

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ
БОЛЕЗНЕЙ АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН»

На правах рукописи

КАЛАНОВ Марат Римович

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
КОМБИНИРОВАННОГО ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бикбов Мухаррам Мухтарамович

Уфа – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Эпидемиология, патогенез и клиническая характеристика диабетической ретинопатии.....	15
1.2. Классификация диабетической ретинопатии.....	19
1.3. Витреоретинальные взаимоотношения при пролиферативной диабетической ретинопатии.....	26
1.4. Эффективность предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при пролиферативной диабетической ретинопатии и макулярном отеке.....	32
1.5. Витреоретинальная хирургия при пролиферативной диабетической ретинопатии (современное представление).....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	42
2.2. Офтальмологические методы исследования.....	48
2.3. Методика интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.....	52
2.4. Протокол витреоретинального вмешательства.....	53
2.5. Статистический анализ результатов.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА ПЕРЕД ВИТРЕКТОМИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ	58

3.1. Обоснование оптимального срока проведения витрэктомии и динамика морфофункциональных параметров глаз после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.....	59
3.1.1. Влияние предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза на морфофункциональные параметры глаз на этапе подготовки пациентов 1-й группы к плановой витрэктомии.....	63
3.2. Влияние предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза на морфофункциональные параметры глаз пациентов 2-й группы за 10-14 дней до витрэктомии.....	65
3.3. Способ комбинированного витреоретинального вмешательства у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.....	67
3.4. Клинико-морфофункциональные результаты витреоретинальных вмешательств, выполненных в различные сроки после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.....	69
3.4.1. Особенности интраоперационного течения витрэктомии, выполненной через 38,4±5,6 дней после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у пациентов 1-й группы.....	69
3.4.2. Особенности интраоперационного течения витрэктомии, выполненной в сроки 10-14 дней после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у пациентов 2-й группы.....	73
3.5. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов витреоретинальной хирургии на фоне предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.....	78

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ВЫПОЛНЕННЫХ В ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	83
4.1. Морфофункциональные параметры глаз пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией в послеоперационном периоде.....	83
4.1.1. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии без пилинга внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости.....	84
4.1.2. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости.....	86
4.1.3. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии без пилинга внутренней пограничной мембраны на фоне газовой тампонады витреальной полости.....	89
4.1.4. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне газовой тампонады витреальной полости.....	92
4.2. Сравнительная оценка морфофункциональных параметров глаз пациентов в послеоперационном периоде, на фоне различной тампонады витреальной полости.....	94
4.3. Морфофункциональные параметры глаз пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией после дополнительных витреоретинальных вмешательств.....	100

4.3.1. Морфофункциональные параметры глаз после дополнительных витреоретинальных вмешательств у пациентов с эпилециальной мембраной на фоне силиконовой тампонады витреальной полости.....	101
4.3.2. Морфофункциональные параметры после дополнительных витреоретинальных вмешательств у пациентов с проведенным пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости.....	104
4.3.3. Морфофункциональные параметры глаз пациентов на фоне газовой тампонады витреальной полости без проведенного пилинга внутренней пограничной мембраны.....	106
4.4. Сравнительный анализ результатов морфофункциональных параметров глаз пациентов второй группы после хирургического лечения.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной потери зрения у больных сахарным диабетом (СД) является пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) (Shaw J.E. et al., 2010; Ding J., Wong T.Y., 2012; Бикбов М.М. с соавт., 2015; Сао D. et al., 2018). ПДР характеризуется ростом новообразованных сосудов в витреоретинальном пространстве с последующей пролиферацией задней гиалоидной мембраны и образованием фиброглияльной ткани (ФГТ) (Сдобникова С.В. с соавт., 2018).

Полученные за последнее время данные об участии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) в поражении гематоретинального барьера позволили предложить применение ингибиторов ангиогенеза, в том числе, в качестве эффективного способа патогенетического и симптоматического лечения ретинального отека и интраокулярной неоваскуляризации (Ferrara N., 2003; Бикбов М.М. с соавт., 2015; Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2015; Fu S. et al., 2018; RübSam A., Parikh S., Fort P.E., 2018).

На сегодняшний день существуют три основные стратегии в лечении пациентов с ПДР: фармакологическая (компенсация уровня гликемии, артериального давления, коррекция метаболизма), лазерная и хирургическая (интравитреальное введение (ИВВ) анти-VEGF препаратов и витрэктомия) (Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2017; Bhat S. et al., 2017; Rong H. et al., 2017; Figueira J. et al., 2018). Комбинация данных стратегий лечения нередко позволяет обеспечить более выраженный положительный эффект (Mitchell P. et al., 2011; Nguyen Q.D. et al., 2012).

Массивная неоваскуляризация сетчатки и ФГТ является основным фактором, ограничивающим возможности хирурга и приводящим к наиболее частым осложнениям витреоретинального вмешательства (ВРВ) – массивным

кровоизлияниям и отслойке сетчатки, что требует дополнительных ВРВ, а в ряде случаев приводит к гибели глаза.

Вышеизложенное определяет необходимость проведения в предоперационном периоде целенаправленных профилактических мероприятий для предупреждения развития интра- и послеоперационных кровотечений. На современном этапе наиболее перспективным подходом представляется предварительное использование анти-VEGF препаратов перед ВРВ.

В последние годы появился целый ряд публикаций как отечественных, так и зарубежных авторов, в которых приводятся данные об ИВВ ингибиторов ангиогенеза в различные сроки до витрэктомии (ВЭ) при ПДР, что показало себя эффективным в плане заустевания новообразованных сосудов, профилактики рецидивирующих кровоизлияний, а также возможности максимального удаления ФГТ, способствующего значительному уменьшению риска возникновения интра- и послеоперационных геморрагических осложнений (Spaide R.F., Fisher Y.L., 2006; Rizzo S., Genovesi-Ebert F., 2008; Ruiz-Moreno J.M., Montero J.A., 2008; Modarres M., Nazari H., 2009; Waisbourd M., Goldstein M., 2011; Илюхин П.А., 2012; Бикбов М.М. с соавт., 2015; Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2017; Шейн А. с соавт., 2018).

После проведения ВРВ, помимо геморрагических, в послеоперационном периоде в 20-41% случаев встречаются такие осложнения, как отслойка сетчатки, гипотония или офтальмогипертензия, реже – неоваскулярная глаукома, переднегиалоидная пролиферация и субатрофия глазного яблока. (Bhende M. et al., 2000; Nagpal M. et al., 2009; Sandali O. et al., 2013; Balakrishnan D. et al., 2016).

Также в послеоперационном периоде нередко наблюдался отек макулярной области (МО) с тракционным компонентом за счет образования эпиретинальной мембраны (ЭРМ). В большинстве случаев ЭРМ возникает вследствие пролиферативного ответа на хирургическое вмешательство

(миграция клеток ретинального пигментного эпителия, глиальных клеток, моноцитов и макрофагов на поверхность внутренней пограничной мембраны (ВПМ)) (Качалина Г.Ф. с соавт., 2013).

Пилинг ВПМ часто выполняется во время витрэктомии при макулярной патологии (идиопатические ЭРМ, макулярные разрывы, рефрактерные макулярные отеки). Некоторые исследования выявили, что проведение пилинга ВПМ препятствует формированию ЭРМ в послеоперационном периоде в хирургии отслойки сетчатки, пролиферативной витреоретинопатии, идиопатических ЭРМ. (Aras C. et al., 2009; Odrobina D. et al., 2012; Sandali O. et al., 2013; Ripandelli G. et al., 2015).

В связи с выраженностью пролиферативного процесса у больных сахарным диабетом актуальным является изучение эффективности пилинга ВПМ при ПДР, что определило необходимость и целесообразность данной работы.

Цель работы

Усовершенствовать технологию комбинированного витреоретинального вмешательства, включающего предварительное интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза с последующей витрэктомией и дифференцированным подходом в отношении пилинга внутренней пограничной мембраны у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

Задачи исследования:

1. На основании результатов клинико-функциональных исследований обосновать оптимальные сроки для проведения витреоретинальных вмешательств после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком.

2. Разработать способ комбинированного витреоретинального вмешательства у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

3. Изучить особенности интраоперационного периода в зависимости от способа витреоретинального вмешательства, выполненного в различные сроки после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.

4. На основании сравнительного анализа морфофункциональных параметров глаз пациентов после комбинированных витреоретинальных вмешательств выявить закономерность и частоту формирования эпиретинальных мембран у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

5. Обосновать необходимость дополнительных витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, обусловленных наличием эпиретинальных мембран и/или силиконовой тампонадой витреальной полости.

6. Провести сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз и результатов хирургического лечения для обоснования оптимальной тактики комбинированных витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

Научная новизна

1. Впервые обоснованы оптимальные сроки для проведения витреоретинальных вмешательств (10-14 дней) после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком.

2. Разработан способ комбинированного витреоретинального вмешательства, обеспечивающий максимальную визуализацию глазного дна и минимальную травматичность при проведении витрэктомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

3. Изучены особенности интраоперационного течения витрэктомии выполненной с дифференцированным подходом в отношении пилинга внутренней пограничной мембраны при различной тампонаде витреальной полости на фоне выполненного в различные сроки предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.

4. Впервые выявлены факторы, влияющие на характер и частоту формирования эпилетинальных мембран после комбинированных витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

5. Обоснована необходимость проведения дополнительных витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

6. На основании сравнительного анализа результатов хирургического лечения изучена эффективность и обоснована оптимальная тактика выполнения комбинированных витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией.

Практическая значимость работы

1. Предварительное интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза за 10-14 дней до витрэктомии обеспечивает наиболее благоприятные условия для проведения витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком.

2. Предложенный способ комбинированного витреоретинального вмешательства снижает риск развития интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, позволяет полностью удалить фиброглиальную ткань и завершить операцию за один этап вмешательства.

3. Разработанная система расчета снимков фундус камеры на основе анализа аддитивной цветовой модели Red, Green, Blue обеспечивает количественную маркировку цвета (колориметрию) васкулярных и аваскулярных зон фиброглиальной ткани у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком.

4. Использование программы для расчётов А-сканов оптической когерентной томографии позволяет проводить оценку морфологических изменений в витреомакулярном интерфейсе с последующим динамическим наблюдением.

5. Разработанный алгоритм хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, включающий предварительное интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза с последующей витрэктомией выполненной с дифференцированным подходом в отношении пилинга внутренней пограничной мембраны при различной тампонады витреальной полости позволяет получить высокий и стабильный морфофункциональный результат, а также сократить удельный вес слепых и слабовидящих среди больных с данной патологией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком на 10-14-е сутки обеспечивает максимальный регресс ангиогенеза фиброглияльной ткани без усиления воздействия тракционного компонента на ретинальную ткань.

2. Проведение комбинированных витреоретинальных вмешательств с дифференцированным подходом к выполнению пилинга внутренней пограничной мембраны и выбору заместителей стекловидного тела после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза снижает частоту и выраженность интра- и послеоперационных осложнений, количество операций и обеспечивает минимальный риск формирования тракционного компонента в макулярной зоне.

3. Использование пилинга внутренней пограничной мембраны при одномоментном удалении фиброглияльной ткани на фоне тампонады витреальной полости высокомолекулярными соединениями у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком исключает необходимость последующей коррекции морфологии центрального отдела сетчатки, снижая риск развития эпиретинальной мембраны в 98% случаев.

Внедрение результатов работы в практику

Методика хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией на основе комбинированного витреоретинального вмешательства, включающего витрэктомию в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза внедрена в практическую деятельность III и IV микрохирургического отделения ГБУ

«Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ» (г. Уфа), отделения витреоретинальной хирургии АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» (г. Екатеринбург), отделения витреоретинальной хирургии Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, в деятельность офтальмологических отделений ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Н. Новгород). Алгоритм комбинированного витреоретинального вмешательства для лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией внедрен в практическую деятельность первого офтальмологического отделения Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на XVI Конгрессе «EURETINA» (Копенгаген, 2016); Региональной конференции «Неделя здравоохранения в Республике Башкортостан» (Уфа, 2016); Научно-практической конференции «Пролиферативный синдром в офтальмологии» (Москва, 2016); III Всероссийской 14 межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (Н. Новгород, 2017); Международной конференции по офтальмологии «Восток – Запад» (Уфа, 2017); XII Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2017); XVII Конгрессе «EURETINA» (Барселона, 2017), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фёдоровские чтения – 2018» (Москва, 2018), XVIII Конгрессе «EURETINA» (Вена, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент РФ на изобретение (№ 2618163 от 2017 г.), 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (№ 2018611798), 1 приоритетная справка на заявленное изобретение (№ 2017139052).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 17 рисунками. Библиографический список включает 203 источника, из них отечественных – 56 отечественных, зарубежных – 147.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология, патогенез и клиническая характеристика диабетической ретинопатии

Рост числа больных СД во всем мире приобрел масштабы пандемии: за последние 10 лет их количество увеличилось более чем в 2 раза, и к концу 2015 года достигло 415 млн. человек [13, 60]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 году СД будут страдать 642 млн. человек [78].

В Российской Федерации отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД, в России на окончание 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,35 млн. человек (3% населения), из них: 92% (4 млн.) – СД II типа, 6% (255 тыс.) – СД I типа и 2% (75 тыс.) – другие типы СД [13].

Частота потери зрения при СД в 20 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Согласно данным эпидемиологического исследования WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy), через 20 лет от начала заболевания полная потеря зрения наступает приблизительно каждого 30-го больного СД I типа и каждого 40-го с СД II типа [126].

Основной причиной потери зрения у больных СД является ПДР и ДМО [73]. В течение 5 лет после дебюта диабета диабетическая ретинопатия (ДР) развивается редко, частота ее резко возрастает между 10 и 15 годами от начала заболевания и вновь снижается после 30 лет болезни. При длительности СД I типа более 20 лет, частота любой стадии ДР достигает почти 100%, при этом в 50% случаев развивается ПДР, при СД II

типа частота ДР достигает 80-90%, ПДР – 20% случаев, соответственно [11, 12].

На сегодняшний день представляет интерес исследование распространенности ДР в зависимости от компенсации углеводного обмена. У пациентов с гликированным гемоглобином (Hb_{A1c}) более 7,5%, независимо от пола и типа СД, частота ДР в 1,8–3,5 раза выше, чем у пациентов с Hb_{A1c} менее 7% [29]. По данным DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), снижение уровня Hb_{A1c} до 7% приводит к уменьшению риска развития ДР на 76%, а риска прогрессирования ДР — на 53% [145]. Исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показало, что снижение уровня Hb_{A1c} у пациентов с СД всего на 1% было ассоциировано со снижением прогрессирования ДР на 17%, частоты кровоизлияний в стекловидное тело (СТ) – на 23% и развития слепоты на один глаз – на 16% [81].

ДР относится к тяжелым микрососудистым осложнениям СД, главным клиническим признаком которого является гипергликемия. Гипергликемия – необходимое условие для развития всех диабетических ангиопатий. Независимо от типа СД, при прогрессировании болезни формируется одинаковый спектр тканевых, органных и сосудистых нарушений [162].

На ранних этапах развития ДР вследствие гликирования происходит утолщение базальной мембраны капилляров, что в сочетании с отеком эндотелия вызывает нарушение функции и сужение просвета сосудов, снижение кровотока и гипоксию сетчатки, от которой в первую очередь страдает МО [4, 27, 157]. Гиалинизация и окклюзия прекапиллярных артериол приводят к потере перицитов, эндотелиальных клеток и атрофии капиллярной сети, что в свою очередь ведет к нарушению контроля над эндотелиальной пролиферацией, что уже на ранних этапах развития ДР создает предпосылки для неоваскуляризации сетчатки [42, 61, 158].

Одним из важнейших процессов патогенеза ДР является развитие окислительного стресса, воздействие которого приводит к новым патологическим каскадам, в том числе к активации синтеза оксида азота,

который образует высокотоксичный для перицитов пероксинитрит [5, 191]. Исчезновение перицитов считается ранним доклиническим признаком развития ДР, нарушение их взаимодействия с эндотелиальными клетками ретинальных сосудов приводит к истончению и атонии сосудистой стенки [83, 107, 130].

Сведения о патогенезе ДР существенно расширились после выявления в СТ повышенной концентрации фактора роста эндотелия сосудов – VEGF [99-100]. Основными провоцирующими и наиболее изученными факторами развития ПДР являются VEGF и инсулиноподобный фактор роста тип 1 (IGF-1–Insulin-like growth factor), которые стимулируют развитие новообразованных сосудов в сетчатке и радужной оболочке [33, 111]. Выявление значения VEGF в патогенезе ДР и послужило началом исследования ангиогенного звена патогенеза диабетического поражения сетчатки, которое включает взаимодействие про- и антиангиогенных факторов роста, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, хемокинов, и протеаз.

Вследствие длительной гипергликемии активизируется фермент – протеинкиназа С, повышение которой вызывает дисфункцию ретинального эндотелия за счет повышения синтеза VEGF, мощнейшего вазоконстриктора эндотелина-I, медиатора воспаления NF-κB, уровня активатора ингибитора плазминогена (PAI 1) и трансформирующего фактора роста β (TGFβ) [119].

Впервые в 1990 году клинические исследования продемонстрировали повышение концентрации VEGF во влаге передней камеры у пациентов с ПДР. Также было установлено, что у пациентов с различными стадиями ДР наиболее высокий уровень VEGF обнаруживается именно в пролиферативной стадии [70, 151, 152, 194].

Рост новообразованных сосудов в ответ на ишемию сетчатки (фактор X) был первоначально установлен Michaelson I.C. (1948) более чем полвека назад [138]. VEGF является главным медиатором внутриглазной

неоваскуляризации, уровень которого непосредственно коррелирует с тяжестью пролиферативного процесса [133].

Наиболее ранним клиническим признаком ДР (непролиферативная стадия) является формирование микроаневризм, вследствие истончения сосудистой стенки [50, 125]. Морфологически, микроаневризмы расположены во внутреннем ядерном слое сетчатки преимущественно с височной стороны от макулярной области и представляют собой грыжевидные выпячивания размерами от 15 до 60 микрон из стенок ретинальных сосудов с небольшим количеством перицитов и множеством эндотелиальных клеток [24, 162]. В связи с этим существует мнение, что микроаневризмы являются не свершившимися попытками неоваскуляризации, по той или иной причине [4]. Исчезновение микроаневризм не всегда является признаком ремиссии, поскольку это может быть связано с развитием окклюзии капилляров и прогрессирования ДР [25].

К другим клиническим признакам непролиферативной ДР относятся микрогеморрагии и твердые экссудаты (желтого цвета, содержащие липиды) и единичные ватообразные очаги (мягкие экссудаты), которые представляют собой локальные фокусы инфарктов в слое нервных волокон (СНВ), и появляются вследствие нарушения проницаемости стенки ретинальных сосудов [23, 97, 155].

По мере нарастания гипоксии сетчатки вследствие повышения отложения продуктов обмена развивается окклюзия капилляров, происходит дилатация, дупликация и «четкообразность» центральной вены сетчатки или ее ветвей (венозные четки и петли), появляются множественные интравитреальные кровоизлияния и интравитреальные микрососудистые аномалии [75, 198]. Интравитреальные микрососудистые аномалии – это артериовенозные шунты, которые при офтальмоскопии выявляются в пределах или вокруг неперфузируемых зон сетчатки в виде «обрубленных» сосудов. Появление интравитреальных микрососудистых аномалий

свидетельствует о прогрессировании ДР (препролиферативная стадия) и является предвестником процесса неоваскуляризации [34, 44].

ПДР характеризуется ростом новообразованных сосудов в витреоретинальном пространстве, по задней поверхности задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) (имитируя прорастания в СТ) с последующей ее пролиферацией и образованием ФГТ [7, 15, 35, 156]. При минимальной травматизации и тракции со стороны ЗГМ / ФГТ происходит разрыв новообразованных сосудов (хрупкие стенки эндотелия), вследствие чего возникают кровоизлияния в задний отрезок глаза (гемофтальм / пре-субретинальные геморрагии), а сокращение ФГТ приводит к такому осложнению, как тракционная отслойка сетчатки (ТОС) [47, 123, 189].

Параллельно с развитием и прогрессированием ДР на любой ее стадии возможно формирование ДМО. В основе его патогенеза также лежит нарушение проницаемости гематоретинального барьера [71, 125].

1.2. Классификация диабетической ретинопатии

На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации изменений глазного дна на фоне СД, в частности, ДР. Методологическая неоднородность существующих классификаций во многом объясняется разной направленностью их применения. Одни классификации оптимальны для выбора хирургической тактики лечения, другие – для лазерных и/или комбинированных вмешательств.

Ретроспектива изучения проблемы относит нас к 1968 году, когда группа международных экспертов впервые инициировала предложение о необходимости систематизировать и классифицировать офтальмоскопические проявления ДР для выбора тактики лечения и определения прогноза течения заболевания [85]. В разработанной авторами классификации впервые были стандартизированы основные признаки ДР (Рисунок 1).

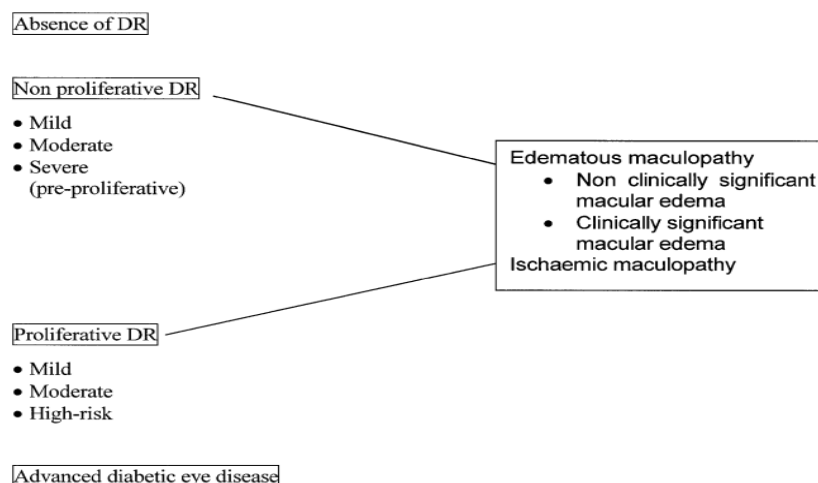


Рисунок 1 – Классификация диабетической ретинопатии

Уже в ближайшие годы опыт применения предложенной классификации показал необходимость более глубокого диагностического анализа глазных проявлений сахарного диабета.

В 1981 году классификация была взята за основу и использована в исследовании Diabetic Retinopathy Study Research Group, которая состояла из анализа стереофотографий 7 стандартных зон сетчатки [90]. Несмотря на то, что данная классификация оказалась достаточно точной, она не получила распространения из-за технической сложности аппаратуры для фоторегистрации, необходимости специально обученного персонала.

В 1991 году Всемирная Организация Здравоохранения одобрила классификацию ДР, предложенную Kohner E. и Porta M., в основу которой легла последовательность структурных изменений на глазном дне, определяющихся методом прямой офтальмоскопии. Данная классификация делит ДР на три стадии:

- **непролиферативная ДР** – микроаневризмы, микрогеморрагии, экссудативные очаги, отёк сетчатки;

- **препролиферативная ДР** – венозные аномалии: чёткообразность, извитость, наличие петель, удвоение, большое количество твёрдых и

«ватных» экссудатов, интратетинальные микрососудистые аномалии, множество крупных ретинальных геморрагий. Правило «4–2–1» – множественные кровоизлияния в сетчатку в четырех квадрантах, венозные аномалии в двух квадрантах и интратетинальные микрососудистые аномалии хотя бы в одном квадранте;

- **пролиферативная ДР** характеризуется появлением неоваскуляризации диска зрительного нерва (ДЗН) и/или других отделов сетчатки, наличием частичного или тотального кровоизлияния в СТ, преретинальными геморрагиями, распространением неоваскуляризации по ретинальной поверхности ЗГМ, с ее последующей пролиферацией (появление фиброза и признаков глиоза I-IV степени) и образованием соединительной ткани (швартообразование / ФГТ / заднегиалоидная пролиферация и т.д.), образованием витреоретинальных тракций, тракционной отслойки сетчатки). Также ПДР осложняется рубцозом радужки и вторичной глаукомой [156].

Несмотря на то, что предложенная классификация ДР является простой и удобной для применения в повседневной практике, она имеет ряд существенных недостатков. Данная классификация только перечисляет стадии ДР и ее клинические проявления, не подразделяя их на подстадии, что существенно затрудняет выбор адекватной тактики лечения, в частности хирургической. В результате этого пациентам с разной по тяжести клинической картиной ставится один и тот же диагноз, но проводится разное лечение. Так, например, при ПДР только с неоваскуляризацией «золотым стандартом» лечения является панретинальная лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС) [95]. Однако при ПДР с заднегиалоидной пролиферацией показана витрэктомия [21, 82, 91].

В ходе крупного многоцентрового исследования Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1991) была опубликована итоговая шкала тяжести ДР, которая со временем стала известной как классификация ETDRS [95]. Данная классификация является модификацией Airlie House, также

основанная на анализе стереофотографий 7 стандартных зон глазного дна. Отличительной чертой являлось то, что ETDRS классифицирует ДР на 11 комплексных стадий в пределах от 10-го уровня (отсутствие ретинопатии) до 90-го уровня (глазное дно не офтальмоскопируется даже фрагментарно) (Рисунок 2).

По данным зарубежной печати, все последующие шкалы градации ДР (Международная классификация ДР, Международная клиническая шкала тяжести ДР (2002), предложенная Американской Академией Офтальмологии, EURODIAB IDDM Complications Study, 1989-1991 и др.) являются модифицированными вариантами итоговой классификации ETDRS [185].

Классификация диабетической ретинопатии ETDRS (1991)	
Уровень	Стадия ретинопатии
10	Нет ретинопатии
35	Начальная непролиферативная
43	Умеренная непролиферативная
47	Выраженная непролиферативная
53	Тяжелая непролиферативная
61	Начальная пролиферативная
65	Выраженная пролиферативная
71	Тяжелая пролиферативная (риск А)
75	Тяжелая пролиферативная (риск Б)
81	Далекозашедшая пролиферативная
90	Градация невозможна

Рисунок 2 – Классификация диабетической ретинопатии ETDRS, 1991

Классификация ETDRS по сей день широко применяется в научных исследованиях и публикациях, однако ее применение, обусловленное наличием специфического диагностического оборудования и обученного медицинского персонала, затруднено в повседневной практике [198]. Данная классификация в полном объеме отражает всю тяжесть микрососудистых изменений, нарушений липидного обмена, процесс неоваскуляризации сетчатки и геморрагических осложнений при ДР. Однако данная

классификация в меньшей степени отражает тяжесть ПДР с вовлечением в патологический процесс СТ – пролиферативную витреоретинопатию (задние и переднегидроидная пролиферация / швартообразование, тракционное воздействие на сетчатку, ТОС и т.д.) [118]. В связи с этим сформировалось мнение о том, что классификация ETDRS лучшим образом подходит для лазерной хирургии и для лечения ДР на ранних стадиях заболевания.

Что же касается «хирургической» классификации ДР, то Kroll P. с соавт. (1987) принял решение выделить ПДР в виде самостоятельной классификации поражения органа зрения при СД [128]. Исходя из того, что СТ, в частности ЗГМ, играет важную роль в развитии ПДР, Kroll P. изменил термин «ПДР» на «пролиферативная диабетическая витреоретинопатия» (ПДВР), а в качестве аналога использовал классификацию пролиферативной витреоретинопатии [129]. Впервые ее классификацию предложило «Ретинальное общество США» в 1983 году, при которой выделяются 4 стадии по состоянию задних слоев СТ и сетчатки, в частности, видов ее отслойки [113].

Итак, модифицированная классификация ПДВР, предложенная Kroll P., выглядит следующим образом:

- **ПДВР-А:** помимо микрососудистых изменений имеется неоваскуляризация сетчатки и/или ДЗН, пролиферативные изменения ЗГМ (ФГТ/пролиферация). При этой стадии сетчатка полностью прилежит;

- **ПДВР-В:** характеризуется сокращением ЗГМ, которая в местах плотного контакта с сетчаткой приводит к её локальной тракционной отслойке. Если локальная ТОС происходит к носу от ДЗН, то эта стадия обозначается как «ПДВР-Вn». Если пролиферативные изменения и локальная ТОС в височной области (по ходу верхней и/или нижней сосудистой аркады), то эта стадия обозначается как «ПДВР-Вt». Особенностью данной стадии является не вовлеченность в процесс МО – без ее отслойки;

- **ПДВР-С:** в этой стадии ТОС классифицируется по квадрантам и распространяется на МО. В соответствии с числом квадрантов отслоенной сетчатки и МО выделяются подстадии:

- **ПДВР-С¹:** ТОС и отслойка МО распространяются в пределах 3 часовых меридианов ($\frac{1}{4}$ окружности глазного дна, 1 квадрант);

- **ПДВР-С²:** ТОС и отслойка МО распространяются в пределах 6 часовых меридианов ($\frac{1}{2}$ окружности глазного дна, 2 квадранта);

- **ПДВР-С³:** ТОС и отслойка МО области распространяются на 9 и более часовых меридианов ($\frac{3}{4}$ окружности глазного дна, 3 квадранта);

- **ПДВР-С⁴:** ТОС и отслойка МО распространяются на все 4 квадранта.

Классификация Kroll P. (2005) даёт достаточно полную клиническую информацию, необходимую именно для витреоретинального хирурга и относительно проста в применении [129]. Однако в этой классификации есть недочёты. В ней учитываются только основные, осложняющие процесс пролиферативные факторы, такие как неоваскуляризация, вовлеченность в процесс СТ, в частности ЗГМ, при этом основное внимание направлено на ТОС и отслойку МО. Данная классификация не характеризует процесс пролиферативного изменения ЗГМ вследствие присоединения признаков фиброза и глиоза. Наличие ФГТ не всегда сопряжено с ТОС и отслойкой МО, но также требует витреоретинального вмешательства.

Таким образом, классификация ПДВР по Kroll P. больше подходит для поздних (далеко зашедших) стадий ПДР.

В 1992 году Кацнельсоном Л.А. была предложена классификация ДР, в той или иной степени раскрывающая ПДР, а именно изменение ЗГМ вследствие пролиферативного процесса [25]. Следовательно, применение данной классификации больше подходит для хирургического лечения ПДР. Также в данной классификации была определена степень глиоза по F.A. L'Esperance (1981), что делает ее особенно эффективной в использовании:

1. Препролиферативная форма:

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

2. Проллиферативная форма:

A. с неоваскуляризацией;

B. с глиозом (ФГТ, шварта и т.д.) I, II, III, IV степени:

I степень – участки глиоза располагаются на сетчатке или в средней части сосудистых аркад, не захватывающие ДЗН;

II степень – глиоз распространяется на ДЗН;

III степень – глиоз захватывает ДЗН и области сосудистых аркад;

IV степень – циркулярные полосы глиоза, захватывающие ДЗН, сосудистые аркады и височные межаркадные зоны сетчатки;

C. с тракционной отслойкой сетчатки [102].

Данная классификация получила широкое применение в России, она используется в витреоретинальной хирургии по поводу ПДР и в настоящее время. По мнению некоторых авторов, недостатком данной классификации является необходимость проведения флуоресцентной ангиографии, применение которой затруднено, требует обученный персонал, носит инвазивный характер и имеет ряд противопоказаний и осложнений [14, 30]. Однако данные недостатки касаются только препролиферативной формы ДР и пролиферативной стадии А, при которых необходимо проведение флуоресцентной ангиографии. Наличие глиоза (B) и ТОС (B) являются прямыми показаниями для проведения витреоретинального вмешательства [3]. Еще одним недостатком данной классификации является то, что стадия C не отражает тяжесть, характер и распространённость ТОС, а только указывает ее наличие, в этом аспекте предложенный способ уступает классификации по Kroll P. (1987) [128].

Сравнительный анализ преимуществ и недостатков наиболее часто используемых классификаций ДР по данным литературы, показал, что классификация и клинические проявления не- и препролиферативных стадий

ДР в полном объеме отражены в модифицированной классификации ETDRS (1991) [95]. Применение данной классификации в повседневной практике вполне достаточно для проведения адекватного медикаментозного, лазерного и хирургического (в виде интравитреальных инъекций) лечения.

Для хирургического лечения пациентов с ДР, в частности, с ПДР, по нашему мнению, больше соответствуют классификации, предложенные Kroll P. (1987) и Кацнельсоном Л.А. (1992) [24, 128].

1.3. Витреоретинальные взаимоотношения при пролиферативной диабетической ретинопатии

В последние годы проблема развития и формирования пролиферативной ткани в заднем отделе глазного яблока привлекает все большее внимание ученых.

Патологические процессы, развивающиеся в области соединения ВПМ и ЗГМ играют большую роль в развитии витреоретинальных тракций [132, 177]. В связи с этим принято считать место контакта ЗГМ и ВПМ сетчатки витреоретинальным соединением, а расстояния между ними – витреоретинальным пространством [55, 94]. В настоящее время это «пространство» наиболее распространено в литературе под названием «витреомакулярный интерфейс» (ВМИ).

Впервые термин «витреомакулярный интерфейс» был опубликован канадским офтальмологом Gass J.D.M. в 1977 году, под которым принято считать место контакта между ретинальной поверхностью ЗГМ и витреальной поверхностью ВПМ сетчатки [105].

В норме ВМИ имеет следующее строение: к поверхности сетчатки (к ВПМ) плотно прилежит тонкий слой кортекса СТ – ЗГМ, который с возрастом уплотняется. Перед ним над макулой находится разжиженный слой (премакулярная сумка), за которым следует собственно витреальный гель [116, 176]. ЗГМ – это наружный слой СТ толщиной 100-200 мкм,

представляющий собой широкую полосу с большой плотностью коллагеновых волокон и большой концентрацией гиалуроновой кислоты по сравнению с центральной частью СТ [109]. В норме ЗГМ контактирует с окружающими тканями через базальную пластинку. В заднем отделе она представляет собой базальную мембрану внутренних отростков Мюллеровских клеток сетчатки, именуемая как ВПМ [186].

ВПМ образует десятый слой сетчатки и является единственной истинной мембраной сетчатки, которая состоит из четырех элементов: коллагеновые волокна, протеогликаны (главным образом, гиалуроновая кислота СТ), базальная мембрана, плазматическая мембрана Мюллеровских клеток, возможно, и других глиальных клеток сетчатки [190].

Витреальная поверхность ВПМ гладкая, ретиальная имеет неровный рельеф, обусловленный вдавлениями глиальных клеток СНВ. Толщина ВПМ не одинакова и колеблется от 0,5 до 3,2 мкм. Максимально до 0,01-0,02 мкм она истончается в фовеолярной области и исчезает по краю ДЗН, где замещается базальной мембраной астроцитов, лишенной коллагена, толщиной лишь 20 нм (центральный мениск Кунта) [35, 182].

Прочность витреоретинальных соединений определяется с одной стороны, проникновением витреальных фибрилл во ВПМ сетчатки, а с другой стороны — наличием фибронектина и ламинина, которые предположительно являются основными адгезивными гликопротеинами экстрацеллюлярного матрикса [32]. Электронно-микроскопически установлено, что коллагеновые волокна СТ, погруженные в протеогликаны, вплетаются в базальную мембрану глиальных клеток [182].

Наибольшую прочность витреоретинальные соединения приобретают в областях истончения ВПМ: СТ в области ДЗН имеет зону достаточно плотного прикрепления в виде узкой полосы шириной около 10 мкм; в макулярной области зона прикрепления представляет собой кольцо диаметром 3-4 мм; в области ретинальных сосудов ВПМ более тонкая, с

многочисленными порами, куда вплетаются пучки коллагеновых волокон коры СТ, обхватывающие сосудистую стенку [74].

Патологические процессы, развивающиеся в области ВМИ, играют большую роль в развитии заболеваний заднего отрезка глаза. Так, при ПДР, наблюдаются наиболее ярко выраженные структурные изменения в мембранах, образующих ВМИ. При изучении данного вопроса целесообразно разделить патологический процесс на две части.

1. Со стороны ЗГМ: причиной возникновения тракционных воздействий на сетчатку является отслойка ЗГМ [9], биохимический механизм которой заключается в том, что с возрастом происходит диссоциация гиалуроновой кислоты, нарушается плотность коллагена и СТ разжижается (*synergesis*, или *liquefaction*). Жидкая порция проникает через папиллярное отверстие в коре СТ и концентрируется в витреоретинальном пространстве (в области премакулярной сумки), образуя заднюю отслойку СТ. При этом ослабляется и витреоретинальный интерфейс, так что ЗГМ легко отслаивается от ВПМ. В макулярной зоне происходит их адгезия, и возникают тракции на Мюллеровские клетки [116].

Так, Gass J.D.M. (1970) задолго до появления ОКТ на основании клинических наблюдений и морфологических исследований впервые достаточно полно систематизировал виды тракционных воздействий. Он разделил их на две главные группы: 1 – истинно витреальных тракций; 2 – сморщивание (*contraction*) ЭРМ [105].

Данные Gass J.D.M. об истинно витреальных тракциях были позднее подтверждены с помощью ОКТ [106]. Sonmez K. с соавт. (2008) на основании относительно небольшого числа наблюдений пришли к выводу, что витреоретинальные тракции проявляются в трех основных видах:

- V-образные, вертикальные тракции с центральным по отношению к фовеоле креплением ЗГМ и с наибольшей силой тяги в вертикальном направлении;

- L-образные, эксцентричные вертикальные тракции со сдвигом места крепления ЗГМ в сторону ДЗН;
- складки ВПМ за счет формирования ЭРМ с тангенциальными тракциями [183].

В ходе пролиферативного процесса при ДР, помимо тракционного воздействия, важную роль играет клинко-морфологическое изменение ЗГМ. Сдобникова С.В. с соавт. (2002) определили следующие клинко-гистологические корреляции стадий пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии:

- глиальная – предшествует новообразованию сосудов, глиальная ткань служит основой для их роста. ЗГМ выглядит прозрачной, не вызывает тракционных деформаций сетчатки;

- глиально-сосудистая – появление новообразованных сосудов. ЗГМ практически прозрачная, с петлями новообразованных сосудов, расположенных в большинстве случаев на ее наружной поверхности;

- глиально-сосудисто-фиброзная – появление фибробластов и волокон коллагена. С началом фиброзной пролиферации начинается процесс редукции новообразованных сосудов, с появлением фиброзного компонента появляются тракционные деформации сетчатки (часто локальные отслойки или ретиношизис);

- фибро-вазкулярная – ЗГМ в местах пролиферации становится постепенно непрозрачной, белесой. Новообразованные сосуды чаще среднего и крупного калибра. Тракционные деформации сетчатки максимально выражены вплоть до тотальных высоких отслоек;

- фиброзная (рубцовая) – плотная малоклеточная мембрана, в которой нечетко определяется ЗГМ. Фиброзная ткань состоит из грубых коллагеновых волокон [36].

Таким образом, авторы установили, что наиболее важным считается значение ЗГМ как морфологического субстрата, вдоль которого при диабетической ретинопатии может распространяться пролиферативная ткань.

Особого внимания для понимания важности витреоретинальных взаимоотношений в патогенезе ДР заслуживает тот факт, что в глазах с имеющейся задней отслойкой СТ не развивается ПДР, кроме того, у больных с отечно-геморрагической формой ДР (препролиферативной) после возникновения спонтанной отслойки ЗГМ не наблюдается прогрессирования геморрагических изменений в сетчатке, не развивается неоваскуляризация и даже отмечается уменьшение ее отека с улучшением зрительных функций [37, 45].

Таким образом, в настоящий момент при ПДР основной задачей становится полное (субтотальное, тотальное) удаление СТ, а также проведение витрэктомии на ранних стадиях ПДР, причем основным анатомическим объектом является ЗГМ.

2. Со стороны ВПМ: тракции, вызванные сморщиванием ЭРМ и участие в патологическом процессе ВПМ, остаются малоизученными. Долгое время самой распространенной теорией считалась та, согласно которой нарушение витреоретинального интерфейса служит основой для миграции и пролиферации клеток ретинального пигментного эпителия, глиальных клеток, моноцитов и макрофагов на поверхности сетчатки – ВПМ и на ЗГМ [59].

Активная клеточная пролиферация приводит к формированию ЭРМ, появлению складчатости сетчатки и развитию тангенциальных тракций. Впервые один из механизмов развития ЭРМ был описан Roth&Foos в 1971 году [166]. Согласно этой теории, причиной формирования ЭРМ является отслойка ЗГМ, сопровождающаяся тракционным воздействием на сетчатку, созданием дефектов во ВПМ, через которые происходит выход глиальных клеток, моноцитов, макрофагов и клеток ретинального пигментного эпителия на поверхность ВПМ и/или ЗГМ с последующей их пролиферацией [26].

В результате многочисленных экспериментов ученые пришли к выводу, что образование ЭРМ – универсальный внутриглазной патологический процесс, направленный на скорейшее устранение альтерации тканей,

протекающий при различных офтальмологических заболеваниях. Характер патогенетического фактора может быть самым различным – воспаление, травма глаза, диабетическая и посттромботическая ретинопатия и др., и то, что не всегда развитие ЭРМ сопровождается наличием дефектов во ВПМ. Данный факт обусловил необходимость введения термина «ЭРМ», развивающаяся на фоне различных глазных заболеваний [26]. Так, развитие ЭРМ является одним из тяжелых осложнений проникающих ранений глазного яблока, регматогенной ОС [10, 28]. Также развитию массивной ЭРМ способствуют чрезмерно травматичные оперативные вмешательства, длительные курсы ЛКС, разрастание ФГТ у пациентов с ПДР, интравитреальные кровоизлияния [36].

Согласно современным представлениям активная пролиферация клеточных элементов происходит во всей толще сетчатки, при этом ЭРМ может быть клинически не идентифицирована. После ее появления на поверхности сетчатки процесс пролиферации считается законченным [41].

В большинстве случаев ЭРМ длительное время не вызывают нарушения структуры сетчатки, однако при прогрессировании процесса происходит медленное ухудшение остроты и качества зрения, что выражается в искажении предметов, изменении их размеров. Это связано с формированием складок сетчатки, эктопии фовеа, макулярным отеком, наличием непрозрачной мембраны прямо над фовеа. Клиническую симптоматику и прогноз зрительных функций определяют прочность фиксации и локализация ЭРМ. Их наличие может осложниться тракционным отеком макулы, который развивается в результате сокращения ЭРМ или витреомакулярных тракций [170]. Хирургическое лечение данной патологии путем пилинга ВПМ в настоящее время является эффективным методом устранения тракционного воздействия на сетчатку [67, 127].

Таким образом, проведенные исследования ученых подтверждают наличие пролиферативных изменений в ВМИ, в частности при ПДР.

1.4. Эффективность предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при пролиферативной диабетической ретинопатии и макулярном отеке

Полученные за последнее время данные об участии VEGF в поражении гематоретинального барьера позволили предложить применение ингибиторов ангиогенеза в качестве эффективного способа патогенетического и симптоматического лечения макулярного отека и интраокулярной неоваскуляризации при диабетическом поражении органа зрения [48, 103, 188].

Накоплен опыт применения анти-VEGF препаратов при состояниях, сопровождающихся ростом новообразованных сосудов различной локализации и формированием отека, в частности, при влажной форме возрастной макулярной дегенерации, хориоидальной неоваскуляризации различного генеза и т.д. (исследования AREDS, MARINA, ANCHOR) [6, 65, 77].

В настоящее время в России зарегистрировано два анти-VEGF препарата, разрешенных для ИВВ, из них ранибизумаб зарегистрирован с 2008 года, Афлиберцепт – с сентября 2016 года.

На сегодняшний день существуют три основные стратегии в лечении пациентов с ДР и ДМО: фармакологическая (компенсация уровня гликемии, артериального давления, коррекция метаболизма), лазерная и хирургическая, сочетание которых позволяет обеспечить выраженный положительный эффект [47, 101, 165].

Эффективность и безопасность локальной анти-VEGF терапии при ДМО была доказана крупными базовыми международными многоцентровыми исследованиями, проведенными в соответствии со всеми правилами доказательной медицины [76, 93] (Таблица 1).

Таблица 1 – Исследования, посвященные анти-VEGF терапии при ДМО и ДР

Исследование	Количество пациентов (глаз)	Анти-VEGF препараты	Срок наблюдения (мес.)
RISE, RIDE [149]	377	Ranibizumab	24
DRCR.net (ДР) [88]	854	Ranibizumab	24
READ-2 [148]	126	Ranibizumab	24
RESOLVE [136]	151	Ranibizumab	12
RESTORE [140]	345	Ranibizumab	12
BOLT [159]	80	Bevacizumab	24
Macugen 1013 [187]	207	Pegaptanib	24
daVinci [115]	176	Aflibercept	12
VISTA [72]	461	Aflibercept	37
VIVID [72]	404	Aflibercept	37

В последнее время активно разрабатываются и применяются новые направления лечения ПДР, а именно, борьба с интра- и послеоперационными геморрагическими осложнениями. Однако ВРВ при ПДР далеко не всегда является эффективным, в том числе в связи с высоким риском геморрагических осложнений [21, 22, 121, 160, 172]. Массивная неоваскуляризация является основным фактором, ограничивающим возможности хирурга и приводящим к наиболее частому осложнению ВЭ – массивным кровоизлияниям, что требует дополнительных ВРВ, а в ряде случаев приводит к низкому функциональному результату [49, 52, 108]. Источником кровотечения, как правило, служат новообразованные сосуды в составе ФГТ, повреждённые при ее механическом отделении от поверхности сетчатки [31, 173].

Длительное рассасывание массивных кровоизлияний в послеоперационном периоде оказывает токсическое действие на фоторецепторный слой сетчатки, ведет к существенному удлинению сроков реабилитации пациентов, может способствовать развитию тракционной деформации сетчатки, ее отслойки и значительно снижает функциональные результаты хирургического лечения [112, 201].

На современном этапе наиболее перспективным подходом представляется предварительное ИВВ анти-VEGF препаратов перед витрэктомией для предупреждения развития интра- и послеоперационных геморрагических осложнений.

В последние годы появился целый ряд публикаций, в которых приводятся данные о предварительном ИВВ анти-VEGF препарата за 2 недели до витрэктомии при ПДР, что показало себя эффективным в плане заустевания новообразованных сосудов, профилактики рецидивирующих кровоизлияний, а также возможности максимального удаления ФГТ, и способствует значительному уменьшению риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений [8, 141, 164, 184, 192].

По данным Илюхина П.А. (2012), 30 пациентам с ПДР было выполнено предварительное ИВВ ранибизумаба в стандартной дозе, за 7 дней до витрэктомии [19]. В течение 7 дней после инъекции наблюдалось постепенное заустевание новообразованных сосудов как в составе ФГТ, так и на радужке. Во всех случаях наряду с редукцией новообразованных сосудов, происходило сокращение ФГТ, что усиливало ее тракционное воздействие на сетчатку. Ни в одном случае интра- и послеоперационные осложнения в виде массивных кровоизлияний в витреальную полость и под сетчатку не наблюдались. Однако в группе сравнения (без предварительной инъекции ранибизумаба) массивные кровоизлияния в витреальную полость и под сетчатку возникали практически в 100% случаев.

По данным Шейн А. с соавт. (2018), было проведено 69 ВЭ после ИВВ ранибизумаба у пациентов с ПДР [51]. Пациенты были разделены на 3 группы исследования: 1-я подгруппа – ВЭ через 1 день после ИВВ ранибизумаба; 2-я подгруппа – ВЭ через 3 дня; 3-я подгруппа – ВЭ через 5-7 дней после ИВВ ранибизумаба. Контрольная группа – 23 пациента с ПДР, которым была проведена ВЭ без предварительная ИВВ анти-VEGF препарата. В результате чего, у всех пациентов с ПДР наблюдался регресс

неоваскуляризации в разной степени выраженности и снижался риск интраоперационных геморрагических осложнений.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные эффективности предварительной анти-VEGF терапии у пациентов с ПДР, в настоящее время отсутствуют конкретные сроки для ИВВ ингибиторов ангиогенеза перед ВРВ: они варьируют от 1 дня до 2 недель.

Состояние данного вопроса послужило одной из задач настоящего диссертационного исследования, а именно, определение оптимальных сроков предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза перед ВРВ у пациентов с ПДР и ДМО.

1.5. Витреоретинальная хирургия при пролиферативной диабетической ретинопатии (современное представление)

С внедрением витрэктомии хирургические методы лечения ПДР начали активно развиваться и в настоящее время. Витрэктомия относится к патогенетическому методу лечения, так как удаление СТ и ЗГМ, иссечение или сегментирование ФГТ разрывает цепь патологических процессов в диабетическом глазу, в результате чего происходит замедление прогрессирования ПДР [84, 131, 203], уменьшение отека сетчатки [89], восстановление прозрачности витреальной полости, устранение тракционных воздействий на сетчатку со стороны ФГТ [135, 199]. Также проведение ВЭ у больных ПДР выравнивает уровень оксигенации в полости СТ [2]. Мнения многих авторы совпадают в том, что после ВЭ отмечается стабилизация пролиферативного процесса у больных с ПДР [21, 39, 54, 201].

На современном этапе ВЭ является радикальным методом лечения пациентов с ПДР. Оценивая её результаты, многие исследователи отмечают улучшение остроты зрения у 51-75% больных [18, 110, 131]. Также, по данным ряда авторов, выполнение ВЭ на ранних стадиях ПДР позволяет до 80% случаев добиться улучшения остроты зрения до 0,5 и более, до 44%

случаев стабилизировать зрительные функции и снизить частоту осложнений в отдалённые сроки после операции [174, 199, 201].

Стремление офтальмохирургов к малоинвазивному и безопасному ВРВ обусловлено лучшими интра- и послеоперационными морфофункциональными показателями. До 1990 года все витреоретинальные операции выполнялись с использованием инструментария калибра 20 Gauge, после de Juan E. с соавт. (1990) сообщил об использовании витреотома 25 G диаметром 0,5 мм [86]. Разработанные в 2002 г. инфузионные микроканюли и интравитреальные инструменты, также диаметром 0,5 мм, положили начало «трансконъюнктивальной бесшовной витрэктомии 25 G» [104]. Уже через несколько лет технология 25 G стала впервые доступной и в России [38, 40]. Технология 23 G (0,72 мм) появилась как компромисс между жестким (20 G) и тонким (25 G) витреотомами [96].

И наконец, технология 27 G витрэктомии (0,4 мм) стала дальнейшим шагом к снижению интраоперационной травмы и послеоперационной воспалительной реакции, в первую очередь, за счет гарантированной и надежной самогерметизации склеральных тоннелей [1]. Появившиеся в 2007 г. отдельные инструменты 27 G показали высокую функциональную эффективность и высочайшую деликатность хирургии в МО [168]. В последующие годы была разработана вся основная «палитра» инструментария для 27 G витрэктомии, а в 2010 году доктор Oshima Y. продемонстрировал полноценную 27 G витрэктомию [153].

Если проблему калибра, фильтрационную способность портов и их самогерметизации можно считать решенной, то вопрос о необходимом количестве портов для проведения ВРВ при ПДР остается открытым. При выраженном пролиферативном процессе и плотном сращении ФГТ с сетчаткой весьма актуально применение бимануальной техника (4 портовая 25/27 G ВЭ) с применением современной осветительной системы (осветителя) «Шандельер», который устанавливается на 12 часах (при

прозрачном хрусталике – в 4 мм от лимба, при артификации или афакии – в 3 мм) [21].

В настоящее время показаниями для проведения ВЭ при ПДР являются: витреоретинальные тракции в сочетании с гемофтальмом; гемофтальм, не позволяющий выполнить полноценную ЛКС; активная неоваскуляризация сетчатки (или переднего сегмента) в сочетании с гемофтальмом; рецидивирующий гемофтальм; ДМО с наличием витреомакулярной тракции или фиброза ВПМ сетчатки (ЭРМ); тракционная ОС, захватывающая макулярную зону, или при угрозе её развития; тракционно-регатогенная ОС [21].

Задачей хирурга при выполнении ВЭ является по возможности полное (тотальное, субтотальное) удаление СТ с полным удалением ЗГМ, иссечение и/или сегментирование пролиферативных (фиброглияльных) мембран при их наличии, адекватное (в полном объёме) проведение интраоперационной эндолазерной коагуляции сетчатки. Это позволяет восстановить прозрачность витреальной полости, устранить тракционные воздействия на сетчатку, стабилизировать пролиферативный процесс [21, 66, 142].

В настоящее время многие витреоретинальные хирурги во время ВЭ по поводу ПДР выполняют интраоперационную эндолазеркоагуляцию сетчатки, которая может быть панретинальной или локальной вокруг участков неоваскуляризации, ретинальных разрывов и ятрогенных ретиномий, с целью регресса ангиогенеза и профилактики интра- и послеоперационных осложнений (отслойки сетчатки, рецидивирующего гемофтальма, фиброваскулярной пролиферации, неоваскулярной глаукомы, рубеоза радужки и т.д.) [16, 21, 53, 54, 84, 201].

По данным отечественной и зарубежной литературы, витреальная полость на различных стадиях ПДР тампонировалась всеми известными заместителями СТ. Опубликованные данные были настолько разноречивы, что дальнейшее изучение вопроса тампонады витреальной полости при ПДР остается весьма актуальной задачей [3, 39].

Одним из обязательных условий при проведении ВРВ является необходимость замещения СТ с целью:

- поддержания объёма витреальной полости и сохранения анатомо-топографических особенностей строения глазного яблока;
- обеспечения среды проведения операции;
- выбор тампонады витреальной полости [21, 39, 64].

Для тампонады витреальной полости используются:

- сбалансированный солевой раствор, являющийся универсальным средством замещения СТ при ВЭ, так как обладает прозрачностью и низкой вязкостью. Однако недостаток «водной среды» заключается в том, что она хорошо смешивается с биологическими жидкостями (например, с излившейся кровью) в связи с чем нарушается её прозрачность и, следовательно, ухудшается визуальный контроль во время операции;

- газовые среды (SF₆, C₃F₈ или др.), стерильный воздух, газоздушная смесь (ГВС) в соответствующих разведениях. При заполнении витреальной полости газом или ГВС у хирурга должна быть высокая степень уверенности в том, что риск послеоперационного кровотечения минимальный. Для этого можно применить простой тест: перед завершением операции на некоторое время (10–15 секунд) остановить подачу солевого раствора (или газа) в витреальную полость. Если при возникшей во время теста гипотонии появляется кровотечение, то нужно выполнить дополнительный гемостаз или выбрать другой заместитель СТ (перфторорганическое соединение (ПФОС) или силиконовое масло (СМ));

- ПФОС или СМ высокой плотности с целью адаптации и фиксирования внутренних оболочек глаза при их отслойке. При выраженном интраоперационном кровотечении также применяются «тяжелые» заместители СТ, которые обладают высокими оптическими свойствами и не смешивающиеся с кровью [43, 98, 147, 180].

Доказано, что чем больше плотность заместителя СТ отличается от плотности глазной жидкости, и чем меньше сила поверхностного натяжения,

тем больше тампонирующая сила. При таком сравнении тампонирующие свойства СМ проигрывают. Вектор тампонирующей силы жидких ПФОС в водной среде направлен вниз, а СМ – вверх, что также необходимо учитывать при выборе заместителя СТ для более эффективной тампонады сетчатки в послеоперационном периоде [21].

Однако, несмотря на успехи витреоретинальной хирургии в лечении больных с ПДР, по данным литературы, послеоперационные осложнения встречаются в 20-41% случаев [201].

Одним из серьёзных послеоперационных осложнений считается ОС, которая развивается в 7-20% случаев в связи с неполной ликвидацией тракционных воздействий, наличием разрывов сетчатки или сокращением не удалённых периферических пролиферативных мембран [69, 169].

Рецидивирующие кровоизлияния в витреальную полость встречаются в 15-25% случаев, источниками которых могут быть сосуды цилиарного тела, сосуды склеры и эписклеры в области склеротомических отверстий, остатки ФГТ, дефекты сетчатки, передне-гиалоидная пролиферация, фиброваскулярные врастания и послеоперационная гипотония [66, 200].

У прооперированных больных с ПДР в отдаленном послеоперационном периоде, по данным литературы, неоваскулярная глаукома возникает в 2-9,4% [108], субатрофия глазного яблока – в 5,4-14% [169].

Кроме вышеперечисленных послеоперационных осложнений, нередко в авитреальных глазах, которым выполнялась ВЭ по поводу пролиферативной витреоретинопатии, наблюдался тракционный отек МО за счет образования ЭРМ [58]. В большинстве случаев ЭРМ возникает вследствие пролиферативного ответа (миграция клеток ретинального пигментного эпителия, глиальных клеток, моноцитов и макрофагов) на хирургическое вмешательство, чаще в глазах с силиконовой тампонадой витреальной полости (вследствие искусственно сформированного ретросиликонового пространства), в том числе и при ПДР [26].

Ряд авторов продемонстрировали преимущества удаления ВПМ при ВЭ,

которая в диабетических глазах несколько раз толще, чем в норме [122, 137]. Пилинг ВПМ часто выполняется во время витрэктомии при макулярных патологиях, таких как макулярные отверстия, отек макулы на фоне окклюзий вен сетчатки и идиопатической ЭРМ [57]. Витрэктомия в сочетании с пилингом ВПМ в лечении рефрактерного ДМО, тракционного макулярного отёка (со стороны ВПМ/ЭРМ) на фоне ДР/ПДР способствует значительному регрессу отека, стабилизации процесса и улучшению зрительных функций [46]. Опубликованы данные о том, что пилинг ВПМ уменьшает частоту возникновения ЭРМ после хирургического удаления идиопатических мембран [163, 171].

На сегодняшний день проведено достаточное количество исследований, посвященных выявлению частоты формирования ЭРМ на фоне силиконовой тампонады при различной витреоретинальной патологии, например, при регматогенной отслойке сетчатки, пролиферативной витреоретинопатии, а также при их сочетании (Таблица 2).

В настоящее время в литературе опубликовано единственное исследование, посвящённое формированию ЭРМ при ПДР после ВЭ. Данное исследование было проведено группой польских ученых (Michalewska Z. с соавт.) в 2013 году [139]. По результатам, представленным авторами, в группе пациентов с пилингом ВПМ средняя толщина сетчатки в макулярной области составила 193 мкм, ДМО не наблюдался ни в одном случае, ЭРМ без тракционного компонента была выявлена в 20,7% (11/53) случаев. Следует отметить, что возникновение ЭРМ, скорее всего, было связано с использованием силиконового масла в качестве тампонирующего средства витреальной полости.

В связи с этим весьма актуальным является изучение эффективности пилинга ВПМ при данной патологии.

Таблица 2 – Исследования, посвященные выявлению частоты формирования ЭРМ после витрэктомии в сочетании и без пилинга ВПМ на фоне силиконовой тампонады при различной витреоретинальной патологии (ВРП)

ВРП	Автор / исследование	Частота ЭРМ (%)		Срок наблюдения (мес)
		с пилингом ВПМ	без пилинга ВПМ	
Регматогенная ОС	Schocket L.S. et al., 2006 [175]	-	59,0	5
	Katira R.C. et al., 2008 [120]	-	12,8	-
	Wakabayashi T. et al., 2009 [193]	-	23,0	12
	Aras C. et al., 2009 [62]	0	-	-
	Delolme M.P. et al., 2012 [87]	-	64,1	-
	Nam K.Y., Kim J.Y., 2015 [144]	0	21,5	12
ПВР	Silicone Study Group, 1992 [179]	-	15,0	36
РОС + ПВР	Kiss C. G. et al., 2007 [124]	-	20,5	-
	Odrobina D.C., 2010 [150]	0	17,6	6

Успех проведенного оперативного лечения у пациентов с ПДР зависит от многих факторов:

- 1) наличие и объем геморрагий в интра- и послеоперационном периоде;
- 2) сохранение морфологии сетчатки при удалении фиброглияльной ткани;
- 3) выбор соответствующих заместителей СТ при проведении

оперативного вмешательства.

Данные факторы создают предпосылки для изучения роли и обоснования оптимальных сроков предварительной анти-VEGF терапии перед проведением ВЭ, определении значимости пилинга ВПМ при использовании различных способов тампонады витреальной полости у пациентов с ПДР с целью повышения зрительных функций и нормализации морфологических показателей сетчатки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа проводилась в отделении витреоретинальной и лазерной хирургии Государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» и основывалась на анализе морфофункциональных параметров 134 глаз 134 пациентов с ПДР на фоне компенсированного/субкомпенсированного СД II типа.

2.1. Общая характеристика клинического материала

Всем пациентам было проведено обследование соматического статуса эндокринологом, терапевтом, стоматологом, отоларингологом. В ходе исследования выполнялся сбор анамнеза с целью выявления склонности к аллергическим реакциям и наличия сопутствующей патологии.

Включение пациентов в исследование по клиническим проявлениям ПДР было проведено в соответствие с классификацией ДР по Кацнельсону Л.А. (1992) [25].

Критерии включения пациентов с ПДР в исследование: СД II типа в стадии компенсации/субкомпенсации; целевое значение $Hb_{A1c} < 8,0\%$; стабильное артериальное давление, не превышающее 150/100 мм рт.ст.; возрастная категория – лица старше 40 лет; отсутствие патологии глазного дна, связанной с другими заболеваниями; наличие оптически прозрачных сред, за исключением частичного (организовавшегося) гемофтальма, с возможностью визуализации средней периферии глазного дна; визуализация слоев сетчатки при проведении ОКТ; наличие ПДР без признаков ЭРМ в МО; локальная ТОС в местах плотного контакта ФГТ с сетчаткой, не превышающая площадь более 1 квадранта; артификация; безоговорочное соблюдение рекомендаций врачей: офтальмолога, эндокринолога, терапевта.

Критерии исключения пациентов с ПДР из исследования (до комбинированного ВРВ): СД II типа в стадии декомпенсации ($HbA_{1c} > 8,0\%$); СД I типа; декомпенсированная артериальная гипертензия (артериальное давление $> 150/100$ мм рт.ст.); недавно перенесенные гипертонический криз, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда; острая коронарная недостаточность; флеботромбоз; возраст – моложе 40 лет; аллергические реакции к любым фармакологическим препаратам; патология и функциональные нарушения печени; психические заболевания; наличие наркотической или алкогольной зависимости; сопутствующая офтальмопатология; ранняя (только неоваскуляризация) или терминальная стадия ПДР (интратретинальные вращающиеся ФГТ, тотальная ТОС, выраженная фиброглиальная пролиферация), локальная ТОС в двух и более квадрантах; помутнение оптических сред на исследуемом глазу (роговицы, хрусталика и СТ (тотальный гемофтальм)); нарушение правил поведения в стационаре, несоблюдение врачебных рекомендаций.

Критерии исключения пациентов с ПДР из исследования (в послеоперационном периоде): отек МО – более 600 мкм, ретиношизис внутренних слоев МО; не полностью или частично удаленная ФГТ; выраженные послеоперационные геморрагические осложнения (тотальное кровоизлияние в витреальную полость) в раннем послеоперационном периоде – до 3 недель (в связи со сроками рассасывания ГВС).

У всех пациентов на момент их включения в данное исследование длительность СД II типа в среднем составляла $15,1 \pm 6,3$ года, целевое значение $HbA_{1c} \leq 7,38 \pm 1,31\%$. В 69,4% случаев (93/134) больные принимали инсулин длительного и короткого действия в 30,6% (41/134) – таблетированную форму сахароснижающих препаратов. Женщин было 73 человек (54,5%), мужчин – 61 (45,5%), средний возраст составлял $57,2 \pm 6,5$ лет. Срок наблюдения – 6 месяцев.

Распределение больных по группам исследования было произведено в соответствии с длительностью течения СД II типа, степенью компенсации уровня гликемии, возрастом и половой принадлежностью (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных с пролиферативной диабетической ретинопатии по группам исследования ($M \pm \sigma$) (n = 134)

Группы исследования	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 104)
Количество пациентов/глаз	30/30	104/104
Длительность СД II типа, лет	15,44±6,36	14,72±6,28
Целевое значение Hb_{A1c} , %	6,85±1,22	7,51±1,34
Возраст, лет	57,64±6,49	57,1±6,5
Пол (мужской / женский)	13/17	48/56

До лечения у всех пациентов (134 глаза) с ПДР тракционный синдром был установлен со стороны ФГТ в МО, в проекции ДЗН, с распространением на область сосудистых аркад. Признаков ЭРМ не было выявлено ни в одном случае. Локальная ТОС, не превышающая площадь более 1 квадранта, была диагностирована в 14,9% случаев (20/134).

Исследование проводилось в 2 этапа:

На **1-м этапе** исследования всем пациентам (134 глаза) проводилось предварительное ИВВ ингибиторов ангиогенеза с последующей в различные сроки ВЭ и анализом интраоперационного периода. На данном этапе исследования все больные были разделены на две группы (Рисунок 3).

Первую группу исследования составили 30 пациентов (30 глаз) с ПДР у которых в течение 1 месяца определяли оптимальные сроки для проведения ВЭ после ИВВ ингибиторов ангиогенеза, для чего ежедневно проводилась фоторегистрация глазного дна и оптическая когерентная томография (ОКТ) центральной зоны сетчатки с последующей интерпретацией полученных данных. После ИВВ анти-VEGF препарата всем пациентам 1-й группы по

мере обращения в стационар (в течение 1-3 месяцев) была выполнена ВЭ, с последующей оценкой интраоперационного периода и результатов морфофункциональных параметров глаз. Срок проведения ВЭ после предварительного ИВВ ранибизумаба в среднем составил $38,4 \pm 5,6$ дней.

Во вторую группу исследования вошли 104 пациента (104 глаза), которым после ИВВ ингибиторов ангиогенеза проводилась ВЭ в установленные в 1-й группе сроки с оценкой интраоперационного периода и анализом результатов морфофункциональных параметров глаз через 2 недели после вмешательства в связи со сроками рассасывания ГВС.

В зависимости от способа оперативного вмешательства и использованной тампонады витреальной полости при проведении ВЭ пациенты были распределены на 4 подгруппы:

- подгруппа 2.1 (n = 27) – пациенты с ПДР, которым выполнялась 25 G ВЭ с последующей тампонадой витреальной полости СМ;
- подгруппа 2.2 (n= 28) – пациенты с ПДР, которым выполнялась 25 G ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости СМ;
- подгруппа 2.3 (n= 25) – пациенты с ПДР, которым выполнялась 25 G ВЭ с последующей тампонадой витреальной полости ГВС;
- подгруппа 2.4 (n= 24) – пациенты с ПДР, которым выполнялась 25 G ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости ГВС.

Для тампонады витреальной полости были использованы следующие заместители СТ:

- СМ плотностью 5700 cS, Oxane (BAUSCH+LOMB);
- ГВС – C_2F_6 в разведении 16%, Acreole (ARCAD);
- ПФОС – Dk-line 7 ml Vial (BAUSCH+LOMB) применялось только при выраженных интраоперационных геморрагических проявлениях и у пациентов с локальной ТОС;
- стерильный воздух был использован для тампонады витреальной полости при выполнении дополнительных ВРВ.

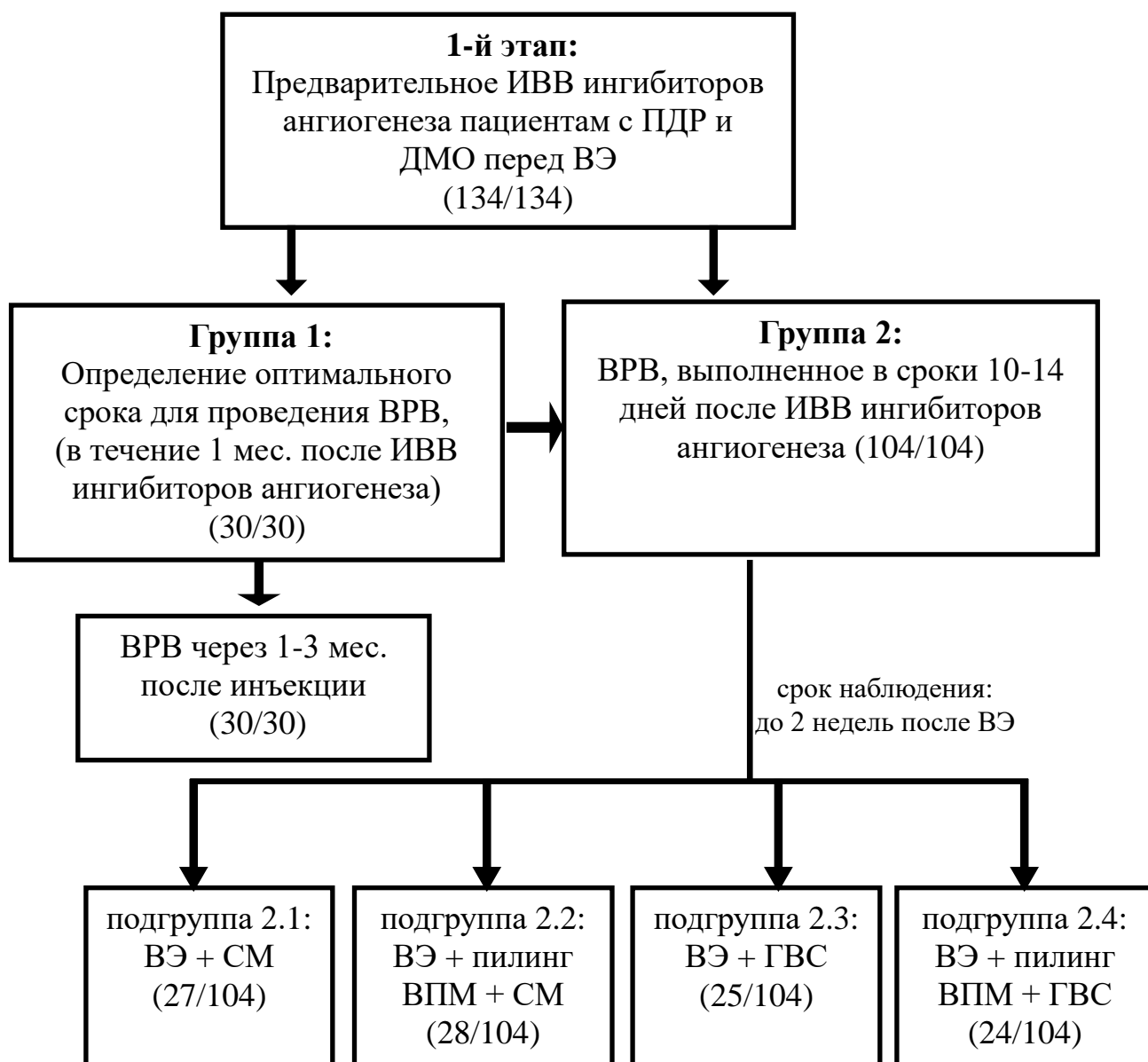


Рисунок 3 – Дизайн первого этапа исследования

На **2-м этапе** исследования проводилась оценка морфофункциональных параметров глаз пациентов **2-й группы**, в период от 2 недель до 3 месяцев после ВЭ, на фоне предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза (за 10-14 дней до ВЭ).

Через 3 месяца после ВЭ 61 пациенту (из 104) в связи с силиконовой тампонадой витреальной полости (подгруппы 2.1 и 2.2) и наличием ЭРМ (подгруппы 2.1 и 2.3) были проведены дополнительные ВРВ:

- подгруппа 2.1 – больные с силиконовой тампонадой витреальной

полости и ЭРМ, которым выполнялось удаление СМ (27/27) в сочетании с пилингом комплекса «ЭРМ+ВПМ» (11/27) и тампонадой витреальной полости стерильным воздухом;

- подгруппа 2.2 – пациенты с силиконовой тампонадой витреальной полости без признаков ЭРМ, которым выполнялось только удаление СМ (28/28) с последующей тампонадой витреальной полости стерильным воздухом;

- подгруппа 2.3 – больные с тампонадой витреальной полости ГВС и ЭРМ, которым выполнялась ревизия витреальной полости (РВП) в сочетании с пилингом комплекса «ЭРМ + ВПМ» (6/25) и тампонадой витреальной полости стерильным воздухом (Рисунок 4).

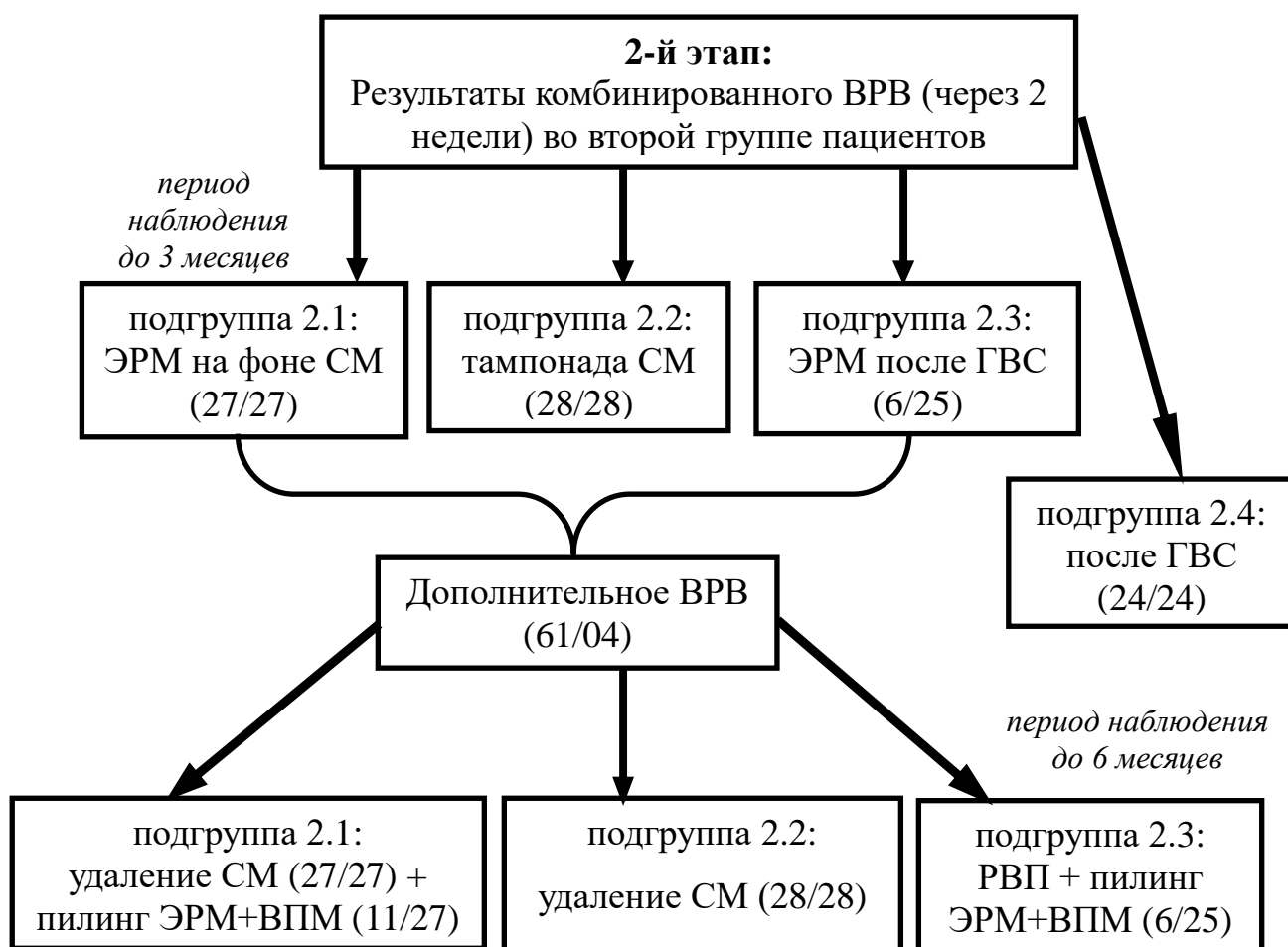


Рисунок 4 – Дизайн второго этапа исследования

Полное офтальмологическое обследование проводилось в зависимости от сроков наблюдения и этапов исследования:

1-е обследование – до лечения;

2-е обследование – после ИВВ ингибиторов ангиогенеза (1-й этап) до ВРВ;

3-е обследование – в раннем послеоперационном периоде: в течение 2 недель после ВЭ, обусловленное рассасыванием ГВС (1-й этап):

- в подгруппах 2.1 и 2.2, с тампонадой витреальной полости СМ послеоперационные осмотры проводились на следующий день после ВЭ;

- в подгруппах 2.3 и 2.4, с тампонадой витреальной полости ГВС послеоперационные осмотры проводились после полного рассасывания ГВС (до 2 недель);

4-е обследование – в послеоперационном периоде от 2 недель и до 3 месяцев после ВЭ (2-й этап);

5-е (заключительное) обследование – в послеоперационном периоде, через 3 месяца после ВЭ и в течение 3 месяцев после дополнительного ВРВ (2-й этап), при общем сроке наблюдения до 6 месяцев:

- в группе с тампонадой витреальной полости стерильным воздухом послеоперационные осмотры проводились после его полного рассасывания и до конца срока наблюдения.

2.2. Офтальмологические методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое исследование: визометрия с коррекцией по таблице Головина-Сивцева с использованием стандартного набора стекол и кросс-цилиндра; биомикроскопия; офтальмоскопия с использованием асферических высокодиоптрийных линз 20, 78 дптр; фоторегистрация глазного дна с измерением оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры (Visucam 500,

Carl Zeiss, Germany); ОКТ макулярной области - SD-OCT (RetinaScan-3000, NIDEK): в области фовеа, парафовеа, измерение зоны «ВПМ + СНВ», высота комплекса «ФГТ – МО».

Исследование остроты зрения выполнялось при помощи таблиц Сивцева-Головина по общепринятой методике. Положительная или отрицательная динамика остроты зрения принималась во внимание в том случае, когда она изменялась не менее чем на 0,1 при исходной остроте зрения 0,1-0,5. В случаях, когда острота зрения была значительно снижена (менее 0,09) за достоверную разницу принималась величина, равная 0,01 и больше.

Биомикроскопия выполнялась с использованием щелевой лампы АІА-12-5S, Appasamy Medical Equipments Ltd., по стандартной методике, описанной Шульпиной Н.Б. (1966) [56].

Офтальмоскопия осуществлялась с помощью асферических высокодиоптрийных линз 20, 78 дптр и щелевой лампы АІА-12-5S, Appasamy Medical Equipments Ltd. Критерием выбора линз послужил необходимый уровень увеличения той или иной зоны при исследовании СТ и ретинальных структур. Для осмотра передних слоев и самого СТ в целом использовались высокодиоптрийные линзы 78 дптр, для детального осмотра глазного дна – высокодиоптрийные линзы 20 дптр и прямой офтальмоскоп. До выполнения офтальмоскопии достигался медикаментозный мидриаз с применением местной инстилляции 1% раствора тропикамида.

В ходе обследования оценивались: прозрачность/степень деструкции, состояние передних и задних слоев СТ, изменения ФГТ в ходе пролиферативного процесса (площадь неоваскуляризации, плотность ФГТ, распространённость, места плотного контакта со структурами глазного дна – тракционный компонент, наличие/отсутствие признаков фиброза, глиоза и фиброваскулярных вращаний), наличие/отсутствие геморрагий (витреальных, преретинальных, премакулярных).

Оценка состояния структур глазного дна начиналась с ДЗН (цвет, размер, площадь экскавации, сосудистый пучок, место входа ДЗН, наличие/отсутствие признаков неоваскуляризации, геморрагий, фиброза, глиоза и тракционного компонента со стороны ФГТ).

При проведении офтальмоскопии МО оценивались: ее размер, цвет, пигментация; наличие/отсутствие липидных отложений (твердые, мягкие экссудат); фовеолярное углубление; признаки отека (ишемический, неишемический, диффузный, фокальный, тракционный); геморрагические проявления. Прицельно осматривалась поверхность ВПМ в МО (складчатость, целостность, наличие/отсутствие ЭРМ). А также наличие или отсутствие тракционного компонента со стороны ФГТ.

Изучалось состояние ретинальных сосудов: калибр, извитость, четкость, дупликация, неоваскуляризация, степень разрастания неососудов, наличие микроаневризм, микрогеморрагий, зон с интравитреальными микрососудистыми аномалиями.

Оценивались зоны контакта ФГТ с сетчаткой: наличие разрывов сетчатки в зоне плотного контакта, отслойка или прилегание сетчатки, наличие приподнятости сетчатки в зоне контакта, интравитреальные сращения, наличие дистрофических очагов на периферической части сетчатки.

Фоторегистрация глазного дна с оценкой васкулярного компонента ФГТ и измерением ОПМП методом рефлектометрии осуществлялась с использованием немидриатической фундус-камеры. Колориметрическая оценка состояния глазного дна, в частности васкулярный компонент ФГТ осуществлялась в режиме «COLOR», под углом 45°. Используя показатели фундус-камеры в режиме «MPOD», производилось определение ОПМП, учитывалась средняя оптическая плотность.

Для проведения колориметрической оценки аваскулярной и васкулярной зон использовалась аддитивная цветовая модель на основе системы Red, Green, Blue, которая является стандартом представления цветового спектра с

использованием модели Red, Green, Blue. Учитывая, что анализ степени васкуляризации проводился на мониторе, данная система является единственной для цифровой адаптации полученных данных. С этой целью использовалась специальная программа. Снимки глазного дна обрабатывались под один черный цветовой фон (Black), так как система Red, Green, Blue работает на основе добавления цветовой гаммы к черному цвету. Затем при стандартизации всех снимков проводились их колориметрическая обработка и сравнительный анализ.

ОКТ выполнялась в режиме «Macula Multy» в течение всего срока наблюдения. Оценивалась средняя толщина МО протяженностью 6000 мкм, включая область фовеа – 500 мкм от центра, парафовеа – 1500 мкм от центра. Среднюю толщину зоны «ВПМ – СНВ» оценивали вручную, на всей протяженности МО. Среднюю высоту комплекса «ФГТ – МО» (патологический витреомакулярный интерфейс) измеряли в самой высокой области, между пролиферативно измененными ВПМ и ЗГМ.

Результаты ОКТ интерпретировались при помощи разработанной программы для ЭВМ, позволяющей проводить систему расчётов А-сканов при анализе патологии витреоретинального интерфейса (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611798, зарегистрировано в Реестре программ ЭВМ 07.02.2018, по заявке № 2017662889 от 12.12.2017).

При проведении ОКТ после ВЭ в группах без проведенного пилинга ВПМ в центральной зоне сетчатки оценивалась толщина комплекса «ЭРМ + ВПМ – СВН», в случаях, когда ЭРМ была не диагностирована, – толщина зоны «ВПМ – СНВ». В группах с проведенным пилингом ВПМ оценивалась только средняя толщина зоны «СНВ».

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

2.3. Методика интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

Показанием к ИВВ ингибиторов ангиогенеза являлось наличие диабетического макулярного отека, активной неоваскуляризации сетчатки, ДЗН и ФГТ по данным фоторегистрации глазного дна и ОКТ. В качестве антивазопролиферативного препарата был использован ранибизумаб (Novartis®).

ИВВ препарата «Ранибизумаб» проводилось по стандартной методике, в дозе 0,5 мг (0,05 мл), однократно, с применением хирургического инструментария. После двукратной обработки операционного поля 10% раствором бетадина, эпибульбарной инстилляцией 0,4% раствора инокаина по 1 капле в конъюнктивальный мешок устанавливался векорасширитель с целью фиксации век. При повороте глазного яблока с визуализацией наиболее выгодного сектора для проведения операции конъюнктива предполагаемой точки инъекции фиксировалась с помощью конъюнктивального хирургического пинцета для иммобилизации глазного яблока. С помощью хирургического циркуля проводилась отметка точки инъекции в нижне-наружном секторе в 3-4 мм от лимба. Затем интравитреально вводился препарат «Ранибизумаб» инъекционным шприцем BD Micro-Fine Plus (U-40 с интегрированной иглой 0,33x12,7 мм – 29 G). После экстракции шприца область конъюнктивы смыкалась с помощью анатомического микропинцета для уменьшения выхода внутриглазной влаги под конъюнктиву. Проводились инстилляции антибактериального препарата, глюкокортикоида.

Пациентам, получившим ИВВ препарата ранибизумаб, при выписке из дневного стационара, была рекомендована антибактериальная и противовоспалительная терапия в амбулаторных условиях, сроком 2 недели.

2.4. Протокол витреоретинального вмешательства

Операции проводились с использованием витреоретинальной системы Constilation Vision System (Алкон, США), калибра 25 Gauge. Все операции выполнялись одним хирургом с использованием бимануальной техники, по стандартной методике.

Установка портов: с использованием троакара с мандреном в 3,5-4,0 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела выполнялись трансконъюнктивосклеральные проколы в верхнем (на 12 ч), нижне-наружном (на 17 ч или на 19 ч., в зависимости от глаза), верхненаружном (на 22 ч) и в верхневнутреннем (на 14 ч) секторах. В сформированные доступы устанавливались порты. В порт на 19 ч устанавливалась канюля для ирригации водно-солевого раствора, в порт на 12 ч – эндоосветитель (шандельер), фиксированный стерильной клейкой лентой, в порт на 22 ч – наконечник витреотома, порт на 14 ч оставлялся для дальнейших манипуляций с витреоретинальным инструментарием.

Витрэктомия и выделение ЗГМ: с использованием витреотома проводилось иссечение передних слоев СТ. Проводилось выделение ЗГМ от заднего полюса и вдоль зубчатой линии. Если ЗГМ не отслаивалась, то применялась ее механическая диссекция с использованием витреотома или ретинального пинцета.

Швартэктомия: с использованием витреотома/ретинального пинцета/ретинальных ножниц (в разном сочетании) проводилось деликатное отсечение ФГТ от ДЗН, затем от других участков с плотным контактом и последующим ее удалением. При обнаружении активно кровоточащих ретинальных сосудов увеличивалось давление ирригации водно-солевого раствора до 45-50 мм рт.ст. В витреальную полость вводился наконечник диатермокоагулятора, проводилась диатермокоагуляция мощностью 25-30 Вт активно кровоточащих сосудов. Если имелся участок с отслоенной сетчаткой или наблюдалось выраженное кровотечение, то использовали тампонаду

ПФОС с последующей его заменой на краткосрочный или долговременный заместитель СТ.

Эндолазеркоагуляция сетчатки: в витреальную полость вводился наконечник эндолазера, параметры эндолазеркоагуляции: средняя мощность – 0,12 Вт, экспозиция – 200 мс, количество коагулятов – до 1000. Проводилась эндолазеркоагуляция вдоль сосудистых аркад, вокруг ранее кровоточащих сосудов, вдоль зубчатой линии, в местах локальной ГОС.

Тампонада витреальной полости и герметизация операционных доступов: проводилась диатермокоагуляция портов на 12, 19 и 22 ч. Через порт на 14 ч в витреальную полость вводилась ГВС (C_2F_6) в концентрации 16% до нормального офтальмотонуса с последующей диатермокоагуляцией. Если наблюдалась фильтрация из портов, накладывались узловы швы на склеро-конъюнктивальные доступы.

В случае тампонады витреальной полости СМ ее заполняли предпочтительно через верхние порты, чтобы масло стекало, постепенно вытесняя воздух из витреальной полости. Выполнялась диатермокоагуляция всех операционных доступов, если наблюдалась фильтрация из портов, накладывались узловы швы на склеро-конъюнктивальные доступы.

В завершении операции выполнялась инъекция раствора 0,5 мл левофлоксацина 0,5% + 0,5 мл раствора дексаметазона 0,4% под конъюнктиву. Накладывалась асептическая повязка.

В течение 4 дней после операции, в условиях стационарного лечения пациентам проводили антибактериальную, противовоспалительную, ангиопротекторную, анальгезирующую, антиоксидантную и десенсибилизирующую терапию.

Протокол дополнительных витреоретинальных вмешательств

На данном этапе во всех случаях было выполнено трехпортовое дополнительное ВРВ калибра 25 G. С использованием троакара с мандреном в 3,5-4,0 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела выполнялись трансконъюнктивосклеральные проколы в ниже-наружном (на 17 ч или на 19 ч), верхненаружном (на 23 ч) и в верхневнутреннем (на 14 ч) секторах.

В зависимости от использованной тампонады витреальной полости во время первичной ВЭ и наличия ЭРМ, дополнительные ВРВ различались между подгруппами:

В подгруппе **2.1**, с силиконовой тампонадой витреальной полости и ЭРМ, дополнительное ВРВ осуществлялось следующим образом: в сформированные доступы устанавливались порты. Для удаления СМ из витреальной полости в порт в ниже-наружном секторе устанавливалась канюля для ирригации водно-солевого раствора. В порт на 23 ч устанавливалась канюля для аспирации СМ, в порт на 14 ч вводился эндоосветитель для визуального контроля. После полного удаления СМ витреальная полость заполнялась водно-солевым раствором. Пилинг ВПМ выполнялся только при полном прилегании сетчатки и при отсутствии геморрагических проявлений.

В витреальную полость вводилась канюля с красителем «membrane blue» (DORC, Нидерланды) и витреотом для лучшей визуализации ВПМ. После окрашивания комплекса «ЭРМ + ВПМ», с использованием витреотома проводилась аспирация красителя из витреальной полости. В витреальную полость вводился ретинальный пинцет для захвата ВПМ с периферии на расстоянии 2 диаметров ДЗН от границы МО. Круговым движением по часовой стрелке (или против) выполнялся пилинг ВПМ в указанных пределах. Проводилась аспирация остаточных элементов ВПМ и выполнялась замена водно-солевого раствора на стерильный воздух.

В подгруппе 2.2, только с силиконовой тампонадой витреальной полости, дополнительное ВРВ осуществлялось следующим образом: установка портов и введение инструментария осуществлялась аналогично подгруппе 2.1. После полного удаления СМ из витреальной полости проводилась одномоментная замена водно-солевого раствора на стерильный воздух.

В подгруппе 2.3, с тампонадой витреальной полости ГВС и наличием ЭРМ, дополнительное ВРВ выполнялось следующим образом: в сформированные доступы устанавливались порты. В порт на 19 ч или 17 ч устанавливалась канюля для ирригации водно-солевого раствора, в порт на 14 ч вводился эндоосветитель, в порт на 23 ч – канюля с красителем «membrane blue» для окрашивания ВПМ. Пилинг ВПМ выполнялся только при полном прилегании сетчатой оболочки и при отсутствии геморрагических проявлений.

После окрашивания комплекса «ЭРМ+ВПМ» витреотомом проводилась аспирация красителя из витреальной полости, в которую вводился ретинальный пинцет для захвата ВПМ с периферии на расстоянии 2 диаметров ДЗН от границы МО. Круговым движением по часовой стрелке (или против) выполнялся пилинг ВПМ в указанных пределах. Проводилась аспирация остаточных элементов ВПМ с заменой водно-солевого раствора на стерильный воздух.

2.5. Статистический анализ результатов

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу.

Анализ данных был проведен с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7» фирмы StatSoft, Inc. (США). Статистический анализ результатов проводился, используя методы описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Для оценки различий одновременно между тремя и четырьмя выборками использовался критерий Н - Крускала-Уоллиса. Достоверным считали различие между тремя сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 98% ($p < 0,02$) и четырьмя сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 99% ($p < 0,01$), соответственно.

Результаты описательной статистики в большинстве таблиц представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,01, 0,02 и 0,05 в зависимости от примененного критерия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА ПЕРЕД ВИТРЕКТОМИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования клиническим материалом явились 134 глаза пациентов обеих групп с ПДР, подлежащие плановой хирургии. В данной связи представляет клинический и научный интерес вопрос изучения эффективности предварительной инъекции анти-VEGF препарата на этапе подготовки пациентов к плановой витреоретинальной операции и определения оптимального срока ее выполнения.

До лечения у всех пациентов ($n = 134$) исходная клиническая картина течения ПДР была идентичной. Максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) до ИВВ ранибизумаба в среднем составила $0,07 \pm 0,03$, внутриглазное давление (ВГД) – $18,40 \pm 3,41$ мм рт.ст. Средний показатель ОПМП составил $0,087 \pm 0,01$ du. По данным ОКТ, до лечения средняя толщина МО в фовеа равнялась $381,86 \pm 29$ мкм, в парафовеа – $575,83 \pm 32$, зоны «ВПМ – СНВ» – $25,39 \pm 3,11$, высота комплекса «ФГТ – МО» – $666,65 \pm 42$ мкм соответственно. ДМО с тракционным компонентом был установлен со стороны ФГТ у всех пациентов, ЭРМ не были выявлены ни в одном случае. Локальная ТОС была диагностирована у 20 больных 2-й группы.

3.1. Обоснование оптимального срока проведения витрэктомии и динамика морфофункциональных параметров глаз после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

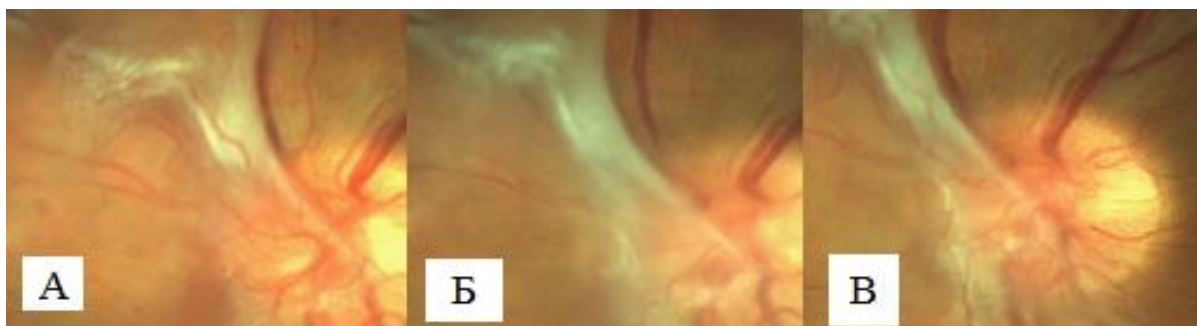
Для решения поставленной задачи 30 пациентам 1-й группы было выполнено ИВВ ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаб). Все пациенты наблюдались ежедневно в течение 1 месяца.

Для определения регресса васкулярного компонента на фоне предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза использовали аддитивную цветовую модель, которая является стандартом представления цветового спектра с использованием системы Red, Green, Blue.

У всех пациентов МКОЗ до ИВВ ранибизумаба в среднем составила $0,06 \pm 0,02$, ВГД – $17,64 \pm 3,20$ мм рт.ст. Средний показатель ОПМП составил $0,087 \pm 0,01$ du. Колориметрический анализ фиброглиальной ткани соответствовал R204G46B22. Во всех случаях цветовой компонент показателя «Red» был более 200. По данным ОКТ, до лечения средняя толщина МО в фовеа составила $387,41 \pm 36$ мкм, в парафовеа – $581,51 \pm 24$, зоны «ВПМ – СНВ» – $25,38 \pm 3,11$, высота комплекса «ФГТ – МО» – 670 ± 38 мкм соответственно. В данное исследование были отобраны пациенты без локальной ТОС.

После ИВВ ранибизумаба МКОЗ практически не изменилась и составила $0,07 \pm 0,03$, колориметрический анализ васкулярного компонента ФГТ продемонстрировал регресс неоваскуляризации как мелких, так и крупных новообразованных сосудов во всех случаях. Регресс неоваскуляризации ФГТ начинался через 4-5 дней после инъекции с максимальным изменением параметров аддитивной цветовой модели до R188G114B87. Максимальное проявление регресса неоваскуляризации и визуальное уплотнение ФГТ отмечались в период от 10 до 14 дней с изменением показателей колориметрического анализа до R151G66B57.

Общая тенденция снижения неоваскуляризации сохранялась в среднем до 3 недель. Рецидив неоваскуляризации на поверхности ФГТ наблюдался в среднем через 1 месяц после инъекции у всех больных (Рисунок 5, 6).



А – неоваскуляризованная ФГТ до инъекции ранибизумаба (R214G63B30),
Б – регресс неоваскуляризации ФГТ через 12 дней после инъекции (R138G119B95); В – рецидив неоваскуляризации через 1 месяц после инъекции (R179G88B85)

Рисунок 5 – Регресс неоваскуляризации ФГТ у пациента Д. с ПДР

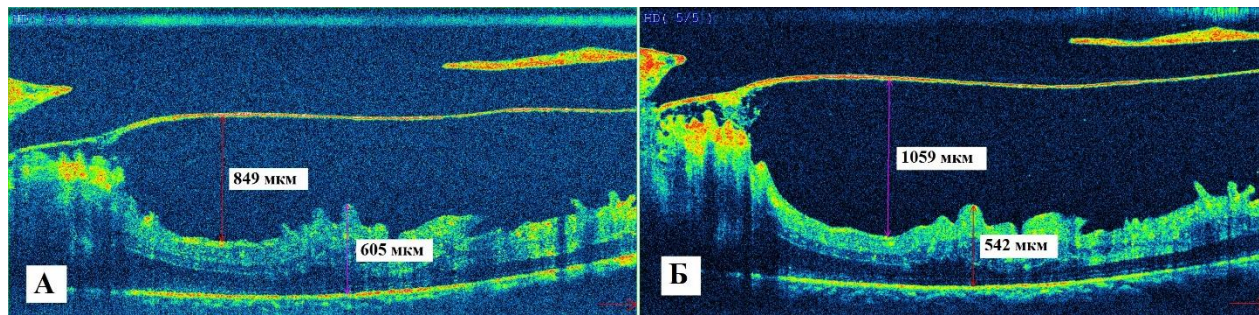


А – новообразованные сосуды и до инъекции ранибизумаба; Б – регресс неоваскуляризации через 12 дней после инъекции ранибизумаба

Рисунок 6 – Динамика крупных неососудов у пациента К. с ПДР

Несмотря на то, что регресс ангиогенеза начинался на 4-5-е сутки после инъекции, по данным ОКТ в этот период значимых изменений не наблюдалось. Начиная с 10-го дня после инъекции, отмечалось снижение толщины центральной зоны сетчатки, при этом увеличивалось расстояние комплекса «ФГТ – МО», что усиливало тракционный синдром в

витреоретинальном пространстве (Рисунок 7). Нарастание тракционного воздействия на сетчатку, в частности на МО, отмечалось на 15-е сутки после инъекции, пик которого фиксировался ближе к 23-му дню антивазопролиферативной терапии.



Динамика комплекса «Фиброглиальная ткань – Макулярная область» до (А) и через 14 дней после инъекции ранибизумаба (Б)

Рисунок 7 – Скан ОКТ макулярной области пациента С. с ПДР

Учитывая сроки регресса и рецидива неоваскуляризации, снижение толщины сетчатки, в частности, в центральной зоне и усиление тракционного компонента на данную область, был проведен анализ ежедневных морфофункциональных параметров глаз пациентов, чтобы определить оптимальный срок для проведения ВЭ после ИВВ ингибиторов ангиогенеза.

В течение 1 месяца после инъекции анти-VEGF препарата достоверной разницы между исходными значениями МКОЗ и ВГД не наблюдалось. Однако значимые изменения были выявлены по данным ОКТ. Толщина МО в области фовеа в среднем уменьшилась на $85,53 \pm 22$ мкм ($p = 0,021$), в парафовеа – на $44,04 \pm 19$ мкм соответственно, расстояние комплекса «ФГТ – МО» увеличилось на 153 ± 25 мкм ($p = 0,043$). Также, прослеживалась тенденция к увеличению зоны «СНВ – ВПМ» и показателя ОПМП ($p = 0,024$). Отек МО с тракционным компонентом со стороны ФГТ сохранился у всех пациентов, ЭРМ и ДМО (без тракции) не наблюдались ни в одном случае. Вследствие уплотнения и сокращения ФГТ на 24-25-е сутки после инъекции у двоих пациентов (6,6%) была диагностирована локальная ТОС на периферии.

В ходе проведенного анализа динамических морфометрических показателей по данным ОКТ и колориметрической оценки Red, Green, Blue было установлено, что максимальный регресс неоваскуляризации, визуальное уплотнение ФГТ и снижение толщины сетчатки в МО соответствуют сроку 10-14 дней после ИВВ ингибиторов ангиогенеза. Одновременно было выявлено, что нарастание тракционного синдрома на сетчатку, в частности на МО, было зафиксировано с 15-го дня после инъекции (Рисунок 8).

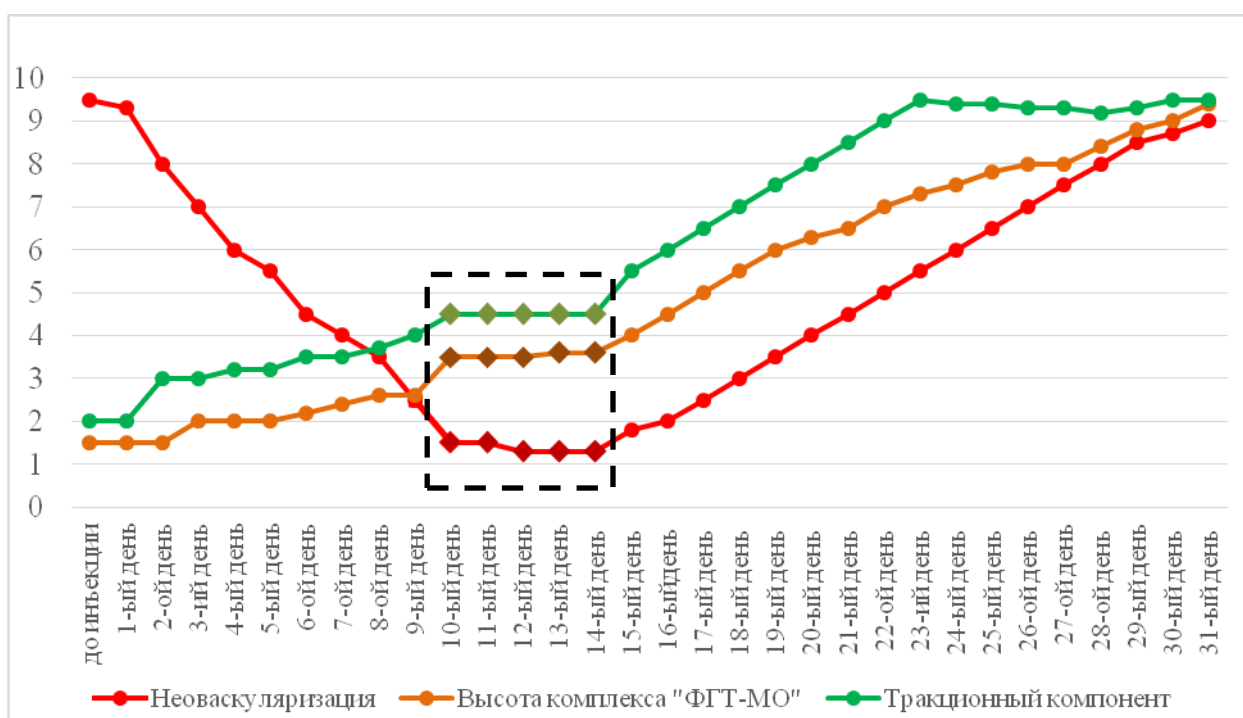


Рисунок 8 – Обоснование оптимального срока для проведения витрэктомии после предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза

В течение 1 месяца после ИВВ ингибиторов ангиогенеза в 1-й группе пациентов наблюдалось снижение толщины центральной зоны сетчатки в области фовеа в 1,3 раза (22,0%) ($p = 0,021$ в сравнении с данными до лечения), в парафовеа – в 1,1 раз (7,5%) с одномоментным повышением тракционного компонента со стороны ФГТ в 1,23 раза (23,0%) ($p = 0,043$), что привело к развитию локальной ТОС на 2 глазах (6,6%).

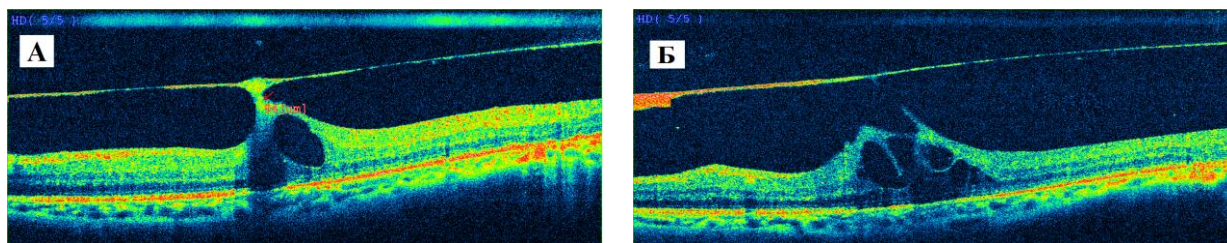
3.1.1. Влияние предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза на морфофункциональные параметры глаз на этапе подготовки пациентов 1-й группы к плановой витрэктомии

После завершения динамического клинико-функционального мониторинга (в течение 1 месяца) все пациенты 1-й группы были прооперированы в ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ».

Учитывая различные сроки госпитализации на ВЭ (через 1-3 месяца, в среднем $38,4 \pm 5,6$ дней после ИВВ ранибизумаба), морфофункциональные параметры в 1-й группе отличались от данных, полученных через 1 месяц после ИВВ ранибизумаба.

Средние показатели МКОЗ и ВГД составили $0,05 \pm 0,03$ и $18,46 \pm 3,15$ мм рт.ст. соответственно. Также не было выявлено достоверных изменений среднего показателя ОПМП. Однако наблюдалось увеличение расстояния комплекса «ФГТ – МО» в среднем на $87,57$ мкм ($p = 0,041$ в сравнении с данными через 1 месяц после ИВВ ранибизумаба), что также усилило тракционный компонент, при этом количество пациентов с локальной ТОС увеличилось до 36,6% случаев (11 глаз) ($p = 0,039$ в сравнении с данными через 1 месяц после ИВВ ранибизумаба). Несмотря на то, что прослеживалась тенденция к незначительному увеличению средней толщины МО в фовеа на $18,66$ мкм, парафовеа – на $6,81$, зоны «СНВ – ВПМ» – на $0,67$ мкм, достоверных изменений в данных областях не наблюдалось. Усиление тракционного синдрома и увеличение числа пациентов с локальной ТОС было обусловлено уплотнением и сокращением ФГТ в ходе прогрессирования пролиферативного процесса. Вследствие выраженного тракционного синдрома на МО, у одного пациента (3,3%) произошла самопроизвольная отслойка ФГТ в МО, что привело к разрушению фовеолярной области – ламеллярному макулярному разрыву (Рисунок 9). У всех пациентов 1-й группы в период после предварительного ИВВ

ингибиторов ангиогенеза и до ВЭ формирования ЭРМ не наблюдалось (Таблица 4).



А – Динамика тракционного синдрома в витреомакулярном интерфейсе через 1 месяц после инъекции ранибизумаба; Б – через 1,5 месяца после инъекции ранибизумаба

Рисунок 9 – Скан ОКТ макулярной области пациента Ш. с ПДР

Таблица 4 – Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов 1-й группы после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и до витрэктомии ($M \pm \sigma$), ($n = 30$)

Показатель	До лечения	Через 1 месяц после ИВВ ранибизумаба	38,4±5,6 дней после ИВВ ранибизумаба (до ВЭ)
МКОЗ	0,06±0,02	0,07±0,03	0,05±0,03
ВГД, мм рт.ст.	17,64±3,20	18,01±2,83	18,46±3,15
ОПМП, du	0,087±0,01	0,091±0,01*	0,090±0,01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	387,41±36	301,88±14*	320,54±15*
Толщина МО в области парафовеа, мкм	581,51±24	537,47±21	544,28±19
Высота комплекса «ФГТ – МО», мкм	670,11±38	823,91±46*	911,48±21*#
Толщина зоны «СНВ–ВПМ», мкм	25,38±3,11	26,45±2,48	27,12±2,65
ДМО с тракционным компонентом со стороны ФГТ, n	30	30	29
Ламеллярный макулярный разрыв, n	0	0	1
Локальная ТОС, n	0	2	11

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения

$p < 0,05$ в сравнении с данными через 1 месяц после ИВВ ранибизумаба.

В течение 1-3 месяцев ($38,4 \pm 5,6$ дней) после предварительного ИВВ ранибизумаба (до ВЭ) прослеживалась тенденция к незначительному увеличению средней толщины МО во всех исследуемых областях. При этом наблюдалось усиление тракционного компонента со стороны ФГТ на 10% ($p = 0,038$ сравнении с данными через 1 месяц после ИВВ ранибизумаба), что в 36,6% случаев (11 глаз) привело к повышению риска развития локальной ТОС и в 3,3% случаев (1 глаз) к формированию ламеллярного макулярного разрыва.

3.2. Влияние предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза на морфофункциональные параметры глаз пациентов 2-й группы за 10-14 дней до витрэктомии

До ИВВ ранибизумаба у всех пациентов ($n = 104$) МКОЗ в среднем составила $0,08 \pm 0,017$, ВГД – $19,16 \pm 2,65$ мм рт.ст. Средний показатель ОПМП составил $0,087 \pm 0,01$ du. По данным ОКТ, до ИВВ ранибизумаба средняя толщина МО в фовеа составила $376,30 \pm 34$ мкм, в парафовеа – $570,15 \pm 29$, зоны «ВПМ – СНВ» – $25,41 \pm 2,58$, высота комплекса «ФГТ – МО» – $663,19 \pm 35$ мкм соответственно. Локальная ТОС была диагностирована у 20 больных.

После ИВВ ранибизумаба через 10-14 дней достоверной разницы между показателями МКОЗ и ВГД выявлено не было. Средний показатель ОПМП составил $0,089 \pm 0,015$ du. Толщина МО в области фовеа в среднем снизилась на $32,77 \pm 10$ мкм в сравнении с данными до лечения, в области парафовеа – на $30,97 \pm 6,2$ мкм при увеличении высоты комплекса «ФГТ + МО» – $50,21 \pm 12$ мкм соответственно. Толщина зоны «СНВ – ВПМ» в МО осталась неизменной. Статистически недостоверное снижение толщины центральной зоны сетчатки в данных областях и увеличение высоты комплекса «ФГТ + МО» говорит о минимальном растяжении ВМИ, следовательно, о минимальном тракционном воздействии на его структуры.

ДМО с тракционным компонентом со стороны ФГТ сохранился во всех случаях, ЭРМ также не были выявлены ни в одном случае, количество пациентов с локальной ТОС не увеличилось (20/104) (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов 2-й группы через 10-14 дней после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза ($M \pm \sigma$), (n = 104)

Показатель	До лечения	10-14 дней после ИВВ ранибизумаба (до ВЭ)
МКОЗ	0,08±0,017	0,08±0,02
ВГД, мм рт.ст.	19,16±2,65	18,75±3,09
ОПМП, du	0,087±0,01	0,089±0,015
Толщина МО в области фовеа, мкм	376,30±34	343,54±29
Толщина МО в области парафовеа, мкм	570,15±29	539,18±32
Толщина зоны «СНВ-ВПМ», мкм	25,41±2,58	25,41±2,58
Высота комплекса «ФГТ-МО», мкм	663,19±35	713,40±25

У пациентов 2-й группы в период от предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза и до запланированного на 10-14-е сутки ВРВ наблюдалось недостоверное изменение морфофункциональных параметров.

Таким образом, на основании проведенного исследования было обосновано, что оптимальным сроком для проведения ВЭ у пациентов с ПДР и макулярным отеком являются 10-14-е сутки после предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза, что обусловлено максимальным регрессом неоваскуляризации и минимальным тракционным воздействием на сетчатку. Проведение ВЭ в указанные сроки способствует снижению риска развития локальной ТОС – на 36,6% ($p = 0,041$ в сравнении с данными через 1-3 месяца после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза).

3.3. Способ комбинированного витреоретинального вмешательства у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией

Разработанный способ комбинированного ВРВ (приоритетная справка № 2406015, по заявке, входящий № 068082, регистрационный № 2017139052 от 09.11.2017 г. «Способ хирургического лечения пациентов с пролиферативной витреоретинопатией на фоне сахарного диабета») осуществлялся с использованием витреоретинальной системы «Constilation Vision System» (Алкон, США), калибра 25 Gauge. Все операции выполнялись одним хирургом с использованием бимануальной техники и применением специального многоканального эндоосветителя (патент на изобретение № 2618163 «Способ освещения при проведении витреоретинальных операций», по заявке 2015151587 от 01.12.2015 г., опубл. 02.05.2017 г.).

За 10-14 дней до ВРВ проводилось предварительное ИВВ ингибитора ангиогенеза – ранибизумаб по стандартной методике, в дозе 0,5 мг (0,05 мл), однократно.

После стандартной установки четырех портов 25 Gauge с помощью витреотома проводилось иссечение передних слоев СТ, затем выделение ЗГМ. Если ЗГМ не отслаивалась, то применялась ее механическая диссекция тем же витреотомом или ретинальным пинцетом.

С использованием витреотома/ретинального пинцета/ретинальных ножниц (в разном сочетании) проводилось деликатное отсечение ФГТ от участков с плотным контактом с последующим ее удалением. При обнаружении активно кровоточащих ретинальных сосудов увеличивалось давление ирригации водно-солевого раствора до 45-50 мм рт.ст. В витреальную полость вводился наконечник диатермокоагулятора, проводилась диатермокоагуляция (мощность 25-30 Вт) активно кровоточащих ретинальных сосудов. Если имелся участок с отслоенной сетчаткой, наблюдалось выраженное кровотечение и/или сопутствовал выраженный отек макулярной области, то использовали тампонаду

витреальной полости ПФОС с последующим его удалением при завершении вмешательства.

Пилинг ВПМ выполнялся только при полном прилегании сетчатой оболочки, отсутствии геморрагических проявлений и выраженного отека макулярной области. Если была применена тампонада ПФОС, то пилинг ВПМ выполнялся после его удаления.

После иссечения ФГТ визуализировали МО. В витреальную полость вводились канюля с красителем «membrane blue» (DORC, Нидерланды) и витреотом для лучшей визуализации ВПМ. С использованием витреотома проводилась аспирация красителя из витреальной полости. В витреальную полость вводился ретинальный пинцет для захвата ВПМ с периферии на расстоянии 2 диаметров ДЗН от границы МО. Круговым движением по часовой (или против часовой) стрелке в указанных пределах выполнялся пилинг ВПМ. Проводились аспирация остаточных элементов ВПМ и замена водно-солевого раствора на стерильный воздух с последующей тампонадой витреальной полости СМ или ГВС.

Эндолазеркоагуляция сетчатки, тампонада витреальной полости СМ или ГВС, герметизация операционных доступов, интраоперационные подконъюнктивальные инъекции и тактика послеоперационного лечения больных осуществлялась по стандартной методике.

Таким образом, применение комбинированного ВРВ у пациентов с ПДР по предложенному способу позволяет достигнуть максимальной визуализации глазного дна, полностью удалить ФГТ и в большинстве случаев завершить ВЭ с применением краткосрочного заместителя стекловидного тела.

3.4. Клинико-морфофункциональные результаты витреоретинальных вмешательств, выполненных в различные сроки после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

В данной части исследования всем пациентам с ПДР (134 глаза) была проведена оценка клинико-морфофункциональных результатов ВРВ, выполненных в различные сроки после предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза.

Первой группе больных (30 глаз) по мере обращения в стационар (в течение 1-3 месяцев) была выполнена ВЭ, с последующей оценкой интраоперационного периода и результатов морфофункциональных параметров глаз. Срок проведения ВЭ после предварительного ИВВ ранибизумаба в среднем составил $38,4 \pm 5,6$ дней.

Второй группе пациентов (104 глаза) после ИВВ ингибиторов ангиогенеза проводилась ВЭ в установленные в 1-й группе оптимальные сроки (10-14 дней) с оценкой интраоперационного периода и анализом результатов морфофункциональных параметров глаз через 2 недели после вмешательства в связи со сроками рассасывания ГВС.

3.4.1. Особенности интраоперационного течения витрэктомии, выполненной через $38,4 \pm 5,6$ дней после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у пациентов 1-й группы

Операции проводились с использованием витреоретинальной системы Constilation Vision System (Алкон, США), калибра 25 Gauge. Все операции выполнялись одним хирургом с использованием бимануальной техники, по стандартной методике.

При колориметрической оценке ФГТ у всех пациентов 1-й группы перед ВЭ отмечался рецидив мелких новообразованных сосудов, крупных – в 63,3% случаев (R162G44B72).

При выделении и иссечении ФГТ в 23 (76,6%) случаях наблюдалось выраженное, в 7 (23,4%) случаях – умеренное кровотечение из новообразованных и собственных ретинальных сосудов. Незначительные геморрагические осложнения в виде мазков гемы или ее вялого просачивания из сосудистого русла не отмечались. Локальная ТОС в сочетании с геморрагическими осложнениями выявлена в 11 (36,6%) случаях: в 2 с умеренным кровотечением, в 9 – с выраженными геморрагическими проявлениями. Несмотря на избыточность интраоперационных осложнений в ходе ВРВ, у всех пациентов удалось полностью удалить ФГТ.

Во всех случаях была проведена диатермокоагуляция стенок кровоточащих сосудов. Для достижения полного анатомического прилегания сетчатки и профилактики поствитректомических кровоизлияний в витреальную полость вводили ПФОС, которое было применено при выраженных геморрагических осложнениях в 23 случаях, в т.ч. при сочетании с локальной ТОС – в 11 случаях. В общей сложности 25 больным (включая двоих пациентов с умеренным кровотечением в сочетании с локальной ТОС) в ходе ВРВ было использовано ПФОС. У пяти пациентов с умеренными геморрагиями (без сочетания с локальной ТОС) удовлетворительный гемостаз был достигнут после проведения диатермокоагуляции, данным пациентам ВРВ завершалось тампонадой витреальной полости ГВС без применения ПФОС, в связи с отсутствием локальной ТОС.

Во всех случаях при завершении витректомии было проведено удаление ПФОС с одномоментной тампонадой витреальной полости СМ или ГВС. Тампонада СМ применялась пациентам с имевшейся локальной ТОС. В общей сложности, количество пациентов с тампонадой витреальной полости СМ составило 11 человек, с ГВС – 19 (Таблица 6).

Следует отметить, что всем пациентам, независимо от того применялось ПФОС или нет, перед заключительной тампонадой витреальной полости (СМ/ГВС) был проведен тест в условиях искусственной интраокулярной гипотонии (давлении ирригационного потока стерильного воздуха = 22 мм рт.ст. с экспозицией до 1 мин.) на выявление активно-кровооточающих сосудов и участков с ОС. Если тест оказывался отрицательным, проводилась дополнительная диатермокоагуляция стенок кровооточающих сосудов и эндолазеркоагуляция критических областей.

Таблица 6 – Использование заместителей стекловидного тела для тампонады витреальной полости в ходе витрэктомии (n = 30)

Заместитель СТ	Умеренное кровотечение		Выражение кровотечения	
	с ТОС	без ТОС	с ТОС	без ТОС
	Первичная тампонада витреальной полости, n = 30			
ПФОС	2	-	9	14
ГВС	-	5	-	-
	Одномоментная замена ПФОС, n = 25			
СМ	2	-	9	-
ГВС	-	-		14

В течение 5 дней после ВЭ у всех пациентов послеоперационных осложнений не наблюдалось. Сохранялся стабильный офтальмотонус, без фильтрации тампонирующих средств из операционных доступов. При проведении офтальмоскопии у пациентов с силиконовой тампонадой геморрагические осложнения не были выявлены, в связи с тем, что масляный пузырь препятствовал смешиванию крови в витреальной полости. У больных с тампонадой витреальной полости ГВС проведение офтальмоскопии не представлялась возможной в связи с низкой пропускаемой способности пучка света использованного заместителя СТ.

Морфофункциональные параметры глаз 1-й группы пациентов после проведенной ВЭ оценивались в раннем послеоперационном периоде, который в среднем составил 2 недели, обусловленный в первую очередь

рассасыванием пузыря ГВС выше МО. В связи с этим морфофункциональные параметры глаз пациентов с тампонадой витреальной полости СМ были исследованы в аналогичные сроки. Результаты ВЭ, выполненной в течение 1-3 месяцев ($38,4\pm 5,6$) дней после ИВВ ингибиторов ангиогенеза представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов до и после витрэктомии, выполненной в течение $38,4\pm 5,6$ дней после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза ($n = 30$), ($M\pm\sigma$)

Показатель	До ВЭ	Через 2 недели после ВЭ
МКОЗ	$0,05\pm 0,03$	$0,1\pm 0,022$
ВГД, мм рт.ст.	$18,46\pm 3,15$	$19,44\pm 2,65$
ОПМП, du	$0,090\pm 0,01$	$0,096\pm 0,01^*$
Толщина МО в области фовеа, мкм	$320,54\pm 15$	$307,29\pm 19$
Толщина МО в области парафовеа, мкм	$544,28\pm 19$	$441,36\pm 17^*$
Высота комплекса «ФГТ – МО», мкм	$911,48\pm 21$	0^*
Толщина зоны «СНВ – ВПМ»	$27,12\pm 2,65$	$36,17\pm 3,44^*$
ДМО с тракционным компонентом со стороны ФГТ, n	29	0
ДМО (без трaкции), n	0	21
Ламеллярный макулярный разрыв, n	1	0
Локальная ТОС, n	11	0

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с данными до ВЭ.

После оперативного лечения МКОЗ соответствовала $0,1\pm 0,022$ и достоверное увеличение ОПМП ($p = 0,042$ к данным до ВЭ), ВГД у всех пациентов оставалось в пределах нормальных значений, независимо от тампонады витреальной полости. По данным ОКТ, было зафиксировано снижение толщины МО в фовеа на $13,25\pm 3,5$ мкм, в парафовеа – на $103,92\pm 10$ ($p = 0,032$ к данным до ВЭ) и повышение толщины зоны «СНВ – ВПМ» в МО – на $9,05\pm 3,04$ мкм ($p = 0,019$ к данным до ВЭ). В связи с полным удалением ФГТ и нивелированием тракционного синдрома ДМО с тракционным компонентом не наблюдалось. Несмотря на то, что удалось

достичь правильного контура МО после ВЭ, в 70,0% случаев сохранялся ДМО (без тракции). Также после проведенной ВЭ было достигнуто анатомическое прилегание сетчатки во всех случаях, без признаков рецидива отслойки сетчатки.

3.4.2. Особенности интраоперационного течения витрэктомии, выполненной в сроки 10-14 дней после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у пациентов 2-й группы

В зависимости от техники ВРВ (с пилингом ВПМ и без него) и планируемой тампонады витреальной полости, длительности СД II типа, клинической картины ПДР и среднего показателя Hb_{A1c} , все пациенты 2-й группы (n = 104) были разделены на 4 подгруппы:

- **подгруппа 2.1** (n = 27) – ВЭ без пилинга ВПМ и тампонадой витреальной полости СМ;
- **подгруппа 2.2** (n = 28) – ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости СМ;
- **подгруппа 2.3** (n = 25) – ВЭ без пилинга ВПМ и тампонадой витреальной полости ГВС;
- **подгруппа 2.4** (n = 24) – ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости ГВС.

В ходе ВРВ во всех случаях большая часть ФГТ была аваскулярна. При ее выделении и иссечении в 52,0-58,3% случаев (58/104) наблюдались незначительные геморрагические осложнения в виде мазков гемы, вялая кровоточивость из ретинальных сосудов и легкий флёр витреальной полости. Эти проявления купировались поднятием ирригационного давления до 50-60 мм рт.ст., в течение 5 минут и/или локальной эндолазеркоагуляцией. Умеренные геморрагические осложнения наблюдались реже – в 22,5-28,5%

случаев (27/104), помимо вышеописанных способов, для их купирования использовали точечную диатермокоагуляцию стенок кровоточащих сосудов. Выраженными геморрагическими осложнениями считались те, которые не купировались на фоне местного (вышеуказанного) и системного (медикаментозного) гемостаза, они наблюдались в 14,3-22,2% случаев (19/104). Количественные показатели геморрагических осложнений представлены на рисунке 10.

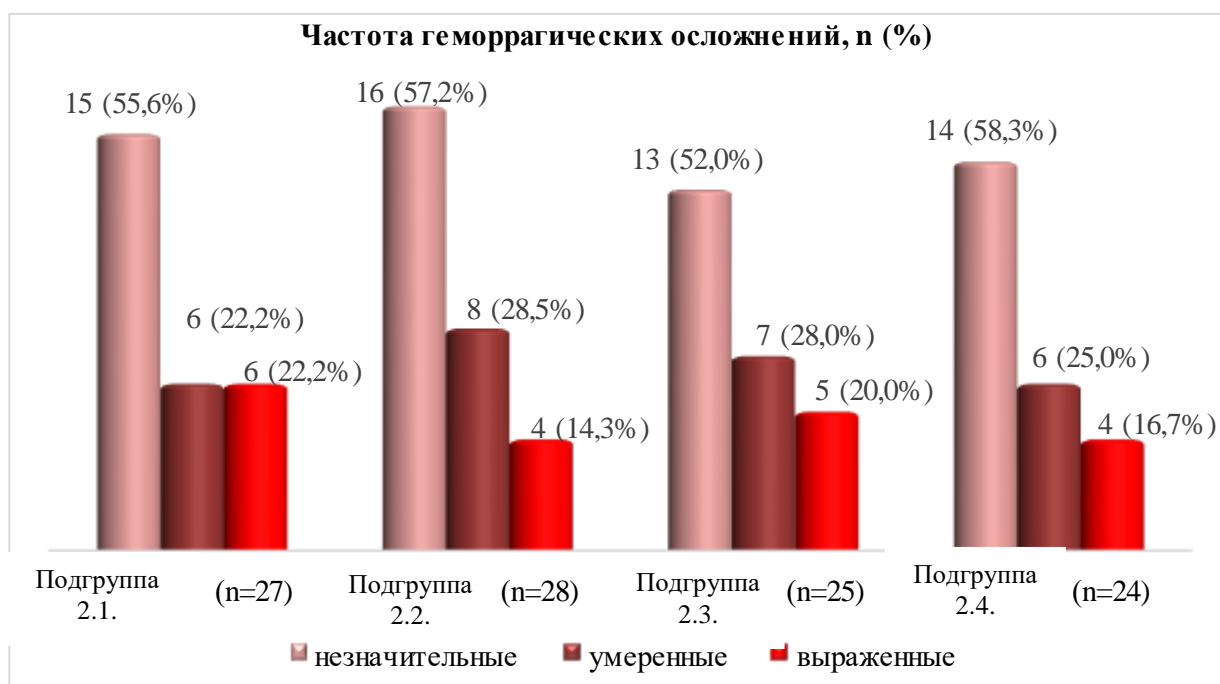


Рисунок 10 – Частота геморрагических проявлений в ходе витрэктомии, выполненной в сроки 10-14 дней после ИВВ ингибиторов ангиогенеза у пациентов 2-й группы с ПДР

Тампонада витреальной полости ПФОС применялась при выраженных геморрагических осложнениях в 18,2% случаях (19 глаз) и/или при наличии локальной ТОС в 19,2% случаях (20 глаз). Всего 23 пациентам было использовано ПФОС: из них в 16 случаях по поводу смешанных осложнений; в 3 – с выраженными геморрагическим осложнениями; в 4 – из-за наличия локальной ТОС (Таблица 8). Во всех случаях было проведено удаление ПФОС

с последующей его одномоментной заменой на заместитель СТ в соответствии с групповой принадлежностью.

Всем пациентам проводилась панретинальная эндолазеркоагуляция сетчатки, помимо этого, в 61,5% случаев была дополнительно выполнена диатермокоагуляция стенок кровоточащих сосудов сетчатки. Во 2-й и 3-й подгруппах пилинг ВПМ выполнялся только после полного удаления ПФОС, перед заключительной тампонадой витреальной полости.

Таблица 8 – Частота применения ПФОС для тампонады витреальной полости при витрэктомии, выполненной в сроки 10-14 дней после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (n = 23)

Частота тампонады ПФОС	Подгруппа 2.1	Подгруппа 2.2	Подгруппа 2.3	Подгруппа 2.4
Выраженное кровотечение, n	-	1	-	2
Локальная ТОС, n	1	-	2	1
Выраженное кровотечение + локальная ТОС, n	5	4	4	3

В течение 5 дней после ВЭ у всех пациентов послеоперационных осложнений не наблюдалось, сохранялся стабильный офтальмотонус, без фильтрации тампонирующих средств из операционных доступов. При проведении офтальмоскопии у пациентов с силиконовой тампонадой геморрагические осложнения не были выявлены в связи с тем, что масляный пузырь препятствовал смешиванию крови в витреальной полости. У больных с тампонадой витреальной полости ГВС проведение офтальмоскопии не представлялась возможной в связи с низкой пропускаемой способностью пучка света использованного заместителя СТ.

Морфофункциональные параметры глаз 2-й группы пациентов

после проведенной ВЭ оценивались в раннем послеоперационном периоде, который в среднем составил 2 недели, обусловленный рассасыванием ГВС. В связи с этим морфофункциональные параметры пациентов с тампонадой витреальной полости СМ были исследованы в аналогичные сроки. Результаты после ВРВ у пациентов с ПДР, в зависимости от групповой принадлежности представлены в таблице 9.

В раннем послеоперационном периоде после проведенной ВЭ, выполненной в сроки 10-14 дней на фоне предварительного ИВВ ингибитора ангиогенеза, наблюдается повышение среднего показателя МКОЗ в 1,8 раз, ОПМП – в 1,2 раза (на 20,0%). По данным ОКТ, было зафиксировано снижение средней толщины МО в фовеа на 22% (в 1,3 раза), в парафовеа – на 31,7% (в 1,5 раза), зоны «СНВ – ВПМ» – на 38,0% (в 1,3 раза). Тогда как после ВЭ, выполненной в течение 1-3 месяцев после анти-VEGF терапии (1-я группа больных), наблюдается повышение среднего показателя МКОЗ в 1,2 раза, ОПМП – в 1,1 раз (на 10,0%). Также, отмечается снижение средней толщины МО в фовеа на 19,0% (в 1,25 раз), в парафовеа – на 23,0% (в 1,3 раза), зоны «СНВ – ВПМ» – на 42,0% (в 1,4 раза). Частота возникновения ДМО (без тракции) наблюдалась в 1,4 раза чаще при проведенном ВРВ в течение 1-3 месяцев после анти-VEGF терапии. После ВРВ, независимо от сроков проведения анти-VEGF терапии не было выявлено формирование ЭРМ и рецидивов отслойки сетчатки.

Таблица 9 – Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов 2-й группы после витрэктомии, выполненной в сроки 10-14 дней после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (n = 104, M±σ)

Показатель	10-14 дней после ИВВ ранибизумаба (n =104)	через 2 недели после ВЭ			
		подгруппа 2.1 (n =27)	подгруппа 2.2 (n =28)	подгруппа 2.3 (n =25)	подгруппа 2.4 (n =24)
МКОЗ	0,08±0,02	0,1±0,031	0,14±0,019 p _{0,1-2} <0,05	0,19±0,02 p _{0,1,2-3} <0,02	0,29±0,056 p _{0,1,2,3-4} <0,01
ВГД, мм рт.ст.	18,75±3,09	19,53±3,39	19,17±3,48	16,15±3,21	17,05±3,36
ОПМП, du	0,089±0,015	0,110±0,01 p ₀₋₁ <0,05	0,122±0,01 p _{0,1-2} <0,05	0,101± 0,01 p _{0,1,2-3} <0,02	0,153±0,01 p _{0,1,2,3-4} <0,01
Толщина МО в области фовеа, мкм	343,54±29	360,24±23	240,80±48 p _{0,1-2} <0,05	232,49±36 p _{0,1-3} <0,05	190,11± 24 p _{0,1,2-4} <0,02
Толщина МО в области парафовеа, мкм	539,18±32	420,19±31 p ₀₋₁ <0,05	336,25±21 p _{0,1-2} <0,05	365,74±28 p ₀₋₃ <0,05	334,18±21 p _{0,1-4} <0,05
Толщина зоны «СНВ – ВПМ», мкм	25,41±2,58	36,23±4,64 p ₀₋₁ <0,05	22,65±3,44* p ₁₋₂ <0,05	34,28±3,57 p _{0,2-3} <0,05	16,91±2,9* p _{0,1,3-4} <0,02
Высота комплекса «ФГТ – МО», мкм	713,40±25	0 p _{0,1,2,3-4} <0,01			
ДМО с тракционным компонентом со стороны ФГТ, n	104	0 p _{0,1,2,3-4} <0,01			
ДМО (без тракции), n	0	12	4	3	2
Локальная ТОС, n	20	0p _{0,1,2,3-4} <0,01			

Примечания: p₀ = сроки 10-14 дней после ИВВ ранибизумаба (до ВРВ); 1,2,3,4 – подгруппы

*у пациентов 2-й и 4-й подгрупп в связи с проведенным пилингом ВПМ был измерен только СНВ.

3.5. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов витреоретинальной хирургии на фоне предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

После проведенного лечения средняя толщина центральной зоны сетчатки в области фовеа снизилась на 61,32 мкм в 1-й группе ($p = 0,029$ к данным до лечения), на 38,32 мкм – во 2-й, в области парафовеа - на 31,55 и 36,65 мкм соответственно. Достоверных различий в толщине зоны «СНВ – ВПМ» в обеих группах выявлено не было. При этом было зафиксировано повышение тракционного компонента на МО со стороны ФГТ на 244,83 мкм в 1-й группе ($p = 0,042$ к данным до лечения) и на 46,75 мкм – во 2-й группе исследования. Увеличение расстояния комплекса «ФГТ – МО» привело к повышению риска развития локальной ТОС на 36,6%, ламеллярный макулярный разрыв – на 3,3% в 1-й группе ($p = 0,046$ к данным до лечения), однако во 2-й группе данных осложнений не наблюдалось.

Также, прослеживалась тенденция к увеличению среднего показателя ОПМП в обеих группах ($p < 0,05$ к данным до лечения). Формирование ЭРМ и ДМО не наблюдалось ни у одного больного, в обеих группах исследования. Наблюдалось недостоверное увеличение МКОЗ в 1-й группе пациентов, при ее незначительном повышении – во 2-й. Офтальмотонус во всех случаях оставалось в пределах нормальных значений (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты сравниваемых групп в ходе выполненного в разные сроки предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (n = 134, M±σ)

Показатель	До лечения (n = 134)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 104)
		через 1-3 мес. после ИВВ ингибиторов ангиогенеза (до ВЭ)	в сроки 10-14 дней после ИВВ ингибиторов ангиогенеза (до ВЭ)
МКОЗ	0,07±0,03	0,05±0,03	0,08±0,02
ВГД, мм рт.ст.	18,40±3,41	18,46±3,15	18,75±3,09
ОПМП, du	0,087±0,01	0,090±0,01*	0,089±0,015*
Толщина МО в области фовеа, мкм	381,86±29	320,54±15*	343,54±29
Толщина МО в области парафовеа, мкм	575,83±32	544,28±19	539,18±32
Толщина зоны «ВПМ – СНВ», мкм	25,39±3,11	27,12±2,65	25,41±2,58
Высота комплекса «ФГТ – МО», мкм	666,65±42	911,48±21*#	713,40±25*#
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ФГТ, n	134	29	104
Ламеллярный макулярный разрыв, n	0	1	0
Локальная ТОС, n	20	11	20

Примечание: * $p < 0,05$ к данным до лечения;

$p_{1-2} < 0,05$.

При сравнении интраоперационного течения в ходе ВРВ, в 1-й группе пациентов ($n = 30$) при выделении и иссечение ФГТ были отмечены умеренные геморрагические осложнения в 23,4% случаев, выраженные – в 76,6% случаев. Во 2-й группе больных ($n = 104$) при манипуляциях с ФГТ незначительные геморрагические осложнения наблюдались в 55,8% случаев ($p = 0,042$ в сравнении с 1-й группой), умеренные – в 26,0% случаев, выраженные – в 18,2% случаев ($p = 0,039$ в сравнении с 1-й группой) (Рисунок 11).

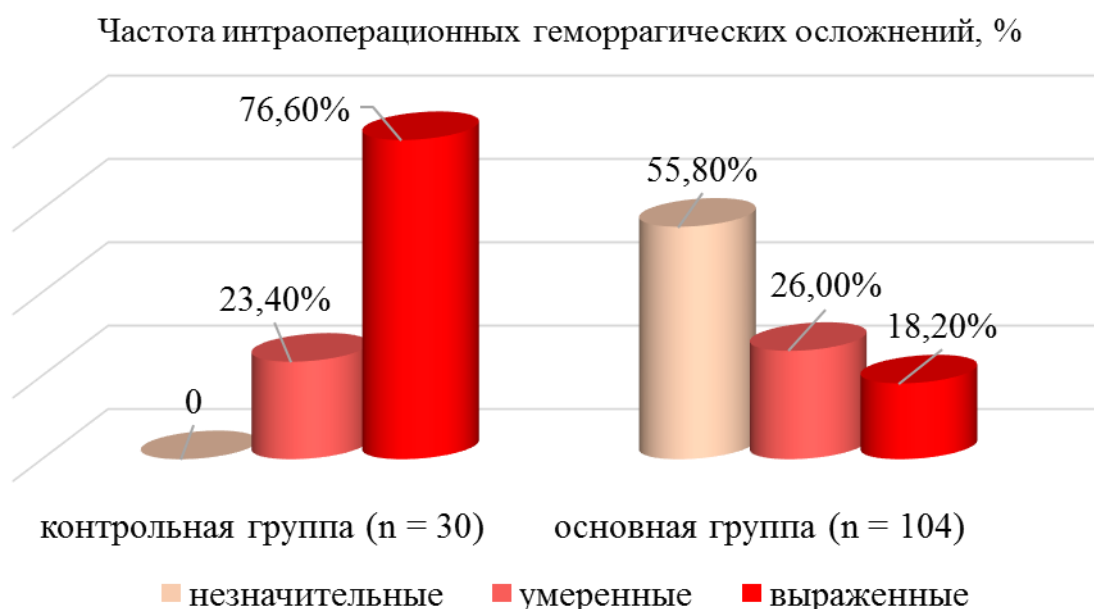


Рисунок 11 – Сравнительный анализ интраоперационных геморрагических осложнений в исследуемых группах в ходе витрэктомии при выполненной в разные сроки предварительной антивазопролиферативной терапии

В 1-й группе пациентов для купирования таких интраоперационных осложнений, как геморрагии, локальная ТОС или при их сочетании, в 83,3% случаев было использовано ПФОС, при этом во всех случаях (30 глаз) была использована диатермокоагуляция активно кровоточащих ретинальных сосудов. Тампонада витреальной полости ГВС применялась в 63,4% случаев и в 36,7% случаев – с использованием СМ.

Во 2-й группе больных для купирования данных осложнений в 22,1% случаев было использовано ПФОС, в 61,5% случаев – диатермокоагуляция активно кровоточащих ретинальных сосудов, в 16,4% случаев – повышение ирригационного потока до 55-60 мм рт.ст. и локальная эндолазеркоагуляция. Тампонада витреальной полости ГВС применялась в 47,1% случаев и в 52,8% случаев – с использованием СМ. В половине случаев ВЭ проводилось в сочетании с пилингом ВПМ.

Морфофункциональные параметры сетчатки пациентов после проведённой ВЭ оценивались в раннем послеоперационном периоде, который в среднем составил 2 недели, обусловленном в первую очередь рассасыванием пузыря ГВС выше МО. В связи с этим морфофункциональные параметры пациентов с тампонадой витреальной полости СМ были исследованы в аналогичные сроки. Сравнение морфофункциональных параметров в раннем послеоперационном периоде (через 2 недели после ВЭ) проводилось пациентам с идентичным объемом ВРВ. Соответственно, 1-я группа больных (n = 30) сравнивалась с подгруппами 2.1 (n = 27) и 2.3 (n = 25) из 2-й группы пациентов (n = 52/104), которым ВЭ проводилась без пилинга ВПМ. Учитывались суммарные морфофункциональные показатели как на фоне тампонады витреальной полости ГВС, так и на фоне СМ (Таблица 11).

Таблица 11 – Результаты витрэктомии в сравниваемых группах в раннем послеоперационном периоде на фоне предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (n = 82, M±σ)

Показатель	До лечения (n =134)	Через 2 недели после ВРВ	
		1-я группа (n =30)	2-я группа (n =52)
МКОЗ	0,07±0,03	0,1±0,022#	0,15±0,03*#
ВГД, мм рт.ст.	18,40±3,41	19,44±2,65	17,84±3,30
ОПМП, du	0,087±0,01	0,096±0,01*#	0,105±0,015*#
Толщина МО в области фовеа, мкм	381,86±29	307,29±19*	296,37±20*
Толщина МО в области парафовеа, мкм	575,83±32	441,36±17*#	392,97±23*#
Толщина зоны «СНВ – ВПМ», мкм	25,39±3,11	36,17±3,44*	35,25±4,10*
Высота комплекса «ФГТ – МО», мкм	666,65±42	0	0
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ФГТ, n	134	0	0
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	0	0	0
ДМО (без трaкции), n	0	21	15
Локальная ТОС, n	20	0	0

Примечание: * $p < 0,05$ к данным до лечения;

$p_{1-2} < 0,05$.

Таким образом, проведение комбинированного ВРВ в оптимальные сроки способствует снижению риска развития интраоперационных геморрагических осложнений в 4,2 раза ($p = 0,019$), частоты применения ПФОС – в 3,7 раза ($p = 0,024$ в сравнении с ВЭ, выполненной через 1-3 месяца после ИВВ ингибитора ангиогенеза), а также сокращает длительность и облегчает проведение ВЭ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ВЫПОЛНЕННЫХ В ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Данная глава посвящена исследованию морфологических и функциональных параметров глаз 2-й группы пациентов с ПДР, в период от 2 недель до 3 месяцев после проведенного в оптимальные сроки комбинированного ВРВ на фоне предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза.

4.1. Морфофункциональные параметры глаз пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией в послеоперационном периоде

В зависимости от техники ВЭ, выполненной с дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ и использованной тампонады витреальной полости (СМ или ГВС) все пациенты 2-й группы (104 глаза) были разделены на 4 подгруппы.

Статистическая достоверность полученных результатов сравнивалась с данными через 2 недели после ВЭ. Для оценки различий одновременно между тремя и четырьмя выборками использовался критерий Н – Крускала-Уоллиса. Достоверным считали различие между тремя сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 98% ($p < 0,02$) и четырьмя сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 99% ($p < 0,01$), соответственно.

4.1.1. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии без пилинга внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости

Материалом для данной части исследования явились 27 пациентов (*подгруппа 2.1*), которым проводилась ВЭ в оптимальные сроки, на фоне анти-VEGF терапии, без пилинга ВПМ и тампонадой витреальной полости СМ.

В период от 2 недель до 3 месяцев после операции средние показатели МКОЗ и ВГД достоверно не изменились, при этом был сохранен нормальный офтальмотонус. ОПМП в среднем снизился на 0,003 du ($p = 0,027$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ). При анализе средней толщины МО, по данным ОКТ, наблюдалось ее увеличение в области фовеа на 224,04 мкм ($p = 0,047$), в парафовеа – на 141 мкм ($p = 0,034$), в зоне «СНВ-ВПМ» – до $46,44 \pm 2,56$ мкм ($p = 0,032$). При этом во всех случаях был установлен отек МО за счет выраженного тракционного воздействия со стороны сформировавшейся ЭРМ, что объясняет увеличение толщины МО в вышеописанных областях (Рисунок 12). Из них в 18,5% случаев (5 глаз) был диагностирован отек МО в области фовеа/парафовеа более 600 мкм, в 40,8% случаев (11 глаз) – ретиношизис преимущественно внутренних слоев МО за счет тангенциальных тракций со стороны ЭРМ.

При проведении офтальмоскопии в вышеуказанном периоде рецидивов отслойки сетчатки и кровоизлияний в витреальную полость за счет силиконовой тампонады не наблюдалось (Таблица 12).

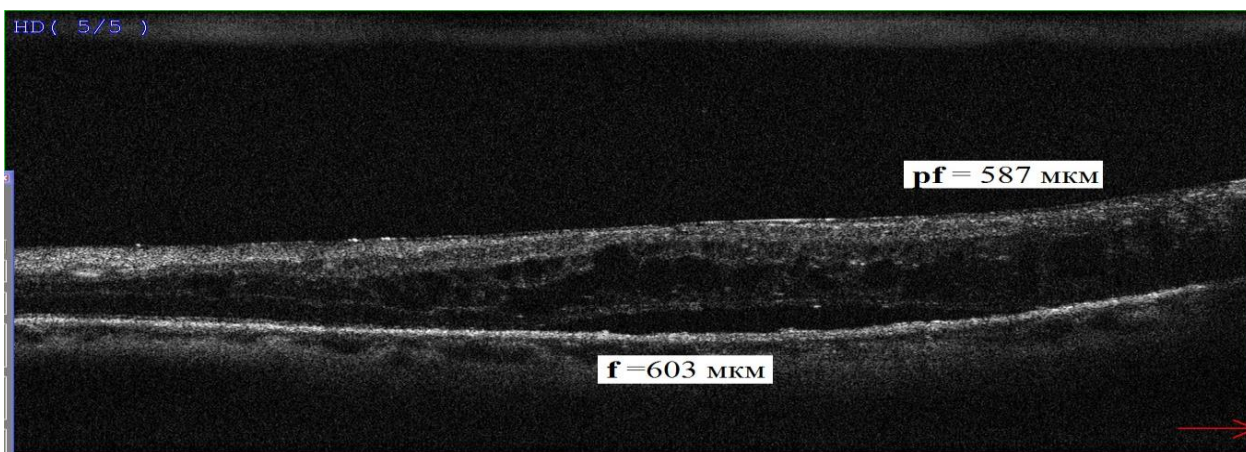


Рисунок 12 – Скан ОКТ макулярной области пациента Р. после витрэктомии без пилинга ВПМ на фоне силиконовой тампонады: эпиретинальная мембрана с выраженным тракционным воздействием на макулярную область (f = фовеа; pf = парафовеа)

Таблица 12 – Динамика морфофункциональных параметров в подгруппе 2.1 после витрэктомии без пилинга внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости (n = 27), (M±σ)

Показатель	Период наблюдения	
	2 недели после ВЭ	Через 3 месяца после ВЭ
МКОЗ	0,1±0,031	0,1±0,023
ВГД, мм рт.ст.	19,53±3,39	19,64±3,41
ОПМП, du	0,110±0,01	0,107±0,01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	360,24±23	584,28±35*
Толщина МО в области парафовеа, мкм	420,19±31	561,19±31*
Толщина зоны «СНВ – ВПМ», мкм	36,23±4,64	46,44±2,56*
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	0	27
ДМО (без тракции), n	12	0

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ.

При сравнении морфофункциональных параметров с данными до интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза с помощью ОКТ было аналогично установлено достоверное увеличение средней толщины МО в

области фовеа на 35,6% ($p = 0,024$ в сравнении с данными до оперативного лечения), в зоне «СНВ – ВПМ» – на 45,3% ($p = 0,018$).

В течение 3 месяцев после ВЭ без пилинга ВПМ на фоне силиконовой тампонады не наблюдалось достоверного улучшения функциональных параметров глаз.

По данным ОКТ, было установлено достоверное увеличение средней толщины МО в области фовеа на 38,3%, в парафовеа – на 25,0%, в зоне «СНВ – ВПМ» – на 22,0%. Это было обусловлено формированием ЭРМ с выраженным тракционным воздействием на МО в связи с неудаленной ВПМ, на поверхность которой происходила миграция клеток сетчатки (клетки ретинального пигментного эпителия, глиальные клетки и.т.д.) с преследующей их пролиферацией во всех случаях. В свою очередь, искусственно сформированное ретросиликоновое пространство создавало препятствие для дальнейшей миграции ретинальных клеток в витреальную полость, в связи с этим их пролиферация происходила между задней границей пузыря СМ и ВПМ, с последующим формированием ЭРМ.

В общей сложности у всех пациентов были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные наличием выраженного тракционного компонента со стороны ЭРМ.

4.1.2. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости

В данной части исследования приняли участи 28 пациентов (*подгруппа 2.2*) с проведенной в оптимальные сроки ВЭ на фоне анти-VEGF терапии, в сочетании с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости СМ.

В период от 2 недель до 3 месяцев после операции достоверных различий между средними показателями МКОЗ и ВГД не было установлено, при этом был сохранен нормальный офтальмотонус. Среднее значение

ОПМП увеличилось на 0,007 du ($p = 0,047$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ).

По данным ОКТ, наблюдалось незначительное увеличение средней толщины МО в фовеа на 10,69 мкм, в парафовеа – на 14,01 мкм. В связи с проведенным пилингом ВПМ у пациентов подгруппы 2.2 была измерена только толщина зоны «СНВ», которая в среднем увеличилась на 1,76 мкм. На протяжении вышеуказанного срока наблюдения ни в одном случае не было установлено отеков МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, однако у всех пациентов визуализировалась гиперрефлективная линия над МО, схожая с ЭРМ (Рисунок 13).

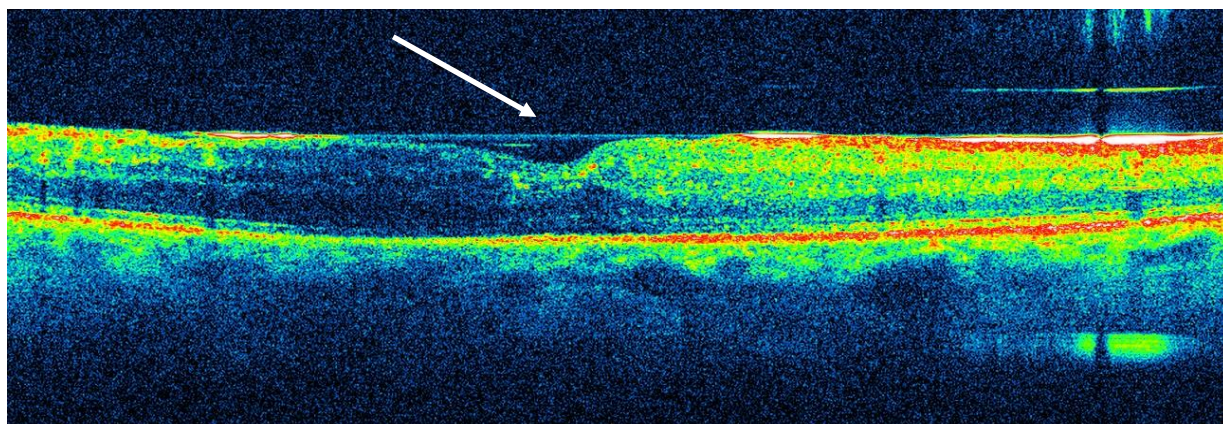


Рисунок 13 – Скан ОКТ макулярной области пациента Н. после витрэктомии в сочетании с пилингом ВПМ на фоне силиконовой тампонады (стрелкой указано на гиперрефлективную линию над поверхностью макулярной области)

В период от 2 недель и в течение 3 месяцев после операции наблюдалось увеличение числа больных с ДМО (без трaкции) с 14,0% (4 глаз) до 21,4% случаев (6 глаз). На протяжении всего послеоперационного периода рецидивов ОС и кровоизлияний в витреальную полость при проведении офтальмоскопии не наблюдалось, благодаря силиконовой тампонаде (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика морфофункциональных параметров в подгруппе 2.2 после витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости ($n = 28$), ($M \pm \sigma$)

Показатель	Период наблюдения	
	2 недели после ВЭ	Через 3 месяца после ВЭ
МКОЗ	0,14±0,019	0,15±0,02
ВГД, мм рт.ст.	19,17±3,48	19,17±4,22
ОПМП, du	0,122±0,01	0,129±0,01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	240,80±48	251,49±32
Толщина МО в области парафовеа, мкм	336,25±21	350,25±36
Толщина «СНВ» #, мкм	22,65±3,44	24,41±1,88
ДМО (без тракции), n	4	6

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ.

в подгруппе 2.2, в связи с проведенным пилингом ВПМ, была измерена только средняя толщина зоны «СНВ».

Наиболее показательным является сравнение морфофункциональных показателей у пациентов данной подгруппы в период после витреоретинального вмешательства и до инъекции блокаторов ангиогенеза. Так, острота зрения повысилась до 0,15±0,02. В отличие от морфологических параметров в подгруппе 2.1, толщина МО в области фовеа уменьшилась на 33,2% ($p = 0,041$ в сравнении с данными до ВЭ), в парафовеа – на 38,6% ($p = 0,014$), что свидетельствует о положительной динамике при коррекции развития патологического процесса.

Через 3 месяца после ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ на фоне силиконовой тампонады в подгруппе 2.2 наблюдалось незначительное улучшение как функциональных, так и морфологических параметров глаз пациентов. Это свидетельствовало о низкой активности и/или отсутствии

процесса миграции с последующей пролиферацией ретинальных клеток на поверхность МО, в связи с отсутствием слоя ВПМ, несмотря на наличие ретросиликонового пространства. При этом на протяжении всего срока наблюдения в данной подгруппе ни в одном случае не было установлено формирование ЭРМ. Однако на В-сканах ОКТ визуализировалась гиперрефлективная линия над МО, схожая с ЭРМ.

В общей сложности в 21,4% случаев (6 глаз) были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные увеличением числа больных с ДМО.

4.1.3. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии без пилинга внутренней пограничной мембраны на фоне газовой воздушной тампонады витреальной полости

В данной части исследования был проведен анализ морфофункциональных параметров у 25 пациентов (*подгруппа 2.3*), после проведенной в оптимальные сроки ВЭ без пилинга ВПМ и тампонадой витреальной полости ГВС.

В течение 3 месяцев после операции средний показатель МКОЗ увеличился на 0,015 единиц, ВГД составило $17,07 \pm 3,67$ мм рт.ст. ($p > 0,05$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ). Среднее значение ОПМП снизилось на 0,004 du. При анализе В-сканов ОКТ выявлено увеличение средней толщины МО в фовеа на 106,58 мкм, в парафовеа – на 65,90, в зоне «СВН – ВПМ» – на 7,05 мкм ($p = 0,038$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ). При этом в 36,0% случаев (9 глаз) был установлен отек МО за счет тракционного воздействия со стороны ЭРМ, с сохранением правильного контура МО ($p = 0,033$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ) (Рисунок 14).

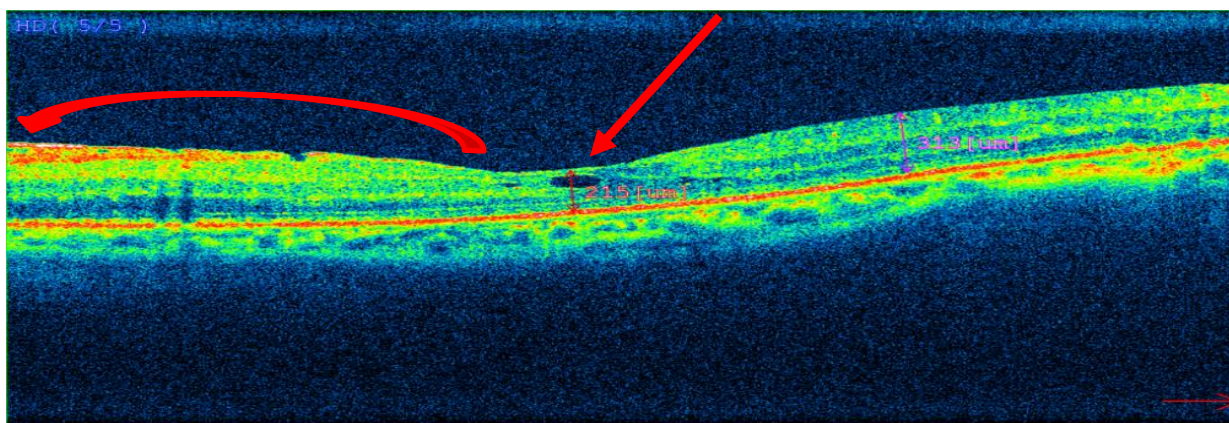


Рисунок 14 – Скан ОКТ макулярной области пациента Б. после витрэктомии без пилинга ВПМ на фоне газовой тампонады (красными стрелками отмечена ЭРМ с тракционным воздействием на макулярную область)

Также в течение 3 месяцев после операции было зафиксировано увеличение числа больных с ДМО без трaкции с 3 до 8 случаев (12,0-32,0%). При проведении офтальмоскопии в вышеуказанном периоде рецидивов ОС и кровоизлияний в витреальную полость не наблюдалось (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика морфофункциональных параметров в подгруппе 2.3 после витрэктомии без пилинга внутренней пограничной мембраны на фоне газовой тампонады витреальной полости (n = 25, M±σ)

Показатель	Период наблюдения	
	2 недели после ВЭ	Через 3 месяца после ВЭ
МКОЗ	0,19±0,02	0,2±0,025
ВГД, мм рт.ст.	16,15±3,21	17,07±3,67
ОПМП, du	0,113± 0,01	0,109± 0,01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	232,49±36	339,75±42*
Толщина МО в области парафовеа, мкм	365,74±28	431,64±33*
Толщина зоны «СНВ – ВПМ», мкм	34,28±3,57	41,28±3,57*
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	0	9
ДМО (без трaкции), n	3	8

Примечание: *p < 0,05 в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ.

При сравнении полученных результатов с данными до интравитреального введения блокаторов ангиогенеза наблюдалось отсутствие значимых изменений ОПМП, тем не менее, острота зрения повысилась до $0,2 \pm 0,03$. По данным ОКТ, было установлено снижение средней толщины МО в фовеа и парафовеа на 9,7 и 24,3% соответственно в сравнении с данными до оперативного лечения. Отсутствие достоверного изменения морфологических параметров обусловлено формированием ЭРМ, которая в 36% случаев оказывала тракционное воздействие.

В течение 3 месяцев после ВЭ без пилинга ВПМ на фоне тампонады витреальной полости ГВС в подгруппе 2.3 наблюдалось достоверное снижение функционального параметра – ОПМП, на 3,5% по сравнению с данными через 2 недели после хирургического вмешательства.

По данным ОКТ, было установлено достоверное увеличение средней толщины МО в фовеа на 31,5%, в парафовеа – на 15,2% соответственно. Средняя толщина зоны «СНВ – ВПМ» в МО повысилась на 17,0%. Данные изменения были связаны с формированием ЭРМ в 36,0% случаев (9 глаз), которая оказывала тракционное воздействие на МО. Формирование ЭРМ было обусловлено наличием ВПМ, на поверхность которой происходила миграция ретинальных клеток с их последующей пролиферацией. Однако в данной подгруппе была использована ГВС для тампонады витреальной полости, которая не создавала препятствий для миграции клеток сетчатки в витреальную полость, как при наличии пузыря ГВС, так и после его полного рассасывания. В связи с этим сформировалось мнение о том, что ВПМ выполняет роль «платформы» для мигрирующих ретинальных клеток.

Также наблюдалось достоверное увеличение пациентов с ДМО (без тракции) до 32,0% случаев, в течение 3 месяцев после ВЭ. В общей сложности в 68,0% случаев (17 глаз) были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные наличием ЭРМ и ДМО.

4.1.4. Особенности морфофункциональных параметров после витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне газовой тампонады витреальной полости

В данной части исследования приняли участие 24 пациента (*подгруппа 2.4*) с проведенной в оптимальные сроки ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ и последующей тампонадой витреальной полости ГВС. В течение 3 месяцев после операции МКОЗ в среднем увеличилась на 0,01. Средний показатель ВГД составил $16,31 \pm 3,51$ мм рт.ст., ОПМП увеличилась на 0,013 du ($p < 0,05$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ).

При оценке средней толщины МО, по данным ОКТ, достоверных различий в области фовеа и парафовеа не было зарегистрировано ($p > 0,05$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ). В связи с проведенным пилингом ВПМ была измерена только зона «СНВ», толщина которой в среднем составила $17,01 \pm 3,19$ мкм ($p > 0,05$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ). На протяжении всего послеоперационного периода, у пациентов данной подгруппы ни в одном случае не было установлено отеков МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, что было обусловлено отсутствием ВПМ. Однако в течение 3 месяцев частота ДМО (без тракции) повысилась с 2 до 6 случаев (8,3-25,0%) ($p = 0,042$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ). При проведении офтальмоскопии в вышеуказанном периоде рецидивов ОС и кровоизлияний в витреальную полость не наблюдалось (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика морфофункциональных параметров в подгруппе 2.4 после витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне газовой тампонады витреальной полости (n = 24), (M±σ)

Показатель	Период наблюдения	
	2 недели после ВЭ	Через 3 месяца после ВЭ
МКОЗ	0,29±0,05	0,3±0,05
ВГД, мм рт.ст.	17,05±3,36	16,31±3,51
ОПМП, du	0,153±0,01	0,166±0,01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	190,11± 24	193,20±19
Толщина МО в области парафовеа, мкм	334,18±21	324,18±21
Толщина «СНВ» #, мкм	16,91±2,9	17,01±3,19
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	0	0
ДМО (без трaкции), n	2	6*

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с данными через 2 недели после ВЭ;

в подгруппе 2.2, в связи с проведенным пилингом ВПМ была измерена только средняя толщина зоны «СНВ».

При проведении сравнительного анализа данных до интравитреального введения препаратов и после ВЭ выявлены значительные изменения морфофункциональных параметров сетчатки: острота зрения повысилась до $0,3 \pm 0,03$, среднее значение ОПМП – на 48% ($p = 0,024$ в сравнении с данными до оперативного лечения). В 25% случаев были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные увеличением числа больных с ДМО. Тем не менее, по данным ОКТ, выявлено значительное снижение МО в области фовеа на 51,6%, парафовеа – на 43,1% ($p = 0,241$, $p = 0,351$ соответственно в сравнении с данными до оперативного лечения).

Через 3 месяца в подгруппе 2.4 после ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ на фоне тампонады витреальной полости ГВС между средними показателями МКОЗ и ВГД достоверной разницы выявлено не было. Среднее значение ОПМП достоверно повысилось на 8,0%, что подтверждало улучшение зрительных функций.

По данным ОКТ, в вышеуказанные сроки установлено недостоверное изменение средней толщины сетчатки в МО. В данной подгруппе в связи с проведенным пилингом ВПМ и использованием ГВС для тампонады витреальной полости, которая не создавала препятствий для миграции ретинальных клеток в витреальную полость, формирование ЭРМ не наблюдалось ни в одном случае на протяжении всего послеоперационного периода. Это было обусловлено тем, что из-за отсутствия ВПМ и низкой плотности ГВС, происходила беспрепятственная миграция ретинальных клеток в витреальную полость, где не было условий для их пролиферации. В свою очередь, полученные результаты подтверждают роль неудалённой ВПМ в качестве «платформы» для формирования ЭРМ.

В общей сложности в 25,0% (6 глаз) случаев были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные увеличением числа больных с ДМО.

4.2. Сравнительная оценка морфофункциональных параметров глаз пациентов в послеоперационном периоде, на фоне различной тампонады витреальной полости

При проведении сравнительного анализа было выявлено разграничение между функциональными параметрами у пациентов различных подгрупп в зависимости от выполненного объёма ВЭ и использованного заместителя СТ для тампонады витреальной полости. Сравнение полученных результатов проводилось через 3 месяца после ВРВ между подгруппами 2-й группы пациентов.

В течение 3 месяцев после ВЭ у пациентов **подгруппы 2.1** был установлен низкий показатель МКОЗ, обусловленный наличием ЭРМ в 96,3% случаев и силиконовой тампонадой витреальной полости ($p_{1-2,3,4} < 0,01$). Высокий функциональный показатель был достигнут у пациентов **подгруппы 2.4**, который достоверно различался от остальных, обусловленный проведенным пилингом ВПМ, отсутствием ЭРМ, меньшими изменениями в МО и тампонадой витреальной полости ГВС ($p_{4-1,2,3} < 0,01$). В подгруппах 2.3 и 2.4 средний показатель МКОЗ был выше, чем в подгруппах 2.1 и 2.2 ($p_{3,4-1,2} < 0,01$), обусловленный краткосрочной тампонадой витреальной полости ГВС и отсутствием отрицательного воздействия на структуры сетчатки, в частности на МО с ее стороны. Тогда как на фоне силиконовой тампонады данный показатель был ниже, за счет искусственно созданной гиперметропии и токсического воздействия на ретинальные структуры со стороны СМ высокой плотности ($p_{1,2-3,4} < 0,01$). Однако, несмотря на использованный заместитель СТ, средний показатель МКОЗ различался в зависимости от выполненного объема ВРВ.

В **подгруппах 2.2 и 2.4** с проведенным пилингом ВПМ острота зрения была достоверно выше, чем в подгруппах 2.1 и 2.3 без проведенного пилинга ($p_{2,4-1,3} < 0,01$), в связи с отсутствием признаков ЭРМ и минимальным числом больных с ДМО (Таблица 16).

Таблица 16 – Максимально корригируемая острота зрения в 2-й группе пациентов после витреоретинального вмешательства в отдаленном послеоперационном периоде (n = 104), (M±σ)

Период наблюдения Группы пациентов	Через 3 месяца после ВЭ
Подгруппа 2.1 (n = 27)	0,1±0,023 ($p_{1-3,4} < 0,02$)
Подгруппа 2.2 (n = 28)	0,15±0,02 ($p_{2-4} < 0,05$)
Подгруппа 2.3 (n = 25)	0,2±0,025 ($p_{3-1,4} < 0,02$)
Подгруппа 2.4 (n = 24)	0,3±0,05 ($p_{4-1,2,3} < 0,01$)

Через 3 месяца после ВЭ у всех пациентов 2-й группы сохранялись нормальные значения ВГД, которые не превышали отметку 23-24 мм рт.ст. в подгруппах с силиконовой тампонадой и 20-21 мм рт.ст. – на фоне тампонады витреальной полости ГВС.

Сравнительный анализ результатов показал, что через 3 месяца после ВРВ в подгруппах с проведенном пилингом ВПМ, независимо от использованной тампонады витреальной полости среднее значение ОПМП было достоверно выше в сравнении с подгруппами без проведенного пилинга ($p_{2,4-1,3} < 0,01$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Оптическая плотность макулярного пигмента в 2-й группе пациентов после витреоретинального вмешательства в отдаленном послеоперационном периоде (n = 104), (M±σ)

Период наблюдения Группы пациентов	Через 3 месяца после ВЭ
Подгруппа 2.1 (n = 27)	0,107±0,01 ($p_{1-2,4} < 0,02$)
Подгруппа 2.2 (n = 28)	0,129±0,01 ($p_{2-1,3,4} < 0,01$)
Подгруппа 2.3 (n = 25)	0,109±0,01 ($p_{3-2,4} < 0,02$)
Подгруппа 2.4 (n = 24)	0,166±0,01 ($p_{4-1,2,3} < 0,01$)

Данные различия непосредственно коррелируют с патологическими изменениями в МО, в частности, с наличием ЭРМ и ДМО, которых было больше в подгруппах 2.1 и 2.3.

При проведении сравнительного анализа морфологических параметров МО через 3 месяца после операции по данным ОКТ, были выявлены различия у пациентов 2-й группы, в зависимости от выполненного объема ВЭ и использованного заместителя СТ для тампонады витреальной полости.

При анализе средней толщины МО в фовеа, парафовеа и в зоне «СНВ – ВПМ» было выявлено, что низкий результат был получен у пациентов без проведенного пилинга ВПМ и тампонадой витреальной полости СМ (подгруппа 2.1) за счет отека МО вследствие тракционного компонента со

стороны ЭРМ ($p_{1-2,3,4} < 0,01$). При этом высокий результат был достигнут у больных с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости ГВС (*подгруппа 2.4*), где средняя толщина МО была достоверно меньше, чем в остальных подгруппах ($p_{4-1,2,3} < 0,01$) в связи с отсутствием ЭРМ и минимальным числом послеоперационного ДМО.

В зависимости от выполненного объема операции, средняя толщина МО была достоверно выше в *подгруппах 2.1 и 2.3* (без пилинга ВПМ) в сравнении с *подгруппами 2.2 и 2.4*, которым проводился пилинг ($p_{1,3-2,4} < 0,01$). Данные различия (*в подгруппах 2.1 и 2.3*) были обусловлены наличием неудаленной ВПМ, отеком макулы вследствие тракционного компонента со стороны ЭРМ. Несмотря на идентичный объем ВРВ отмечались различия данного морфологического показателя в зависимости от использованной тампонады витреальной полости. Так, в подгруппах с тампонадой витреальной полости СМ толщина МО в фовеа, парафовеа и в зоне «СНВ – ВПМ» была достоверно больше, чем в аналогичных подгруппах с газовой тампонадой ($p_{1,2-3,4} < 0,01$).

При анализе сканов ОКТ было установлено, что в подгруппах с пилингом ВПМ не наблюдалось формирование ЭРМ в течение 3 месяцев после операции, независимо от использованной тампонады витреальной полости. При этом у данных пациентов был диагностирован ДМО в 21,4 и 25,0% случаев соответственно. Тогда как у больных без пилинга ВПМ наблюдался отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ в 96,3% случаев на фоне силиконовой тампонады, в 36,0% случаев – на фоне тампонады витреальной полости ГВС. Также в данных подгруппах был зафиксирован послеоперационный ДМО в 3,7 и 32,0% случаев соответственно.

Сравнительная оценка морфологических показателей центрального отдела сетчатки в 2-й группе пациентов в отдаленном послеоперационном периоде представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительная оценка морфологических показателей центрального отдела сетчатки в 2-й группе пациентов в послеоперационном периоде (n = 104, M±σ)

Срок наблюдения Показатель	Через 3 месяца после ВЭ			
	подгруппа 2.1 (n = 27)	подгруппа 2.2 (n = 28)	подгруппа 2.3 (n = 25)	подгруппа 2.4 (n = 24)
Толщина МО в области фовеа, мкм	584,28±35 p 1-2,3,4 <0,01	251,49±32 p 2-1,3,4 <0,01	339,75±42 p 3-1,2,4 <0,01	193,20±19 p 4-1,2,3 <0,01
Толщина МО в области парафовеа, мкм	561,19±31 p 1-2,3,4 <0,01	350,25±36 p 2-1,3 <0,02	431,64±33 p 3-1,2,4 <0,02	324,18±21 p 4-1,3 <0,02
Толщина зоны «СНВ-ВПМ», мкм	46,44±2,56 p 1-2,4 <0,02	24,41±1,88* p 2-1,3 <0,02	41,28±3,57 p 3-2,4 <0,02	17,01±3,19* p 4-1,3 <0,02
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	27 p 1-2,3,4 <0,01	0 p 2-1,3 <0,02	9 p 3-1,2,4 <0,01	0 p 4-1,3 <0,02
ДМО (без тракции), n	0 p 1-2,3,4 <0,01	6 p 2-1 <0,05	8 p 3-1 <0,05	5 p 4-1 <0,05

Примечание: *в подгруппах 2.2 и 2.4, в связи с проведенным пилингом ВПМ была измерена только средняя толщина зоны «СНВ».

В течение 3 месяцев после ВЭ без пилинга ВПМ развивается отек МО с выраженным тракционным синдромом со стороны ЭРМ. При этом на фоне силиконовой тампонады её формирование было зарегистрировано во все случаях, на фоне тампонады витреальной полости ГВС – в 36,0%.

Формирование ЭРМ в данных подгруппах было обусловлено наличием неудаленной ВПМ в МО, на поверхность которой происходила миграция клеток сетчатки (клетки ретинального пигментного эпителия, глиальные клетки и т.д.) с преследующей их пролиферацией. Так, при тампонаде витреальной полости СМ искусственно сформированное ретросиликоновое пространство создавало препятствие для миграции ретинальных клеток в витреальную полость, в связи с этим их пролиферация происходила между задней границей пузыря СМ и ВПМ, с последующим увеличением

(уплотнением) слоя «СНВ – ВПМ». На фоне газовой тампонады ЭРМ формировалась также за счет наличия ВПМ, на поверхности которой происходили вышеописанные процессы пролиферации ретинальных клеток. Однако в данной подгруппе ГВС не создавала препятствий для миграции клеток сетчатки в витреальную полость как при наличии пузыря ГВС, так и после его полного рассасывания. В связи с этим сформировалось мнение о том, что ВПМ выполняет роль «платформы» для мигрирующих клеток, где они задерживаются. Поэтому процент формирования ЭРМ на фоне ГВС был ниже по сравнению с силиконовой тампонадой.

В общей сложности в подгруппах 2.1 и 2.3 были зарегистрированы патологические изменения МО в 100 и 68,0% случаев, обусловленные наличием ЭРМ или ДМО.

В подгруппах с пилингом ВПМ наблюдалось отсутствие развития отеков МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ. В связи с этим в течение 3 месяцев после ВЭ в подгруппе 2.2, несмотря на наличие ретросиликонового пространства, над МО визуализировалась гиперрефлективная линия, схожая с ЭРМ. В подгруппе 2.4 на фоне газовой тампонады происходила беспрепятственная миграция ретинальных клеток в витреальную полость из-за отсутствия ВПМ и низкой плотности ГВС, где не было условий для их пролиферации. Возможно, это подтверждает роль неудалённой ВПМ в качестве «платформы» для формирования ЭРМ.

Несмотря на отсутствие ЭРМ в подгруппах с пилингом ВПМ, в общей сложности в 21,4 и 25,0% случаев были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные увеличением числа больных с ДМО.

В связи с наличием ЭРМ в подгруппах 2.1 и 2.3, а также с силиконовой тампонадой в подгруппе 2.2, данным пациентам через 3 месяца после ВЭ было проведено дополнительное ВРВ.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа результатов комбинированного ВРВ у пациентов с ПДР, в послеоперационном периоде (в течение 3 месяцев) при тампонаде витреальной полости СМ без пилинга ВПМ риск формирования ЭРМ повышается в 2,7 раза ($p = 0,036$) по сравнению с данными до лечения, и 1,8 раза ($p = 0,048$) по сравнению с использованием ГВС в качестве заместителя СТ.

4.3. Морфофункциональные параметры глаз пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией после дополнительных витреоретинальных вмешательств

Для решения поставленной задачи проводилась оценка морфофункциональных параметров 61 глаза пациентов 2-й группы (*подгруппы 2.1, 2.2, 2.3*), которым через 3 месяца после ВЭ проводилось дополнительное ВРВ, в связи с наличием ЭРМ и/или тампонадой витреальной полости СМ. Оставшимся 24 больным из подгруппы 2.4 проведение дополнительного ВРВ не требовалось.

Таким образом, всем пациентам *подгруппы 2.1* ($n = 27$) проведение дополнительного ВРВ было обусловлено наличием отека МО за счет тракционного компонента со стороны ЭРМ и силиконовой тампонадой витреальной полости; в подгруппе 2.2 ($n = 28$) – в связи с силиконовой тампонадой витреальной полости во всех случаях; в подгруппе 2.3 ($n = 25$) – дополнительное ВРВ было проведено только 6 больным (36,0% случаев) из-за наличия ЭРМ с тракционным воздействием на МО.

Срок наблюдения после дополнительного ВРВ составил 3 месяца. Статистическая достоверность полученных результатов сравнивалась с данными через 3 месяца после ВЭ.

4.3.1. Морфофункциональные параметры глаз после дополнительных витреоретинальных вмешательств у пациентов с эпилептиальной мембраной на фоне силиконовой тампонады витреальной полости

Материалом для данной части исследования явились 27 авитреальных глаз (27 пациентов) на фоне силиконовой тампонады витреальной полости с отеком МО за счет тракционного компонента со стороны ЭРМ, которым планировалось удаление СМ в сочетании с пилингом ВПМ и последующей тампонадой витреальной полости стерильным воздухом (*подгруппа 2.1*).

Несмотря на то, что замена тампонирующих витреальную полость средств была выполнена во всех случаях, только у 11 пациентов (40,7%) удалось провести пилинг ВПМ. Это было связано с наличием противопоказаний для проведения пилинга ВПМ в 59,3% случаев (16 глаз). По данным ОКТ, в 18,5% случаев (5 глаз) был диагностирован отек МО в области фовеа/парафовеа более 600 мкм за счет выраженного тракционного воздействия со стороны ЭРМ, в 40,8% случаев (11 глаз) – ретиношизис преимущественно внутренних слоев МО за счет тангенциальных тракций (Рисунок 15).

В течение 3 месяцев после удаления СМ из витреальной полости в 30,0% случаев (8 глаз) у пациентов данной подгруппы произошли кровоизлияния в витреальную полость вследствие разбалансировки сосудистого пула и декомпенсации фонового заболевания. Данные осложнения были успешно купированы после стационарного лечения в эндокринологическом отделении (по месту жительства) и на фоне комплексной консервативной (рассасывающей) терапии.

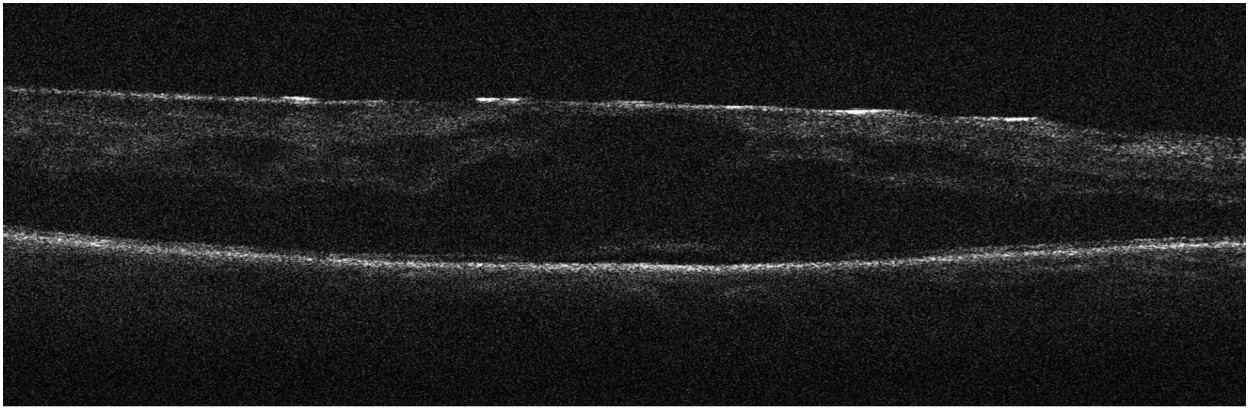


Рисунок 15 – Скан ОКТ макулярной области пациента С., с ПДР, через 3 месяца после витрэктомии без пилинга ВПМ на фоне силиконовой тампонады витреальной полости: отек (более 600 мкм) и ретиношизис внутренних слоев макулярной области с тракционным компонентом со стороны ЭРМ

На контрольном осмотре через 6 месяцев от начала лечения достоверных различий между показателями МКОЗ и ВГД не было выявлено, при этом нормальный офтальмотонус был сохранен. Однако средний показатель ОПМП повысился на 14,4% ($p = 0,042$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ).

По данным ОКТ, наблюдались незначительные изменения средней толщина МО в области фовеа и парафовеа, при этом было выявлено достоверное снижение средней толщины зоны «СВН – ВПМ / ЭРМ» на 11,53 мкм ($p < 0,05$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ). Учитывая, что в 16 случаях не был проведен пилинг ВПМ, сохранялся отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ ($p = 0,042$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ). Также после дополнительного ВРВ в сочетании с пилингом ВПМ, несмотря на анатомическое прилегание сетчатки и отсутствие геморрагических осложнений, в 40,8% случаев (11 глаз) был диагностирован ДМО. На протяжении всего срока наблюдения рецидивов ОС не наблюдалось.

Следует отметить, что в подгруппе 2.1 после дополнительного ВРВ была проведена суммарная оценка результатов морфофункциональных параметров глаз пациентов как с проведенным пилингом ВПМ, так и без него (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов после дополнительного витреоретинального вмешательства в подгруппе 2.1 (n = 27), (M±σ)

Показатель	Период наблюдения	
	Через 3 мес. после ВЭ	После доп. ВРВ (через 6 мес.)
МКОЗ	0.1±0.023	0,12±0,05
ВГД, мм рт.ст.	19,64±3,41	17,22±3,81
ОПМП, du	0,107±0,01	0,125±0,01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	584,28±35	556,11±39
Толщина МО в области парафовеа, мкм	561,19±31	579,24±23
Толщина зоны «СНВ-ВПМ», мкм	46,44±2,56	34,91±3,12*
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	27	16
ДМО (без тракции), n	0	11

Примечание: *p <0,05 в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ.

При проведении дополнительного ВРВ в виде удаления СМ из витреальной полости только в 40,7% случаев (11 глаз) представилась возможность пилинга ВПМ. Это было обусловлено наличием противопоказаний для его выполнения в 59,3% случаев (16 глаз), таких как тракционный отек МО со стороны ЭРМ более 600 мкм в 18,5% случаев (5 глаз) и ретиношизисом внутренних слоев МО в 40,8% случаев (11 глаз). Пилинг комплекса «ЭРМ + ВПМ» при данных состояниях грозил ятрогенным формированием макулярного отверстия, что оказало бы отрицательный эффект на морфофункциональные параметры центральной зоны сетчатки.

Низкие морфофункциональные параметры были связаны с вышеописанными особенностями, а также развитием ДМО к концу срока наблюдения у больных с проведенным пилингом ВПМ.

4.3.2. Морфофункциональные параметры после дополнительных витреоретинальных вмешательств у пациентов с проведенным пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады витреальной полости

Материалом для данной части исследования явились 28 авитреальных глаз (28 пациентов) на фоне силиконовой тампонады витреальной полости, без признаков ЭРМ, которым через 3 месяца после ВЭ было проведено удаление СМ с последующей тампонадой витреальной полости стерильным воздухом (*подгруппа 2.2*).

В течение 3 месяцев после удаления СМ из витреальной полости в 25,0% случаев (7 глаз) у пациентов подгруппы 2.2 произошли кровоизлияния в витреальную полость вследствие разбалансировки сосудистого пула и декомпенсации фонового заболевания. Данные осложнения были успешно купированы после стационарного лечения в эндокринологическом отделении (по месту жительства) и на фоне комплексной консервативной (рассасывающей) терапии.

На контрольном осмотре через 6 месяцев от начала лечения средний показатель МКОЗ увеличился на 1 строку, показатель ОПМП – на 8% ($p = 0,045$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ).

По данным ОКТ, наблюдалось незначительное уменьшение средней толщины МО в области фовеа и парафовеа, а также недостоверное снижение средней толщины зоны «СВН» ($p = 0,032$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ). Однако на В-сканах ОКТ ранее визуализируемая гиперрефлективная линия полностью отсутствовала (Рисунок 16). Формирование ЭРМ не было диагностировано ни в одном случае ($p > 0,05$ в

сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ), также не наблюдалось пациентов с ДМО к концу периода наблюдения ($p = 0,042$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ) (Таблица 20).

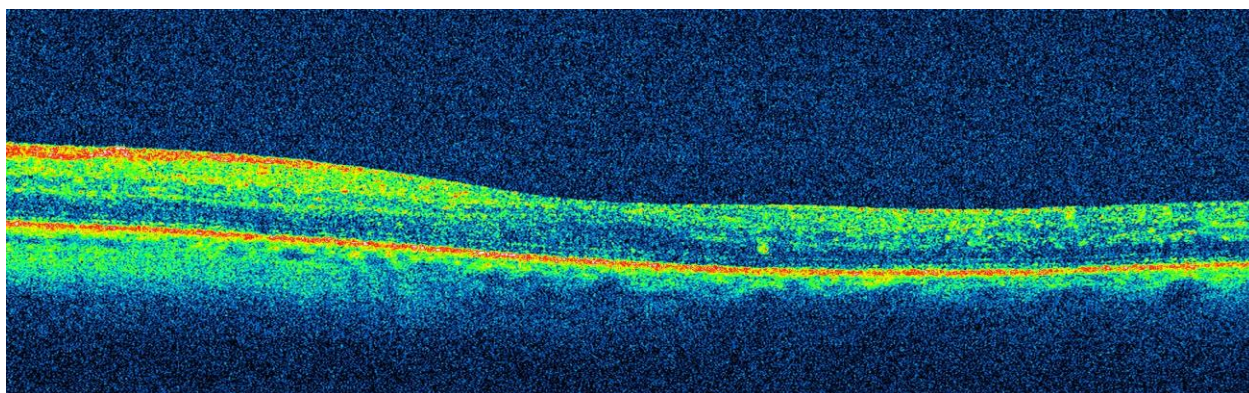


Рисунок 16 – Скан ОКТ макулярной области пациента К. с ПДР, с проведенной витрэктомии, пилингом ВПМ, после удаления силиконового масла: ранее визуализируемая гиперрефлективная линия над макулярной областью (см. Рисунок 13) полностью отсутствует

Таблица 20 – Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов после дополнительного витреоретинального вмешательства в подгруппе 2.2 ($n = 28$, $M \pm \sigma$)

Показатель \ Период наблюдения	Через 3 мес. после ВЭ (n = 28)	После доп. ВРВ (через 6 мес.) (n = 28)
МКОЗ	0.15±0.02	0,25±0,05*
ВГД, мм рт.ст.	19,17±4,22	18,33±3,08
ОПМП, du	0,129±0,01	0.140± 0.01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	251,49±32	240,80±48
Толщина МО в области парафовеа, мкм	350,25±36	337,28±28
Толщина зоны «СНВ» #, мкм	24,41±1,88	27,01±2,19
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	0	0
ДМО (без тракции), n	6	0*

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ;

#в подгруппе 2.2, в связи с проведенным пилингом ВПМ была измерена только средняя толщина зоны «СНВ».

К концу срока наблюдения (через 3 месяца после удаления СМ) *в подгруппе 2.2* наблюдаются достоверное улучшение функциональных и стабильность морфологических параметров глаз пациентов. Это объясняется отсутствием СМ (искусственной гиперметропии), формирования ЭРМ с тракционным компонентом на МО. Отсутствие больных с ДМО было связано с его резорбцией, вследствие проведенного пилинга ВПМ.

4.3.3. Морфофункциональные параметры глаз пациентов на фоне газовой тампонады витреальной полости без проведенного пилинга внутренней пограничной мембраны

В данной части исследования был проведен анализ морфофункциональных параметров 25 авитреальных глаз без пилинга ВПМ на фоне газовой тампонады витреальной полости, в течение 6 месяцев после первичного ВРВ (*подгруппа 2.3*). Из них в 36,0% случаев (9 глаз) был зафиксирован отек МО за счет тракционного компонента со стороны ЭРМ. Данным пациентам планировалось проведение дополнительного ВРВ: ревизии витреальной полости в сочетании с пилингом ВПМ и последующей тампонадой витреальной полости стерильным воздухом.

Однако трое больных с ЭРМ (3/9) отказались от дополнительного ВРВ в связи с повышением у них МКОЗ и отсутствием жалоб на метаморфопсии. Следует отметить, что по данным ОКТ, у данных пациентов ЭРМ оказывала минимальное тракционное воздействие на МО, при этом сохранялся правильный контур и фовеолярное углубление.

Остальным 6 пациентам (6/9) через 3 месяца после ВЭ было проведено дополнительное ВРВ. В ходе операции наблюдались незначительные геморрагические проявления в области контакта ретинального пинцета с комплексом «ЭРМ + ВПМ», во всех случаях ВРВ завершалось тампонадой витреальной полости стерильным воздухом, с целью профилактики геморрагических осложнений и рецидивов ОС. При этом у пациентов после

ревизии витреальной полости с пилингом ВПМ к концу послеоперационного периода наблюдения не было зарегистрировано признаков ЭРМ и ДМО ни в одном случае (Рисунок 17).

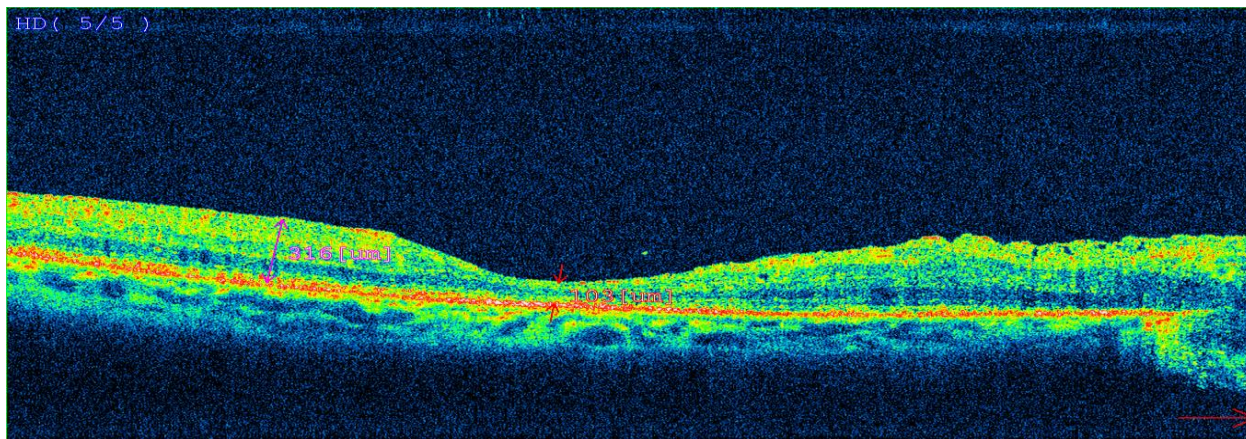


Рисунок 17 – Скан ОКТ макулярной области пациента В. с ПДР после ревизии витреальной полости в сочетании с пилингом ВПМ. Видно отсутствие признаков ЭРМ и диабетического макулярного отека

На контрольных осмотрах через 6 месяцев после ВЭ еще в 28% случаев (7 глаз) была выявлена ЭРМ с тракционным воздействием на МО.

При проведении анализа морфофункциональных параметров были учтены суммарные показатели всех пациентов *подгруппы 2.3* (25 глаз) как с проведенным дополнительным ВРВ, так и без него. Результаты сравнивались с данными через 3 месяца после ВЭ.

Через 6 месяцев наблюдалось ухудшение среднего показателя МКОЗ ($p > 0,05$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ), при этом наблюдалось повышение ОПМП на 20,4% ($p = 0,032$ в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ). На протяжении всего срока наблюдения сохранялся стабильный офтальмотонус. По данным ОКТ, прослеживалась тенденция к снижению средней толщины МО без достоверных различий от предыдущих показателей. Количество больных с признаками ДМО снизилось с 32,0 до 16,0% случаев (Таблица 21).

Таблица 21 – Динамика морфофункциональных параметров глаз пациентов подгруппы 2.3 после хирургического лечения (n = 25), (M±σ)

Показатель \ Период наблюдения	Через 3 мес. после ВЭ (n =25)	После доп. ВРВ (через 6 мес.) (n =25)
МКОЗ	0,2±0,025	0.17±0.05
ВГД, мм рт.ст.	17,07±3,67	16,41±3,28
ОПМП, du	0.109± 0.01	0,137±0,01*
Толщина МО в области фовеа, мкм	339,75±42	290,15±21
Толщина МО в области парафовеа, мкм	431,64±33	379,54±33
Толщина зоны «СНВ – ВПМ», мкм	41,28±3,57	36,91±3,12
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	9	10
ДМО (без тракции), n	8	4

Примечание: *p <0,05 в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ.

В течение 6 месяцев после ВЭ в общей сложности в 64,0% случаев (16/25) было отмечено формирование ЭРМ (16 глаз). Из них в 56,2% случаев (9 глаз) через 3 месяца после ВЭ, в 43,8% случаев (7 глаз) – через 6 месяцев после ВЭ. При этом только 24,0% больных (6 глаз) согласились на дополнительное ВРВ, 12,0% пациентов (3 глаз) воздержались от операции по понятным причинам. После дополнительного ВРВ у 6 больных, ни в одном случае не наблюдалось формирование ЭРМ и ДМО.

Суммарно низкие результаты морфофункциональных параметров были обусловлены неудалённым комплексом «ЭРМ + ВПМ» в 40,0% случаев (10 глаз) и наличием признаков ДМО в 16,0% случаев (4 глаза).

Таким образом, наличие ЭРМ и/или силиконовой тампонады витреальной полости после первичной ВЭ являются абсолютным показанием для проведения дополнительных ВРВ, что обеспечило их удаление в 40,7% случаев, однако в 59,3% случаев, в связи с ретинолизисом внутренних слоев

и выраженным отеком макулярной области более 600 мкм были выявлены противопоказания к пилингу комплекса «ЭРМ – ВПМ», проведение которого грозило ятрогенным формированием макулярного разрыва.

4.4. Сравнительный анализ результатов морфофункциональных параметров глаз пациентов второй группы после хирургического лечения

При проведении итогового сравнительного анализа были выявлены разграничения между морфофункциональными параметрами во 2-й группе пациентов в зависимости от выполненного объёма первичной ВЭ, дополнительного ВРВ и противопоказаний для его проведения. Итоговое сравнение полученных результатов проводилось через 3 месяца после дополнительного ВРВ и к концу послеоперационного периода наблюдения.

Через 6 месяцев после хирургического лечения в *подгруппе 2.1* ($n = 27$) были выявлены наихудшие морфофункциональные показатели, обусловленные наличием ЭРМ в 59,3% случаев (16 глаз) и ДМО в 40,7% случаев (11 глаз), из-за выявленных противопоказаний для пилинга ВПМ ($p_{1-2,4} < 0,02$, $p_{1-3} > 0,05$). Схожий результат был получен в *подгруппе 2.3* ($n = 25$), где в общей сложности в 64,0% случаев (16 глаз) было отмечено формирование ЭРМ, а после дополнительных хирургических мероприятий она наблюдалась в 40,0% случаев (10 глаз), также сохранялся ДМО в 16,0% случаев (4 глаза) ($p_{3-2,4} < 0,02$; $p_{3-1} > 0,05$).

Следует отметить, что показатели в *подгруппе 2.3* были достоверно выше, чем в *подгруппе 2.2* в сроки через 3 месяца после ВЭ. Однако после дополнительного ВРВ наблюдалась обратная картина, в связи с отсутствием СМ (искусственной гиперметропии), формирования ЭРМ с тракционным компонентом на МО и резорбцией ДМО вследствие одномоментно проведенного пилинга ВПМ в *подгруппе 2.2* ($p_{2-1,3,4} < 0,01$). Все же, лучшие результаты морфофункциональных параметров были получены в *подгруппе*

2.4, которые достоверно отличались от остальных, обусловленные своевременным пилингом ВПМ, отсутствием ЭРМ, меньшими изменениями в МО и тампонадой витреальной полости ГВС ($p_{4-1,2,3} < 0,01$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительный анализ результатов функциональных параметров глаз во 2-й группе пациентов после хирургического лечения ($n = 104$), ($M \pm \sigma$)

Период наблюдения Группы пациентов	Через 6 месяцев после хирургического лечения	
	МКОЗ	ОПМП, du
Подгруппа 2.1 (n = 27)	0,12±0,05 ($p_{1-2,4} < 0,02$)	0,125±0,01*
Подгруппа 2.2 (n = 28)	0,25±0,05 ($p_{2-1,3,4} < 0,01$)	0,140± 0,01*
Подгруппа 2.3 (n = 25)	0,17±0,05 ($p_{3-2,4} < 0,02$)	0,137±0,01*
Подгруппа 2.4 (n = 24)	0,4±0,03 ($p_{4-1,2,3} < 0,01$)	0,166±0,01*

Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении между подгруппами.

Через 6 месяцев после хирургического лечения у всех пациентов 2-й группы сохранялись нормальные значения ВГД, которые не превышали отметку 20-22 мм рт.ст.

При проведении сравнительного анализа результатов морфологических параметров центральной зоны сетчатки через 6 месяцев, по данным ОКТ, были выявлены различия у пациентов 2-й группы, в зависимости от выполненного объема первичной (ВЭ) и дополнительного ВРВ (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительный анализ результатов морфологических параметров глаз во 2-й группе пациентов после хирургического лечения (n = 104, M±σ)

Срок наблюдения Показатель	Через 6 месяцев после хирургического лечения			
	подгруппа 2.1 (n = 27)	*подгруппа 2.2 (n = 28)	подгруппа 2.3 (n = 25)	*подгруппа 2.4 (n = 24)
Толщина МО в области фовеа, мкм	556,11±39 p 1-2,3,4 <0,01	240,80±48 p 2-1,4 <0,02	290,15±21 p 3-1,4 <0,02	182,11± 24 p 4-1,2,3 <0,01
Толщина МО в области парафовеа, мкм	579,24±23 p 1-2,3,4 <0,01	350,25±36 p 2-1 <0,05	379,54±33 p 3-1 <0,05	324,18±21 p 4-1,3 <0,02
Толщина зоны «СНВ–ВПМ», мкм	34,91±3,12 p 1-2,4 <0,02	27,01±2,19 p 2-1,3,4 <0,01	36,91±3,12 p 3-2,4 <0,02	16,91±2,9 p 4-1,2,3 <0,01
Отек МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ, n	16 p 1-2,3,4 <0,01	0 p 2-1,3 <0,02	10 p 3-1,2,4 <0,01	0 p 4-1,3 <0,02
ДМО (без тракции), n	11 p 1-2,3,4 <0,01	0 p 2-1,3 <0,02	4 p 3-1,2,4 <0,01	0 p 4-1,3 <0,02

Примечание: *в подгруппах 2.2 и 2.4, в связи с проведенным пилингом ВПМ, была измерена средняя толщина зоны «СНВ».

При проведении ВЭ без пилинга ВПМ с последующей тампонадой витреальной полости СМ в течение 3 месяцев во всех случаях формируется отек МО с тракционным синдромом со стороны ЭРМ, без улучшения морфофункциональных параметров глаз. При этом в ходе дополнительного ВРВ (удаления СМ) только в 40,7% случаев (11 глаз) представилась возможность пилинга ВПМ, что было обусловлено наличием противопоказаний для его выполнения в 59,3% случаев (16 глаз).

Однако, когда ВЭ сочеталась с пилингом ВПМ на фоне силиконовой тампонады, наблюдалось незначительное улучшение морфофункциональных параметров глаз пациентов. В течение 3 месяцев на фоне силиконовой тампонады в данной подгруппе ни в одном случае не было установлено

формирование ЭРМ, однако на В-сканах ОКТ визуализировалась гиперрефлективная линия над МО, схожая с ЭРМ, которая полностью исчезала после дополнительного ВРВ. Через 6 месяцев, после удаления СМ в данной подгруппе наблюдалось достоверное улучшение функциональных и стабильность морфологических параметров глаз пациентов, что объяснялось отсутствием СМ (искусственной гиперметропии), формирования ЭРМ с тракционным компонентом на МО, резорбцией ДМО вследствие проведенного пилинга ВПМ.

После ВЭ без пилинга ВПМ на фоне тампонады витреальной полости ГВС было установлено достоверное увеличение средней толщины МО. Данные изменения были связаны с формированием ЭРМ в 36,0% случаев (9 глаз), которая оказывала тракционное воздействие на МО и увеличением пациентов с ДМО (без тракции) до 32,0% случаев. Через 6 месяцев после ВЭ в 64,0% случаев было отмечено формирование ЭРМ (16 глаз). При этом только 24,0% больных (6 глаз) согласились на дополнительное ВРВ, после которого ни в одном случае не наблюдалось формирование ЭРМ и ДМО. Низкие результаты морфофункциональных параметров были обусловлены неудалённым комплексом «ЭРМ + ВПМ» в 40,0% случаев (10 глаз) и наличием признаков ДМО в 16,0% случаев (4 глаза).

Максимальные изменения морфофункциональных параметров глаз пациентов были достигнуты при проведении ВЭ с пилингом ВПМ на фоне газовой тампонады витреальной полости. Это было обусловлено отсутствием ЭРМ во всех случаях на протяжении всего периода наблюдения, вследствие удаленной ВПМ, которая служила бы субстратом для пролиферации мигрировавших клеток сетчатки. При этом использование ГВС для тампонады витреальной полости, обеспечивало беспрепятственную миграцию ретинальных клеток в витреальную полость, где не было условий для их пролиферации. В связи с этим наблюдалась тенденция к прогрессивному улучшению морфофункциональных результатов в период после ВЭ и до конца срока наблюдения.

Таким образом, сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз и результатов хирургического лечения пациентов с ПДР показал, что оптимальной хирургической тактикой является выполнение предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза за 10-14 дней до ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ на фоне газовой тампонады витреальной полости, обеспечивающее эффективную профилактику эпиретинального фибрирования и прогрессивное улучшение морфофункциональных результатов до конца срока наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПДР является нозологией, приводящей к стойкой безвозвратной потере зрения у пациентов с СД. Интерес современных исследователей к данной проблеме обусловлен высокой социально-экономической значимостью данной патологии [142].

По оценкам Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF) в 2013 году в мире СД страдали более 382 миллионов человек, 462 миллиона имели нарушение толерантности к глюкозе. К 2035 году рост числа больных СД прогнозируется до 592 миллионов человек, ежегодно 700 тысяч человек теряют зрение из-за данного заболевания [114].

Несмотря на то, что многие специалисты исследуют ключевые моменты в этиопатогенезе данного заболевания, при несвоевременном лечении прогноз данной патологии является неблагоприятным [195].

Диабетическое поражение глаз включает два основных аспекта, связанных с развитием пролиферации витреальной полости и ДМО, при которых происходит поражение разных морфологических структур: периферии и центрального отдела, однако вектор патогенетической направленности остается общим [196].

ПДР характеризуется ростом новообразованных сосудов в области ДЗН и/или перфузируемой и неперфузируемой сетчатки с образованием ФГТ вдоль ЗГМ, а также появлением их на радужной оболочке [7, 15, 35, 156]. При минимальной травматизации и тракции со стороны СТ происходит разрыв хрупких новообразованных сосудов. Вследствие этого развивается кровотечение во внутриглазные среды с образованием гемофтальма, преретинальных геморрагий [47, 123, 189].

На сегодняшний день многие исследовательские работы направлены на снижение риска интраоперационных осложнений и повышение функциональных параметров сетчатки [146]. Перспективным направлением является использование ингибиторов VEGF при патологии макулярной зоны

и в терапии ПДР [181, 196].

Эффективность и безопасность локальной анти-VEGF терапии при ДР была доказана крупными базовыми международными многоцентровыми исследованиями (RISE, RIDE, DRRCR.net, READ-2, RESOLVE, RESTORE, daVinci, VISTA, VIVID, BOLT, Macugen 1013), проведенными в соответствии со всеми правилами доказательной медицины [76, 93].

Положительные результаты, полученные многими авторами в ходе предварительной анти-VEGF терапии у больных с ПДР, пилинга патологического комплекса «ВПМ + ЭРМ» при различной макулярной патологии, и выработанные ими различные хирургические подходы создают методологические условия для расширения и развития этого направления.

Однако, несмотря на эффективность предварительной анти-VEGF терапии при ПДР, в настоящее время отсутствуют конкретные сроки для ИВВ ингибиторов ангиогенеза перед ВЭ в связи с этим актуальным является изучение данного вопроса.

Целью диссертационной работы явилась оценка эффективности комбинированного ВРВ, включающего предварительную анти-VEGF терапию с последующей ВЭ и дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ у пациентов с ПДР и ДМО.

Для реализации поставленной цели задачи решались в следующей последовательности:

1. На основании результатов клинико-функциональных исследований обосновать оптимальные сроки для проведения ВРВ после ИВВ ингибиторов ангиогенеза у пациентов с ПДР и макулярным отеком.
2. Разработать способ комбинированного ВРВ у пациентов с ПДР.
3. Изучить особенности интраоперационного периода в зависимости от способа ВРВ, выполненного в различные сроки после предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза.

4. На основании сравнительного анализа морфофункциональных параметров глаз пациентов после комбинированных ВРВ выявить закономерность и частоту формирования ЭРМ у пациентов с ПДР.

5. Обосновать необходимость дополнительных ВРВ у пациентов с ПДР, обусловленных наличием ЭРМ и/или силиконовой тампонадой витреальной полости.

6. Провести сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз и результатов хирургического лечения для обоснования оптимальной тактики комбинированных ВРВ у пациентов с ПДР.

В связи с необходимостью проведения комбинированного ВРВ исследование проводилось в два этапа.

На первом этапе исследования, для определения оптимальных сроков проведения ВРВ после ИВВ ингибиторов ангиогенеза пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-ю группу составили 30 пациентов (30 глаз), которым проводилось определение оптимального срока для проведения ВЭ. Данным больным ежедневно, в течение 1 месяца после ИВВ ингибиторов ангиогенеза проводилась фоторегистрация глазного дна и ОКТ центральной зоны сетчатки. После ИВВ ингибиторов ангиогенеза всем пациентам 1-й группы была выполнена ВЭ (по мере обращения в стационар);

- во 2-ю группу вошли 104 пациента (104 глаза), которым проводилась ВЭ в установленный оптимальный срок (10-14 дней после ИВВ ингибиторов ангиогенеза).

В зависимости от способа ВЭ (с дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ) и использованной тампонады витреальной полости все пациенты 2-й группы были распределены на 4 подгруппы:

- **подгруппа 2.1** (n = 27) – ВЭ с последующей тампонадой витреальной полости СМ;

- **подгруппа 2.2** (n = 28) – ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости СМ;

• **подгруппа 2.3** (n = 25) – ВЭ с последующей тампонадой витреальной полости ГВС;

• **подгруппа 2.4** (n = 24) – ВЭ в сочетании с пилингом ВПМ и тампонадой витреальной полости ГВС.

На втором этапе исследования всем пациентам 2-й группы был проведен сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз пациентов после комбинированных ВРВ, выполненных с дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ (в зависимости от использованной тампонады витреальной полости), выявлена закономерность и частота формирования ЭРМ у пациентов с ПДР и ДМО.

Однако через 3 месяца после комбинированного ВРВ в 58,6% случаев (61/104) проводились дополнительные вмешательства, обусловленные силиконовой тампонадой витреальной полости (**подгруппы 2.1 и 2.2**) и наличием ЭРМ (**подгруппы 2.1 и 2.3**) в послеоперационном периоде. В **подгруппе 2.1** – удаление СМ (27/27) в сочетании с пилингом ВПМ (11/27); в подгруппе 2.2 - только удаление СМ (28/28); в **подгруппе 2.3** выполнялась ревизия витреальной полости в сочетании с пилингом ВПМ (6/25). Во всех случаях дополнительное ВРВ завершалось тампонадой витреальной полости стерильным воздухом.

На основании полученных данных у пациентов 2-й группы была обоснована необходимость дополнительных ВРВ, обусловленных наличием ЭРМ и/или силиконовой тампонадой витреальной полости. Затем был проведен заключительный сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз и результатов хирургического лечения.

Для тампонады витреальной полости были использованы следующие заместители СТ: СМ плотностью 5700 cS (Oxane, BAUSCH+LOMB); ГВС – C₂F₆ в разведении 16% (Acreole, ARCAD); ПФОС – Dk-line 7ml (Vial, BAUSCH+LOMB); стерильный воздух.

Всем пациентам полное офтальмологическое обследование проводилось до лечения, после ИВВ ингибиторов ангиогенеза, в раннем

послеоперационном периоде (через 2 недели после ВРВ), через 3 месяца после ВРВ (перед дополнительным ВРВ), через 6 месяцев после терапии.

В качестве анти-VEGF препарата был использован ранибизумаб (Novartis®), ИВВ которого проводилось по стандартной методике, в дозе 0,5 мг (0,05 мл), однократно.

Операции проводились с использованием витреоретинальной системы Constilation Vision System (Алкон, США). Все ВРВ выполнялись одним хирургом с применением бимануальной техники.

Сложность монотерапии ингибиторами ангиогенеза у пациентов с ПДР и ДМО определяется тем, что с одной стороны необходимо провести адекватную блокаду рецепторов ангиогенеза, с другой – снизить воздействие тракционного синдрома на ретинальную ткань, что особенно актуально при последующем проведении оперативного лечения.

Оптимальные сроки для проведения витреоретинальных вмешательств после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

Как показало наше исследование, наиболее оптимальный срок для проведения ВРВ составляют 10-14-е сутки после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза, что обусловлено максимальным регрессом неоваскуляризации и минимальным тракционным воздействием на сетчатку, макулярную зону, в частности. У всех пациентов 1-й группы в течение 1-го месяца на фоне анти-VEGF терапии наблюдалось достоверное снижение толщины центральной зоны сетчатки в области фовеа на 22,0% (в 1,3 раза) ($p = 0,021$ в сравнении с данными до интравитреальной инъекции), в парафовеа – на 7,5% (в 1,1 раз) с одномоментным повышением тракционного компонента со стороны ФГТ на 23,0% (в 1,23 раза) ($p = 0,043$), что приводит к повышению риска развития локальной ТОС на 6,6%.

При сроке более 14 суток после ИВВ ингибиторов ангиогенеза прослеживалась тенденция к незначительному увеличению средней толщины макулы во всех исследуемых областях. При этом наблюдалось усиление

тракционного компонента со стороны ФГТ на 10%, что в 36,6% случаев привело к повышению риска развития локальной ТОС и в 3,3% случаев – к формированию ламеллярного макулярного разрыва.

В международных исследованиях VIVID, VISTA доказано воздействие ингибиторов ангиогенеза на ПДР [72] Они показали снижение развития неоваскуляризации на периферии сетчатки, что подтверждает результаты нашего исследования.

По данным Jampol L.M. с соавт. (2016), при использовании ингибиторов ангиогенеза на фоне ДМО происходит воздействие на пролиферативный компонент со стороны витреальной полости, обусловленное запустеванием сосудистого русла в области ДЗН, повышением функциональных параметров центрального отдела сетчатки [117]. Основным отрицательным моментом использования ингибиторов ангиогенеза является возрастание тракционного компонента на периферическую часть сетчатки [79], что подтверждено нашим исследованием.

У пациентов 2-й группы в период от начала анти-VEGF терапии до проведенного на 10-14-е сутки ВРВ наблюдалось усиление тракционного компонента со стороны ФГТ на 7%.

По данным различных исследователей, в ходе ВЭ геморрагические осложнения встречаются в 15-25% случаях [66, 200], в послеоперационном периоде в 12% случаев – в виде кровоизлияний в витреальную полость [197]. Также в послеоперационном периоде встречаются такие осложнения, как ОС (7-20%) [69], гипотония (5%) или офтальмогипертензия (7%), реже – неоваскулярная глаукома, переднегиалоидная пролиферация и субатрофия глазного яблока [169, 202].

Ключевым решением данной проблемы является соблюдение сроков активности ингибиторов ангиогенеза при последующем проведении ВЭ.

Особенности интраоперационного периода на фоне предварительной антивазопролиферативной терапии у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком

При увеличении интервала (более 14 дней) между ИВВ ингибиторов ангиогенеза и ВРВ в 1-й группе наблюдались умеренные и выраженные геморрагические осложнения в 23,4 и 76,6% случаев соответственно, которые сочетались с локальной ТОС, что значительно затрудняло визуализацию операционного поля и проведение ВЭ. В связи с этим для купирования вышеуказанных осложнений в 83,3% случаев интраоперационно было использовано ПФОС, в 16,7% случаев – диатермокоагуляция активно кровоточащих ретинальных сосудов с последующей тампонадой витреальной полости ГВС. Заключительная тампонада витреальной полости на фоне ГВС применялась 63,4% случаев и в 36,7% – случаев с использованием СМ.

По данным Mason J.O. с соавт. (2006), при наличии геморрагий в процессе проведения оперативного лечения в 85,4% случаев проводится кратковременная тампонада витреальной полости ПФОС и его последующая замена [133, 134]. Многостадийность оперативного лечения определяет поиск методов, снижающих интра- и послеоперационные осложнения.

При оперативном лечении в установленные сроки (10-14 дней) *во 2-й группе* при выделении и иссечении ФГТ превалировали незначительные геморрагические осложнения в виде мазков гемы в 55,8% случаев. Умеренные, не купирующиеся поднятием ирригационного давления, и выраженные (активное кровотечение с формированием сгустков крови) геморрагические осложнения наблюдались в 26,0 и 18,3% случаев соответственно. Для купирования выраженных геморрагических осложнений, локальной ТОС или при их сочетании в 22,1% случаев было использовано ПФОС, что было меньше практически в 4 раза, чем в 1-й группе, что наглядно продемонстрировало малоинвазивность вмешательства и эффективность предварительного ИВВ анти-VEGF препарата в указанные

сроки. Итоговая тампонада витреальной полости на фоне ГВС применялась в 47,1% случаев и в 52,8% случаев – с использованием СМ. В половине случаев ВЭ проводилась в сочетании с пилингом ВПМ.

Снижение интра- и послеоперационных осложнений в нашей работе демонстрирует действие ингибиторов ангиогенеза не только в центральной зоне сетчатки, но и на ее периферии.

При анализе морфофункциональных параметров в обеих группах выявлены различия. Так, в *1-й группе* после ВЭ, выполненной в течение 1-3 месяцев после анти-VEGF терапии, наблюдается повышение среднего показателя МКОЗ в 1,2 раза, ОПМП – в 1,1 раз (на 10%). Также отмечается снижение средней толщины МО в фовеа на 19% (в 1,25 раз), в парафовеа – на 23% (в 1,3 раза), зоны «СНВ – ВПМ» – на 42% (в 1,4 раза). Частота возникновения ДМО (без тракции) наблюдалась в 1,4 раза чаще при проведенном ВРВ в течение 1-3 месяцев после анти-VEGF терапии. После ВРВ, независимо от сроков проведения анти-VEGF терапии, не было выявлено формирование ЭРМ и рецидивов ОС.

Во *2-й группе* в раннем послеоперационном периоде после проведенной ВЭ, выполненной в сроки 10-14 дней на фоне предварительной анти-VEGF терапии, наблюдается повышение среднего показателя МКОЗ в 1,8 раз, ОПМП – в 1,2 раза (на 20%). По данным ОКТ, было зафиксировано снижение средней толщины МО в фовеа на 22% (в 1,3 раза), в парафовеа – на 31,7% (в 1,5 раза), зоны «СНВ – ВПМ» – на 38,0% (в 1,3 раза).

Полученные клинко-морфофункциональные результаты ВРВ, выполненных на 10-14-е сутки после предварительной анти-VEGF терапии, свидетельствуют о малоинвазивном, щадящем характере оперативного вмешательства и незначительном проценте сложных интраоперационных осложнений.

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз пациентов 2-й группы после комбинированных витреоретинальных вмешательств, выполненных с дифференцированным подходом в отношении пилинга внутренней пограничной мембраны (в зависимости от использованной тампонады витреальной полости)

Для решения поставленной задачи проводилась оценка морфологических и функциональных параметров 104 глаз 104 пациентов **2-й группы** в период от 2 недель до 3 месяцев после проведенного в сроки 10-14 дней ВРВ на фоне анти-VEGF терапии. В зависимости от техники ВЭ (с пилингом ВПМ или без) и выполненной тампонады витреальной полости (СМ или ГВС) все больные были разделены на 4 подгруппы.

В подгруппе 2.1 (без пилинга ВПМ на фоне силиконовой тампонады) через 3 месяца после ВЭ не наблюдалось достоверное улучшение функциональных параметров сетчатки, острота зрения составила $0,1 \pm 0,02$. По данным ОКТ, было установлено достоверное увеличение средней толщины МО в области фовеа на 35,6% ($p = 0,024$ в сравнении с данными до оперативного лечения), в зоне «СНВ – ВПМ» – на 45,3% ($p = 0,018$), что было обусловлено формированием ЭРМ с выраженным тракционным воздействием на МО, в связи с неудаленной ВПМ, на поверхность которой происходила миграция клеток сетчатки (клетки ретинального пигментного эпителия, глиальные клетки и т.д.) с преследующей их пролиферацией во всех случаях, что описывается в работах зарубежных исследователей (Chou J.C. et al., 2014). В свою очередь, искусственно сформированное ретросиликоновое пространство создавало препятствие для дальнейшей миграции ретинальных клеток в витреальную полость, в связи с этим их пролиферация происходила между задней границей пузыря СМ и ВПМ, с последующим формированием ЭРМ (Petrovski G. et al., 2013). В общей сложности у всех пациентов были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные наличием выраженного тракционного компонента со стороны ЭРМ.

В *подгруппе 2.2* (пилинг ВПМ на фоне силиконовой тампонады) через 3 месяца после оперативного лечения наблюдалось незначительное улучшение как функциональных, так и морфологических параметров сетчатки. Острота зрения повысилась до $0,15 \pm 0,02$. В отличие от данных, полученных в группе 2.1, толщина МО в области фовеа уменьшилась на 33,2% ($p = 0,041$ в сравнении с данными до оперативного лечения), в парафовеа – на 38,6% ($p = 0,014$).

Это свидетельствовало о низкой активности и/или отсутствии процесса миграции с последующей пролиферации ретинальных клеток на поверхность МО, в связи с отсутствием слоя ВПМ, несмотря на наличие ретросиликонового пространства. При этом на протяжении всего срока наблюдения, в данной подгруппе ни в одном случае не было установлено формирование ЭРМ. Однако на В-сканах ОКТ визуализировалась гиперрефлективная линия над МО, схожая с ЭРМ. В общей сложности в 21,4% случаев (6 глаз) были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные увеличением числа больных с ДМО.

В *подгруппе 2.3* (без пилинга ВПМ на фоне тампонады витреальной полости ГВС) через 3 месяца после оперативного лечения наблюдалось отсутствие изменения ОПМП, тем не менее, острота зрения повысилась до $0,2 \pm 0,03$. По данным ОКТ, было установлено снижение средней толщины МО в фовеа и парафовеа на 9,7 и 24,3% соответственно в сравнении с данными до оперативного лечения. Отсутствие достоверных изменений морфологических параметров обусловлено формированием ЭРМ, которая в 36,6% случаев оказывала тракционное воздействие. Формирование ЭРМ было обусловлено наличием ВПМ, как и в подгруппе 2.1. Однако в данной подгруппе была использована ГВС для тампонады витреальной полости, которая не создавала препятствий для миграции клеток сетчатки в витреальную полость как при наличии пузыря ГВС, так и после его полного рассасывания. В связи с этим сформировалось мнение о том, что ВПМ выполняет роль «платформы» для мигрирующих ретинальных клеток. Также

наблюдалось достоверное увеличение пациентов с ДМО (без тракции) до 32% случаев в течение 3 месяцев после ВЭ. В общей сложности в 68% случаев были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные наличием ЭРМ и ДМО.

В *подгруппе 2.4* (пилинг ВПМ на фоне тампонады витреальной полости ГВС) после ВЭ выявлено значительное повышение функциональных параметров: острота зрения повысилась до $0,3 \pm 0,03$, среднее значение ОПМП – на 48% ($p = 0,024$ в сравнении с данными до оперативного лечения). В данной подгруппе в связи с проведенным пилингом ВПМ и использованием ГВС для тампонады витреальной полости, которая не создавала препятствий для миграции ретинальных клеток в витреальную полость, формирование ЭРМ не наблюдалось ни в одном случае на протяжении всего послеоперационного периода. Это было обусловлено тем, что из-за отсутствия ВПМ и низкой плотности ГВС происходила беспрепятственная миграция ретинальных клеток в витреальную полость (если данный пролиферативный процесс был активен), где не было условий для их пролиферации. В 25% случаев были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные увеличением числа больных с ДМО. Тем не менее, по данным ОКТ, выявлено значительное снижение МО в области фовеа на 51,6%, парафовеа – 43,1% ($p = 0,014$, $p = 0,035$ соответственно в сравнении с данными до оперативного лечения).

В течение 3 месяцев после ВЭ без пилинга ВПМ (*подгруппы 2.1 и 2.3*) развивается отек МО с выраженным тракционным синдромом со стороны ЭРМ. При этом на фоне силиконовой тампонады (*подгруппа 2.1*) частота ее формирования составила 96,2% случаев, на фоне тампонады витреальной полости ГВС (*подгруппа 2.3*) – 36%. Формирование ЭРМ в данных подгруппах было обусловлено наличием неудаленной ВПМ в МО.

В *подгруппах 2.1 и 2.3* были зарегистрированы патологические изменения в МО в 99 и 68,0% случаев соответственно, обусловленные наличием ЭРМ или ДМО.

В *подгруппах 2.2* и *2.4* (с пилингом ВПМ) наблюдалось отсутствие развития отеков МО с тракционным компонентом со стороны ЭРМ. В течение 3 месяцев после ВЭ в *подгруппе 2.2*, несмотря на наличие ретросиликонового пространства, визуализировалась гиперрефлективная линия над МО, схожая с ЭРМ. В *подгруппе 2.4* на фоне газовой тампонады происходила беспрепятственная миграция ретинальных клеток в витреальную полость из-за отсутствия ВПМ и низкой плотности ГВС, где не было условий для их пролиферации.

Несмотря на отсутствие ЭРМ в *подгруппах 2.2* и *2.4* (с пилингом ВПМ), в общей сложности в 21,4 и 25% случаев были зарегистрированы патологические изменения в МО, обусловленные увеличением числа больных с ДМО.

Обоснование необходимости дополнительных витреоретинальных вмешательств у пациентов 2-й группы

Учитывая формирование ЭРМ, влияющей на функциональные параметры макулярной зоны, пациентам в *подгруппах 2.1* и *2.3* было проведено дополнительное оперативное лечение, в основе которого было удаление ЭРМ.

В *подгруппе 2.1*, несмотря на то, что замена тампонирующих витреальную полость средств была выполнена во всех случаях, только у 11 пациентов (40,7%) удалось провести пилинг ВПМ с одномоментным удалением СМ.

Острота зрения после оперативного лечения практически не изменилась и составила $0,12 \pm 0,05$. По данным ОКТ, наблюдалась тенденция к снижению средней толщины МО в области фовеа и парафовеа в сравнении с данными до удаления ЭРМ, при этом было выявлено снижение средней толщины зоны «СВН – ВПМ / ЭРМ» на 11,53 мкм в сравнении с данными через 3 месяца после ВЭ. Учитывая, что в 16 случаях не было проведено удаление ЭРМ, сохранялся отек МО с тракционным компонентом со стороны

ЭРМ. Также после дополнительного вмешательства в сочетании с пилингом ВПМ, несмотря на анатомическое прилегание сетчатки и отсутствие геморрагических осложнений, в 40,8% случаев (11 глаз) был диагностирован ДМО. На протяжении всего срока наблюдения рецидивов ОС не наблюдалось.

В *подгруппе 2.3* острота зрения, как и в *подгруппе 2.1*, достоверно не изменилась и составила $0,17 \pm 0,05$. Шести пациентам (6/9) через 3 месяца после ВЭ было проведено дополнительное ВРВ. В ходе операции наблюдались незначительные геморрагические проявления в области контакта ретинального пинцета с комплексом «ЭРМ + ВПМ». Во всех случаях ВРВ завершалось тампонадой витреальной полости стерильным воздухом с целью профилактики геморрагических осложнений и рецидивов ОС. По данным ОКТ, у данных пациентов ЭРМ оказывала минимальное тракционное воздействие на МО, при этом сохранялся правильный контур и фовеолярное углубление. При этом толщина МО в фовеа снизилась на 14,6%, в парафовеа на 12,1%.

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз и результатов хирургического лечения

Через 6 месяцев после хирургического лечения *в подгруппе 2.1* ($n = 27$) были выявлены низкие функциональные показатели, обусловленные наличием ЭРМ в 59,3% случаев (16 глаз) и ДМО – в 40,7% случаев (11 глаз), из-за выявленных противопоказаний для пилинга ВПМ ($p_{1-2,4} < 0,02$). Подобный результат был получен и *в подгруппе 2.3* ($n = 25$), где в 64% случаев (16 глаз) было отмечено формирование ЭРМ, после дополнительных хирургических мероприятий она наблюдалась в 40% случаев (10 глаз), также в 16% случаев (4 глаза) сохранялся ДМО ($p_{3-2,4} < 0,02$).

Следует отметить, что морфологические показатели в *подгруппе 2.3* были достоверно выше, чем *в подгруппе 2.2* в сроки через 3 месяца после ВЭ, что обусловлено наличием СМ и было нивелировано его удалением.

Наиболее результативным было изменение морфофункциональных параметров *в подгруппе 2.4*, обусловленное своевременным пилингом ВПМ, отсутствием ЭРМ, меньшими изменениями в МО и тампонадой витреальной полости ГВС ($p_{4-1,2,3} < 0,01$).

При проведении ВЭ с пилингом ВПМ на фоне газовой тампонады витреальной полости достигнуты наиболее высокие функциональные результаты. Это было обусловлено отсутствием ЭРМ во всех случаях на протяжении всего периода наблюдения, вследствие удаленной ВПМ, которая служила бы субстратом для пролиферации мигрировавших клеток сетчатки. При этом использование ГВС для тампонады витреальной полости обеспечивало беспрепятственную миграцию ретинальных клеток в витреальную полость, где не было условий для их пролиферации. В связи с этим наблюдалась тенденция к прогрессивному улучшению морфофункциональных результатов в период после ВЭ и до конца срока наблюдения.

Полученные данные позволяют сделать предположение о том, что на этапах развития ПДР за счет развития воспалительного процесса, реализующегося в процессы фиброобразования и склероза, возникают условия для возникновения и формирования ЭРМ, что определяет сложность и многофакторность патогенетических аспектов в развитии ПДР и ДМО.

Комплексный подход ведения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, включающий своевременное использование ингибиторов ангиогенеза, проведение в выявленные сроки (10-14 дней) хирургического лечения с дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ, адекватного выбора тампонады витреальной полости, обеспечивает стабилизацию морфологических параметров центрального отдела сетчатки, достижение максимальных функциональных результатов, упрощение проведения витреоретинального вмешательства и снижение осложнений в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальным сроком для проведения витрэктомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком являются 10-14-е сутки после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, что обусловлено максимальным регрессом неоваскуляризации и минимальным тракционным воздействием на сетчатку. Проведение витрэктомии в указанные сроки способствует снижению риска развития локальной тракционной отслойки сетчатки на 36,6% ($p = 0,041$ в сравнении с данными через 1-3 месяца после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза).

2. Применение комбинированного витреоретинального вмешательства у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией по предложенному способу позволяет достигнуть максимальной визуализации глазного дна, полностью удалить фиброглияльную ткань и в большинстве случаев завершить витрэктомию с применением краткосрочного заместителя стекловидного тела.

3. Проведение комбинированного витреоретинального вмешательства в оптимальные сроки способствует снижению риска развития интраоперационных геморрагических осложнений в 4,2 раза ($p = 0,019$), частоты применения перфторорганических соединений в 3,7 раза ($p = 0,024$ в сравнении с витрэктомией, выполненной через 1-3 месяца после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза), а также сокращает длительность и облегчает проведение витрэктомии.

4. В послеоперационном периоде у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией при тампонаде витреальной полости силиконовым маслом (без пилинга внутренней пограничной мембраны) риск формирования эпиретинальной мембраны повышается в 2,7 раза ($p = 0,036$) по сравнению с данными до лечения и в 1,8 раза ($p = 0,048$) по сравнению с

использованием газовоздушной смеси в качестве заместителя стекловидного тела.

5. Наличие эпиретинальных мембран и/или силиконовой тампонады витреальной полости после первичной витрэктомии являются абсолютным показанием для проведения дополнительных витреоретинальных вмешательств, обеспечивших их удаление в 40,7% случаев. Однако в 59,3% случаев, в связи с ретиношизисом внутренних слоев и выраженным отеком макулярной области более 600 мкм, были выявлены противопоказания к пилингу комплекса «эпиретинальная мембрана – внутренняя пограничная мембрана», проведение которого грозило ятрогенным формированием макулярного разрыва.

6. Сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз и результатов хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией показал, что оптимальной хирургической тактикой является выполнение предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза за 10-14 дней до витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне газовоздушной тампонады витреальной полости, обеспечивающее эффективную профилактику эпиретинального фиброзирования и прогрессивное улучшение морфофункциональных результатов до конца срока наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед проведением витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком необходимо предварительное интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза за 10-14 дней до запланированной витрэктомии.

2. При выполнении комбинированных витреоретинальных вмешательств у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, без признаков эпилетинальных мембран, независимо от планируемой тампонады витреальной полости, необходимо использование комбинированного подхода, включающего витрэктомия, пилинг внутренней пограничной мембраны, применение газовой тампонады.

3. В случае применения тампонады витреальной полости перфторорганическим соединением, пилинг внутренней пограничной мембраны необходимо выполнять после его полного удаления, перед заключительной тампонадой витреальной полости.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГД	Внутриглазное давление
ВМИ	Витреомакулярный интерфейс
ВПМ	Внутренняя пограничная мембрана
ВРВ	Витреоретинальное вмешательство
ВЭ	Витрэктомия
ГВС	Газовоздушная смесь
ДЗН	Диск зрительного нерва
ДМО	Диабетический макулярный отек
ЗГМ	Задняя гиалоидная мембрана
ИВВ	Интравитреальное введение
ЛКС	Лазеркоагуляция сетчатки
МКОЗ	Максимально корригируемая острота зрения
МО	Макулярная область
ОКТ	Оптическая когерентная томография
ОПМП	Оптическая плотность макулярного пигмента
ПДВР	Пролиферативная диабетическая витреоретинопатия
ПДР	Пролиферативная диабетическая ретинопатия
ПФОС	Перфторорганическое соединение
СД	Сахарный диабет
СМ	Силиконовое масло
СНВ	Слой нервных волокон
СТ	Стекловидное тело
ТОС	Тракционная отслойка сетчатки
ФГТ	Фиброглиальная ткань
ЭРМ	Эпиретинальная мембрана
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов/ Vascular endothelial growth factor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В. Лечение помутнений стекловидного тела с помощью 27G-вitrektomii // РМЖ. Клин. офтальмология. – 2011. – № 2. – С. 73-74.

2.Амханицкая Л.И. Изменение стекловидного тела при различных патологических состояниях глазного яблока // Рос. детская офтальмология. – 2014. – № 2. – С. 41-50.

3.Байбородов Я.В., Балашевич Л.И. Оптимизация техники vitrektomii при поздних стадиях пролиферативной диабетической ретинопатии // Сахарный диабет. – 2008. – № 3. – С. 16-19.

4.Байбородов Я.В., Балашевич Л.И., Гацу М.В., и др. Диабетическая офтальмопатия. – СПб: Человек, 2012. – 336 с.

5.Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая ретинопатия. Глазные проявления диабета. – С-Пб: СпбМАПО, 2004. – 123 с.

6.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. – М.: Апрель, 2013. – 195 с.

7.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. и др. Современные подходы к хирургическому лечению пролиферативной диабетической ретинопатии // Медицинский альманах. – 2015. – № 1 (36). – С. 86-89.

8.Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р. Комбинированный подход к оперативному лечению пациентов с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии // Саратовский научно-мед. журн. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 338–345.

9.Бойко Э.В., Суетов А.А., Мальцев Д.С. Отслойка задней гиалоидной мембраны: понятие, распространенность, классификации, клиника и возможные причины // Офтальмол. ведомости. – 2009. – Т. 2. – № 3. – С. 39-46.

10. Ботабекова Т.К., Байырханова А.О., Семёнова Ю.М. и др. Современные методы лечения пролиферативной витреоретинопатии (литературный обзор) // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 6. – С. 9-12.
11. Величко П.Б., Османов Э.М., Маньяков Р.Р. Эпидемиология и социальная значимость диабетической ретинопатии // Вестн. Тамбовского ун-та. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 622-626.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Государственный Регистр СД в РФ: статус на 2014 и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 5-23.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 13-41.
14. Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Б. О классификации изменений глазного дна при сахарном диабете // Вестн. офтальмологии. – 2004. – Т. 120. – № 4. – С. 11-14.
15. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение // РМЖ. Клин. офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 33-36.
16. Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия. – М., 2003. – 180 с.
17. Захаров В.Д., Шарипова Д.Н., Шацких А.В. Возможности лечения пролиферативной витреоретинопатии в свете современных аспектов ее этиологии и патогенеза // Офтальмохирургия. – 2006. – № 2. – С. 59-65.
18. Захаров В.Д., Ходжаев Н.С., Горшков И.М. и др. Современная хирургия рецидива отслойки сетчатки. Обзор литературы // Офтальмология. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 10-13.
19. Илюхин П.А. Применение антиангиогенных факторов в хирургическом лечении пролиферативной диабетической ретинопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 145 с.

20. Казайкин В.Н. Тампонада витреальной полости жидкими заместителями стекловидного тела в хирургии гигантских ретинальных разрывов: Дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2000. – 157 с.
21. Казайкин В.Н. Диабетическая ретинопатия: Клиника, диагностика и лечение: Методические рекомендации по специальности «Офтальмология». – М., ООО «НПЦ Мединформ», 2016. – С. 27-29.
22. Казеннов А.Н., Чупров А.Д., Ломухина Е.А. и др. Профилактика интраоперационных геморрагических осложнений в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии (предварительное сообщение) // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 176-178.
23. Кански Д.Д., Еричев В.П. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. – М.: Логосфера, 2006. – 733 с.
24. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
25. Кацнельсон Л.А. Клинические формы диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмологии. – 1992. – № 6. – С. 43-47.
26. Качалина Г.Ф., Дога А.В., Касмынина Т.А., и др. Эпиретинальный фиброз: патогенез, исходы, способы лечения // Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С. 108-110.
27. Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Микропериметрия – преимущества метода и возможности практического применения // Офтальмол. ведомости. – 2009. – Т. 2. – № 1. – С. 18-22.
28. Марачева Н.М. Проникающее ранение глазного яблока: структура, клиническая характеристика // Человек. Спорт. Медицина. – 2010. – Т. 182. – № 6. – С. 37-40.
29. Маслова О.В. Оценка эффективности лечебной помощи больным СД по данным скрининга микрососудистых осложнений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с.
30. Медведев И.Б., Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Е. Диабетическая ретинопатия и ее осложнения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 283 с.

31. Носов С.В. Тактика лечения поздних поствитректомических гемофтальмов у больных сахарным диабетом // Офтальмохирургия. – 2011. – № 3. – С. 53-56.
32. Самойлов А.Н., Хайбрахманов Т.Р., Фазлеева Г.А., и др. Идиопатический макулярный разрыв: история и современное состояние проблемы // Вестн. офтальмологии. – 2017. – Т. 133. – № 6. – С. 131-137.
33. Сарыгина О.И., Нероев В.В., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмологии. – 2009. – Т. 125. – № 2. – С. 58-60.
34. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С. Система глазной поверхности // Вестн. офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – № 1. – С. 96-103.
35. Сдобникова С.В. Роль удаления заднегиалоидной мембраны в трансконъюнктивной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1996. - 121 с.
36. Сдобникова С.В., Мазурина И.К., Столяренко Г.Е., и др. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии // РМЖ. Клин. офтальмология. – 2002. – № 3. – С. 99-104.
37. Сдобникова С.В., Мирзабекова К.А. Патогенетические особенности и методы лечения различных стадий диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмологии. – 2013. – Т. 129. – № 3. – С. 54-57.
38. Стебнев С.Д., Золотарев А.В. Трансконъюнктивальная бесшовная витректомия 25-gauge // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. – М., 2006. – С. 159-163.
39. Тахчиди Х.П. Избранные разделы микрохирургии глаза. Стекловидное тело. – М., 2002. – 72 с.
40. Тахчиди Х.П., Метаев С.А., Глинчук Н.Я. Комбинированная техника эндовитреальной хирургии глаза с использованием системы 25-го калибра // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. – М., 2006. – С. 177-183.

41. Тахчиди Х.П., Качалина Г.Ф., Касмынина Т.А. и др. Диагностическая ценность режима En Face ОКТ-ангиографии в оценке различных стадий эпиретинального фиброза // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 3. – С. 266-269.
42. Тищенко О.Е. Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы // Офтальмохирургия. – 2010. – № 4. – С. 34-39.
43. Торопыгин С.Г., Мошетова Л.К. Ретинотомия/ретинэктомия в процессе витрэктомии: показания, эволюция развития и современная техника // Офтальмохирургия. – 2009. – № 6. – С. 48-54.
44. Трахтенберг Ю.А., Миленская Т.М., Аметов А.С., и др. Изучение эффективности альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и непролиферативной диабетической ретинопатией // Сахарный диабет. – 2006. – № 3. – С. 37-41.
45. Фабрикантов О.Л., Шмыков А.В. Роль витреоретинального интерфейса в патогенезе отслойки сетчатки (обзор литературы) // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2013. – № 4 (153). – С. 280-283.
46. Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М. Витрэктомия в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке (обзор литературы) // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2015. – Т. 187. – № 12. – С. 257-259.
47. Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Каланов М.Р. Комбинированное хирургическое лечение пациентов с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии // Точка зрения. Восток–Запад. – 2016. – № 1. – С. 116-120.
48. Файзрахманов Р.Р., Бикбов М.М., Каланов М.Р. и др. Эффективность анти-VEGF-терапии перед витрэктомией у пациентов с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 310-314.

49. Федоров С.Н., Глинчук Я.И., Семенов А.Д. и др. Удаление стекловидного тела и лазерные вмешательства при осложненных формах диабетической ретинопатии // Офтальмол. журн. – 1998. – № 1. – С. 44-47.
50. Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Крянева О.Я. и др. Диабетическая ретинопатия // Современная оптометрия. – 2008. – № 4. – С. 36-42.
51. Шейн А., Малукевич Г., Семпинска-Шевчык Й. и др. Результаты лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией методом витректомии, проведенной после инъекции Ранимизумаба (Луцентиса) // Офтальмохирургия. – 2018. – № 1. – С. 37-47.
52. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Хадж О.М. Фармакологическое сопровождение витреоретинальных вмешательств у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией // Офтальмология. – 2011. – Т. 8. – № 3. – С. 29-35.
53. Шишкин М.М., Бабаева Д.Б., Шиковная Е.Ю. Пролиферативная диабетическая ретинопатия с витреопапиллярным тракционным компонентом: особенности клиники и результаты лечения // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 133-134.
54. Шкворченко Д.О., Левина Л.В. К вопросу о тактике хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной передней пролиферативной витреоретинопатией // Офтальмохирургия. - 2006. – № 1. - С. 29-32.
55. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Русановская А.В. и др. Современные аспекты диагностики и лечения витреомакулярного тракционного синдрома (обзор литературы) // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2013. – Т. 153. – № 4. – С. 303-306.
56. Шульпина Н. Б. Биомикроскопия глазного яблока. – М., 1966.
57. Abdelkader E., Lois N. Internal limiting membrane peeling in vitreoretinal surgery // Surv. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 53. – № 4. – P. 368-396.

58. Akiyama K., Fujinami K., Watanabe K. et al. Internal limiting membrane peeling to prevent post-vitreotomy epiretinal membrane development in retinal detachment // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 171. – P. 1-10.
59. Alge C.S., Suppmann S., Priglinger S.G. et al. Comparative proteome analysis of native differentiated and cultured dedifferentiated human RPE cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – № 8. – P. 3629-3641.
60. American Diabetes Association 11. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 // *Diabetes care.* – 2018. – Vol. 41. – № Suppl. 1. – P. 119-125.
61. Andreanos K., Rotsos T., Kymionis G. et al. Optical coherence tomography angiography of foveal neovascularization in diabetic retinopathy // *Case Reports in Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 93-97.
62. Aras C., Arici C., Akar S. et al. Peeling of internal limiting membrane during vitrectomy for complicated retinal detachment prevents epimacular membrane formation // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 247. – № 5. – P. 619-623.
63. Balakrishnan D., Jain B., Nayaka A., et al. Role of tamponade in vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy with vitreous hemorrhage // *Seminars in Ophthalmology.* – NY: Taylor & Francis, 2017. – Vol. 32. – № 4. – P. 488-491.
64. Banerjee P.J., Chandra A., Petrou P. et al. Silicone oil versus gas tamponade for giant retinal tear-associated fovea-sparing retinal detachment: a comparison of outcome // *Eye.* – 2017. – Vol. 31. – № 9. – P. 1302-1310.
65. Barbazetto I.A., Saroj N., Shapiro H. et al. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients treated in the MARINA and ANCHOR trials // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149. – № 6. – P. 939-946.
66. Berrocal M.H., Acaba L.A., Acaba A. Surgery for diabetic eye complications // *Cur. Diabetes Reports.* – 2016. – Vol. 16. – № 10. – P. 99-108.
67. Berrod J.P., Poirson A. Which epiretinal membranes should be operated? // *J. Francais d'Ophthalmologie.* – 2008. – Vol. 31. – № 2. – P. 192-199.

68. Bhat S., Mary S., Giri A.P. et al. Advanced glycation end products (AGEs) in diabetic complications // Mechanisms of vascular defects in diabetes mellitus. – NY: Springer, Cham. - 2017. – P. 423-449.
69. Bhende M., Agraharam S.G., Gopal L. et al. Ultrasound biomicroscopy of sclerotomy sites after pars plana vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107. - № 9. – P. 1729-1736.
70. Bikbov M.M., Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L. Morphometric evaluation of the macular zone with spongy diabetic macular edema on the background of antivasoproliferative therapy // Vestnik Oftal'mologii. – 2014. – Vol. 130. – № 1. – P. 37-41.
71. Broadgate S., Kiire C., Halford S. et al. Diabetic macular oedema: under-represented in the genetic analysis of diabetic retinopathy // Acta Ophthalmologica. – 2018. – Vol. 96. – P. 1-51.
72. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – № 10. – P. 2044-2052.
73. Cao D., Yang D., Huang Z. et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy // Acta Diabetologica. – 2018. – Vol. 55. – № 5. – P. 469-477.
74. Chatziralli I.P., Theodosiadis P.G., Steel D.H.W. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery: Why, when, and how? // Retina. – 2018. – Vol. 38. – № 5. – P. 870-882.
75. Cheng R., Ma J. Angiogenesis in diabetes and obesity // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 67-75.
76. Cheung N., Wong I. Y., Wong T. Y. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37. – № 4. – P. 900-905.

77. Chew E.Y., Klein M.L., Clemons T.E. et al. Genetic testing in persons with age-related macular degeneration and the use of the AREDS supplements: to test or not to test? // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – № 1. – P. 212-215.
78. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 // *Diabetes Res. and Clin. Practice*. – 2018. – Vol. 138. – P. 271-281.
79. Chong V., Mitchell P. Baseline predictors of 3-year responses to ranibizumab and laser photocoagulation therapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME) // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23. – № 3. – P. 453-454.
80. Chou J.C., Rollins S.D., Ye M. et al. Endothelin receptor-A antagonist attenuates retinal vascular and neuroretinal pathology in diabetic mice // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – № 4. – P. 2516-2525.
81. Clarke P., Gray A., Legood R. et al. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65) // *Diabetic Medicine*. – 2003. – Vol. 20. – № 6. – P. 442-450.
82. Comaratta M., Hariprasad S.M., Reddy R. The Evolution of Vitreoretinal Surgery Platforms // *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. – 2017. – Vol. 48. – № 7. – P. 532-538.
83. Crawford T.N., Alfaro I.I.I., Kerrison J.B. et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis // *Curr. Diabetes Rev.* – 2009. – Vol. 5. – № 1. – P. 8-13.
84. Cruz-Iñigo Y.J., Berrocal M. H. Twenty-seven-gauge vitrectomy for combined tractional and rhegmatogenous retinal detachment involving the macula associated with proliferative diabetic retinopathy // *Int. J. Retina and Vitreous*. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P. 38.
85. Davis M.D., Norton E.W.D., Myers F.L. The Airlie classification of diabetic retinopathy // *Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy*. – Virginia, 1968. – P. 7-37.

86. de Juan E., Hickingbotham D. Refinements in microinstrumentation for vitreous surgery // *Am. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 109. – № 2. – P. 218-220.
87. Delolme M.P., Dugas B., Nicot F. et al. Anatomical and functional macular changes after rhegmatogenous retinal detachment with macula off // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 153. – № 1. – P. 128-136.
88. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114. – № 10. – P. 1860-1867.
89. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117. – № 6. – P. 1087.
90. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No. 7: A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1981. – Vol. 21. – P. 210-226.
91. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial – Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3 // *Ophthalmology.* – 1988. – Vol. 95. – № 10. – P. 1307-1320.
92. Ding J., Wong T. Y. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema // *Current Diabetes Reports.* – 2012. – Vol. 12. – № 4. – P. 346-354.
93. Do D.V., Nguyen Q.D., Vitti R. et al. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment: Outcomes from the Phase 3 Program // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123. – № 4. – P. 850-857.
94. Domalpally A., Gangaputra S., Danis R.P. Anatomy and physiology of the vitreo-macular interface // *Diseases of the Vitreo-Macular Interface.* – Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. – P. 21-27.

95. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9 // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98. – № 5. – P. 766-785.
96. Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy // *Retina*. – 2005. – Vol. 25. – № 2. – P. 208-211.
97. Estacio R.O., Jeffers B.W., Gifford N. et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Clin. Diabetology*. – 2000. – Vol. 1. – № 1. – P. 83-96.
98. Falkner C.I., Binder S., Kruger A. Outcome after silicone oil removal // *Br. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85. – № 11. – P. 1324-1327.
99. Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nature medicine*. – 2003. – Vol. 9. – № 6. – P. 669-676.
100. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocrine reviews*. – 2004. – Vol. 25. – № 4. – P. 581-611.
101. Figueira J., Fletcher E., Massin P. et al. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study) // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125. – № 5. – P. 691-700.
102. Francis A.L., James W.A., Friedman E.A. et al. Long-term retention of vision following vitrectomy in diabetic patients // *Diabetes Care*. – 1981. – Vol. 4. – № 6. – P. 631-633.
103. Fu S., Dong S., Zhu M. et al. VEGF as a Trophic Factor for Müller Glia in Hypoxic Retinal Diseases // *Retinal Degenerative Diseases*. – Cham: Springer, 2018. – P. 473-478.
104. Fujii G.Y., de Juan Jr. E., Humayun M.S. et al. A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – № 10. – P. 1807-1812.
105. Gass J.D.M. Stereoscopic atlas of macular diseases: a fundusoscopic and angiographic presentation. – NY: CV Mosby, 1970.

106. Gass J.D.M. Macular diseases. – University of California, School of Optometry, 1977.
107. Ghigo E., Porta M. Diabetes secondary to endocrine and pancreatic disorders // Neuroendocrinology. – 2014. – Vol. 100. – № 4. – P. 265-348.
108. Hajji Z., Rouillot J.S., Roth P. et al. Should associated intraoperative and/or postoperative photocoagulation be systematic during or after vitrectomy for proliferative diabetic vitreoretinopathy? // J. Francais d'Ophtalmologie. – 2003. – Vol. 26. – № 1. – P. 47-53.
109. Halfter W., Sebag J., Cunningham E.T. II E. Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane // Vitreous. – New York: Springer, 2014. – P. 165-191.
110. Hamill E.B., Ali S.F., Weng C.Y. An Update in the Management of Proliferative Diabetic Retinopathy // Int. Ophthalmology Clinics. – 2016. – Vol. 56. – № 4. – P. 209-225.
111. Hartnett M.E., Lappas A., Darland D. et al. Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism // Exp. Eye Res. – 2003. – Vol. 77. – № 5. – P. 593-599.
112. Hershberger V.S., Augsburger J.J., Hutchins R.K. et al. Fibrovascular ingrowth at sclerotomy sites in vitrectomized diabetic eyes with recurrent vitreous hemorrhage: ultrasound biomicroscopy findings // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. – № 6. – P. 1215-1221.
113. Hilton G., Machemer R., Michels R. et al. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy // Ophthalmology. – 1983. – Vol. 90. – № 2. – P. 121-125.
114. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. – 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
115. Intorini U., Casalino G. Intravitreal aflibercept in diabetic macular edema: Long-term outcomes // Management of diabetic retinopathy. – NY: Karger Publishers, 2017. – Vol. 60. – P. 71-77.

116. Itakura H., Kishi S. Aging changes of vitreomacular interface // *Retina*. – 2011. – Vol. 31. – № 7. – P. 1400-1404.
117. Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial // *JAMA Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 134. – № 12. – P. 1429-1434.
118. Jeganathan V.S.E., Langford T., Sefo L.A.C. et al. Screening for diabetic eye disease among samoan adults: a pilot study // *Ophthalmology and Therapy*. – 2017. – P. 1-8.
119. Jousen A. Ocular angiogenesis: diseases, mechanisms, and therapeutics / Ed. by To Tombran-Tink, C. J. Barnstable // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 246. – № 6. – P. 935-935.
120. Katira R.C., Zamani M., Berinstein D.M. et al. Incidence and characteristics of macular pucker formation after primary retinal detachment repair by pars plana vitrectomy alone // *Retina*. – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 744-748.
121. Khuthaila M.K., Hsu J., Chiang A. et al. Postoperative vitreous hemorrhage after diabetic 23-gauge pars plana vitrectomy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155. – № 4. – P. 757-763.
122. Kimura T., Kiryu J., Nishiwaki H. Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema // *Retina* – 2005. – Vol. 25. – № 4. – P. 454–461.
123. Kirkman M.S., Mahmud H., Korytkowski M.T. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2018. – Vol. 47. – № 1. – P. 81-96.
124. Kiss C.G., Richter-Müksch S., Sacu S. et al. Anatomy and function of the macula after surgery for retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 144. – № 6. – P. 872-877.
125. Klaassen I., Van Noorden C.J.F., Schlingemann R.O. 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. – 2013. – Vol. 34. – P. 19-48.

126. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 1989. – Vol. 5. – № 7. – P. 559-570.

127. Konstantinidis L., Berguiga M., Beknazar E. et al. Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane // Retina. – 2009. – Vol. 29. – № 8. – P. 1119-1127.

128. Kroll P., Meyer-Rüsenberg H.W., Busse H. Recommendation for staging of proliferative diabetic retinopathy // Fortschritte der Ophthalmologie: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. – 1987. – Vol. 84. – № 4. – P. 360-363.

129. Kroll P., Rodrigues E.B., Hörle S., Meyer C.H. Classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy // Retina Today. – 2005. – Vol. 2. – № 1. – P. 1-12.

130. Liu G., Meng C., Pan M. et al. Isolation, purification, and cultivation of primary retinal microvascular pericytes: a novel model using rats // Microcirculation. – 2014. – Vol. 21. – № 6. – P. 478-489.

131. Machemer R., Buettner H., Norton E.W., Parel J. Vitrectomy: A pars plana approach // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. – 1971. – Vol. 75. – № 4. – P. 813-820.

132. Machemer R., Parel J.M., Buettner H. A new concept for vitreous surgery: 1. Instrumentation // Am. J. Ophthalmol. – 1972. – Vol. 73. – № 1. – P. 1-7.

133. Mason J.O., Nixon P.A., White M.F. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 142. – № 4. – P. 685-688.

134. Mason J.O., Colagross C. T., Vail R. Diabetic vitrectomy: risks, prognosis, future trends // *Curr. Opinion in Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 17. – № 3. – P. 281-285.
135. Massin P., Duguid G., Erginay A. et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol.135. № 2. – P.169-177.
136. Massin P., Bandello F., Garweg J.G. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study) // *Diabetes care.* – 2010. – Vol. 33. – № 11. – P. 2399-2405.
137. Matsunaga N., Ozeki H., Hirabayashi Y. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy // *Retina.* – 2005. – Vol. 25. – P. 311–316.
138. Michaelson I.C. 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.* – 1948. – Vol. 68. – P. 137-180.
139. Michalewska Z. et al. The role of ILM peeling in vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy complications // *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina.* – 2013. – Vol. 44. – № 3. – P. 238-242.
140. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118. – № 4. – P. 615-625.
141. Modarres M., Nazari H., Ghasemi Falavarjani K. et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 19. – № 5. – P. 848-852.
142. Mohamed Q., Gillies M.C., Wong T.Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review // *Jama.* – 2007. – Vol. 298. – № 8. – P. 902-916.
143. Nagpal M., Wartikar S., Nagpal K. Comparison of clinical outcomes and wound dynamics of sclerotomy ports of 20, 25, and 23 gauge vitrectomy // *Retina.* – 2009. – Vol. 29. – № 2. – P. 225-231.

144. Nam K.Y., Kim J.Y. Effect of internal limiting membrane peeling on the development of epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment // *Retina*. – 2015. – Vol. 35. – № 5. – P. 880-885.
145. Nathan D.M. 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.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2643-2653.
146. Nathan D.M., Bebu I., Hainsworth D. et al. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. DCCT/EDIC Research Group. // *New England J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – № 16. – P. 1507-1516.
147. Neubauer A.S., Ulbig M.W. Laser treatment in diabetic retinopathy // *Ophthalmologica*. – 2007. – Vol. 221. – № 2. – P. 95-102.
148. Nguyen Q.D., Shah S.M., Khwaja A.A. et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – № 11. – P. 2146-2151.
149. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – № 4. – P. 789-801.
150. Odrobina D.C., Michalewska Z., Michalewski J. et al. High-speed, high-resolution spectral optical coherence tomography in patients after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for proliferative vitreoretinopathy retinal detachment // *Retina*. – 2010. – Vol. 30. – № 6. – P. 881-886.
151. Olsen T.W. Anti-VEGF pharmacotherapy as an alternative to panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy // *Jama*. – 2015. – Vol. 314. – № 20. – P. 2135-2136.
152. Osaadon P., Fagan X.J., Lifshitz T. et al. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy // *Eye*. – 2014. – Vol. 28. – № 5. – P. 510-520.

153. Oshima Y., Wakabayashi T., Sato T. et al. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – № 1. – P. 93-102.
154. Piera-Velazquez S., Mendoza F.A., Jimenez S.A. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of human fibrotic diseases // *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5. – № 4. – P. 45-51.
155. Pinto C.C., Silva K.C., Biswas S.K. et al. Arterial hypertension exacerbates oxidative stress in early diabetic retinopathy // *Free Radical Res.* – 2007. – Vol. 41. – № 10. – P. 1151-1158.
156. Porta M., Kohner E. Screening for diabetic retinopathy in Europe // *Diabetic Med.* – 1991. – Vol. 8. – № 3. – P. 197-198.
157. Porta M., Maldari P., Mazzaglia F. New approaches to the treatment of diabetic retinopathy // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2011. – Vol. 13. – № 9. – P. 784-790.
158. Rajagopal J., Kamath A.G., Kamath G.G. et al. Foveal neovascularisation in diabetic retinopathy: case report and review of literature // *Int. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 30. – № 3. – P. 311-314.
159. Rajendram R., Fraser-Bell S., Kaines A. et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3 // *Arch. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – № 8. – P. 972-979.
160. Ramezani A., Ahmadi H., Rozegar A. et al. Predictors and outcomes of vitrectomy and silicone oil injection in advanced diabetic retinopathy // *Kor. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 31. – № 3. – P. 217-229.
161. Rangasamy S., McGuire P.G., Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 52.
162. Rask-Madsen C., King G.L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors // *Cell metabolism*. – 2013. – Vol. 17. – № 1. – P. 20-33.

163. Ripandelli G., Scarinci F., Piaggi P. et al. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response // *Retina*. – 2015. – Vol. 35. – № 3. – P. 498-507.

164. Rizzo S., Genovesi-Ebert F., Di Bartolo E. et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR) // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 246. – № 6. – P. 837-842.

165. Rong H., Xu Y., Zhang M. et al. The effect and safety of intravitreal ranibizumab combined with vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 10. – № 4. – P. 7163-7167.

166. Roth A.M., Foos R.Y. Surface wrinkling retinopathy in eyes enucleated at autopsy // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1971. – Vol. 75. – № 5. – P. 1047-1058.

167. Rübsam A., Parikh S., Fort P. E. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy // *Int. J. Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 942.

168. Sakaguchi H., Oshima Y., Tano Y. 27-gauge transconjunctival nonvitrectomizing vitreous surgery for epiretinal membrane removal // *Retina*. – 2007. – Vol. 27. – № 8. – P. 1131-1132.

169. Sakamoto M., Hashimoto R., Yoshida I. et al. Risk factors for requirement of filtration surgery after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy // *Clin. Ophthalmol. (Auckland, NZ)*. – 2018. – Vol. 12. – P. 733.

170. Sandali O., Basli E., Borderie V. et al. Recurrence of an idiopathic vasocentric epiretinal membrane: clinical and surgical particularities // *J. Francais d'Ophtalmologie*. – 2012. – Vol. 35. – № 1. – P 48.e1-48.e5.

171. Sandali O., El Sanharawi M., Basli E. et al. Epiretinal membrane recurrence: incidence, characteristics, evolution, and preventive and risk factors // *Retina*. – 2013. – Vol. 33. – № 10. – P. 2032-2038.

172. Sato T., Tsuboi K., Nakashima H. et al. Characteristics of cases with postoperative vitreous hemorrhage after 25-gauge vitrectomy for repair of

proliferative diabetic retinopathy // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255. – № 4. – P. 665-671.

173. Sawa H., Ikeda T., Matsumoto Y. et al. Neovascularization from scleral wound as cause of vitreous re-bleeding after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // Jpn. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 44. – № 2. – P. 154-160.

174. Scanlon P.H. Why do patients still require surgery for the late complications of Proliferative Diabetic Retinopathy? // Eye. – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P. 435-442.

175. Schocket L.S., Witkin A.J., Fujimoto J.G. et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in patients with decreased visual acuity after retinal detachment repair // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – № 4. – P. 666-672.

176. Schwartz R., Rozenberg A., Loewenstein A. et al. The relation of somatotypes and stress response to central serous chorioretinopathy // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255. – № 12. – P. 2307-2315.

177. Scott M.N., Weng C.Y. The evolution of pars plana vitrectomy to 27-G microincision vitrectomy surgery // Int. Ophthalmol. Clinics. – 2016. – Vol. 56. – № 4. – P. 97-111.

178. Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes research and clinical practice. – 2010. – Vol. 87. – № 1. – P. 4-14.

179. Silicone Study Group. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 2 // Arch. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 110. – № 6. – P. 780-792.

180. Simo R., Lecube A., Segura R. M. et al. Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 134. – № 3. – P. 376-382.

181. Simo R., Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – № 8. – P. 1556-1562.

182. Skalicky S.E. The Retina // Ocular and visual physiology. – Singapore: Springer, 2016. – P. 99-104, 105-142.
183. Sonmez K., Trese M.T., Williams G.A. et al. Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual outcomes // Retina. – 2008. – Vol. 28. – № 9. – P. 1207-1214.
184. Spaide R.F., Fisher Y.L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage // Retina. – 2006. – Vol. 26. – № 3. – P. 275-278.
185. Stephenson J., Fuller J.H., EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37. – № 3. – P. 278-285.
186. Stewart M.W. Vitreolysis: Targeting the Vitreoretinal Interface // Diabetic Retinopathy. – Singapore: Adis, 2017. – P. 187-204.
187. Sultan M.B., Zhou D., Loftus J. et al. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118. – № 6. – P. 1107-1118.
188. Swanson K.D., Charest A., Pollack I.F. et al. Growth Factor Signaling Pathways and Targeted Therapy // Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular Therapeutics, and Immunotherapy (Second Edition). – 2018. – P. 305-322.
189. Tarr J. M., Kaul K., Chopra M. et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy // ISRN ophthalmology. – 2013. – P. 1-13.
190. Tibbetts M.D., Duker J.S. Vitreomacular Traction and Epiretinal Membranes // Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases. – New Delhi: Springer, 2017. – P. 255-266.
191. Toda N., Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy // Progress in Retinal and Eye Research. – 2007. – Vol. 26. – № 3. – P. 205-238.

192. Waisbourd M., Goldstein M., Loewenstein A. Treatment of diabetic retinopathy with anti-VEGF drugs // *Acta Ophthalmologica*. – 2011. – Vol. 89. – № 3. – P. 203-207.
193. Wakabayashi T. et al. Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116. – № 3. – P. 519-528.
194. Wakabayashi Y. et al. Persistent overproduction of intraocular vascular endothelial growth factor as a cause of late vitreous hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // *Retina*. – 2017. – Vol. 37. – №.12. – P. 2317-2325.
195. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // *New England J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – № 4. – P. 323-334.
196. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123. – № 6. – P. 1351-1359.
197. West J.F., Gregor Z.J. Fibrovascular ingrowth and recurrent haemorrhage following diabetic vitrectomy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84. – № 8. – P. 822-825.
198. Wu L., Fernandez-Loaiza P., Sauma J. et al. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema // *World J. Diabetes*. – 2013. – Vol. 4. – № 6. – P. 290.
199. Yamamoto T., Hitani K., Tsukahara I. et al. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. №. 1. – P. 14-19.
200. Yang C.M., Yeh P.T., Yang C.H. Intravitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – № 4. – P. 710-715.

201. Yau G.L., Silva P.S., Arrigg, P.G. et al. Postoperative Complications of Pars Plana Vitrectomy for Diabetic Retinal Disease // *Seminars in ophthalmology*. – Taylor & Francis, 2018. – Vol. 33. – № 1. – P. 126-133.

202. Zaninetti M., Petropoulos I. K., Pournaras C. J. Proliferative diabetic retinopathy: vitreo-retinal complications are often related to insufficient retinal photocoagulation // *J. Francais d'Ophtalmologie*. – 2005. – Vol. 28. – № 4. – P. 381-384.

203. Zhao X., Xia S., Chen Y. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Br. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 12. – № 15. – P. 311-344.