Пономарчук В.С. ✉, Величко Л.Н., Король А.Р., Уманец Н.Н.

Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П. Филатова Национальной академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина

Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле и особенности витрэктомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией после интравитреального введения различных доз афлиберсепта

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: проведение интравитреальных инъекций, сбор и анализ материала, обработка, написание текста – Пономарчук В.С.; проведение иммунологических исследований, редактирование – Величко Л.Н.; концепция и дизайн исследования, проведение интравитреальных инъекций, редактирование – Король А.Р.; концепция и дизайн исследования, проведение хирургических вмешательств, редактирование – Уманец Н.Н.

Благодарности: авторы выражают благодарность Драгомирецкой Е.И. за помощь в статистической обработке данных.

Подана: 17.01.2022

Принята: 14.02.2022

Контакты: laserfilatova@gmail.com

Резюме

Трансцилиарная витрэктомия (ВЭ) является эффективным методом лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДРП). Интраоперационные кровотечения, возникающие при иссечении эпиретинальных мембран (ЭРМ), существенно осложняют проведение операции из-за трудностей визуализации операционного поля, при этом повышается частота интра- и послеоперационных осложнений. Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) действует как ключевой фактор в развитии неоваскуляризации. Целью нашего исследования было определить уровень фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле и особенности ВЭ у пациентов с ПДРП после предварительного интравитреального введения различных доз афлиберсепта. Под нашим наблюдением находилось 75 пациентов (75 глаз). Пациенты были распределены на 3 группы. Первая – группа контроля (31 глаз), этим пациентам проводилась только ВЭ, 2-я группа (17 глаз) – перед ВЭ пациентам проводилась интравитреальная инъекция 1,0 мг афлиберсепта, 3-я группа (27 глаз) – до ВЭ проводилась интравитреальная инъекция 2,0 мг афлиберсепта. Наши результаты показали, что концентрация ФРЭС в стекловидном теле у пациентов с ПДРП после интравитреальной инъекции афлиберсепта достоверно снижается вне зависимости от дозы препарата (1 или 2 мг) практически в 2 раза, а также снижается риск интраоперационных геморрагических осложнений, необходимость использования силиконовой эндотампонады и, соответственно, уменьшается длительность витрэктомии на 14 минут.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, пролиферативная диабетическая ретинопатия, афлиберсепт, витрэктомия

Ponomarchuk V. ✉, Velichko L., Korol A., Umanets N.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor in the Vitreous and Features of Vitrectomy in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Various Doses of Intravitreal Aflibercept

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conducting intravitreal injections, collecting and analyzing the material, processing, writing the text – Ponomarchuk V.; conducting immunological studies, editing – Velichko L.; study concept and design, intravitreal injections, editing – Korol A.; concept and design of the study, surgical interventions, editing – Umanets N.

Acknowledgments: the authors are grateful to Dragomiretskaya E. for assistance in statistical data processing.

Submitted: 17.01.2022

Accepted: 14.02.2022

Contacts: laserfilatova@gmail.com

Abstract

Vitrectomy (VE) is an effective treatment for patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). Intraoperative bleeding that occurs during excision of the ERM significantly complicates the operation due to the difficulties in visualizing the surgical field and increasing of the incidence of intra and postoperative complications increases. Vascular endothelial growth factor (VEGF) acts as a key factor in the development of neovascularization. The aim of our study was to determine the level of VEGF vascular in vitreous and the features of VE in patients with PDR after preliminary intravitreal administration of various doses of aflibercept. We observed 75 patients (75 eyes). Patients were divided into 3 groups. Control group 1 (31 eyes), these patients underwent only VE, group 2 (17 eyes) – before VE, patients received an intravitreal injection of 1.0 mg aflibercept, group 3 (27 eyes) – before VE, an intravitreal injection of 2.0 mg aflibercept was performed. Our results showed, that the concentration of VEGF in the vitreous in patients with PDR after intravitreal injection of aflibercept significantly decreases, regardless of the dose of the drug (1 or 2 mg), almost in 2 times. Preoperative administration of 1.0 mg or 2.0 mg of aflibercept before VE is equally effective by reducing the VEGF concentration in the vitreous body, reducing the risk of intraoperative hemorrhagic complications, the need to use a silicone oil endotamponade and, accordingly, reducing the duration of vitrectomy on 14 minutes.

Keywords: vascular endothelial growth factor, proliferative diabetic retinopathy, aflibercept, vitrectomy

■ ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является поздним осложнением сахарного диабета (СД) и остается одной из основных причин слепоты среди населения трудоспособного возраста во всем мире [1, 2]. Пролiferативная стадия диабетической

ретинопатии (ПДРП) характеризуется развитием неоваскуляризации в ответ на ишемию сетчатки с последующим формированием эпиретинальных мембран (ЭРМ), витреальных кровоизлияний и развитием тракционной либо тракционно-регатогенной отслойки сетчатки, которые являются основными причинами снижения зрения у пациентов с СД [3]. Трансцилиарная витрэктомия (ВЭ) является эффективным методом лечения пациентов с ПДРП [4]. Однако интраоперационные кровотечения, возникающие при иссечении ЭРМ, существенно осложняют проведение операции из-за трудностей визуализации операционного поля, при этом повышается вероятность образования ятрогенных разрывов сетчатки, увеличивается длительность витрэктомии и повышается частота послеоперационных осложнений. По данным Kamura Y. с соавторами, общая частота образования ятрогенных разрывов во время ВЭ у пациентов с ПДРП составила 29% и чаще всего была связана с плотной адгезией фиброваскулярной ткани ЭРМ к подлежащей сетчатке, индуцированием отслойки задней гиаловидной мембраны и удалением периферической части стекловидного тела [5].

Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) действует как ключевой фактор в развитии неоваскуляризации [6–8]. Ряд авторов в своих исследованиях сообщали о введении препаратов ингибиторов ФРЭС в качестве вспомогательной терапии перед ВЭ, что значительно уменьшало интраоперационные геморрагические осложнения, сокращая время хирургического вмешательства и, следовательно, улучшая результаты лечения [9–13, 15–17]. Афлиберсепт является рекомбинантным человеческим гибридным белком, который состоит из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов ФРЭС-1 (ФРЭС-R1) и -2 (ФРЭС-R2), соединенных Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG1). Афлиберсепт, в отличие от других препаратов ингибиторов ФРЭС, связывает не только все изоформы ФРЭС-A, но и плацентарный фактор роста, и ФРЭС-B [14]. В наших предварительных исследованиях было установлено, что интравитреальное введение афлиберсепта в дозировке 1 и 2 мг приводит к фибротизации фиброваскулярных ЭРМ с выраженным пролиферативным компонентом и облитерации новообразованных сосудов на 3-и и 5-е сутки после инъекции, однако уровень ФРЭС в стекловидном теле и особенности витрэктомии при этом не изучались [18, 19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить уровень фактора роста эндотелия сосудов в стекловидном теле и особенности витрэктомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией после предварительного интравитреального введения различных доз афлиберсепта.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 75 пациентов (75 глаз) в возрасте от 18 до 58 лет с неоваскулярно-глияльной формой ПДРП и наличием фиброваскулярной ЭРМ с выраженным пролиферативным компонентом. При этом тракционная отслойка сетчатки (ТОС), угрожающая макуле, отмечалась в 26 глазах, ТОС с вовлечением макулярной области в 23 глазах, тракционно-регатогенная отслойка сетчатки (ТРОС) в 6 глазах. В 20 глазах отслойки сетчатки не было. Всем пациентам при поступлении были выполнены общепринятые офтальмологические исследования, включающие визометрию, рефрактометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, гониоскопию,

офтальмоскопию, ультразвуковую диагностику (В-метод). Критериями исключения из исследования были витрэктомия в анамнезе, введение препаратов ингибиторов ФРЭС в анамнезе, наличие увеита или внутриглазного воспаления, наличие рубцов радужки, неоваскуляризации угла передней камеры или повышение внутриглазного давления, тотальный гемофтальм, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, окклюзия центральной артерии сетчатки, наличие фиброваскулярных ЭРМ с умеренным пролиферативным компонентом. Пациенты были распределены на 3 группы. Первая – группа контроля (31 глаз), этим пациентам проводилась только ВЭ, 2-я группа (17 глаз) – перед ВЭ пациентам проводилась интравитреальная инъекция 1,0 мг афлиберсепта (на 8 глазах за 3 суток до ВЭ, на 9 глазах за 5 суток до ВЭ), 3-я группа (27 глаз) – до ВЭ проводилась интравитреальная инъекция 2,0 мг афлиберсепта (на 13 глазах за 3 суток до ВЭ, на 14 глазах за 5 суток до ВЭ). Методика проведения интравитреальной инъекции была стандартной. На 3-и или 5-е сутки после интравитреального введения афлиберсепта пациентам выполнялась стандартная трехпортовая 25 G ВЭ на хирургическом комбайне Constellation фирмы Alcon под контролем операционного микроскопа OMS 800 OFFISS фирмы Topcon. ВЭ центральных и периферических отделов стекловидного тела с отслоением и иссечением задней гиаловидной мембраны на 360° проводилась под контролем широкоугольной системы BIOM при давлении инфузионной жидкости 30 мм рт. ст. Эпиретинальные мембраны удалялись в полном объеме методом сегментации и деламинации с использованием витреотома и витреального пинцета. При этом оценивали наличие и интенсивность кровотечения. Для оценки интенсивности кровотечения мы выделили 3 степени – незначительное, умеренное и выраженное. Незначительное интраоперационное кровотечение из новообразованных сосудов ЭРМ купировалось путем кратковременного повышения давления инфузионной жидкости до 60 мм рт. ст., без применения дополнительных гемостатических методов. При умеренном интраоперационном кровотечении мы комбинировали эндодиатермию и повышение инфузионного давления. В случаях с выраженным интраоперационным кровотечением в связи с неэффективностью эндодиатермии мы применяли временную тампонаду витреальной полости перфтордекалином (ПФД) на 5–7 дней. Операция завершалась выполнением эндолазерной панретинальной лазерной коагуляции и тампонадой витреальной полости (в зависимости от клинической ситуации применяли воздух, 15%-ную газоздушную смесь перфторпропана либо силиконовое масло 5700 cСт). Силиконовое масло использовали при наличии разрыва сетчатки, когда выполнение полноценной барьерной эндолазерной коагуляции было затруднено (как правило, в связи с интенсивным кровотечением), при наличии множественных разрывов сетчатки либо при замещении ПФД. Перед ВЭ все пациенты подписывали информированное согласие на проведение хирургического вмешательства и им были разъяснены возможные последствия и осложнения. Проведение исследования было предварительно одобрено локальным комитетом по биоэтике ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМНУ» (протокол № 1, от 15.10.2018). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека.

Иммунологические исследования были проведены на 75 образцах стекловидного тела. Забор стекловидного тела (0,2 мл) выполнялся при закрытой ирригации из передних отделов стекловидного тела в стерильную одноразовую пробирку, подсоединенную к зонду витреотома. Полученные образцы хранились при температуре

–200 °С перед проведением иммунологических исследований. Концентрацию общего ФРЭС определяли методом трехфазного иммуоферментного анализа с использованием тест-системы и соответствующей инструкции по использованию набора реагентов для количественного определения ФРЭС в биологических жидкостях человека (производитель – АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Международный сертификат ISO 13485). Оценку результатов осуществляли фотометрически на микропланшетном иммуоферментном анализаторе Stat Fax 2100 (производитель – Awareness Technology INC, США) при длине волны 450 нм. Статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 9. Для оценки полученных результатов использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана – Кейлса. Для проверки гипотез о равенстве двух и нескольких долей использовали χ^2 -критерий. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Мы оценивали уровень ФРЭС в стекловидном теле в каждой группе, а также интенсивность интраоперационного кровотечения из новообразованных сосудов ЭРМ, образование ятрогенных разрывов сетчатки при удалении ЭРМ, вид эндотампонады витреальной полости и длительность ВЭ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования был определен уровень ФРЭС в стекловидном теле в каждой группе исследуемых. Так, уровень ФРЭС в контрольной группе находился в пределах от 15,60 до 2659 пг/мл и в среднем составил $997,0 \pm 151,8$ пг/мл.

Уровень ФРЭС в группе с введением 1,0 мг афлиберсепта колебался от 12,40 до 2210 пг/мл и в среднем составил $439,3 \pm 170,0$ пг/мл.

После введения 2,0 мг афлиберсепта уровень ФРЭС находился в пределах от 9,10 до 1915 пг/мл и в среднем составил $391,7 \pm 96,8$ пг/мл (см. рисунок).

Уровень ФРЭС в стекловидном теле у пациентов с ПДРП в зависимости от введения различных дозировок афлиберсепта
The level of VEGF in the vitreous in patients with PDR, depending on the administration of various doses of aflibercept

Как следует из представленных на рисунке данных, использование афлиберсепта в обеих группах приводит к значительному снижению уровня ФРЭС в стекловидном теле. Несмотря на большой разброс данных, различия средних значений (более чем в два раза) между контрольной группой и группами с введением афлиберсепта (1,0 мг и 2,0 мг) статистически значимы ($p_{1-2}=0,008$, $p_{1-3}=0,01$), тогда как достоверной разницы по уровню ФРЭС в стекловидном теле у пациентов 2-й и 3-й клинических групп отмечено не было ($p_{2-3}=0,82$).

Уровень ФРЭС в стекловидном теле в зависимости от сроков ВЗ также достоверно не различался. Так, на 3-и сутки после введения 1,0 мг афлиберсепта концентрация ФРЭС в стекловидном теле в среднем составила $155 \pm 74,2$ пг/мл, на 5-е сутки – $691,3 \pm 296,8$ пг/мл ($p=0,11$). При интравитреальном введении 2,0 мг афлиберсепта на 3-и сутки концентрация ФРЭС в стекловидном теле составила в среднем $410,1 \pm 119,8$ пг/мл, тогда как на 5-е сутки – $374,5 \pm 154,4$ ($p=0,89$).

При удалении фиброваскулярных ЭРМ отмечалось кровотечение у всех пациентов. Существует статистически значимая сопряженность между клиническими группами и интенсивностью интраоперационного кровотечения у пациентов с ПДРП (табл. 1).

Так, как следует из представленных в табл. 1 данных, при применении 1 или 2 мг афлиберсепта преобладала незначительная степень кровотечения при удалении ЭРМ (82,3% и 85,2% соответственно), тогда как у пациентов контрольной группы в большинстве случаев отмечалось умеренное кровотечение (71,0%). Необходимо отметить, что в группе контроля выраженное кровотечение отмечалось в 8 случаях (25,8%), что потребовало использования временной тампонады витреальной полости ПФД (5–7 дней), тогда как у пациентов с применением афлиберсепта данного осложнения удалось избежать. При этом ятрогенные разрывы сетчатки при удалении фиброваскулярных ЭРМ образовались на 10 глазах (32,3%) у пациентов контрольной группы, тогда как в группе с применением 1,0 мг афлиберсепта на 1 глазу (5,9%), а при использовании 2,0 мг афлиберсепта на 6 глазах (22,2%).

Таким образом, интравитреальное введение афлиберсепта оказывает существенное влияние на интенсивность интраоперационного кровотечения при витрэктомии у пациентов с ПДРП, статистически значимо снижая вероятность развития умеренного и выраженного кровотечения при удалении ЭРМ (соответственно, уменьшая необходимость в использовании диатермии и временной тампонады витреальной полости ПФД).

Таблица 1

Интенсивность интраоперационного кровотечения у пациентов с ПДРП в зависимости от предоперационного интравитреального введения различных дозировок афлиберсепта
Table 1

The intensity of intraoperative bleeding in patients with PDR, depending on the preoperative intravitreal administration of various doses of aflibercept

Группы пациентов (доза афлиберсепта)	Степень интраоперационного кровотечения			К-во глаз (n)
	Незначительное	Умеренное	Выраженное	
1 (контроль)	1 (3,2%)	22 (71,0%)	8 (25,8%)	31
2 (1,0 мг афлиберсепта)	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	17
3 (2,0 мг афлиберсепта)	23 (85,2%)	4 (14,5%)	0 (0,0%)	27
$\chi^2=49,1$ ($p=0,00001$)				

Таблица 2

Виды эндотампонады у пациентов с ПДРП в зависимости от предоперационного интравитреального введения различных дозировок афлиберсепта

Table 2

Dependence of the type of endotamponade in patients with PDR, depending on the preoperative intravitreal administration of various dosages of aflibercept

Группы пациентов (доза афлиберсепта)	Стерильный воздух, % (n)	Газовоздушная смесь пер-фторпропана, % (n)	Силиконовое масло, % (n)
1 (контроль)	3,2% (1)	29% (9)	67,7% (21)
2 (1,0 мг афлиберсепта)	52,9% (9)	47,1% (8)	–
3 (2,0 мг афлиберсепта)	63% (17)	37% (10)	–
$\chi^2=46,8$; $p=0,00001$			

Примечание: n – количество глаз.

Note: n – number of eyes.

Таблица 3

Зависимость длительности хирургического вмешательства от предоперационного интравитреального введения различных дозировок афлиберсепта у пациентов с ПДРП

Table 3

Dependence of the duration of surgical intervention on the preoperative intravitreal administration of various dosages of aflibercept in patients with PDR

Группы пациентов (доза афлиберсепта)	Длительность операции (мин.), $M \pm SE$	Количество глаз (n)	p
1 (контроль)	43,7 $\pm$ 1,0	31	$p_{1-2}=0,00011$ $p_{1-3}=0,00012$ $p_{2-3}=0,9$
2 (1,0 мг афлиберсепта)	29,9 $\pm$ 1,3	17	
3 (2,0 мг афлиберсепта)	30,1 $\pm$ 1,1	27	

В табл. 2 представлены данные о различных видах эндотампонады, которые были использованы после ВЭ у пациентов с ПДРП.

Из табл. 2 следует, что существует статистически значимая сопряженность между исследуемыми клиническими группами и использованием 3 типов эндотампонады у пациентов с ПДРП. Так, при применении афлиберсепта вне зависимости от дозы препарата выполнялась тампонада воздухом либо газовоздушной смесью у всех пациентов, тогда как в группе контроля клиническая ситуация потребовала выполнения силиконовой тампонады у 21 пациента (67,7%).

В последующем мы оценили длительность витрэктомии в каждой из исследуемых групп (табл. 3).

Как видно из табл. 3, при использовании афлиберсепта (1,0 мг или 2,0 мг) длительность витрэктомии статистически значимо уменьшается, практически на 14 минут, тогда как нет статистически значимой разницы во времени хирургического вмешательства между группами пациентов, которым интравитреально вводили 1,0 мг или 2,0 мг афлиберсепта.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

ФРЭС считается основным промотором пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией [20, 21]. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что общий уровень ФРЭС в стекловидном теле у пациентов с неоваскулярно-глиальной формой ПДРП составляет в среднем $757,69 \pm 117$ пг/мл, а наиболее

значимое повышение его концентрации отмечается у пациентов с наличием фиброваскулярных эпиретинальных мембран с выраженным пролиферативным компонентом и достигает $997,0 \pm 151,8$ пг/мл [22]. Данные о концентрации ФРЭС в стекловидном теле у пациентов с ПДРП в сообщениях других авторов сильно различались: среднее значение находилось в пределах 260,8–1880,0 пг/мл [23–26]. Отчасти этот феномен можно объяснить неоднородностью выборки пациентов по исходным клиническим данным. В своем исследовании мы выбрали относительно однородную группу пациентов с неоваскулярно-глиальной формой ПДРП и фиброваскулярными ЭРМ с выраженным пролиферативным компонентом. При офтальмоскопии в структуре ЭРМ обнаруживались новообразованные сосуды разного калибра, преимущественно мелкие, с активной неоваскуляризацией по краю мембраны. Рубеоз радужки, вторичная неоваскулярная глаукома, тотальный гемофтальм, а также тромбозы и окклюзии сосудов сетчатки были критериями исключения. Следовательно, наши данные не были такими разрозненными.

В нашем исследовании уровень ФРЭС в стекловидном теле в группах пациентов с ПДРП после интравитреальной инъекции 1,0 мг или 2,0 мг афлиберсепта был статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Кроме того, несмотря на отсутствие статистических различий между 2-й и 3-й группой, тенденция к более высокому уровню ФРЭС отмечалась в группе пациентов с применением 1,0 мг афлиберсепта. При этом достоверной разницы по уровню ФРЭС в стекловидном теле в зависимости от сроков витрэктомии (3 или 5 дней) нами отмечено не было.

Интраоперационное кровотечение является наиболее частым осложнением ВЭ при ПДРП и приводит к затруднению визуализации операционного поля, проведения эндолазеркоагуляции в необходимом объеме и, следовательно, к увеличению длительности оперативного вмешательства [27]. Некоторые авторы в своих исследованиях установили, что применение анти-ФРЭС терапии (бевацизумаба) перед ВЭ у пациентов с ПДРП статистически достоверно снижает риск развития выраженного интраоперационного кровотечения [28, 29]. В нашем исследовании интенсивность кровотечения мы разделили на 3 степени – незначительное, умеренное и выраженное. Необходимо отметить, что, в контрольной группе выраженное интраоперационное кровотечение встречалось в 25,8% случаев, что потребовало использования временной тампонады витреальной полости ПФД, а предоперационное введение афлиберсепта в других исследуемых группах вне зависимости от дозы препарата позволило избежать данного осложнения. Умеренное интраоперационное кровотечение, для купирования которого использовали кратковременное повышение давления инфузионной жидкости (до 60 мм рт. ст.) в комбинации с диатермией, также встречалось чаще в группе контроля – в 71,0% случаев, тогда как в группах пациентов, которым интравитреально вводилось 1 или 2 мг афлиберсепта, в 17,6% и 14,5% случаев соответственно. Однако интенсивность интраоперационного кровотечения практически не отличалась у пациентов после интравитреальной инъекции афлиберсепта (1,0 мг или 2,0 мг).

Также одним из осложнений ВЭ при ПДРП является образование ятрогенных разрывов сетчатки при удалении ЭРМ [5]. Согласно результатам нашего исследования, ятрогенные разрывы сетчатки наблюдались чаще в группе контроля (32,3%), чем в группах с введением 1 или 2 мг афлиберсепта (5,9% и 22%). На наш взгляд, тенденция к уменьшению частоты образования ятрогенных разрывов сетчатки после

интравитреального введения афлиберсепта может быть связана с фибротизацией фиброваскулярной ткани, облитерацией новообразованных сосудов ЭРМ, что существенно облегчает ее удаление.

Выбор вида эндотампонады зависит от клинической ситуации, но всегда остается на усмотрение хирурга. В нашем исследовании силиконовое масло мы использовали при наличии разрыва сетчатки, когда выполнение полноценной барьерной эндоталерной коагуляции было затруднено в связи с интраоперационным кровотечением, при наличии множественных разрывов сетчатки либо при замещении ПФД при его временной тампонаде. Нами установлено, что в группах пациентов с интравитреальным введением афлиберсепта (1,0 мг или 2,0 мг) удалось избежать тампонады витреальной полости силиконовым маслом, тогда как в группе контроля данный вид тампонады понадобился в 67,7% случаев ($\chi^2=46,8$; $p=0,00001$). Все вышесказанное предопределило уменьшение длительности витрэктомии в группах пациентов с применением афлиберсепта (1 или 2 мг) практически на 14 минут по сравнению с группой контроля, что сопоставимо с данными других авторов [28, 29].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концентрация ФРЭС в стекловидном теле у пациентов с ПДРП после интравитреальной инъекции афлиберсепта достоверно снижается вне зависимости от дозы препарата (1 или 2 мг) и сроков после введения (3 или 5 дней) практически в 2 раза. Предоперационное введение 1,0 мг или 2,0 мг афлиберсепта одинаково эффективно за счет снижения концентрации ФРЭС в стекловидном теле, снижения риска интраоперационных геморрагических осложнений, необходимости использования силиконовой эндотампонады и, соответственно, уменьшения длительности витрэктомии на 14 минут.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klein B.E. (2007) Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*, vol. 14, no 4, pp. 179–83.
2. Yang W.Y., Lu J.M., Weng J.P. (2010) Prevalence of diabetes among men and women in China. *New Engl J Med*, vol. 362, pp. 1090–1101.
3. Liu L., Wu X.M., Liu L.M. (2012) Prevalence of diabetic retinopathy in Mainland China: a meta-analysis. *Plos One*, 7 (9): e45264. doi: 10.1371/journal.pone.0045264.
4. Blankenship G.W., Machemer R. (1985) Long-term diabetic vitrectomy results – report of 10 year follow-up. *Ophthalmology*, vol. 92, pp. 503–506.
5. Kamura Y., Sato Y., Deguchi Y. (2013) Iatrogenic retinal breaks during 20-gauge vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*, vol. 7, pp. 29–33.
6. Shi L., Huang Y.F. (2012) Postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *J Res Med Sci*, vol. 17, pp. 865–871.
7. Wakabayashi Y., Usui Y., Okunuki Y. (2012) Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 53, pp. 6403–6410.
8. Wang X.Q., Wang G.B., Wang Y. (2009) Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, vol. 148, pp. 883–889.
9. Su L., Ren X., Wei H. (2016) Intravitreal Conbercept (Kh902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, vol. 36, pp. 938–943.
10. Smith J.M., Steel D.H. (2015) Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 7 (8) doi: 10.1002/14651858.CD008214.pub3.
11. Pakzad-Vaezi K., Albani D.A., Kirker A.W. (2014) A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, vol. 45, pp. 521–524.
12. Zhao X.Y., Xia S., Wang E.Q. (2018) Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab in vitrectomy for patients with proliferative vitreoretinopathy retinal detachment: a meta-analysis of prospective studies. *Retina*, vol. 38, pp. 462–470.
13. Yang K.B., Zhang H., Li S.J. (2019) Conbercept and ranibizumab pretreatments in vitrectomy with silicone oil infusion for severe diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*, vol. 35, pp. 161–167.
14. Ahmed Hosni Abd Elhamid, Ahmed Abd El Alim Mohamed, Abeer Mohamed Khattab (2020) Intravitreal Afibercept injection with Panretinal photocoagulation versus early Vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: randomized clinical trial. *BMC Ophthalmol*, vol. 6, no 20 (1): 130. doi: 10.1186/s12886-020-01401-4.

15. Fogli S., Del Re M., Rofi E. (2018) Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *R.Eye (Lond)*, vol. 32, no 6, pp. 1010–1020.
16. Aleman I., Castillo Velazquez J., Rush S.W. (2019) Ziv-aflibercept versus bevacizumab administration prior to diabetic vitrectomy: a randomised and controlled trial. *Br J Ophthalmol*, vol.103, no 12, pp. 1740–1746.
17. Chen H.J., Wang C.G., Dou H.L. (2020) Effect of intravitreal ranibizumab pretreatment on vitrectomy in young patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ann Palliat Med*, vol. 9, no 1, pp. 82–89.
18. Ponomarchuk V., Vit V. (2021) Morphological and ophthalmoscopic features of epiretinal membranes after intravitreal injection of various doses of aflibercept in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Oftal'mologiya'chesky' zhurnal*, vol. 5. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh2021539>
19. Umanets N., Korol A., Vit V. (2017) Peculiarities of vitrectomy and morphologic changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retin Cases Brief Rep*, vol. 11, no 2, pp. 114–118.
20. Miller J.W., Adamis A.P., Aiello L.P. (1997) Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev*, vol. 13, pp. 37–50.
21. Ferrara N. (2001) Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 280, no 6, pp. 1358–66.
22. Ponomarchuk V., Velichko L., Umanecz' M. (2021) Vitreous VEGF levels among patients with proliferative diabetic retinopathy depending on the general clinical status and ocular status. *Oftal'mologiya'chesky' zhurnal (Ukray'na)*, vol. 4, pp. 19–25. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202141925>
23. Wang J.X., Chen S., Jiang F. (2014) Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *PLoS One*, vol. 16, no 9 (10).
24. Arimura N., Otsuka H., Yamakiri K. (2010) Vitreous mediators after intravitreal bevacizumab or triamcinolone acetonide in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, vol. 116, pp. 921–926.
25. Wakabayashi Y., Usui Y., Tsubota K. (2017) Persistent overproduction of intraocular vascular endothelial growth factor as a cause of late vitreous hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, vol. 37, pp. 2317–2325.
26. Ma Y., Zhang Y., Zhao T. (2012) Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. vol. 153, pp. 307–313.
27. Brănișteanu D.C., Bilha A., Moraru A. (2016) Vitrectomy surgery of diabetic retinopathy complications. *Rom J Ophthalmol*. vol. 60, no 1, pp. 31–6.
28. Zhang Z.H., Liu H.Y., Hernandez-Da Mota S.E. (2013) Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol*. vol. 156, pp. 106–115.
29. Manabe A., Shimada H., Hattori T. (2015) Randomized controlled study of intravitreal bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, vol. 35, pp. 1800–1807.