

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПОНОМАРЧУК ВІРА СЕРГІЇВНА

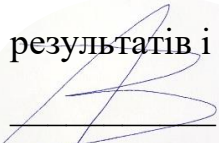
УДК 617.735-002.18-02:616.379-008.64]-085-036.8-048.77

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНОГО ПОЕТАПНОГО МЕТОДУ
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПРОЛІФЕРАТИВНОЮ
ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІСІЮ

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю
222 Медицина (спеціалізація «Офтальмологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Віра С.Пономарчук

Науковий керівник: Уманець Микола Миколайович, доктор медичних наук

АНОТАЦІЯ

Пономарчук Віра С. Ефективність модифікованого поетапного методу хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.18 – «Офтальмологія»). – ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса, 2022.

Дисертація присвячена актуальній проблемі клінічної офтальмології – підвищенню ефективності лікування пацієнтів з проліферативною ДРП шляхом модифікації поетапного методу хірургічного лікування на підставі вивчення лікувального патоморфозу при застосуванні різних доз інгібітору ангіогенезу перед вітректомією.

Для вирішення поставлених завдань були проведені дослідження на 89 очах 79 пацієнтів з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР. Усім пацієнтам було проведено обстеження соматичного статусу ендокринологом, терапевтом, стоматологом. В ході дослідження виконувався збір анамнезу з ціллю виявлення схильності до алергічних реакцій та наявності супутньої патології.

На першому етапі проводилось дослідження залежності рівню загального фактору росту ендотелію судин (ФРЕС) в скловидному тілі (СТ) у 41 пацієнта (45 очей) віком від 19 до 81 року з проліферативною ДР без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого (тип, стаж ЦД, ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) та особливостей офтальмологічного статусу. Проліферативний процес характеризувався розвитком фіброваскулярних ЕРМ у всіх хворих, без відшарування сітківки (2 ока), з ТВС яке загрожувало макулі (14 очей) та із залученням макули (22 ока), ТРВС (7 очей). На 37 очах відмічався розвиток вітреального крововиливу (ретрогіалоїдний крововилив спостерігався на 3 очах, частковий гемофтальм на 34 очах).

у порівнянні з 2 мг препарату за рахунок зниження концентрації ФРЕС у склоподібному тілі.

При видаленні фіброваскулярних ЕРМ відзначалася інтраопераційна кровотеча у всіх пацієнтів. Для оцінки інтенсивності кровотечі ми виділили 3 ступеня – незначне, помірне та виражене. Незначна інтраопераційна кровотеча з новоутворених судин ЕРМ купувалася шляхом короткочасного підвищення тиску інфузійної рідини до 60 мм рт.ст., без застосування додаткових гемостатичних методів. При помірній інтраопераційній кровотечі ми комбінували ендодіатермію та підвищення інфузійного тиску, у випадках з вираженою інтраопераційною кровотечею, у зв'язку з неефективністю ендодіатермії, ми застосовували тимчасову тампонаду вітреальної порожнини ПФД на 5-7 діб.

При застосуванні афліберсепту, незалежно від дози препарату виконувалася тампонада повітрям або газоповітряною сумішшю у всіх пацієнтів, тоді як у групі контролю клінічна ситуація потребувала виконання силіконової тампонади у 21 пацієнта (67,7%).

При використанні афліберсепту (1,0 мг або 2,0 мг) тривалість вітректомії статистично значуще зменшується, практично на 14 хвилин, тоді як немає статистично значущої різниці в часі хірургічного втручання між групами пацієнтів, яким інтравітреально вводили 1,0 мг або 2,0 мг афліберсепту.

Таким чином, інтравітреальне введення афліберсепту істотно впливає на інтенсивність інтраопераційної кровотечі при вітректомії у хворих на проліферативну ДР, знижує ймовірність розвитку помірної та вираженої кровотечі при видаленні ЕРМ а також, знижує необхідність використання силіконової ендотампонади та відповідно зменшення тривалості вітректомії (ВЕ) на 14 хвилин.

При вивченні морфологічних та офтальмоскопічних особливостей епіретинальних мембран (ЕРМ) після інтравітреального введення різних доз афліберсепту (1 або 2 мг) у хворих на проліферативну ДР було встановлено, що ступінь фібротизації фіброваскулярної мембрани та облітерація новоутворених судин залежать від дози препарату. Так, повна облітерація новоутворених судин

епіретинальних мембран спостерігалась вже на 3 добу при інтравітреальному введенні 2,0 мг афліберсепту, тоді як при застосуванні 1,0 мг препарату – на 5 добу. Передопераційне інтравітреальне введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію знижує вірогідність розвитку ускладнень, пов'язаних з ущільненням ЕРМ, посиленням тракційного компоненту та утворенням розриву сітківки.

Метою подальшого дослідження було вивчення особливостей ультраструктури ЕРМ у хворих на проліферативну ДР після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту. Для визначення особливостей ультраструктури ЕРМ у хворих на проліферативну ДР після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту було досліджено 5 хворих (5 очей). Таким чином нами виявлено, що інтравітреальні ін'єкції афліберсепту призводять до звуження та облітерації новоутворених мікросудин в залежності від введеної його дози та строків перебування в склоподібному тілі. Зменшення кількості фенестр в ендотеліальних клітинах новоутворених капілярів в динаміці дослідження попереджає просочуванню речовин плазми в навколо судинний простір. В цілому, розвиток деструктивних процесів в ЕРМ та облітерація новоутворених судин після інтравітреальної ін'єкції афліберсепту попереджає крововиливу і сприяє більш легкому її видаленню.

Для оцінки ефективності модифікованого поетапного методу хірургічного лікування хворих на неоваскулярно-гліальну форму проліферативної ДР під нашим спостереженням перебувало 75 хворих (75 очей). Через 2 місяці після хірургічного втручання середня ГЗ у контрольній групі змінилася з 0,04 до 0,05, що статистично не значимо ($p = 0,72$), тоді як у групі 2, де хворі отримували інтравітреальну ін'єкцію афліберсепту у дозі 1,0 мг ГЗ підвищилася статистично значуще від 0,10 до 0,20 ($p = 0,002$), у групі 3, де хворі отримували 2,0 мг афліберсепту відзначено ще більш істотне підвищення ГЗ від 0,09 до 0,22 ($p = 0,0001$).

Таким чином, у групах хворих на проліферативну ДР із попереднім інтравітреальним введенням афліберсепту (1,0 мг та 2,0 мг) вже через 2 місяці

після хірургічного лікування відзначено значне підвищення ГЗ на відміну від групи контролю.

Через 6 місяців після ВЕ середня ГЗ у контрольній групі змінилася відносно вихідної з 0,04 до 0,10 ($p = 0,02$). У групі 2 з 0,10 до 0,20 ($p=0,001$), групи 3 середня ГЗ змінилась від 0,09 до 0,26 ($p=0,0001$).

При цьому значущої різниці за рівнем гостроти зору між групами 2 та 3 відзначено не було як через 2 ($p_{2-3}=0,419$), так і через 6 місяців ($p_{2-3}=0,053$).

Результати нашого дослідження показують, що інтравітреальна ін'єкція афліберсепту (1,0 мг і 2,0 мг) перед ВЕ у хворих на проліферативну ДР статистично значуще підвищує ГЗ через 2 місяці після хірургічного втручання.

Для оцінки частоти розвитку транзиторних гемофтальмів у ранньому післяопераційному періоді (період перебування пацієнта в стаціонарі), через 2 та 6 місяців після вітректомії, ми виключили з групи контролю пацієнтів з ендотампонадою вітреальної порожнини силіконовим маслом.

Результати нашого дослідження показують, що інтравітреальна ін'єкція афліберсепту (1,0 мг і 2,0 мг) перед ВЕ у хворих на проліферативну ДР статистично значуще знижує частоту розвитку геморагічних ускладнень (транзиторних гемофтальмів) у ранньому періоді та через 2 місяці після втручання.

Регматогенне відшарування сітківки протягом 6 місяців після вітректомії в контрольній групі виникло на 4 (12,9%) очах. У групах після інтравітреального введення афліберсепту (1,0 мг та 2,0 мг) на 3 (6,8%) із 44 очей ($p=0,37$). Таким чином, частота розвитку регматогенного відшарування сітківки протягом 6 місяців після ВЕ у досліджуваних групах не відрізнялася.

Рубеоз райдужної оболонки через 2 місяці після хірургічного лікування не розвинувся в жодному разі серед усіх 75 пацієнтів. Через 6 місяців після ВЕ рубеоз райдужної оболонки розвинувся на 5 (16,1%) очах контрольної групи. У групах із введенням афліберсепту рубеоз протягом 6 місяців не розвинувся в жодному з 44 випадків ($p=0,02$).

Таким чином, була встановлена можливість модифікації поетапного методу лікування хворих на проліферативну ДР, що полягає в застосуванні 1 мг афліберсепту перед вітректомією.

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія, афліберсепт, епіретинальна мембрана, вітректомія, інтравітреальне введення, хірургічне лікування, цукровий діабет 2-го типу, вітреоретинальна хірургія, гіперглікемія.

ANNOTATION

Ponomarchuk Vira S. Efficiency of a Modified Stepwise Surgical Treatment Method for Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy – Qualification Scientific Work as Manuscript. Thesis for the Doctor of Philosophy degree in the field of 22 "Health Care" in the specialty 222 – "Medicine" (14.01.18 – "Ophthalmology"). – State Institution "Filatov National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy," Odessa, 2022.

The dissertation addresses a relevant issue in clinical ophthalmology – enhancing the effectiveness of treating patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) by modifying the stepwise surgical treatment method based on studying the therapeutic pathomorphosis when using different doses of angiogenesis inhibitor before vitrectomy.

To accomplish the set tasks, research was conducted on 89 eyes of 79 patients with the neovascular-glial form of proliferative PDR. All patients underwent examination of somatic status by an endocrinologist, therapist, and dentist. During the study, a medical history was collected to identify a predisposition to allergic reactions and the presence of concomitant pathology.

In the first stage, the study investigated the dependence of the level of the general endothelial vascular growth factor (VEGF) in the vitreous body (VB) in 41 patients (45 eyes) aged 19 to 81 years with proliferative PDR without prior anti-angiogenic therapy, depending on the general clinical condition of the patient (type, duration of diabetes, degree of arterial hypertension (AH), and features of ophthalmological status). The proliferative process was characterized by the development of fibrovascular epiretinal membranes (ERM) in all patients, without retinal detachment (2 eyes), with tractional retinal detachment threatening the macula (14 eyes) and involving the macula (22 eyes), and tractional rhegmatogenous retinal detachment (7 eyes). On 37 eyes, the development of vitreous hemorrhage was noted (retrohyaloid hemorrhage observed in 3

eyes, partial hemorrhage in 34 eyes). It has been established that the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the vitreous body in patients with the neovascular-glial form of proliferative diabetic retinopathy (PDR) is on average 757.69 ± 117 pg/ml. There was no significant difference in the VEGF level in patients with neovascular-glial form of PDR based on the general clinical condition of the patient (type and duration of diabetes, level of arterial hypertension), the presence of IOL, and the performance of panretinal photocoagulation (PRP) in the history.

During ophthalmoscopy, fibrovascular membranes differed in the degree of activity of the proliferative process. In the structure of the membranes, newly formed vessels of various calibers were found in 30 eyes, predominantly small vessels with abundant neovascularization at its edge. This type was classified as fibrovascular membranes with a pronounced proliferative component. A significant increase in VEGF concentration in the vitreous body was found in patients with fibrovascular membranes with a pronounced proliferative component, averaging 997.0 ± 151.8 pg/ml, while in patients with fibrovascular membranes with a moderate proliferative component, it was 244.9 ± 53.7 pg/ml ($p = 0.002$).

In the second stage, we determined the level of VEGF in the vitreous body and studied the features of vitrectomy in patients with proliferative DR with fibrovascular membranes with a pronounced proliferative component after intravitreal injection of different doses of aflibercept. In this part of the study, 75 patients (75 eyes) were under our observation. Patients were divided into three groups. The control group (31 eyes) received only PRP; the second group (17 eyes) received intravitreal injection of 1.0 mg aflibercept before PRP, and the third group (27 eyes) received intravitreal injection of 2.0 mg aflibercept before PRP.

The concentration of VEGF in the vitreous body in patients with proliferative DR after intravitreal injection of aflibercept significantly decreased regardless of the dose of the drug (1 or 2 mg) and the post-injection period (3 or 5 days), almost twofold. Thus, preoperative administration of 1.0 mg aflibercept was equally effective.

The degree of fibrosis of the fibrovascular membrane and obliteration of newly formed vessels depend on the dose of the drug. Complete obliteration of newly formed vessels in epiretinal membranes was observed after 3 days of intravitreal injection of 2.0 mg aflibercept, while with the use of 1.0 mg of the drug, it occurred after 5 days.

Preoperative intravitreal injection of 1.0 mg aflibercept in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) reduces the likelihood of complications related to the densification of epiretinal membranes (ERM), increased tractional component, and the formation of retinal detachment.

The aim of further research was to study the ultrastructural features of ERMs in patients with proliferative DR after intravitreal injection of different doses of aflibercept. To determine the ultrastructural features of ERMs in patients with proliferative DR after intravitreal injection of different doses of aflibercept, 5 patients (5 eyes) were studied. It was found that intravitreal injections of aflibercept lead to narrowing and obliteration of newly formed microvessels depending on the administered dose and the duration of stay in the vitreous body. The decrease in the number of fenestrations in the endothelial cells of newly formed capillaries in the dynamics of the study prevents the leakage of plasma substances into the perivascular space. Overall, the development of destructive processes in ERMs and obliteration of newly formed vessels after intravitreal injection of aflibercept prevent hemorrhage and facilitate its easier removal.

To assess the effectiveness of the modified stepwise surgical treatment method for patients with the neovascular-gliar form of proliferative DR, 75 patients (75 eyes) were under observation. Two months after surgical intervention, the mean best-corrected visual acuity (BCVA) in the control group changed from 0.04 to 0.05, which was not statistically significant ($p = 0.72$). In group 2, where patients received intravitreal injection of 1.0 mg aflibercept, BCVA significantly increased from 0.10 to 0.20 ($p = 0.002$). In group 3, where patients received 2.0 mg aflibercept, an even more significant increase in BCVA from 0.09 to 0.22 was noted ($p = 0.0001$).

Thus, in groups of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) who received prior intravitreal aflibercept injection (1.0 mg and 2.0 mg), a significant increase in best-corrected visual acuity (BCVA) was observed already 2 months after surgical treatment, unlike the control group.

Six months after vitrectomy, the mean BCVA in the control group changed from 0.04 to 0.10 ($p = 0.02$). In group 2, from 0.10 to 0.20 ($p=0.001$), and in group 3, the mean BCVA changed from 0.09 to 0.26 ($p=0.0001$). However, there was no significant difference in visual acuity between groups 2 and 3, both at 2 months ($p_{2-3}=0.419$) and at 6 months ($p_{2-3}=0.053$).

The results of our study show that intravitreal aflibercept injection (1.0 mg and 2.0 mg) before vitrectomy in patients with proliferative DR significantly increases BCVA 2 months after surgical intervention.

To assess the frequency of haemorrhage development in the early postoperative period (the period of the patient's stay in the hospital) at 2 and 6 months after vitrectomy, we excluded patients with endotamponade of the vitreous cavity with silicone oil from the control group.

The results of our study show that intravitreal aflibercept injection (1.0 mg and 2.0 mg) before vitrectomy in patients with proliferative DR significantly reduces the frequency of hemorrhagic complications (transient haemorrhage) in the early period and at 2 months after intervention.

Rhegmatogenous retinal detachment within 6 months after vitrectomy in the control group occurred in 4 eyes (12.9%). In the groups after intravitreal aflibercept injection (1.0 mg and 2.0 mg), it occurred in 3 eyes (6.8%) out of 44 eyes ($p=0.37$). Thus, the frequency of rhegmatogenous retinal detachment development within 6 months after vitrectomy in the studied groups did not differ.

Neovascularization of the iris did not develop in any case among all 75 patients 2 months after surgical treatment. Six months after vitrectomy, iris neovascularization developed in 5 eyes (16.1%) in the control group. In groups with aflibercept injection, iris neovascularization did not develop in any of the 44 cases within 6 months ($p=0.02$).

Thus, the possibility of modifying the stepwise treatment method for patients with proliferative DR by using 1 mg aflibercept before vitrectomy has been established.

Key words: proliferative diabetic retinopathy, aflibercept, epiretinal membrane, vitrectomy, intravitreal injection, surgical treatment, type 2 diabetes mellitus, vitreoretinal surgery, hyperglycemia.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пономарчук Вера С. Уровень фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле в зависимости от исходного общеклинического и офтальмологического статуса больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С. Пономарчук, Л.Н. Величко, Н.Н. Уманец // Офтальмол. журн. – 2021. – № 4. – С. 19-25. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

2. Пономарчук Вера С. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле и особенности витректомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией после интравитреального введения различных доз афлиберсепта / Вера С. Пономарчук, Л.Н. Величко, А.Р. Король, Н.Н. Уманец // Офтальмология восточная Европа. – 2022. – № 1.- С.98-107. (особистий внесок здобувача - аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

3. Пономарчук Віра С. Особенности ультраструктуры эпиретинальных мембран у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту / Віра С. Пономарчук, Н.І. Молчанюк, М.М. Уманець // Офтальмол. журн. – 2021. – №6. – С. 25-30 (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

4. Пономарчук Вера С. Морфологические и офтальмоскопические особенности эпиретинальных мембран после интравитреального введения различных доз афлиберсепта у пациентов с пролиферативной диабетической

ретинопатией / Вера С. Пономарчук, В.В. Вит, Н.Н.Уманец // Офтальмол. журн. – 2021. – № 5. – С. 3-9. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

5. Пономарчук Віра С. Эффективность модифицированного поэтапного хирургического лечения больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С.Пономарчук, Н.Н.Уманец, А.Р.Король // Офтальмол. журн. – 2022. – №1.- С. 30-35. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією, описав можливість застосування модифікованого поэтапного методу лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією.

6. Уманец Н.Н. Интравитреальное введение половинной дозы афлиберцепта (1мг) с последующей 27 G витректомией в лечении больных далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии / Н.Н.Уманец, Вера С. Пономарчук, А.Р.Король // Всеукраинская научно-практическая конференция офтальмологов, посвященная 80-летию основания общества офтальмологов Украины 12-13 Сентябрь 2018: тезисы. – Винница, 2018. – С.139-140.

7. Ponomarchuk V. Peculiarities of vitrectomy and morphological changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patients with severe proliferative diabetic retinopathy / Vera Ponomarchuk // The 19th EURETINA Congress, 5-8 September 2019: e-poster, program. – Paris, 2019 – P. 139.

8. Пономарчук Віра С. Особливості вітректомії та морфологічні зміни епіретинальних мембран після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію/ Віра С. Пономарчук // Своє дитинство треба бачити – 2021: IX Науково практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю 10-12 червня 2021 р.: матеріали. – Одеса, 2021. – С.131

9. Уманець М.М. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі в залежності від вихідного загальноклінічного та офтальмологічного статусу хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію / М.М.Уманець, Л.М.Велічко, Віра С.Пономарчук // Своє дитинство треба бачити – 2021: ІХ Науково практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю 10-12 червня 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 150.

10. Пономарчук Віра С. Морфологічні та офтальмоскопічні особливості епіретинальних мембран після інтравітреального введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію / Віра С.Пономарчук // Науково-практична конференція з міжнародною участю 28-30 жовтня 2021 року «Рефракційний пленер 2021» м.Київ. Тези. – С.92.

11. Пономарчук Віра С. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі у пацієнтів з розвитими стадіями проліферативної діабетичної ретинопатії в залежності від інтравітреального введення різних доз афліберсепта / Віра С. Пономарчук, М.М. Уманець, Л.М. Велічко. Філатовські читання – 2021: наук. - практ. конф. з міжнародною участю, 20-21 травня 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 123-124.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ

СКОРОЧЕНЬ.....13

ВСТУП.....14

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО

ПРОЛІФЕРАТИВНУ ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....24

1.1.Епідеміологія, патогенез та клінічна характеристика діабетичної ретинопатії.....24

1.2.Класифікація діабетичної ретинопатії.....27

1.3. Деякі аспекти неоангіогенезу та значення ФРЕС у розвитку ДР у хворих на ЦД.....30

1.4. Анти-ФРЕС в лікуванні ДР.....34

1.4. Хірургічне лікування хворих на проліферативну ДР та можливі шляхи попередження геморагічних ускладнень..... 35

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 41

2.1 Матеріал дослідження..... 41

2.2.Методи дослідження..... 44

2.3.Статистичний аналіз.....49

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ..... 51

3.1. Залежність рівню загального ФРЕС у пацієнтів з проліферативною ДРП без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого (тип, стаж цукрового діабету, ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) та особливостей офтальмологічного статусу.....51

3.2. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі та

особливості вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після інтравітреального введення різних доз афліберсепту.....	59
3.3. Офтальмоскопічні та морфологічні особливості епіретинальних мембран (ЕРМ) в залежності від введення різних доз афліберсепта у хворих на ПДРП.....	66
3.4. Особливості ультраструктури ЕРМ у хворих на ПДРП після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту.....	76
3.5. Ефективність модифікованого поетапного метода хірургічного лікування хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після введення різних доз афліберсепту	83
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	122
ДОДАТОК 1.....	148
ДОДАТОК 2.....	151
ДОДАТОК 3.....	152

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЦД – цукровий діабет

ДР – діабетична ретинопатія

ДМН – діабетичний макулярний набряк

МО – макулярна область

СТ – скловидне тіло

ФРЕС – фактор росту ендотелію судин

ФГТ – фіброгліальна тракція

ЗГМ – задня гіалоїдна мембрана

ТВС – тракційне відшарування сітківки

ТРВС – тракційно- регматогенне відшарування сітківки

ПДВР – проліферативна діабетична вітреоретинопатія

ГЗ – гострота зору

ВЕ – вітректомія

ПФОС – перфторорганічні сполуки

ПФД – перфтордекалін

ЕРМ – епіретинальна мембрана

АГ – артеріальна гіпертензія

ВОТ – внутрішньоочний тиск

ПРЛК – панретинальна лазеркоагуляція

ДЗН – диск зорового нерву

СМ – силіконове масло

ГЕС – гранулярна ендоплазматична сітка

ЕК – ендотеліальна клітина

ЗГТ – замісна газова тампонада

СР – субретинальна рідина

СК – сироватка крові

ІОЛ – інтраокулярна лінза

СНМ – субретинальна неоваскулярна мембрана

ВМД – вікова макулярна дегенерація

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Однією з найактуальніших проблем сучасної охорони здоров'я є боротьба з хронічними ускладненнями ЦД, але, на жаль, чисельність хворих неухильно зростає. Основною причиною втрати зору у хворих на ЦД є проліферативна діабетична ретинопатія (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) [148, 6]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, проліферативна ДР є основною причиною сліпоти серед працездатного населення розвинених країн і входить, поряд з віковою макулярною дегенерацією і глаукомою, в число провідних причин зниження зору в віковій групі старше 65 років. Проліферативна ДР характеризується зростанням новоутворених судин у вітреоретинальному просторі з подальшою проліферацією по поверхні задньої гіалоїдної мембрани (ЗГМ) та утворенням фіброгліальної тканини (ФГТ) [37].

Отримані за останній час дані про участь фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) у порушенні гематоретинального бар'єру дозволили запропонувати застосування інгібіторів ангиогенезу, в тому числі, як ефективний спосіб патогенетичного та симптоматичного лікування макулярного набряку та інтраокулярної неоваскуляризації [80, 6, 42, 82, 139].

На сьогоднішній день існують три основні стратегії в лікуванні пацієнтів з проліферативною ДР: фармакологічна (компенсація рівня глікемії, артеріального тиску, корекція метаболізму), лазерна та хірургічна (інтравітреальне введення анти-ФРЕС та вітректомія (ВЕ) [44,60, 138, 81]. Комбінація даних стратегій лікування нерідко дозволяє забезпечити більш виражений позитивний ефект [113, 121].

Масивна неоваскуляризація сітківки та інтраопераційні геморагічні ускладнення є основним фактором, що обмежує можливості хірурга і призводить до найчастіших ускладнень вітреоретинального втручання – масивних крововиливів та відшарування сітківки, що потребує додаткових втручань, а у ряді випадків призводить до загибелі ока.

Вищевикладене визначає необхідність проведення у передопераційному періоді цілеспрямованих профілактичних заходів для попередження розвитку інтра- та післяопераційних геморагічних ускладнень. На сучасному етапі найбільш перспективним є використання анти-ФРЕС препаратів перед вітректомією (ВЕ) у хворих на проліферативну ДР.

В останні роки з'явилася ціла низка публікацій як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, в яких наводяться дані про інтравітреальне введення анти-ФРЕС препаратів в різні терміни до ВЕ при проліферативній ДР, що показало себе ефективним у плані облітерації новоутворених судин, профілактики рецидивуючих крововиливів, можливості максимального видалення ФГТ, що сприяє значному зменшенню ризику виникнення інтра- та післяопераційних геморагічних ускладнень [6, 14, 43,47, 114,137, 141, 152, 163]. Одним із недоліків даного методу лікування є ущільнення ЕРМ після введення інгібіторів ФРЕС у скловидне тіло, що може призводити до посилення тракції на сітківку та спричиняти прогресування тракційного відшарування сітківки та навіть призводити до утворення розривів сітківки [67].

Афліберсепт, на відміну від інших анти-ФРЕС препаратів пов'язує не тільки всі ізоформи ФРЕС-А, а також і плацентарний фактор росту, та ФРЕС-В[4]. За результатами наших попередніх досліджень була встановлена можливість застосування афліберсепту в стандартній дозі 2,0 мг для профілактики геморагічних ускладнень під час ВЕ у хворих на проліферативну ДР [160]. Ми припустили, що модифікація поетапного методу хірургічного лікування хворих на проліферативну ДР за рахунок зменшення дози афліберсепту до 1,0 мг дозволить досягти облітерації новоутворених судин ЕРМ, зменшити інтра- та післяопераційні геморагічні ускладнення та при цьому знизити ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з посиленням тракційного компоненту ЕРМ.

Мета дослідження: Підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією шляхом модифікації поетапного методу лікування на підставі вивчення лікувального патоморфозу при застосуванні різних доз інгібітору ангиогенезу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити рівень фактору росту ендотелію судин в скловидному тілі у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією в залежності від вихідного загального клінічного та офтальмологічного статусу.
2. Вивчити рівень фактору росту ендотелію судин в скловидному тілі в різні терміни (3 та 5 діб) після інтравітреального введення різних доз афліберсепту (1 мг та 2 мг) за даними імуноферментного аналізу.
3. Вивчити структурні особливості епіретинальних мембран, що видалені під час вітректомії у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією після інтравітреального введення різних доз афліберсепту (1 мг та 2 мг) за даними світлової та електронної мікроскопії.
4. Вивчити та порівняти особливості вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію без попереднього інтравітреального введення афліберсепту та після введення його різних доз (1 мг та 2 мг).
5. Вивчити ефективність вітректомії без антиангіогенної терапії та після інтравітреального введення різних доз афліберсепту (1 або 2 мг) у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію за функціональним результатом та частотою післяопераційних ускладнень.
6. На основі отриманих даних запропонувати модифікований поетапний метод хірургічного лікування хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію, що полягає в інтравітреальному введенні 1 мг афліберсепту з подальшою вітректомією.

Об'єкт дослідження: проліферативна діабетична ретинопатія

Предмет дослідження: фактор росту ендотелію судин, епіретинальні мембрани, новоутворені судини епіретинальних мембран

Для виконання поставлених завдань застосовувалися такі *методи дослідження:* офтальмологічні (візометрія, рефрактометрія, тонометрія, статична комп'ютерна периметрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, фоторегістрація очного дна), імунологічні, гістологічні, електронно-

мікроскопічні, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів

1. Вперше за даними ультраструктурного дослідження встановлено посилення білоксинтетичних процесів в ендотеліоцитах новоутворених судин і фібробластах з активацією колагеноутворення та фіброзу тканини фіброваскулярної епіретинальної мембрани у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію на 3 добу, та переважні ознаки деструктивних процесів в клітинних (ендотеліоцити, фібробласти) та волокнистих (колагенові фібрили) структурах на 5 добу після інтравітреального введення афліберсепту в дозі 1,0 або 2,0 мг.

2. Доповнено наукові дані про вплив дози інгібітору фактору росту ендотелію судин (афліберсепту) на прогресування тракційного компоненту епіретинальних мембран, що обумовлено ступенем фіброзу тканини епіретинальної фіброваскулярної мембрани та регресу її неоваскуляризації у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Так, посилення тракційного компоненту епіретинальних мембран у строки спостереження 3-5 діб після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту спостерігалось в 85,2% випадків з формуванням в 7,4% розриву сітківки, а після ін'єкції 1,0 мг афліберсепту – лише в 17,6% без випадків утворення розриву сітківки.

3. Доповнено наукові дані про залежність активності проліферативного процесу епіретинальних фіброваскулярних мембран від концентрації фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Так, у хворих з фіброваскулярними мембранами за наявності вираженого проліферативного компоненту рівень фактору росту ендотелію судин склав в середньому $997,0 \pm 151,8$ пг/мл, тоді як у хворих з фіброваскулярними мембранами з помірним проліферативним компонентом - $244,9 \pm 53,7$ пг/мл.

4. Розширено наукові дані, що після інтравітреального введення афліберсепту незалежно від дози препарату (1 або 2 мг) та строків після введення (3 або 5 доба) зменшується кількість фенестр в новоутворених капілярах фіброваскулярних епіретинальних мембран, тоді як повна облітерація новоутворених мікросудин спостерігалась на 5 добу.

Відмінності одержаних результатів від відомих раніше

За даними літератури вміст ФРЕС як у скловидному тілі (СТ), в субретинальній рідині (СР) та сироватці крові (СК) має чітку кореляцію із ступенем тяжкості ДР. Відомо, що рівень ФРЕС у скловидному тілі може суттєво підвищуватися за наявності активного внутрішньоочного неоангіогенезу [157]. Залежності за типом, стажем цукрового діабету у досліджуваних хворих виявлено не було, що збігається із даними літератури [21], хоча з підвищенням ступеня артеріальної гіпертензії нами була виявлена певна тенденція до збільшення рівня ФРЕС.

Існують дані щодо підвищення ризику розвитку вторинної глаукоми у пацієнтів із проліферативною ДР після факоемульсифікації з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ) [143,95]. За результатами нашого дослідження нами було відмічена тенденція до збільшення рівня ФРЕС у СТ у пацієнтів з артіфакією. Окрім того, не було визначено кореляції між рівнем ФРЕС у СТ та виконанням панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) в анамнезі. Хоча за даними деяких досліджень було доведено, що рівень ФРЕС у плазмі крові був значно вищий у випадках, коли ПРЛК не виконувалась [106, 116].

При офтальмоскопії фіброваскулярні епіретинальні мембрани (ЕРМ) відрізнялись ступенем активності проліферативного процесу, а саме на 30 очках в структурі мембрани виявлялись новоутворені судини різного калібру, переважно дрібні з рясною неоваскуляризацією по її краю. Такий тип ми віднесли до фіброваскулярних мембран з вираженим проліферативним

компонентом. На 14 очах епіретинальна мембрана була представлена фіброзною тканиною з наявністю меншої кількості новоутворених судин, рясна неоваскуляризація по краю ЕРМ була відсутня – помірний проліферативний компонент. Встановлено підвищення концентрації ФРЕС у СТ у хворих з фіброваскулярними ЕРМ за наявності вираженого проліферативного компоненту яке в середньому становило $997,0 \pm 151,8$ пг/мл, тоді як у хворих з фіброваскулярними ЕРМ з помірним проліферативним компонентом – $244,9 \pm 53,7$ пг/мл ($p = 0,002$).

За даними нашого морфологічного дослідження облітерація новоутворених судин фіброваскулярних ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом у хворих на проліферативну ДР відбувається вже на п'яту добу при використанні як 1,0 мг, так і 2,0 мг афліберсепту. Однак, за даними офтальмоскопії після ін'єкції 2,0 мг афліберсепту спостерігалось ущільнення ЕРМ з посиленням тракційного компоненту на 23 очах (85,2%), що призвело до утворення розриву сітківки на 2 очах (7,4%). В групі пацієнтів, яким вводився 1,0 мг афліберсепту посилення тракційного компоненту спостерігалось на 3 очах (17,6 %), що не призвело до утворення розриву сітківки в жодному випадку.

Доповнено наукові дані про те, що використання афліберсепту перед вітректомією у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію призводить до фібротизації епіретинальних фіброваскулярних мембран з вираженим проліферативним компонентом, що виявляється офтальмоскопічно та за допомогою мікроскопічних досліджень, при чому ступінь фібротизації фіброваскулярної мембрани та облітерація новоутворених судин залежать від дози афліберсепту, що вводився інтравітреально.

За результатами ультраструктурного дослідження нами було встановлено, що афліберсепт на 3 добу після інтравітреального введення незалежно від дози препарату (1 або 2 мг) стимулює білок синтетичні процеси

як в ендотеліоцитах новоутворених судин фіброваскулярних епіретинальних мембран так і в фібробластах, що свідчить про посилення репаративних процесів та процесів утворення колагену. На 5 добу після введення афліберсепту незалежно від дози (1 або 2 мг) в клітинних (ендотеліоцити, фібробласти) та волокнистих (колагенові фібрили) структурах фіброваскулярних епіретинальних мембран переважали явища деструктивних процесів.

Було встановлено, що після інтравітреального введення афліберсепту незалежно від дози препарату (1 або 2 мг) та строків після введення (3 або 5 доба) зменшується кількість фенестр в новоутворених капілярах фіброваскулярних епіретинальних мембран, тоді як повна облітерація новоутворених мікросудин спостерігалась на 5 добу.

У доступній нам літературі існує досвід використання інгібіторів ФРЕС в комбінації з ВЕ для лікування хворих на проліферативну ДР [101, 55, 67]. Зокрема, встановлено, що інтравітреальне введення бевацизумабу призводить до повної облітерації новоутворених судин на протязі 3-7 діб після інтравітреального введення, що дозволяє провести швидшу та ефективнішу ВЕ. Однак у деяких випадках внаслідок ущільнення ЕРМ відбувалося посилення тракційного компоненту, що спричиняло прогресування тракційного відшарування сітківки та навіть утворення розривів сітківки [67]. Іншими авторами була встановлена доцільність інтравітреального введення ранібізумабу перед вітректомією у хворих на проліферативну ДР, але зменшення кількості новоутворених кровоносних судин в ЕРМ відбувалась через 5 днів після введення препарату [69]. Афліберсепт в дозі 2,0 мг (стандартна доза) також застосовується для профілактики геморагічних ускладнень під час вітректомії у хворих на проліферативну ДР [9], але передопераційне інтравітреальне введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на

проліферативну ДР раніше не вивчалось.

Особистий внесок здобувача

Методологічна побудова роботи виконана разом із науковим керівником, д.мед.н. М.М.Уманцем. Особисто автор провів аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми дослідження, що дало можливість розробити план виконання дисертаційної роботи. Проведено аналіз отриманих даних, наукове обґрунтування та інтерпретація результатів, підготовка їх до публікації. Самостійно автор проводив відбір пацієнтів, формував групи дослідження і проаналізував результати дослідження, проводив інтравітреальні введення. Д.мед.н. М.М.Уманцем виконувалась вітректомія. Автор провів статистичну обробку отриманих результатів за консультативної підтримки Драгомирецької О.І.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації було повідомлено, розглянуто і обговорено на: науково-практична конференція з міжнародною участю Філатовські читання (м. Одеса, 2021); ІХ науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України (м.Одеса, 2021); науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2021» (м.Київ, 2021).

Структура та обсяг дисертації

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладання.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 160 сторінках друкованого тексту. Робота містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, основну частину, що складається з викладу матеріалів та методів дослідження, глави власних досліджень, висновків і списку використаних джерел, який включає 176 літературних джерел, в тому числі 163 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 27 рисунками та 9 таблицями, що розташовані по тексту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження, представлені в дисертаційній роботі, проведені в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та були фрагментом науково-дослідної роботи: № 203-А/2019-21 «Значимість змін рівня фактору росту ендотелію судин в скловидному тілі в клінічних проявах проліферативного процесу без антиангіогенної терапії та після інтравітреального введення різних доз афліберсепту (1 мг та 2 мг) для підвищення ефективності лікування хворих на діабетичну ретинопатію», № держ. реєстрації - 0119U101215 (2022-2024 рр), де автор є співвиконавцем.

Практичне значення отриманих результатів

1. Концентрація фактору росту ендотелію судин у склоподібному тілі у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після інтравітреальної ін'єкції афліберсепту статистично значуще знижується незалежно від дози препарату (1 або 2 мг) та строків після введення (3 або 5 днів) практично у 2 рази.

2. Передопераційне введення 1,0 або 2,0 мг афліберсепту однаково ефективно за рахунок зниження концентрації фактору росту ендотелію судин у склоподібному тілі, зниження ризику інтраопераційних геморагічних ускладнень, необхідності використання силіконової ендотампонади та відповідно зменшення тривалості вітректомії на 14 хвилин у порівнянні з вітректомією без антиангіогенної терапії, що дозволило модифікувати поетапний метод хірургічного лікування.

3. При модифікованому поетапному методі хірургічного лікування (з попереднім інтравітреальним введенням 1,0 мг афліберсепту та подальшою вітректомією) спостерігається значуще менша кількість геморагічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, ніж при класичній вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію.

4. Модифікований поетапний метод хірургічного лікування (з попереднім інтравітреальним введенням 1,0 мг афліберсепту та подальшою вітректомією) був більш ефективним при лікуванні пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією для досягнення підвищення гостроти зору, ніж класична вітректомія у строки 2 та 6 місяців після хірургічного лікування.

5. При модифікованому поетапному методі хірургічного лікування (з попереднім інтравітреальним введенням 1,0 мг афліберсепту та подальшою вітректомією) пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією знижується ризик розвитку рубцевої райдужної оболонки в строки 6 місяців після хірургічного втручання на 16% у порівнянні з вітректомією без попередньої антиангіогенної терапії.

6. Модифікація дози афліберсепту дозволяє досягти таких же анатомічних та функціональних результатів, як і при стандартному дозуванні афліберсепту (2 мг).

Впровадження в практику

Результати роботи впроваджено в клінічну практику відділу патології сітківки та скловидного тіла ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», у відділі вивчення біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», у міському центрі мікрохірургії ока ВМКЛ № 3, м. Вінниця, на кафедрі офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОЛІФЕРАТИВНУ ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія, патогенез та клінічна характеристика діабетичної ретинопатії

Зростання числа хворих на ЦД у всьому світі набуло масштабів пандемії: за останні 10 років їх кількість збільшилася більш ніж у 2 рази, і до кінця 2015 року досягла 415 млн. осіб. Згідно з прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, до 2045 року ЦД страждатимуть 642 млн. осіб [12, 56].

За останніми офіційними даними МОЗ, на 2017 рік в Україні налічувалося 1,27 млн. хворих на ЦД. Серед них майже 200 000 хворих потребують щоденного прийому інсуліну. З 2010 року до 2017 р загальна кількість хворих збільшилася на 4%, а показник на 100 тис. населення – на 12% [91].

Частота втрати зору при ЦД у 20 разів вища, ніж у осіб без порушень вуглеводного обміну. Згідно з даними епідеміологічного дослідження WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy), через 20 років від початку захворювання повна втрата зору спостерігається у кожного 30-го хворого на ЦД I типу і кожного 40-го з ЦД II типу [99].

Основною причиною втрати зору у хворих на ЦД є прогресування ДР до проліферативної стадії та ДМН [8]. Протягом 5 років після дебюту ЦД, ДР розвивається рідко, частота її різко зростає між 10 та 15 роками від початку захворювання та знову знижується після 30 років хвороби. При тривалості ЦД I типу понад 20 років частота будь-якої стадії ДР досягає майже 100%, при цьому в 50% випадків розвивається проліферативна ДР, при ЦД II типу частота ДР досягає 80-90%, проліферативна ДР – 20% випадків, відповідно [11].

На сьогоднішній день цікавим є дослідження поширеності ДР залежно

від компенсації вуглеводного обміну. У пацієнтів з глікованим гемоглобіном (HbA1c) більше 7,5%, незалежно від статі та типу ЦД, частота ДР у 1,8-3,5 рази вища, ніж у пацієнтів з HbA1c менше 7% [20]. За даними DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), зниження рівня HbA1c до 7% призводить до зменшення ризику розвитку ДР на 76%, а ризику прогресування ДР - на 53% [119]. Дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показало, що зниження рівня HbA1c у пацієнтів із ЦД всього на 1% було асоційовано зі зниженням прогресування ДР на 17%, частоти крововиливів у склоподібне тіло СТ – на 23% та розвитку сліпоти на одне око – на 16%[71].

ДР відноситься до важких мікросудинних ускладнень ЦД, головною клінічною ознакою якого є гіперглікемія. Гіперглікемія – необхідна умова для розвитку всіх діабетичних ангіопатій. Незалежно від типу ЦД, при прогресуванні хвороби формується однаковий спектр тканинних, органних та судинних порушень [136].

На ранніх етапах розвитку ДР відбувається потовщення базальної мембрани капілярів, що у поєднанні з набряком ендотелію викликає порушення функції та звуження просвіту судин, зниження кровотоку та гіпоксію сітківки, від якої насамперед страждає макулярна зона [1, 19, 133]. Гіалінізація та оклюзія прекапілярних артеріол призводять до втрати перицитів, ендотеліальних клітин та атрофії капілярної мережі, що у свою чергу веде до порушення контролю над ендотеліальною проліферацією та вже на ранніх етапах розвитку ДР створює передумови для неоваскуляризації сітківки [38, 58, 134].

Одним із найважливіших етапів патогенезу ДР є розвиток окисного стресу, вплив якого призводить до нових патологічних каскадів, у тому числі до активації синтезу оксиду азоту, що утворює високотоксичний для перицитів пероксинітрит [2, 156]. Зникнення перицитів вважається ранньою доклінічною ознакою розвитку ДР, порушення їх взаємодії з ендотеліальними клітинами ретинальних судин призводить до витончення та атонії судинної стінки [74, 86, 107].

Відомості про патогенез ДР суттєво розширилися після виявлення у СТ підвищеної концентрації фактора росту ендотелію судин – ФРЕС[80]. Основними провокуючими та найбільш вивченими факторами розвитку проліферативної ДР є ФРЕС та інсуліноподібний фактор росту типу 1 (IGF–1–Insulin-like growth factor), які стимулюють розвиток новоутворених судин у сітківці та райдужній оболонці [34, 88]. Виявлення значення ФРЕС у патогенезі ДР і послужило початком дослідження ангиогенної ланки патогенезу діабетичного ураження сітківки, яке включає взаємодію про- та антиангіогенних факторів росту, прозапальних цитокінів, молекул адгезії, хемокінів та протеаз.

Внаслідок тривалої гіперглікемії активізується фермент – протеїназа С, підвищення якої викликає дисфункцію ретинального ендотелію за рахунок підвищення синтезу ФРЕС, найпотужнішого вазоконстриктора ендотеліну–I, медіатора запалення NF–кВ, рівня активатора інгібітору плазміногену (β I) та F [92].

Вперше у 1990 році клінічні дослідження продемонстрували підвищення концентрації ФРЕС у волозі передньої камери у пацієнтів із проліферативною ДР. Також було встановлено, що у пацієнтів з різними стадіями ДР найвищий рівень ФРЕС виявляється саме у проліферативній стадії [62, 125, 126, 164].

Поява новоутворених судин у відповідь на ішемію сітківки (фактор X) спочатку було встановлено Michaelson I.C. (1948) більш ніж півстоліття тому [112]. ФРЕС є головним медіатором внутрішньоочної неоваскуляризації, рівень якого безпосередньо корелює із тяжкістю проліферативного процесу [111].

Найбільш ранньою клінічною ознакою ДР (непроліферативна стадія) є формування мікроаневризм, внаслідок витончення судинної стінки [46]. До інших клінічних ознак непроліферативної ДР відносяться мікрогеморагії та тверді екsudати (жовтого кольору, що містять ліпіди) і поодинокі ватоподібні вогнища (м'які екsudати), які являють собою локальні фокуси інфарктів у шарі нервових волокон [15, 76, 129].

У міру наростання гіпоксії сітківки розвивається оклюзія капілярів,

з'являються інтравитреальні крововиливи та мікросудинні аномалії [70]. Інтравитреальні мікросудинні аномалії – це артеріовенозні шунти, які при офтальмоскопії виявляються в межах або навколо зон сітківки, що не перфузуються, у вигляді «обрубаних» судин. Поява інтравитреальних мікросудинних аномалій свідчить про прогресування ДР (препроліферативна стадія) та є предвісником процесу неоваскуляризації [35, 39].

Проліферативна ДР характеризується зростанням новоутворених судин у вітреоретинальному просторі, по задній поверхні задньої гіалоїдної мембрани (ЗГМ) (імітуючи проростання у СТ) з подальшою її проліферацією та утворенням фіброгліальних тракцій (ФГТ) [6, 13, 36, 132]. При мінімальній травматизації та тракції з боку ЗГМ/ФГТ відбувається розрив новоутворених судин, внаслідок чого виникають крововиливи в задній відрізок ока (гемофтальм/пре-субретинальні геморагії), а скорочення ФГТ призводить до такого ускладнення, як тракційне відшарування сітківки (ТВС) [44, 97, 154].

1.2. Класифікація діабетичної ретинопатії

На сьогоднішній день не існує єдиної загальноприйнятої класифікації змін очного дна на тлі ЦД, зокрема ДР. Методологічна неоднорідність існуючих класифікацій багато в чому пояснюється різною спрямованістю застосування. Одні класифікації є оптимальними для вибору хірургічної тактики лікування, інші – для лазерних та/або комбінованих втручань.

У 1991 році Всесвітня Організація Охорони Здоров'я схвалила класифікацію ДР, запропоновану Kohner E. і Porta M., в основу якої лягла послідовність структурних змін на очному дні, що визначаються методом прямої офтальмоскопії. Дана класифікація поділяє ДР на три стадії:

- непроліферативна ДР – мікроаневризми, мікрогеморагії, ексудативні осередки, набряк сітківки;

- препроліферативна ДР – венозні аномалії: чіткоподібність, звивистість, наявність петель, подвоєння, велика кількість твердих та «ватних» ексудатів, інтратринальні мікросудинні аномалії, безліч ретинальних геморагій;

- проліферативна ДР – характеризується появою неоваскуляризації диска зорового нерва (ДЗН) та/або інших відділів сітківки, наявністю часткового або тотального крововиливу у СТ, преретинальними геморагіями, поширенням неоваскуляризації по ретинальній поверхні ЗГМ, з її наступною проліферацією та утворенням вітреоретинальних тракцій з наступним розвитком ТВС. Також проліферативна ДР ускладнюється рубезом райдужної оболонки і вторинною глаукомою [132].

Незважаючи на те, що запропонована класифікація ДР є простою та зручною для застосування у повсякденній практиці, вона має низку істотних недоліків. Дана класифікація лише перераховує стадії ДР та її клінічні прояви, не поділяючи їх на підстадії, що суттєво ускладнює вибір адекватної тактики лікування, зокрема хірургічної. В результаті цього пацієнтам з різною за тяжкістю клінічною картиною ставиться той самий діагноз, але проводиться різне лікування.

Під час великого багатоцентрового дослідження Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1991) було опубліковано підсумкову шкалу тяжкості ДР, яка згодом стала відомою як класифікація ETDRS [75]. Відмінною рисою було те, що ETDRS класифікує ДР на 11 комплексних стадій у межах від 10-го рівня (відсутність ретинопатії) до 90-го рівня (очне дно навіть фрагментарно не офтальмоскопується).

Класифікація ETDRS до цього дня широко застосовується у наукових дослідженнях та публікаціях, проте її застосування, зумовлене наявністю специфічного діагностичного обладнання та навченого медичного персоналу [173]. Дана класифікація у повному обсязі відображає всю тяжкість мікросудинних змін, порушень ліпідного обміну, процес неоваскуляризації сітківки та геморагічних ускладнень при ДР. Класифікація ETDRS найкраще

підходить для лазерної хірургії та для лікування ДР на ранніх стадіях захворювання.

У 2007 році Н.В. Пасечніковою та В.О. Науменко була запропонована класифікація ДР, яка доповнює класифікацію Kohner E. і Porta M., а саме ДР розподіляється на стадії, які включають в себе ряд форм.

1. Непроліферативна стадія ДР

- ішемічна форма
- геморагічна форма
- ексудативна форма

2. Препроліферативна стадія ДР

- ішемічна форма
- геморагічна форма
- ексудативна форма

3. Проліферативна стадія ДР

- неоваскулярна форма
- геморагічна форма
- ексудативна форма
- гліальна форма

Ступінь важкості захворювання в цієї класифікації оцінюється за площею ураження сітківки, яка визначається за її квадрантами. Слід відмітити, що у деяких класифікаціях, на основі яких розроблена ця класифікація, непроліферативна стадія ДР важкого ступеня розглядається як препроліферативна стадія ДР, що вносить певний дисонанс в розумінні тактики лікування [24].

Порівняльний аналіз переваг та недоліків найчастіше використовуваних класифікацій ДР за даними літератури показав, що класифікація та клінічні прояви стадій ДР у повному обсязі відображені у класифікації Пасечнікової Н.В., Науменко В.О. Застосування цієї класифікації у повсякденній практиці цілком достатньо щодо адекватного медикаментозного, лазерного та хірургічного лікування.

1.3. Деякі аспекти неоангіогенезу та значення ФРЕС у розвитку ДР у хворих на ЦД

Патогенез формування преретинальної неоваскуляризації полягає у виробленні біохімічних неоваскулярних факторів, представлених простагландинами і факторами росту ендотелію судин. Вважається, що вазопроліферативний фактор починає впливати лише тоді, коли його кількість досягає певної критичної величини. Серед відомих факторів росту ФРЕС є одним з найбільш значущих медіаторів підвищеної проникності ретинальних судин [10, 3, 123], який також сприяє ретинальній та хоріоїдальній неоваскуляризації [10, 3, 123, 49]. У нормі ФРЕС присутній в кон'юнктиві, сітківці та хоріоїдеї [16, 64]. У сітківці людини ФРЕС виявлено в наступних шарах: у стінці судин, в шарі гангліонарних клітин та по ходу їх острівців, в клітинах внутрішнього ядерного шару, у фоторецепторах та зовнішньому плексиформному шарі, в базальній частині пігментного епітелію сітківки. ФРЕС регулює розвиток і зростання нових судин в сітківці. Ангіогенез обов'язково включає міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин. Локальне розширення судин (вазодилатація) у відповідь на підвищення рівня NO призводить до збільшення проникності судинного ендотелію і виходу з судинного русла білків плазми крові. Ангіогенні фактори (ФРЕС-А) дифундують назустріч з вогнища запалення і діють на ендотелій, призводячи до відокремлення так званих кінцевих клітин (від англ. Tip cells). Ці клітини секретують протеолітичні ферменти, що руйнують навколишній матрикс. Вони також секретують ангіопоеїн-2, який пригнічує рецептор Tie2, що призводить до ослаблення міжклітинних контактів [63, 66, 85]. В результаті кінцеві клітини направлено мігрують в зону запалення. За ними слідує ендотеліальні клітини, які створюють стовбур утворення капіляра. Вони активно проліферують і утримують міжклітинні контакти, забезпечуючи формування трубкообразного відгалуження [85, 103]. Матриксні протеїнази і активатори плазміногену грають важливу роль в деградації позаклітинного матриксу, звільнення пов'язаних з ним цитокінів й активації міграції клітин. Зокрема,

урокиназа бере участь в активації локального протеолізу. Взаємодіючи з рецептором на поверхні ендотеліальних клітин, урокиназа стимулює їх міграцію та появу капілярноподібних структур. Зв'язування урокинази з рецептором призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних систем незалежно від протеолітичної активності урокинази [5]. Аналогічним чином урокиназа стимулює міграцію гладком'язових клітин, які утворюють внутрішній шар стінки майбутньої судини [5]. Разом з перицитами ці клітини забезпечують стабілізацію і дозрівання судини. У регуляції активності цих клітин важливу роль відіграють тромбоцитарний (PDGF-BB) і трансформуючий (TGF β) фактори росту [149]. Нарешті, за участю тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ (TIMP) і інгібіторів активації плазміногену (PAI) ендотеліальні клітини формують базальну мембрану та утворюються судини. Васкулогенез, на відміну від ангиогенезу, являє собою процес формування кровоносних судин з прогеніторних ендотеліальних клітин; він вносить істотний внесок у формування нових судин та тісно пов'язаний з ангиогенезом [149]. Джерелом ендотеліальних клітин-попередників вважається кістковий мозок, з якого вони приєднуються до кровотоку під впливом факторів росту та цитокінів, що утворюються в зоні ішемії і запалення [153, 155]. Спрямована міграція циркулюючих ендотеліальних попередників є важливим етапом у формуванні нових судин в зоні пошкодження [153, 155]. Таким чином, при неоваскуляризації новоутворені судини беруть початок від вже існуючих судин та продовжують свій зріст до місця ішемії. При ретинальній неоваскуляризації новоутворені судини спочатку розростаються в шарах сітківки, але потім вони починають проростати в склоподібне тіло. В результаті зменшення числа перицитів – клітин, що оточують ендотелій ретинальної судинної системи і забезпечують підтримку її структури і функціонування, збільшується ламкість судин і судинної системи, що в свою чергу призводить до утворення крововиливів [153], викликаючи дегенерацію склоподібного тіла, фіброзування, формування тракцій і, як результат, відшарування сітківки. Таким чином, найчастіше новостворені судини є причиною гемофтальма, а в подальшому – тракційного відшарування сітківки [18].

Підвищений синтез ФРЕС – результат внутрішньоцитоплазматичного набряку і гіпоксії гліальних клітин Мюллера, він сприяє виборчому зменшенню вмісту специфічних білків окклюдіна, кадгерінов-5 і ZO-1. Ці протеїни служать молекулярним субстратом щільних міжендотеліальних з'єднань і відповідають за регуляцію проникності гематоретинального бар'єру. Доведено, що інші фактори проникності судин діють опосередковано, через ФРЕС [2, 151, 144]. Ключовим фактором ангиогенезу в нормі та при патології прийнято вважати саме ФРЕС [79]. У нормі цей ростовий фактор підтримує життєздатність сітківки, має пряму антиапоптотичну дію на фоторецептори, клітини Мюллера та гангліонарні клітини сітківки. Він секретується ендотеліальними клітинами судин, астроцитами, клітинами пігментного епітелію сітківки і гангліозними клітинами і надає свої фізіологічні ефекти шляхом зміни проникності судин, ангиогенезу, проліферації і міграції ендотеліальних клітин [79, 174, 85, 16]. Сімейство ФРЕС у людини включає фактори ФРЕС-А, -В, -С, -D, а також плацентарний фактор росту (PlGF). В даний час найбільш вивчений ФРЕС-А. У хворих на ЦД з різною виразністю ангиопатій зафіксовано підвищення рівня ФРЕС-А в плазмі крові та в сечі [4, 103,18]. Термін «фактор росту ендотелія судин» був вперше використаний в 1982 році при вивченні специфічної активності ендотелію сітківки телят [145]. Найбільше фізіологічне значення для регуляції проліферації і формування ендотеліальних клітин в процесі ангиогенезу у людини має ФРЕС-А, який є гомодімерним глікопротеїном, що складається з двох субодиниць з молекулярною масою по 23 кДа [147]. Синтез ФРЕС-А активується в умовах гіпоксії як за рахунок посилення транскрипції гена, так і шляхом збільшення в 3-8 разів періоду напіврозпаду мРНК цього ростового фактора [61,105]. У нормі базова експресія мРНК ФРЕС-А була виявлена практично у всіх тканинах ока, з максимальною активністю в циліарному тілі, кон'юнктиві, сітківці, пігментному епітелії, хоріоїдеї і кришталику [145]. У сітківці синтез цього цитокіну здійснюють перицити, ендотелій судин, мюллеровські та гангліозні клітини [54, 50]. Рецептори до ФРЕС-А були виявлені на ендотелії та перицитах ретинальних і хоріоїдальних судин, гліальних клітинах сітківки, пігментному епітелії, на

клітинах ендотелію рогівки [80]. До теперішнього часу накопичено чималу кількість експериментальних даних, що підтверджують проангіогенні властивості ФРЕС-А і його вплив на проникність стінки судин сітківки. У культурі клітин ендотелію ФРЕС-А проявляв властивості мітогену, стимулюючи їх міграцію і утворення структур, подібних судинам, так званий «ангіогенез *in vitro*» [23,145]. Завдяки цим властивостям він здатний відігравати значну роль в патогенезі ДР. Участь ФРЕС-А в ураженні сітківки при ЦД було продемонстровано на експериментальних моделях ДР у тварин [87, 118]. Інтравітреальне введення рекомбінантного ФРЕС-А викликало різноманітні судинні зміни, що включали окклюзію капілярів, гіперплазію ендотелію судин, підвищення проникності ретинальних судин, появу набряку сітківки, крововиливів, чоткоподібних вен, мікроаневризм, неоваскуляризації сітківки і райдужки з розвитком неоваскулярної глаукоми та ТВС у здорових приматів [90, 170] і кроликів [171]. Розвиток преретинальної неоваскуляризації залежав від дози введеного ФРЕС-А [158]. Такі зміни є характерними для різних стадій розвитку ДР. Серія клінічних досліджень ролі ФРЕС-А при проліферативній ДР почалася в середині 1990-х років. Було виявлено значне підвищення рівня ФРЕС-А в пробах СТ і рідкої вологи у пацієнтів з проліферативною ДР в порівнянні з показниками пацієнтів без ДР або з непроліферативною або препроліферативною стадіями захворювання [53,51]. Подальші дослідження продемонстрували збільшення внутрішньоочної концентрації ФРЕС-А при непроліферативній ДР, а також при відсутності клінічних ознак ураження очей у хворих на ЦД в порівнянні з показниками пацієнтів без ЦД [57, 142]. Підвищення вмісту ФРЕС-А у волозі передньої камери та СТ виявлялися у пацієнтів з різними стадіями ДР. Більш високі рівні зростання у СТ визначалися у випадках макулярного набряку [84, 122]. Максимальна концентрація ФРЕС-А відзначалася у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою [159]. Показано, що вміст фактора росту у внутрішньоочних середовищах відображає тяжкість проліферативного процесу в оці і не корелює з його концентрацією в плазмі крові [122, 124]. Згідно з дослідженням Shinoda K. і співавторів, концентрація ФРЕС-А у волозі передньої

камери пацієнтів з проліферативною ДР не залежала від типу ЦД, тривалості захворювання, способу контролю глікемії, рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), наявності артеріальної гіпертензії або нефропатії [150]. Ряд дослідників запропонував використовувати внутріочні показники ФРЕС-А в якості критеріїв прогнозування оперативного втручання. На думку Wang J. і співавторів, значення змісту ФРЕС-А в СТ може бути використано для прогнозу результату вітректомії (ВЕ) у хворих з важкими формами проліферативної ДР [165]. Ці дані в подальшому підтвердив кореляційний аналіз, який виявив сильні взаємозв'язки між рівнем ФРЕС-А, балансом проангіогенних / антиангіогенних факторів в вітреальній порожнині хворих з проліферативною ДР і наслідками інтравітреальних втручань [48, 83, 175]. Таким чином, експериментальними і клінічними дослідженнями доведено, що ФРЕС-А відіграє важливу роль в патогенезі ДР. Подальше вивчення продукції фактора росту ендотелію судин при різних клінічних особливостях захворювання дозволить більш глибоко зрозуміти механізми розвитку важких ускладнень ЦД і оптимізувати тактику ведення пацієнтів.

1.4. Значення інгібіторів ФРЕС у лікуванні проліферативної ДР

З'ясування провідної ролі ФРЕС в розвитку ретинальної неоваскуляризації стало обґрунтуванням спроб застосування анти-ФРЕС препаратів в лікуванні ДР [99]. В даний час розроблений ряд анти-ФРЕС препаратів, які використовуються для інтравітреального введення, в результаті застосування яких знижується ступінь неоваскуляризації і проникності вже наявних судин, ступінь лейкостазу і опосередкованої клітинної гіперфільтрації.

Сучасний розвиток анти-ФРЕС терапії йде в бік синтезу препаратів, що дозволяють пригнічувати все більше число факторів ангіогенезу. Першим анти-ФРЕС препаратом був пегаптаніб, пегілірований олигонуклеотид, специфічний до ФРЕС165. З огляду на низьку ефективність в більшості країн він так і не був зареєстрований. Пізніше з'явився бевацизумаб (моноклональне гуманізоване

мишине антитіло), не зареєстрований для застосування в офтальмології і ранібізумаб (фрагмент вищевказаного антитіла). Обидва препарати пов'язують всі ізоформи ФРЕС-А [4, 7, 9, 17]. Афліберсепт («пастка ФРЕС») є рекомбінантним людським гібридним білком, який складається з фрагментів позаклітинних доменів людських рецепторів ФРЕС - 1 (ФРЕС-R1) і 2 (ФРЕС-R2), з'єднаних Fc-фрагментом людського імуноглобуліну G (IgG1). Афліберсепт, на відміну від інших анти-ФРЕС препаратів, пов'язує не тільки всі ізоформи ФРЕС-А, а й плацентарний фактор росту, і ФРЕС-В [4, 7, 17, 127, 140].

Інтравітреальні ін'єкції анти- ФРЕС препаратів стали терапією першої лінії для лікування ДМН, відсунувши на другий план лазеркоагуляцію сітківки та терапію стероїдами [17, 45, 146, 108].

Першим прямим порівняльним дослідженням ефективності і безпеки афліберсепту, ранібізумабу і бевацизумабу, метою якого була оцінка ефективності інтравітреальних ін'єкцій анти-ФРЕС препаратів в лікуванні ДМН, є протокол Т [168, 169].

Попередні дослідження демонструють ефективність та безпеку інтравітреального введення половинної дози ранібізумабу (0,3 мг) для лікування пацієнтів з ДМН [78].

Багато авторів демонструють переваги лікування проліферативної ДР за допомогою анти-ФРЕС препаратів в якості монотерапії, або в комбінації з ПРЛК [172, 125].

1.5. Хірургічне лікування хворих на проліферативну ДР, та можливі шляхи попередження геморагічних ускладнень

Незважаючи на існуючі методи лікування проліферативної ДР, в 30% випадків захворювання прогресує, розвиваються вітреальні крововиливи, формуються ЕРМ, ТВС, що є показанням для проведення ВЕ. Ефективність ВЕ становить 73-89% за даними різних авторів і залежить від своєчасного виявлення змін на очному дні, що вимагають оперативного втручання, компенсації

загального стану хворого. Інтра- і післяопераційні внутрішньоочні крововиливи є найчастішим ускладненням ВЕ при проліферативній ДР і складають близько 75%. Розвиток сучасної техніки і обладнання, включаючи ендодіатермію і ендолазеркоагуляцію знизили частоту цих ускладнень на 25% [104]. Транзиторні післяопераційні гемофтальми супроводжуються значним зниженням гостроти зору, утрудненням огляду очного дна в післяопераційному періоді і втратою контролю за станом сітківки.

Запобігання інтра- і післяопераційних крововиливів в порожнину склоподібного тіла при проліферативній ДР є одним із актуальних питань сучасної вітреоретинальної хірургії. Так, De Bustoros et al. вивчали гемостатичний ефект амінокапронової кислоти введеної інтравітреально під час ВЕ, і прийшли до висновку, що вона значно зменшує частоту транзиторних гемофтальмів, однак ефект її дії нетривалий і триває близько 2-х тижнів. Laatikainen та Ramezani [135] оцінювали ефект транексамової кислоти (інгібітор фібринолізу) для запобігання транзиторних гемофтальмів [104]. Автори повідомляють про відсутність статистично значущого гемостатичного ефекту транексамової кислоти.

На сьогодні є певний досвід застосування анти-ФРЕС препаратів у вітреоретинальній хірургії хворих на проліферативну ДР. Окрім того існує досвід використання анти-ФРЕС препаратів в комбінації з ВЕ для лікування хворих на проліферативну ДР [101, 55, 67]. Зокрема, встановлено, що інтравітреальне введення бевацизумабу призводить до повної облітерації новоутворених судин протягом 3-7 діб після інтравітреального введення, що дозволяє провести швидшу та ефективнішу ВЕ. Однак, за даними Castillo Velazquez J. у деяких випадках, внаслідок ущільнення ЕРМ відбувається посилення тракційного компоненту, що спричиняє прогресування ТВС та навіть утворення розривів сітківки [67]. За даними Zhao L.Q., такі ускладнення частіше виникали через 10–14 діб після ін'єкції [176]. Крім того, бевацизумаб застосовували «offlabel», і тому в даний час він не використовується у багатьох країнах, включаючи Україну.

Іншим препаратом, розробленим для інтравітреального введення, є ранібізумаб. Різні дослідники показали, що інтравітреальне введення ранібізумабу

перед ВЕ у хворих на проліферативну ДР також може бути ефективним. Облітерація новоутворених судин ЕРМ після інтравітреального введення ранібізумабу в дозі 0,5 мг відбувається через тиждень, що дещо пізніше, ніж після інтравітреального введення бевацизумабу [72].

Іншими авторами була встановлена доцільність інтравітреального введення ранібізумабу за 5 днів до ВЕ у хворих на проліферативну ДР [69].

Couzinet A. et al. провели ретроспективне дослідження на 6 очах пацієнтів з тяжкою стадією проліферативної ДР. ВЕ виконувалася в середньому через 2 тижні після інтравітреального введення бевацизумабу в дозуванні 0,1 мл (2,5 мг). Середній період спостереження склав близько року. З ускладнень слід відзначити ятрогенний розрив сітківки в одному випадку. Інтраопераційні геморагічні ускладнення у всіх випадках були незначними. Рецидивів гемофтальмів не спостерігалось за весь період спостереження. Автори вважають інтравітреальне введення бевацизумабу за 2 тижні до оперативного втручання ефективним методом лікування тяжких форм проліферативної ДР [73].

Рокроу К. et al. вводили бевацизумаб інтравітреально в середньому за 12 діб до ВЕ пацієнтам з проліферативною ДР і ТВС. Післяопераційні ускладнення (глаукома, регматогенне відшарування сітківки) були подібними в обох групах, однак операційний час в досліджуваній групі був коротший, ніж у контрольній, а гострота зору (ГЗ) після лікування вище [130].

Li-Quan Zhao et al. провели мета аналіз результатів хірургічного лікування проліферативної ДР і повідомляють о 6 рандомізованих контрольованих і одному порівняльному дослідженні. Частота інтраопераційних геморагічних ускладнень та рецидивів крововиливів, в групі з попередніми інтравітреальним введенням бевацизумабу була значно менше, а кінцева гострота зору (ГЗ) вище [176].

Ahmadieh et al. оцінювали гемостатичний ефект інтравітреальних ін'єкцій бевацизумабу перед ВЕ, і прийшли до висновку, що це може знизити частоту післяопераційних гемофтальмів [52].

Cheema із соавторами провели дослідження на 58 пацієнтах з ДР. Пацієнти були розподілені на дві групи: контрольна група (33 ока) і досліджувана група (25

очей). Всім пацієнтам проводилася транскліарна ВЕ. У досліджуваній групі перед ВЕ пацієнтам інтравітреально вводився бевацизумаб в дозі 1.25 мг. Транзиторний гемофтальм спостерігався у 14 пацієнтів з контрольної групи та в одного пацієнта з досліджуваної групи. Таким чином, автори показали, що інтравітреальна ін'єкція бевацизумабу перед ВЕ є ефективним методом профілактики транзиторних гемофтальмів в післяопераційному періоді [68].

F. Mohammad-Sadegh et al. повідомляють про передопераційне введення бевацизумабу у пацієнтів з ДР. 35 пацієнтів були розподілені на дві групи: 18 пацієнтам за тиждень до ВЕ інтравітреально вводився бевацизумаб (1,25 мг), 17 пацієнтів увійшли в контрольну групу. Оцінювали час кровотечі в ході ВЕ, частоту використання ендодіатермії і кількість ятрогенних розривів сітківки. Кінцевий анатомічний і функціональний результат в обох групах був подібний. На підставі отриманих даних автори прийшли до висновку, що інтравітреальне введення бевацизумабу перед ВЕ не дає достатнього ефекту [77].

Нероєв В.В зі співавторами повідомляють, що після проведення ВЕ у хворих контрольної групи інтра- і післяопераційні ускладнення, пов'язані з крововиливами в порожнину склоподібного тіла і сітківку в процесі диссекції проліферативної тканини з новоутвореними судинами виникли в 6 з 7 випадків. У 5 хворих через 4 - 6 місяців діагностовано ТВС. У 2 хворих операція проводилася в два етапи: на 1-му етапі проводилася ендотампонада перфторорганічними сполуками (ПФОС), на 2-му етапі – ендотампонада силіконовим маслом 5700сСт. У досліджуваній групі (8 хворих) на першому етапі проводилась ін'єкція 0,5 мг (0,05 мл) ранібізумаба. Протягом наступних 5 - 7 днів спостерігалось поступове запусіння новоутворених судин як на райдужці, так і в складі проліферативної тканини на очному дні. У разі наявного гемофтальма відзначалася резорбція крові і з'являлася можливість часткової офтальмоскопії очного дна. Другим етапом через тиждень, проводилася ВЕ з фрагментацією і пілінгом епіретінальних мембран. У всіх випадках інтра- і післяопераційні ускладнення у вигляді крововиливів в порожнину склоподібного тіла і сітківку не спостерігалось. У 5 хворих було досягнуто анатомічне прилягання сітківки. Зорові функції в

післяопераційному періоді залежали від стану сітківки та зорового нерва, і підвищилися у всіх випадках: від вихідної правильної світотривки до 0,1 - 0,4. Таким чином на думку авторів інтравітреальне введення ранібізумабу за 5 - 7 днів до трансцілярної ВЕ є ефективним в плані профілактики рецидивуючих крововиливів, а також можливостей максимального видалення фіброваскулярної тканини, сприяючи значному зменшенню ризику виникнення інтра- і післяопераційних ускладнень [21].

Афліберсепт в дозі 2,0 мг (стандартна доза) також застосовується для профілактики геморагічних ускладнень перед ВЕ у хворих на проліферативну ДР [160].

Власна гіпотеза

Застосування анти-ФРЕС препаратів у передопераційному періоді у хворих на проліферативну ДР є ефективним методом профілактики інтра- і післяопераційних геморагічних ускладнень. Однак у деяких випадках, це супроводжується ущільненням ЕРМ, та, як наслідок, посиленням тракційного компоненту, що спричиняє прогресування ТВС та навіть утворення розривів сітківки. На сьогоднішній день відомо, що зменшення дози інгібіторів ангіогенезу при інтравітреальному введенні практично вдвічі дозволяє зберегти клінічний ефект. Існують дослідження, в яких була встановлена ефективність та безпека інтравітреального введення половинної дози ранібізумабу (0,3 мг) для лікування пацієнтів з діабетичним набряком макули [78] Спираючись на ці дані ми припустили, що модифікація поетапного методу хірургічного лікування, яка полягає в використанні меншої дози афліберсепту (1,0 мг) перед ВЕ у хворих на проліферативну ДР дозволить досягти облітерації новоутворених судин ЕРМ, зменшити інтра- та післяопераційні геморагічні ускладнення та при цьому знизити ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з посиленням тракційного компоненту ЕРМ та утворенням розриву сітківки.

Резюме.

Однією з найактуальніших проблем сучасної охорони здоров'я є боротьба з хронічними ускладненнями ЦД. Проліферативна ДР характеризується зростанням новоутворених судин з подальшою проліферацією та утворенням фіброгліальної тканини (ФГТ) [37]. Отримані за останній час дані про участь фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) у порушенні гематоретинального бар'єру дозволили запропонувати застосування інгібіторів ангиогенезу, в тому числі, як ефективний спосіб лікування макулярного набряку та інтраокулярної неоваскуляризації [80, 6, 42, 82, 139]. Інтраопераційні геморагічні ускладнення є основним фактором, що призводить до найчастіших ускладнень – масивних крововиливів та відшарування сітківки. Таким чином, існує необхідність проведення у передопераційному періоді цілеспрямованих профілактичних заходів для попередження розвитку інтра- та післяопераційних геморагічних ускладнень. На сучасному етапі найбільш перспективним є використання анти-ФРЕС препаратів перед вітректомією (ВЕ) у хворих на проліферативну ДР. В останні роки з'явилася ціла низка публікацій як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, в яких наводяться дані про інтравітреальне введення анти-ФРЕС препаратів в різні терміни до ВЕ при проліферативній ДР, що показало себе ефективним у плані облітерації новоутворених судин, що сприяє значному зменшенню ризику виникнення інтра- та післяопераційних геморагічних ускладнень [6, 14, 43,47, 114,137, 141, 152, 163]. За результатами наших попередніх досліджень була встановлена можливість застосування афліберсепту в стандартній дозі 2,0 мг для профілактики геморагічних ускладнень під час ВЕ у хворих на проліферативну ДР [160]. Ми припустили, що модифікація поетапного методу хірургічного лікування хворих на проліферативну ДР за рахунок зменшення дози афліберсепту до 1,0 мг дозволить досягти облітерації новоутворених судин ЕРМ, зменшити інтра- та післяопераційні геморагічні ускладнення та при цьому знизити ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з посиленням тракційного компоненту ЕРМ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Наше проспективне інтервенційне дослідження було проведено на 89 очах 79 пацієнтів з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР. Включення пацієнтів в дослідження за клінічними проявами проліферативної ДР було проведено за класифікацією Пасечнікової Н.В., Науменко В.О. [24]. З них 28 (35,4%) чоловіків, та 51 (64,6%) жінка. Вік пацієнтів від 19 до 81 року. ЦД 1 типу страждало 30 (38%) хворих, ЦД 2 типу – 49 (62%) хворих. 13 (26,5%) хворих страждаючих ЦД 2 типу знаходились на інсулінотерапії. Стаж ЦД менш ніж 10 років був у 15 (19%) хворих, у 64 (81%) хворих тривалість захворювання ЦД складала від 10 до 20 років. ГЗ до початку лікування складала від 0,01 до 0,25.

Усім пацієнтам було проведено обстеження соматичного статусу ендокринологом, терапевтом, стоматологом. В ході дослідження виконувався збір анамнезу з метою виявлення схильності до алергічних реакцій та наявності супутньої патології.

Критеріями виключення із дослідження на всіх етапах були ВЕ та введення анти-ФРЕС препаратів в анамнезі, наявність увеїту або внутрішньоочного запалення, наявність рубеозу райдужки або підвищення внутрішньоочного тиску, тотальний гемофтальм, наявність окклюзії центральної вени сітківки або її гілок, окклюзія центральної артерії сітківки.

Вітректомія без попередньої антиангіогенної терапії виконувалась 41 пацієнту (45 очей), попередню інтравітреальну ін'єкцію афліберсепта (1,0 чи 2,0 мг) з послідууючою вітректомією виконували 38 хворим (44 ока).

На першому етапі проводилось дослідження рівню загального ФРЕС у 41 пацієнта (45 очей) з проліферативною ДР без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого (тип, стаж ЦД, ступінь артеріальної

гіпертензії (АГ) та особливостей офтальмологічного статусу. Проліферативний процес характеризувався розвитком фіброваскулярних ЕРМ у всіх хворих, без відшарування сітківки (2 ока), з ТВС, яке загрожувало макулі (14 очей) та із залученням макули (22 ока), тракційно-регіматогенним відшаруванням сітківки (ТРВС) (7 очей). На 37 очах відмічався розвиток вітреального крововиливу (ретрогіалоїдний крововилив спостерігався на 3 очах, частковий гемофтальм на 34 очах). ЦД 1 типу був у 9 пацієнтів (11 очей), 2 типу у 32 пацієнтів (34 ока). Стаж ЦД у всіх пацієнтів був від 2 до 20 років. Артеріальною гіпертензією (АГ) страждали всі пацієнти (1 ступінь АГ – 11 пацієнтів (11 очей), 2 ступінь АГ – 24 пацієнта (28 очей), 3 ступінь АГ – 6 пацієнтів (6 очей). Ми використовували класифікацію АГ в залежності від рівня артеріального тиску (ВООЗ 2007 р.). У всіх пацієнтів ЦД був в стадії субкомпенсації (глюкоза крові від 7,0 до 14 ммоль/л).

При офтальмоскопії фіброваскулярні мембрани відрізнялися ступенем активності проліферативного процесу, а саме на 30 очах в структурі мембрани виявлялись новоутворені судини різного калібру, переважно дрібні з рясною неоваскуляризацією по її краю. Такий тип ми віднесли до фіброваскулярних мембран з вираженим проліферативним компонентом. На 14 очах епіретинальна мембрана була представлена фіброзною тканиною з наявністю меншої кількості новоутворених судин, рясна неоваскуляризація по краю ЕРМ була відсутня – помірний проліферативний компонент.

В подальшому ми визначали рівень ФРЕС у скловидному тілі, та особливості і ефективність ВЕ у хворих на проліферативну ДР з наявністю ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом без попередньої антиангіогенної терапії та після інтравітреального введення різних доз афліберсепту (1 або 2 мг).

При виконанні цього фрагменту досліджень під нашим спостереженням знаходилося 75 пацієнтів (75 очей). Чоловіків 27 (36%), жінок 48 (64%). ЦД 1 типу страждав 31 хворий, ЦД 2 типу 44 пацієнти. З 44 пацієнтів які страждали на ЦД 2 типу 14 осіб мали потребу в прийомі інсуліну. Стаж ЦД до 10 років був у 11 хворих, від 10 до 20 років – у 64 хворих. На всіх 75 очах спостерігалася

фіброваскулярна ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом. На 31 оці в анамнезі проводилася ПРЛК, на 44 очах ПРЛК в анамнезі не проводилася. На 41 оці спостерігалася початкова ускладнена катаракта, 34 очі були артіфакічними. При цьому ТВС, яке загрожувало макулі, відмічалось на 26 очах, на 23 очах спостерігалось ТВС із залученням макулярної ділянки, ТРВС відмічалось на 6 очах. На 20 очах відшарування сітківки не спостерігалось. Пацієнтів було розподілено на 3 групи. 1 група контролю (31 око), цим пацієнтам проводилась лише вітректомія (ВЕ), 2 група (17 очей) – перед ВЕ пацієнтам проводилась інтравітреальна ін'єкція 1,0 мг афліберсепту (на 8 очах за 3 доби до ВЕ, на 9 очах за 5 діб до ВЕ), 3 група (27 очей) – перед ВЕ проводилась інтравітреальна ін'єкція 2,0 мг афліберсепту (на 13 очах за 3 доби до ВЕ, на 14 очах за 5 діб до ВЕ). Також на данному етапі дослідження ми оцінювали інтенсивність інтраопераційної кровотечі з новоутворених судин ЕРМ. Для оцінки інтенсивності кровотечі ми виділили 3 ступеня – незначна, помірна та виражена. Незначна інтраопераційна кровотеча з новоутворених судин ЕРМ купувалася шляхом короткочасного підвищення тиску інфузійної рідини до 60 мм рт.ст., без застосування додаткових гемостатичних методів. При помірній інтраопераційній кровотечі ми комбінували ендодіатермію та підвищення інфузійного тиску, у випадках з вираженою інтраопераційною кровотечею, у зв'язку з неефективністю ендодіатермії, ми застосовували тимчасову тампонаду вітреальної порожнини перфтордекаліном (ПФД) на 5-7 діб.

На данному етапі дослідження ми також оцінювали офтальмоскопічні особливості фіброваскулярних мембран (облітерація новоутворених судин, посилення тракційного компоненту), утворення ятрогенних розривів сітківки при видаленні ЕРМ під час вітректомії, вид ендотампонади вітреальної порожнини та тривалість ВЕ.

Для вивчення морфологічних особливостей ЕРМ в залежності від введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну ДР ми дослідили 15 зразків ЕРМ – 3 у групі контролю, та по 6 в групах з введенням афліберсепту (1,0 мг та 2,0 мг).

Для визначення особливостей ультраструктури епіретинальних мембран у хворих на проліферативну ДР після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту було досліджено 5 хворих (5 очей) віком від 31 до 58 років. Фрагменти ЕРМ з новоутвореними судинами вилучені під час оперативного втручання від 5 пацієнтів: 1 – фрагмент нативної ЕРМ; 2 – фрагмент ЕРМ після інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг афліберсепту, забір фрагменту проходив на 3 добу після ін'єкції; 3 – фрагмент ЕРМ після інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг афліберсепту, забір фрагменту проходив на 5 добу після ін'єкції; 4 – фрагмент ЕРМ після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту, забір фрагменту здійснювався на 3 добу після ін'єкції; 5 – фрагмент ЕРМ після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту, забір фрагменту ЕРМ відбувався на 5 добу після ін'єкції.

Критеріями ефективності проведеного хірургічного лікування ми вважали підвищення гостроти зору через 2 та 6 місяців після ВЕ, наявність геморагічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, через 2 та 6 місяців після ВЕ, розвиток рубезу райдужної оболонки через 2 та 6 місяців після ВЕ, повторні ВЕ протягом 6 місяців.

Робота проводилася на базі відділу патології сітківки та скловидного тіла ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України». Проведення дослідження було ухвалено біотичним комітетом ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Морфологічні та ультраструктурні особливості ЕРМ вивчались на базі лабораторії патологоанатомічних та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Всі досліджувані підписували інформовану згоду перед проведенням лікування. Дослідження було проведене відповідно з Гельсинською декларацією.

2.2. Методи дослідження

При виконанні клінічного фрагменту досліджень після з'ясування скарг та

збору анамнезу всім хворим проводили наступні обстеження: візометрія, рефрактометрія, тонометрія, статична комп'ютерна периметрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, фоторегістрація очного дна. Для додаткової оцінки стану склоподібного тіла, сітківки і судинної оболонки, в тому числі для виключення новоутворень в оболонках очного яблука, у всіх пацієнтів проводилось В-сканування.

Для визначення гостроти зору використовувалася таблиця В. Є. Шевальова.

Кераторефрактометрія проводилася з використанням автоматичного кераторефрактометра Humphrey HARK599 (США), автокератометра Humphrey 420 (США);

Для вимірювання внутрішньоочного тиску використовувалися пневмотонометрія і тонометрія за Маклаковим

Поля зору досліджувалися на дводуговому периметрі і на комп'ютерному автоматичному аналізаторі полів зору Humphrey 610 (США).

Біомікроскопія виконувалася на щілинній лампі Alcon SL 30M (Швейцарія). Біомікроскопія ока є детальним оглядом структур органу зору безконтактним способом. Дослідження проводиться за допомогою щілинної лампи, яка дає спрямований пучок світла і дозволяє в збільшеному вимірі розглядати анатомічні особливості будови ока. Біомікроскопія проводиться в затемненому приміщенні, обстежуваний сідає на стілець і ставить підборіддя на спеціальну підставку, а лоб максимально щільно притискається до опори. Це дозволяє зберегти йому повну нерухомість під час процедури. Лікар направляє промінь світла в око, регулює його кут і інтенсивність. Після цього починається дослідження очного яблука, використовуючи різні види променів: дифузний, темне поле (непряме освітлення), пряме фокальне світло і ковзний промінь. При обстеженні особливо добре видно передню і задню камеру ока, оптичні зрізи кришталика, передній відділ скловидного тіла вітреальної порожнини.

Для офтальмоскопії на щілинній лампі використовувалися безконтактні лінзи Standard 90 D (0,75x, 94 °), UltraView SP 132 D (0,45x, 99 °) і універсальна лінза Гольдмана OG 3 M з трьома дзеркалами з кутом нахилу 59, 67 і 73 ° і

широкою огляду очного дна і передньої камери в 120 ° (фірма Ocular Instruments, США).

Для непрямой бінокулярної офтальмоскопії застосовувався непрямий налобний бінокулярний офтальмоскоп Heine Omega 500 (Німеччина) або Keeler (Великобританія) а також використовувався набір лінз: 20 D (збільшення зображення 2,97х, поле зору 50 °) і 28 D (2,13х, 58 °);

Кольорове фотографування заднього відділу ока перед інтравітреальною ін'єкцією афліберсепту та перед вітректомією для вивчення офтальмоскопічних та морфологічних особливостей епіретинальних мембран в залежності від введення різних доз афліберсепта проводилося за допомогою камери «Canon 5D» (Японія), адаптованої до щілинної лампи. Перед проведенням фотографування зіницю пацієнтів розширювали мідріатиком короткої дії (1% розчин циклопентолату). Фотографування проводилося в звичайному кольоровому режимі. Отримані зображення зберігалися в пам'яті комп'ютера. Посилення тракційного компоненту, яке характеризувалось ущільненням ЕРМ та прогресуванням ТВС після інтравітреальної ін'єкції афліберсепту, визначалось за даними офтальмоскопії та кольорового фото на 3 або 5 добу відповідно.

Методика інтравітреальної ін'єкції афліберсепту

Інтравітреальна ін'єкція препарату афліберсепту проводилась за стандартною методикою в дозі 1,0 чи 2,0 мг, одноразово, з використанням хірургічного інструментарію. Після дворазової обробки операційного поля 10% розчином бетадіну та інстиляційної анестезії 0,5% розчином проксиметакоїну, встановлювався блефаростат з метою фіксації повік. При повороті очного яблука з візуалізацією найбільш зручної ділянки для проведення маніпуляції кон'юнктива передбачаємої точки ін'єкції фіксувалась за допомогою кон'юнктивального хірургічного пінцету для іммобілізації очного яблука. За допомогою хірургічного циркулю проводилась відмітка точки ін'єкції у нижньо-зовнішньому секторі очного яблука у 3-4 мм від лімбу. Потім інтравітреально вводився препарат афліберсепт голкою 29 G у відповідній дозі (1 або 2 мг). Після екстракції голки з вітреальної порожнини ділянка кон'юнктиви змикалася за допомогою

анатомічного мікропінцету. Проводились інстиляції антибактеріального препарату та глюкокортикоїду. Пацієнтам, отримавшим інтравітреальну ін'єкцію афліберсепта, була рекомендована антибактеріальна (тобраміцин) та протизапальна (непафенак) терапія в умовах стаціонару.

Методика вітректомії

Стандартна трьохпортова 25G ВЕ всім пацієнтам виконувалась на хірургічному комбайні Constellation фірми Alcon під контролем операційного мікроскопу OMS 800 OFFISS фірми Topcon. Всі операції виконувались одним хірургом, за стандартною методикою. Після обробки операційного поля розчином антисептику та епібульбарної анестезії 0,5% розчином проксіметакоїну встановлювався блефаростат. Проводникова анестезія виконувалась шляхом введення у субтенозовий простір 4,0 мл 2% розчину лідокаїну. Вітректомія 25G виконувалась стандартним трьохпортовим доступом. Порти встановлювались двухступеневим методом (під кутом 30⁰ та 90⁰ до поверхні склери). Під контролем ширококутної системи ВІОМ виконувалась ВЕ центральних та периферичних відділов СТ з виділенням та висіченням ЗГМ на 360⁰, методом сегментації та деламінації у повному обсязі видалялись ЕРМ. За наявності активної кровотечі з судин ЕРМ або ретинальних судин збільшувався тиск інфузійної рідини до 60 мм рт ст, використовувалась ендодіатермія або проводилась тимчасова ендотампонада вітреальної порожнини ПФД. Операція завершувалася виконанням ендолазерної панретинальної лазерної коагуляції (потужність – 200 мВт, експозиція – 200 мсек, скважність – 200 мсек) та тампонадою вітреальної порожнини (залежно від клінічної ситуації застосовували повітря, 15% газоповітряну суміш перфторпропану або силіконове масло 5700 сСт). Силіконове масло використовували за наявності розриву сітківки, коли виконання повноцінної бар'єрної ендолазерної коагуляції було неможливим (як правило, у зв'язку з інтенсивною кровотечею), за наявності множинних розривів сітківки, або при заміщенні перфтордекаліну (ПФД) за умови його довогтривалої тампонади. По завершенню операції виконувалась субкон'юнктивальна ін'єкція розчину ротацефу 0,5 мл та розчину дексаметазону

0,5 мл. Накладалась асептична пов'язка. Після оперативного втручання в умовах стаціонару всім пацієнтам проводили антибактеріальну, протизапальну, ангіопротекторну, анальгезуючу, антиоксидантну та десенсибілізуючу терапію.

Гістоморфологічні дослідження

Всі гістоморфологічні дослідження проводилися на базі лабораторії патоморфологічних і електронномікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за участю д.мед.н., проф. Віта В.В. Для вивчення мікроскопічних особливостей фіброваскулярних ЕРМ їх фрагменти розміром до 1 x 1 мм були взяті на гістологічне дослідження (15 зразків – 3 у групі контролю, та по 6 в групах з введенням афліберсепту). Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином з подальшим дослідженням за допомогою світлового мікроскопа Carl-Zeiss-JenaJenamed 2.

Імунологічні дослідження

Імунологічні дослідження були проведені на базі лабораторії імунологічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України за участю д.м.н. Велічко Л.М. Рівень ФРЕС вивчався на 89 зразках скловидного тіла. Забір скловидного тіла (0,2 мл) виконувався при закритій ірригації із передніх відділів скловидного тіла в стерильну одноразову пробірку під'єднану до зонду вітреотома. Отримані зразки зберігались при температурі - 20 °С перед проведенням імунологічних досліджень.

Концентрацію ФРЕС визначали методом трьохфазного імуоферментного аналізу з використанням тест-системи «Вектор-Бест» та відповідної інструкції по використанню набору реагентів для кількісного визначення ФРЕС в біологічних рідинах людини (виробник – АО «Вектор-Бест», м. Новосибірск; Міжнародний сертифікат ISO 13485). Оцінку результатів здійснювали фотометрично на мікропланшетному імуоферментному аналізаторі «Stat Fax 2100» (виробник – «Awareness Technology INC», США) при довжині хвилі 450 нм.

Електронно-мікроскопічне дослідження

Електронно-мікроскопічне дослідження ЕРМ проводилися на базі групи електронної мікроскопії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім.

В.П.Філатова НАМН України» за участю к.мед.н. Мовчанюк Н. І. Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти ЕРМ фіксувались в 2,5 % розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері при значенні рН - 7,4 з додатковою дофіксацією 1-м % розчином осмієвої кислоти при тому ж рН буферного розчину. Потім зразки обезводнювались в спиртах висхідної концентрації. Просочення тканин та їх полімералізація проводились в суміші епоксидних смол епон-аралдит. Контрастування ультратонких зрізів відбувалось за методикою Рейнольдса. Вивчались та фотографувались зразки тканин в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01.

2.3. Статистичний аналіз

Відповідно до розробленого протоколу дослідження було створено електронну базу даних, що містить відомості про 79 пацієнтів (89 очей). База даних містить кілька блоків інформації, таких як паспортні дані, блок клінічних ознак, що відображають характер перебігу ЦД, блок імунологічних, імуногістологічних, електромікроскопічних досліджень. База даних містить також блок офтальмологічних обстежень, які заносилися до бази даних у динаміці у трьох часових точках. У базі даних представлена також інформація про перебіг операції та спостережувані ускладнення. Отримана в результаті дослідження інформація представлена в базі даних як первинних кількісних змінних, так і у вигляді формалізованих у вигляді номінальних, рангових і бінарних змінних.

Залежно від характеру даних, отриманих під час дослідження, використовувалися відповідні методи статистичного аналізу.

Для оцінки відмінностей кількісних змінних у двох групах за наявності нормального розподілу за критерієм Колмогорова-Смирнова використовувався критерій Стьюдента. При великих розкидах даних щодо середніх значень при порівнянні двох груп використовували непараметричні критерії Манна Уїтні.

При порівнянні середніх значень більш ніж у двох групах використовували дисперсійний аналіз з подальшим застосуванням критерію множинного порівняння Ньюмана-Кейлса і LSD test. Статистичні висновки

контролювалися також використанням непараметричного аналога дисперсійного аналізу (ANOVA) Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks). Кількісні дані у тексті та таблицях представлені у вигляді середнього арифметичного (M), середньоквадратичного відхилення (SD) та помилки середнього ($\pm m$).

При оцінці динаміки ГЗ в процесі лікування використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) для повторних вимірювань з подальшим застосуванням критерію множинного порівняння LSD test. Для аналізу залежності номінальних, рангових або бінарних ознак у двох і більше групах використовували 2 статистику Пірсона [1], а також точний тест Фішера.

У всіх процедурах статистичного аналізу, виконаного з використанням пакета Statistica 9, було прийнято 5% рівень значущості.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого (тип, стаж цукрового діабету, ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) та особливостей офтальмологічного статусу

Дослідження рівню ФРЕС у скловидному тілі проводилось у 41 пацієнта (45 очей) з проліферативною ДР без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого (тип, стаж цукрового діабету, ступінь артеріальної гіпертензії (АГ)) та особливостей офтальмологічного статусу. Проліферативний процес характеризувався розвитком фіброваскулярних ЕРМ у всіх хворих, без відшарування сітківки (2 ока), з ТВС яке загрожувало макулі (14 очей) та із залученням макули (22 ока), ТРВС (7 очей). На 37 очах відмічався розвиток вітреального крововиливу (ретрогіалоїдний крововилив спостерігався на 3 очах, частковий гемофтальм на 34 очах). ЦД 1 типу був у 9 пацієнтів (11 очей), 2 типу у 32 пацієнтів (34 ока). Стаж ЦД у всіх пацієнтів був від 2 до 20 років. Артеріальною гіпертензією (АГ) страждали всі пацієнти (1 ступінь АГ – 11 пацієнтів (11 очей), 2 ступінь АГ – 24 пацієнта (28 очей), 3 ступінь АГ – 6 пацієнтів (6 очей). У всіх пацієнтів ЦД був в стадії субкомпенсації (глюкоза крові від 7,0 до 14 ммоль/л).

Рівень ФРЕС у скловидному тілі в цілому по групі досліджуваних хворих на неоваскулярно-гліальну форму проліферативної ДР вдалося дослідити на 44 очах і його значення знаходились у межах від 15,6 пг/мл до 2659 пг/мл (в середньому $757,69 \pm 117$ пг/мл). В одному випадку дослідження зразка скловидного тіла було неможливим у зв'язку з явищами гемолізу.

Для визначення рівня ФРЕС у скловидному тілі в залежності від типу ЦД хворих було розподілено на дві групи. В першу групу увійшло 9 пацієнтів (11 очей) із ЦД першого типу віком від 19 до 61 року. Рівень ФРЕС у хворих першої групи в середньому склав $664,7 \pm 238,4$ пг/мл. В другу групу було віднесено 32 пацієнта (34 ока) віком від 47 до 81 року. Рівень ФРЕС у скловидному тілі пацієнтів другої групи в середньому склав $788,7 \pm 137,6$ пг/мл. Непараметричний критерій Манна Уїтні не виявив різниці рівня ФРЕС у хворих 1 та 2 типом ЦД ($p=0,62$). Таким чином тип ЦД не впливає на рівень ФРЕС у скловидному тілі (рис. 1).

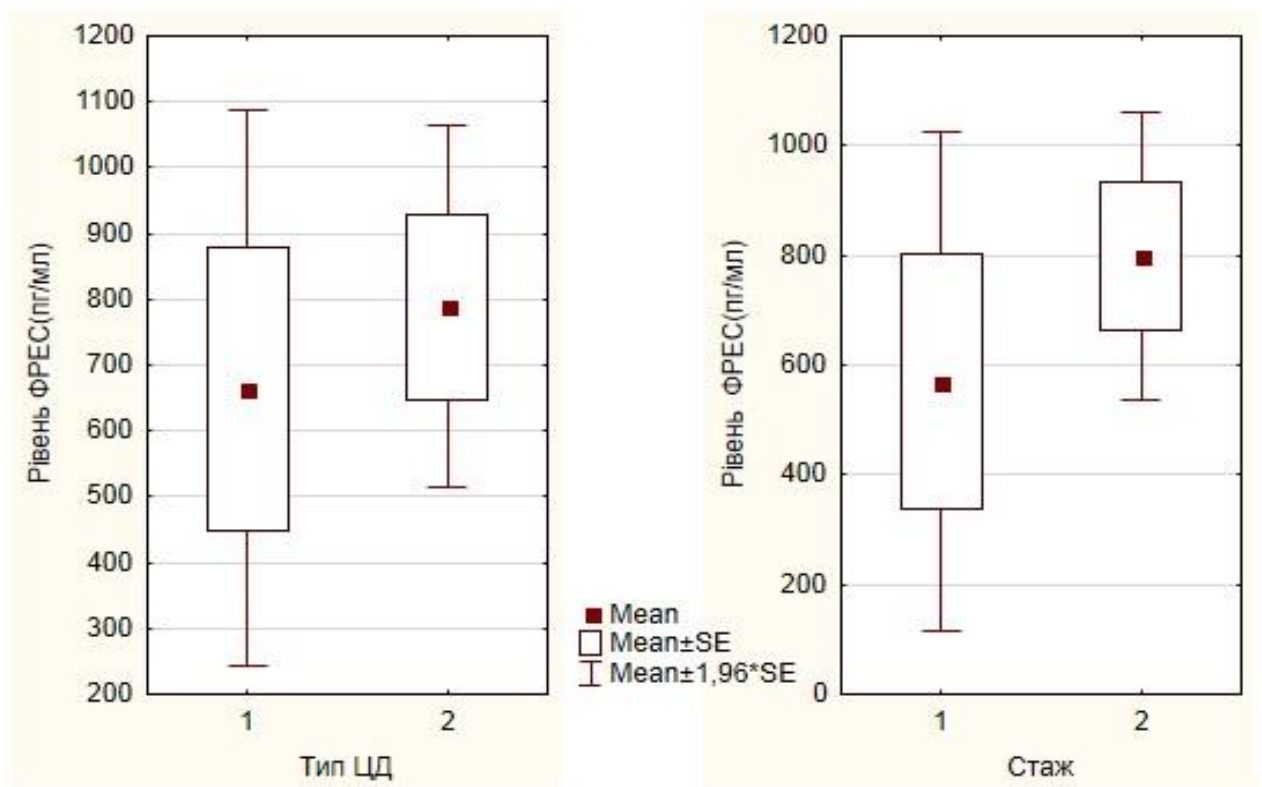


Рис. 3.1. Рівень фактору росту ендотелію судин у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію залежно від типу та стажу (1-до 10 років, 2-більше 10 років) цукрового діабету.

В подальшому для визначення залежності рівня ФРЕС у скловидному тілі

хворих на проліферативну ДР в залежності від стажу ЦД пацієнтів було розподілено на дві групи. В групу хворих на проліферативну ДР із стажем захворювання до 10 років увійшло 9 пацієнтів (9 очей). При цьому рівень ФРЕС у скловидному тілі в даній групі в середньому склав $569,4 \pm 277,1$ пг/мл. У другу групу увійшло 32 пацієнта (36 очей) з проліферативною ДР із стажем захворювання більше 10 років. Рівень ФРЕС у скловидному тілі пацієнтів другої групи в середньому склав $799,5 \pm 130,6$ пг/мл. Концентрація ФРЕС в групах хворих з тривалістю ЦД до 10 років та більше 10 років статистично не відрізнялась ($p = 0,39$) (рис. 1).

Таким чином стаж ЦД не впливають на рівень ФРЕС у скловидному тілі.

В подальшому для визначення залежності рівня ФРЕС у скловидному тілі хворих на проліферативну ДР від ступеню артеріальної гіпертензії пацієнтів було розподілено на три групи (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Рівень фактору росту ендотелія судин у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію залежно від ступеня артеріальної гіпертензії

Ступінь АГ	Кон-ція ФРЕС (пг/мл) M ±m	n
1 (140-160мм.рт.ст)	592,3±181,2	11
2 (160 до 180 мм.рт.ст)	737,8±152,1	27
3 (>180 мм.рт.ст)	1150,4±403,2	6
<p>$p=0,39$ $F=0,98$</p>		

Примітка: M – середнє значення рівня ФРЕС у скловидному тілі, m –

стандартна помилка, n – кількість хворих у групі, p – рівень значущості.

Як видно з таблиці 1, за ступенем АГ хворі були розподілені на 3 групи в залежності від рівню АТ за класифікацією ВООЗ (2007 р). У першу групу увійшло 11 пацієнтів з рівнем артеріального тиску від 140 до 160 мм.рт.ст, у другу групу увійшло 27 пацієнтів з рівнем артеріального тиску від 160 до 180 мм.рт.ст, у третю групу увійшло 6 хворих з рівнем артеріального тиску більше 180 мм.рт.ст. Концентрація ФРЕС в групах хворих розподілених за ступенем АГ також не відрізнялась за даними дисперсійного аналізу ($F=0,98$; $p=0,39$).

Деякими дослідженнями було встановлено певний ризик розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми у хворих на ДР після проведення факоемульсифікації катаракти. Тому було вирішено визначити залежність рівня ФРЕС у скловидному тілі від проведення факоемульсифікації в анамнезі в нашій когорті хворих (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Рівень фактору росту ендотелія судин у хворих проліферативною діабетичною ретинопатією залежно від наявності штучного кришталика

Стан кришталика	Концентрація ФРЕС (пг/мл) M ±m	n
Факія	550,9 (±125,8)	15
Артифакія	864,7 (±163,8)	29
$p=0,17$		

Примітка: М – середнє значення рівня ФРЕС у скловидному тілі, m – стандартна помилка, n – кількість очей у групі, p – рівень значущості.

Як видно із даних, представлених в таблиці 2, рівень ФРЕС у факічних пацієнтів склав 550,9(±125,8) пг/мл, тоді як при наявності штучного кришталика 864,7(±163,8) пг/мл. Значущої різниці між групами не визначено (p=0,17), але при артіфакції була відмічена тенденція до підвищення рівня ФРЕС у скловидному тілі.

Важливим критерієм для аналізу також є факт виконання ПРЛК. Із анамнезу з'ясувалось, що ПРЛК сітківки в досліджуваній групі проводилась на 10 очах, на 34 очах ПРЛК не проводилась (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Рівень фактору росту ендотелію судин у хворих проліферативною діабетичною ретинопатією залежно від наявності панретинальної лазеркоагуляції в анамнезі

ПРЛК в анамнезі	Концентрація ФРЕС(пг/мл) M±m	n
Виконувалась	937,3±296,8	10
Не виконувалась	704,3±125,3	34
p=0,41		

Примітка: М – середнє значення рівня ФРЕС у скловидному тілі, m - стандартна помилка, n – кількість очей у групі, p – рівень значущості.

Як видно із даних, що представлені в таблиці 3.3, у хворих на проліферативну ДР, яким попередньо виконувалась ПРЛК рівень ФРЕС склав

937,3±296,8 пг/мл, у хворих, яким ПРЛК не проводилось рівень ФРЕС склав 704,3±125,3 пг/мл. Таким чином, наявність ПРЛК в анамнезі не має статистично значущого впливу на рівень ФРЕС, однак, можна відзначити більш високі середні значення рівня ФРЕС у хворих яким ПРЛК раніше не проводилося.

При офтальмоскопії фіброваскулярні мембрани відрізнялися ступенем активності проліферативного процесу, а саме на 30 очах в структурі мембрани виявлялись новоутворені судини різного калібру, переважно дрібні з рясною неоваскуляризацією по її краю. Такий тип ми віднесли до фіброваскулярних мембран з вираженим проліферативним компонентом (рис.3.2).

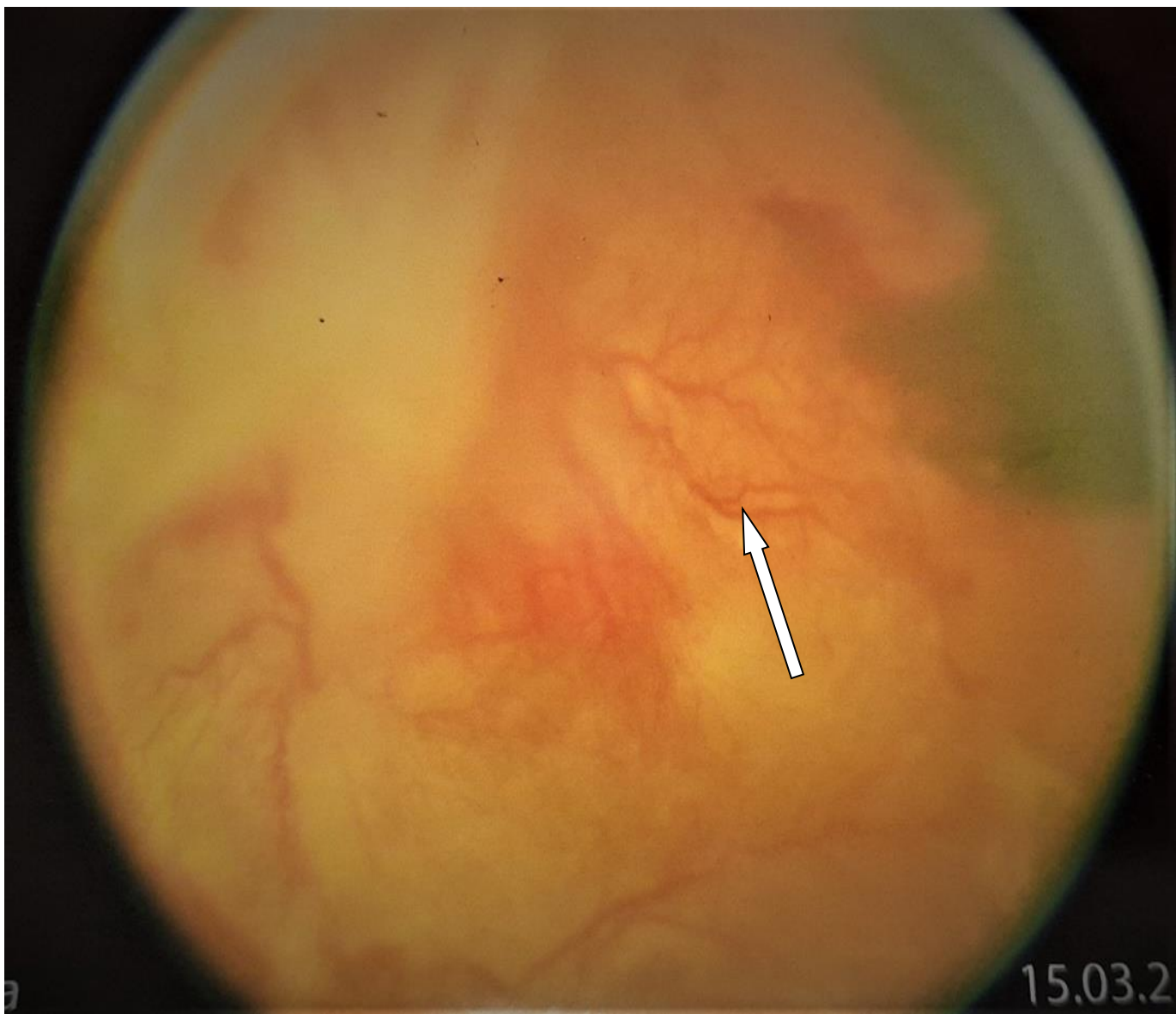


Рис. 3.2. Фото очного дна пацієнта А. з неоваскулярно-гліальною формою

проліферативної ДР. Епіретинальна мембрана з вираженим проліферативним компонентом. Стрілкою на фото указані новоутворені судини по краю епіретинальної мембрани.

На 14 очах епіретинальна мембрана була представлена фіброзною тканиною з наявністю меншої кількості новоутворених судин, рясна неоваскуляризація по краю ЕРМ була відсутня – помірний проліферативний компонент (рис.3.3) .

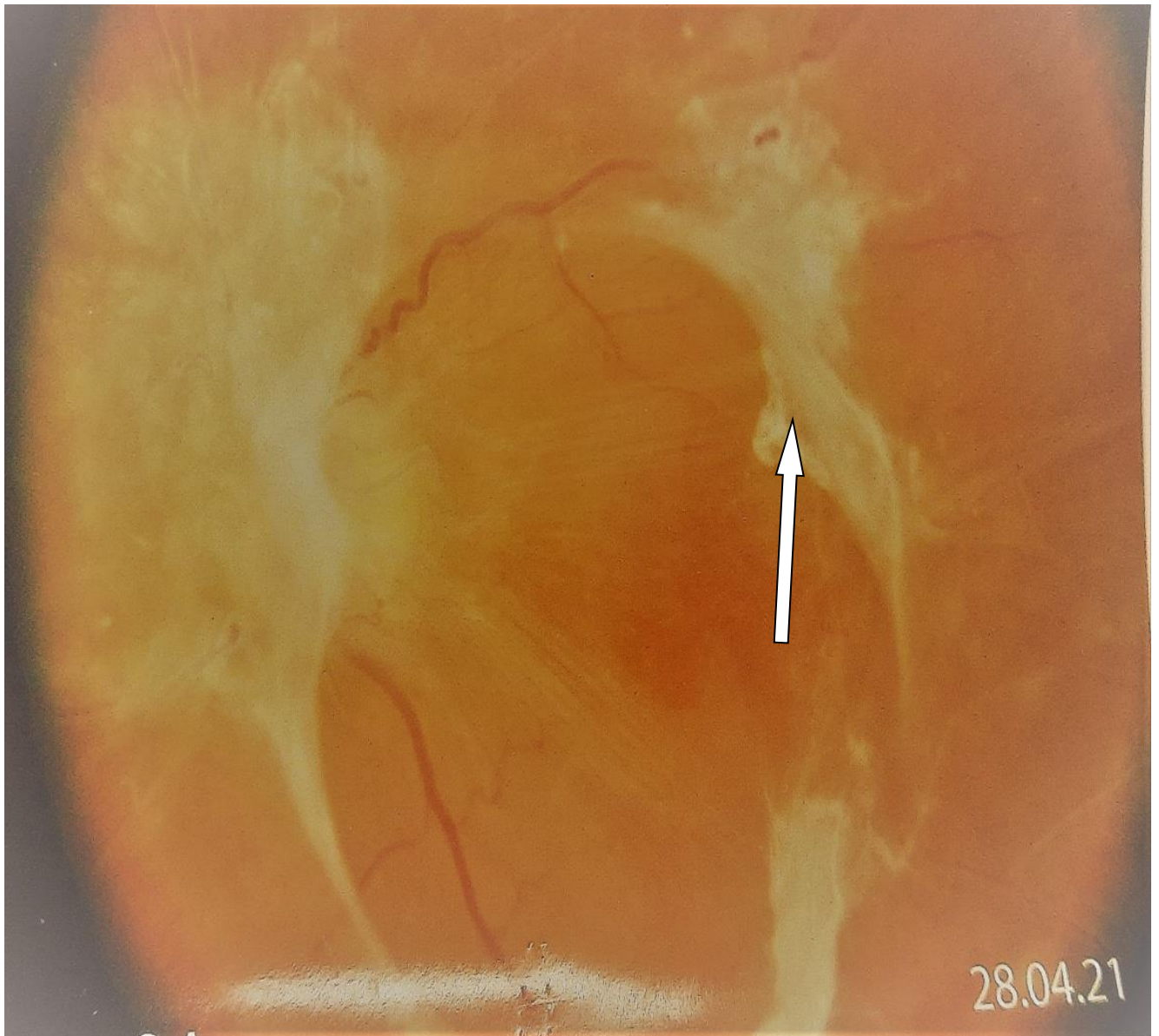


Рис. 3.3. Фото очного дна пацієнта К. з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР. Епіретинальна мембрана з помірним проліферативним компонентом. Стрілкою на фото указана фіброзна тканина з меншою кількістю

новоутворених судин.

Рисунок 3.4 демонструє залежність рівня ФРЕС у хворих проліферативною діабетичною ретинопатією від ступеня активності проліферативного компоненту фіброваскулярної мембрани.

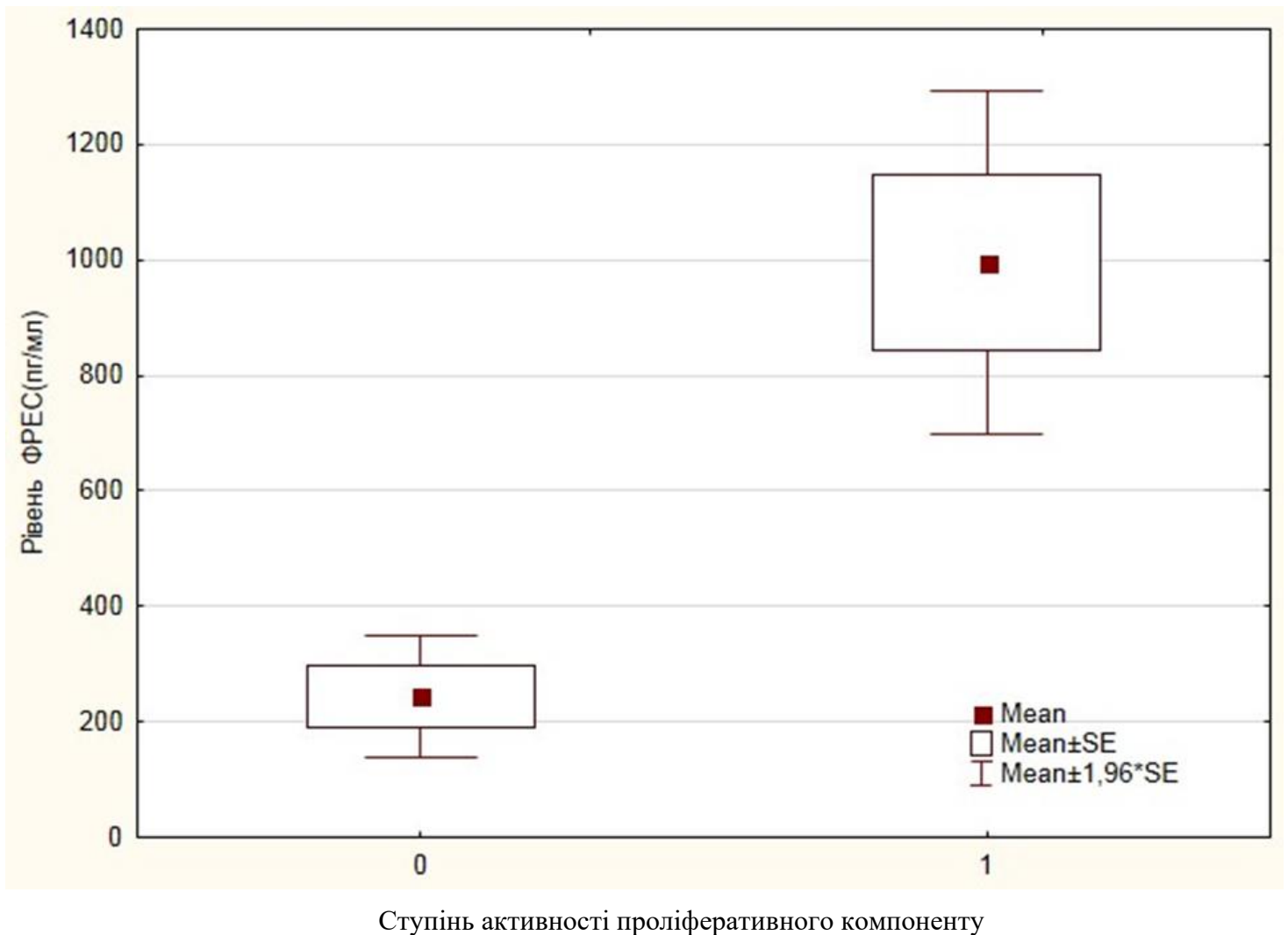


Рис. 3.4. Рівень ФРЕС у скловидному тілі при різних ступенях активності проліферативного компоненту епіретинальної фіброваскулярної мембрани (0-помірна активність проліферативного компоненту ЕРМ, 1 - виражена активність проліферативного компоненту ЕРМ).

Середня концентрація ФРЕС у хворих з вираженим проліферативним

компонентом фіброваскулярної мембрани склала $997,0 \pm 151,8$ пг / мл, тоді як у хворих з помірною активністю проліферативного процесу - $244,9 \pm 53,7$ пг/мл ($p = 0,002$). Непараметричний тест Манна-Уїтні підтверджує наявність статистично значущої відмінності концентрації рівня ФРЕС за цим фактором ($p = 0,007$) у порівнювальних групах.

Таким чином тип, стаж ЦД, ступінь АГ не впливають на рівень ФРЕС у скловидному тілі. Визначена також відсутність значущої різниці в рівні ФРЕС у скловидному тілі між групами за наявністю штучного кришталіку та проведеної ПРЛК в анамнезі. Однак наявна статистично значуща відмінність концентрації рівня ФРЕС у скловидному тілі у хворих з вираженим проліферативним компонентом фіброваскулярної мембрани.

3.2. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі та особливості вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після інтравітреального введення різних доз афліберсепту

Проліферативна діабетична ретинопатія спостерігалася у всіх 75 досліджуваних хворих та поєднувалася з наявністю фіброваскулярної мембрани з вираженим проліферативним компонентом. Пацієнтів було розподілено на 3 групи. 1 група контролю (31 око), цим пацієнтам проводилась тільки ВЕ; 2 група (17 очей) перед ВЕ пацієнтам проводилась інтравітреальна ін'єкція 1,0 мг афліберсепта, 3 група (27 очей) до ВЕ проводилась інтравітреальна ін'єкція 2,0 мг афліберсепта. Середній вік хворих у першій групі становив $59,5 \pm 2,28$ років, у другій $40,9 \pm 3,90$ років, у третій $45,4 \pm 3,38$ років. Кількість жінок у кожній із груп переважала над кількістю чоловіків. Жінок у першій групі 23 (74,2%), у другій 14 (51,9%), у третій 11 (64,7%), тоді як чоловіків серед пацієнтів першої групи 8 (25,8%), другої групи 13 (48,1%), третій 6 (35,3%). Пацієнтів страждають на ЦД 1 типу в першій групі 8 (25,8%), у другій групі 12 (44,4%), у третій 11 (64,7%). ЦД 2 типу серед пацієнтів першої групи спостерігався у 23 (74,2%) пацієнтів, їх 7 (30,4%) приймали інсулін. У другій досліджуваній групі хворих на ЦД 2 типу було діагностовано у 15 (55,6%) пацієнтів, 6 (40%) з яких знаходилося на інсуліні.

У третій досліджуваній групі хворих на ЦД 2 типу спостерігався у 6 (35,3%) пацієнтів, 1 (16,7%) з яких знаходився на інсуліні. Стаж ЦД менше 10 років у контрольній та двох досліджуваних групах спостерігався у 4 (12,9%), 2 (11,8%), 5 (18,5%) хворих відповідно. Кількість хворих зі стажем ЦД від 10 до 20 років у кожній із груп становила 27 (87,1%), 22 (81,5%) та 15 (88,2%). Панретинальна лазеркоагуляція в анамнезі проводилася на 7 (22,6%) очах серед пацієнтів першої групи, на 15 (55,6%) очах пацієнтів другої групи та на 9 (52,9%) очах пацієнтів 3 групи.

У всіх 75 пацієнтів було діагностовано артеріальну гіпертензію (АГ) 1-3 ступеня тяжкості, проте на момент оперативного втручання рівень артеріального тиску було компенсовано.

На першому етапі був визначений рівень ФРЕС у СТ у кожній групі досліджуваних хворих. Так рівень ФРЕС в групі контролю знаходився в межах від 15,60 до 2659 пг/мл та в середньому склав $997,0 \pm 151,8$ пг/мл. Рівень ФРЕС в групі з введенням 1,0 мг афліберсепту коливався від 12,40 до 2210 пг/мл та в середньому склав $439,3 \pm 170,0$ пг/мл. Після введення 2,0 мг афліберсепту рівень ФРЕС знаходився в межах від 9,10 до 1915 пг/мл та в середньому склав $391,7 \pm 96,8$ пг/мл (рис. 5).

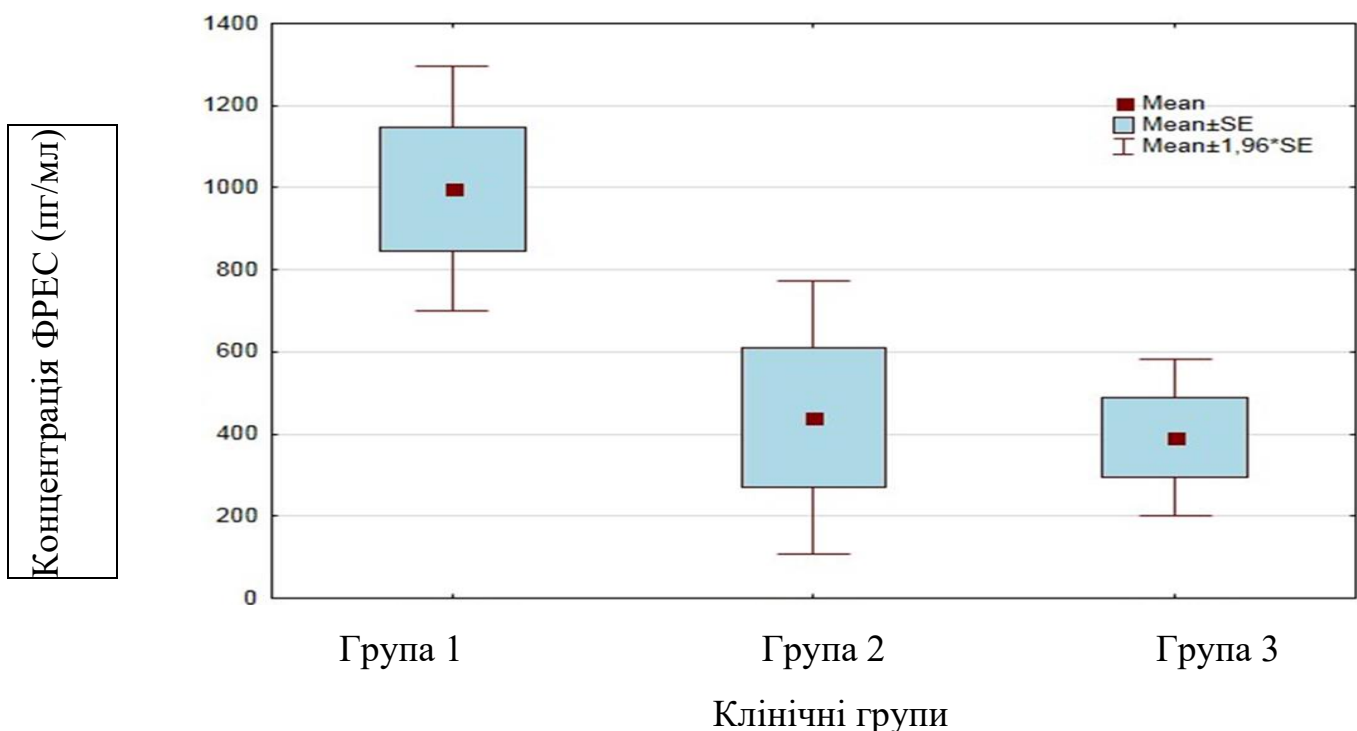


Рис. 3.5. Рівень ФРЕС у скловидному тілі у пацієнтів з ПДРП в залежності від введення різних доз афліберсепту.

З представлених на рис.3.5 даних видно, що використання афліберсепту в обох групах призводить до значного зниження рівня ФРЕС у скловидному тілі. Незважаючи на великий розкид даних, відмінності середніх значень (більше ніж в 2 рази) між групою контролю та групами з введенням афліберсепту (1,0 мг та 2,0 мг) статистично значимі ($p_{1-2}=0,008$, $p_{1-3}=0,01$), тоді як немає статистично значущої різниці в рівні ФРЕС у скловидному тілі у хворих 2 та 3 клінічних груп ($p_{2-3}=0,82$). Таким чином можна констатувати, що введення 1 мг афліберсепту є однаково ефективним у порівнянні з 2 мг препарату щодо зниження рівня ФРЕС у скловидному тілі.

Рівень ФРЕС у скловидному тілі залежно від термінів ВЕ також статистично значуще не відрізнявся. Так, на 3 добу після введення 1,0 мг афліберсепту концентрація ФРЕС у склоподібному тілі в середньому склала $155\pm 74,2$ пг/мл, на 5 добу – $691,3\pm 296,8$ пг/мл ($p=0,11$). При інтравітреальному введенні 2,0 мг афліберсепту на 3 добу концентрація ФРЕС у склоподібному тілі склала в середньому $410,1\pm 119,8$ пг/мл, тоді як на 5 добу $374,5\pm 154,4$ ($p=0,89$).

При видаленні фіброваскулярних ЕРМ відзначалася кровотеча у всіх пацієнтів. Для оцінки інтенсивності кровотечі ми виділили 3 ступеня – незначне, помірне та виражене. Незначна інтраопераційна кровотеча з новоутворених судин ЕРМ купувалася шляхом короткочасного підвищення тиску інфузійної рідини до 60 мм рт.ст., без застосування додаткових гемостатичних методів. При помірній інтраопераційній кровотечі ми комбінували ендодіатермію та підвищення інфузійного тиску, у випадках з вираженою інтраопераційною кровотечею, у зв'язку з неефективністю ендодіатермії, ми застосовували тимчасову тампонаду вітреальної порожнини ПФД на 5-7 діб. Існує статистично значуща сполученість між клінічними групами та інтенсивністю інтраопераційної кровотечі у хворих на проліферативну ДР (табл. 3.4).

Як впливає з представлених у таблиці 3.4 даних, при застосуванні 1 або 2 мг афліберсепту переважала незначна ступінь кровотечі при видаленні ЕРМ (82,3% та 85,2% відповідно), тоді як у хворих контрольної групи у більшості випадків відзначалася помірна кровотеча (71,0%). Необхідно відзначити, що у групі контролю виражена кровотеча відзначалася у 8 випадках (25,8%), що вимагало використання тимчасової тампонади вітреальної порожнини ПФД (5-7 днів), тоді як у пацієнтів із застосуванням афліберсепту цього ускладнення вдалося уникнути. При цьому ятрогенні розриви сітківки при видаленні фіброваскулярних ЕРМ утворилися на 10 очах (32,3%) у пацієнтів контрольної групи, тоді як у групі із застосуванням 1,0 мг афліберсепту на 1 оці (5,9%), а при використанні 2, 0 мг афліберсепту на 6 очах (22,2%).

Таблиця 3.4

Інтенсивність інтраопераційної кровотечі у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію залежно від передопераційного інтравітреального введення різних доз афліберсепту

Групи хворих (доза афліберсепту)	Ступінь інтраопераційної кровотечі			Кількість очей (n)
	Незначна	Помірна	Виражена	
1 (контроль)	1 (3,2%)	22 (71,0%)	8 (25,8%)	31
2 2 (1,0 мг афліберсепту)	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	17
3 3 (2,0 мг афліберсепту)	23 (85,2%)	4 (14,5%)	0 (0,0%)	27

$$\chi^2=49,1 (p=0,00001)$$

Таким чином, інтравітреальне введення афліберсепту істотно впливає на інтенсивність інтраопераційної кровотечі при вітректомії у хворих на проліферативну ДР, статистично значуще знижуючи ймовірність розвитку помірної та вираженої кровотечі при видаленні ЕРМ (відповідно зменшуючи необхідність у використанні діатермії та ПФД).

Операція завершувалася виконанням ПРЛК та тампонадою вітреальної порожнини (залежно від клінічної ситуації застосовували повітря, 15% газоповітряну суміш перфторпропану або силіконову олію 5700 сСт). Силіконове масло використовували за наявності розриву сітківки, коли виконання повноцінної бар'єрної ендолазерної коагуляції було утруднено (як правило, у зв'язку з інтенсивною кровотечею), за наявності множинних розривів сітківки, або при заміщенні ПФД.

У таблиці 3.5 представлені дані про різні види ендотампонади, які були використані після ВЕ у хворих на проліферативну ДР.

Таблиця 3.5

Вид ендотампонади вітреальної порожнини у пацієнтів з проліферативною ДР залежно від передопераційного інтравітреального введення різних доз афліберсепту

Групи хворих (доза афліберсепту)	Стерильне повітря % (n)	Газоповітряна суміш перфторпропану % (n)	Силіконо ве масло % (n)
1 (контроль)	3,2% (1)	29% (9)	67,7% (21)

2 (1,0 мг афліберсепту)	52,9% (9)	47,1% (8)	-
3 (2,0 мг афліберсепту)	63% (17)	37% (10)	-
$\chi^2 = 46,8; p=0,00001$			

Примітка. n – кількість очей, p – рівень значущості, χ^2 – критерій Пірсона.

З таблиці 3.5 випливає, що існує статистично значуща сполученість між досліджуваними клінічними групами та використанням 3-х типів ендотампонади у пацієнтів з ДР. Так, при застосуванні афліберсепту, незалежно від дози препарату виконувалася тампонада повітрям або газоповітряною сумішшю у всіх пацієнтів, тоді як у групі контролю клінічна ситуація потребувала виконання силіконової тампонади у 21 пацієнта (67,7%).

Надалі ми оцінили тривалість витректомії у кожної з досліджуваних груп (табл. 3.6)

Таблиця 3.6

Тривалість хірургічного втручання залежно від передопераційного інтравітреального введення різних доз афліберсепту у хворих на проліферативну ДР

Групи хворих (доза афліберсепту)	Тривалість операції (хв) $M \pm m$	Кількість очей (n)	p
1 (контроль)	43,7 \pm 1,0	31	$p_{1-2}=0,00011$ $p_{1-3}= 0,00012$ $p_{2-3}=0,9$
2 (1,0 мг афліберсепту)	29,9 \pm 1,3	17	
3 (2,0 мг афліберсепту)	30,1 \pm 1,1	27	

Як видно з таблиці 3.6, при використанні афліберсепту (1,0 мг або 2,0 мг) тривалість вітректомії статистично значуще зменшується, практично на 14 хвилин, тоді як немає статистично значущої різниці в часі хірургічного втручання між групами пацієнтів, яким інтравітреально вводили 1,0 мг або 2,0 мг афліберсепту.

Таким чином, інтравітреальне введення афліберсепту істотно впливає на інтенсивність інтраопераційної кровотечі при вітректомії у хворих на проліферативну ДР, знижує ймовірність розвитку помірної та вираженої кровотечі при видаленні ЕРМ. При застосуванні афліберсепту, незалежно від дози препарату виконувалася тампонада повітрям або газоповітряною сумішшю у всіх пацієнтів, тоді як у групі контролю клінічна ситуація потребувала виконання силіконової тампонади у більш ніж половини хворих. Використання афліберсепту

(1,0 мг або 2,0 мг) зменщує тривалість вітректомії практично на 14 хвилин.

3.3. Офтальмоскопічні та морфологічні особливості епіретинальних мембран в залежності від введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну ДР

75 хворих (75 очей) з проліферативною ДР та наявністю фіброваскулярної ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом було розподілено на 3 групи. 1 група контролю (31 око), цим пацієнтам проводилась тільки ВЕ; 2 група (17 очей) перед ВЕ пацієнтам проводилась інтравітреальна ін'єкція 1,0 мг афліберсепта (8 очей за 3 доби до ВЕ, 9 очей за 5 діб до ВЕ), 3 група (27 очей) до ВЕ проводилась інтравітреальна ін'єкція 2,0 мг афліберсепта (13 очей за 3 доби до ВЕ, 14 очей за 5 діб до ВЕ). Для вивчення мікроскопічних особливостей фіброваскулярних ЕРМ їх фрагменти були взяті на гістологічне дослідження (15 зразків – 3 у групі контролю, та по 6 в групах з введенням афліберсепту).

Мікроскопічне дослідження епіретинальних мембран у хворих контрольної групи виявило наявність великої кількості диференційованих кровоносних судин, занурених у зрілу волокнисту тканину.

Кровоносні судини – різного калібру та розташовані нерівномірно. В одному з спостережень судинний пучок був оточений колагеновою тканиною та ділянками скопичення глікозаміногліканів. Клітинні елементи в цій волокнистій тканині практично відсутні. Таким чином, подібну тканину можна віднести до зрілої набрякової фіброваскулярної тканини (рисунок 3.6а, 3.6б).

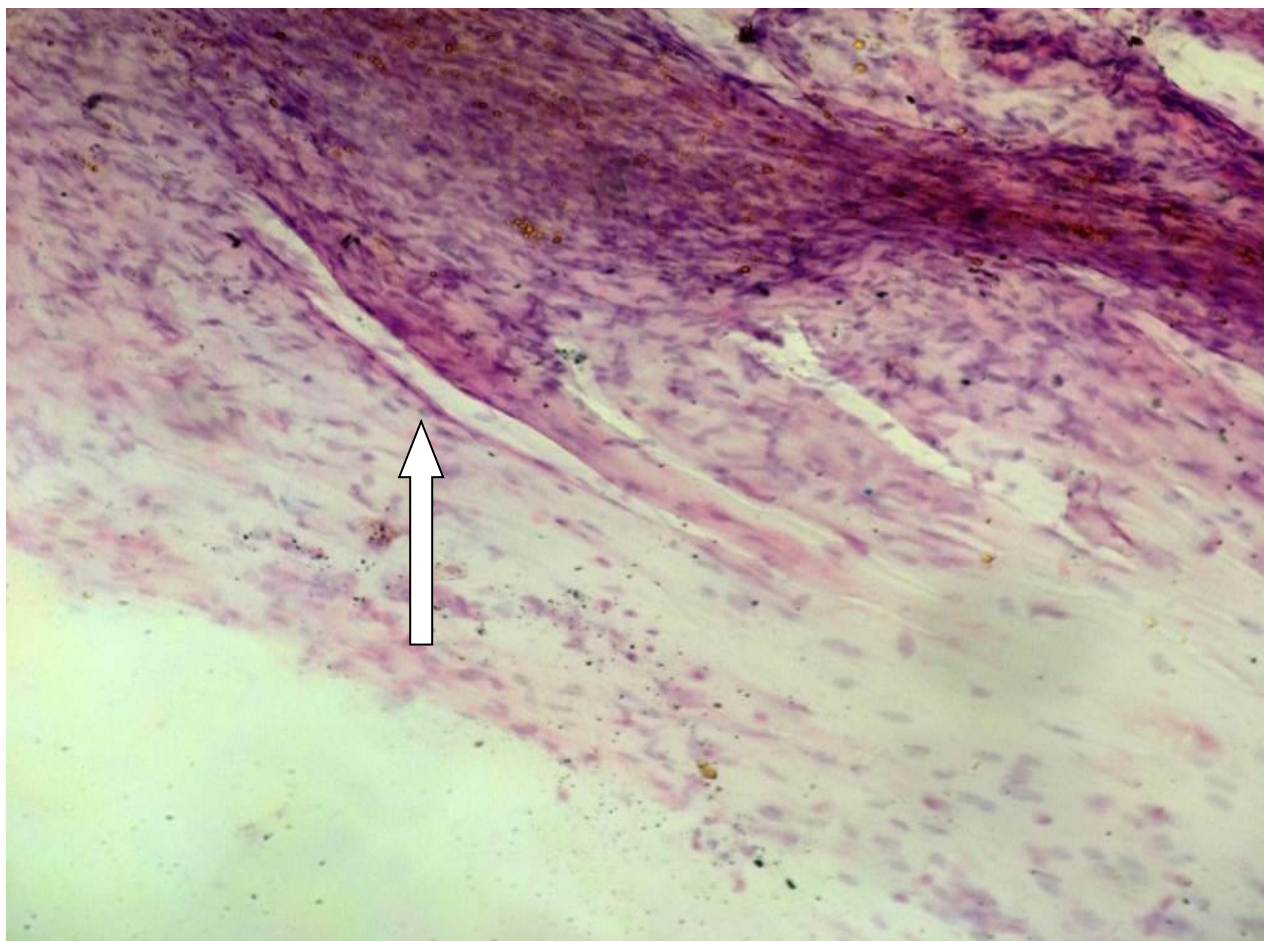


Рис.3. 6а. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта Б. з групи контролю. Новоутворені судини (стрілка). Гематоксилін-еозин. X 120.

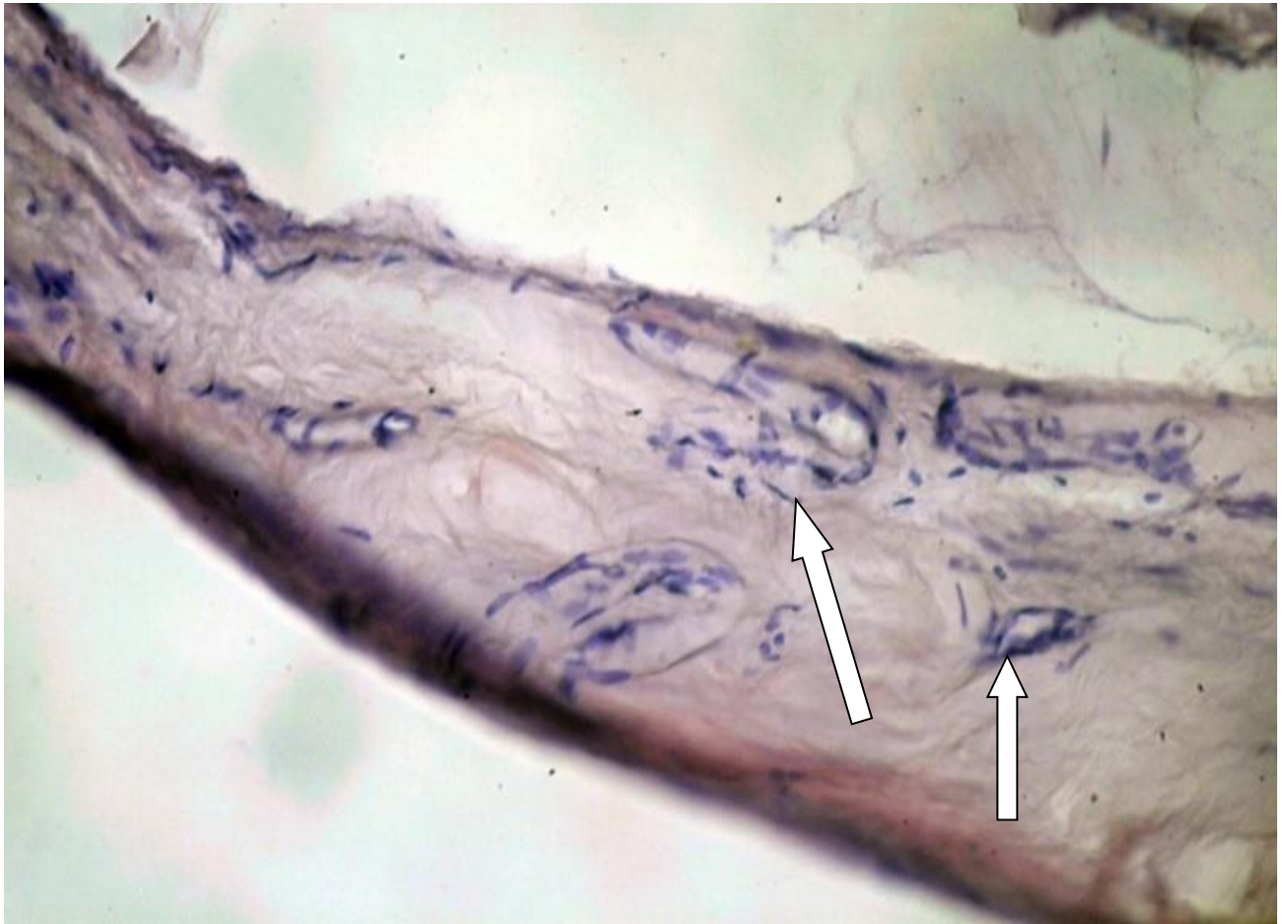


Рис. 3.6б. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта М. з групи контролю. Диференційовані кровоносні новоутворені судини (стрілки) занурені у зрілу волокнисту тканину, пучок оточений колагеновою тканиною та ділянками скопичення глікозаміногліканів. Гематоксилін-еозин. X 240.

За даними офтальмоскопії на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг афліберсепту спостерігалась повна облітерація новоутворених судин епіретинальних мембран у 50% хворих (4 ока). На 5 добу після інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг афліберсепту повна облітерація новоутворених судин епіретинальних мембран спостерігалась у всіх випадках (9 очей). Гострота зору не змінилася в жодному з випадків. Посилення тракційного компоненту за рахунок ущільнення ЕРМ в цілому по групі після ін'єкції 1,0 мг афліберсепту (27 очей) спостерігалось на 3 очах (17,6 %).

До морфологічних особливостей будови епіретинальних мембран після

інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепта відноситься нерівномірність їх структури у різних ділянках. У першу чергу необхідно зазначити, меншу кількість кровоносних судин, ніж у випадках без застосування афліберсепту. При цьому в основному вони капілярного типу і не повністю диференційовані. Ділянки формування судин чергуються з ділянками пучків орієнтованих у різному напрямку колагенових волокон. Другою суттєвою особливістю є наявність великої кількості клітинних елементів, до яких відносяться фібробласти та астроцити, що відрізняються морфологічно. Обидва типи клітин мають веретеноподібну форму з паличкоподібними ядрами. Відрізняються вони лише розміром. Фібробласти більшого розміру та вони розміщуються уздовж стінок капілярних судин (рис. 3.7 а).

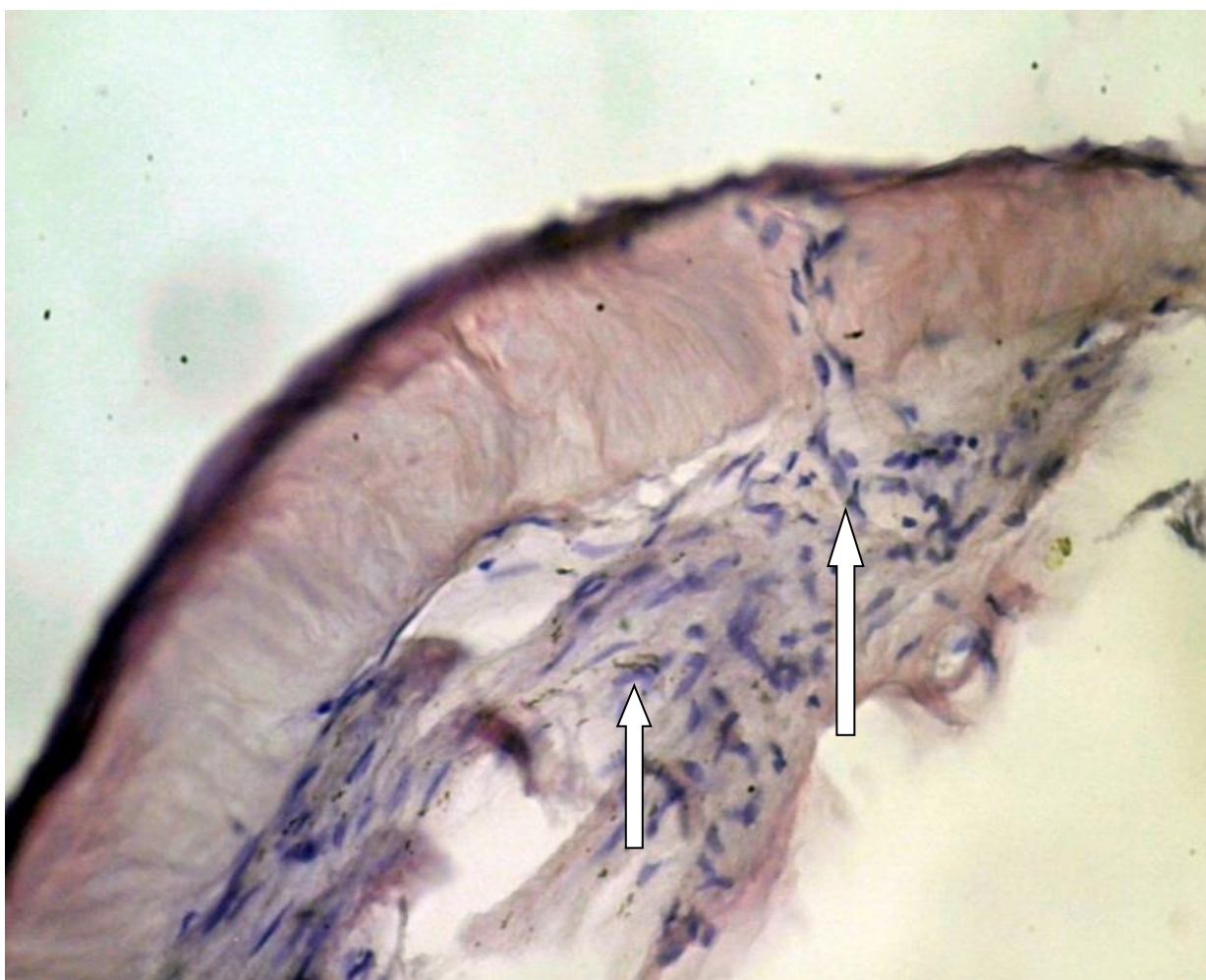


Рис. 3.7а. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта Н. на 3 добу після

інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Фібробласти та астроцити (стрілки) уздовж стінок капілярних новоутворених судин. Гематоксилін-еозин. X 320.

Також в одному із зразків наявна незначна інфільтрація мембрани лімфоцитами, що вказує на наявність запального компонента (рис. 3.7 б).

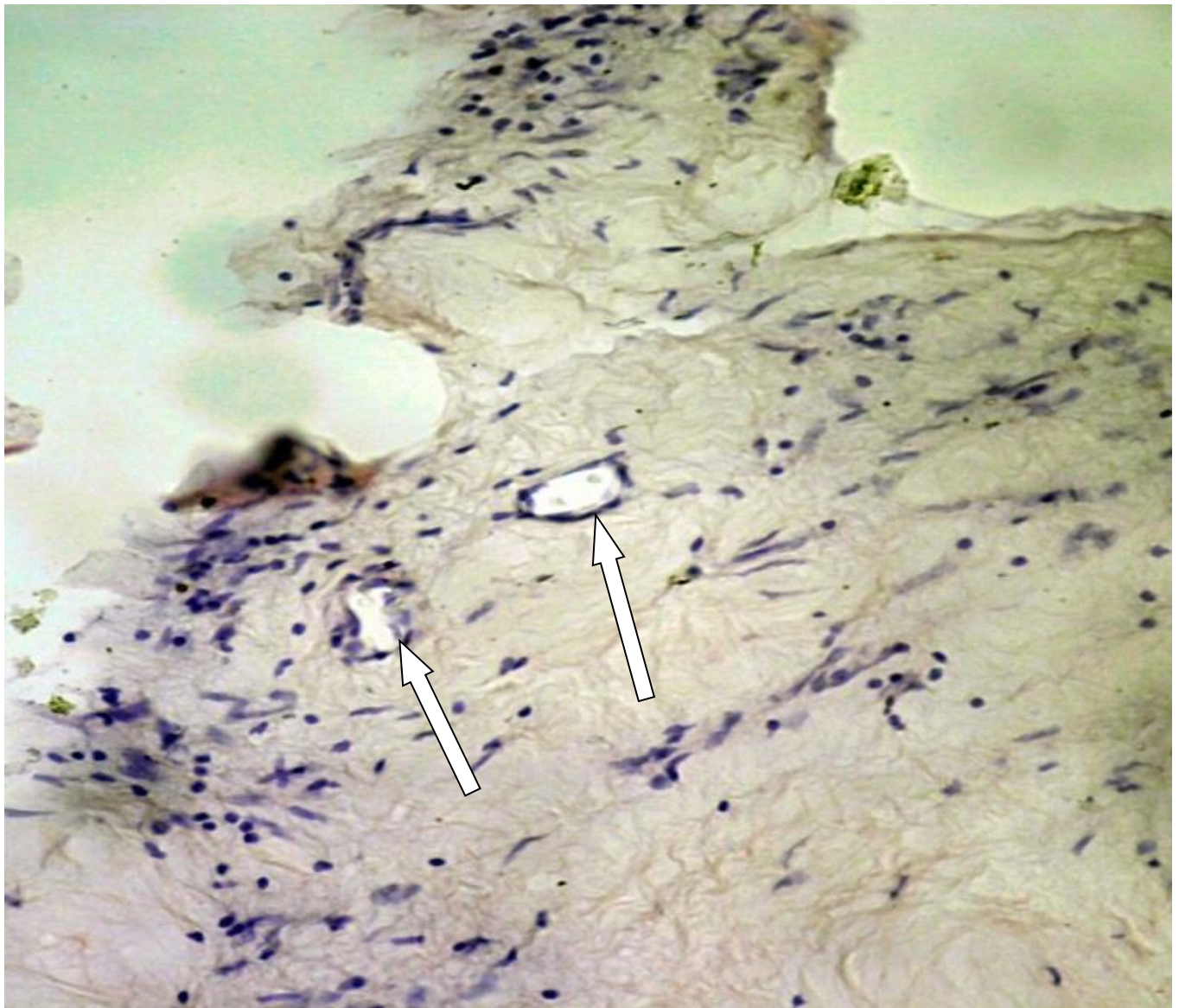


Рис. 3.7 б. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта М. на 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Поодинокі кровоносні судини, розташовані у пухкій волокнистій тканині. Фібробласти та астроцити, незначна

інфільтрація мембрани лімфоцитами (стрілки). Гематоксилін-еозин. X 240.

На 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту на деяких гістологічних зрізах видалених ЕРМ відмічались не облітеровані новоутворені судини (рис. 3.7 в).

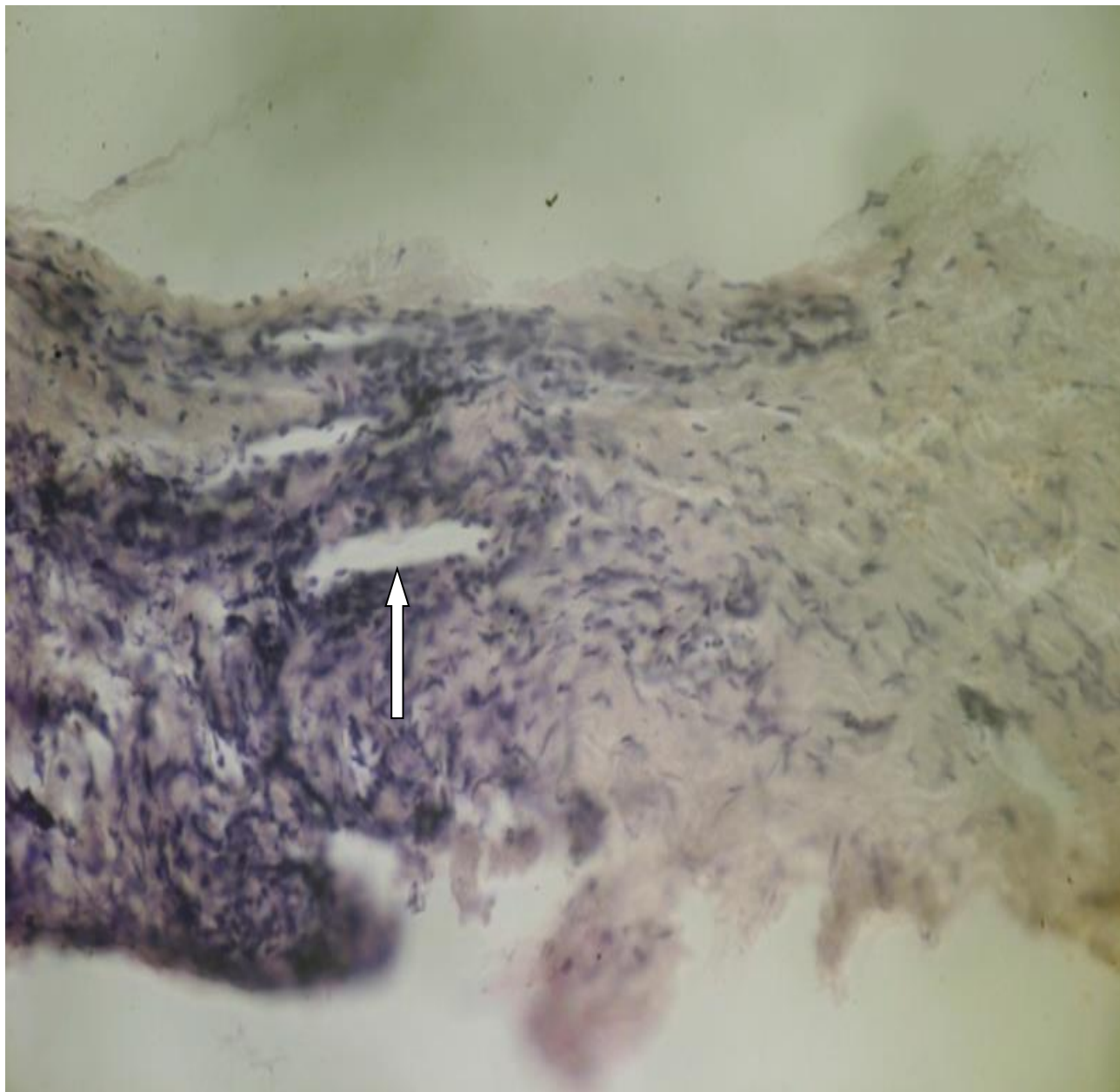


Рис. 3.7 в. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта С. на 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту. Поодинокі новоутворені судини (стрілка). Гематоксилін-еозин. X 240.

На 5 добу після введення 1,0 мг афліберсепту на гістологічних зразках

видалених ЕРМ відмічалась ущільнена волокниста сполучна тканина, яка складається з веретеноподібних клітин та облітеровані новоутворені судини (рис. 3.7 г).

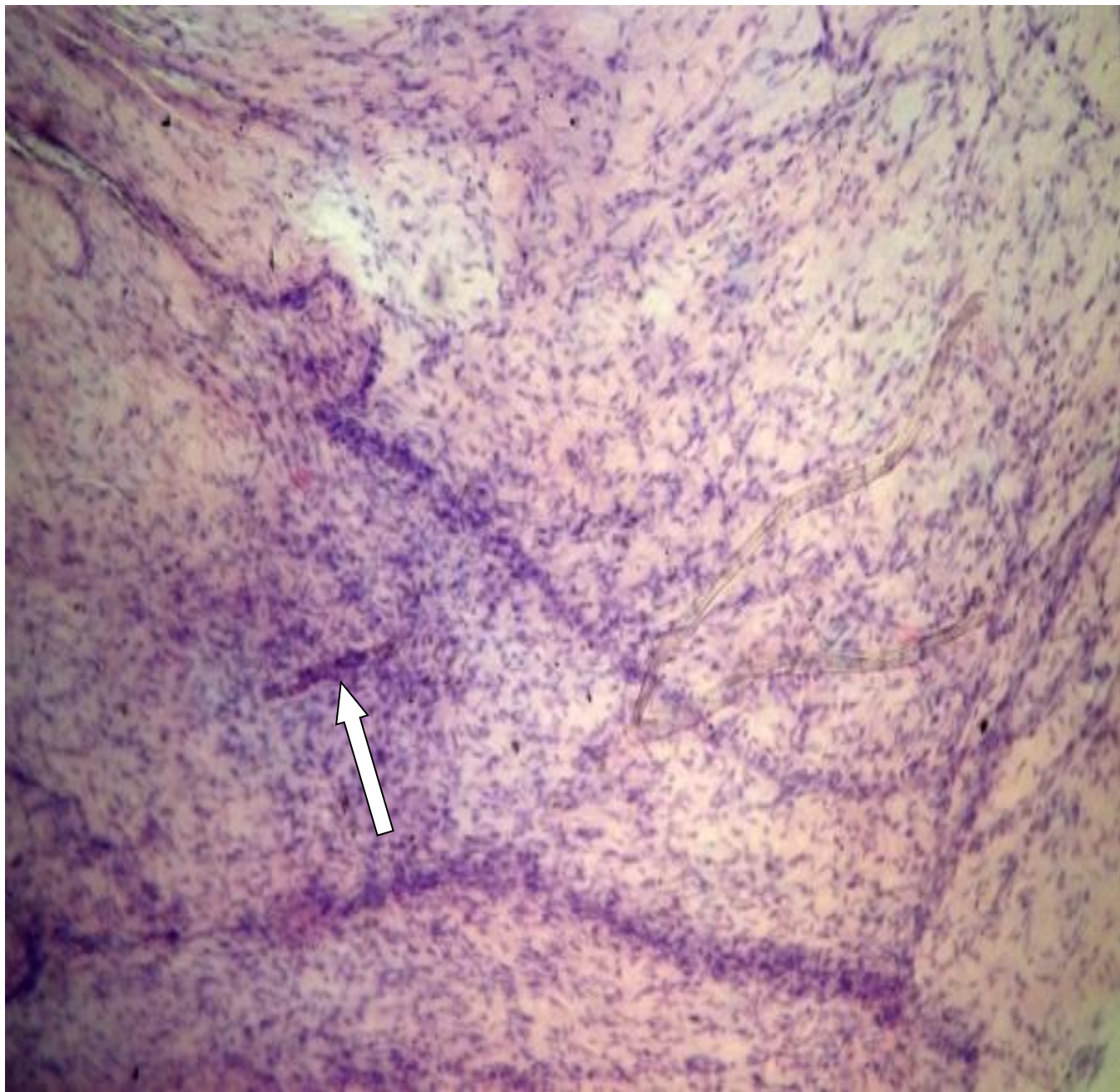


Рис. 3.7г. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта С. на 5 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Облітеровані новоутворені судини (стрілка). Гематоксилин-еозин. X120

За даними офтальмоскопії на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг

афліберсепту спостерігалась повна облітерація новоутворених судин епіретинальних мембран у 84,6% хворих (11 з 13 очей). На 5 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту повна облітерація новоутворених судин епіретинальних мембран спостерігалась у всіх випадках (14 очей).

Посилення тракційного компоненту ЕРМ після ін'єкції 2,0 мг афліберсепту в цілому по групі спостерігалось на 23 очах з 27 (85,2%). Також на 2 очах (7,4%) з цієї групи це призвело до утворення розриву сітківки (Табл.3.7). Посилення тракційного компоненту ЕРМ після ін'єкції 1,0 мг афліберсепту спостерігалось на 3 (17,6%) з 17 очей. Утворення розриву сітківки не спостерігалось в жодному з випадків серед хворих цієї групи.

Таблиця 3.7

Стан епіретинальної мембрани після інтравітреального введення 1 або 2 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Групи дослідження	Стан ЕРМ		
	Без посилення тракційного компоненту n (%)	Посилення тракційного компоненту без утворення розриву сітківки n (%)	Посилення тракційного компоненту з утворенням розриву сітківки n (%)
ВЕ + 1,0 мг афліберсепту (n=17)	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0 (0%)
ВЕ + 2,0 мг афліберсепту (n=27)	2 (7,4%)	23 (85,2%)	2 (7,4%)

Примітка: n – кількість очей.

До особливостей будови епіретинальних мембран після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту належить практично повна відсутність кровоносних судин вже на третю добу після ін'єкції та їх облітерація (рис. 3.8 а).

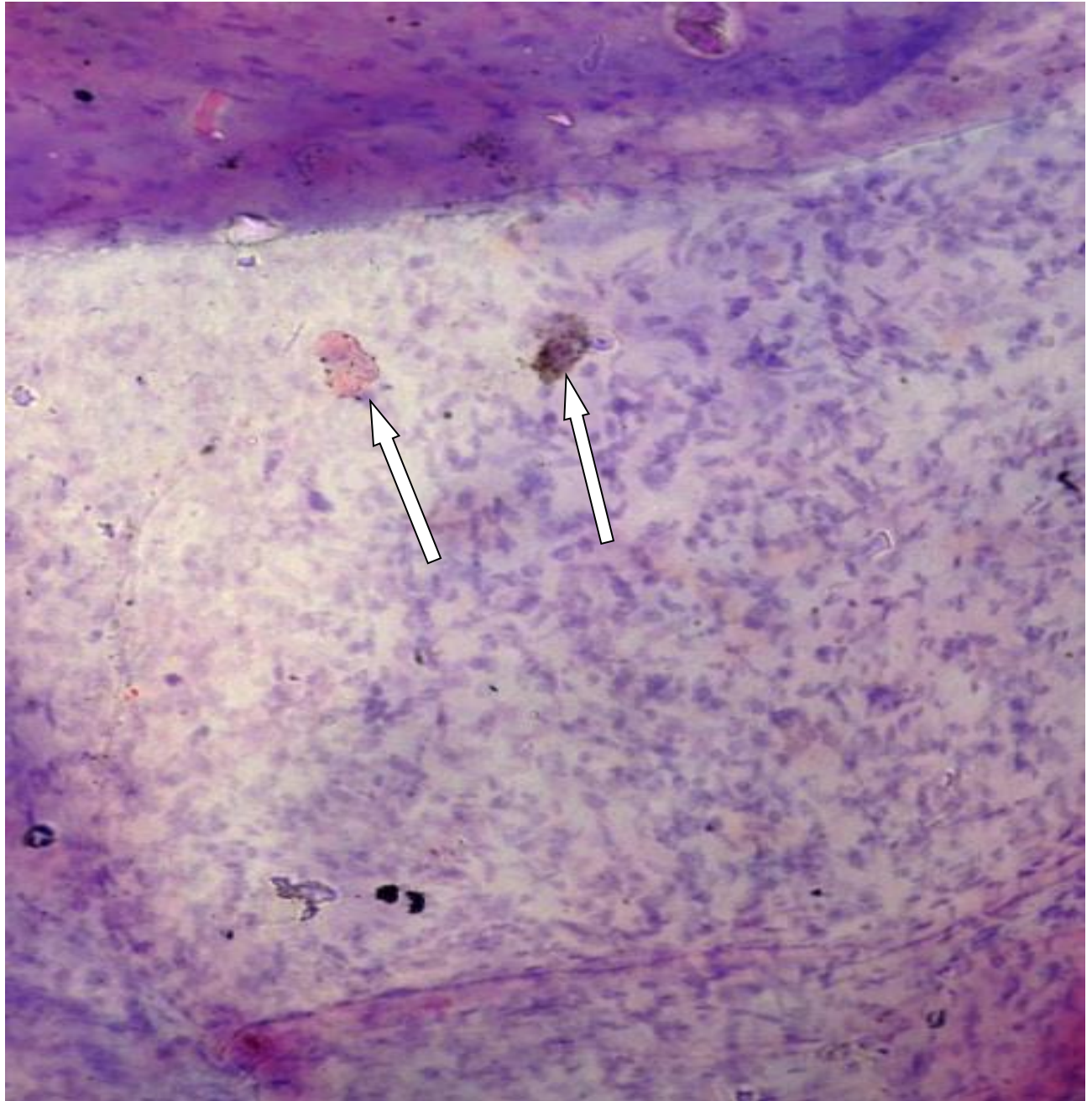


Рис. 3.8 а. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта С. на 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту. Новоутворені судини облітеровані (стрілки). Гематоксилін-еозін. X 80.

ЕРМ являють собою скопичення глікозаміногліканів з початковим

формуванням незначної кількості колагенових волокон. При цьому кількість клітинних елементів мінімальна. Відсутні лімфоцити. В одному випадку відмічається практично повне формування волокнистої тканини, що складається з пучків зрілої колагенової тканини на 5 добу після інтравітреальної ін'єкції (рис. 3.8 б).



Рис. 3.8 б. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта Б. на 5 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту. Практично повна відсутність кровоносних судин та формування волокнистої тканини, що складається з пучків зрілої колагенової тканини (стрілки). Гематоксилин-еозин. X 120.

Таких ускладнень як ендoftальміт, фібринозна запальна реакція не спостерігалось в жодному випадку. Короткочасне транзиторне підвищення внутрішньоочного тиску відмічалось у всіх хворих після введення афліберсепту (1 або 2 мг) та не потребувало призначення гіпотензивних препаратів.

3.4. Особливості ультраструктури ЕРМ у хворих на ПДРП після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту

В дослідження увійшло 5 хворих (5 очей), віком від 31 до 58 років, з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР з наявністю фіброваскулярної ЕРМ із вираженим проліферативним компонентом.

Тканина нативної ЕРМ представлена різнонаправленими тонкими короткими колагеновими фібрилами, як в нормальному стані, так і в стані їх деструкції. Між фібрилами розташовані поодинокі клітини з альтерацією органел та новоутворені мікросудини. Мікросудини мають різної ширини просвіт, у деяких мікросудинах він значно розширений (рис. 3.9).

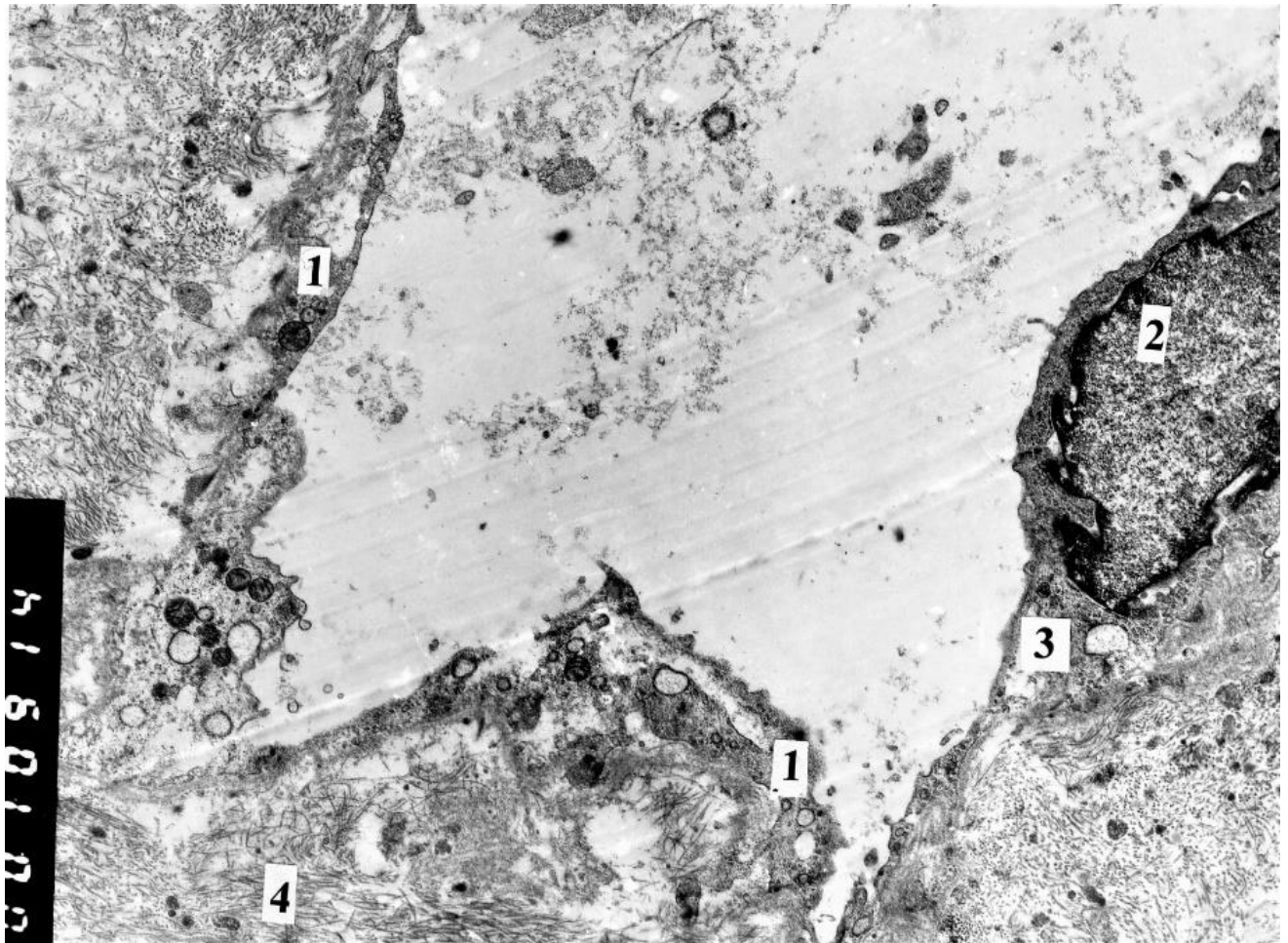


Рис. 3.9. Хворий Д. Ультраструктура епіретинальної мембрани. Фрагмент новоутвореної мікросудини з розширеним просвітом, її ендотеліальні клітини з альтерацією мембранних органел. Електронна мікрофотографія: X 4 000.

Умовні позначення: 1- ендотеліальна клітина новоутвореної мікросудини, 2 – ядро, 3 – цитоплазма, 4 – колагенові фібрили.

Крупні мікросудини неправильної форми, тіла їх ендотеліальних клітин з великим ядром та вузькою смужкою цитоплазми навколо нього. Стінка мікросудин вистелена, переважно, стоншеними ділянками гіалоплазми ендотеліальних клітин з електронно-щільним матриксом та поодинокими органелами, які знаходяться в стані альтерації. В окремих цих клітинах спостерігається скупчення лізосом та осміофільних гранул. В інших мікросудинах ендотеліальні клітини знаходяться в стані некрозу. Фенестри, в невеликій кількості, спостерігаються тільки в новоутворених капілярах. Базальна мембрана ендотеліальних клітин ділянками практично зливається з їх плазмолемою, яка виглядає більш потовщеною і більш електронно-щільною, ніж плазмолема з люмінальної сторони цих клітин. В окремих новоутворених судинах базальна мембрана не візуалізується. Перицити зустрічаються рідко. Вони мають крупні розміри, велике ядро, яке оточене вузькою смужкою гіалоплазми. Структури в них не розрізняються. Інколи дані клітини в судині перебувають в стані некрозу.

На 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг афліберсепту, в порівнянні з попереднім матеріалом, в ЕРМ активно протікають проліферативні процеси: сполучна тканина має більшу кількість колагенових фібрил, ділянками вони розташовані більш щільно і в великій кількості, та клітин, особливо великих фібробластів, з ознаками активації білоксинтетичних процесів. Серед колагенових фібрил зосереджені кровоносні новоутворені мікросудини. Їх просвіт звужений в порівнянні з контролем. Стінка новоутворених мікросудин вистелена суто великими тілами ендотеліальних клітин (гіпертрофованими клітинами), в

гіалоплазмі яких міститься збільшений набір органел. В них активно протікають метаболічні процеси, зокрема білоксинтезуючі, про що свідчить збільшене ядро з інвагінаціями або глибокими складками, в окремих клітинах воно дольчасте, активне ядерце та крупні розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) з зернистим вмістом, які контактують із каріоплазмою, а також в гіалоплазмі багато мітохондрій. На люмінальній поверхні мікросудин спостерігається мікроклазмотоз. Слід зазначити, що в новоутворених мікросудинах даних ЕРМ просвіт звужений, практично на половину, по відношенню до ЕРМ контролю. Фенестри не візуалізуються (рис. 3.10).

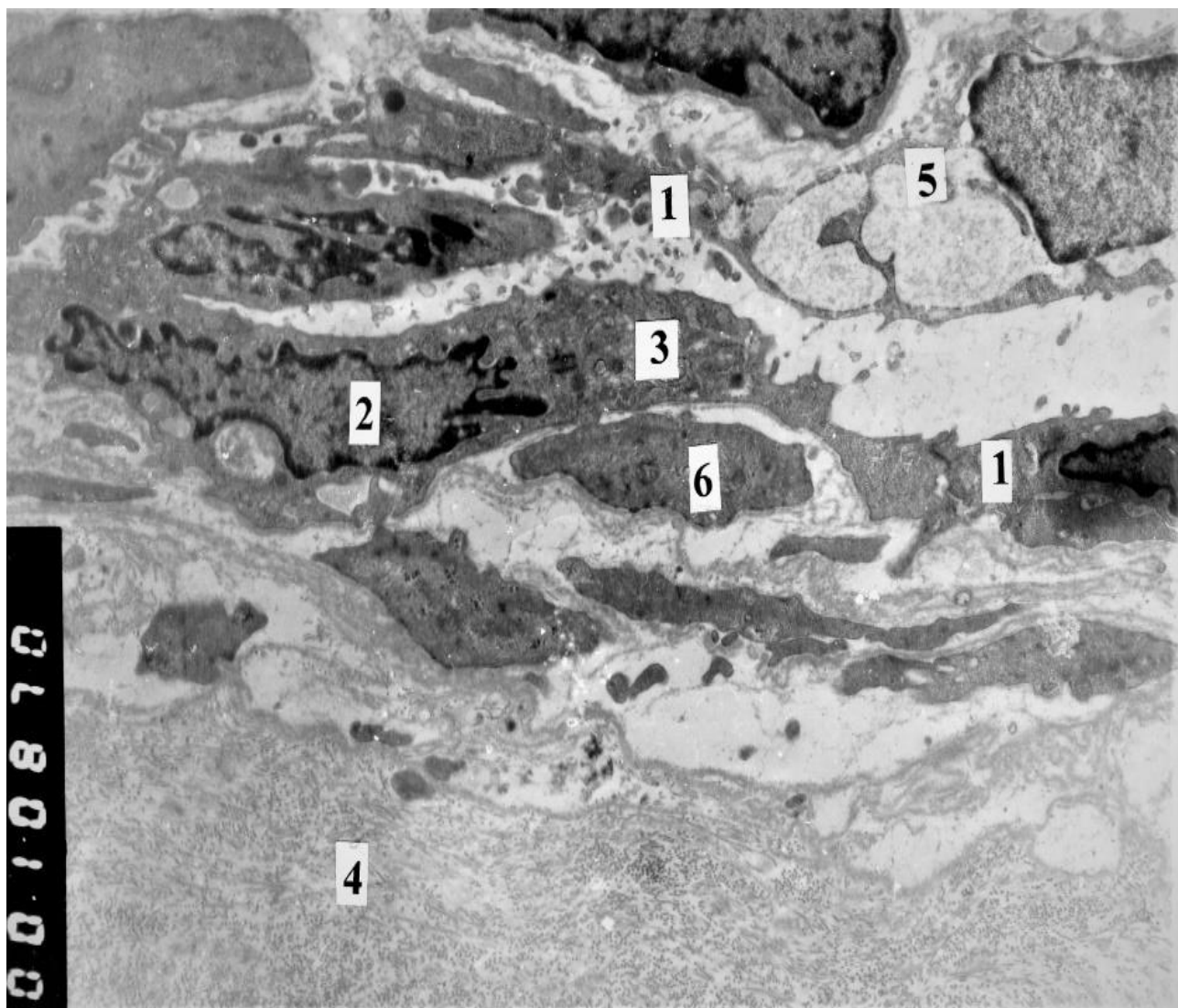


Рис. 3.10. Хворий А. Ультраструктура епіретинальної мембрани на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 1, 0 мг афліберсепту. Новоутворена мікросудина із

звуженим просвітом. Ендотеліальні клітини в стані активного синтезу білку. Контакт перициту з ендотеліальними клітинами. Електронна мікрофотографія: X 4 000

Умовні позначення: 1– ендотеліальна клітина новоутвореної мікросудини, 2 – ядро, 3 – цитоплазма, 4 – колагенові фібрили, 5 – гранулярна ендоплазматична сітка, 6 - перицит.

На 5 добу після інтравітреальної ін'єкції 1, 0 мг афліберсепту в ЕРМ протікають активні синтетичні процеси в частині фібробластів, в той же час частина з них перебуває в стані деструкції. Значні ділянки ЕРМ спустошені із-за деструкції колагенових фібрил і розпаду окремих клітин. Новоутворені мікросудини в ЕРМ поодинокі, вони облітеровані або мають просвіт у вигляді вузької смужки. Їх ендотеліальні клітини (ЕК) в стані деструкції або некрозу, фенестри не виявляються (рис. 3.11).

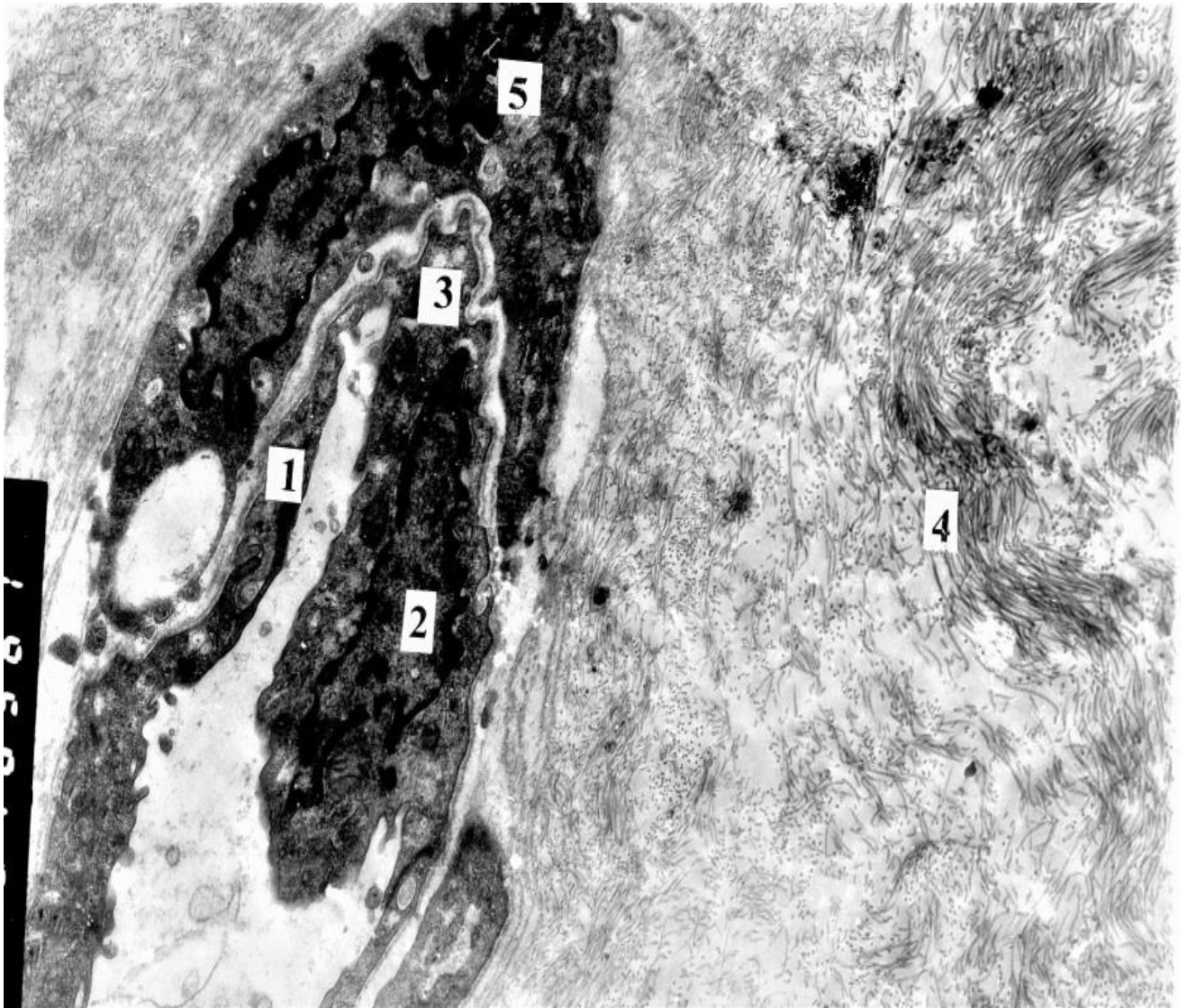


Рис. 3.11. Хворий Д. Ультраструктура епіретинальної мембрани після інтравітреальної ін'єкції 1, 0 мг афліберсепту. Новоутворена мікросудина із звуженим просвітом. Ендотеліальні клітини в стані активного синтезу білку. Електронна мікрофотографія: X 10 000

Умовні позначки: : 1– ендотеліальна клітина новоутвореної мікросудини, 2 – ядро, 3 – цитоплазма, 4 – колагенові фібрили, 5 – перицит

На 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту в структурі ЕРМ зустрічаються новоутворені мікросудини з перицитами і капіляри в незначній кількості, які переважно облітеровані, особливо новоутворені капіляри. Їх ЕК перебувають в стані глибокої деструкції. У звуженому просвіті частини

новоутворених мікросудин локалізовані еритроцити. Частина з яких деформована. Між щільно розташованих колагенових фібрил також спостерігаються еритроцити та велика кількість клітин склоподібного тіла і сполучної тканини з ознаками активних синтетичних процесів. В ЕРМ поодинокі виявляються мікросудини дещо з розширеним просвітом, але він значно вужчий, ніж у таких контрольного матеріалу і еритроцити в ньому деформовані. Слід зазначити, що ЕК даних мікросудин перебувають в активному стані, фенестри в них відсутні. Елементи деструкції колагенових фібрил та сполучнотканинних клітин також характерні для даних ЕРМ (рис. 3.12).

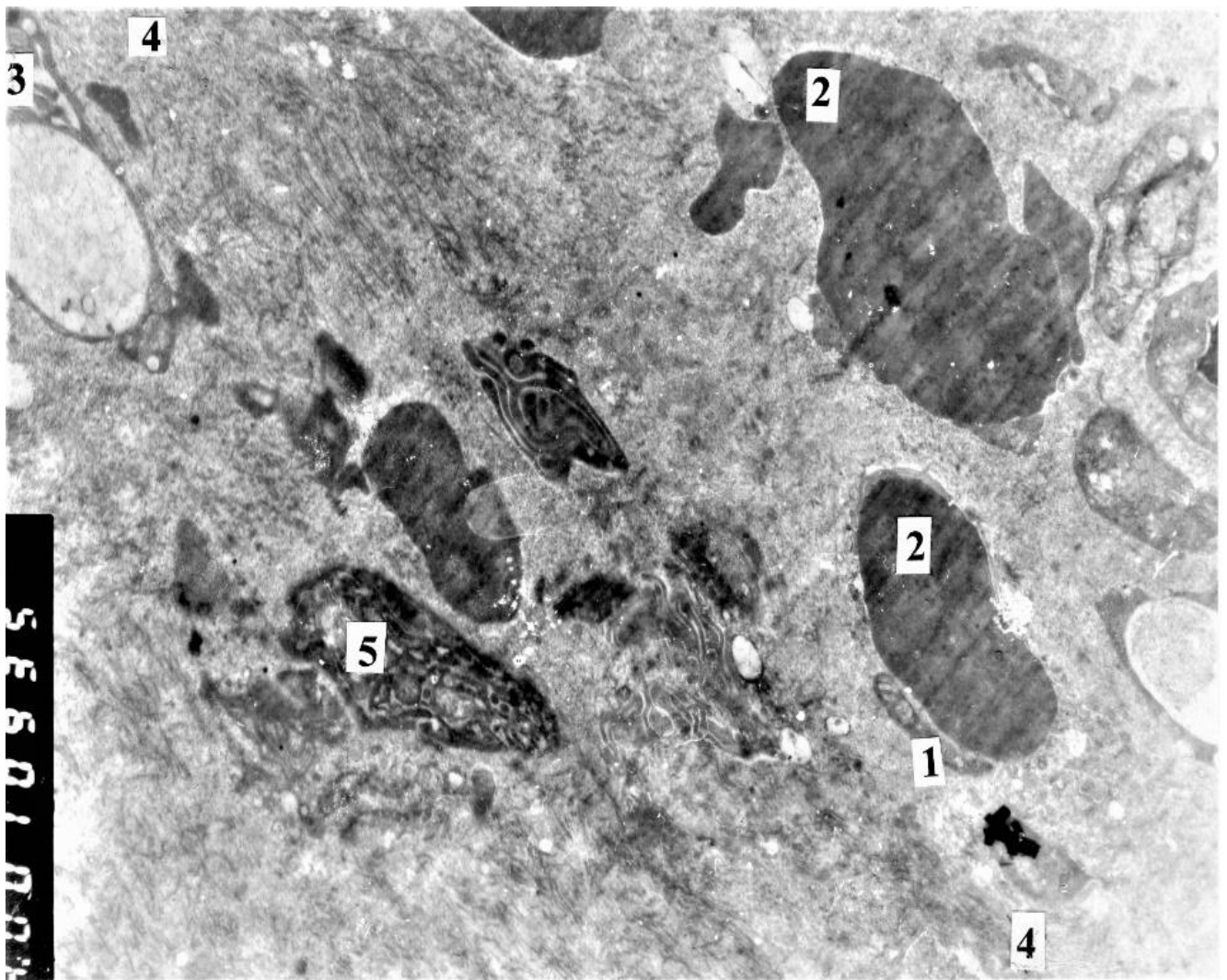


Рис. 3.12. Хворий Св. Ультраструктура епіретинальної мембрани на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту. Новоутворений капіляр з

еритроцитом в просвіті. Еритроцити серед структур сполучної тканини. Фібробласти з активацією білоксинтетичних процесів. Електронна мікрофотографія: X 4 000.

Умовні позначки: : 1- ендотеліальна клітина новоутвореного капіляру, 2 – еритроцити, 3 – фібробласт, 4 – колагенові фібрили, 5 - плазматична клітина.

На 5 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту в тканині ЕРМ, по відношенню до матеріалу забраного на 3 добу, новоутворені мікросудини повністю облітеровані. Ультраструктура ЕК неоднорідна: в одних судинах вона близька до норми, в інших – з елементами дистрофії та деструкції. Місцями виявляються конгломерати із облітерованих новоутворених мікросудин. Фенестри в них не виявляються. Між ними розташовані клітини сполучної тканини, частина з яких з ознаками білоксинтетичних процесів, інші знаходяться в стані деструкції. Незважаючи на активні синтетичні процеси, які направлені на синтез компонентів колагенових фібрил, значні ділянки ЕРМ спустошені або колагенові фібрили знаходяться в стані фібриноїдного некрозу (рис. 3.13).

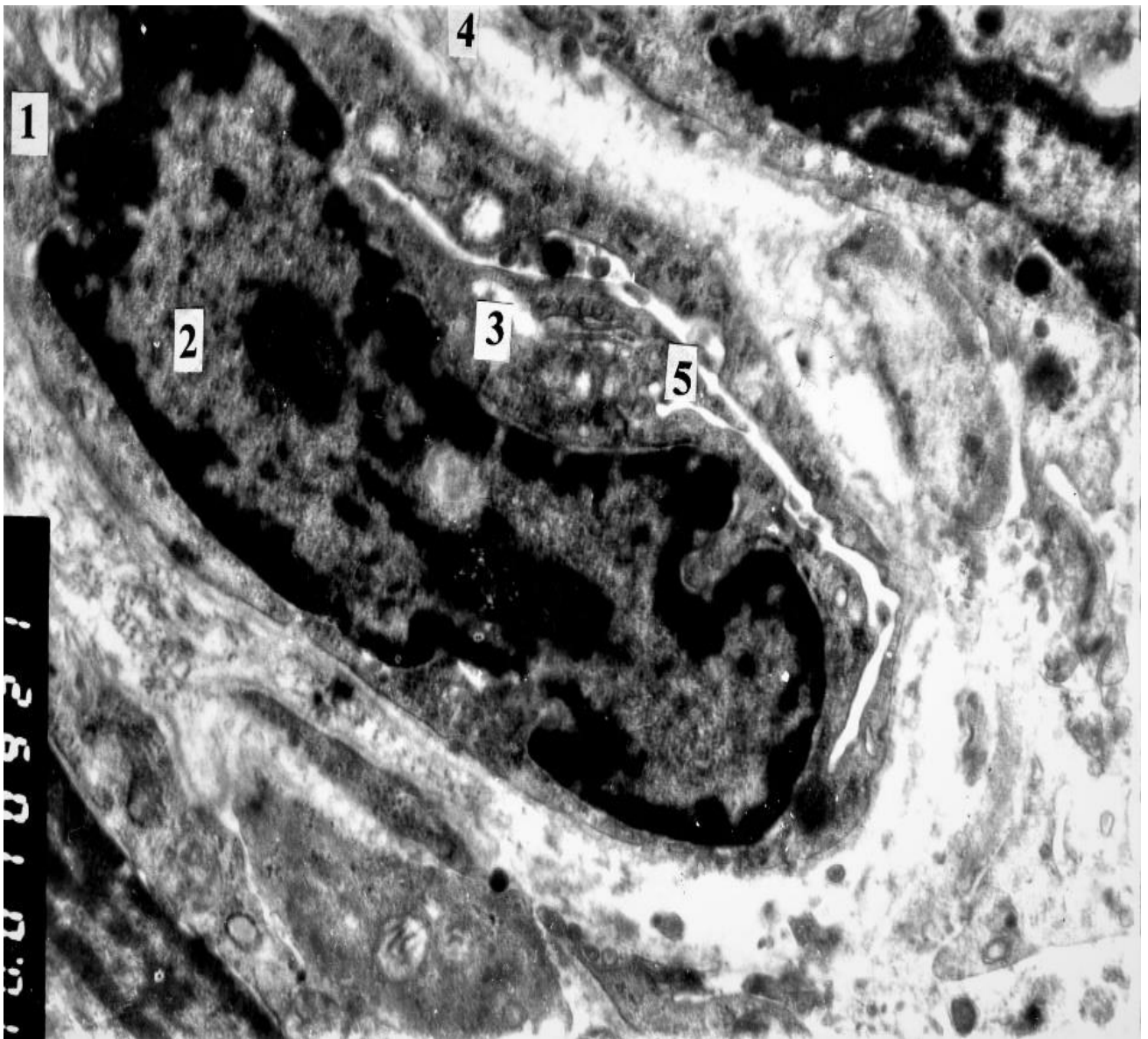


Рис. 3.13. Хворий К. Ультраструктура епіретинальної мембрани на 5 добу після інтравітреальної ін'єкції 2, 0 мг афліберсепту. Облітерований новоутворений капіляр, ендотеліальні клітини з вакуолізованими мітохондріями. набряк основної речовини сполучної тканини з поодинокими колагеновими фібрилами. Електронна мікрофотографія: X 10 000.

Умовні позначки: 1 – ендотеліальна клітина новоутвореного капіляру, 2 – ядро, 3 – цитоплазма, 4 – колагенові фібрили, 5 – гранулярна ендоплазматична сітка.

3.5. Ефективність модифікованого поетапного метода хірургічного лікування хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після введення різних доз афліберсепту

Проліферативна діабетична ретинопатія спостерігалася у всіх 75 досліджуваних хворих та поєднувалася з наявністю фіброваскулярної мембрани з вираженим проліферативним компонентом. Пацієнтів було розподілено на 3 групи. 1 група контролю (31 око), цим пацієнтам проводилась тільки ВЕ; 2 група (17 очей) перед ВЕ пацієнтам проводилась інтравітреальна ін'єкція 1,0 мг афліберсепта, 3 група (27 очей) до ВЕ проводилась інтравітреальна ін'єкція 2,0 мг афліберсепта. Середній вік хворих у першій групі становив $59,5 \pm 2,28$, у другій $40,9 \pm 3,90$ років, у третій $45,4 \pm 3,38$ років. Кількість жінок у кожній із груп переважала над кількістю чоловіків. Жінок у першій групі 23 (74,2%), у другій 14 (51,9%), у третій 11 (64,7%), тоді як чоловіків серед пацієнтів першої групи 8 (25,8%), другої групи 13 (48,1%), третій 6 (35,3%). Пацієнтів страждають на ЦД 1 типу в першій групі 8 (25,8%), у другій групі 12 (44,4%), у третій 11 (64,7%). ЦД 2 типу серед пацієнтів першої групи спостерігався у 23 (74,2%) пацієнтів, їх 7 (30,4%) приймали інсулін. У другій досліджуваній групі хворих на ЦД 2 типу було діагностовано у 15 (55,6%) пацієнтів, 6 (40%) з яких знаходилися на інсуліні. У третій досліджуваній групі хворих на ЦД 2 типу спостерігався у 6 (35,3%) пацієнтів, 1 (16,7%) з яких знаходився на інсуліні. Стаж ЦД менше 10 років у контрольній та двох досліджуваних групах спостерігався у 4 (12,9%), 2 (11,8%), 5 (18,5%) хворих відповідно. Кількість хворих зі стажем ЦД від 10 до 20 років у кожній із груп становила 27 (87,1%), 22 (81,5%) та 15 (88,2%). Панретиальна лазеркоагуляція в анамнезі проводилася на 7 (22,6%) очах серед пацієнтів першої групи, на 15 (55,6%) очах пацієнтів другої групи та на 9 (52,9%) очах пацієнтів 3 групи. У всіх 75 пацієнтів було діагностовано артеріальну гіпертензію (АГ) 1-3 ступеня тяжкості, проте на момент оперативного втручання рівень артеріального тиску було компенсовано.

Середня вихідна гострота зору серед пацієнтів першої групи становила $0,04 \pm 0,01$, у другій групі – $0,1 \pm 0,01$, у третій – $0,09 \pm 0,01$.

На рис. 3.14 показана динаміка змін ОЗ у пацієнтів з проліферативною ДР через 2 та 6 місяців після вітректомії.

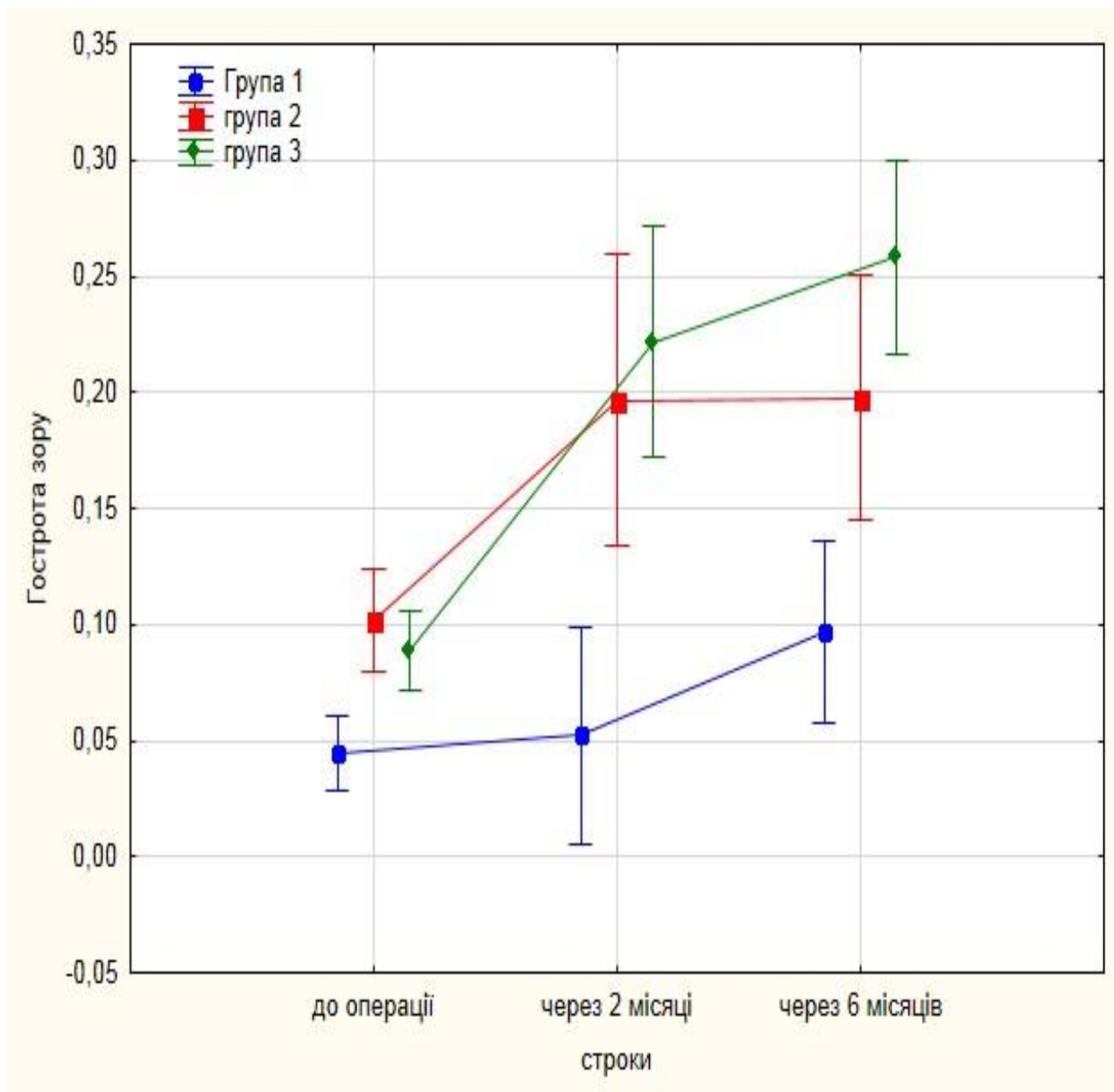


Рис. 3.14. Динаміка змін гостроти зору у пацієнтів з проліферативною ДР без передопераційного введення афліберсепту (1 група) та після введення 1 мг (2 група) або 2 мг (3 група) афліберсепту.

Як впливає з представлених рис. 3.14 даних, вихідна гострота зору у 2 і 3 групах була приблизно однаковою. У контрольній групі вихідна ГЗ була дещо нижчою, але не відрізнялася статистично значуще від вихідної ГЗ у групах із введенням афліберсепту ($p_{1-2}=0,061$ та $p_{1-3}=0,098$ відповідно щодо 2 та 3 груп).

Через 2 місяці після хірургічного втручання середня ГЗ у контрольній групі змінилася з 0,04 до 0,05, що статистично не значимо ($p = 0,72$), тоді як у групі 2, де хворі отримували інтравітреальну ін'єкцію афліберсепту у дозі 1,0 мг ГЗ підвищилася статистично значуще від 0,10 до 0,20 ($p = 0,002$), у групі 3, де хворі отримували 2,0 мг афліберсепту відзначено ще більш істотне підвищення ГЗ від 0,09 до 0,22 ($p = 0,0001$). Таким чином, у групах хворих на проліферативну ДР із попереднім інтравітреальним введенням афліберсепту (1,0 мг та 2,0 мг) вже через 2 місяці після хірургічного лікування відзначено значне підвищення ГЗ на відміну від групи контролю.

Через 6 місяців після ВЕ середня ГЗ у контрольній групі змінилася відносно вихідної з 0,04 до 0,10 ($p = 0,02$). У групі 2 з 0,10 до 0,20 ($p=0,001$), групи 3 середня ГЗ змінилась від 0,09 до 0,26 ($p=0,0001$).

При цьому значущої різниці за рівнем гостроти зору між групами 2 та 3 відзначено не було як через 2 ($p_{2-3}=0,419$), так і через 6 місяців ($p_{2-3}=0,053$).

У першій групі на 9 (29,0%) очах операцію завершували тампонадою вітреальної порожнини 15% газоповітряною сумішшю перфторпропану, на 21 (67,7%) оці операцію завершили тампонадою вітреальної порожнини силіконовим маслом 5700 сСт, на 1 (3,2%) оку ендотампонаду виконали стерильним повітрям. У 2 групі на 8 (47,1%) очах вітреальну порожнину тампонували 15% газоповітряної сумішшю перфторпропану, і на 9 (52,9%) очах використовували для тампонади стерильне повітря. У 3 групі на 10 (37,0%) очах ендотампонада вітреальної порожнини була виконана 15% газоповітряної сумішшю перфторпропану, і на 17 (63,0%) очах стерильним повітрям.

Для оцінки частоти розвитку транзиторних гемофтальмів у ранньому післяопераційному періоді (період перебування пацієнта в стаціонарі), через 2 та 6 місяців після вітректомії (табл. 3.7-3.9), ми виключили з групи контролю пацієнтів з ендотампонадою вітреальної порожнини силіконовим маслом.

Як видно з табл. 3.7, транзиторний гемофтальм у ранньому післяопераційному періоді в контрольній групі хворих відзначався статистично значуще частіше, ніж у групах після інтравітреального введення різних доз

афліберсепту (1,0 мг і 2,0 мг).

Таблиця 3.7

Частота розвитку транзиторного гемофтальму у ранньому післяопераційному періоді у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Група	Транзиторний гемофтальм	Кількість очей (n)
1 (контроль)	9 (90%)	10 (100%)
2 (1,0 мг афліберсепту)	3(17,6%)	17 (100%)
3 (2,0 мг афліберсепту)	2(7,4%)	27 (100%)
$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,00004$ $p_{2-3}= 0,94$		

Як видно з таблиці 3.8 з 10 очей контрольної групи, у яких операцію завершували тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю або стерильним повітрям, на 4 очах (40%) розвинувся транзиторний гемофтальм протягом 2-х місяців після ВЕ, тоді як у хворих 2 групи тільки на 2 очах із 17 (11,8%), у хворих 3 групи також тільки на 2 очах із 27 (7,4%) ($p_{1-2}=0,09$, $p_{1-3}=0,017$).

Таблиця 3.8

Частота розвитку транзиторного гемофтальма через 2 місяці після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Група	Транзиторний гемофтальм	Кількість очей (n)
1 (контроль)	4 (40%)	10 (100%)
2 (1,0 мг афліберсепту)	2 (11,8%)	17 (100%)
3 (2,0 мг афліберсепту)	2 (7,4%)	27 (100%)
$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,62$		

Як видно з таблиці 3.8 з 10 очей контрольної групи, у яких операцію завершували тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю або стерильним повітрям, на 4 очах (40%) розвинувся транзиторний гемофтальм протягом 2-х місяців після ВЕ, тоді як у хворих 2 групи тільки на 2 очах із 17 (11,8%), у хворих 3 групи також тільки на 2 очах із 27 (7,4%) ($p_{1-2}=0,09$, $p_{1-3}=0,017$). Таким чином, частота розвитку транзиторних гемофтальмів через 2 місяці після ВЕ виявилася значуще меншою у групі хворих із застосуванням 2 мг афліберсепту.

Таблиця 3.9

Частота розвитку транзиторного гемофтальма через 6 місяців після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Група	ЗГТ	Кількість очей (n)

1 (контроль)	3 (30 %)	10 (100%)
2 (1,0 мг афліберсепту)	3 (17,6%)	17 (100%)
3 (2,0 мг афліберсепту)	3 (11,1%)	27 (100%)
$p_{1-2}=0,45$ $p_{1-3}=0,17$ $p_{2-3}=0,54$		

Як видно з таблиці 3.9, з 10 очей контрольної групи транзиторний гемофтальм через 6 місяців після ВЕ розвинувся на 3 (30%) очах. У хворих 2 та 3 досліджуваних груп транзиторний гемофтальм через 6 місяців після ВЕ розвинувся на 3 (17,6%) та 3 (11,1%) очах відповідно. Статистично значущої різниці у частоті розвитку транзиторних гемофтальмів через 6 місяців після ВЕ у хворих на проліферативну ДР залежно від введення різних доз афліберсепту немає.

Регматогенне відшарування сітківки протягом 6 місяців після вітректомії в контрольній групі виникло на 4 (12,9%) очах. У групах після інтравітреального введення афліберсепту (1,0 мг та 2,0 мг) на 3 (6,8%) із 44 очей ($p=0,37$). Таким чином, частота розвитку регматогенного відшарування сітківки протягом 6 місяців після ВЕ у досліджуваних групах не відрізнялася.

Рубеоз райдужної оболонки через 2 місяці після хірургічного лікування не розвинувся в жодному разі серед усіх 75 пацієнтів. Через 6 місяців після ВЕ рубеоз райдужної оболонки розвинувся на 5 (16,1%) очах контрольної групи. У групах із введенням афліберсепту рубеоз протягом 6 місяців не розвинувся в жодному з 44 випадків ($p=0,02$).

У вигляді приклада наведемо декілька результатів лікування хворих з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР.

ПРИКЛАД 1.

Хвора Х., 25 років, звернулась у відділення вітреоретинальної мікрохірургії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМНУ» України зі скаргами на зниження зору на правому оці впродовж 6 місяців.

Хвора страждає на ЦД 1 типу 15 років. Об'єктивно - гострота зору правого ока з максимальною корекцією - рух руки біля обличчя, лівого ока - 0,06. Внутрішньоочний тиск 14 мм. рт. ст. За даними периметрії - остаточне поле зору на периферії. При бінокулярній офтальмоскопії в умовах мідріазу відмічалась обільно васкуляризована епіретинальна мембрана з тракційним відшаруванням сітківки (Рис.3.15).

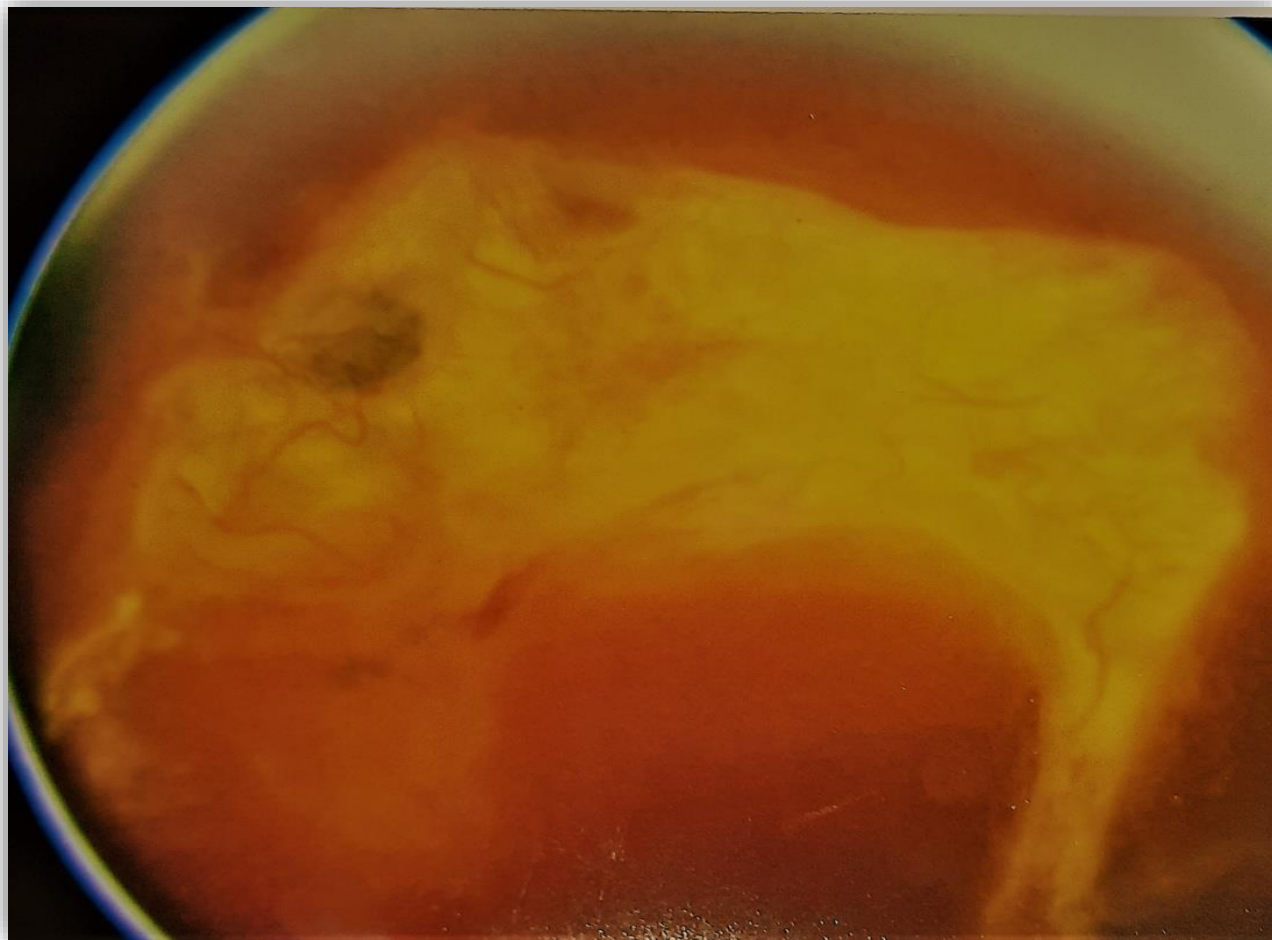


Рисунок 3.15. Очне дно хворої Х. перед інтравітреальною ін'єкцією 1,0 мг афліберсепта. Епіретинальна мембрана з вираженим проліферативним компонентом та тракційним відшаруванням сітківки.

Інтравітреальна ін'єкція препарату афліберсепт проводилась за стандартною методикою в дозі 1,0 мг з використанням хірургічного інструментарію. Після дворазової обробки операційного поля 10% розчином бетадіну та інстиляційної анестезії 0,5% розчином проксіметакоїну, встановлювався блефаростат з метою фіксації повік. При повороті очного яблука з візуалізацією найбільш зручної ділянки для проведення маніпуляції кон'юнктива передбачасмої точки ін'єкції фіксувалась за допомогою кон'юнктивального хірургічного пінцету для іммобілізації очного яблука. За допомогою хірургічного циркулю проводилась відмітка точки ін'єкції у нижньо-зовнішньому секторі очного яблука у 4 мм від лімбу. Потім інтравітреально вводився препарат афліберсепт голкою 29 G у дозі

1,0мг. Після екстракції голки з вітреальної порожнини ділянка кон'юнктиви змикалася за допомогою анатомічного мікропінцету. Проводились інстиляції антибактеріального препарату та глюкокортикоїду. На 5 добу після інтравітреального введення афліберсепту офтальмоскопічно спостерігалась практично повна облітерація новоутворених судин ЕРМ (Рис.3.16).

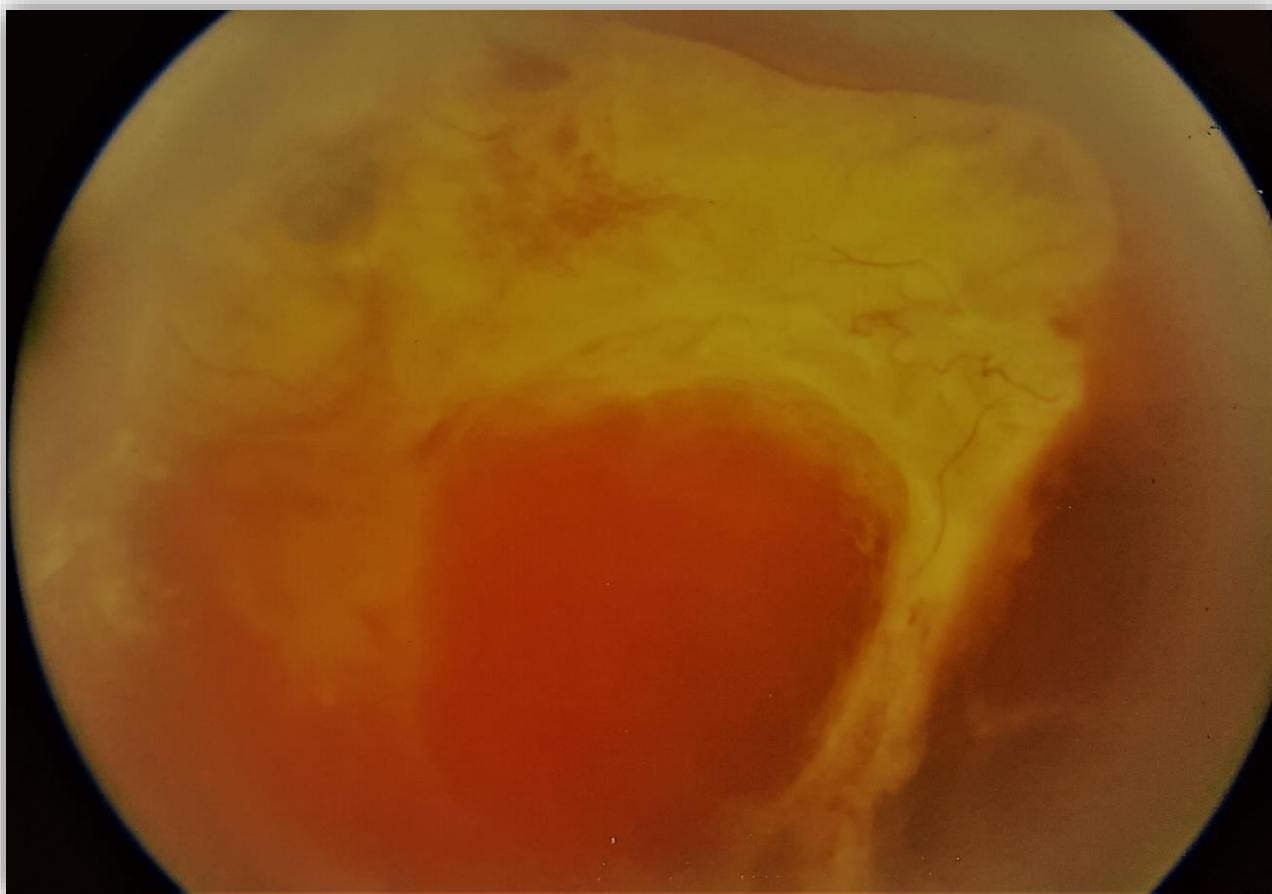


Рисунок 3.16. Очне дно хворої Х. на 5 добу після введення 1,0 мг афліберсепту. Новоутворені судини ЕРМ облітеровані.

Методика вітректомії

Стандартна трьохпортова 25G ВЕ виконувалась на хірургічному комбайні Constellation фірми Alcon під контролем операційного мікроскопу OMS 800 OFFISS фірми Topcon на 5 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Після обробки операційного поля розчином антисептику та епібульбарної анестезії 0,5% розчином проксиметакоїну встановлювався

блефаростат. Проводникова анестезія виконувалась шляхом введення у субтеноновий простір 4,0 мл 2% розчину лідокаїну. Вітректомія 25G виконувалась стандартним трьохпортовим доступом. Порти встановлювались двухступеневим методом (під кутом 30° та 90° до поверхні склери). Під контролем ширококутної системи ВІОМ виконувалась ВЕ центральних та периферічних відділов СТ з виділенням та висіченням ЗГМ на 360° , методом сегментації та деламінації у повному обсязі видалялись ЕРМ. В даному випадку була наявна помірна інтраопераційна кровотеча з ретинальних судин, тому тиск інтраопераційної рідини був підвищений до 60 мм рт ст. Операція завершувалась виконанням передньої панретинальної ендолазерної коагуляції (середня потужність – 200 мВт, експозиція – 200 мс, скважність - 200) та тампонадою вітреальної порожнини 15% газоповітряною сумішю перфторпропану. По завершенню операції виконувалась субкон'юнктивальна ін'єкція розчину ротацефу 0,5 мл та розчину дексаметазону 0,5 мл. Накладалась асептична пов'язка. Після оперативного втручання в умовах стаціонару проводилась антибактеріальна, протизапальна, ангіопротекторна, анальгезуюча, антиоксидантна та десенсибілізуюча терапія.

Ранній післяопераційний період проходив без особливостей. Гострота зору при виписці складала світловідчуття з правильною світло проекцією (газоповітряна тампонада).

Через 6 місяців після операції гострота зору склала 0,6. Сітківка повністю прилягала. Кришталик залишив прозорість (Рис.3.17).

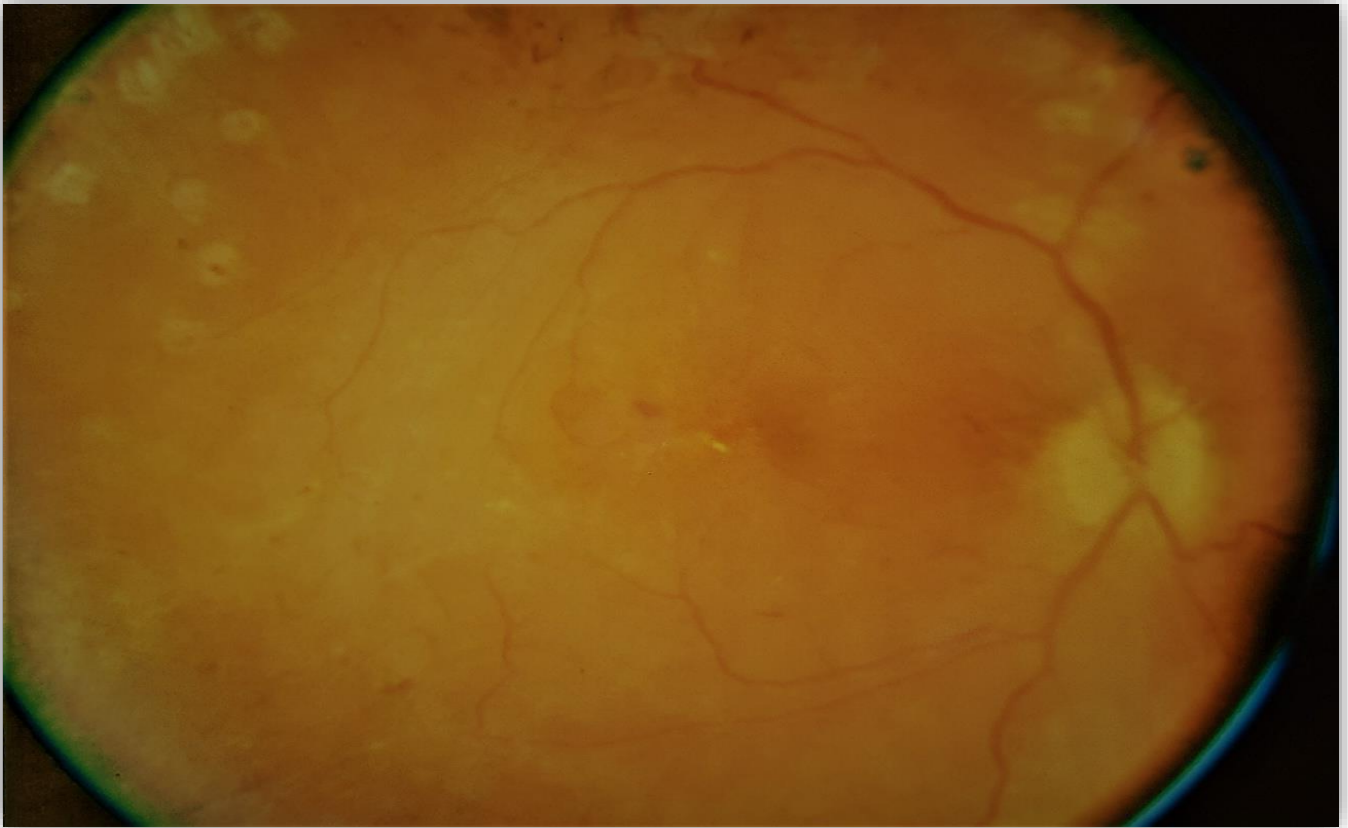


Рисунок 3.17. Очне дно хворої Х. через 6 місяців після вітректомії. Сітківка прилежить. Вогнища ПРЛК.

ПРИКЛАД 2.

Хворий Р., 65 років, звернувся у відділення вітреоретинальної мікрохірургії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМНУ» України зі скаргами на зниження зору на правому оці 8 місяців тому.

Хворий страждає на ЦД 2 типу 12 років. Приймає актропід та сіофор. Об'єктивно - гострота зору правого ока з максимальною корекцією - 0,01,

лівого ока – 0,03. Внутрішньоочний тиск правого ока 16 мм. рт. ст. , лівого ока – 16,0 мм. рт. ст. При бінокулярній офтальмоскопії на правому оці відмічалась васкуляризована епіретинальна мембрана з тракційним відшаруванням сітківки (Рис.3.18).

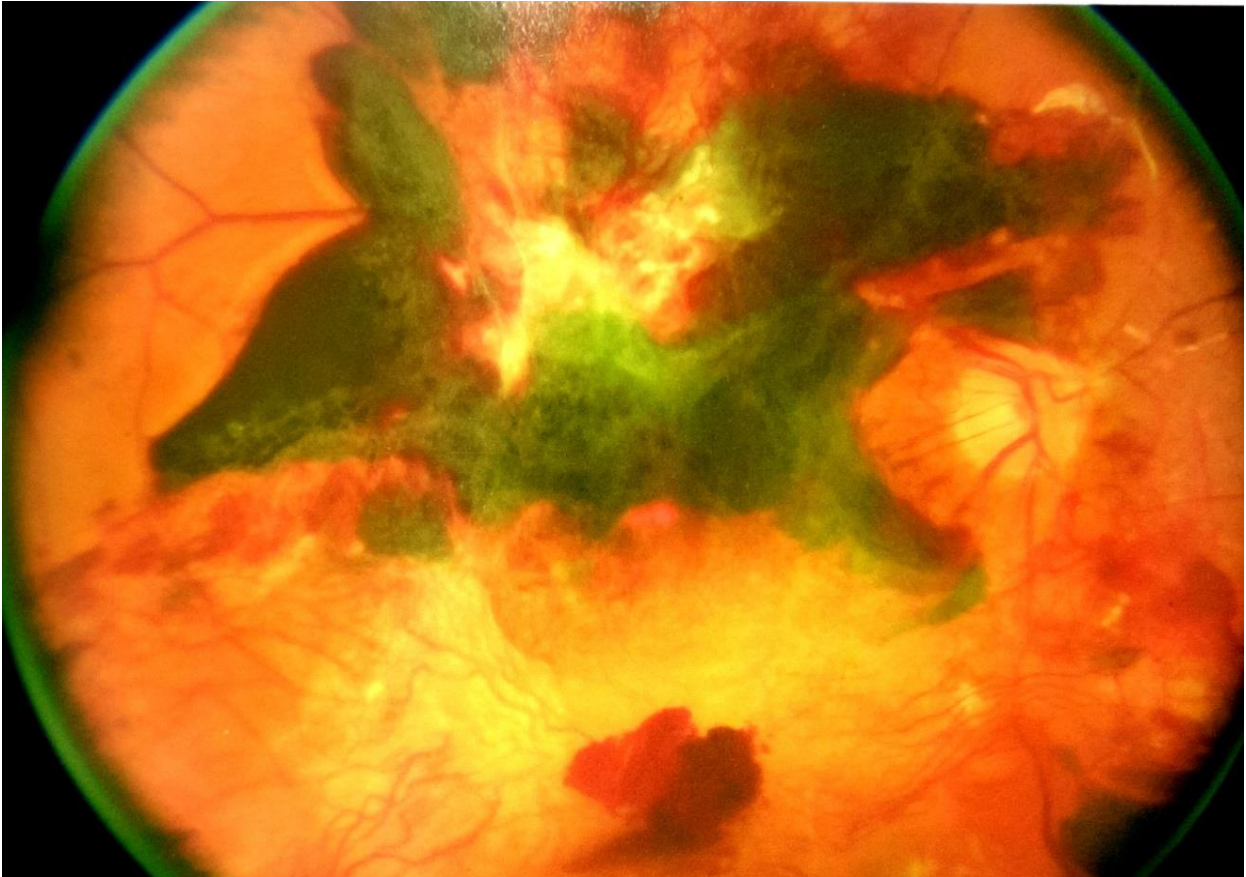


Рис.3.18. Очне дно хворого Р. перед інтравітреальною ін'єкцією 2,0 мг афліберсепту. Епіретинальна мембрана з вираженим проліферативним компонентом та тракційним відшаруванням сітківки.

Інтравітреальна ін'єкція препарату афліберсепт проводилась за стандартною методикою в дозі 2,0 мг з використанням хірургічного інструментарію. Після обробки операційного поля 10% розчином бетадіну та інстиляційної анестезії 0,5% розчином проксиметакоїну, встановлювався блефаростат. За допомогою хірургічного циркулю проводилась відмітка точки ін'єкції у нижньо-зовнішньому секторі очного яблука у 4 мм від лімбу. Потім інтравітреально вводився препарат афліберсепт голкою 29 G у дозі 2,0мг. Після екстракції голки з вітреальної порожнини ділянка кон'юнктиви змикалася за допомогою анатомічного мікропінцету. Проводились інстиляції антибактеріального препарату та глюкокортикоїду. На 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту

офтальмоскопічно спостерігалась повна облітерація новоутворених судин ЕРМ(Рис.3.19).

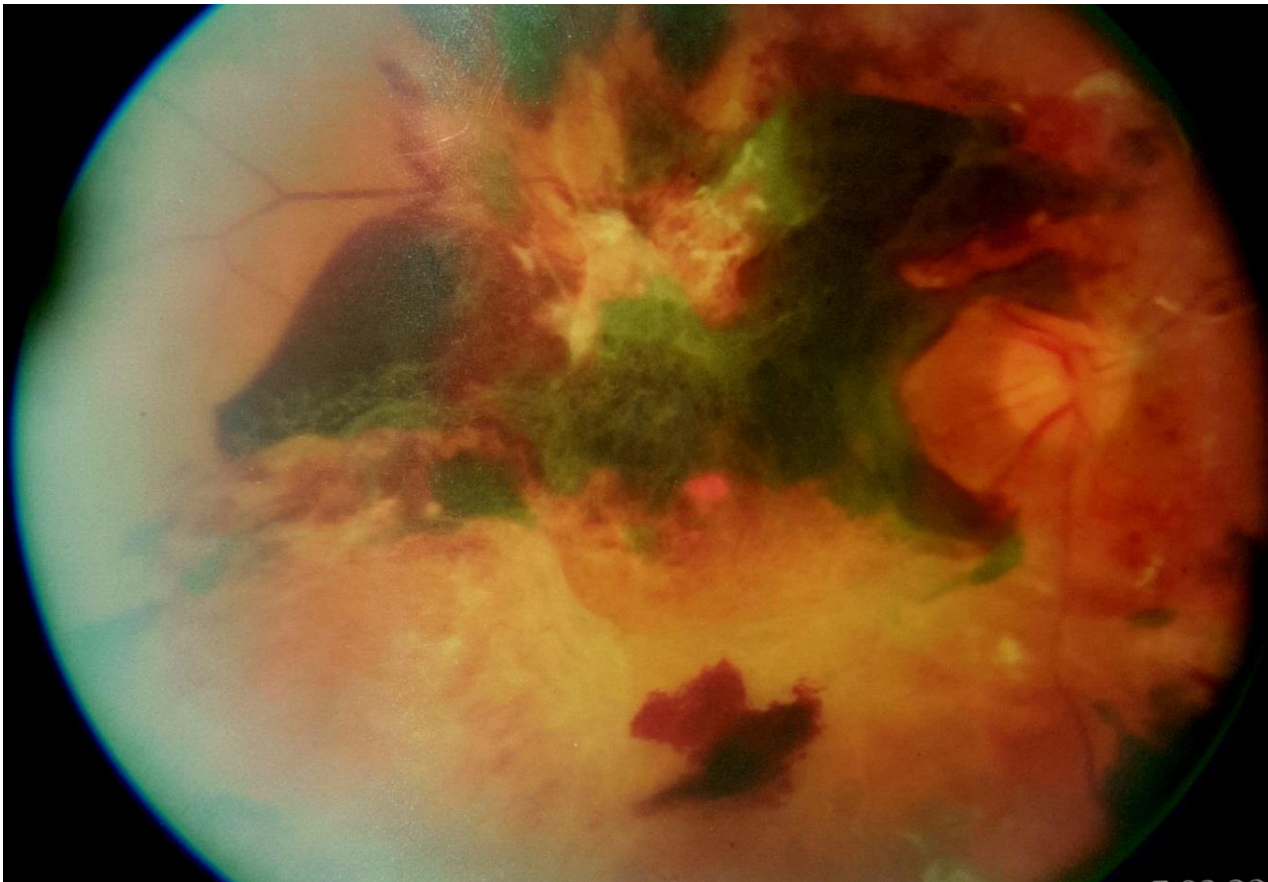


Рис.3.19. Очне дно хворого Р. на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепта. Новоутворені судини ЕРМ облітеровані.

Методика вітректомії

Стандартна трьохпортова 25G ВЕ виконувалась на хірургічному комбайні Constellation фірми Alcon під контролем операційного мікроскопу OMS 800 OFFISS фірми Topcon на 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту. Після обробки операційного поля розчином антисептику та епібульбарної анестезії 0,5% розчином проксиметакоїну встановлювався блефаростат. Проводникова анестезія виконувалась шляхом введення у субтеноновий простір 4,0 мл 2% розчину лідокаїну. Вітректомія 25G виконувалась стандартним трьохпортовим доступом. Порти встановлювались двохступеневим методом (під кутом 30° та 90° до поверхні склери). Під

контролем ширококутної системи ВІОМ виконувалась ВЕ центральних та периферічних відділов СТ з виділенням та висіченням ЗГМ на 360° , методом сегментації та делямінації у повному обсязі видалялись ЕРМ. В даному випадку також була наявна помірна інтраопераційна кровотеча з ретинальних судин, тому тиск інтраопераційної рідини був підвищений до 60 мм рт ст. Операція завершувалася виконанням передньої панретиальної ендолазерної коагуляції (середня потужність – 200 мВт, експозиція – 200 мс, скважність - 200) та тампонадою вітреальної порожнини 15% газоповітряною сумішю перфторпропану. По завершенню операції виконувалась субкон'юнктивальна ін'єкція розчину ротацефу 0,5 мл + розчину дексаметазону 0,5 мл. Накладалась асептична пов'язка. Після оперативного втручання в умовах стаціонару проводилась антибактеріальна, протизапальна, ангіопротекторна, анальгезуюча, антиоксидантна та десенсибілізуюча терапія.

Ранній післяопераційний період проходив без особливостей. Гострота зору при виписці складала світловідчуття з правильною проекцією світла (газоповітряна тампонада).

Через 6 місяців після операції гострота зору склала 0,4. Сітківка повністю прилягала. Кришталік залишив прозорість (Рис.3.20.).



Рис.3.20. Очне дно хворого Р. через 6 місяців після ВЕ. Сітківка прилежить. Кришталік прозорий.

ПРИКЛАД 3.

Хвора А., 63 роки, звернулася у відділення вітреоретинальної мікрохірургії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМНУ» України зі скаргами на зниження зору на лівому оці впродовж 1 року.

Хвора страждає на ЦД 2 типу 18 років. Об'єктивно - гострота зору правого ока з максимальною корекцією - 0,01, лівого ока – рух руки біля обличчя, ексцентрично. Внутрішньоочний тиск правого ока 16 мм. рт. ст. , лівого ока –

14,0 мм. рт. ст. При бінокулярній офтальмоскопії на лівому оці відмічалась обільно васкуляризована епіретинальна мембрана з тракційним відшаруванням сітківки (Рис.3.21).

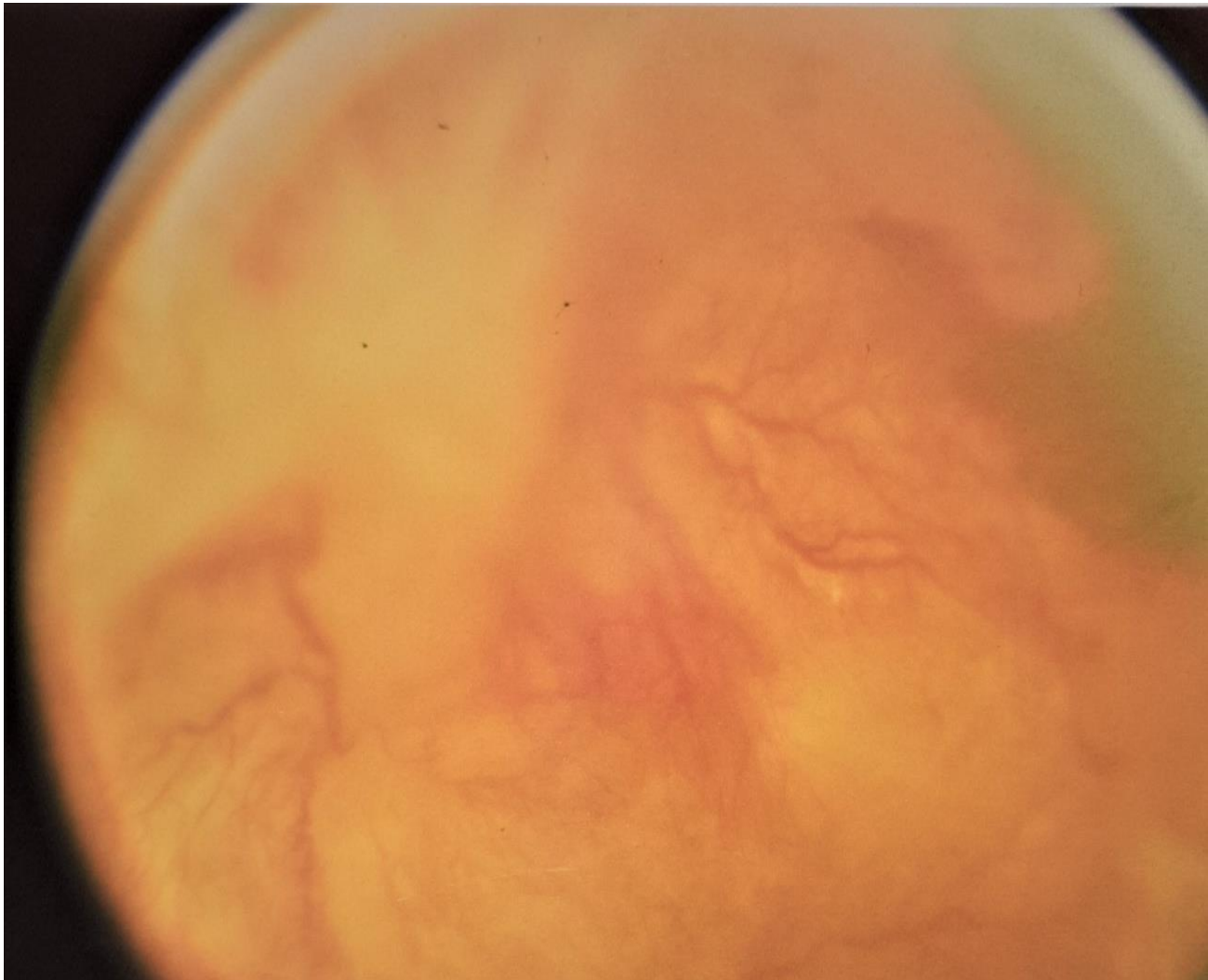


Рис.3.21. Очне дно хворої А. Епіретинальна мембрана з вираженим проліферативним компонентом та тракційним відшаруванням сітківки.

Хворої була виконана 25G вітректомія без попередньої антиангіогенної терапії.

Методика вітректомії

Стандартна трьохпортова 25G ВЕ виконувалась на хірургічному комбайні Constellation фірми Alcon під контролем операційного мікроскопу OMS 800 OFFISS фірми Topcon. Після обробки операційного поля розчином антисептику

та епібульбарної анестезії 0,5% розчином проксиметакоїну встановлювався блефаростат. Проводникова анестезія виконувалась шляхом введення у субтеноновий простір 4,0 мл 2% розчину лідокаїну. Вітректомія 25G виконувалась стандартним трьохпортовим доступом. Порти встановлювались двухступеневим методом (під кутом 30° та 90° до поверхні склери). Під контролем ширококутної системи ВІОМ виконувалась ВЕ центральних та периферичних відділов СТ з виділенням та висіченням ЗГМ на 360° , методом сегментації та делямінації у повному обсязі видалялись ЕРМ. В даному випадку була наявна значна інтраопераційна кровотеча з ретинальних судин, тому окрім підвищення тиску інтраопераційної рідини до 60 мм рт ст. також ми використовували ендодіатермію. У ході ВЕ був виявлений розрив сітківки. Виконання повноцінної бар'єрної ендолазерної коагуляції було утруднено у зв'язку з інтенсивною кровотечею, тому операція завершувалась тампонадою вітреальної порожнини силіконовим маслом Охане 5700сСт. По завершенню операції виконувалась субкон'юнктивальна ін'єкція розчину ротацефу 0,5 мл + розчину дексаметазону 0,5 мл. Накладалась асептична пов'язка. Після оперативного втручання в умовах стаціонару проводилась антибактеріальна, протизапальна, ангіопротекторна, анальгезуюча, антиоксидантна та десенсибілізуюча терапія.

Ранній післяопераційний період проходив без особливостей. Фото очного дна було виконано на 3 добу після ВЕ.

Гострота зору з максимальною корекцією при виписці з стаціонару склала 0,02.

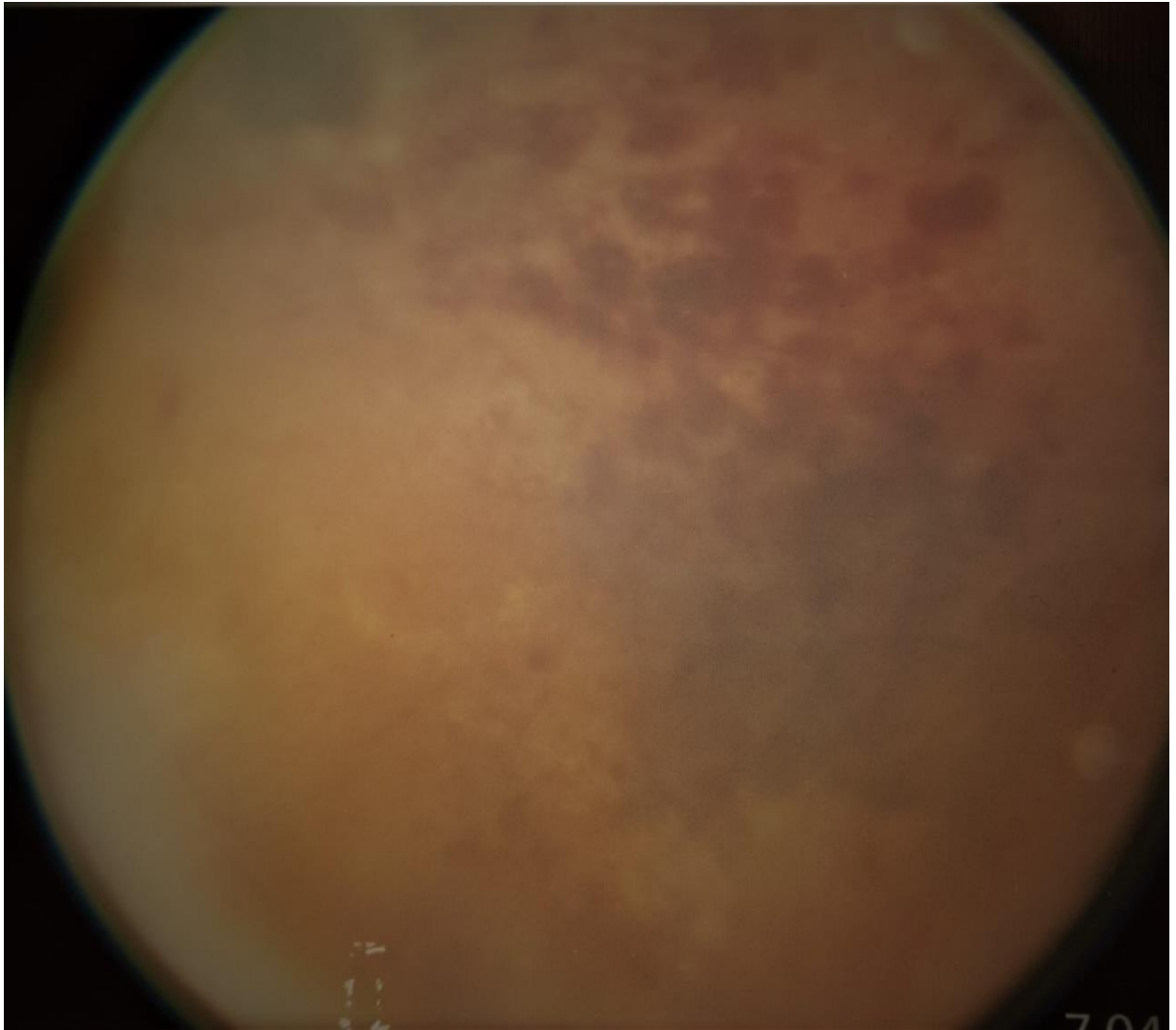


Рис.3.22. Фото очного дна хворої А. на 3 добу після вітректомії. Силіконова ендотампонада. Сітківка прилежить. Преретинальні геморрагії.

ПРИКЛАД 4.

У вигляді приклада посилення тракційного компоненту після

інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту наведемо результат лікування хворого з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР.

Хворий Б., 35 років, звернувся в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова» НАМНУ України у відділення вітреоретинальної мікрохірургії зі скаргами на низький зір правого ока, який хворий відмічає впродовж 2 місяців.

Хворий страждає на ЦД 1 типу 23 роки. Об'єктивно - гострота зору правого ока з максимальною корекцією - рух руки біля лица, ексцентрично, лівого ока – 0,1. Внутрішньоочний тиск правого ока 16 мм. рт. ст., лівого ока – 15,0 мм. рт. ст. При бінокулярній офтальмоскопії на правому оці відмічалась обільно васкуляризована епіретинальна мембрана з субтотальним тракційним відшаруванням сітківки (Рис.3.23).

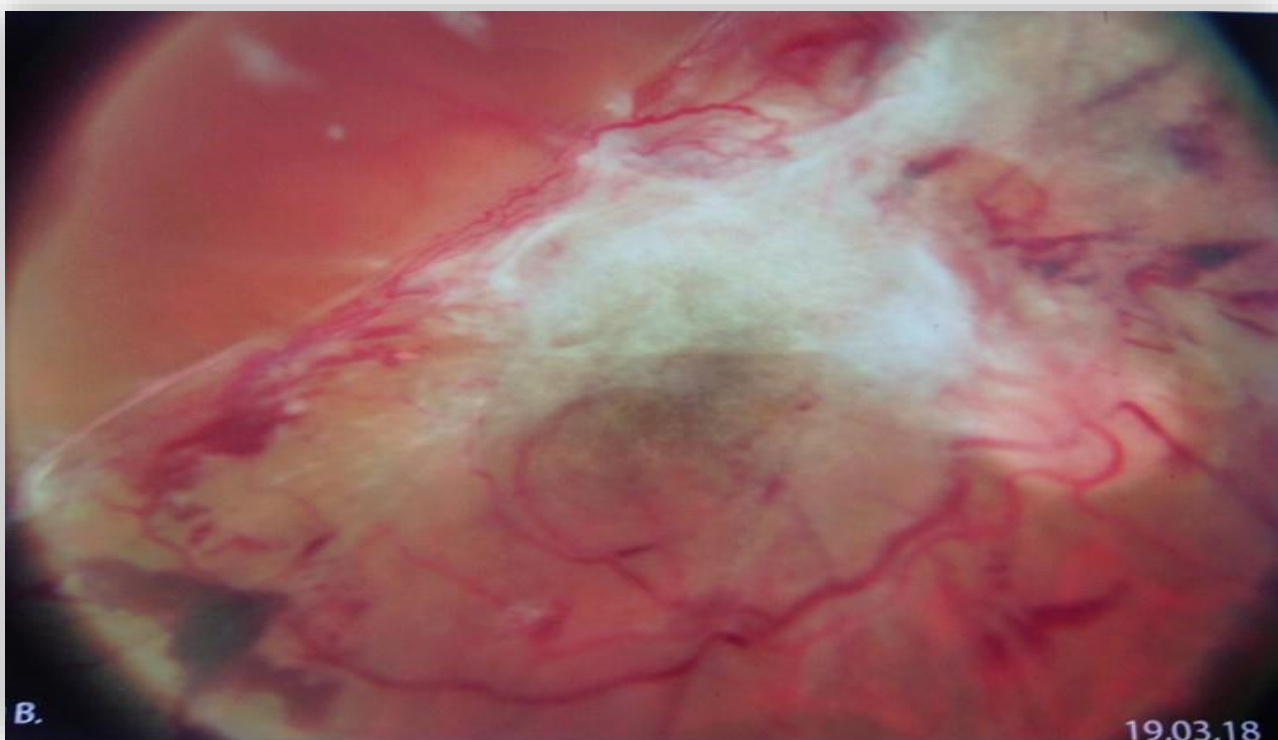


Рис.3.23. Очне дно хворого Б. перед інтравітреальною ін'єкцією 2,0 мг афліберсепта. Епіретинальна мембрана з вираженим проліферативним компонентом та субтотальним тракційним відшаруванням сітківки.

В умовах операційної, після обробки операційного поля 10% розчином бетадіну, та інстиляційної анестезії 0,5 % розчином проксіметакоїну в проекції пласкої частини війчастого тіла голкою 29 G інтравітреально вводився афліберсепт у дозі 2,0 мг. На 5 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту відмічається посилення тракційного компоненту та розповсюдження ТВС, однак новоутворені судини повністю облітеровані. (Рис.3.24). На 5 добу після інтравітреальної ін'єкції хворому була проведена 25 G вітректомія.

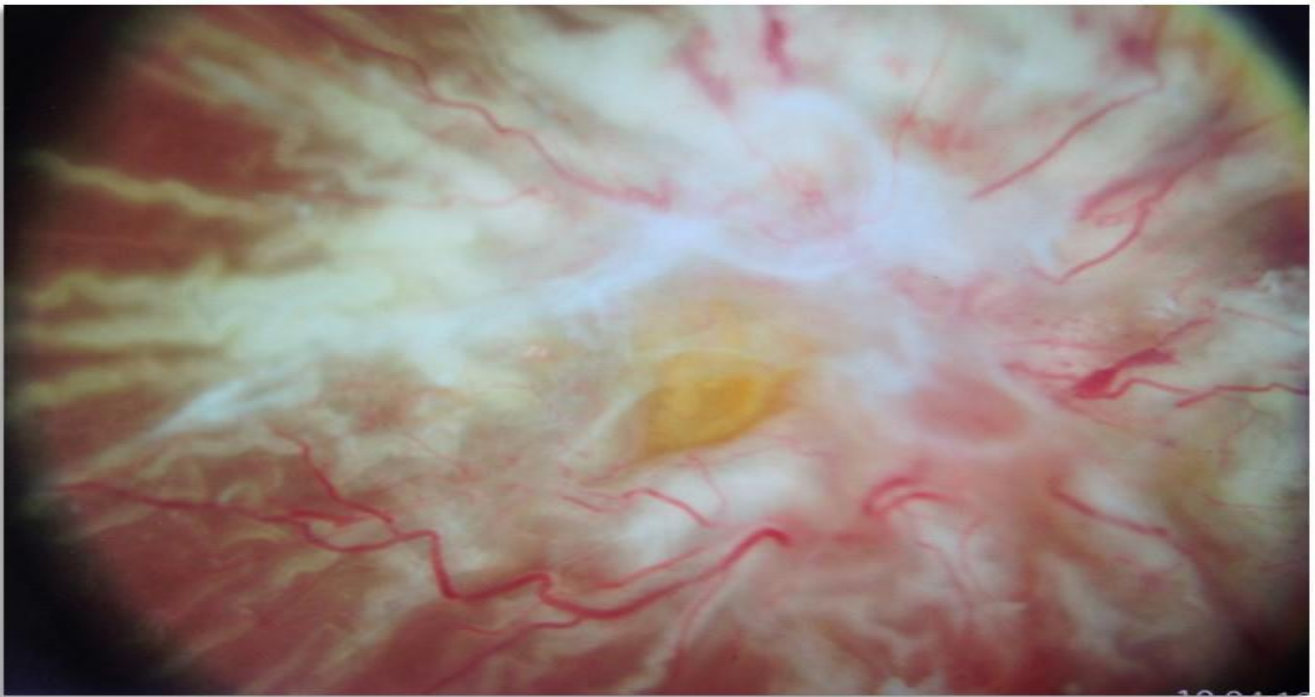


Рис.3.24. Очне дно хворого Б. на 5 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепта. Посилення тракційного компоненту та розповсюдження ТВС. Новоутворені судини повністю облітеровані.

ВЕ центральних та периферичних відділов СТ виконувалась під субтеноновою анестезією стандартним трьох портовим доступом. ЗГМ була

висічена на 360°. Методом сегментації та деламінації у повному обсязі видалялась ЕРМ. В даному випадку була наявна незначна інтраопераційна кровотеча з ретинальних судин, тому тиск інтраопераційної рідини був підвищений до 60 мм рт ст. Операція завершувалася виконанням ендолазерної панретинальної лазерної коагуляції (середня потужність – 200 мВт, експозиція – 200 мс, скважність - 200) та тампонадою вітреальної порожнини 15% газоповітряною сумішю перфторпропану. Ранній післяопераційний період проходив без особливостей. Гострота зору при виписці склала світловідчуття з правильною світло проекцією (газоповітряна тампонада). Через 6 місяців після операції гострота зору склала 0,02. Причиною низького зору було прогресування помутнінь кришталика. Сітківка повністю прилягала за даними ультразвукового дослідження. Пацієнт був направлений для факоемульсифікації катаракти з імплантацією ІОЛ на правому оці.

ПРИКЛАД 5.

Хворий К, 65 років, звернувся у відділення вітреоретинальної мікрохірургії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМНУ» України зі скаргами на зниження зору на лівому оці більше ніж 6 місяців тому. Хворий страждає на ЦД 2 типу 18 років. Приймає актропід та сіофор. Об'єктивно - гострота зору правого ока з максимальною корекцією - 0,1, лівого ока - 0,02. Внутрішньоочний тиск правого ока 18 мм. рт. ст. , лівого ока - 19,0 мм. рт. ст. При бінокулярній офтальмоскопії на правому оці відмічався частковий гемофтальм та епіретинальна мембрана, на лівому оці васкуляризована епіретинальна мембрана з тракційним відшаруванням сітківки (Рис.3.25)

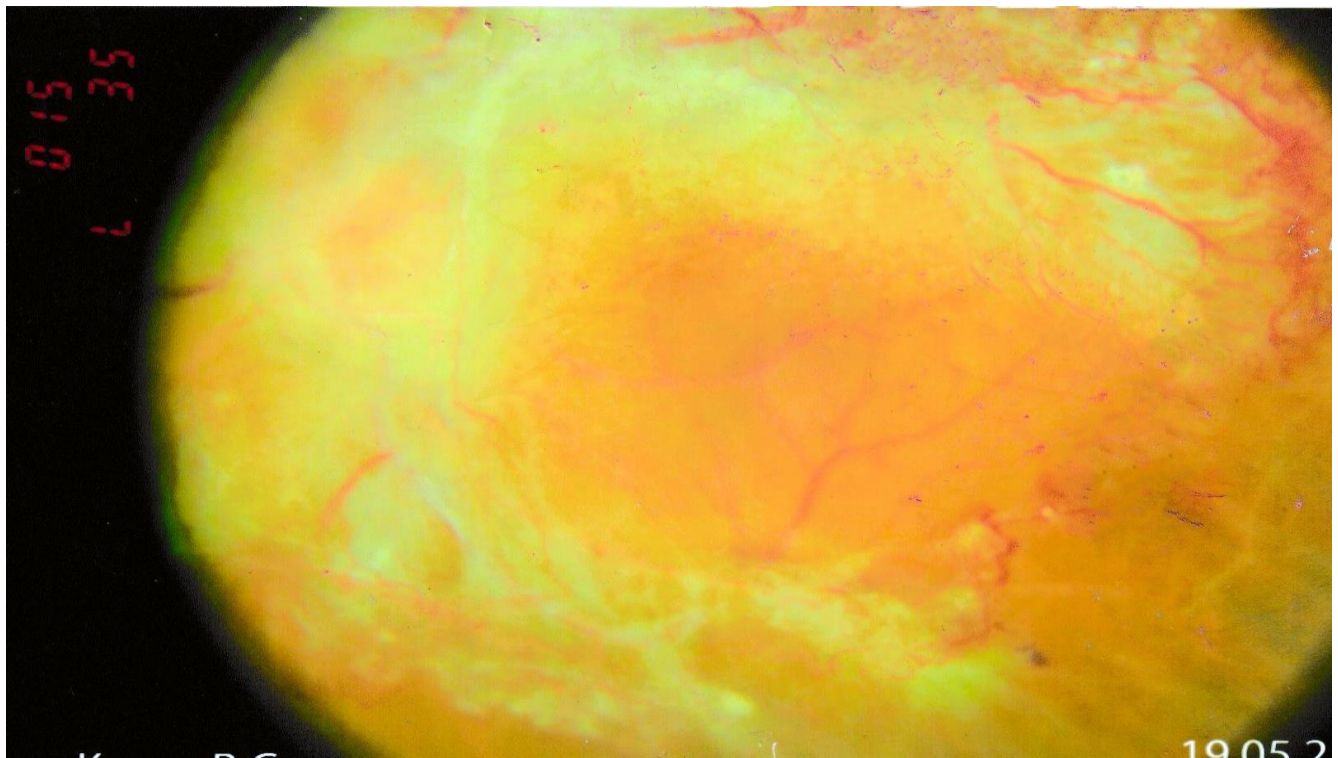


Рис.3.25 Очне дно хворого К. перед інтравітреальною ін'єкцією 1,0 мг афліберсепта. Епіретинальна мембрана з вираженим проліферативним компонентом та тракційним відшаруванням сітківки.

Інтравітреальна ін'єкція препарату афліберсепт проводилась за стандартною

методикою в дозі 1,0 мг з використанням хірургічного інструментарію. Після обробки операційного поля 10% розчином бетадіну та інстиляційної анестезії 0,5% розчином проксіметакоїну, встановлювався блефаростат. За допомогою хірургічного циркулю проводилась відмітка точки ін'єкції у нижньо-зовнішньому секторі очного яблука у 4 мм від лімбу. Потім інтравітреально вводився препарат афліберсепт голкою 29 G у дозі 1,0мг. Після екстракції голки з вітреальної порожнини ділянка кон'юнктиви змикалася за допомогою анатомічного мікропінцету. Проводились інстиляції антибактеріального препарату та глюкокортикоїду. На 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту офтальмоскопічно спостерігалась повна облітерація новоутворених судин ЕРМ (Рис.3.26).

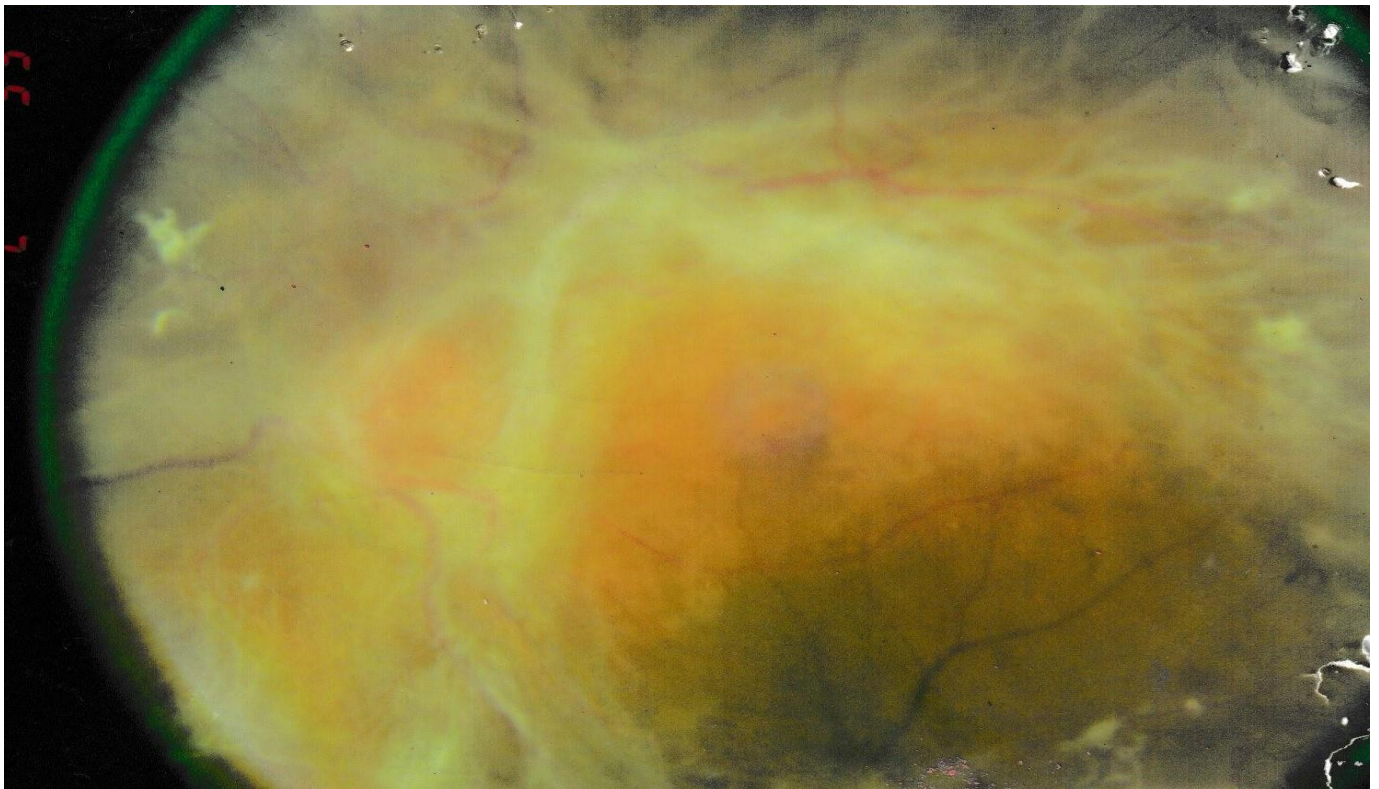


Рис.3.26 Очне дно хворого К. на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг афліберсепта. Посилення тракційного компоненту та розповсюдження ТВС. Новоутворені судини повністю облітеровані.

Методика вітректомії

Стандартна трьохпортова 25G ВЕ виконувалась на хірургічному комбайні Constellation фірми Alcon під контролем операційного мікроскопу OMS 800 OFFISS фірми Topcon на 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Після обробки операційного поля розчином антисептику та епібульбарної анестезії 0,5% розчином проксиметакоїну встановлювався блефаростат. Проводникова анестезія виконувалась шляхом введення у субтеноновий простір 4,0 мл 2% розчину лідокаїну. Вітректомія 25G виконувалась стандартним трьохпортовим доступом. Порти встановлювались двухступеневим методом (під кутом 30° та 90° до поверхні склери). Під контролем ширококутної системи ВІОМ виконувалась ВЕ центральних та периферичних відділов СТ з виділенням та висіченням ЗГМ на 360° , методом сегментації та делямінації у повному обсязі видалялись ЕРМ. В даному випадку також була наявна помірна інтраопераційна кровотеча з ретинальних судин, тому тиск інтраопераційної рідини був підвищений до 60 мм рт ст. Операція завершувалась виконанням передньої панретинальної ендолазерної коагуляції (середня потужність – 200 мВт, експозиція – 200 мс, скважність - 200) та тампонадою вітреальної порожнини 15% газоповітряною сумішшю перфторпропану. По завершенню операції виконувалась субкон'юнктивальна ін'єкція розчину ротацефу 0,5 мл + розчину дексаметазону 0,5 мл. Накладалась асептична пов'язка. Після оперативного втручання в умовах стаціонару проводилась антибактеріальна, протизапальна, ангіопротекторна, анальгезуюча, антиоксидантна та десенсибілізуюча терапія.

Ранній післяопераційний період проходив без особливостей. Гострота зору при виписці складала світловідчуття з правильною проекцією світла (газоповітряна тампонада).

Через 1,5 місяці після оперативного втручання гострота зору з максимальною

корекцією на лівому оці складала 0,12 н/к (Рис.3.27)



Рис.3.27 Очне дно хворого К. через 1,5 місяці після ВЕ. Сітківка прилежить. Кришталик прозорий.

Список робіт, опублікованих за темою розділу:

1. Пономарчук Вера С. Уровень фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле в зависимости от исходного общеклинического и офтальмологического статуса больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С. Пономарчук, Л.Н. Величко, Н.Н. Уманец // Офтальмол. журн. – 2021. – № 4. – С. 19-25. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

2. Пономарчук Вера С. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле и особенности витрэктомии у пациентов с пролиферативной

диабетической ретинопатией после интравитреального введения различных доз афлиберсепта / Вера С.Пономарчук, Л.Н.Величко, А.Р. Король, Н.Н. Уманец // Офтальмология восточная Европа. – 2022. –№ 1.- С.98-107. (особистий внесок здобувача - аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

3. Пономарчук Віра С. Особенности ультраструктуры эпиретинальных мембран у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту / Віра С. Пономарчук, Н.І. Молчанюк , М.М. Уманець // Офтальмол. журн. – 2021. – №6. – С. 25-30 (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

4. Пономарчук Вера С. Морфологические и офтальмоскопические особенности эпиретинальных мембран после интравитреального введения различных доз афлиберсепта у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С. Пономарчук, В.В. Вит, Н.Н.Уманец // Офтальмол. журн. – 2021. – № 5. – С. 3-9. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

5. Пономарчук Віра С. Эффективность модифицированного поэтапного хирургического лечения больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С.Пономарчук, Н.Н.Уманец, А.Р.Король // Офтальмол. журн. – 2022. – №1.- С. 30-35. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією, описав можливість застосування модифікованого поетапного методу лікування хворих проліферативною діабетичною

ретинопатією.

6. Уманец Н.Н. Интравитреальное введение половинной дозы афлиберцепта (1мг) с последующей 27 G витрэктомией в лечении больных далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии / Н.Н.Уманец, Вера С. Пономарчук, А.Р.Король // Всеукраинская научно-практическая конференция офтальмологов, посвященная 80-летию основания общества офтальмологов Украины 12-13 Сентябрь 2018: тезисы. – Винница, 2018. – С.139-140.

7. Ponomarchuk V. Peculiarities of vitrectomy and morphological changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patients with severe proliferative diabetic retinopathy / Vera Ponomarchuk // The 19th EURETINA Congress, 5-8 September 2019: e-poster, program. – Paris, 2019 – P. 139.

8. Пономарчук Віра С. Особливості вітректомії та морфологічні зміни епіретинальних мембран після інтравитреального введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію/ Віра С. Пономарчук // Своє дитинство треба бачити – 2021: IX Науково практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю 10-12 червня 2021 р.: матеріали. – Одеса, 2021. – С.131

9. Уманець М.М. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі в залежності від вихідного загальноклінічного та офтальмологічного статусу хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію / М.М.Уманець, Л.М.Велічко, Віра С.Пономарчук // Своє дитинство треба бачити – 2021: IX Науково практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю 10-12 червня 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 150.

10. Пономарчук Віра С. Морфологічні та офтальмоскопічні особливості епіретинальних мембран після інтравітреального введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію / Віра С.Пономарчук // Науково-практична конференція з міжнародною участю 28-30 жовтня 2021 року «Рефракційний пленер 2021» м.Київ. Тези. – С.92.

11. Пономарчук Віра С. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі у пацієнтів з розвитими стадіями проліферативної діабетичної

ретинопатії в залежності від інтравітреального введення різних доз афліберсепта / Віра С. Пономарчук, М.М. Уманець, Л.М. Велічко. Філатовські читання – 2021: наук. - практ. конф. з міжнародною участю, 20-21 травня 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 123-124.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проліферативна ДР є нозологією, що призводить до стійкої втрати зору у пацієнтів з ЦД. Зацікавленість сучасних дослідників до цієї проблеми обумовлена високою соціально-економічною значимістю цієї патології [115].

За оцінками Міжнародної Федерації Діабету (International Diabetes Federation, IDF) у 2013 році у світі ЦД страждало понад 382 мільйони людей, 462 мільйони мали порушення толерантності до глюкози. До 2035 року зростання кількості хворих на ЦД прогнозується до 592 мільйонів осіб, щорічно 700 тисяч осіб втрачають зір через дане захворювання [91].

Незважаючи на те, що багато фахівців досліджують етіопатогенез даного захворювання, при несвоєчасному лікуванні прогноз є несприятливим [172].

Діабетичне ураження очей включає два основні аспекти, пов'язані з розвитком проліферації вітреальної порожнини та ДМН, при яких відбувається ураження різних морфологічних структур: периферії та центрального відділу, проте вектор патогенетичної спрямованості залишається загальним [168].

Проліферативна ДР характеризується зростанням новоутворених судин у ділянці ДЗН та/або перфузованої та неперфузованої сітківки з утворенням ФГТ вздовж ЗГМ, а також появою їх на райдужній оболонці [6, 13, 37]. При мінімальній травматизації та тракції з боку СТ відбувається розрив крихких новоутворених судин. Внаслідок цього розвивається кровотеча у внутрішньоочні середовища з утворенням гемофтальму, преретинальних геморагій [44, 97].

На сьогоднішній день багато досліджень спрямованих на зниження ризику інтраопераційних ускладнень та підвищення функціональних параметрів сітківки. Перспективним напрямком є використання анти-ФРЕС препаратів [120].

Метою нашої дисертаційної роботи було підвищення ефективності модифікованого поетапного методу лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією шляхом модифікації поетапного методу лікування на підставі вивчення лікувального патоморфозу при застосуванні різних доз

інгібітору ангіогенезу.

На першому етапі нашого дослідження ми вивчали залежність рівню загального ФРЕС у пацієнтів з проліферативною ДР без попередньої антиангіогенної терапії залежно від загальноклінічного стану хворого (тип, стаж цукрового діабету, ступінь артеріальної гіпертензії (АГ) та особливостей офтальмологічного статусу.

За даними літератури вміст ФРЕС як у СТ, в субретинальній рідині та сироватці крові має чітку кореляцію із ступенем тяжкості ДР. Відомо, що рівень ФРЕС у скловидному тілі може суттєво підвищуватися за наявності активного внутрішньоочного неангіогенезу [157].

В наше дослідження були включені пацієнти з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР і рівень ФРЕС у них складав від 15,6 пг/мл до 2659 пг/мл (в середньому 757,69 пг/мл). Пацієнти із рубезом райдужки та із тотальним гемофтальмом були виключені із дослідження, так як відомо, що рівень ФРЕС у СТ у даній категорії хворих може бути суттєво підвищеним [94, 51]. Залежності за типом, стажем ЦД у досліджуваних хворих виявлено не було, що збігається із даними літератури [21] хоча з підвищенням ступеня артеріальної гіпертензії нами була виявлена певна тенденція до збільшення рівня ФРЕС.

Існують дані щодо підвищення ризику розвитку вторинної глаукоми у пацієнтів із проліферативною ДР після факоемульсифікації з імплантацією ІОЛ [143, 95]. За результатами проведеного дослідження нами було відмічена тенденція до збільшення рівня ФРЕС у скловидному тілі у пацієнтів з артіфакією. Окрім того, не було визначено кореляції між рівнем ФРЕС у скловидному тілі та виконанням ПРЛК в анамнезі. Хоча за даними деяких досліджень було доведено, що рівень ФРЕС у плазмі крові достовірно вище у випадках, коли ПРЛК не виконувалась

Спільною ознакою для всіх досліджуваних хворих був факт наявності фіброваскулярної мембрани з вираженим проліферативним компонентом, яка характеризувалась наявністю новоутворених судин різного калібру, переважно дрібних з рясною неоваскуляризацією по її краю. При такому варіанті рівень

ФРЕС у скловидному тілі складав $997,0 \pm 151,8$ пг/мл. У пацієнтів з фіброваскулярними ЕРМ з помірним проліферативним компонентом, які були представлені фіброзною тканиною з наявністю меншої кількості новоутворених судин, рівень ФРЕС в середньому складав $244,9 \pm 53,7$ пг/мл ($F = 10,3$; $p = 0,0025$).

За даними Нероєва В.В. із співавторами максимальний рівень ФРЕС-А у скловидному тілі, субретинальній рідині та сироватці крові виявлявся на очах, прооперованих з приводу ускладненої проліферативної ДР без попередньої антиангіогенної терапії та склав в середньому $1151,6$ пг/мл у скловидному тілі, 3490 пг/мл у субретинальній рідині, $226,4$ пг/мл у сироватці крові. Тоді як за стабільної течії проліферативної ДР цей показник знаходився на рівні $140,5 \pm 64,2$ пг/мл у сироватці крові, $775,4 \pm 560$ пг/мл у субретинальній рідині, та $205,6 \pm 175,0$ пг/мл у скловидному тілі відповідно. Також було визначено, що рівень ФРЕС-А у слізній рідині хворих на важку проліферативну діабетичну ретинопатію був вищий при фіброваскулярній епіретинальній мембрані ніж при фіброгліальній. Вміст ФРЕС-А у слізній рідині 3490 пг/мл та вище достовірно асоціювався з наявністю в оці активної неоваскуляризації, що може бути використано в якості прогностичного критерію при непрозорих оптичних середовищах [21, 22].

Набівах S. із співавторами дослідили концентрацію ФРЕС у зразках СТ та сироватці крові, проаналізували співвідношення та порівняли між підгрупами з проліферативною ДР. Концентрація ФРЕС-А у зразках склоподібного тіла були значно вищими в групі проліферативною ДР та в середньому склали $630,72$ пг/мл, порівняно з такими у контрольній групі (з патологією вітреомакулярного інтерфейсу без діабету) де рівень ФРЕС-А склав в середньому $153,58$ пг/мл. Концентрація ФРЕС-А у зразках склоподібного тіла була найвищою у групі з вітреальним крововиливом та найнижчим у групі з фіброзом скловидного тіла [117].

В подальшому ми визначали рівень ФРЕС у СТ та особливості ВЕ у хворих на проліферативну ДР після попереднього інтравітреального введення різних доз афліберсепту.

Дані про концентрацію ФРЕС у СТ у пацієнтів з проліферативною ДР у повідомленнях інших авторів сильно відрізнялися: середнє значення знаходилося в межах 260,8 – 1880,0 пг/мл [165, 59, 164, 109]. Цей феномен можна пояснити неоднорідністю вибірки пацієнтів за вихідними клінічними даними. У своєму дослідженні ми вибрали відносно однорідну групу хворих з неоваскулярно-гліальною формою проліферативної ДР та фіброваскулярними ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом.

У нашому дослідженні рівень ФРЕС у склоподібному тілі у групах хворих на проліферативну ДР після інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг або 2,0 мг афліберсепту був статистично значуще нижче, ніж у групі контролю. Крім того, незважаючи на відсутність статистичних відмінностей між 2 та 3 групою, тенденція до вищого рівня ФРЕС відзначалася у групі пацієнтів із застосуванням 1,0 мг афліберсепту. При цьому достовірної різниці за рівнем ФРЕС у склоподібному тілі, залежно від термінів вітректомії (3 або 5 днів), нами зазначено не було.

Інтраопераційна кровотеча є найчастішим ускладненням ВЕ при проліферативній ДР і призводить до утруднення візуалізації операційного поля, проведення ендолазеркоагуляції у необхідному обсязі, і, отже, до збільшення тривалості оперативного втручання [65].

Необхідно відзначити, що у нашому дослідженні, у контрольній групі пацієнтів виражена інтраопераційна кровотеча зустрічалася в 25,8% випадків, що вимагало використання тимчасової тампонади вітреальної порожнини ПФД, а в інших досліджуваних групах незалежно від дози (1,0 чи 2,0 мг) препарату дозволило уникнути цього ускладнення. Помірна інтраопераційна кровотеча, для усунення якої використовували короточасне підвищення тиску інфузійної рідини (до 60 мм.рт.ст.) у комбінації з діатермією також зустрічалася частіше у групі контролю – у 71,0% випадків, тоді як у групах хворих, яким інтравітреально вводився 1 або 2 мг афліберсепту у 17,6% та 14,5% випадків відповідно. Проте інтенсивність інтраопераційної кровотечі практично не відрізнялася у пацієнтів після інтравітреальної ін'єкції афліберсепту (1,0 мг або 2,0 мг).

Також одним із ускладнень ВЕ при проліферативній ДР є утворення ятрогенних розривів сітківки при видаленні ЕРМ [96]. Згідно з результатами нашого дослідження, ятрогенні розриви сітківки спостерігалися частіше у групі контролю (32,3%), ніж у групах із введенням 1 або 2 мг афліберсепту (5,9% та 22%). На наш погляд, тенденція до зменшення частоти утворення ятрогенних розривів сітківки після інтравітреального введення афліберсепту може бути пов'язана з фібротизацією фіброваскулярної тканини, облітерацією новоутворених судин ЕРМ, що суттєво полегшує її видалення.

Вибір виду ендотампонади залежить від клінічної ситуації, але завжди залишається на розсуд хірурга. У нашому дослідженні силіконове масло ми використовували за наявності розриву сітківки, коли виконання повноцінної бар'єрної ендолазерної коагуляції було утруднено у зв'язку з інтраопераційною кровотечею, за наявності множинних розривів сітківки, або заміщення ПФД при його тимчасовій тампонаді. Нами встановлено, що у групах хворих з інтравітреальним введенням афліберсепту (1,0 мг або 2,0 мг) вдалося уникнути тампонади вітреальної порожнини силіконовим маслом, тоді як у групі контролю даний вид тампонади знадобився у 67,7% випадків ($\chi^2 = 46, 8; p = 0,00001$).

Все вищесказане зумовило зменшення тривалості вітректомії у групах хворих із застосуванням афліберсепту (1 або 2 мг) практично на 14 хвилин порівняно з групою контролю, що можна порівняти з даними інших авторів [175, 110].

На подальшому етапі нашого дослідження ми вивчали офтальмоскопічні та морфологічні особливості ЕРМ в залежності від введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну ДР.

За даними Zhao L.Q. протягом 3–7 діб після інтравітреального введення бевацизумабу відбувалася повна облітерація новоутворених кровоносних судин, що дозволило провести швидшу та ефективнішу ВЕ у пацієнтів з проліферативною ДР. Однак у деяких випадках скорочення ЕРМ призводило до посилення тракційного компоненту та утворення розривів сітківки. Як правило, такі ускладнення виникали через 10–14 діб після ін'єкції [176]. За даними нашого

дослідження облітерація новоутворених судин фіброваскулярних ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом у хворих на проліферативну ДР відбувається вже на п'яту добу при використанні як 1,0 мг, так і 2,0 мг афліберсепту. Однак, за даними офтальмоскопії після ін'єкції 2,0 мг афліберсепту спостерігалось ущільнення ЕРМ з посиленням тракційного компоненту на 23 очах (85,2%), що призвело до утворення розриву сітківки на 2 очах (7,4%). В групі пацієнтів, яким вводився 1,0 мг афліберсепту посилення тракційного компоненту спостерігалось на 3 очах (17,6 %), що не призвело до утворення розриву сітківки в жодному випадку. Таким чином, активація тракційного компоненту частіше настає після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту та може призвести до утворення розриву сітківки, тому в разі застосування повної дози препарату доцільно проводити ВЕ на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції, коли більшість новоутворених судин ЕРМ вже облітеровані, а ризик посилення тракційного компоненту не великий. При застосуванні 1,0 мг афліберсепту ВЕ необхідно виконувати на 5 добу після інтравітреальної ін'єкції, враховуючи облітерацію новоутворених судин ЕРМ.

Метою подальшого дослідження було вивчення особливостей ультраструктури ЕРМ у хворих на проліферативну ДР після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту.

Аналіз результатів дослідження показав, що в нативній ЕРМ спостерігаються новоутворені мікросудини із різної ширини просвітом. Їх ендотеліальні клітини знаходяться як в стані близькому до норми, так і з елементами деструкції органел. Фенестри в ЕК виявляються лише в капілярах. Тонкі короткі колагенові фібрили в ЕРМ розташовані переважно розріджено і хаотично серед клітин склоподібного тіла і сполучної тканини. На 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепта в ЕРМ виявляється проліферація фібробластів і відбуваються в них активні білоксинтетичні процеси, які також характерні для частини ендотеліальних клітин новоутворених мікросудин, а також спостерігається збільшення в ній кількості колагенових фібрил в порівнянні з нативною ЕРМ. Крім того просвіт в новоутворених мікросудинах значно

звужений в порівнянні з такими контрольної групи. На 5 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепта в ЕРМ переважають деструктивні зміни у всіх її структурних компонентах, зменшена кількість новоутворених мікросудин і їх просвіт облітерований або вони мають вузьку електронно-прозору смужку. Їх ендотеліальні клітини знаходяться у стані деструкції або некрозу. На 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепта в ЕРМ наявна незначна кількість новоутворених мікросудин, які переважно облітеровані. Стінка мікросудин представлена ендотеліальними клітинами в стані деструкції та поодинокими перицитами. Однак в даній мембрані колагенові фібрили сполучної тканини розташовані щільно та упорядковано, що характеризує її міцність і між ними розташовані поодинокі еритроцити. В літературних джерелах виявлені дані, С. Vidinova із співавторами [161], які порівнювали гістохімічні показники та ультраструктуру ЕРМ у хворих на проліферативну ДР з такою при крововиливі. У зразках ЕРМ пацієнтів з крововиливом у скловидному тілі частіше виявляли макрофаги та еритроцити. Серед новоутворених мікросудин переважали капіляри, а їх стінка складалась лише з дуже тонкого шару ендотеліальних клітин, що співпадає з даними нашого дослідження. У позаклітинному матриксі серед комплексів протеогліканів було виявлено багато залишкових елементів крові. Дані автори вказують на те, що наявність кровиливу у порожнині склоподібного тіла змінює ультраструктуру ЕРМ, роблячи її більш щільною та схильною до скорочень. На 5 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепта новоутворені мікросудини у складі ЕРМ повністю облітеровані, їх ендотеліальні клітини, подекуди з елементами дистрофії та деструкції, а колагенові фібрили в стані некрозу.

Так, при застосуванні 1,0 мг афліберсепту та збільшення строків його перебування в склоподібному тілі (до 5 діб) мікросудини ЕРМ спадаються в більшій мірі, тоді як після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту повна облітерація новоутворених судин ЕРМ настає практично на 3 добу дослідження.

Дослідження також показали, що афліберсепт як в дозі 1,0 мг, так і 2,0 мг не

тільки спонукає звуженню новоутворених судин, але й активує синтетичні процеси в клітинах як сполучної тканини, тобто в фібробластах, так і в ендотеліальних клітинах новоутворених мікросудин на 3 добу спостереження. Однак дані явища в ЕРМ дещо зменшуються на 5 добу дослідження і, в той же час, збільшуються в ній деструктивні процеси, що призводить до зниження її щільності та дозволяє більш легке її видалення.

Слід відзначити, що у новоутворених судинах містяться поодинокі перицити, у новоутворених капілярах ми їх не виявили. Фенестри, на стоншених ділянках гіалоплазми ЕК, притаманні лише капілярам і вони поодинокі. Зменшення кількості фенестр в ЕК у новоутворених судинах також відмічено рядом авторів [100] при вивченні одноразової інтравітреальної ін'єкції бевацизумабу на новоутворені судини очей з проліферативною ДР. Крім того, іншими авторами вивчався вплив бевацизумабу на ультраструктуру субретинальних неоваскулярних мембран у пацієнтів з віковою макулярною дегенерацією. Ними також показано, що інтравітреальне введення бевацизумабу викликає зміни в новоутворених судинах, що призводить до зменшення фенестрації ендотеліальних клітин [162]. Інші дослідники продемонстрували проникнення бевацизумабу через гематоретинальний бар'єр у мавп, з подальшими морфологічними змінами в хоріокапілярах. Автори відмітили зменшення фенестрацій в хоріокапілярах, які спостерігалися вже через 24 години після інтравітреальної ін'єкції [93, 89,12].

На заключному етапі нашого дослідження ми оцінювали результати модифікованого поетапного метода хірургічного лікування хворих на проліферативну ДР після введення різних доз афліберсепту.

Ми припустили, що модифікація методу поетапного хірургічного лікування хворих на ПДРП, що полягає у зниженні дозування афліберсепту до 1,0 мг, дозволить досягти облітерації новоутворених судин ЕРМ, при цьому знизивши частоту утворення ретинальних розривів після ін'єкції. За нашими даними, транзиторний гемофтальм у ранньому післяопераційному періоді в контрольній групі хворих відзначався у 90% випадків, що значно частіше, ніж у

групах після інтравітреального введення 1 мг (17%) або 2 мг (18%) афліберсепту ($p_{1-2}=0,0003$, $p_{1-3} = 0,0004$). Через 2 місяці після ВЕ транзиторний гемофтальм розвивався значно рідше лише у хворих 3 групи (7,4%) порівняно з групою контролю (40%) ($p=0,017$). Через 6 місяців частота розвитку транзиторних гемофтальмів між групою контролю та досліджуваними групами значуще не відрізнялася ($p_{1-2}=0,45$, $p_{1-3}=0,17$).

А.Н.Рубан у своєму дослідженні визначав фактори ризику розвитку неоваскулярної глаукоми після вітректомії у хворих на проліферативну ДР. Найважливішими факторами в оцінці розвитку післяопераційної неоваскулярної глаукоми у хворих на проліферативну ДР, на думку автора є попередньо не виконана панретинальна лазеркоагуляція, стать, вік, тип ЦД, а також відсутність допоміжної терапії у вигляді інтра- або передопераційного інтравітреального введення анти-ФРЕС, наявність тракційного відшарування сітківки, а також рівень глікозильованого гемоглобіну, рубеоз райдужної оболонки та наявність неоваскулярної глаукоми на парному оці [33]. За даними нашого дослідження частота розвитку рубеозу райдужної оболонки через 6 місяців після вітректомії у хворих на ПДРП статистично значуще вище у пацієнтів контрольної групи порівняно з пацієнтами з попереднім введенням 1 або 2 мг афліберсепту ($p=0,02$).

Таким чином, модифікований поетапний метод хірургічного лікування, що полягає у застосуванні інтравітреальної ін'єкції 1,0 мг афліберсепту з подальшою ВЕ, дозволяє досягти високих функціональних результатів, знизити частоту розвитку транзиторних гемофтальмів в ранньому післяопераційному періоді, знизити частоту розвитку рубеозу райдужної оболонки у віддаленому періоді (6 місяців) на 16%.

ВИСНОВКИ

1. Проліферативна діабетична ретинопатія є основною причиною сліпоти серед працездатного населення, найбільш перспективним методом лікування якої є використання анти-ФРЕС препаратів з подальшою вітректомією. Однак питання дози анти-ФРЕС препарату, строків його перебування у скловидному тілі до проведення вітректомії, та можливі ускладнення потребують подальшого вивчення.
2. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі у хворих на неоваскулярно-гліальну форму проліферативної діабетичної ретинопатії не залежить від загальноклінічного стану хворого (тип та стаж цукрового діабету, рівень артеріальної гіпертензії), наявності артіфакції та виконання панретинальної лазеркоагуляції в анамнезі та складає в середньому 757,7 пг/мл.
3. Концентрація фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію з фіброваскулярними мембранами за наявності вираженого проліферативного компонента в середньому становило 997,0 пг/мл, тоді як у хворих з фіброваскулярними мембранами з помірним проліферативним компонентом - 244,9 пг/мл.
4. Встановлено значимо нижчі показники концентрації фактору росту ендотелію судин у склоподібному тілі хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію в строки спостереження 3-5 діб після інтравітреальної ін'єкції як 1,0 мг ($439,3 \pm 170,0$ пг/мл), так і 2,0 мг афліберсепту ($391,7 \pm 96,8$ пг/мл), порівняно з пацієнтами, яким антиангіогенна терапія не проводилась ($997,0 \pm 151,8$ пг/мл).
5. Інтравітреальне введення інгібітору фактору росту ендотелію судин (афліберсепту) в дозі 1,0 або 2,0 мг у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію призводить до регресу неоваскуляризації та фіброзу епіретинальних фіброваскулярних мембран з вираженим

проліферативним компонентом за даними офтальмоскопії та світлової мікроскопії в строки спостереження 3-5 діб.

6. Виявлено меншу частоту прогресування тракційного компоненту епіретинальних мембран у строки спостереження 3-5 діб після інтравітреального введення афліберсепту в дозі 1,0 мг, порівняно з введенням 2,0 мг афліберсепту. Так, посилення тракційного компоненту епіретинальних мембран після ін'єкції 2,0 мг афліберсепту в зазначені строки спостерігалось в 85,2% випадків з формуванням в 7,4% розриву сітківки, а після ін'єкції 1,0 мг афліберсепту – лише в 17,6% очей без випадків утворення розриву сітківки.
7. За даними електронної мікроскопії на 3 добу після інтравітреального введення афліберсепту в дозі 1,0 або 2,0 мг встановлено посилення білоксинтетичних процесів в ендотеліоцитах новоутворених судин і фібробластах, колагеноутворення; а на 5 добу – виявлено переважно явища деструктивних процесів в клітинних (ендотеліоцити, фібробласти) та волокнистих (колагенові фібрили) структурах фіброваскулярних епіретинальних мембран у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію.
8. Після інтравітреального введення афліберсепту незалежно від дози препарату (1 або 2 мг) та строків після введення (3 або 5 доба) зменшується кількість фенестр в новоутворених капілярах фіброваскулярних епіретинальних мембран, тоді як повна облітерація новоутворених мікросудин спостерігається на 5 добу.
9. Удосконалено метод хірургічного лікування хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію з фіброваскулярними мембранами шляхом введення 1,0 мг афліберсепту за 3-5 діб перед вітректомією, що зменшує прогресування тракційного компоненту епіретинальних мембран у

передопераційному періоді порівняно з введенням 2,0 мг афліберсепту перед хірургією, а також призводить до зниження ризику інтраопераційних геморагічних ускладнень, необхідності використання силіконової ендотампонади, зменшення тривалості операції на 14 хвилин порівняно з хірургією без антиангіогенної терапії.

10. При модифікованому поетапному методі хірургічного лікування (з попереднім інтравітреальним введенням 1,0 мг афліберсепту та подальшою вітректомією) спостерігається значуще менша кількість геморагічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, ніж при класичній вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію.
11. Модифікований поетапний метод хірургічного лікування (з попереднім інтравітреальним введенням 1,0 мг афліберсепту та подальшою вітректомією) був більш ефективним при лікуванні пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією для досягнення підвищення гостроти зору, ніж класична вітректомія у строки 2 та 6 місяців після хірургічного лікування.
12. При модифікованому поетапному методі хірургічного лікування (з попереднім інтравітреальним введенням 1,0 мг афліберсепту та подальшою вітректомією) пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією знижується ризик розвитку рубезу райдужної оболонки в строки 6 місяців після хірургічного втручання на 16% у порівнянні з вітректомією без попередньої антиангіогенної терапії.
13. Результати роботи було впроваджено в клінічну практику у відділі біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», у відділі патології сітківки та скловидного тіла ДУ «Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», у міському центрі мікрохірургії ока ВМКЛ № 3, м.Вінниця, на кафедрі офтальмології

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Байбородов, Я. В., Балашевич, Л. И., Гацу, М. В., Зайчик, А. М., Измайлов, А. С., Рощина, Г. М.,..., Чиж, Л. В. (2012). *Диабетическая офтальмопатия*. СПб.: Человек.
2. Балашевич, Л. И., и Измайлов, А. С. (2012). *Диабетическая офтальмопатия*. Санкт-Петербург: Человек.
3. Балашевич, Л. И., и Измайлов, А. С. (2004). *Диабетическая ретинопатия. Глазные проявления диабета*. С-Пб: СпбМАПО.
4. Бездетко, П. А. (2016). Лекарственная терапия диабетической ретинопатии на этапах ее развития (проблемы, сомнения, решения). *Офтальмология Восточная Европа. Профессиональные издания (Минск)*. 1(28), 109–123.
5. Белоглазова, И. Б., Зубкова, Е. С., Стамбольский, Д. В. и др. (2013). Протеолитически неактивные рекомбинантные формы урокиназы подавляют миграцию эндотелиальных клеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 12(156), 715–719.
6. Бикбов, М. М., Файзрахманов, Р. Р., Ярмухаметова, А. Л. и Каланов, М. Р. (2015). Современные подходы к хирургическому лечению пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинский альманах*, 1(36), 86-89.
7. Величко, П. Б., и Османов, Э. М. (2013). Современные методические подходы к лечению диабетической ретинопатии. *Вестник Тамбовского университета*, 6(18), 3248–3249.
8. Величко, П. Б., Османов, Э. М., и Маньяков, Р. Р. (2017). Эпидемиология и социальная значимость диабетической ретинопатии. *Вестн. Тамбовского ун-та. Серия: Естественные и технические науки*, 22(4), 622-626.
9. Величко, П. В. Комплексное лечение диабетического макулярного отека. (2014). *Вестник Тамбовского государственного университета*, 14(19),

1097–1101.

10. Дедов, И. И., и Шестакова, М. В. (2012). *Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями. 2007–2012 г».* Москва.

11. Дедов, И. И., и Шестакова, М. В. (2015). Государственный Регистр СД в РФ: статус на 2014 и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 18(3), 5-23.

12. Дедов, И. И., Шестакова, М. В., и Викулова, О. К. (2017). Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 20(1), 13-41.

13. Ермакова, Н. А. (2013). Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение. *РМЖ. Клин. офтальмология*. 1, 33-36.

14. Илюхин, П. А., (2012). *Применение антиангиогенных факторов в хирургическом лечении пролиферативной диабетической ретинопатии* (Автореферат). Москва.

15. Кански, Д. Д., и Еричев, В. П. (2006). *Клиническая офтальмология: систематизированный подход*. М.: Логосфера.

16. Коненков, В. И., Климонтов, В. В., Черных, В. В., и Тянь, Н. В. (2013). Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы антиVEGF-терапии (обзор литературы). *Офтальмохирургия*, 4, 111–115.

17. Коненков, В. И., Климонтов, В. В., Черных, В. В., и Тянь, Н. В. (2013). АнтиVEGF-препараты в лечении диабетического макулярного отека. *Офтальмология. Сахарный диабет*, 4, 78–84.

18. Корчагина, А. А., Шеин, С. А., Гурина, О. И. и др. (2015). Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 12(187), 244–249.

19. Лисочкина, А. Б., и Нечипоренко, П. А. (2009). Микропериметрия – преимущества метода и возможности практического применения. *Офтальмол. Ведомости*, 2(1), 18-22.
20. Маслова, О. В. (2011). *Оценка эффективности лечебной помощи больным СД по данным скрининга микрососудистых осложнений* (Автореф. дисс. ... канд. мед. наук). М.
21. Нероев, В. В., Зайцева, О. В., и Балацкая, Н. В. (2016). Локальная и системная продукция VEGF-A при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. *Медицинская иммунология*, 18(4), 357-364.
22. Нероев, В. В., Слепова, О. С., и Зайцева, О. В. (2015). Особенности локальной и системной продукции эндотелина при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Российский офтальмологический журнал*, 8(3), 31-37.
23. Нероев, В. В., Чеснокова, Н. Б., Охоцимская, Т. Д., Рябина, М. В., Фадеева В.А., Павленко Т.А., и Безнос О.В. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком (пилотное исследование). *Проблемы Эндокринологии*, 65(2), 72-78.
24. Пасечникова, Н. В. (2007). *Лазерное лечение при патологии глазного дна*. Киев: Наукова думка.
25. Пономарчук, Вера С., Величко, Л. Н., Король, А. Р., и Уманец, Н. Н. (2022). Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле и особенности витректомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией после интравитреального введения различных доз афлиберсепта. *Офтальмология восточная Европа*, 12(1), 98–107.
26. Пономарчук, Вера С., Вит, В. В., и Уманец, Н. Н. (2021). Морфологические и офтальмоскопические особенности эпиретинальных мембран после интравитреального введения различных доз афлиберсепта у пациентов с

пролиферативной диабетической ретинопатией. *Офтальмол. журн.*, 5, 3-9.

27. Пономарчук, Вера С., Величко, Л. Н., и Уманец, Н. Н. (2021). Уровень фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле в зависимости от исходного общеклинического и офтальмологического статуса больных пролиферативной диабетической ретинопатией. *Офтальмол. журн.*, 4, 19-25

28. Пономарчук, Віра С. (2021, 28-30 жовтня). *Морфологічні та офтальмоскопічні особливості епіретинальних мембран після інтравітреального введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію*. Тези. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2021», Київ.

29. Пономарчук, Віра С. (2021, 10-12 червня). *Особливості вітректомії та морфологічні зміни епіретинальних мембран після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію*. Тези. Своє дитинство треба бачити – 2021: IX Науково практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю: матеріали. Одеса.

30. Пономарчук, Віра С., Молчанюк, Н. І., та Уманець, М. М. (2021). Особливості ультраструктури епіретинальних мембран у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту. *Офтальмол. Журн*, 6, 25-30.

31. Пономарчук, Віра С., Уманець, М. М., та Величко, Л. М. (2021, 20-21 травня). *Рівень фактору росту ендотелія судин у скловидному тілі у пацієнтів з розвитими стадіями проліферативної діабетичної ретинопатії в залежності від інтравітреального введення різних доз афліберсепта*. Тези. Філатовські читання – 2021: наук.-практ. конф. з міжнародною участю: матеріали. Одеса.

32. Пономарчук, Віра С., Уманец, Н. Н., та Король, А. Р. (2022). Эффективность модифицированного поэтапного хирургического лечения больных пролиферативной диабетической ретинопатией. *Офтальмол. журн.*, 1, 30-36. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20223036>

33. Рубан, А. М. (2014). Фактори ризику розвитку неоваскулярної

глаукоми після міні-інвазивної вітректомії із проліферативною діабетичною ретинопатією. *Медична інформатика та інженерія*, 3, 51-56.

34. Сарыгина, О. И., Нероев, В. В., и Левкина, О. А. (2009). Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии. *Вестн. Офтальмологи*, 125(2), 58-60.

35. Сафонова, Т. Н., и Патеюк, Л. С. (2015). Система глазной поверхности. *Вестн. Офтальмологи*, 131(1), 96-103.

36. Сдобникова, С. В. (1996). *Роль удаления заднегиалоидной мембраны в трансквитреальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.

37. Сдобникова, С. В., Махотин, С. С., Павлова, В. В., и Сдобникова, Л. Е. (2018). Особенности архитектоники новообразованной сосудистой системы при диабетической ретинопатии. *Медицинский вестник Башкортостана*, 13(1(73)).

38. Тищенко, О. Е. (2010). Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы. *Офтальмохирургия*, 4, 34-39.

39. Трахтенберг, Ю. А., Миленская, Т. М., Аметов, А. С., и др. (2006). Изучение эффективности альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и непролиферативной диабетической ретинопатией. *Сахарный диабет*, 3, 37-41.

40. Уманец, Н. Н., Пономарчук, Вера С., и Король, А. Р. (2018, 12-13 сентября). *Интравитреальное введение половинной дозы афлиберцепта (1мг) с последующей 27 G витректомией в лечении больных далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии*. Тезисы. Всеукраинская научно-практическая конференция офтальмологов, посвященная 80-летию Основание общества офтальмологов Украины: тезисы. Винница, 2018.

41. Уманець, М. М., Велічко, Л. М., та Пономарчук, Віра С. (2021. 10-12 червня). *Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі в залежності від вихідного загальноклінічного та офтальмологічного статусу хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію*. Тези. Своє дитинство треба бачити – 2021: IX Науково практична конференція дитячих офтальмологів та

оптометристів України з міжнародною: матеріали. Одеса.

42. Файзрахманов, Р. Р., Каланов, М. Р., и Зайнуллин, Р. М. (2015). Витрэктомия в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке (обзор литературы). *Вестн. Оренбургского гос. ун-та*, 187(12), 257-259.

43. Файзрахманов, Р. Р., Бикбов, М. М., Каланов, М. Р. и др. (2017). Эффективность анти-VEGF-терапии перед витрэктомией у пациентов с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии. *Современные технологии в офтальмологии*, 1, 310-314.

44. Файзрахманов, Р. Р., Ярмухаметова, А. Л., и Каланов, М. Р. (2016). Комбинированное хирургическое лечение пациентов с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии. *Точка зрения. Восток–Запад*, 1, 116-120.

45. Чеберда, А. Е., Белоусов, Д. Ю., и Шишкин, М. М. (2017). Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Качественная клиническая практика*, 4, 17–30.

46. Шадричев, Ф. Е., Астахов, Ю. С., Крянева, О. Я. и др. (2008). Диабетическая ретинопатия. *Современная оптометрия*, 4, 36-42.

47. Шейн, А., Малукевич, Г., Семпинска-Шевчык, Й. и др. (2018). Результаты лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией методом витрэктомии, проведенной после инъекции Ранимизумаба (Луцентиса). *Офтальмохирургия*, 1, 37-47.

48. Шишкин, М. М., и Юлдашева, Н. М. (2011). Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза как этап щадящей витреоретинальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*, 6(1), 77-81.

49. Яблокова, Н. В., Гойдин, А. П., Крылова, И. А. и др. (2012). Консервативное лечение диабетического макулярного отека. *Практическая медицина*, 4(59), 156–158.

50. Adamis, A., Shima, D. T., Yeo, K., Yeo, T., Brown, L. F., Berse, B.,

D'Amore, P. A., & Folkman, J. (1993). Synthesis and secretion of vascular Permeability Factor/Vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *193*(2), 631–638. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1671>

51. Adamis, A. P., Miller, J. W., Bernal, M., D'Amico, D. J., Folkman, J., Yeo, T., & Yeo, K. (1994). Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, *118*(4), 445–450. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)75794-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)75794-0)

52. Ahmadi, H., Shoeibi, N., Entezari, M., & Monshizadeh, R. (2009). Intravitreal Bevacizumab for Prevention of Early Postvitrectomy Hemorrhage in Diabetic Patients A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*, *116*(10), 1943–1948. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.001>

53. Aiello, L. P., Rl, A., Pg, A., Ba, K., Hd, J., St, S., Lr, P., Thieme, H., Ma, I., & Park, J. (1994). Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *The New England Journal of Medicine*, *331*(22), 1480–1487. <https://doi.org/10.1056/nejm199412013312203>

54. Aiello, L. P., Northrup, J. M., Keyt, B. A., Takagi, H., & Iwamoto, M. A. (1995). Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch. Ophthalmol.*, *113*(12), 1538-1544. <https://doi.org/10.1001/archopht.1995.01100120068012>

55. Aleman, I., Castillo Velazquez, J., & Rush, S. W. (2019). Ziv-aflibercept versus bevacizumab administration prior to diabetic vitrectomy: a randomised and controlled trial. *British Journal of Ophthalmology*, *103*(12), 1740-1746. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313313>

56. American Diabetes Association 11. (2018). Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes care*, *41*(Suppl. 1), 119-125.

57. Amin, R. H., Frank, R. N., Kennedy, A., Elliott, D., Puklin, J. E., & Abrams, G. W. (1997). Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, *38*(1), 36-47.

58. Andreanos, K., Rotsos, T., Kymionis, G. D., Koutsandrea, C., Kotsolis, A. I., & Ladas, I. (2018). Optical coherence tomography angiography of foveal neovascularization in diabetic retinopathy. *Case Reports in Ophthalmology*, 9(1), 93–97. <https://doi.org/10.1159/000485831>
59. Arimura, N., Otsuka, H., Yamakiri, K., Sonoda, Y., Nakao, S., Noda, Y., Hashiguchi, T., Maruyama, I., & Sakamoto, T. (2009). Vitreous Mediators after Intravitreal Bevacizumab or Triamcinolone Acetonide in Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 116(5), 921–926. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.024>
60. Bhat, S., Mary, S., Giri, A. P., & Kulkarni, M. J. (2017). *Advanced glycation end products (AGEs) in diabetic complications*. In: Kartha, C.C., Ramachandran, S. and Pillai, R. M. (eds.) *Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus*. In Springer eBooks (pp. 423–449). https://doi.org/10.1007/978-3-319-60324-7_19
61. Bhisitkul, R. B. (2006). Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *British Journal of Ophthalmology*, 90(12), 1542–1547. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.098426>
62. Bikbov, M. M., Fayzrakhmanov, R. R., & Yarmukhametova, A. L. (2014). Morphometric evaluation of the macular zone with spongy diabetic macular edema on the background of antivasoproliferative therapy. *Vestn Oftalmol*, 1, 37-41.
63. Blanco, R., & Gerhardt, H. (2013). VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 1(3), 1–19.
64. Boyer, D. S., Hopkins, J. J., Sorof, J. M., & Ehrlich, J. S. (2013). Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 4(6), 151–169. <https://doi.org/10.1177/2042018813512360>
65. Brănișteanu, D. C., Bilha, A., & Moraru, A. (2016). Vitrectomy surgery of diabetic retinopathy complications. *Rom J Ophthalmol*, 60(1), 31-36.
66. Campochiaro, P. A. (2013). Ocular neovascularization. *Journal of Molecular Medicine*, 91(3), 311–321. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-0993-5>
67. Velázquez, J. C., Aleman, I., Rush, S. W., & Rush, R. B. (2018).

Bevacizumab before Diabetic Vitrectomy. *Ophthalmology Retina*, 2(10), 1010–1020. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.04.014>

68. Cheema, R. A., Mushtaq, J., Al-Khars, W., Al-Askar, E., & Cheema, M. A. (2010). Role of intravitreal bevacizumab (Avastin) injected at the end of diabetic vitrectomy in preventing postoperative recurrent vitreous hemorrhage. *Retina*, 30(10), 1646–1650. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181d6def0>

69. Chen, H., Wang, C., Dou, H., Feng, X., Xu, Y., & Ma, Z. (2020). Effect of intravitreal ranibizumab pretreatment on vitrectomy in young patients with proliferative diabetic retinopathy. *Annals of Palliative Medicine*, 9(1), 82–89. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.01.10>

70. Cheng, R., & Xing, J. (2015). Angiogenesis in diabetes and obesity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(1), 67–75. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9310-7>

71. Clarke, P., Gray, A., Legood, R., Briggs, A., & Holman, R. R. (2003). The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabetic Medicine*, 20(6), 442–450. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00972.x>

72. Comyn, O., Wickham, L., Charteris, D. G., Sullivan, P., Ezra, E., Gregor, Z., ..., Bainbridge, J. (2017). Ranibizumab pretreatment in diabetic vitrectomy: a pilot randomised controlled trial (the RaDiVit study). *Eye*, 31(9), 1253–1258. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.75>

73. Couzinet, A., Auriol, S., Lequeux, L., Arné, J., & Pagot-Mathis, V. (2012). [Intravitreal bevacizumab pretreatment in vitrectomy for severe diabetic retinopathy: a series of six cases]. *Journal Francais D Ophtalmologie*, 35(4), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.07.006>

74. Crawford, T. N., Alfaro, D. V., Kerrison, J., & Jablon, E. P. (2009). Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Current Diabetes Reviews*, 5(1), 8–13. <https://doi.org/10.2174/157339909787314149>

75. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, 98(5), 766-785.
76. Estacio, R. O., Jeffers, B. W., Gifford, N. et al. (2000). Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Clin. Diabetology*, 1(1), 83-96.
77. Farahvash, M., Majidi, A., Roohipour, R., & Ghassemi, F. (2011). PREOPERATIVE INJECTION OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB IN DENSE DIABETIC VITREOUS HEMORRHAGE. *Retina*, 31(7), 1254–1260. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31820a68e5>
78. Fechter, C., Frazier, H., Marcus, W. B., Farooq, A., Singh, H., & Marcus, D. M. (2016). Ranibizumab 0.3 mg for Persistent Diabetic Macular Edema After Recent, Frequent, and Chronic Bevacizumab: The ROTATE Trial. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*, 47(11), 1–18. <https://doi.org/10.3928/23258160-20161031-07>
79. Ferrara, N. (2004). Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*, 25(4), 581–611. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0027>
80. Ferrara, N., Gerber, H., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*, 9(6), 669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
81. Figueira, J., Fletcher, E., Massin, P., Silva, R., Bandello, F., Midena, E., Varano, ..., Cunha-Vaz, J. (2018). Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*, 125(5), 691–700. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.008>
82. Fu, S., Dong, S., Zhu, M., & Le, Y. (2018). VEGF as a trophic factor for Müller glia in hypoxic retinal diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1074, 473–478. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_58
83. Funatsu, H., Yamashita, H., Mimura, T., Noma, H., Nakamura, S., & Hori, S. (2006). Risk evaluation of outcome of vitreous surgery based on vitreous levels of cytokines. *Eye*, 21(3), 377–382. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702213>

84. Funatsu, H., Yamashita, H., Nakamura, S., Mimura, T., Eguchi, S., Noma, H., & Hori, S. (2006). Vitreous levels of pigment Epithelium–Derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, *113*(2), 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.030>
85. Funatsu, H., Yamashita, H., Noma, H., Mimura, T., Yamashita, T., & Hori, S. (2002). Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, *133*(1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01269-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01269-7)
86. Ghigo, E., & Porta, M. (Eds.) (2014b). Diabetes secondary to endocrine and pancreatic disorders. In *frontiers in diabetes*. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-02598-9>
87. Gilbert, R. E., Vranes, D., Berka, J. L., Kelly, D. J., Cox, A., Wu, L. L., ..., Cooper, M. E. (1998). Vascular endothelial growth factor and its receptors in control and diabetic rat eyes. *Lab Invest.*, *78*(8), 1017-1027.
88. Hartnett, M. E., Lappas, A., Darland, D. C., McColm, J., Lovejoy, S., & D'Amore, P. A. (2003). Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Experimental Eye Research*, *77*(5), 593–599. [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(03\)00189-1](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(03)00189-1)
89. Heiduschka, P., Fietz, H., Hofmeister, S., Schultheiss, S., Mack, A. F., Peters, S., ..., Schraermeyer, U. (2007b). Penetration of Bevacizumab through the Retina after Intravitreal Injection in the Monkey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *48*(6), 2814-2823. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1171>
90. Hofman, P., Van Blijswijk, B. C., Gaillard, P. J., Vrensen, G. F., & Schlingemann, R. (2001). Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina. *Archives of Ophthalmology*, *119*(6), 861. <https://doi.org/10.1001/archoph.119.6.861>
91. IDF DIABETES ATLAS. Ninth edition. 2019. International Diabetes Federation. Retrieved from <https://nonews.co/wp-content/uploads/2020/08/IDF2019.pdf>
92. Jousen, A. M. (2008). Ocular Angiogenesis: Diseases, Mechanisms, and

Therapeutics, Editors Joyce Tombran-Tink and Colin J. Barnstable. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(6), 935. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0751-x>

93. Julien, S., Heiduschka, P., Hofmeister, S., & Schraermeyer, U. (2008). Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *British Journal of Ophthalmology*, 92(10), 1424–1428. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.1>

94. Kabesha, T., Glacet–Bernard, A., Rostaqui, O., & Souied, E. H. (2015). Apport des anti-VEGF dans le traitement de la néovascularisation du segment antérieur compliquant les occlusions veineuses réiniennes. *Journal Francais D Ophtalmologie*, 38(5), 414–420. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.11.007>

95. Kadonosono, K., Matsumoto, S., Uchio, E., Sugita, M., Akura, J., & Ohno, S. (2001). Iris neovascularization after vitrectomy combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic surgery and lasers*, 32(1), 19–24.

96. Kamura, Y., Sato, Y., Deguchi, Y., & Yagi, F. (2012). Iatrogenic retinal breaks during 20-gauge vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*, 7, 29-33. <https://doi.org/10.2147/opth.s38784>

97. Kirkman, M. S., Mahmud, H., & Korytkowski, M. T. (2018). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(1), 81–96. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.002>

98. Klaassen, I., Van Noorden, C. J. F., & Schlingemann, R. O. (2013). Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in Retinal and Eye Research*, 34, 19–48. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.02.001>

99. Klein, R., Klein, B. E. K., & Moss, S. E. (1989). The wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: A review. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 5(7), 559–570. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610050703>

100. Kohno, R., Hata, Y., Mochizuki, Y., Arita, R., Kawahara, S., Kita T., ..., Ishibashi, T. (2010). Histopathology of neovascular tissue from eyes with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection. *American Journal of Ophthalmology*, *150*(2), 223-229.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.03.016>
101. Korol, A., Kustryn, T., Zadorozhnyy, O., Pasychnikova, N., & Kozák, I. (2020). Comparison of Efficacy of Intravitreal Ranibizumab and Aflibercept in Eyes with Myopic Choroidal Neovascularization: 24-Month Follow-Up. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *36*(2), 122–125. <https://doi.org/10.1089/jop.2019.0080>
102. Kowalczyk, L., Touchard, E., Omri, S., Jonet, L., Klein, C., Valamanes, F., Berdugo, M., Bigey, P., Massin, P., Jeanny, J., & Béhar-Cohen, F. (2011). Placental growth factor contributes to Micro-Vascular abnormalization and Blood-Retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *PLOS ONE*, *6*(3), e17462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017462>
103. Kwak, N., Okamoto, N., Wood, J. M., Campochiaro, P. A. (2000). VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, *10*(41), 3158–64.
104. Laatikainen, L., Summanen, P., & Immonen, I. (1987). Effect of tranexamic acid on postvitrectomy haemorrhage in diabetic patients. *International Ophthalmology*, *10*(3), 153–155. <https://doi.org/10.1007/bf00139341>
105. Levy, N. S., Chung, S., Furneaux, H., & Levy, A. P. (1998). Hypoxic stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by the RNA-binding protein HUR. *Journal of Biological Chemistry*, *273*(11), 6417–6423. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6417>
106. Lip, P. L., Belgore, F., Blann, A. D., Hope-Ross, M. W., Gibson, J. M., Lip, G. Y. (2000). Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, *41*(8), 2115-2119.
107. Liu, G., Meng, C., Pan, M., Chen, M., Deng, R., Lin, L., ..., Liu, X. (2014). Isolation, purification, and cultivation of primary retinal microvascular pericytes: a

- novel model using rats. *Microcirculation*, 21(6), 478–489. <https://doi.org/10.1111/micc.12121>
108. Louissaint, A., Rao, S., Leventhal, C., & Goldman, S. A. (2002). Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron*, 34(6), 945–960. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00722-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00722-5)
109. Ma, Y., Zhang, Y., Zhao, T., & Jiang, Y. (2012). Vascular Endothelial Growth Factor in Plasma and Vitreous Fluid of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Patients after Intravitreal Injection of Bevacizumab. *American Journal of Ophthalmology*, 153(2), 307-313.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.08.006>
110. Manabe, A., Shimada, H., Hattori, T., Nakashizuka, H., & Yuzawa, M. (2015). Randomized controlled study of intravitreal bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 35(9), 1800–1807. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000577>
111. Mason, J. O., Nixon, P. A., & White, M. F. (2006). Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 142(4), 685–688. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.04.058>
112. Michaelson, I. C. (1948). The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 68, 137-180.
113. Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U., Lang, G. E., Massin, P., Schlingemann, R. O., ..., Weichselberger, A. (2011). The RESTORE study. *Ophthalmology*, 118(4), 615–625. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>
114. Modarres, M., Hossein, N., Falavarjani, K. G., Naseripour, M., Hashemi, M., & Parvaresh, M. M. (2009). Intravitreal Injection of Bevacizumab before Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. *European Journal of Ophthalmology*, 19(5), 848–852. <https://doi.org/10.1177/112067210901900526>
115. Mohamed, Q., Gillies, M. C., & Wong, T. Y. (2007). Management of diabetic retinopathy. *JAMA*, 298(8), 902. <https://doi.org/10.1001/jama.298.8.902>
116. Mohamed, T. A., & Mohamed, Sel-D. (2010). Effect of pan-retinal laser

photocoagulation on plasma VEGF, endothelin-1 and nitric oxide in PDR. *Int J Ophthalmol*, 3(1), 19-22.

117. Muhiddin, H. S., Kamaruddin, M. I., Ichsan, A. M., & Budu, B. (2020). Vitreous and Serum Concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology*, 14, 1547–1552. <https://doi.org/10.2147/oph.s248812>

118. Murata, T., Nakagawa, K., Khalil, A., Ishibashi, T., Inomata, H., & Sueishi, K. (1996). The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab. Invest.*, 74(4), 819-825.

119. Nathan, D. M. (2005). Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 353, 2643-2653.

120. Nathan, D. M., Bebu, I., Hainsworth, D. P., Klein, R., Tamborlane, W. V., Lorenzi, G. M., ..., Lachin, J. M. (2017). Frequency of Evidence-Based Screening for retinopathy in Type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 376(16), 1507–1516. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612836>

121. Nguyen, Q. D., Brown, D. M., Marcus, D.M., Boyer, D.S., Patel, S., Feiner, L., ..., Ehrlich, J.S. (2012). Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Research Group. *Ophthalmology*, 119(4), 789–801. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>

122. Nishikiori, N., Osanai, M., Chiba, H., Kojima, T., Mitamura, Y., Ohguro, H., & Sawada, N. (2007). Glial Cell–Derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 56(5), 1333–1340. <https://doi.org/10.2337/db06-1431>

123. Noda, K., & Ishida, S. (2013). Role of chronic inflammation in diabetic retinopathy. *Inflammation and Regeneration*, 5(33), 230–237.

124. Noma, H., Funatsu, H., Yamashita, H., Kitano, S., Mishima, H. K., & Hori, S. (2002). Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, *120*(8), 1075. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.8.1075>
125. Olsen, T. W. (2015). Anti-VEGF pharmacotherapy as an alternative to panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *JAMA*, *314*(20), 2135-2136. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15409>
126. Osaadon, P., Fagan, X., Lifshitz, T., & Levy, J. (2014). A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye*, *28*(5), 510–520. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.13>
127. Papadopoulos, N., Martin, J., Ruan, Q., Rafique, A., Rosconi, M. P., Shi, E., ..., Wiegand, S. J. (2012). Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, *15*(2), 171–185. <https://doi.org/10.1007/s10456-011-9249-6>
128. Peters, S., Heiduschka, P., Julien, S., Ziemssen, F., Fietz, H., Bartz-Schmidt, K. U., & Schraermeyer, U. (2007). Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *American Journal of Ophthalmology*, *143*(6), 995-1002.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.03.007>
129. Pinto, C. M. S., Silva, K. C., Biswas, S. K., Martins, N., De Faria, J. B. L., & De Faria, J. M. L. (2007). Arterial hypertension exacerbates oxidative stress in early diabetic retinopathy. *Free Radical Research*, *41*(10), 1151–1158. <https://doi.org/10.1080/10715760701632816>
130. Pokroy, R., Desai, U. R., Du, E., Li, Y., & Edwards, P. (2011). Bevacizumab prior to vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Eye*, *25*(8), 989–997. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.149>
131. Ponomarchuk, V. (2019, 5-8 September). *Peculiarities of vitrectomy and morphological changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patients with severe proliferative diabetic retinopathy*. The 19th EURETINA Congress: e-poster, program. Paris.

132. Porta, M., & Kohner, E. M. (1991). Screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Medicine*, 8(3), 197–198. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01571.x>
133. Porta, M., Maldari, P., & Mazzaglia, F. (2011). New approaches to the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(9), 784-790;
134. Rajagopal, J., Kamath, A. G., Kamath, G. G., & Solanki, N. (2009). Foveal neovascularisation in diabetic retinopathy: case report and review of literature. *International Ophthalmology*, 30(3), 311–314. <https://doi.org/10.1007/s10792-009-9317-8>
135. Ramezani, A., Ahmadi, H., Ghaseminejad, A. K., Yazdani, S., & Golestan, B. (2005). Effect of tranexamic acid on early postvitrectomy diabetic haemorrhage; a randomised clinical trial. *British Journal of Ophthalmology*, 89(8), 1041–1044. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.062638>
136. Rask-Madsen, C., & King, G. L. (2013). Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metabolism*, 17(1), 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.012>
137. Rizzo, S., Genovesi-Ebert, F., Di Bartolo, E., Vento, A., Miniaci, S., & Williams, G. A. (2008). Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(6), 837–842. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0774-y>
138. Ren, H., Gu, S., Zhang, G., Kang, L., Yang, M., Zhang, J., Shen, X., & Guan, H. (2017). MiR-2964a-5p binding site SNP regulates ATM expression contributing to age-related cataract risk. *Oncotarget*, 8(49), 84945–84957. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17600>
139. Rübsam, A., Parikh, S., & Fort, P. E. (2018). Role of inflammation in diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 942. <https://doi.org/10.3390/ijms19040942>
140. Rudge, J. S., Holash, J., Hylton, D., Russell, M., Jiang, S., Leidich, R., ..., Yancopoulos, G. D. (2007). *VEGF Trap complex formation measures production rates*

of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 18363–18370. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708865104>

141. Ruiz-Moreno, J. M., Montero, J. A., Lugo, F. M., Amat, P., & Staicu, C. (2008). Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous haemorrhage after vitrectomy. *Acta Ophthalmologica*, 86(2), 231–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.01021.x>

142. Sack, R. A., Conradi, L., Krumholz, D. M., Beaton, A., Sathe, S., & Morris, C. A. (2005). Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and Closed-Eye tears: angiogenin and other defense system constituents. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(4), 1228–1238. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0760>

143. Sakamoto, M., Hashimoto, R., Yoshida, I., Ubuka, M., & Maeno, T. (2018). Risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*, 12, 2323–2329. <https://doi.org/10.2147/opth.s184959>

144. Sakata, K., Funatsu, H., Harino, S., Noma, H., & Hori, S. (2007). Relationship of Macular Microcirculation and Retinal Thickness with Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 114(11), 2061–2069. <https://doi.org/10.1016/j.opth.2007.01.003>

145. Schlingemann, R. O., & Van Hinsbergh, V. W. (1997). Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *British Journal of Ophthalmology*, 81(6), 501–512. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.6.501>

146. Schmidt-Erfurth, U., García-Arumí, J., Bandello, F., Berg, K. M., Chakravarthy, U., Gerendas, B. S., ..., Loewenstein, A. (2017). Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 237(4), 185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>

147. Senger, D. R., Galli, S. J., Dvorak, A. M., Perruzzi, C., Harvey, V. S., & Dvorak, H. F. (1983). Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes

accumulation of ascites fluid. *Science*, 219(4587), 983–985.
<https://doi.org/10.1126/science.6823562>

148. Shaw, J. E., Sicree, R., & Zimmet, P. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>

149. Shibuya, M. (2008). Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep.*, 4(41), 278–86.

150. Shinoda, K., Ishida, S., Kawashima, S., Wakabayashi, T., Uchita, M., Matsuzaki, T., ..., Yamada, M. (2000). Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.*, 21(2), 655–661.

151. Singh, A. K., & Stewart, J. M. (2009). Pathophysiology of Diabetic macular edema. *International Ophthalmology Clinics*, 49(2), 1–11.
<https://doi.org/10.1097/iio.0b013e31819fd164>

152. Spaide, R. F. (2006). Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*, 141(1), 149–156.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.025>

153. Takahashi, H., & Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clinical Science*, 109(3), 227–241. <https://doi.org/10.1042/cs20040370>

154. Tarr, J. M., Kaul, K., Chopra, M. P., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmology (Print)*, 2013, 1–13.
<https://doi.org/10.1155/2013/343560>

155. Tobe, T., Okamoto, N., Vinoses, M. A., Derevjanik, N. L., Vinoses, S. A., Zack, D. J., & Campochiaro, P. A. (1998). Evolution of neovascularization in mice with overexpression of vascular endothelial growth factor in photoreceptors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 39(1), 180–8.

156. Toda, N., & Nakanishi-Toda, M. (2007). Nitric oxide: Ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26(3), 205–238. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.01.004>

157. Tojo, N., Kashiwagi, Y., Nishitsuka, K., Yamamoto, S., Asao, H., Sugawara, N., Yamashita, T., Yamamoto, T., & Yamashita, H. (2010). Interactions between vitreous-derived cells and vascular endothelial cells in vitreoretinal diseases. *Acta Ophthalmologica*, 88(5), 564–570. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01466.x>
158. Tolentino, M. J., McLeod, D. S., Taomoto, M., Otsuji, T., Adamis, A. P., & Luty, G. A. (2002). Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *American Journal of Ophthalmology*, 133(3), 373–385. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01381-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01381-2)
159. Tripathi, R. C., Li, J., Tripathi, B. J., Chalam, K. V., & Adamis, A. P. (1998). Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*, 105(2), 232–237. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(98\)92782-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(98)92782-8)
160. Umanets, M., Korol, A., Vit, V., Zavodnaya, V., & Pasychnikova, N. (2017). Peculiarities of vitrectomy and morphologic changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retinal Cases & Brief Reports*, 11(2), 114–118. <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000306>
161. Vidinova, C., Vidinov, N. (2007). Comparative ultrastructural analysis of the proliferative tissue in PDR patients with or without vitreous haemorrhage: from ultrastructural approach to clinical practice. *Klin Monbl Augenheilkd*, 224(3), 185-9.
162. 166. Vidinova, C., Vidinov, N. (2009). The effect of bevacizumab on the ultrastructure of choroidal neovascular membranes in patients with age-related macular degeneration (AMD). *Klin Monbl Augenheilkd*, 226(6), 491-5.
163. Waisbourd, M., Goldstein, M., Loewenstein, A. (2011). National survey of the ophthalmic use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in Israel. *Isr Med Assoc J*, 13(3), 141-6.
164. Wakabayashi, Y., Usui, Y., Tsubota, K., Ueda, S., Umazume, K., Muramatsu, D., & Gotô, H. (2017). Persistent overproduction of intraocular vascular endothelial growth factor as a cause of late vitreous hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 37(12), 2317–2325.

<https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001490>

165. Wang, J., Chen, S., Jiang, F., You, C., Mao, C., Yu, J., ..., Yan, H. (2000). Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *Curr Eye Res.*, 21(2), 655-651;

166. Wang, J., Chen, S., Jiang, F., You, C., Mao, C., Jin, Y., ..., Yan, H. (2014). Vitreous and Plasma VEGF Levels as Predictive Factors in the Progression of Proliferative Diabetic Retinopathy after Vitrectomy. *PLOS ONE*, 9(10), e110531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110531>

167. Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M. et al. (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 375(4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1515920>

168. Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Bressler, N. M., Bressler, S. B., ..., Beck, R. W. (2016). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 123(6), 1351–1359. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2016.02.022>

169. Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., ..., Beck, R. W. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*, 372(13), 1193–1203. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414264>

170. Witmer, A. N., Blaauwgeers, H. G., Weich, H. A., Alitalo, K., Vrensen, G. F., & Schlingemann, R. O. (2002). Altered expression patterns of VEGF receptors in human diabetic retina and in experimental VEGF- induced retinopathy in monkey. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 43(3), 849-857.

171. Wong, C. F., Rich, K. A., Liaw, L. L., Hsu, H. T., & Berns, M. W. (2001). Intravitreal VEGF and bFGF produce florid retinal neovascularization and hemorrhage in the rabbit. *Current Eye Research*, 22(2), 140–147. <https://doi.org/10.1076/ceyr.22.2.140.5528>

172. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Gross, J. G., Glassman, A. R., Jampol, L. M., Inusah, S., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., ..., Beck, R. W. (2015). Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for

Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA*, 314(20), 2137-2146.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217>

173. Wu, L., Fernandez-Loaiza, P., Sauma, J. et al. (2013). Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World Journal of Diabetes*, 4(6), 290.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.290>

174. Yang, L., Zhang, F., Nagai, N., Tang, Z., Zhang, S., Scotney, P., ..., Li, X. (2008). VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/jci33673>

175. Zhang, Z. H., Liu, H.Y., Hernandez-Da Mota S.E., Romano, M. R., Falavarjani, K. G., Ahmadih, H., ..., Liu, K. (2013) Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol*, 156, 106–115;

176. Zhao, L., Zhu, H., Zhao, P., & Hu, Y. (2011b). A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 95(9), 1216–1222. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.189514>

ДОДАТОК 1

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пономарчук Вера С. Уровень фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле в зависимости от исходного общеклинического и офтальмологического статуса больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С. Пономарчук, Л.Н. Величко, Н.Н. Уманец // Офтальмол. журн. – 2021. – № 4. – С. 19-25. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

2. Пономарчук Вера С. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле и особенности витректомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией после интравитреального введения различных доз афлиберсепта / Вера С. Пономарчук, Л.Н. Величко, А.Р. Король, Н.Н. Уманец // Офтальмология восточная Европа. – 2022. – № 1.- С.98-107. (особистий внесок здобувача - аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

3. Пономарчук Віра С. Особенности ультраструктуры эпиретинальных мембран у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію після інтравітреальної ін'єкції різних доз афліберсепту / Віра С. Пономарчук, Н.І. Молчанюк, М.М. Уманець // Офтальмол. журн. – 2021. – №6. – С. 25-30 (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

4. Пономарчук Вера С. Морфологические и офтальмоскопические особенности эпиретинальных мембран после интравитреального введения

различных доз афлиберсепта у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С. Пономарчук, В.В. Вит, Н.Н.Уманец // Офтальмол. журн. – 2021. – № 5. – С. 3-9. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією).

5. Пономарчук Віра С. Эффективность модифицированного поэтапного хирургического лечения больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Вера С.Пономарчук, Н.Н.Уманец, А.Р.Король // Офтальмол. журн. – 2022. – №1.- С. 30-35. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії, виконував інтравітреальні ін'єкції афліберсепту пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією, описав можливість застосування модифікованого поэтапного методу лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією.

6. Уманец Н.Н. Интравитреальное введение половинной дозы афлиберсепта (1мг) с последующей 27 G витрэктомией в лечении больных далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии / Н.Н.Уманец, Вера С. Пономарчук, А.Р.Король // Всеукраинская научно-практическая конференция офтальмологов, посвященная 80-летию основания общества офтальмологов Украины 12-13 Сентябрь 2018: тезисы. – Винница, 2018. – С.139-140.

7. Ponomarchuk V. Peculiarities of vitrectomy and morphological changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patients with severe proliferative diabetic retinopathy / Vera Ponomarchuk // The 19th EURETINA Congress, 5-8 September 2019: e-poster, program. – Paris, 2019 – P. 139.

8. Пономарчук Віра С. Особливості вітректомії та морфологічні зміни епіретинальних мембран після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію/ Віра С. Пономарчук // Своє дитинство треба бачити – 2021: IX Науково практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю 10-12 червня 2021

р.: матеріали. – Одеса, 2021. – С.131

9. Уманець М.М. Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі в залежності від вихідного загальноклінічного та офтальмологічного статусу хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію / М.М.Уманець, Л.М.Велічко, Віра С.Пономарчук // Своє дитинство треба бачити – 2021: ІХ Науково практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю 10-12 червня 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 150.

10. Пономарчук Віра С. Морфологічні та офтальмоскопічні особливості епіретинальних мембран після інтравітреального введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію / Віра С.Пономарчук // Науково-практична конференція з міжнародною участю 28-30 жовтня 2021 року «Рефракційний пленер 2021» м.Київ. Тези. – С.92.

11. Пономарчук Віра С. Рівень фактору росту ендотелія судин у скловидному тілі у пацієнтів з розвитими стадіями проліферативної діабетичної ретинопатії в залежності від інтравітреального введення різних доз афліберсепта / Віра С. Пономарчук, М.М. Уманець, Л.М. Велічко. Філатовські читання – 2021: наук. - практ. конф. з міжнародною участю, 20-21 травня 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 123-124.

ДОДАТОК 2

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційних досліджень повідомлені, розглянуті та обговорені:

- На ІХ науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю 10-12 червня 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – Тези. - С.131.
- На науково-практичній конференції з міжнародною участю 28-30 жовтня 2021 року «Рефракційний пленер 2021» м.Київ. Тези. – С.92.
- На науково-практичній конференції з міжнародною участю Філатовські читання, 20-21 травня 2021 р. м. Одеса, 2021. –*усна доповідь*.
- На The 19th EURETINA Congress, 5-8 September 2019 : e-poster, program. – Paris, 2019
- На всеукраїнській науково-практичній конференції офтальмологів, посвященій 80-летию основания общества офтальмологов Украины 12-13 Сентябрь 2018. г. Винница, 2018. - *усна доповідь*.

ДОДАТОК 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заст. директора з наукової роботи ДУ
«Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН України»д.мед.н., проф.  В.В. Віт
керівник успішної, згідно з рекомендаціями

«01» вересня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: модифікований постійний метод хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією.

2. Установи, що пропонує запровадження, повноваження, повноваження, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; М.М.Уманець, Віра С.Пенюмарчук

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їзди, конференції, АС і т.п.):

Ефективність модифікованого постійного метода хирургического лечения больных пролиферативной диабетической ретинопатией Вера С.Пенюмарчук, Н.Н.Уманец, А.Р.Козоль / Офтальмол. журн. - 2022. — №1

4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу): підділі вивчення біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса.

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота: проведено дослідження 79 пацієнтів (89 очей) з проліферативною діабетичною ретинопатією

Б) навчальний процес: інформація про модифікований метод постійного хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією входить до лекційного та практичного курсу з діагностики патології ока.

В) наукова діяльність: спосіб був використаний при виконанні пилдзної НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» 2022-2024 ро. «Значимість змін рівня фактору росту ендотелію судин в скляниному піпі в клінічних проявах проліферативного процесу без антиангіогенної терапії та після інтравітrealного введення рінних доз афліберсепту (1 мг та 2 мг) для підвищення ефективності лікування хворих на діабетичну ретинопатію» (2022-24, № держ. реєстрації 6122J001488).

6. Спирокі впровадження: січень-травень 2022 р.

7. Ефективність впровадження (окраочення прижиттєвої перебування в стаціонарі, терміни реабілітаційного відпочинку, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, проєктування здоров'я, експлицитний ефект і інші показники): Інтраокулярно введення 1,2 мг афліберсепту через вітреотомію у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією дозволяє скоротити час операційного втручання на 14 хвилин, знизити частоту розвитку геморрагічних ускладнень в післяопераційному періоді та знизити ризик розвитку рубцюватої оболонки з довгострокової перспективи (6 місяців).

8. Зуважовані пропозиції: немає.

«01» вересня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Т.в.о.зав. підрозділу вивчення біологічної дії та використання лазерів в офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», д.мед.н.

Т.В.Куртіє



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: модифікований постальний метод хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією.

2. Установи, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і спеціальної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»: 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; М.М.Уманець, Віра С.Полоничарук

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційні листи, вихідні дані статті, з'їзди, конференції, № АС і т. п.):

Ефективність модифікованого постального методу хірургічного лікування больових проліферативної діабетичної ретинопатії/ Віра С.Полоничарук, М.М.Уманець, А.Р.Король / Офтальмолог. журн. — 2022.

№1

4. Впровадження в (найменування лікувально-профілактичного закладу): Кафедра офтальмології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (32081), вулиця Дзигаловська 23, м.Київ. Протокол засідання кафедри офтальмології №23 від 29.06.2022 р.

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота: проведено дослідження 79 пацієнтів (89 очей) з проліферативною діабетичною ретинопатією.

Б) педагогічний процес: інформація про модифікований метод постального хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією входить до лекційного та практичного курсу з діагностики та лікування.

В) наукова діяльність: опублікований при виконанні планової НДР ДУ «Інститут очних хвороб і спеціальної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» 2022-2024 ро. «Значимість зміни рівня фактору росту ендотелію судин в еквівалентному лізі в клінічних проявах проліферативного процесу без антиваскулярної терапії на тліва індівідуальними рівнями очної фібриногену (1 мг та 2 мг) для діагностики ефективності лікування хворих на діабетичну ретинопатію 2022-24. № держ. реєстрації 0122100014881.

6. Строки впровадження: січень-травень 2022 р.

7. Ефективність впровадження (кількісних показників зручності зручності, термінів лікувально-профілактичного лікування, тимчасової невартівності, зручності диспансерного заходу, зручності лікування, економічний ефект і інші показники): Інтравітреальне введення 1,0 мг вітриберсену перед вітсектомією у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією дозволяє скоротити час оперативного втручання на 14 хвилин, знизити частоту ускладнень технологічних ускладнень в післяопераційному періоді та знизити ризик розвитку рубцюватої райдужасної оболонки на 16% в довгостроковій перспективі (6 місяців).

8. Зауваження, пропозиції: немає.

«13» березня 2022 р.

Відомо/дальній за впровадженням:

Завдувач кафедри офтальмології
 НМУ імені О.О.Богомольця, професор

Забослов Д.Г.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 3»
Пугачова Н.Г.
«13» січня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування протоколів для впровадження; модифікований постійний метод хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією.

2. Установи, що проводять впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і контактної лінзи ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; М.М.Уманець, Віра С.Поножарчук

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статист. з'явки, конференції, МАС тощо):

Ефективність модифікованого постійного методу хірургічного лікування бляшок проліферативною діабетичною ретинопатією/ Віра С.Поножарчук, Н.П.Уманець, А.Р.Король / Обласний журн. — 2022. — № 1.

4. Впроваджено в (районуваний лікарсько-профілактичний заклад): Вінницька міська клінічна лікарня № 3; 21019, вулиця Мухомовська 138, м.Вінниця

5. Область застосування методу:

А) лікарсько-профілактична робота: проведено дослідження 79 пацієнтів (89 очей) з проліферативною діабетичною ретинопатією

Б) педагогічний процес: інформація про модифікований метод постійного хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією входить до лекційного та практичного курсу з діагностики пухлової ока.

В) наукова діяльність: стаття без використання при виконанні зважкої ЦДР ДУ «Інститут очних хвороб і контактної лінзи ім. В.П. Філатова НАМН України» 2022-2024 рр. «Значимість змін різних факторів росту епітелію скни в еквівалентному тілі в клінічних проявах проліферативного процесу без антиангіогенної терапії та після інтравітrealного введення різних доз афліберсепту (1 мг та 2 мг) для підвищення ефективності лікування хворих на діабетичну ретинопатію» (2022-24, № держ. реєстрації 0122U00488).

6. Строки впровадження 2022 р.

7. Ефективність впровадження (скоротення тривалості перебування в стаціонарі, зменшення кількості операцій лікування, тимчасової непрацездатності, зменшення диспансерних заходів, профілактичні заходи, економічний ефект і інші показники): Інтравitreально введення 1,3 мг афліберсепту через мікроканалу у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією дозволяє скоротити час оперативного втручання на 14 хвилин, зменшити зростаючий розвиток геморрагічних ускладнень в післяопераційному періоді та зменшити ризик розвитку ретиною райдувальної оболонки на 16% в довготривалій перспективі (6 місяців).

8. Заручається, пропозитор: ІЗМНС.

«13» січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділенням
«Міський центр збірної хірургії
ока» ВНЧЛ № 3
Б.Хмель



(Handwritten signature)

А.Г.Дуцький

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заст. директора з наукової роботи ДУ
Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН Українид.мед.н., проф.  В.В. Віг
керівник відділу клінічної офтальмології«13» серпня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для запровадження: модифікований поєднаний метод хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією.

2. Установа, що пропонує запровадження, повна адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, М.М.Уманець, Віра С.Полімарчук

3. Джерело інформації (вступні рекомендації, інформаційний лист, висхідні дані статист. з'ясування, конференції, МАС і т.п.):

Ефективність модифікованого поєднаного методу хірургічного лікування болючих проліферативної діабетичної ретинопатії: Віра С.Полімарчук, Н.П.Уманець, А.Р.Король / Офтальмол. журн. — 2022. — №1

4. Запроваджене в (найменування науково-професійного часопису): відділі патології сітківки та скловидного тіла ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса.

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота: проведення дослідження 79 пацієнтів (89 очей) з проліферативною діабетичною ретинопатією

Б) освітальний процес: інформація про модифікований метод поєднаного хірургічного лікування хворих проліферативною діабетичною ретинопатією входить до лекційного та практичного курсу з діагностики сітківки.

В) наукова діяльність: спосіб буде використаний при виконанні планової НДР ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» 2022-2024 рр. «Значимість змін рівня фактору росту ендотелію судин в скловидному тілі в клінічних проявах проліферативного процесу без антиангіогенної терапії та після інтравитреального введення різних доз афлібересту (1 мг та 2 мг) для підвищення ефективності лікування хворих на діабетичну ретинопатію» (2022-24, № держ. реєстрації 0122/000-488).

6. Строки запровадження січень-травень, 2022 р.

7. Ефективність запровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, терміни амбулаторного лікування, швидкості одужуваності, зниження диспансерних заходів, пропонується адорів'я економічний ефект і інші показники): Інтравитреальне введення 1,0 мг афлібересту перед вітреотомією у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією дозволяє скоротити час оперативного втручання на 14 хвилин, знизити частоту розвитку геміоративних ускладнень в післяопераційному періоді та знизити ризик розвитку рубцової райдувної збоньки в доопераційній периді (6 місяців).

8. Завдання, пропозиції, зауваження

«13» серпня 2022 р.

Відповідає за запровадження:

Завідуюча відділу патології сітківки та скловидного тіла
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН України»,
д.мед.н.



М.М. Уманець

