

На правах рукописи

Тешев Адам Феликсович

**РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИКИ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДАЛЕКО ЗАШЕДШЕЙ СТАДИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

3.1.5. Офтальмология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), г. Москва.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Малышев Алексей Владиславович**

Официальные оппоненты:

Липатов Дмитрий Валентинович – доктор медицинский наук, заведующий лечебно-диагностическим отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии Государственного научного центра Российской Федерации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Казайкин Виктор Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», г. Екатеринбург

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», г. Москва.

Защита диссертации состоится « 19 » июня 2024г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 68.1.010.01 при ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией и проявляющихся нарушениями различных систем организма. Недавние исследования, проведенные «Международной федерацией диабета», свидетельствуют, что к 2040 году число больных диабетом достигнет 642 миллионов человек (Zheng Y., 2018). Развитие СД оказывает негативное влияние на многие органы и системы организма (почки, сердце, нервная систем), при этом поражение глаз и, в частности, диабетическая ретинопатия (ДР), являются одними из наиболее тяжелых и выраженных последствий заболевания (Ting D.S. et al., 2016; Amoaku W.M et al., 2020). В нозологической структуре глазных болезней взрослого населения Российской Федерации ДР составляет 4,5%, занимая 5-е место после нарушений рефракции, катаракты, конъюнктивита и глаукомы (Нероев В.В. с соавт., 2023). В развитых и развивающихся странах также наблюдается аналогичная динамика заболеваемости СД, которая сопровождается повышением (до 12,5-32,6% среди пациентов с диабетом на различных континентах) частоты возникновения ДР (Thomas R. et al., 2018; Teo Z.L. et al., 2021).

Важно отметить, что в связи с повышением клинической эффективности лечения СД отмечается увеличение продолжительности жизни пациентов, что, соответственно, увеличивает вероятность возникновения тяжелых форм ДР (пролиферативной диабетической ретинопатии, ПДР), являющейся одной из основных причин слепоты и слабовидения в трудоспособном возрасте (Ogurtsova K. et al., 2017; Zhang Y. et al., 2022). По данным литературы общая распространенность ДР и ПДР составляет до 34,6% и до 12,0% соответственно, при этом 25% случаев потери зрения, связанных с ДР, обусловлены осложнениями ПДР (Stewart M.W., 2018; Scott R.A. et al., 2023; Rai V.V. et al., 2023).

Особого внимания заслуживает далеко зашедшая стадия пролиферативной диабетической ретинопатии (ДЗСПДР, в соответствии с классификацией «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study», 1991), требующая, как правило, безальтернативного хирургического вмешательства. В общем плане следует отметить, что благодаря достижениям в хирургических методах, начиная с системы витрэктомии (ВЭ) малого диаметра и вспомогательного инструментария, необходимого для безопасного и полного удаления фиброваскулярной ткани с поверхности сетчатки, появилось больше показаний для ВЭ в тяжелых случаях ПДР (Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2021; Казайкин В.Н. с соавт., 2022; Nisic F. et al., 2023). Накопленный клинический опыт свидетельствует, что функциональные результаты после проведения ВЭ по поводу ПДР улучшаются в 49-83% случаев (Li Y. et al., 2020; Algethami A. et al., 2021), при этом следует отметить, что методика оперативного вмешательства постоянно совершенствуется (Петрачков Д.В. с соавт., 2023; Zhang M. et al., 2023).

Проведенный анализ литературы указывает на различные подходы к проведению ВЭ пациентам с ДЗСПДР (Шишкин М.М. с соавт., 2017; Бикбов М.М. с соавт., 2018; Коновалова К.И. с соавт., 2020). В этой связи важно подчеркнуть, что в изложенных методиках проведения ВЭ, а также в федеральных клинических рекомендациях «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» (2023) не в полном объеме учитываются офтальмологические и соматические особенности пациента с ДЗСПДР, что требует рассмотрения проведения хирургического лечения данного контингента пациентов в качестве отдельного направления ВЭ с позиций совершенствования офтальмологических «техник», медикаментозного сопровождения и выбора анестезиологического пособия.

Цель работы

Разработка и комплексная (клиническая, экспертно-диагностическая, субъективная) оценка клинической эффективности методики хирургического лечения ДЗСПДР.

Основные задачи работы:

1. Провести сравнительную экспертно-диагностическую оценку состояния глазного дна при ПДР далеко зашедшей и тяжелых (высокого риска 1 или 2) стадий заболевания с позиции особенностей перспективного хирургического вмешательства.
2. Разработать комплексную методику проведения витрэктомии пациентам с ДЗСПДР на основе совершенствования офтальмологических «техник», медикаментозного сопровождения и выбора анестезиологического пособия.
3. Провести сравнительную оценку безопасности (по вероятности интра и послеоперационных осложнений) разработанной и традиционной методики хирургического лечения пациентов с ДЗСПДР.
4. Исследовать динамику клинических показателей и экспертно-диагностических критериев состояния глазного дна после проведения витрэктомии пациентам с ДЗСПДР по разработанной и традиционной методикам.
5. Провести сравнительную оценку субъективного показателя «качества жизни» пациентам с ДЗСПДР при проведении хирургического вмешательства по разработанной и традиционной методикам.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы

1. Разработана методика проведения витрэктомии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии, характеризующаяся (по сравнению с традиционной) более высоким уровнем безопасности и клинической эффективности, что подтверждается снижением вероятности возникновения частоты интра- и послеоперационных осложнений, а также более выраженной положительной динамикой остроты зрения, показателей экспертной оценки состояния глазного дна и «качества жизни» пациента.

2. Разработанная методика проведения витрэктомии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии основана на комплексном персонализированном подходе, учитывающим совершенствование офтальмологических «техник», медикаментозное сопровождения и выбор анестезиологического пособия.

Научная новизна работы

Впервые в офтальмологической практике разработана комплексная методика проведения витрэктомии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии, основанная на совершенствовании офтальмологических «техник», медикаментозного сопровождения и выбора анестезиологического пособия.

Установлено, что разработанная комплексная методика обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) более высокий уровень безопасности проведения хирургического вмешательства, что подтверждается снижением вероятности интра- и послеоперационных осложнений (на 8,1%, $p < 0,05$; и 4,2%, $p < 0,01$, соответственно).

Выявлено, что разработанная комплексная методика обеспечивает (по сравнению с традиционной) более высокий уровень клинической эффективности проведения хирургического вмешательства, что подтверждается (после проведения витрэктомии) более высоким повышением МКОЗ (на 0,13 отн. ед., $p < 0,001$) и снижением (на 23,1%, $p < 0,05$) разработанных качественных критериев состояния глазного дна.

Определен более высокий уровень «качества жизни» пациента, достигнутый после проведения витрэктомии по разработанной методике по сравнению с традиционной (по опросникам «VFQ-25», на 12,9% ($p < 0,05$) и «КЖ-20», на 29,2% ($p < 0,01$) соответственно).

Установлено статистически значимое (от $p < 0,05$ до $p < 0,01$) ухудшение всех разработанных качественных экспертных критериев у пациентов при ДЗСПДР по сравнению с ТПДР-1 и ТПДР-2.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании основных механизмов положительного воздействия разработанной методики проведения витрэктомии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии.

Практическая значимость работы заключается в разработке рекомендаций по практическому применению разработанной методики проведения витрэктомии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный подход к оценке результатов, основанный на применении клинических, инструментальных, экспертно-диагностических и субъективных показателей зрительной системы пациента.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (196 пациентов, 196 глаза), а также применении современных методов статистической обработки.

Внедрение работы

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА (г. Москва), в практическую деятельность офтальмологических отделений ГБУЗ «НИИ Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В. Очаповского» (г. Краснодар) и ГБУЗ «Адыгейская республиканская клиническая больница», г. Майкоп.

Апробация и публикация материалов исследования

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии (г. Ростов-на-Дону, 2022, 2023), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора А.И. Еременко (г. Сочи, 2022), научно-практической конференции «Заболевания органа зрения» (г. Майкоп, 2023), съезде «Кубанской ассоциации врачей-офтальмологов» (г. Краснодар, 2023); межрегиональной научно-практической конференции «Заболевания органа зрения» (г. Краснодар, 2024).

Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (21.02.2024).

Материалы диссертации представлены в 8-и научных работах, в том числе в 5-и статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах. По теме диссертации зарегистрирована заявка на патент на изобретение (заявка от 22.01.2024, регистрационный № 20241001380).

Структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части (главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 156 источников, из которых 56 – отечественных авторов и 100 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнялось на базах офтальмологического отделения ГБУЗ «НИИ Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения

Краснодарского края (г. Краснодар) и офтальмологического отделения ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейской республиканской клинической больницы» (г. Майкоп) в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. Под нашим наблюдением находилось 196 пациентов (47% - женщин; 53%-мужчин) в возрасте от 42 до 78 лет (средний возраст $62,8 \pm 2,4$ года) со следующими критериями включения в исследование, соответствующими трем стадиям выраженности ПДР по классификации «ETDRS»:

- группа пациентов с ДЗСПДР (132 пациента (37% - женщин; 63%-мужчин) в возрасте от 42 до 76 лет (средний возраст $62,8 \pm 2,4$ года) со следующими классификационными признаками: невозможно оценить площадь неоваскуляризации; глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 дисков зрительного нерва; ретиношизис в макулярной зоне;
- группа с явлениями тяжелой ПДР (высокого риска 1 (ТПДР-1), 32 пациента, 32 глаза) (47% - женщин; 53%-мужчин) в возрасте от 44 до 74 лет (средний возраст $61,3 \pm 2,6$ лет) с основными критериями включения пациентов (при наличии одного из признаков): преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 диска зрительного нерва (ДЗН); преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади ДЗН; преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией ДЗН менее трети его площади; неоваскуляризация ДЗН более трети его площади;
- группа с явлениями тяжелой ПДР (высокого риска 2 (ТПДР-2), 32 пациента, 32 глаза), (44% - женщин; 56%-мужчин) в возрасте от 40 до 78 лет (средний возраст $60,1 \pm 2,5$ года) с основными критериями включения пациентов (при наличии одного из признаков): неоваскуляризация ДЗН более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН.

Проведено две серии клинических исследований. Первая была направлена на сравнительную экспертно-диагностическую оценку состояния глазного дна при ПДР далеко зашедшей и тяжелых (высокого риска 1 или 2) стадий заболевания с позиции особенностей перспективного хирургического вмешательства. Для этих целей выполнена качественная экспертная оценка состояния глазного дна в равнозначных по возрасту, полу группах пациентов с ДЗСПДР (33 пациента, 34 глаза), ТПДР-2 (32 пациента, 32 глаза) и ТПДР-1 (32 пациента, 32 глаза). Вторая серия клинических исследований была выполнена в целях комплексной (клинической, экспертно-диагностической, субъективной) оценки клинической эффективности хирургического лечения ДЗСПДР по разработанной технологии по сравнению с традиционной. Все пациенты были разделены на следующие две равнозначные по возрасту, полу и состоянию зрения «здорового» глаза группы:

- основную группу (ОГ, 69 пациентов, 69 глаза), которым проведение витрэктомии выполнялось по разработанной методике;
- контрольную группу (КГ, 63 пациента, 63 глаза), которым проведение витрэктомии выполнялось по традиционной методике.

Сравнительная оценка безопасности и клинической эффективности применения разработанной и традиционной методик выполнялось до, во время операции и через 14 дней после оперативного вмешательства по показателям частоты возникновения интра- и послеоперационных осложнений, динамике МКОЗ, качественным критериям состояния глазного дна и «качества жизни» пациента.

В качестве традиционной методики оценивалась техника проведения хирургического вмешательства у пациентов с ДЗСПДР, подробно описанная в работах Шишкина М.М., Коноваловой К.И. (2018-2020 г.г.), которая включала в себя следующие основные этапы: выполнение интравитреального введения ингибитора ангиогенеза перед проведением витреоретинальной хирургии исключительно у пациентов с выраженной неоваскуляризацией фиброваскулярных мембран; первым этапом основного хирургического вмешательства выполнялась витреоретинальная хирургия без факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ); при наличии эпиретинальной мембраны осуществляли её удаление с пилингом внутренней пограничной мембраны сетчатки; при наличии тракционной отслойки сетчатки использовали временную тампонаду перфторорганическим соединением. Затем выполняли эндолазеркоагуляцию сетчатки в зонах сосудистых микроаномалий и ретинальной ишемии не более 250 коагулятов, тампонаду витреальной полости силиконовым маслом, либо 16%-ой газоздушную смесь C2F6 с ушиванием склеротомий при наличии фильтрации. Вторым этапом хирургического лечения в срок от 2 до 6 месяцев начинали с ФЭК+ИОЛ по стандартной методике с последующим удалением силиконового масла с помощью двухпортового доступа и выполнением дополнительной эндолазеркоагуляции при необходимости.

Разработанная в рамках настоящего исследования методика проведения хирургического лечения представлена в разделе «Результаты исследования и их обсуждение».

Комплексное обследование состояния зрения выполнялось по клиническим и субъективным показателям, а также экспертным критериям состояния глазного дна. Стандартное офтальмологическое обследование выполнялось на основе визометрии, тонометрии, офтальмоскопии и биомикроскопии сетчатки, хрусталика, стекловидного тела, фоторегистрации глазного дна (Carl Zeiss Visucam 524), оптической когерентной томографии (Spectralis HRA + OCT), а также ультразвукового исследования глазного яблока (Accutome 4SIGHT).

Оценка «качества жизни» (КЖ) выполнялась по следующим двум, апробированным у пациентов с витреоретинальной патологией опросникам – «общему» («VFQ-25») [Малышев А.В., 2014] и «специальному» (КЖ-20») [Карапетов Г.Ю., 2017].

В связи с тем, что традиционный (для офтальмологической практики) объем и сравнительный анализ диагностического обследования далеко не всегда возможен у пациентов с тяжелыми стадиями ПДР вследствие низкого уровня зрительных функций и визуализации даже с учетом современных (оптическая когерентная томография-ангиография и др.) методов оценки, в настоящем исследовании разработаны качественные критерии, основанные на экспертной оценке состояния глазного дна офтальмохирургом. Следует подчеркнуть, что проведенные ранее исследования доказывают достаточно высокую клинико-диагностическую эффективность изложенного экспертного подхода (Головин А.С., 2022).

В рамках первой серии клинических исследований разработанными качественными критериями являлись: преретинальная геморрагия; неоваскуляризация диска зрительного нерва (ДЗН); неоваскуляризация сетчатки; макулярный отек; фиброваскулярная ткань в области ДЗН или по ходу сосудистых аркад без тракционной отслойки сетчатки; неоваскуляризация угла передней камеры; фиброз задней гиалоидной мембраны; кровоизлияние в стекловидное тело; фиброз стекловидного тела. В рамках второй серии клинических исследований качественными критериями являлись: преретинальная геморрагия; неоваскуляризация ДЗН; неоваскуляризация сетчатки; макулярный отек; фиброваскулярная ткань в области ДЗН; фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад; тракционная отслойка сетчатки; кровоизлияние в стекловидное тело/витреальную полость; неоваскуляризация структур угла передней камеры. В целях оценки степени выраженности каждого разработанного качественного критерия в обеих сериях клинических исследований применялась следующая балльная система: 1 балл – начальные изменения; 2 балла – слабые, но более выраженные (по сравнению с 1 баллом) изменения; 3 балла – выраженность изменений средней степени; 4 балла – выраженные изменения. Важно подчеркнуть, что в целях повышения достоверности качественной оценки все обследования, связанные с определением изложенных критериев, выполнялись одним офтальмохирургом (А.Ф. Тешевым).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выбора метода сравнения и описательных статистик использовали критерий Колмогорова-Смирнова согласованности с нормальным распределением. Подавляющее большинство выборочных данных согласовались с нормальным распределением согласно критерию Колмогорова-Смирнова, поэтому рассчитывались среднее значение показателей и его ошибка ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий – двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень

достоверности (p) при проверке статистических гипотез принимали равными 0,05 ($p < 0,05$) с учетом оценки возможного $p < 0,01$ или $p < 0,001$.

Объем и структура клинических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Объем и структура клинических исследований

Серия исследований	Задача исследования	Объем исследования	
		Кол-во пациентов (число глаз)	Кол-во комплексных обследований
1.	Сравнительная экспертно-диагностическая оценка состояния сетчатки при ПДР далеко зашедшей и тяжелых (высокого риска 1 или 2) стадий заболевания.	98 (98)	98
2.	Комплексная оценка клинической эффективности хирургического лечения ДЗСПДР по разработанной технологии по сравнению с традиционной.	132 (132)	264

Результаты работы и их обсуждение

Результаты сравнительной оценки состояния глазного дна у пациентов с ТПДР-1, ТПДР-2 и ДЗСПДР представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Сравнительная оценка диагностических критериев при различных стадиях ПДР ($M \pm m$, баллы)

Критерий	ТПДР-1 n=32	ТПДР-2 n=32	ДЗСПДР n=34	p
	1	2	3	
Преретинальная геморрагия	2,0±0,2	2,4±0,2	3,3±0,3	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
Неоваскуляризация ДЗН	1,9±0,3	2,2±0,3	3,4±0,4	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
Неоваскуляризация сетчатки	2,3±0,2	2,7±0,2	3,3±0,2	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
Макулярный отек	1,7±0,3	1,9±0,3	2,8±0,3	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
Фиброваскулярная ткань в области ДЗН	1,1±0,1	1,3±0,1	3,6±0,2	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Неоваскуляризация угла передней камеры	1,6±0,3	1,8±0,3	3,0±0,4	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
Фиброз задней гиалоидной мембраны	1,1±0,1	1,6±0,2	3,4±0,3	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Кровоизлияние в стекловидное тело	1,2±0,3	1,7±0,3	3,3±0,4	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Фиброз стекловидного тела	1,4±0,3	1,9±0,3	3,1±0,4	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$

Представленные результаты свидетельствуют о статистически значимом ухудшении всех критериев у пациентов с ДЗСПДР по сравнению с ТПДР-1 и ТПДР-2. Наиболее значимое увеличение среднего балла зафиксировано по следующим качественным критериям: фиброваскулярная ткань в области ДЗН и по ходу сосудистых аркад (в 2 раза), фиброз задней гиалоидной мембраны (в 1,5 раза), кровоизлияние в стекловидное тело (в 1,3 раза), по остальным критериям увеличение среднего балла варьирует от 28 до 93%. При этом отмечается лишь статистически незначимая тенденция ухудшения критериев между ТПДР-1 и ТПДР-2. С нашей точки зрения, представленные результаты указывают на необходимость рассмотрения проведения хирургического лечения пациентам с ДЗСПДР в качестве отдельного направления витрэктомии.

Преимуществами предлагаемой нами методики является предварительное за 3-5 дней интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза, одномоментное комбинированное вмешательство, сочетающее ФЭК с имплантацией ИОЛ и микроинвазивную витрэктомию 27G с учетом разработки технических приёмов витреоретинального вмешательства, направленных на минимизацию повреждения сетчатки. Наряду с этим, разработанная методика основана на комплексном подходе к проведению оперативного вмешательства, включающем в себя совершенствование офтальмологических «техник», медикаментозного сопровождения и выбора оптимального анестезиологического пособия.

Краткое описание разработанной методики

Хирургические вмешательства выполняли с использованием хирургической системы «Alcon Constellation Vision System», обеспечивающей работу на переднем и заднем отрезках глаза, а также операционного микроскопа «Alcon LuxOR LX3» (с системой визуализации заднего отрезка Merlin Surgical System (Volk). Предварительно (за 3-5 дней до проведения оперативного вмешательства) проводили интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза (ранибизумаб в дозе 0,5 мг). Основной этап хирургического лечения выполнялся под местной анестезией и внутривенной седацией. ФЭК проводили по стандартной методике через разрез 2,2 мм с имплантацией гидрофобной ИОЛ, начиная с установки в области плоской части цилиарного тела порта 27G в нижне-височном квадранте, для правого глаза на 8 часах по условному циферблату, для левого глаза на 4 часах по условному циферблату. После завершения ФЭК + ИОЛ осуществляли установку инфузионной канюли в ранее установленный порт 27G и после активации подачи инфузионного раствора в стекловидную камеру выполняли установку второго и третьего портов в области плоской части цилиарного тела в меридианах 2 и 10 часов по условному циферблату. Витрэктомию 27G проводили поэтапно: удаление ретролентального витреума и фиброзно-изменённого или пропитанного кровью стекловидного тела в центральных отделах, формирование отверстия витрэктором в напряженной задней гиалоидной мембране с её

дальнейшим иссечением в местах наличия отслойки последней, удаление пропитанного кровью базального витреума с использованием транссклеральной компрессии, обеспечивающей необходимую визуализацию недоступных для осмотра отделов и дополнительную иммобилизацию сетчатки в местах её отслойки. Фиброваскулярную ткань (ФВТ) мобилизовали, сегментировали и частично удаляли с поверхности сетчатки в том числе с применением бимануальной техники путем комбинации различных инструментов (вitreэктор, аспирационная канюля, пинцет). К полному удалению ФВТ в области ДЗН и местах плотного сращения по ходу крупных ретинальных сосудов не прибегали. Внутреннюю пограничную мембрану в макулярной области сохраняли в связи с потенциальным риском травматизации измененной сетчатки (ретиношизис, наличие ламеллярного отверстия, ишемия) на фоне пролиферативного процесса. Во всех случаях наличия тракционной отслойки сетчатки дренирование субретинальной жидкости не осуществлялось в связи с наличием собственных наблюдений о полной резорбции последней при отсутствии ятрогенных разрывов в срок от 1 до 6 месяцев. После завершения работы с ФВТ, выполнялась эндолазеркоагуляция периферических отделов сетчатки по всей окружности глазного дна с транссклеральной компрессией и зон ишемии сетчатки в центральных отделах. Тампонада стекловидной камеры газоздушной смесью, воздухом или силиконовым маслом. Основные этапы разработанной технологии представлены на рисунках 1-8.

Результаты сравнительной оценки частоты возникновения и характера интраоперационных осложнений у пациентов основной (ОГ) и контрольной (КГ) группы представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительная оценка частоты возникновения и характера интраоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп (в % от общего числа глаз)

Характер осложнения	Основная группа n=69	Контрольная группа n=63	p
Преретинальное кровотечение	11,6	23,8	<0,01
Субретинальное кровотечение	2,9	6,3	>0,05
Ятрогенные повреждения сетчатки	7,2	20,6	<0,01
Регматогенная отслойка сетчатки	4,3	7,9	>0,05
Распространение существующей тракционной отслойки сетчатки	2,9	11,1	<0,01



Рисунок 1

Рисунок 2

Рисунок 3



Рисунок 4

Рисунок 5

Рисунок 6



Рисунок 7

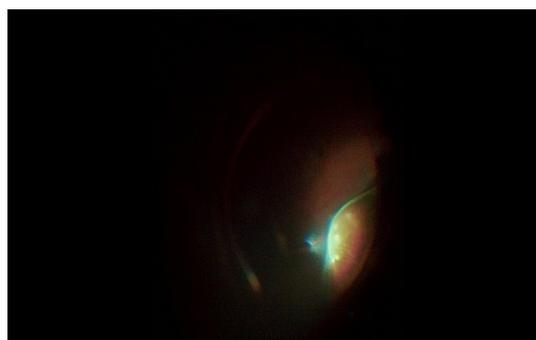


Рисунок 8

Рисунки 1-8. Основные этапы разработанной методики лечения пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии. 1. - факоэмульсификация катаракткты с имплантацией интраокулярной линзы; 2. - удаление витрэктором центральных отделов фиброзно – измененного и пропитанного кровью стекловидного тела, формирование послабляющего отверстия в напряженной задней гиалоидной мембране; 3. - удаление периферических отделов стекловидного тела с использованием транссклеральной компрессии за счёт эффекта трансиллюминации с применением техники транссклеральной компрессии световодом; 4. - мобилизация фиброваскулярной ткани с использованием интраокулярного пинцета; 5. - сегментация фиброваскулярной ткани с применением бимануальной техники (комбинация инструментария – пинцет и витрэктор); 6. - деламинация фиброваскулярной ткани от сетчатки с применением бимануальной техники (комбинация инструментария – пинцет и аспирационная канюля с мягким наконечником); 7. - манипуляции по сегментации очагов фиброваскулярной пролиферации с применением бимануальной техники (комбинация инструментария – пинцет и ножницы); 8. - периферическая эндолазеркоагуляция с транссклеральной компрессией.

Представленные результаты свидетельствуют, что частота возникновения всех выявленных интраоперационных осложнений у пациентов ОГ существенно ниже, чем в КГ. В первую очередь, отмеченная динамика относится к ятрогенным повреждениям сетчатки (на 13,4%, $p<0,01$), преретинальному кровотечению (на 12,2%, $p<0,01$) и распространению существующей тракционной отслойки сетчатки (на 10,2%, $p<0,01$). В среднем частота возникновения интраоперационных осложнений у пациентов ОГ (5,8%) была на 8,1% ($p<0,05$) ниже, чем в КГ (13,9%). Продолжительность хирургического вмешательства по разработанной методике в среднем составила 61 минуту, что на 7 минут больше, чем при хирургическом лечении по традиционной методике.

Результаты сравнительной оценки частоты возникновения и характера послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Сравнительная оценка и характер послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной группы (в % от общего числа глаз)

Характер осложнения	Основная группа n=69	Контрольная группа n=63	p
Рецидивирующий гемофтальм	10,1	20,6	$<0,05$
Фиброваскулярная репролиферация	5,7	9,5	$>0,05$
Неоваскуляризация диска зрительного нерва	7,2	7,9	$>0,05$
Неоваскуляризация сетчатки	8,6	20,6	$<0,01$
Регматогенная отслойка сетчатки	7,2	11,1	$>0,05$
Рубеоз	8,6	11,1	$>0,05$
Неоваскуляризация структур угла передней камеры	5,7	14,3	$<0,05$
Рецидивирующая гифема	4,3	6,3	$>0,05$
Вялотекущий увеит	2,8	3,1	$>0,05$
Стойкая гипотония	1,4	1,5	$>0,05$
Транзиторная офтальмогипертензия	2,8	4,7	$>0,05$
Частичная атрофия зрительного нерва	1,4	1,5	$>0,05$

Результаты сравнительной оценки послеоперационных осложнений свидетельствуют, что частота возникновения всех выявленных послеоперационных осложнений у пациентов ОГ существенно ниже, чем в КГ. Значительные отличия выявлены в таких видах осложнений как неоваскуляризация сетчатки (на 12,0%, $p<0,05$), рецидивирующий гемофтальм (на 10,5%, $p<0,05$), неоваскуляризация структур угла передней камеры (на 8,6%, $p<0,05$). В среднем частота возникновения послеоперационных осложнений у пациентов ОГ ($5,5\pm 0,5\%$) была на 4,2% ($p<0,01$) ниже, чем в КГ ($9,7\pm 1,0\%$).

Результаты сравнительной оценки динамики МКОЗ и качественных критериев состояния внутриглазных структур представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты сравнительной оценки повышения МКОЗ ($M \pm m$, отн. ед.) и снижения выраженности качественных критериев состояния глазного дна ($M \pm m$, баллы) у пациентов основной и контрольной групп после лечения (по сравнению с предоперационным обследованием)

Критерий	Основная группа n=69	Контрольная группа n=63	p
МКОЗ, отн.ед.	0,24±0,02	0,11±0,02	<0,001
Преретинальная геморрагия	1,9±0,1	1,5±0,1	<0,05
Неоваскуляризация диска зрительного нерва	0,9±0,2	0,7±0,2	>0,05
Неоваскуляризация сетчатки	2,6±0,2	1,8±0,2	<0,01
Макулярный отек	0,8±0,2	0,6±0,2	>0,05
Фиброваскулярная ткань в области диска зрительного нерва	1,2±0,2	1,9±0,2	>0,05
Фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад	2,4±0,3	1,3±0,3	<0,05
Тракционная отслойка сетчатки	1,1±0,3	1,0±0,3	>0,05
Кровоизлияние в витреальную полость	2,7±0,2	2,1±0,2	<0,05
Неоваскуляризация структур угла передней камеры	0,7±0,2	0,6±0,2	>0,05

Представленные результаты свидетельствуют, что повышение МКОЗ после операции у пациентов ОГ было существенно (на 0,13 отн. ед., $p < 0,001$) выше, чем в КГ. Наряду с этим, выявлено, что положительная динамика качественных критериев состояния глазного дна была выше у пациентов ОГ по сравнению с КГ. В первую очередь, отмеченная динамика относится к таким критериям, как неоваскуляризации сетчатки (на 0,8 баллов, $p < 0,01$), фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад (на 1,1 балла, $p < 0,05$), кровоизлияние в витреальную полость (на 0,6 балла, $p < 0,05$). При этом величина снижения среднего балла качественных критериев состояния глазного дна у пациентов ОГ ($1,6 \pm 0,1$) была на 23,1% ($p < 0,05$) выше, чем в КГ ($1,3 \pm 0,1$).

Результаты динамики «качества жизни» (КЖ) пациентов представлены на рисунке 9.

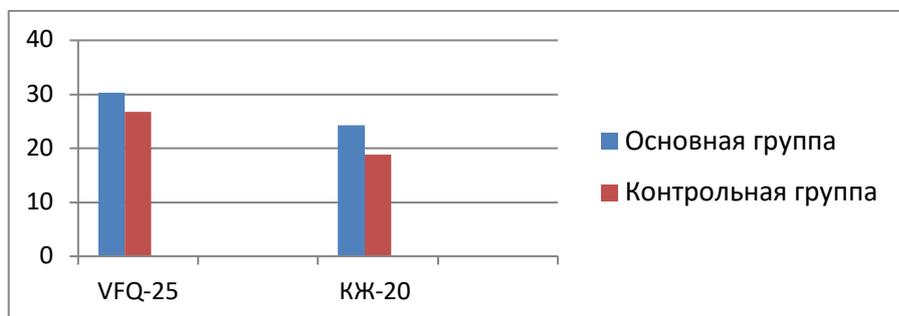


Рисунок 9 - Результаты динамики «качества жизни» в основной и контрольной группах (в % повышения «качества жизни» после лечения по сравнению с предоперационным показателем)

Представленные на рисунке 9 результаты свидетельствуют о существенных различиях в повышении уровня КЖ в основной группе по сравнению с контрольной. Применительно ко всем шкалам опросника «VFQ-25» данные различия в среднем составляли 12,9% ($p < 0,05$), к двум направлениям опросника «КЖ-20» - 29,2% ($p < 0,01$). Обсуждая представленные результаты, следует, в первую очередь, подчеркнуть существенное повышение КЖ пациента с ДЗСПДР после проведения оперативного вмешательства по обеим методикам. Данное положение связано не только с улучшением остроты зрения, так как пролиферативное заболевание, представляющее собой запущенную форму ДР, может сопровождаться неоваскулярной глаукомой, вызывающей боль и дискомфорт, повышенную сухость глаз и худший прогноз, оказывая негативное влияние на все аспекты жизни пациента, как психологически, так и функционально (Nentwich M.M., 2015; Stewart M.W. et al., 2018). Одной из ведущих (в контексте КЖ) шкал опросника «VFQ-25», по которой была выявлена положительная динамика после операции, является «психическое здоровье», тесно связанное с чувством тревожности. Данные литературы указывают, что повышенные симптомы тревоги присутствуют у 40% взрослых пациентов с диабетом, генерализованные тревожные расстройства - у 14% и клинически характеризуются настороженностью и чувством страха, напряжения и тревоги при взаимодействии с событиями повседневной жизни. Таким образом, тревога и ДЗСПДР могут представлять собой взаимосвязанные явления с потенциальной связью между тяжестью заболевания, эмоциональным статусом пациентов, а также развитием тревожных и психологических расстройств (Saitakis G. et al., 2023).

Следует также остановиться на выраженной положительной динамике направления опросника «КЖ-20» «Зрительная ориентировка с учетом работы обоих глаз». С нашей точки зрения, это связано с расширением возможностей продолжения трудовой деятельности пациента, так как известно, что трудоустройство оказывает положительное влияние на психологию пациентов и, по-видимому, мотивирует их максимально улучшить свою жизнь и повысить свою производительность (Coyne K.S. et al., 2018).

Наряду с этим, необходимо подчеркнуть более выраженные (по сравнению с опросником «VFQ-25») различия по опроснику «КЖ-20» между оцениваемыми методиками хирургического лечения пациентов с ДЗСПДР. Данное положение, по – нашему мнению, связано с тем, что опросник «VFQ-25» является типовым опросником общего типа, в то время как опросник «КЖ-20» является «специальным» опросником, предназначенным для пациентов с витреоретинальной патологией. Более того, сопоставляя методики «КЖ-20» и «VFQ-25», следует подчеркнуть, что в методике «КЖ-20» минимизировано включение вопросов (жалоб), возникновение которых может быть определено с альтернативными (не связанными со зрением) факторами

психологического характера или возможными проявлениями другой патологии со стороны сердечно-сосудистой или нервной системы. Кроме того, существенные преимущества «КЖ-20» объясняются методическими основами разработки данного опросника, связанными с привлечением экспертов-офтальмологов (Малышев А.В. с соавт., 2016).

Обсуждая в целом представленные результаты, следует отметить, что предлагаемая нами методика хирургического лечения пациентов с ДЗСПДР характеризуется (по сравнению с традиционной) следующими основными преимуществами:

- более высоким уровнем безопасности, что подтверждается снижением интраоперационных (ятрогенные повреждения сетчатки, на 13,4%, $p < 0,01$; преретинальное кровотечение, на 12,2%, $p < 0,01$; распространение существующей тракционной отслойки сетчатки, на 10,2%, $p < 0,01$) и послеоперационных (неоваскуляризации сетчатки, на 12,0%, $p < 0,05$; рецидивирующий гемофтальм, на 10,5%, $p < 0,05$ и неоваскуляризация структур угла передней камеры, на 8,6%, $p < 0,05$) осложнений;
- более высоким уровнем клинической эффективности, что подтверждается (после проведения витрэктомии) более высоким повышением МКОЗ (на 0,13 отн.ед, $p < 0,001$) и снижением (в среднем, на 23,1%, $p < 0,05$) разработанных качественных критериев состояния глазного дна, особенно применительно к таким критериям, как неоваскуляризация сетчатки (на 0,8 баллов, $p < 0,01$), фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад (на 1,1 балла, $p < 0,05$), а также кровоизлияние в витреальную полость (на 0,6 балла, $p < 0,05$);
- более высоким послеоперационным уровнем «качества жизни» пациентов, что подтверждается результатами проведенного тестирования как по общему («VFQ-25», на 12,9% ($p < 0,05$), так и по специальному (предназначенному для пациентов с витреоретинальной патологией («КЖ-20», на 29,2%, $p < 0,01$) опросникам.

Изложенные данные объясняются, с нашей точки зрения, следующими основными преимуществами разработанной технологии:

- применением малотравматичной технологии 27Ga в сочетании с ФЭК и имплантацией ИОЛ, направленной на минимизацию операционной травмы, обеспечение оптимальной визуализации в ходе хирургии вследствие полноценного доступа к периферическим отделам сетчатки и стекловидного тела по причине замены хрусталика;
- профилактикой неоваскуляризации структур угла передней камеры и радужки путем использования разработанной методики эндолазеркоагуляции;

- минимизацией повреждения сетчатки вследствие отказа от дренирования субретинальной жидкости при тракционной отслойке сетчатки благодаря полному устранению тракционного воздействия, позволяющему снизить вероятность применения силиконового масла и, как следствие, вмешательств по его удалению;
- возможностью достоверного расчёта ИОЛ в отличие от расчёта при наличии силиконового масла в стекловидной камере и изменений переднего отрезка глазного яблока после первичной хирургии;
- более коротким восстановительным периодом функциональных показателей центральных отделов сетчатки вследствие отказа от удаления внутренней пограничной мембраны в макулярной области, что представляется дополнительной травмой в силу изменений сетчатки на фоне пролиферативного процесса (ретиношизис, ламеллярное отверстие);
- минимальными изменениями соматического статуса пациента вследствие применения исключительно местной анестезии с внутривенной седацией, а также уменьшения количества вмешательств по причине использования одномоментной комбинированной хирургии.

Таким образом, хирургическое лечение пациентов с ДЗСПДР по разработанной методике обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) более высокий уровень безопасности и клинической эффективности, что подтверждается снижением вероятности интра- и послеоперационных осложнений, а также более выраженным повышением МКОЗ и снижением среднего балла по разработанным качественным критериям состояния глазного дна. Основным преимуществом разработанной методики является комплексный подход к проведению оперативного вмешательства, включающий в себя совершенствование офтальмологических «техник» (применение одномоментной комбинированной хирургии, технологии эндолазеркоагуляции и др.), медикаментозного сопровождения (введение за 3-5 дней до операции ранибизумаба в дозе 0,5 мг) и выбора внутривенной седации как оптимального анестезиологического пособия. Практическое применение разработанной методики обеспечит повышение уровня оказания офтальмологической помощи пациентам с ДЗСПДР.

ВЫВОДЫ

1. Результаты сравнительной оценки показали статистически значимое (от $p < 0,05$ до $p < 0,01$) ухудшение всех разработанных качественных экспертных критериев состояния внутриглазных структур (неоваскуляризация сетчатки; макулярный отек; фиброз задней гиалоидной мембраны; кровоизлияние в стекловидное тело и др.) пациентов при далеко зашедшей стадии пролиферативной диабетической ретинопатии (ДЗСПДР) по сравнению с тяжелыми (ТПДР-1 и ТПДР-2) стадиями. При этом отмечается лишь статистически незначимая тенденция ухудшения

критериев между ТПДР-1 и ТПДР-2, что в целом указывает на необходимость рассмотрения проведения хирургического лечения пациентам с ДЗСПДР в качестве отдельного направления витрэктомии.

2. Разработана методика проведения витрэктомии пациентам с ДЗСПДР, отличающаяся от традиционной комплексным подходом к проведению оперативного вмешательства на основе совершенствования офтальмологических «техник» (применение одномоментной комбинированной хирургии, технологии 27 Ga, разработанного метода эндолазеркоагуляции и др.), медикаментозного сопровождения (введение за 3-5 дней до операции ранибизумаба в дозе 0,5 мг) и выбора внутривенной седации как оптимального анестезиологического пособия.

3. Результаты сравнительной оценки свидетельствуют, что разработанная методика витрэктомии пациентам с ДЗСПДР обеспечивает (по сравнению с традиционной) более высокий уровень безопасности, что подтверждается снижением интраоперационных (ятрогенные повреждения сетчатки, на 13,4%, $p < 0,01$; преретинальное кровотечение, на 12,2%, $p < 0,01$; распространение существующей тракционной отслойки сетчатки, на 10,2%, $p < 0,01$) и послеоперационных (неоваскуляризации сетчатки, на 12,0%, $p < 0,05$; рецидивирующий гемофтальм, на 10,5%, $p < 0,05$) неоваскуляризация структур угла передней камеры, на 8,6%, $p < 0,05$) осложнений.

4. Разработанная методика витрэктомии пациентам с ДЗСПДР обеспечивает (по сравнению с традиционной) более высокий уровень клинической эффективности, что подтверждается (после проведения витрэктомии) более высоким повышением МКОЗ (на 0,13 отн. ед., $p < 0,001$) и снижением (в среднем, на 23,1%, $p < 0,05$) разработанных качественных критериев состояния глазного дна, особенно применительно к таким критериям, как неоваскуляризация сетчатки (на 0,8 баллов, $p < 0,01$), фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад (на 1,1 баллов, $p < 0,05$), а также кровоизлияние в витреальную полость (на 0,6 балла, $p < 0,05$).

5. Послеоперационный уровень «качества жизни» пациентов с ДЗСПДР существенно выше при проведении витрэктомии по разработанной методике (по сравнению с традиционной), что подтверждается результатами проведенного тестирования как по общему («VFQ-25», на 12,9% ($p < 0,05$), так и по специальному (предназначенному для пациентов с витреоретинальной патологией («КЖ-20», на 29,2%, $p < 0,01$) опросникам.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тешев, А.Ф.** Проллиферативная диабетическая ретинопатия тяжелых стадий: современные подходы к диагностике и лечению и (систематический обзор) /А.Ф. Тешев, А.В. Малышев, А.С. Головин // **Российский медицинский журнал.**- 2024.-Т.30,№1.- С. 77-85. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf624868> (К-1).
2. Головин, А.С. Классификационные признаки тяжелых стадий пролиферативной диабетической ретинопатии (клинические случаи)/ А.С. Головин, И.Г. Овечкин, **А.Ф. Тешев** // **Офтальмология.**-2024.-Т.21,№1.-С.167–171. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-167-171> (К-2,*).
3. **Тешев, А.Ф.** Опыт хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии в 2022 году в Республике Адыгея / А.Ф. Тешев, А.В. Малышев, Г.Ю. Карапетов, У.Л. Абдульазис // Заболевания органа зрения: (Сборник тезисов межрегиональной научно-практической конференции).- Краснодар, 2024.-С.152-154.
4. **Тешев, А.Ф.,** Применение анти-VGF препаратов перед основным витреоретинальным вмешательством по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии / А.Ф.Тешев, А.В. Малышев, С.А. Сай, А.А. Ашканова // Заболевания органа зрения: (Сборник тезисов межрегиональной научно-практической конференции).- Краснодар, 2024.-С.158-160.
5. **Тешев, А.Ф.** Первое применение 27 G технологий в Республике Адыгея/ А.Ф.Тешев, А.В. Малышев, С.А. Сай, А.А. Ашканова // Заболевания органа зрения: (Сборник тезисов межрегиональной научно-практической конференции).- Краснодар, 2024.-С.155-157.
6. **Тешев, А.Ф.** Качественная экспертная оценка состояния глазного дна пациента при тяжелой и далеко зашедшей стадий пролиферативной диабетической ретинопатии / А.Ф. Тешев, А.В. Малышев // **Саратовский научно-медицинский журнал.** -2024.-№1.- С.13-17. (К-2).
7. **Тешев, А.Ф.** «Качество жизни» пациента после применения различных технологий витрэктомии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии»/ А.Ф. Тешев, А.В. Малышев // **Российский офтальмологический журнал.** 2024.-Т17,№1.-С. 68-73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-68-73> (К-1,*).
8. Малышев, А.В. Новые подходы к хирургическому лечению пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии /А.В. Малышев, **А.Ф. Тешев**, А.С. Головин // **Офтальмология.**-2024.-Т.21,№1.-С.82-90. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-82-90> (К-2,*).

Примечания:

(К-1,2) – категория журнала по коэффициенту научной значимости в базе данных RSCI;

*- публикации в изданиях, включенных в международную базу цитирования Scopus.

СПИСОК ЗАЯВОК НА ПАТЕНТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Головин А.С., Тешев А.Ф., Малышев А.В. Способ комбинированного хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии и катаракты (Заявка от 22.01.2024, регистрационный № 20241001380).

Список сокращений

ВЭ – витрэктомия

ДЗН – диск зрительного нерва

ДЗСПДР - далеко зашедшая стадия пролиферативной диабетической ретинопатии

ДР - диабетическая ретинопатия

КЖ – качество жизни

ИОЛ – интраокулярная линза

КГ – контрольная группа

МКОЗ - максимально корригируемая острота зрения вдаль

ОГ – основная группа

ПДР - пролиферативная диабетическая ретинопатия

СД - сахарный диабет

ТПДР-1 – тяжелая 1-ой стадии пролиферативная диабетическая ретинопатия

ТПДР-2 – тяжелая 2-ой стадии пролиферативная диабетическая ретинопатия

ФВТ - фиброваскулярная ткань

ФЭК – факоэмульсификация катаракты