

## Результати застосування афліберсепту для лікування гемофтальма після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

О. О. Путієнко<sup>1</sup>, д-р мед. наук; Д. М. Погорілий<sup>2</sup>, В. О. Путієнко<sup>2</sup>, канд. мед. наук

<sup>1</sup> ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»  
Одеса (Україна)

<sup>2</sup> Військово-медичний клінічний центр Південного регіону  
Одеса (Україна)

E-mail: alputienko@gmail.com

### Ключові слова:

проліферативна діабетична ретинопатія, гемофтальм після вітректомії, замісна газова тампонада, афліберсепт

**Актуальність.** Гемофтальми після вітректомії є основною причиною невдач вітреальної хірургії проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДРП) і зустрічаються в 21-80% випадків.

**Мета.** Оцінити ефективність застосування замісної газової тампонади (ЗГТ) з одночасним застосуванням афліберсепту в лікуванні гемофтальму після вітректомії у хворих на ПДРП.

**Матеріал і методи.** Проаналізовано результати лікування гемофтальму після вітректомії у 47 хворих (47 очей) ПДРП методом замісної газової тампонади (ЗГТ) із застосуванням 20% газово-повітряної суміші перфторпропану та введенням у порожнину ока 2,0 мг афліберсепту (айлії).

**Результати.** У терміни 2 місяці після операції на 43 очах (91,5%) вміст вітреальної порожнини було прозорим, гемофтальм зберігався в 4 випадках (8,6%) з них в 2 (4,3%) внаслідок рецидиву. Через 6 місяців прозорість вітреальної порожнини була досягнута в 46 випадках (97,9%), тільки в одному випадку (2,1%) за цей період розвинувся рецидив крововиливу.

Гострота зору в терміни два місяці на 24 очах (51,0%) була в межах 0,1 – 0,3, тільки в 6 випадках (12,8%) зорові функції були нижче 0,1, і на 17 очах (36,2%) перевищувала 0,35. У терміни 6 місяців гострота зору була на тому ж рівні, що і в терміни 2 місяці, з деяким збільшенням кількості очей гостротою зору вище 0,35.

**Висновок.** ЗГТ 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану з введенням у вітреальну порожнину афліберсепта є високоефективним методом лікування гемофтальму після вітректомії у хворих на ПДРП і може бути широко використана.

**Актуальність.** Проліферативна діабетична ретинопатія (ПДРП) є основною причиною сліпоти в розвинених країнах світу [4]. Незважаючи на значний прогрес у хірургічному лікуванні цієї патології, висока частота післяопераційних геморагічних ускладнень – до 80%, як і раніше, залишається однією із провідних проблем сучасної вітреоретинальної хірургії ПДРП [5, 6, 12, 13].

Гемофтальми після вітректомії у хворих на ПДРП зустрічаються, за даними різних авторів, від 21 до 80% випадків [6, 7, 9, 11, 14]. Кров у вітреальній порожнині, яка самостійно не розсмоктується протягом 2 місяців, чинить токсичний вплив на сітківку ока, може призводити до офтальмогіпертензії, прогресуванню катаракти, розвитку хронічного увітту та інших ускладнень. У 10-38% випадків виникають рецидиви крововиливів, що потребують виконання повторних оперативних втручань, а за даними Steel D.H et al. – від однієї третини до половини хворих, яким раніше вже виконувалось інтравітреальне втручання [12, 13, 15]. У пацієнтів з гемофтальмом після вітректомії значно віддаляється термін одужання, а гострота зору в післяопераційному періоді у 50% випадків нижче, ніж була до операції.

Для лікування гемофтальма після вітректомії в даний час виконують повторне інтравітреальне втручання без тампонади вітреальної порожнини або з тампонадою порожнини склоподібного тіла стерильним повітрям, 20% газово-повітряною сумішшю шестифтористої сірки або 10% газово-повітряною сумішшю перфторпропана [1, 2, 8, 15].

Найбільш простим методом лікування гемофтальму після вітректомії є метод замісної газової тампонади (ЗГТ), метою якого є видалення непрозорого вітреального вмісту з наступною тампонадою порожнини склоподібного тіла газово-повітряною сумішшю газів або стерильним повітрям. Останніми дослідженнями було показано, що застосування ЗГТ з 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропана є найбільш ефективним, що зумовлено більш тривалим тампонуєчим ефектом на поверхню сітківки за рахунок високого поверхневого натягу газового міхура [2, 3].

Однією з провідних причин рецидиву крововиливу у порожнину склоподібного тіла на тлі загальносоматичної декомпенсації є продовження проліферативно-

го процесу у вітреальній порожнині (рівень фактора росту ендотелію судин в порожнині скловидного тіла у хворих з рецидивуючими гемофтальмами в 84% випадків перевищує норму через 2 місяці після первинного інтравітреального втручання) [3]. Ці дані свідчать про необхідність застосування блокувальних фактора росту ендотелію судин при виконанні повторних оперативних втручань, що може істотно підвищити ефективність лікування.

Досліджень щодо застосування ЗГТ з одночасним використанням афліберсепта для лікування гемофтальму після вітректомії у хворих ПДРП раніше не проводилося, що і стало підставою для виконання даної роботи.

**Мета роботи:** оцінити ефективність застосування замісної газової тампонади з одночасним застосуванням афліберсепту в лікуванні гемофтальму після вітректомії у хворих на ПДРП.

#### Матеріал і методи

Під наглядом перебувало 47 хворих ПДРП (47 очей), у яких протягом 2 місяців після вітректомії трапився рецидив гемофтальму. Всім хворим виконували замісну газову тампонаду (ЗГТ) із застосуванням 20% газово-повітряної суміші перфторпропану з одночасним введенням у порожнину ока 2,0 мг афліберсепту (айлії). Всі пацієнти підписували інформовану згоду на проведення хірургічного втручання.

Методика ЗГТ полягала в наступному. У положенні хворого сидячи в 4 мм від лімба на 6 годинах з вітреальної порожнини аспірували від 4,0 до 4,5 мл гемогагічного вмісту з одночасним введенням в порожнину ока 20% газово-повітряної суміші перфторпропану, яку отримували, набираючи в шприц об'ємом 5 мл 1,0 мл чистого перфторпропану з подальшим додаванням стерильного повітря до 5 мл. В кінці процедури на 6 годинах в 4,0 мм від лімбу вводили 2,0 мг афліберсепта (айлії). Схема представлена на рисунку 1.

Показанням до первинного інтравітреального втручання на 22 очах (46,8%) був гемофтальм різного ступеня вираженості без епіретинальної тканини, на 23 очах (48,9%) гемофтальм різного ступеня вираженості з наявністю епіретинальних мембран і тракційним відшаруванням сітківки, що загрожувало або захоплювало макулу, на 2 очах (4,3%) тракційно-регіматогенне відшарування сітківки. Вихідний соматичний статус, вихідний клінічний стан очей, інтраопераційні ускладнення, особливості тампонади та перебігу післяопераційного періоду при первинній вітректомії представлено в таблиці 1.

Інтравітреальні втручання виконувалися за звичайною методикою калібром 25G, після виконання субтотальної вітректомії епіретинальні мембрани видалялись максимально, для розправлення сітківки в порожнину ока вводили стерильне повітря, викону-

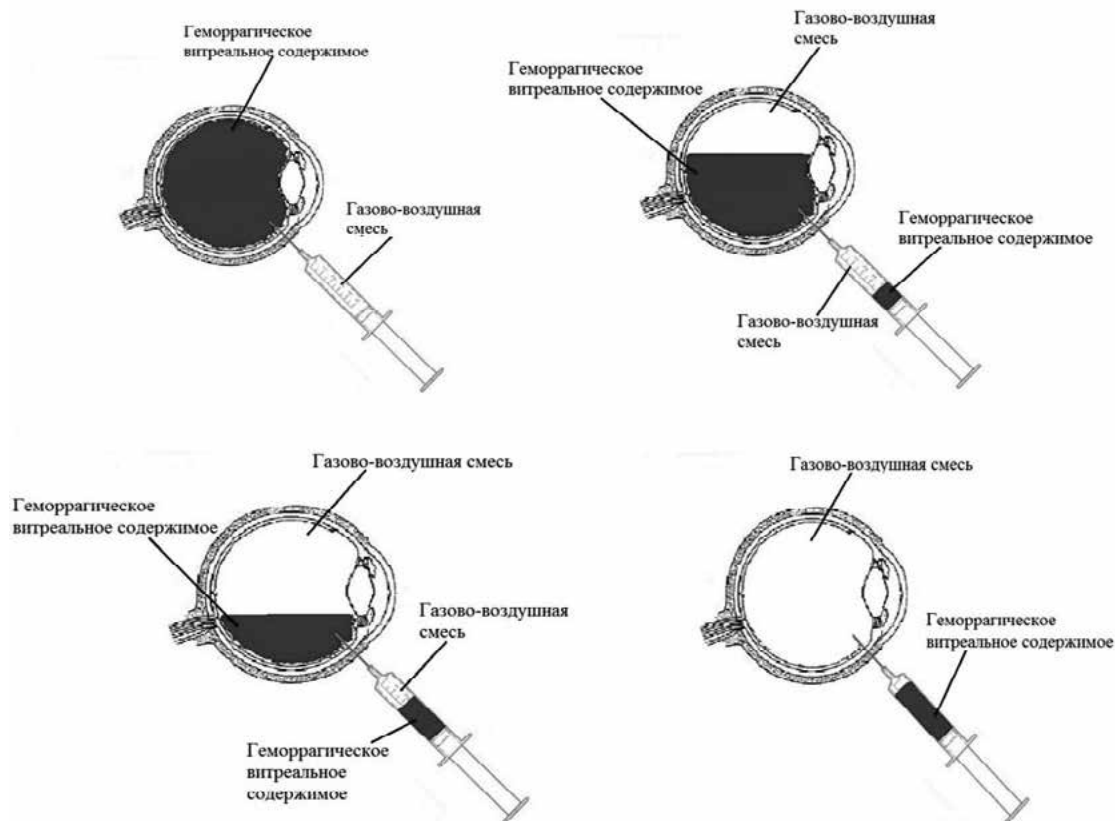


Рис. 1. Методика виконання замісної газової тампонади

**Таблиця 1.** Вихідний соматичний статус, вихідний клінічний стан очей та інтраопераційні ускладнення при первинній вітректомії

| Клінічна ознака                                                      | Кількість очей, n=47 (%) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Тривалість ЦД > 15 років                                             | 28 (59,5)                |
| Тривалість ЦД < 15 років                                             | 19 (40,5)                |
| Тривалість проліферативного процесу > 3 років                        | 34 (72,3)                |
| < 3 років                                                            | 13 (27,7)                |
| Ступінь компенсації діабету                                          |                          |
| Компенсований                                                        | 25 (53,2)                |
| Субкомпенсований                                                     | 22 (46,8)                |
| Наявність білка в сечі                                               | 9 (19,1)                 |
| Відсутність білка в сечі                                             | 38 (80,9)                |
| Наявність глюкози в сечі                                             | 14 (29,8)                |
| Відсутність глюкози в сечі                                           | 33 (70,2)                |
| Панретинальна л/коагуляція виконувалась                              | 38 (80,9)                |
| не виконувалась                                                      | 9 (19,1)                 |
| Анти VEGF препарат до операції вводився                              | 15 (31,9)                |
| не вводився                                                          | 32 (68,1)                |
| Тотальний гемофтальм до операції спостерігався                       | 30 (63,8)                |
| не спостерігався                                                     | 17 (36,2)                |
| Рецидиви гемофтальму на протязі 6 місяців до операції спостерігались | 29 (61,7)                |
| не спостерігались                                                    | 18 (38,3)                |
| Епіретинальні мембрани видалялись                                    | 26 (55,3)                |
| не видалялись                                                        | 21 (44,7)                |
| Інтраопераційна кровотеча розвинулась                                | 6 (12,8)                 |
| не розвинулась                                                       | 41 (87,2)                |
| Ятрогенні розриви були                                               | 3 (6,4)                  |
| не були                                                              | 44 (93,6)                |

вали панретинальну лазеркоагуляцію і ендоккоагуляцію розривів сітківки при їх наявності. Операція без тампонади вітреальної порожнини завершилася в 2 випадках (4,3%), в 6 випадках (12,8%) тампонадою стерильним повітрям, на 7 очях (16,7%) тампонадою 10% газово-повітряною сумішшю перфторпропану і на 32 очях (68,1%) тампонадою 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану.

Вихідна гострота зору до первинного інтравітреального втручання розподілялася від світловідчуття до 0,12 і в переважній більшості випадків – 34 ока (72,3%) була у межах 0,01-0,05. На термін виконання ЗГТ (через 2 місяці після первинного інтравітреального втручання) гострота зору у більшості випадків дорівнювала правильній проекції світла – 42 ока (89,4%).

Віддалений термін спостереження склав 2 і 6 місяців.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували непараметричний критерій  $\chi^2$ . Дослідження проводили з виконанням заходів щодо забезпечення безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності із принципами Гельнксінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних Законів України.

### Результати

Під час виконання ЗГТ ускладнень в жодному випадку не спостерігалось. У ранньому післяопераційному періоді у 4 пацієнтів (8,5%) розвинулась гіфема, яка розсмокталась на тлі консервативної терапії. Також у 2 хворих (4,3%) була відзначена ексудативна реакція, яка вимагала протизапальної терапії з метою розсмоктування фібрину.

У терміні спостереження 2 місяці дані представлені в таблиці 2: на 43 очях (91,5%) вітреальний вміст був прозорим, в інших випадках зберігався гемофтальм. За цей період на 2 очях (4,3%) спостерігався рецидив гемофтальму, з приводу чого повторно була виконана ЗГТ 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану із застосуванням афліберсепта.

Через 6 місяців (дані також представлені в таблиці 2), прозорість вітреального вмісту була досягнута в 46 випадках (97,9%), тільки в одному випадку (2,1%) за цей час спостерігався рецидив крововиливу, з приводу чого також була виконана ЗГТ із застосуванням афліберсепта. За цей період на 2 очях (4,3%) була відмічена неоваскуляризація райдужки із підвищенням внутрішньочного тиску, що вимагало гіпотензивної терапії із додатковим введенням афліберсепта.

Динаміка гостроти зору представлена в таблиці 3.

Як видно з представлених у таблиці даних, у більшості хворих – 24 ока (51,0%) гострота зору була у межах 0,1 – 0,3, тільки в 6 випадках (12,8%) (з них 4 з гемофтальмом, що зберігався) зорові функції були нижче 0,1, та на 17 очях (36,2%) функціональний результат переважав 0,35. У термін 6 місяців спостереження гострота зору зберігалась приблизно на тому ж рівні, що і у строк 2 місяці, дещо збільшилась кількість очей з гостротою зору вище 0,35 – з 17 до 19.

**Таблиця 2.** Результати лікування гемофтальму після вітректомії у хворих на ПДРП в строки 2 і 6 місяців

| Терміни спостереження   | Кількість очей (%)               |                              |
|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|
|                         | Прозорість вітреальної порожнини | Рецидив гемофтальма          |
| 2 місяці                | 43 (91,5%)                       | 2 (4,3%)                     |
| 6 місяців               | 46 (97,9%)                       | 1 (2,1%)                     |
| Значущість відмінностей | $\chi^2 = 0,34$ ; $p = 0,69$     | $\chi^2 = 0,18$ ; $p = 0,81$ |

**Таблиця 3.** Динаміка гостроти зору до та після лікування у терміні 2 і 6 місяців спостереження

Примітка: значущість відмінностей відображає порівняння гостроти зору у терміні 2 і 6 місяців спостереження.

| Гострота зору | Кількість очей (%) |          |           | Значущість відмінностей         |
|---------------|--------------------|----------|-----------|---------------------------------|
|               | До лікування       | 2 місяці | 6 місяців |                                 |
| Менше 0,1     | 47                 | 6        | 5         | $\chi^2 = 0,11$ ;<br>$p = 0,91$ |
| 0,1 – 0,3     | -                  | 24       | 23        |                                 |
| 0,35 – 0,6    | -                  | 12       | 14        |                                 |
| 0,7 – 1,0     | -                  | 5        | 5         |                                 |

### Обговорення

На теперішній час застосування анти-VEGF препаратів перед оперативним втручанням з приводу ПДРП є важливим етапом, який дозволяє значно зменшити частоту інтраопераційних геморагічних ускладнень під час та відразу після операції. При цьому розвиток гемофтальмів після вітректомії у даної категорії хворих не є меншим у порівнянні з хворими, яким анти-VEGF препарати перед оперативним втручанням не вводились [6, 7, 11, 14, 15]. Ці дані також підтверджують той факт, що рецидиви крововиливу після вітректомії розвиваються внаслідок прогресування проліферативного процесу, незважаючи на виконане інтравітреальне втручання, що створює умови для максимальної стабілізації проліферативного процесу. Таким чином, введення анти-VEGF препаратів для лікування гемофтальму після вітректомії є обґрунтованим.

В лікуванні гемофтальму після вітректомії використовують різні підходи, в тому числі і заміну рідини на газ в амбулаторних умовах, яка близька до методики, що застосовувалась у цьому дослідженні [1, 5, 9, 11].

Методика амбулаторної заміни рідини газом заміни, що була запропонована Behrens A.W. і співавторами, виконується через 2 порти у верхньому та нижньому секторах. Через верхній порт вводиться стерильна повітряна суміш, через нижній видаляється рідина із вітреальної порожнини. При цьому автори не вводять анти-VEGF препарат. Результати, що були отримані, свідчать про достатньо високу ефективність методики, при цьому частота рецидивів крововиливу у віддаленому терміні спостереження, що вимагала повторної процедури склала 19% (3 випадки із 16 очей, що оперували), що є значно вище ніж у поданому дослідженні. Слід підкреслити, що в цьому дослідженні також була висока частота післяопераційних ускладнень, а саме, стійка гіпотонія – 1 око (6,7%), підвищення внутрішньочного тиску – 1 око (6,7%) рецидиви тракційного відшарування сітківки – 3 ока (20,1%), що значно вище, ніж у нашому дослідженні [5].

Основну проблему в даний час становить досить висока частота рецидивів гемофтальма в більш віддаленому терміні після вітректомії (понад 4 місяці [10, 14, 15]). У поданому дослідженні ми не виявили високої частоти рецидивів у термін від 2 до 6 місяців спостереження, навпаки частота рецидивів була меншою ніж у строк до 2 місяців після вітректомії. Можливо це пов'язано з ефектом застосування афліберсепта, що

дозволило стабілізувати прогресування проліферативного процесу і уникнути високої частоти крововиливів.

На теперішній час розглядається питання простого введення анти-VEGF препаратів у вітреальну порожнину для лікування гемофтальмів після вітректомії, в літературі є поодинокі дослідження з цього питання на невеликій кількості спостережень. Так, автори порівняли застосування інтравітреально ранібізумабу у 18 хворих на ПДРП з рецидивом крововиливу після вітректомії із виконанням повторного інтравітреального втручання у 19 хворих на ПДРП. Було показано відсутність статистично значущої різниці у частоті рецидивів та досягнутої гостроти зору протягом року спостереження [7].

У наших попередніх дослідженнях було показано, що застосування ранібізумабу у поєднанні із ЗГТ 20% сумішшю перфторпропану призводить до статистично меншої частоти рецидивів протягом 6 місяців спостереження у порівнянні із виконанням тільки ЗГТ 20% сумішшю перфторпропану [2].

На наш погляд, питання монотерапії гемофтальма після вітректомії анти VEGF препаратами потребує подальшого вивчення на більшій кількості спостережень.

Таким чином, отримані в роботі дані переконливо показали, що замісна газова тампонада 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану з додатковим введенням у вітреальну порожнину афліберсепту є найбільш ефективним методом лікування гемофтальму після вітректомії у хворих на ПДРП, що дозволяє в 97,9% випадків домогтися стабільного результату лікування з мінімальною частотою рецидиву гемофтальма – 2,1% випадків в терміні 6 місяців спостереження.

### Література

1. Носов С.В. Тактика лечения поздних поствитрекомических гемофтальмов у больных сахарным диабетом / С.В. Носов // Офтальмохирургия. – 2011. – № 3. – С.53-56.
2. Путиенко А.А. Результаты лечения гемофтальма после витректомии у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / А.А. Путиенко, Элхадж Али, Д.Н. Погорелый // Офтальмол. журнал. – 2015. – № 2. – С. 22-26.
3. Путиенко А. А. Цитокиновый профиль крови и витреальной жидкости у больных пролиферативной диабетической ретинопатией с гемофтальмом после витректомии/ А. А. Путиенко, Д. Н. Погорелый// Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т 94. – №1. – С. 26-30
4. Abbate M. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives. / M. Abbate, P.

- Cravedi, I. Iliev // Curr Diabetes Rev. – 2011. – V.7. – №3. – P. 190-200.
5. Behrens A.W., Uwaydat S.H., Hardin J.S., Sallam A.B., Office-based Air-Fluid Exchange for Diabetic Post-Operative Vitreous Cavity Hemorrhage // Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. – 2019. – V.8. – № 2. – P.104–109.
  6. Berk Ergun S, Toklu Y, Cakmak HB, Raza S, Simsek S. The effect of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage on recurrent hemorrhage. // Semin Ophthalmol. – 2015. – V. 30. – № 3. – P.177–180.
  7. Chatziralli I, Dimitriou E, Theodossiadis G, Bourouki E, Bagli E, Kitsos G, Theodossiadis P. Intravitreal ranibizumab versus vitrectomy for recurrent vitreous haemorrhage after pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: a prospective study / Ophthalmol. – 2019. – Dec 2. – doi: 10.1007/s10792-019-01244-z. [Epub ahead of print]
  8. Koutsandrea C.N. Hemostatic effects of SF6 after diabetic vitrectomy for vitreous hemorrhage / C.N. Koutsandrea, M.N. Apostolopoulos, D.Z. Chatzoulis et al. // Acta Ophthalmol Scand. – 2001. – V.79. – №1. – P. 34–38.
  9. Khuthaila MK, Hsu J, Chiang A, DeCroos FC, Milder EA, Setlur V, et al. Postoperative vitreous hemorrhage after diabetic 23-gauge pars plana vitrectomy // Am J Ophthalmol. – 2013. – Vol.155. – P. 757–763.
  10. Mahalingam P, Topiwala TT, Ganesan G. Vitreous rebleed following sutureless vitrectomy: incidence and risk factors // Indian J Ophthalmol. – 2018. – Vol.66. – P. 558–561.
  11. Sato T. Early vitreous hemorrhage after vitrectomy with preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy / T. Sato, S. Morita, H. Bando // Middle East Afr J Ophthalmol. – 2013. – V. 20. – №1. – P. 51-55.
  12. Steel D. H. Entry site treatment to prevent late recurrent postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. / D. H. Steel., A. Connor, M. S. Habib // Br. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol.94. – P.1219-1225.
  13. Shi L, Yi-Fei H. Postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy // J Res Med Sci. 2012. – № 17. – P. 865–871.
  14. Tsubota K., Usui Y., Wakabayashi Y., Suzuki J., Ueda S., Goto H. /Effectiveness of prophylactic intravitreal bevacizumab injection to proliferative diabetic retinopathy patients with elevated preoperative intraocular VEGF in preventing complications after vitrectomy // Clin Ophthalmol. – 2019. – Vol.13. – P.1063–1070.
  15. Yang C.M., Yeh P.T., Yang C.H., Chen M.S. Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. // Am J Ophthalmol. – 2008. – V.146. – № 2. – P.211–217.

*Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

*Поступила 08.01.2021*

## Результаты применения афлиберсепта для лечения гемофтальма после витрэктомии у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией

Путиенко А.А., Погорелый Д.Н., Путиенко В.А.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины»; Одесса (Украина)  
Военно-медицинский клинический центр Южного региона; Одесса (Украина)

**Актуальность.** Гемофтальмы после витрэктомии являются основной причиной неудач витреальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДРП) и встречаются в 21-80% случаев.

**Цель.** Оценить эффективность применения заместительной газовой тампонады (ЗГТ) с одновременным применением афлиберсепта в лечении гемофтальма после витрэктомии у больных ПДРП.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения гемофтальма после витрэктомии у 47 больных (47 глаз) ПДРП методом заместительной газовой тампонады (ЗГТ) с применением 20% газовой-воздушной смеси перфторпропана и введением в полость глаза 2,0 мг афлиберсепта (айли).

**Результаты.** Спустя 2 месяца после операции на 43 глазах (91,5%) содержимое витреальной полости было прозрачным, гемофтальм сохранялся в 4 случаях

(8,6%) из них в 2 (4,3%) вследствие рецидива. Через 6 месяцев прозрачность витреальной полости была достигнута в 46 случаях (97,9%), только в одном случае (2,1%) за этот период развился рецидив кровоизлияния.

Острота зрения в сроки 2 месяца на 24 глазах (51,0%) была в пределах 0,1 – 0,3, только в 6 случаях (12,8%) зрительные функции были ниже 0,1 и на 17 глазах (36,2%) превышала 0,35. В сроки 6 месяцев острота зрения была на том же уровне, что и в сроки 2 месяца, при некотором увеличении количества глаз с остротой зрения выше 0,35.

**Вывод.** ЗГТ 20% газовой-воздушной смесью перфторпропана с введением в витреальную полость афлиберсепта является высокоэффективным методом лечения гемофтальма после витрэктомии у больных ПДРП и может быть широко использована.

**Ключевые слова:** пролиферативная диабетическая ретинопатия, гемофтальм после витрэктомии, заместительная газовая тампонада, афлиберсепт