

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-091.8

Морфологічні та офтальмоскопічні особливості епіретинальних мембран після інтравітреального введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Віра С. Пономарчук, лікар-офтальмолог; В. В. Віт, д-р мед. наук, проф.; М. М. Уманець, д-р мед. наук

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

E-mail: v.zavodnaya@gmail.com

Актуальність. Незважаючи на існуючі методи лікування проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДРП), в 30% випадків захворювання прогресує, що є показанням для проведення вітректомії (ВЕ).

Метою нашого дослідження було вивчити офтальмоскопічні та морфологічні особливості епіретинальних мембран (ЕРМ) в залежності від введення різних доз афліберсепта у хворих на ПДРП.

Матеріал та методи. Під нашим наглядом знаходилось 75 хворих (75 очей) з ПДРП та наявністю фіброваскулярної ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом. Пацієнтів було розподілено на три групи. 1 група контролю (31 око), цим пацієнтам проводилась тільки ВЕ, 2 група (17 очей) перед ВЕ пацієнтам проводилась інтравітреальна ін'єкція 1,0 мг афліберсепта, 3 група (27 очей) до ВЕ проводилась інтравітреальна ін'єкція 2,0 мг афліберсепта. Для вивчення мікроскопічних особливостей фіброваскулярних ЕРМ їх фрагменти були взяті на гістологічне дослідження.

Результати. За результатами нашого дослідження використання афліберсепту перед ВЕ у хворих на ПДРП призводить до фібротизації ЕРМ. Ступінь фібротизації фіброваскулярної мембрани та облітерація новоутворених судин залежать від дози афліберсепту. Повна облітерація новоутворених судин ЕРМ спостерігалась вже на 3 добу при інтравітреальному введенні 2 мг афліберсепту, тоді як при застосуванні 1,0 мг препарату – на 5 добу. Передопераційне інтравітреальне введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на ПДРП знижує вірогідність розвитку ускладнень, пов'язаних з ущільненням ЕРМ, посиленням тракційного компоненту та утворенням розриву сітківки.

Ключові слова:

фактор росту ендотелію судин,
епіретинальні мембрани,
проліферативна діабетична
ретинопатія

Актуальність. Незважаючи на існуючі методи лікування проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДРП), в 30% випадків захворювання прогресує, розвиваються вітреальні крововиливи, формуються епіретинальні мембрани (ЕРМ), тракційне відшарування сітківки, що є показанням для проведення вітректомії (ВЕ). Ефективність ВЕ становить 73-89% і залежить від своєчасного виявлення патологічних змін на очному дні, що вимагають оперативного втручання, компенсації загального стану хворого [1]. Інтра- та післяопераційні внутрішньо очні крововиливи є найчастішим ускладненням ВЕ при ПДРП і частота їх розвитку складає до 75% [2]. Масивна неоваскуляризація сітківки є основним фактором, що ускладнює роботу хірурга та веде до розвитку геморагічних ускладнень, які потребують повторних хірургічних втручань. Джерелом кровотечі, як правило, є новоутворені судини у складі фіброваскулярної епіретинальної тканини, які

пошкоджуються при її видаленні. Масивні вітреальні крововиливи при тривалому розсмоктуванні у післяопераційному періоді спричиняють токсичну дію на фоторецепторний шар сітківки та значно знижують функціональні результати хірургічного лікування [3]. Розвиток сучасної техніки і обладнання, включаючи ендодіатермію і ендолазеркоагуляцію дозволяють знизити частоту цих ускладнень, але повністю їх не виключають [4].

Все вищевикладене визначає необхідність проведення цілеспрямованих заходів у передопераційному періоді для попередження розвитку інтра- та післяопераційних геморагічних ускладнень.

На сучасному етапі найбільш перспективним методом є передопераційне використання препаратів ін-

гібіторів фактору росту ендотелію судин (ФРЕС). Накопичений досвід їх використання при вологій формі вікової дегенерації макули, хоріоїдальної неоваскуляризації різного генезу, діабетичному макулярному набряку, тромбозах центральної вени сітківки [5]. Окрім того, існує досвід використання інгібіторів ФРЕС в комбінації з ВЕ для лікування хворих на ПДРП [5, 6, 7]. Зокрема, встановлено, що інтравітреальне введення бевацизумабу призводить до повної облітерації новоутворених судин на протязі 3-7 діб після інтравітреального введення, що дозволяє провести більш швидко та ефективно ВЕ. Однак у деяких випадках внаслідок ущільнення ЕРМ відбувалося посилення тракційного компоненту, що спричиняло прогресування тракційного відшарування сітківки та навіть утворення розривів сітківки [7]. Іншими авторами була встановлена доцільність інтравітреального введення ранібізумабу перед вітректомією у хворих на ПДРП, але облітерація новоутворених кровоносних судин в ЕРМ після введення препарату відбувалась через 7-10 днів [8]. Афліберсепт в дозі 2,0 мг (стандартна доза) також застосовується для профілактики геморагічних ускладнень під час вітректомії у хворих на ПДРП [9], але передопераційне інтравітреальне введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на ПДРП раніше не вивчалось.

У зв'язку з цим, **метою** нашого дослідження було вивчити офтальмоскопічні та морфологічні особливості епіретинальних мембран в залежності від введення різних доз афліберсепта у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію.

Матеріал та методи

До початку лікування всі пацієнти підписували інформовану згоду на проведення хірургічного втручання та їм було роз'яснено можливі наслідки та ускладнення. Проведення дослідження було попередньо схвалено локальним комітетом з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМНУ» (протокол № 1, від 15.10.2018 р.). Дослідження проводили у відповідності із принципами Гельсінської декларації прав людини та відповідних законів України.

В наше відкрите проспективне інтервенційне дослідження увійшло 75 хворих (75 очей), віком від 18 до 58 років, з неоваскулярно-гліальною формою ПДРП з наявністю фіброваскулярної епіретинальної мембрани з вираженим проліферативним компонентом [10]. У 26 випадках ПДРП ускладнювалась наявністю тракційного відшарування сітківки (ТВС), яке загрожувало макулі (26 очей), у 23 випадках ТВС із залученням макулярної ділянки, та у 6 випадках тракційно-регіма-тогенним відшаруванням сітківки (ТРВС). На 20 очах відшарування сітківки не спостерігалось. Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну комп'ютерну периметрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію. Критерієм виключення із дослідження були ВЕ в анамнезі,

введення інгібіторів ФРЕС в анамнезі, наявність увеїту або внутрішньочного запалення, наявність рубцевої райдужки або підвищення внутрішньочного тиску, тотальний гемофтальм, наявність оклюзії центральної вени сітківки або її гілок, оклюзії центральної артерії сітківки, а також епіретинальні мембрани з помірним проліферативним компонентом.

При надходженні гострота зору коливалася від 0,01 до 0,25, внутрішньочний тиск (ВОТ) від 18,0 до 23,0 мм. рт. ст. На 41 оці при надходженні спостерігалась початкова ускладнена катаракта, 34 ока були артіфак-тичними. Пацієнтів було розподілено на три групи. 1 група контролю (31 око), цим пацієнтам проводилась тільки ВЕ; 2 група (17 очей) перед ВЕ пацієнтам проводилась інтравітреальна ін'єкція 1,0 мг афліберсепту (8 очей за 3 доби до ВЕ, 9 очей за 5 діб до ВЕ), 3 група (27 очей) до ВЕ проводилась інтравітреальна ін'єкція 2,0 мг афліберсепту (13 очей за 3 доби до ВЕ, 14 очей за 5 діб до ВЕ). Інтравітреальну ін'єкцію проводили за стандартною методикою через плоску частину циліарного тіла голкою 29g. У всіх пацієнтів було зроблено кольорове фото очного дна перед інтравітреальною ін'єкцією афліберсепту та перед вітректомією. Посилення тракційного компоненту, яке характеризувалось ущільненням ЕРМ та прогресуванням ТОС після інтравітреальної ін'єкції афліберсепту, визначалось за даними офтальмоскопії та кольорового фото на 3 або 5 добу відповідно. Стандартна трьохпортова 25G ВЕ виконувалась всім хворим на 3-5 добу після інтравітреальної ін'єкції афліберсепту на хірургічному комбайні Constellation фірми Alcon під контролем операційного мікроскопу Topcon OMS 800OFFISS. ВЕ центральних та периферичних відділів склоподібного тіла з відшаруванням та висіченням задньої гіалоїдної мембрани на 3600 проводилась під контролем ширококутної системи BIOM. Епіретинальні мембрани видалялися у повному обсязі. Для вивчення мікроскопічних особливостей фіброваскулярних ЕРМ їх фрагменти розміром до 1 x 1 мм були взяті на гістологічне дослідження (15 зразків – 3 у групі контролю, та по 6 в групах з введенням афліберсепту). Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином з подальшим дослідженням за допомогою світлового мікроскопа Carl-Zeiss-JenaJenamed 2.

Результати

Офтальмоскопічно у всіх хворих контрольної групи виявлялись фіброваскулярні ЕРМ з вираженим проліферативним компонентом, які характеризувались наявністю новоутворених судин різного калібру, переважно дрібних з активною неоваскуляризацією по краю мембрани.

Мікроскопічне дослідження епіретинальних мембран у хворих контрольної групи виявило наявність великої кількості диференційованих кровоносних судин, занурених у зрілу волокнисту тканину. Кровоносні судини – різного калібру та розташовані нерівномірно. В одному з спостережень судинний пучок був оточений колагеновою тканиною та ділянками скопичення глі-

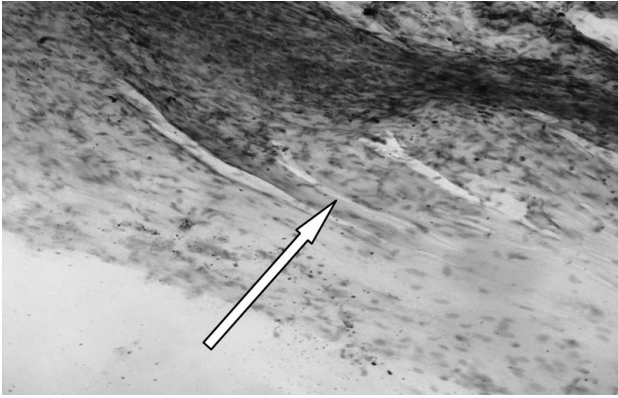


Рис. 1 а. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта Б. з групи контролю. Новоутворені судини (стрілка). Гематоксилин-еозин. X 120.

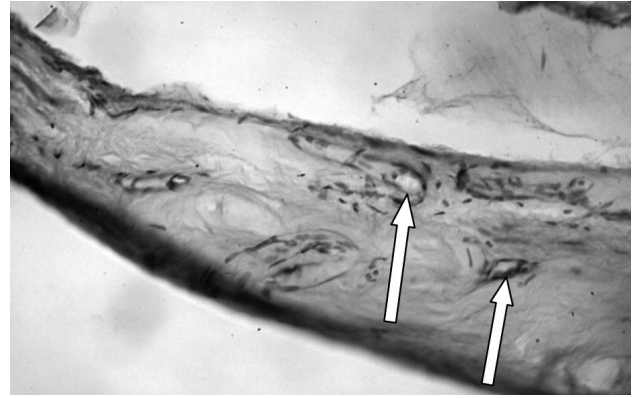


Рис. 1 б. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта М. з групи контролю. Диференційовані кровоносні новоутворені судини (стрілки) занурені у зрілу волокнисту тканину, пучок оточений колагеновою тканиною та ділянками скопичення глікозаміногліканів. Гематоксилін-еозин. X 240

козаміногліканів. Клітинні елементи в цій волокнистій тканині практично відсутні. Таким чином, подібну тканину можна віднести до зрілої набрякової фіброваскулярної тканини (рис. 1а, 1б).

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

До морфологічних особливостей будови епіретинальних мембран після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту відноситься нерівномірність їх структури у різних ділянках. У першу чергу необхід-

но зазначити меншу кількість кровоносних судин, ніж у випадках без застосування афліберсепту. При цьому в основному вони капілярного типу і не повністю диференційовані. Ділянки формування судин чергуються з ділянками пучків орієнтованих у різному напрямку колагенових волокон. Другою суттєвою особливістю є наявність великої кількості клітинних елементів, до яких відносяться фібробласти та астроцити, що відрізняються морфологічно. Обидва типи клітин мають веретеноподібну форму з паличкоподібними ядрами. Відрізняються вони лише розміром. Фібробласти більшого розміру та вони розміщуються уздовж стінок капілярних судин (рис. 2 а). Також в одному із зразків наявна незначна інфільтрація мембрани лімфоцитами, що вказує на наявність запального компоненту (рис. 2 б). На 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту на деяких гістологічних зрізах видалених ЕРМ відмічались не облітеровані новоутворені судини (рис.2 в). На 5 добу після введення 1,0 мг аф-

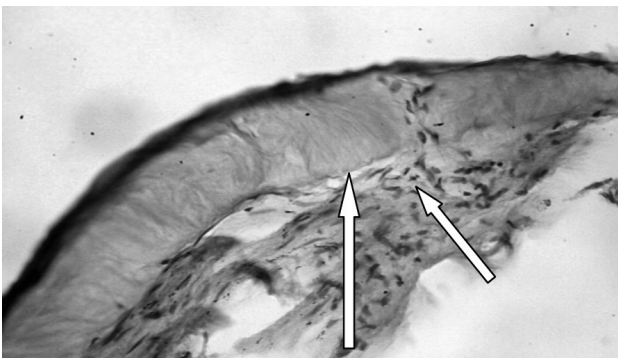


Рис. 2 а. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта Н. на 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Фібробласти та астроцити (стрілки) уздовж стінок капілярних новоутворених судин. Гематоксилін-еозин. X 320.

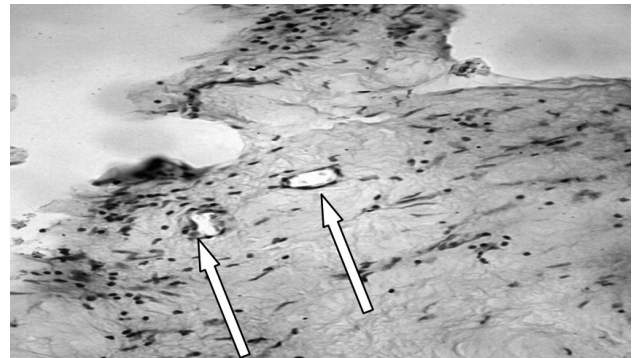


Рис. 2 б. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта М. на 3 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Поодинокі кровоносні судини, розташовані у пухкій волокнистій тканині. Фібробласти та астроцити, незначна інфільтрація мембрани лімфоцитами (стрілки). Гематоксилін-еозин. X 240.

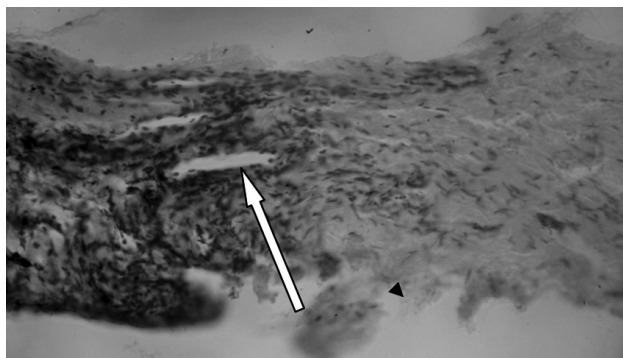


Рис. 2 в. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта С. на 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту. Поодинокі новоутворені судини (стрілка). Гематоксилін-еозин. X 240.

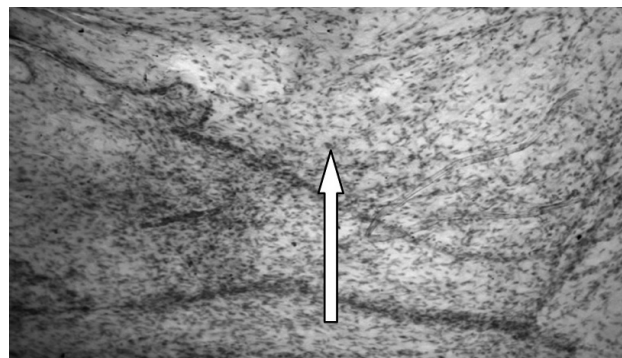


Рис. 2 г. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта С. на 5 добу після інтравітреального введення 1,0 мг афліберсепту. Облітеровані новоутворені судини (стрілка). Гематоксилін-еозин. X 120.

Таблиця 1. Стан епіретинальної мембрани (ЕРМ) після інтравітреального введення 1 або 2 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

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

Примітка: n – кількість очей.

ліберсепту на гістологічних зразках видалених ЕРМ відмічалась ущільнена волокниста сполучна тканина, яка складається з веретеноподібних клітин, та облітеровані новоутворені судини (рис. 2 г).

За даними офтальмоскопії, на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту спостерігалась повна облітерація новоутворених судин епіретинальних мембран у 84,6% хворих (11 із 13 очей). На 5 добу після інтравітреальної ін'єкції 2,0 мг афліберсепту повна облітерація новоутворених судин епіретинальних мембран спостерігалась у всіх випадках (14 очей).

Посилення тракційного компоненту ЕРМ після ін'єкції 2,0 мг афліберсепту в цілому по групі спостерігалось на 23 очах із 27 (85,2%). Також на 2 очах (7,4%) з цієї групи це призвело до утворення розриву сітківки (табл. 1).

До особливостей будови епіретинальних мембран після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту належить практично повна відсутність кровоносних судин вже на третю добу після ін'єкції та їх облітерація (рис. 3а). Епіретинальні мембрани являють собою скопичення глікозаміногліканів з початковим формуванням незначної кількості колагенових волокон. При цьому кількість клітинних елементів мінімальна. Відсутні лімфоцити. В одному випадку відмічається практично повне формування волокнистої тканини, що складається з пучків зрілої колагенової тканини на 5 добу після інтравітреальної ін'єкції (рис. 3б).

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

Обговорення

Для профілактики інтра- та післяопераційних геморагічних ускладнень з початку 2000-х років широко використовується передопераційне інтравітреальне введення анти-ФРЕС препаратів. Сучасний розвиток анти-ФРЕС терапії йде в бік синтезу препаратів, що дозволяють пригнічувати все більшу кількість факторів ангіогенезу. Одним з перших препаратів інгібіторів ФРЕС був пегаптаніб, пегілірований олигонуклеотид, специфічний до ФРЕС165 [11,12]. З огляду на низьку ефективність в більшості країн він так і не був зареєстрований. Пізніше почав застосовуватись бевацизумаб (моноклональне гуманізоване антитіло), який не зареєстрований для застосування в офтальмології, і ранібізумаб (фрагмент вище вказаного антитіла). Обидва препарати пов'язують все ізоформи ФРЕС-А [12, 13, 14, 15].

Афліберсепт є рекомбінантним людським гібридним білком, який складається з фрагментів позаклітинних доменів людських рецепторів ФРЕС-1 (ФРЕС-R1) і 2 (ФРЕС-R2), з'єднаних Fc-фрагментом людського

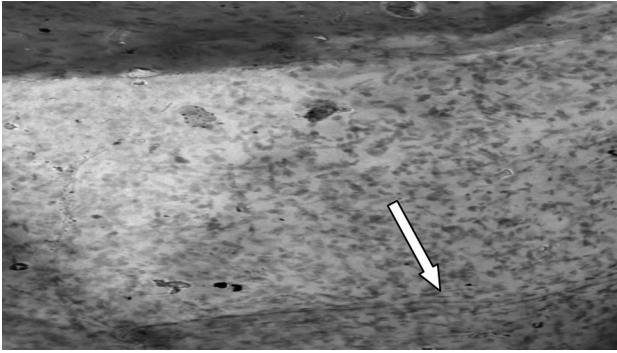


Рис. 3 а. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта С. на 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту. Новоутворені судини облітеровані (стрілка). Гематоксилін-еозин. X 80.

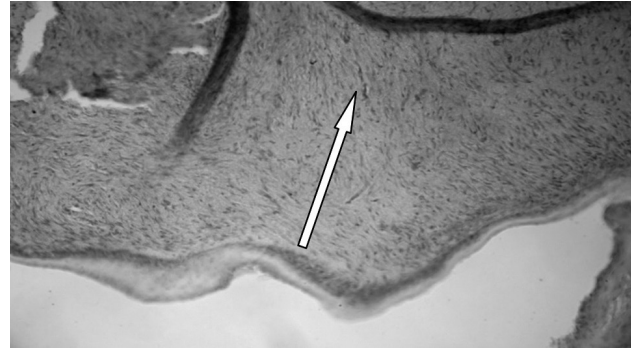


Рис. 3 б. Фрагмент епіретинальної мембрани пацієнта Б. на 5 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту. Практично повна відсутність кровоносних судин та формування волокнистої тканини, що складається з пучків зрілої колагенової тканини (стрілка). Гематоксилін-еозин. X 120.

імуноглобуліну G (IgG1). Афліберсепт, на відміну від інших анти-ФРЕС препаратів, пов'язує не тільки всі ізоформи ФРЕС-А, а й плацентарний фактор росту і ФРЕС-В [16].

На сьогодні є певний досвід застосування препаратів інгібіторів ФРЕС у вітреоретинальній хірургії хворих на ПДРП. Так, за даними різних авторів, протягом 3–7 діб після інтравітреального введення бевацизумабу відбувалася повна облітерація новоутворених кровоносних судин, що дозволило провести більш швидко та ефективну вітректомію у пацієнтів з ПДРП [5–7]. Однак у деяких випадках скорочення епіретинальних мембран призводило до посилення тракційного компонента та утворення розривів сітківки. Як правило, такі ускладнення виникали через 10–14 діб після ін'єкції [17]. Крім того, бевацизумаб застосовували «offlabel», і тому в даний час він не використовується у багатьох країнах, включаючи Україну. Іншим препаратом, розробленим для інтравітреального введення, є ранібізумаб. Різні дослідники показали, що інтравітреальне введення ранібізумабу перед вітректомією у хворих на ПДРП також може бути ефективним. Облітерація новоутворених кровоносних судин епіретинальних мембран після інтравітреального введення ранібізумабу в дозі 0,5 мг відбувається через тиждень, що дещо пізніше, ніж після інтравітреального введення бевацизумабу [18].

Спираючись на попередні дослідження, в яких була встановлена ефективність та безпека інтравітреального введення половинної дози ранібізумабу (0,3 мг) для лікування пацієнтів з діабетичним набряком макули [19], ми припустили, що використання половинної дози афліберсепту (1,0 мг) у хворих на ПДРП дозволить досягти облітерації новоутворених судин ЕРМ, зменшити інтра- та післяопераційні геморагічні ускладнення та скоротити ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з посиленням тракційного компонента ЕРМ та утворенням розриву сітківки. За даними нашого дослідження, облітерація новоутворених судин

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

Yung-Ray Hsu із співавторами вивчали клінічні та гістологічні особливості епіретинальних мембран після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Гістопатологічні дослідження ЕРМ у всіх випадках показали рясні колагенові волокна з епітеліальними клітинами, що узгоджується з результатами нашого дослідження. Імуногістохімічне фарбування CD 34 продемонструвало наявність судинного ендотелію у двох з шести зразків [20]. За даними нашого дослідження, новоутворені судини у складі ЕРМ у хворих на ПДРП на 3 добу після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту не спостерігались, тоді як при застосуванні 1,0 мг афліберсепту зустрічались поодинокі новоутворені судини капілярного типу. На 5 добу виявлялась щільна волокниста сполучна тканина та облітеровані новоутворені судини в обох досліджуваних групах пацієнтів.

За даними нашого дослідження, активація тракційного компонента частіше настає після інтравітреального введення 2,0 мг афліберсепту та може призвести до утворення розриву сітківки, тому в разі застосування повної дози препарату доцільно проводити вітректомію на 3 добу після інтравітреальної ін'єкції, коли більшість новоутворених судин ЕРМ вже облітеровані, а ризик посилення тракційного компонента не великий. При застосуванні 1,0 мг афліберсепту вітректомію необхідно виконувати на 5 добу після інтравітреальної ін'єкції, враховуючи облітерацію новоутворених судин ЕРМ.

Таким чином, використання афліберсепту перед вітректомією у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію призводить до фібротизації епіретинальних фіброваскулярних мембран з вираженим проліферативним компонентом, що виявляється офтальмоскопічно та за допомогою мікроскопічних досліджень. Ступінь фібротизації фіброваскулярної мембрани та облітерації новоутворених судин залежить від дози афліберсепту, що вводився інтравітреально. Так, повна облітерація новоутворених судин епіретинальних мембран спостерігалась вже на 3 добу при інтравітреальному введенні 2,0 мг афліберсепту, тоді як при застосуванні 1,0 мг препарату – на 5 добу. Передопераційне інтравітреальне введення 1,0 мг афліберсепту у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію знижує вірогідність розвитку ускладнень, пов'язаних з ущільненням епіретинальної мембрани, посиленням тракційного компонента та утворенням розриву сітківки.

Література

1. **Шкворченко Д.О.** Ретинотомия и ретинэктомия в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии осложненной передней пролиферативной витреоретинопатией / Шкворченко Д.О., Левина Л.В. // Всерос. научно-практич. конф. офтальмологов. – Москва, 2006. – С.205-210.
2. **Hendrick A. M.** Diabetic Retinopathy / A. M. Hendrick, M. V. Gibson, A. Kulshreshtha // Prim Care. – 2015. – Vol. 42 (3). – P. 451-64.
3. **Sawa H.** Neovascularization from scleral wound as cause of vitreous rebleeding after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy / H. Sawa, T. Ikeda, Y. Matsumoto // J Ophthalmol. – 2000. – Vol. 44(2). – P. 154-60.
4. **Blumenkranz M.S.** New developments in diabetic vitrectomy / Blumenkranz M.S. // The Vitreoretinal Frontier. – 1992. – November 6–7. – P. 352.
5. **Korol A.** Comparison of Efficacy of Intravitreal Ranibizumab and Aflibercept in Eyes with Myopic Choroidal Neovascularization: 24-Month Follow-Up / Korol A., Kustryn T., Zadorozhnyy O., Pasyechnikova N., Kozak I. // J Ocul Pharmacol Ther. – 2020. – Vol. 36(2). – P.122-125.
6. **Aleman I.** Ziv-aflibercept versus bevacizumab administration prior to diabetic vitrectomy: a randomised and controlled trial. / Aleman I., Castillo Velazquez J., Rush SW // Br J Ophthalmol. – 2019. – Vol.103(12). – P. 1740-1746.
7. **Castillo Velazquez J.** Bevacizumab before Diabetic Vitrectomy: A Clinical Trial Assessing 3 Dosing Amounts / Castillo Velazquez J., Aleman I., Rush S.W. // Ophthalmol Retina. – 2018. – Vol. 2(10). – P. 1010-1020.
8. **Chen H.J.** Effect of intravitreal ranibizumab pretreatment on vitrectomy in young patients with proliferative diabetic retinopathy / Chen H.J., Wang C.G., Dou H.L. // Ann Palliat Med. – 2020. – Vol. 9(1). – P. 82-89.
9. **Umanets N.** Peculiarities of vitrectomy and morphologic changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patients with severe proliferative diabetic retinopathy / Umanets N., Korol A., Vit V. et al. // Retin cases brief rep. – 2017. – Vol.11(2). – P.114-118.
10. **Пономарчук Віра С.** Рівень фактору росту ендотелію судин у скловидному тілі в залежності від вихідного загальноклінічного та офтальмологічного статусу хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію / Пономарчук Віра С., Величко Л.М., Уманець М.М. // Офтальмол. журн. – 2021. – №4. – С.19-25.
11. **Бездетко П.А.** Лекарственная терапия диабетической ретинопатии на этапах ее развития (проблемы, сомнения, решения). / Офтальмология. Восточная Европа. –2016. – Т. 1 (28). – С. 109-23.
12. **Величко П.Б.** Современные методические подходы к лечению диабетической ретинопатии / Величко П.Б., Османов Э.М. // Вестник Тамбовского университета. – 2013. – Т. 6 (18). – С. 3248–9.
13. **Nicholson B.P.** Bevacizumab and diabetic vitrectomy. / Nicholson BP, Barkmeier AJ // Int Ophthalmol Clin. – 2014. – Vol. 54(2). – P. 111-26.
14. **Коненков В.И.** АнтиVEGF-препараты в лечении диабетического макулярного отека // Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных В.В. // Офтальмология. Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 78–84.
15. **Papadopoulos N.** Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and Bevacizumab // Angiogenesis. – 2012. – Vol. 15 (2). – P. 171–85.
16. **Abd Elhamid A.H.** Intravitreal Aflibercept injection with Panretinal photocoagulation versus early Vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: randomized clinical trial / Abd Elhamid A.H., Mohamed A.A.E.A., Khattab A.M. Abd Elhamid A.H. // BMC Ophthalmol. – 2020. – Vol. 6; 20(1). – P.130
17. **Zhao L.Q.** A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy / Zhao L.Q., Zhu H., Zhao P.Q. // J Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95(9). – P. 1216-22.
18. **Comyn O.** Ranibizumab pretreatment in diabetic vitrectomy: a pilot randomised controlled trial (the RaDiVit study) / Comyn O., Wickham L., Charteris D.G. // Eye (Lond). – 2017. – Vol. 31(9). – P. 1253-1258.
19. **Fechter C.** Ranibizumab 0.3 mg for Persistent Diabetic Macular Edema After Recent, Frequent, and Chronic Bevacizumab: The ROTATE Trial / Fechter C, Frazier H, Marcus WB // Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. – 2016. – Vol. 1; 47(11). – P. 1-18.
20. **Yung-Ray Hsu.** Clinical and histological features of epiretinal membrane after diabetic vitrectomy / Yung-Ray Hsu, Chung-May Yang, Po-Ting Yeh // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Actions. – 2014. – Vol. 252(3). – P.401-10.

Участь авторів: проведення інтравітреальних ін'єкцій, набір та аналіз матеріалу, обробка, написання тексту – Віра С. Пономарчук; проведення гістологічних досліджень, редагування – В. В. Віт; концепція та дизайн дослідження, проведення хірургічних втручань, редагування – М.М. Уманець.

Автори висловлюють подяку О. І. Драгомирецької за допомогу у статистичній обробці даних.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Поступила 26.08.2021

Морфологические и офтальмоскопические особенности эпиретинальных мембран после интравитреального введения различных доз афлиберсепта у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией

Пономарчук Вера С., Вит В.В., Уманец Н.Н.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Актуальность. Несмотря на существующие методы лечения пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДРП), в 30% случаев заболевание прогрессирует, что является показанием к витрэктомии (ВЭ).

Целью нашего исследования было изучение офтальмоскопических и морфологических особенностей эпиретинальных мембран (ЭРМ) в зависимости от введения различных доз афлиберсепта у пациентов с ПДРП.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 75 пациентов (75 глаз) с ПДРП и наличием фиброваскулярной ЭРМ с выраженным пролиферативным компонентом. Пациенты были разделены на три группы. 1 группа контроля (31 глаз) – этим пациентам проводили только ВЭ; 2 группа (17 глаз) перед ВЭ пациентам проводили интравитреальную инъекцию 1,0 мг афлиберсепта; 3 группа (27 глаз) перед ВЭ проводили интравитреальную инъекцию 2,0 мг афлиберсеп-

та. Для изучения микроскопических особенностей фиброваскулярных ЭРМ их фрагменты были взяты для гистологического исследования.

Результаты. Согласно результатам нашего исследования, применение афлиберсепта перед ВЭ у пациентов с ПДРП приводит к фибротизации ЭРМ. Степень фибротизации фиброваскулярной мембраны и облитерации новообразованных сосудов зависит от дозировки афлиберсепта. Полная облитерация новообразованных сосудов ЭРМ наблюдалась на 3 сутки при интравитреальном введении 2 мг афлиберсепта, в то время как при применении 1,0 мг препарата – на 5 сутки. Предоперационное интравитреальное введение 1,0 мг афлиберсепта у пациентов с ПДРП снижает вероятность развития осложнений, связанных с сокращением ЭРМ, усилением тракционного компонента и формированием разрыва сетчатки.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, пролиферативная диабетическая ретинопатия