гостротою зору нижче 0,1 відсоток вірного прогнозу склав 87,5% (чутливість), точність прогнозу у хворих з гостротою зору 0,1 і вище - 79,5% (специфічність).

В цілому проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що відновлення зорових функцій після вітректомії у хворих на ПДРП залежить від цілого ряду чинників та істотно відрізняється від стадії проліферативного процесу. Вихідний ступінь нейродегенеративних змін сітківки та ЗН є визначальним в досягненні функціонального результату лікування. Раннє виконання інтравітреального втручання (з прилеглою до операції макулою) дозволяє домогтися стабілізації проліферативного процесу зі збереженням вищих зорових функцій.

## ВИСНОВКИ

1. ПДРП є основною причиною незворотної сліпоти у світі. Інтравітреальні втручання з приводу ускладнень ПДРП призводять до стабільного анатомічного результату лікування у 90% випадків, при цьому зорові функції залишаються істотно низькими, що пов'язано з високим ступенем розвитку нейродегенеративних змін сітківки. У зв'язку з цим обґрунтування раннього виконання інтравітреального втручання у хворих на ПДРП, заснованого на дослідженні рівня нейротрофічних факторів, функціонального стану сітківки та ЗН та розробка моделі прогнозу післяопераційної гостроти зору є актуальним.

2. Рівень НФГМ в склоподібному тілі нижче 11,42 пк\мл у хворих на ПДРП супроводжується зниженням функціональної активності зорового аналізатора в 2,3 разів за даними ЗВП на патерн 1<sup>о</sup> і зони зорової кори, що відповідає за макулярну область в 2,5 разів за даними ЗВП на патерн 0<sup>о</sup> 15'. У хворих на ЦД II типу при тривалості проліферативного процесу в порожнині ока менше 18 місяців, компенсованому ЦД і при наявності тільки ГФ вміст НФГМ в склоподібному тілі вище (14,8 пг\мл), ніж у хворих на ЦД I типу, при тривалості проліферативного процесу в порожнині ока 18 місяців і більше, субкомпенсованому ЦД і наявності ТрВМ (10,3 пг/мл).

3. При зниженні рівня НФПЕ в склоподібному тілі у хворих на ПДРП нижче 3,12 пг\мл найбільшою мірою страждають біполярні клітини, амакринові клітини і клітини Мюлера. Підтвердженням цьому є збільшення в 2,6 разів латентності і зниження в 3,4 разів амплітуди хвилі «в» фотопічної ЕРГ, а також збільшення латентності як негативного, так і позитивного піків ОП в 5 разів із зниженням їх амплітуди в 7 разів. У хворих на ЦД I і II типу з тривалістю ЦД менше 15 років, тривалістю проліферативного процесу в порожнині ока менше 18 місяців, компенсованому ЦД і при наявності тільки ГФ вміст НФПЕ вище (3,5 нг/мл), ніж у хворих на ЦД з тривалістю понад 15 років і тривалістю проліферативного процесу в порожнині ока 18 місяців і більше, субкомпенсованому ЦД і ТрВМ макули (2,7 нг/мл).

4. Прогресування проліферативних змін в порожнині ока до розвитку ТрВМ і ТрРВС супроводжується розвитком

нейродегенеративних змін сітківки, про що свідчить зниження функціональної активності як внутрішніх шарів сітківки (за показником ПЕЧФ) на 27,4% і на 44% відповідно, так і аксіального пучка ЗН (за показником КЧЗМФ) на 7,7% і на 17% відповідно в порівнянні з групою хворих на ГФ, у яких епіретинальної тканини немає.

5. Частота часткової атрофії ЗН у хворих на ПДРП після інтравітреальних втручань через 2 місяці після операції становить 56,1% випадків, при цьому в 20,5% випадків вона є вираженою і характеризується інтенсивним зблідненням ДЗН. Через рік після втручання частота часткової атрофії ЗН не змінюється. У хворих на ТрВМ і ТрРВС, частота часткової атрофії ЗН була вище (37,1%), ніж у хворих на ГФ (19,0%).

6. Після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП функціональна активність зорового аналізатора знижена в середньому вдвічі в порівнянні з нормою, підтвердженням цьому є дослідження ЗВП на спалах 12 Гц і на патерн 1° і 0° 15'. При цьому у хворих на тракційне відшарування макули функціональна активність ЗН через 2 місяці знижена в середньому в 1,7 разів і через 1 рік в середньому в 1,9 разів в порівнянні з хворими на гемофтальм.

7. Після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП за даними ЕРГ за короткий термін (2 місяці) відзначається зниження функціональної активності як фоторецепторів, так і середніх шарів сітківки (біполярних клітин), при цьому в більшій мірі страждає колбочковий апарат. Через 12 місяців характер змін біоелектричної активності сітківки аналогічний тим, які були отримані в більш ранній термін спостереження. При цьому у хворих на ТрВМ біоелектрична активність сітківки знижена в порівнянні з хворими на ГФ, що свідчить про те, що прилягання сітківки протягом року спостереження не призводить до покращення біоелектричних показників функціональної активності сітківки, яка залишається нижче, ніж у хворих, у яких до оперативного втручання сітківка не була відшарована.

8. Визначено фактори, які не дозволяють досягти гостроти зору більше 0,1 в термін 6 і 12 місяців після інтравітреального втручання, а саме: тривалість ЦД понад 15 років, тривалість проліферативного процесу понад 2 роки, субкомпенсований ЦД, рівень порогу за фосфеном до операції понад 180 мкА і лабільність за фосфеном менше 35 Гц, вихідна гострота зору менше 0,02, вихідна висота тракційного відшарування в макулі вище 800 мкр, розвиток в ранньому післяопераційному періоді ексудативної реакції.

9 Виконання раннього інтравітреального втручання у хворих на ПДРП (з прилеглої до операції макулою) дозволяє стабілізувати протягом року спостереження нейродистрофічні процеси сітківки та ЗН,

що підтверджується збереження стабільної біоелектричної активності сітківки і ЗН за даними ЗВП та ЕРГ.

10 Застосування запропонованого підходу до вітреальної хірургії ПДРП дозволило знизити частоту ранніх післяопераційних ускладнень (розвиток гіфеми в 1,5 разів і розвиток ексудативної реакції в 1,4 разів), знизити частоту розвитку гемофтальма після вітректомії в 1,7 разів і в 1,3 разів в термін 2 місяці і 1 рік після операції відповідно і досягти гостроти зору вище 0,1 в 63% випадків в порівнянні з групою контролю - 34% (в 1,85 разів вище) протягом року спостереження. Результати дослідження впроваджені у відділі вітреоретинальної та лазерної хірургії ДУ «Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України».

### **СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Путиенко А. А. Результаты исследования уровня нейротрофического фактора головного мозга – BDNF в стекловидном теле у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / А. А. Путиенко, Али Элхадж Эмхамед // Офтальмол. журн. – 2016. - № 1. – С. 31–35 (автор особисто проводив клінічне обстеження хворих, частково оперативні втручання та аналіз результатів).

2. Элхадж Эмхамед Али. Оценка степени невротии зрительного нерва диабетического генеза после интравитреального вмешательства у больных с пролиферативной ретинопатией / Али Элхадж Эмхамед, А. А. Путиенко, В. Б. Решетняк // Офтальмол. журн. – 2016. - № 2. – С. 28–33 (автор виконав клінічні дослідження, аналіз матеріалу та приймав участь у написанні статті).

3. Путиенко А. А. Оценка факторов, влияющих на функциональный результат лечения после интравитреальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией / А. А. Путиенко, Али Элхадж Эмхамед // Офтальмология. Восточная Европа. – 2016. – Том. 6. - № 1. – С. 43–50 (автор особисто проводив підбір хворих для клінічних досліджень, виконував аналіз матеріалу та статистичну обробку, приймав участь у написанні статті).

4. Элхадж Эмхамед Али. Нейротрофический фактор пигментного эпителия в стекловидном теле у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Али Элхадж Эмхамед, А. А. Путиенко // Офтальмол. журн. – 2016. - № 3. – С. 36-40 (автору частково належить ідея визначення біологічної ролі цього фактору у склоподібному тілі, автор проводив обстеження та відбір хворих, приймав участь в аналізі матеріалу та написанні статті).

5. Элхадж Эмхамед Али. Результаты оценки функционального состояния сетчатки по данным ряда электрофизиологических

показателей у больных пролиферативной диабетической ретинопатией после интравитреальных вмешательств / Али Элхадж Эмхамед, А. А. Путиенко, Н. И. Храменко // *Oftalmologiya*. – 2016. - № 2.- С.79-88 (автор проводив підбір клінічного матеріалу, статистичну обробку та приймав участь у написанні статті).

6. Путиенко А. А., Элхадж Али. Оценка факторов риска функциональных результатов лечения витреальной хирургии тракционной отслойки макулы у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / А. А. Путиенко, Али Элхадж // *Актуальні питання офтальмології : наук.-практ. конф. офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України, 7-8 жовтня 2015 : тези. – Запоріжжя, 2015. - С. 188-190.*

7. Путиенко А. А. Оценка факторов, влияющих на функциональный результат лечения после интравитреальных вмешательств у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / А. А. Путиенко, В. С. Асланова, Е. В. Ковалева, Али Элхадж // *Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження академіка В. П. Філатова, 21-22 травня 2015 : тези. - Одеса, 2015. - С. 136-137.*

8. Путиенко А. А. Сравнительная оценка степени офтальмонейропатии после интравитреальных вмешательств по поводу гемофтальма и тракционной отслойки сетчатки у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / А. А. Путиенко, Али Элхадж // *Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження академіка В. П. Філатова, 21-22 травня 2015 : тези. - Одеса, 2015. - С. 135-136.*

9. Путиенко А. А. Оценка состояния зрительного анализатора по данным ряда электрофизиологических показателей у больных пролиферативной диабетической ретинопатией после интравитреальных вмешательств / А. А. Путиенко, Али Элхадж // *Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 140-річчю з дня народження академіка В. П. Філатова, 21-22 травня 2015 : тези. - Одеса, 2015. - С. 137-138.*

10. Putiienko A. Neuroretina Degeneration After Vitrectomy for PDR with Vitreous Hemorrhage & Tractional RD / A.Putiienko, Ali Elhaj // *EVRS Congress. Venice, 12-14 Septemeber 2015 : abstract, - Venice, 2015. – P. 61 – Режим доступу: <http://www.evrs.eu>.*

11. Putiienko A. Factors Affecting Functional Outcome of Vitrectomy for PDR/ A.Putiienko, Ali Elhaj // *EVRS Congress. Venice, 12-14 Septemeber 2015, : abstracts, - Venice, 2015. - P. 62 – Режим доступу: <http://www.evrs.eu>.*

12. Элхадж Эмхамед Али. Результаты исследования уровня нейротрофического фактора пигментного эпителия в стекловидном теле у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Али

Элхадж Эмхамед, А. А. Путиенко, В. С. Асланова, Е. В. Ковалева // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім В.П. Філатова НАМН України та XIV конгрес офтальмологічного товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 : тези. - Одеса, 2016. - С. 146.

13. Элхадж Эмхамед Али. Изучение взаимосвязи между уровнем нейротрофического фактора пигментного эпителия и развитием нейродистрофических процессов в сетчатке у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Али Элхадж Эмхамед, А. А. Путиенко, В.С. Асланова, Е. В. Ковалева // Філатовські читання : наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім В.П. Філатова НАМН України та XIV конгрес офтальмологічного товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 : тези. - Одеса, 2016. - С. 147.

14. Элхадж Эмхамед Али. Изучение роли нейротрофического фактора головного мозга в развитии невротии зрительного нерва у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Али Элхадж Эмхамед, А. А. Путиенко // Філатовські читання: наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім В.П. Філатова НАМН України та XIV конгрес офтальмологічного товариства країн Причорномор'я, 19-20 травня 2016 : тези. - Одеса, 2016. - С. 148.

15. Элхадж Эмхамед Али Оценка исходного состояния зрительного нерва у больных пролиферативной диабетической ретинопатией перед интравитреальным вмешательство / Али Элхадж Эмхамед, А. А. Путиенко // Сучасні методи діагностики і лікування вітреоретинальної патології: - наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю 16-17 червня, 2016 : тези. - Львів, 2016. - С. 102 - 103.

## АНОТАЦІЯ

**Елхадж Емхамед Алі Абдалслам Емхамед. Оптимізація інтравітреальних втручань у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 - офтальмологія. - ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, 2017.

Дисертаційна робота присвячена актуальному питанню офтальмології – підвищенню ефективності хірургічного лікування хворих на проліферативну діабетичну ретинопатією. Дослідження показали, що зниження вмісту нейротрофічного фактору головного

мозку у склоподібному тілі нижче 11,42 пг\мл і нейротрофічного фактору пігментного епітелію нижче 3,12 нг\мл супроводжується зниженням функціональної активності зорового аналізатора у хворих на ПДРП. Частота часткової атрофії зорового нерва після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП становить 56,1% випадків через 2 місяці і не змінюється через рік після втручання. Розроблено модель прогнозу з чутливістю 87,5% і специфічністю 79,5% досягнення гостроти зору вище 0,1 після інтравітреальних втручань у хворих на ПДРП. На основі оцінки функціонального стану сітківки і ЗН за даними електрофізіологічних методів дослідження в ранній і віддалений термін спостереження обґрунтована необхідність раннього виконання інтравітреального втручання (з прилеглої до операції макулою), що дозволяє стабілізувати нейродистрофічні процеси сітківки і зорового нерва у хворих на ПДРП протягом року спостереження.

**Ключові слова:** проліферативна діабетична ретинопатія, інтравітреальні втручання, нейротрофічний фактор головного мозку, нейротрофічний фактор пігментного епітелію, гострота зору, електрофізіологічні методи дослідження.

## АННОТАЦИЯ

**Элхадж Эмхамед Али Абдалслам Эмхамед. Оптимизация интравитреальных вмешательств у больных пролиферативной диабетической ретинопатией.** - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 - офтальмология. - ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, 2017.

Диссертация посвящена актуальной проблеме офтальмологии – повышению эффективности хирургического лечения больных пролиферативной диабетической ретинопатией путем обоснования раннего выполнения интравитреального вмешательства, посредством исследования патогенетической роли нейротрофических факторов, функционального состояния сетчатки и зрительного нерва и разработки модели прогноза послеоперационной остроты зрения.

Клинические исследования проведены у 105 больных (105 глаз), страдающих ПДРП с положительным анатомическим результатом после интравитреальных вмешательств. Показанием к операции на 48 глазах (45,7%) был гемофтальм без эпиретинальной ткани, на 47 глазах (44,8%) частичный или тотальный гемофтальм с тракционной отслойкой макулы, на 10 глазах (9,5%) тракционно-регатогенная отслойка сетчатки. Иммунологические исследования были проведены у 70 больных (70 глаз). В стекловидном теле, которое брали вначале

вitreктомии определяли уровень нейротрофического фактора головного мозга и нейротрофического фактора пигментного эпителия методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для количественного определения.

Электрофизиологические исследования были проведены на аппарате «Ретискан». Включали: электроретинограмму на слабую вспышку после темновой адаптации – скотопическая ЭРГ (палочковый ответ), простой колбочковый ответ после световой адаптации – фотопическая ЭРГ, в условиях световой адаптации осцилляторные потенциалы, фликер-ответ – ЭРГ на стимулы, предъявляемые с частотой 30 Гц (ритмическая ЭРГ) и стандартная комбинированная ЭРГ (максимальный ответ в темно-адаптированном глазу), зрительные вызванные потенциалы на вспышку 2 Гц и 12 Гц и на паттерн 1° и 0°15′.

Было показано, что снижение в стекловидном теле НФГМ ниже 11,42 пк\мл, сопровождается снижением функциональной активности зрительного анализатора в 2,3 раза по данным ЗВП на паттерн 1° и зоны зрительной коры, отвечающей за макулярную область в 2,5 раза по данным ЗВП на паттерн 0°15′. Также было показано, что при снижении уровня НФПЭ в стекловидном теле ниже 3,12 пг\мл в наибольшей степени страдают биполярные клетки, амакриновые клетки и клетки Мюллера подтверждением этому является увеличение в 2,6 раза латентности и снижение в 3,4 амплитуды волны «в» фотопической ЭРГ, а также увеличение латентности как негативного, так и позитивного пиков ОП в 5 раз со снижением их амплитуды в 7 раз.

Встречаемость частичной атрофии ЗН после интравитреальных вмешательств у больных ПДРП составляет 56,1% случаев через 2 месяца и не меняется через год после вмешательства. При этом встречаемость частичной атрофии ЗН выше у больных с тракционной отслойкой макулы – 37,1% по сравнению с больными с гемофтальмом – 19,0% случаев.

Разработана модель прогноза с чувствительностью 87,5% и специфичностью 79,5%, достоверность модели ( $\chi^2=89,2$ ;  $p=0,0000$ ), согласно которой наличие следующих факторов: длительность сахарного диабета (СД) свыше 15 лет, длительность пролиферативного процесса свыше 2 лет, субкомпенсированный СД, лабильность по фосфену менее 35 Гц, исходная высота тракционной отслойки в макуле выше 800 мкр, препятствует достижению остроты зрения выше 0,1 после интравитреальных вмешательства у больных ПДРП.

На основе оценки функционального состояния сетчатки и ЗН по данным электрофизиологических методов исследования в раннем и отдаленном сроке наблюдения обоснована необходимость раннего выполнения интравитреального вмешательства (с прилежащей до операции макулой), что позволяет стабилизировать

нейродистрофические процессы сетчатки и ЗН у больных ПДРП в течение года наблюдения.

Применение предложенного подхода к витреальной хирургии ПДРП позволило снизить частоту ранних послеоперационных осложнений (развитие гифемы в 1,5 раза и развитие экссудативной реакции в 1,4 раза), снизить частоту развития гемофтальма после витрэктомии в 1,7 раза и 1,3 раза в сроки 2 месяца и 1 год после операции соответственно и достичь остроты зрения выше 0,1 в 63% случаев в сравнении с группой контроля – 34% (у 1,85 раза выше) в течение года наблюдения

**Ключевые слова:** пролиферативная диабетическая ретинопатия, интравитреальное вмешательство, нейротрофический фактор головного мозга, нейротрофический фактор пигментного эпителия, острота зрения, электрофизиологические методы исследования.

## ANNOTATION

**Elhaj Emhamed Ali Abdalslam Emahamed. Optimization of the intravitreal intervention in patients with proliferative diabetic retinopathy. –Manuscript.**

Thesis for a candidate's degree by speciality 14.01.18 - ophthalmology. SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine», Odesa, 2017.

The thesis is devoted to the update problem of ophthalmology - increasing the effectiveness of surgical treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDRP).

It was shown that the level of brain derivated neurotrophic factor in the vitreous below 11,42 pg/ml and pigmental epithelium derivated factor below 3,12 ng/ml is accompanied by the decreasing of functional activity of visual analyzer in patients with PDRP. Prevalence of partial atrophy of the optic nerve (ON) after intravitreal intervention in the patients with PDRP is 56,1% cases in 2 months and does not change in a year follow up. It was worked out the model of prognosis with sensitivity of 87,5% and specificity of 79,5% achievement of visual acuity higher then 0,1 after intravitreal intervention in patients with PDRP. On the basis of estimation of the functional state of retina and ON by electro-physiological methods of research in the early and long term of results it was proved the necessity of early implementation of intravitreal intervention (with adherent macula before operation), that allows to stabilize the neurodegenerative processes of retina and ON in the patients with PDRP for a year of follow up.

**Key words:** proliferative diabetic retinopathy, intravitreal intervention, brain derivated neurotrophic factor, pigmental epithelium derivated factor, visual acuity, electro-physiological methods of research.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

<b>ГФ</b>	гемофтальм
<b>ДЗН</b>	диск зорового нерва
<b>ЕРГ</b>	електроретинограма
<b>ЕРМ</b>	епіретинальна мембрана
<b>ЗВП</b>	зорові викликані потенціали
<b>ЗН</b>	зоровий нерв
<b>КЧЗМФ</b>	критична частота зникнення миготінь за фосфеном
<b>НФГМ</b>	нейротрофічний фактор головного мозку
<b>НФПЕ</b>	нейротрофічний фактор пігментного епітелію
<b>ОКТ</b>	оптична когерентна томографія
<b>ОП</b>	осциляторні потенціали
<b>ПДРП</b>	проліферативна діабетична ретинопатія
<b>ПЕЧФ</b>	поріг електричної чутливості за фосфеном
<b>ТрВМ</b>	тракційне відшарування макули
<b>ТрРВС</b>	тракційно-регіматогенне відшарування сітківки
<b>ЦД</b>	цукровий діабет

Підписано до друку 23.11.2017  
Обсяг 0,9 авт. арк. формат 60x90/16  
Папір офсетний. Друк різнографічний.  
Тираж 100 прим. Зам № 625

Надруковано ФОП Гречко С.В.  
(Свідоцтво В02 № 950192 от 31.03.2009 г.)  
г. Одеса, вул. Французький бульвар, 49/51.  
Тел.: (067) 559-72-39.