

УДК 617.735–002–02:616.379–008.64–089–06:617.747–003.215–085

Результаты лечения гемофтальма после витрэктомии у больных пролиферативной диабетической ретинопатией

А. А. Путиенко, Али Элхадж, Д. Н. Путиенко

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

E-mail: alputienko@yandex.ru

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, витрэктомия, гемофтальм, ранибизумаб.

Ключові слова: пролиферативна діабетична ретинопатія, вітректомія, гемофтальм, ранибізумаб.

Актуальність. Гемофтальми після вітректомії є основною причиною невдач вітреальної хірургії пролиферативної діабетичної ретинопатії (ПДРП) і зустрічаються в 25–75 % випадків.

Мета. Провести порівняльну оцінку ефективності застосування замісної газової тампонади в лікуванні гемофтальму після вітректомії у хворих ПДРП без і на фоні застосування ранибізумаба.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати лікування гемофтальму після вітректомії у 78 хворих (78 очей) ПДРП методом замісної газової тампонади (ЗГТ) із застосуванням 20 % газово-повітряної суміші перфторпропана. У 28 хворих (28 очей) — основна група — після виконання ЗГТ додатково в порожнину ока вводили 0,5 мг ранибізумаба.

Результати. Через 2 місяці після лікування достовірних відмінностей ($\chi^2 = 0,73$; $p=0,39$) в досягненні прозорості вітреальної порожнини із застосуванням ранибізумаба як і без нього не було відзначено. Через 6 місяців у групі з додатковим застосуванням ранибізумаба прозорість вітреального вмісту була досягнута у 96,4 % випадків, а без нього у 92,0 % ($\chi^2 = 0,59$; $p=0,44$), але при цьому частота рецидивів гемофтальму у хворих без застосування ранибізумаба була достовірно вище — 11 очей (22,0 %) проти 1 (3,6 %), ($\chi^2 = 4,68$; $p=0,03$).

Висновок. Замісна газова тампонада ЗГТ 20 % газово-повітряною сумішшю перфторпропана з додатковим введенням у вітреальну порожнину ранибізумаба є найбільш ефективним методом лікування гемофтальму після вітректомії у хворих ПДРП і може бути широко використана.

Results of treatment of post vitrectomy vitreous hemorrhage in patients with proliferative diabetic retinopathy with the use of ranibizumab

О. О. Putienko, Ali Elhaj, D. M. Pogorelyi

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; Odessa (Ukraine)

Introduction. Post vitrectomy vitreous hemorrhage is the main cause of failure in vitreous surgery of proliferative diabetic retinopathy, the rate of this complication is 25–75 % of cases.

Aim of the study. To compare the efficiency of application of the of fluid gas exchange in the treatment of post vitrectomy vitreous hemorrhage in patients with PDRP with and without use of ranibizumab.

Materials and methods. There were analyzed the results of treatment of post vitrectomy vitreous hemorrhage in 78 patients (78 eye) with proliferative diabetic retinopathy by the fluid gas exchange with the use of 20 % of the gas — air mixture of perfluoropropane. In 28 patients (28 eyes) — main group additionally in the vitreous cavity was introduced 0,5 mg of ranibizumab.

Results. 2 months after the treatment there were no significant differences ($\chi^2=0,73$; $p=0,39$) in achievement of transparency of vitreous cavity with the use of ranibizumab and without it. After 6 months in the group with additional use of ranibizumab transparency of vitreous content was reached in 96,4 % of cases, and without it in 92,0 % ($\chi^2 = 0,59$; $p = 0,44$), but the recurrence rate of vitreous hemorrhage in patients without use of ranibizumab was significantly higher— 11 eyes (22,0 %) against 1 (3,6 %) ($\chi^2 = 4,68$; $p = 0,03$).

Key words: proliferative diabetic retinopathy, vitrektomiya, hemophthalmus, ranibizumab.

Conclusion. Fluid gas exchange with 20 % of the gas — air mixture of perfluoropropane with additional introduction in vitreous cavity of ranibizumab is the most effective treatment of post vitrectomy vitreous hemorrhage in patients of proliferative diabetic retinopathy and can be widely used.

Актуальность. Гемофтальмы после витрэктомии встречаются в 25–75 % случаев и по-прежнему остаются основной проблемой витреальной хирургии при пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДРП) [1, 4, 5, 11].

Для лечения гемофтальма после витрэктомии в настоящее время выполняют повторное интравитреальное вмешательство без тампонады витреальной полости. Согласно этим исследованиям, у 65–75 % больных после однократной повторной операции удается достичь прозрачности витреального содержимого [1, 5, 7]. Большинство хирургов при повторной витрэктомии предпочитают тампонировать полость стекловидного тела стерильным воздухом или 20 % шестифтористой серой, доказывая, что применение тампонирующих агентов является более эффективным [8, 11, 13]. Yang P. T. и соавт. предложили повторные вмешательства по поводу рецидивирующего гемофтальма завершать тампонадой витреальной полости 10 % перфторпропаном. Авторы показали, что прозрачность витреального содержимого была достигнута в 80 % случаев после однократной операции [14].

Одним из методов лечения гемофтальма после витрэктомии является методика заместительной газовой тампонады (ЗГТ), цель которой состоит в удалении непрозрачного витреального содержимого с последующей тампонадой полости стекловидного тела нерасширяющимися смесями газов или стерильным воздухом.

Простота выполнения и возможность проведения манипуляции в амбулаторных условиях являются преимуществами данного метода по сравнению с повторной витрэктомией. Последними исследованиями было показано, что применение ЗГТ с 20 % газовой-воздушной смесью перфторпропана является особенно эффективным, что обусловлено более длительным тампонирующим действием на поверхность сетчатки за счет высокого поверхностного натяжения газового пузыря [2].

В настоящее время показано, что одной из ведущих причин рецидива кровоизлияния на фоне общесоматической декомпенсации является продолжение пролиферативного процесса в витреальной полости. Уровень фактора роста эндотелия сосудов в полости стекловидного тела у больных с рецидивирующим гемофтальмом в 84 % случаев превышает норму спустя 2 месяца после первичного интравитреального вмешательства [3, 6, 9]. Эти данные свидетельствуют о необходимости применения блокаторов фактора роста эндотелия сосудов

при выполнении повторных оперативных вмешательств, что может существенно повысить эффективность лечения

Исследований по применению ЗГТ с одновременным использованием блокаторов фактора роста эндотелия сосудов для лечения гемофтальма после витрэктомии у больных ПДРП ранее не проводилось, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель работы: провести сравнительную оценку эффективности применения заместительной газовой тампонады в лечении гемофтальма после витрэктомии у больных ПДРП без и на фоне применения ранибизумаба.

Материал и методы

Под наблюдением находились 78 больных ПДРП (78 глаз), у которых в сроки от 55 до 78 дней после витрэктомии сохранялся гемофтальм. На 28 глазах (35,9 %) для лечения гемофтальма выполняли заместительную газовую тампонаду (ЗГТ) с применением 20 % газовой-воздушной смеси перфторпропана с одновременным введением в полость глаза 0,5 г ранибизумаба (люцентиса) — основная группа. Контрольную группу составили 50 глаз (64,1 %) с использованием только 20 % газовой-воздушной смеси перфторпропана.

Показанием к первичному интравитреальному вмешательству в основной группе на 14 глазах (50,0 %) был гемофтальм различной степени выраженности без эпиретинальной ткани; на 12 глазах (44,1 %) — гемофтальм различной степени выраженности с наличием эпиретинальных мембран и тракционной отслойки сетчатки угрожающей или захватывающей макулу; на 2 глазах (5,9 %) — тракционно-регатогенная отслойка сетчатки. В контрольной группе первичная витрэктомия выполнялась по поводу только гемофтальма на 28 глазах (56,0 %), по поводу гемофтальма с наличием эпиретинальных мембран и тракционной отслойки сетчатки — 18 глаз (36 %), тракционно-регатогенной отслойки сетчатки — 4 глаза (8 %).

Исходное клиническое состояние отражено в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице данных, в обеих группах исходное состояние пациентов достоверно не отличалось.

Интравитреальные вмешательства выполнялись по обычной методике. После выполнения субтотальной витрэктомии, эпиретинальные мембраны удалялись максимально, при необходимости — для расправления сетчатки в полость глаза вводили стерильный воздух, выполняли панретинальную эндодиодную лазеркоагуляцию и эндокоагуляцию разрывов сетчатки. В основной группе в 2 случаях (7,1 %) операция завершилась без тампонады витреальной полости, в 5 случаях (17,9 %) тампонадой стерильным воздухом; на 5 глазах (17,9 %) — тампонадой 10 % перфторпропана и на 16 глазах (57,1 %) тампонадой 20 % перфторпропана. В контрольной группе без тампонады витреальной полости операция завершилась в 4 случаях (8,0 %), в 7 случаях (14,0 %)

Таблица 1. Исходный соматический статуса клиническое состояние глаз, интраоперационные осложнения, особенности тампонады и течения послеоперационного периода у пациентов основной и контрольной групп

Клинический признак	Основная группа n = 28 (%)	Контрольная группа n = 50(%)	Уровень значимости отличий
Длительность СД – > 15 лет – < 15 лет	17 (60,7) 11 (39,3)	29 (58,0) 21 (42,0)	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,82$
Длительность пролиферативного процесса – > 3 лет – < 3 лет	20 (71,4) 8 (28,6)	32 (64,0) 18 (36,0)	$\chi^2 = 0,45$; $p = 0,50$
Степень компенсации диабета – компенсированный – субкомпенсированный	12 (42,9) 16 (57,1)	26 (52,0) 24 (48,0)	$\chi^2 = 0,60$; $p = 0,43$
Наличие белка в моче Отсутствие белка в моче	7 (25,0) 21(75,0)	8 (16,0) 42 (84,0)	$\chi^2 = 0,94$; $p = 0,33$
Наличие глюкозы в моче Отсутствие глюкозы в моче	10 (35,7) 18 (64,3)	20 (40,0) 30 (60,0)	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,71$
Панретинальная л/коагуляция – выполнялась – не выполнялась	23 (82,1) 5 (17,9)	44(88,0) 6 (12,0)	$\chi^2 = 0,51$; $p = 0,48$
Тотальный гемофтальм до операции – наблюдался – не наблюдался	18 (64,3) 10 (35,7)	38(76,0) 12 (24,0)	$\chi^2 = 1,71$; $p = 0,14$
Рецидивирование гемофтальма в течение 6 месяцев до операции – наблюдалось – не наблюдалось	19 (67,9) 9 (32,1)	29 (58,0) 21 (42,0)	$\chi^2 = 0,74$; $p = 0,39$
Эпиретинальные мембраны – удалялись – не удалялись	15 (53,6) 13 (46,4)	25(50,0) 25 (50,0)	$\chi^2 = 0,09$; $p = 0,76$
Гифема – развилась – не развилась	11 (39,3) 17 (60,7)	20 (40,0) 30 (60,0)	$\chi^2 = 0,01$; $p = 0,95$
Экссудативная реакция – развилась – не развилась	4 (14,3) 24(85,7)	8 (16,0) 42(84,0)	$\chi^2 = 0,04$; $p = 0,84$

Примечание: критерий значимости различий χ^2 , представлен между основной и контрольной группой.

тампонадой стерильным воздухом; на 12 глазах (24,0 %) тампонадой 10 % перфторпропана и на 27 глазах (54,0 %) тампонадой 20 % перфторпропана.

Методика ЗГТ заключалась в следующем. В положении больного сидя в 4 мм от лимба на 6 часах из витреальной полости аспирировали от 4,0 до 4,5 мл геморрагического содержимого с одновременным введением в полость глаза 20 % газовой-воздушной смеси перфтопропана. У пациентов основной группы дополнительно в полость глаза вводили 0,5 мг люцентиса.

20 % газовой-воздушную смесь перфторпропана получали, набирая в шприц объемом 5 мл 1,0 мл чистого перфтор-

пропана с последующим добавлением стерильного воздуха до 5 мл.

Исходная острота зрения как в основной, так и контрольной группах распределялась от светоощущения до 0,01 и статистически достоверно в двух группах не различалась.

Отдаленные сроки наблюдения составили 2 и 6 месяцев. Для статистического сравнения использовали коэффициент χ^2 .

Результаты

В обеих группах во время выполнения ЗГТ осложнений ни в одном случае не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде у 2 пациентов (7,4 %) основной группы и 5 пациентов (10 %) контрольной развилась гифема, которая купировалась на фоне рассасывающей терапии. Также у 2 больных (4,0 %) контрольной группы была отмечена выраженная экссудативная реакция, которая требовала интенсивной противовоспалительной терапии с рассасывающей целью.

Спустя 2 месяца (табл. 2), у пациентов основной группы (с дополнительным применением люцентиса) на 25 глазах (89,3 %) витреальное содержимое было прозрачным, в остальных случаях сохранялся гемофтальм. За этот период на 2 глазах (7,1 %) наблюдался рецидив гемофтальма, по поводу чего повторно была выполнена ЗГТ 20 % газовой-воздушной смесью перфторпропана с применением люцентиса.

В контрольной группе (только применение 20 % газовой-воздушной смеси перфторпропана) прозрачность витреальной полости была достигнута в 41случае (82,0 %) к этому сроку, рецидив гемофтальма наблюдался на 6 глазах (12,0 %).

Проведенный статистический анализ показал отсутствие достоверных отличий ($\chi^2=0,73$; $p=0,39$) как в достижении положительного результата лечения к этому периоду наблюдения, так и в отношении развития рецидивов кровоизлияния в витреальную полость ($\chi^2=1,78$; $p=0,11$).

Также было отмечено достоверное повышение остроты зрения после лечения в обеих исследуемых группах. Как в основной, так и контрольной группе преобладали пациенты с остротой зрения от 0,1 до 0,3–19 глаз (67,9 %) и 31 (62,0 %) соответственно.

Через 6 месяцев (табл. 3) в основной группе пациентов (с применением дополнительно лю-

Таблица 2. Результаты лечения гемофтальма после витрэктомии у больных основной и контрольной группы через 2 месяца

Группы исследования	Количество глаз (%)	
	Прозрачность витреальной полости	Рецидив гемофтальма
Основная	25 (89,3 %)	2 (7,1 %)
Контрольная	41 (82,0 %)	6 (12,0 %)
Достоверность отличия	$\chi^2 = 0,73$; $p = 0,39$	$\chi^2 = 1,78$; $p = 0,11$

Таблица 3. Результаты лечения гемофтальма после витрэктомии у больных основной и контрольной группы через 6 месяцев

Группы исследования	Количество глаз (%)	
	Прозрачность витреальной полости	Рецидив гемофтальма
Основная	27 (96,4 %)	1 (3,6 %)
Контрольная	46 (92,0 %)	11 (22,0 %)
Достоверность отличия	$\chi^2 = 0,59; p = 0,44$	$\chi^2 = 4,68; p = 0,03$

центиса) прозрачность витреального содержимого была достигнута в 27 случаях (96,4 %), при этом рецидив кровоизлияния наблюдался только на 1 глазу (3,6 %), по поводу чего была повторно выполнена ЗГТ с применением люцентиса. В контрольной группе больных (только с применением 20 % газово-воздушной смеси перфторпропана) витреальная полость была прозрачной в 46 случаях (92,0 %), при этом рецидив гемофтальма за этот период наблюдался в 11 случаях (22,0 %), по поводу чего выполнялись повторные ЗГТ также с 20 % газово-воздушной смесью перфторпропана. Статистические сравнения показали, что достоверной разницы в достижении прозрачности витреального содержимого в обеих группах получено не было ($\chi^2=0,59; p=0,44$). При этом, частота рецидивов кровоизлияний в случаях с применением люцентиса была достоверно ниже ($\chi^2=4,68; p=0,03$).

Динамика остроты зрения через 6 месяцев после лечения свидетельствовала о достоверном её повышении в обеих исследуемых группах. Распределение пациентов в каждой из групп осталось таким же, как и через 2 месяца наблюдения. В основной группе преобладали больные с остротой зрения от 0,1 до 0,3—21 глаз (67,9 %). В контрольной группе также наибольшее количество глаз было с остротой зрения от 0,1 до 0,3—34 глаза (68,0 %).

Литература

1. **Носов С. В.** Тактика лечения поздних поствитрэктомических гемофтальмов у больных сахарным диабетом / С. В. Носов // Офтальмохирургия. — 2011. — № 3. — С.53–56.
2. **Погорелый Д. Н.** Результаты применения заместительной газовой тампонады в лечении длительно не рассасывающихся гемофтальмов после витрэктомии у больных пролиферативной диабетической ретинопатией / Д. Н. Погорелый, А. А. Путиенко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. — 2012. — Вип.2. — № 110. — С. 484–491.
3. **Путиенко А. А.** Цитокиновый профиль крови и витреальной жидкости у больных пролиферативной диабетической ретинопатией с гемофтальмом после витрэктомии / А. А. Путиенко, Д. Н. Погорелый // Казанский мед. журн. — 2013. — Т 94. — № 1. — С.26–30.
4. **Сдобникова С. В.** Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии / С. В. Сдобникова, Н. К. Мазурина, Г. Е. Столяренко, Ф. Ф. Федоров, И. А. Чекмарева, Е. А. Кочеткова // Русский мед. журнал. — 2002. — Том 3. — № 3. — С.99–105.
5. **Abbate M.** Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives / M. Abbate, P. Cravedi, I. Iliev // Curr Diabetes Rev. — 2011. — V. 7. — № 3. — P.190–200.
6. **Entezari M.** Cryotherapy of sclerotomy sites for prevention of late post — vitrectomy diabetic hemorrhage: a randomized clinical trial / M. Entezari, A. Ramezani, H. Ahmadih // Graefes. Arch Clin Exp Ophthalmol. — 2010. — № 248. — P.1–19.

7. **Gündüz K.** Management of proliferative diabetic retinopathy / K. Gündüz, S. J. Bakri // *Compr. Ophthalmol Update.* — 2007. — V.8. — № 5. — P. 245–256.
8. **Koutsandrea C. N.** Hemostatic effects of SF6 after diabetic vitrectomy for vitreous hemorrhage / C. N. Koutsandrea, M. N. Apostolopoulos, D. Z. Chatzoulis et al. // *Acta Ophthalmol Scand.* — 2001. — V.79. — № 1. — P. 34–38.
9. **Neely K. A.** Peripheral retinal cryotherapy for postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in phakic eyes / K. A. Neely, K. A. Scroggs, B. W. McCuen // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — № 126. — V.1. — P.82–90.
10. **Sato T.** Early vitreous hemorrhage after vitrectomy with preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy / T. Sato, S. Morita, H. Bando // *Middle East Afr J Ophthalmol.* — 2013. — V. 20. — № 1. — P. 51–55.
11. **Steel D. H.** Entry site treatment to prevent late recurrent postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrec-
12. **Steel D. H.** Entry site neovascularization and vitreous cavity hemorrhage after diabetic vitrectomy. The predictive value of inner sclerostomy site ultrasonography / D. H. Steel, M. S. Habib, S. Park, A. J. Hildreth, R. I. Owen // *Ophthalmology.* 2008. — Vol.115. — P. 525–532.
13. **Tolentino F.** Vitreous hemorrhage after closed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy / F. Tolentino, V. Cajita, T. Gancayco, S. Skates. // *Ophthalmology.* — 1989. — Vol.96. — № 10. — P.1495–1500.
14. **Yang C. M.** Intravitreal long — acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy / C. M. Yang, P. T. Yeh, C. H. Yang // *Ophthalmology.* — 2007. — V.114. — № 4. — P. 710–715.

Посылана 12.01.2015

References

1. **Nosov SV.** Treatment strategy for later post vitrectomy hemophthalmus in diabetic patients. *Oftalmokhirurgii.* 2011;3:53–6. In Russian.
2. **Pogorelyi DN, Putiyenko AA.** The results of substitution gas tamponade in the treatment of unabsorbable hemophthalmus after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Problemy ekologichnoi ta medicnoi genetiki I klinichnoi imunologii: a collection of papers.* 2012;2(110): 484–91. In Russian.
3. **Putiyenko AA, Pogorelyi DN.** Cytokine profile of blood and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy with hemophthalmia after vitrectomy. *Kazanskii med. zhurn.* 2013;94(1):26–30. In Russian.
4. **Sdobnikova SV, Mazurina NK, Stolyarenko GYe, Fedorov FF, Chekmareva IA, Kochetkova EA.** Modern approach to the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Russkii Med. Zhurnal.* 2002;3(3):99–105. In Russian.
5. **Abbate M, Cravedi P, Iliev I.** Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(3):190–200.
6. **Entezari M, Ramezani A, Ahmadi H.** Cryotherapy of sclerotomy sites for prevention of late post — vitrectomy diabetic hemorrhage: a randomized clinical trial. *Graefes. Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1–19.
7. **Gündüz K, Bakri SJ.** Management of proliferative diabetic retinopathy. *Compr. Ophthalmol Update.* 2007;8(5):245–56.
8. **Koutsandrea CN, Apostolopoulos MN, Chatzoulis DZ et al.** Hemostatic effects of SF6 after diabetic vitrectomy for vitreous hemorrhage. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(1):34–8.
9. **Neely KA, Scroggs KA, McCuen BW.** Peripheral retinal cryotherapy for postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in phakic eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;126(1):82–90.
10. **Sato T, Morita S, Bando H.** Early vitreous hemorrhage after vitrectomy with preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(1):51–5.
11. **Steel DH, Connor A, Habib MS.** Entry site treatment to prevent late recurrent postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2010;94:1219–25.
12. **Steel D H, Habib MS, Park S, Hildreth AJ, Owen RI.** Entry site neovascularization and vitreous cavity hemorrhage after diabetic vitrectomy. The predictive value of inner sclerostomy site ultrasonography. *Ophthalmology.* 2008; 115:525–32.
13. **Tolentino F, Cajita V, Gancayco T, Skates S.** Vitreous hemorrhage after closed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy / F. Tolentino *Ophthalmology.* 1989;96(10):1495–500.
14. **Yang CM, Yeh PT, Yang CH.** Intravitreal long — acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology.* 2007;114(4):710–5.

Received 12.01.2015