

На правах рукописи

КОНОВАЛОВА

Карина Игоревна

**ЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННОЙ НАЧАЛЬНОЙ
КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДАЛЕКОЗАШЕДШЕЙ
ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ**

3.1.5 – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор **Карпов Олег Эдуардович**).

Научный руководитель: заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор **Шишкин Михаил Михайлович**.

Официальные оппоненты:

Липатов Дмитрий Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением «Диабетическая ретинопатия и офтальмохирургия» ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Фурсова Анжелла Жановна, доктор медицинских наук, заведующая офтальмологическим отделением ГБУЗ НСО «ГНОКБ», заведующая кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России (105062, г. Москва, ул. Садовая - Черногрязская, д. 14/19).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105062, г. Москва, ул. Садовая - Черногрязская, д. 14/19; <http://helmholtzeinstitute.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Филатова И.А.

Общая характеристика работы

Актуальность работы

Диабетическая ретинопатия (ДР) – одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), которое остается одной из основных причин потери зрения у данной категории пациентов, несмотря на совершенствование методов его хирургического лечения (Нероев В.В., 2018; Липатов Д.В., 2018; Фурсова А.Ж., 2020). Согласно Атласу Международной диабетической федерации (10-ое издание), в мире около 537 миллионов человек в возрасте 20-79 лет страдают СД. При этом у 35% из них диагностируются различные стадии ДР, из которых 7% - это пациенты с пролиферативной стадией, угрожающей потерей зрения. Кроме того, известно, что клинические проявления пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), требующие выполнения витреоретинальной хирургии (ВРХ), нередко сочетаются с наличием катаракты. При этом, по наблюдениям специалистов, проведение ВРХ и использование силиконового масла (СМ) или газовой смеси в качестве тампонады витреальной полости еще более способствуют прогрессированию уже имеющихся помутнений хрусталика (Zeitz O. 2008; Singh S. et al., 2016). И если необходимость выполнения витреоретинального хирургического вмешательства у пациентов с далекозашедшей ПДР в настоящее время не вызывает сомнений, то вопрос о сроках проведения факоэмульсификации начальной катаракты (ФЭК), при планировании им ВРХ, остается открытым по сей день. Так, многие авторы придерживаются мнения, что ФЭК следует выполнять одновременно с ВРХ и обосновывают это лучшей визуализацией глазного дна во время хирургии, сокращением срока реабилитации пациентов и общего количества проводимых вмешательств, а также наличием технических сложностей при удалении катаракты на авитреальном глазу и повышенным риском интраоперационных осложнений (Villegas V.M., 2014; Rajesh S.J., 2016). В то же время, по мнению ряда исследователей, у пациентов с СД с уже имеющимся исходным повреждением гематоретинального барьера (ГРБ), такой объем хирургического лечения сопровождается высоким риском развития послеоперационных осложнений, таких как вторичная неоваскулярная глаукома (НВГ), рецидив гемофтальма, увеит,

кистозный макулярный отек (КМО) (Lahey J.M., 2003; Lei Shi, 2012). Немногочисленные публикации, в которых авторы проводили исследование эффективности этапного выполнения ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) по сравнению с факовитрэктомией, свидетельствуют об определенных преимуществах такого подхода, но небольшое число наблюдений не позволило авторам сделать определенные выводы (Rivas-Aguino P., 2009).

В связи с вышеизложенным актуальным остается изучение эффективности выполнения ФЭК, как операции второго этапа, у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР после первого этапа хирургического лечения – ВРХ.

Цель исследования

Оценка эффективности выполнения факоемульсификации осложненной начальной катаракты вторым этапом после витреоретинальной хирургии у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку уровня цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10, MCP-1), фактора межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) в слезной жидкости у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией при витреоретинальной хирургии и факовитрэктомии.

2. Оценить динамику функциональных показателей сетчатки у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией при факовитрэктомии и этапной факоемульсификации после витреоретинальной хирургии.

3. Оценить динамику воспалительного послеоперационного ответа при факовитрэктомии и этапной факоемульсификации после витреоретинальной хирургии у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией в ранний период.

4. Провести сравнительный анализ особенностей послеоперационного течения при факовитрэктомии и этапной факоемульсификации после витреоретинальной хирургии у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией в отдаленном периоде.

5. Изучить особенности течения интраоперационного и послеоперационного периода у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией с предварительным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза при факовитрэктомии и этапной факоэмульсификации после витреоретинальной хирургии.

Научная новизна исследования

1. Впервые на основании сравнительного анализа результатов хирургического лечения изучена эффективность выполнения факоэмульсификации начальной катаракты вторым этапом после витреоретинальной хирургии у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией.

2. Впервые проведена сравнительная оценка уровня провоспалительных цитокинов в слезной жидкости у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией при витреоретинальной хирургии и факовитрэктомии.

3. Впервые изучены особенности течения интраоперационного и послеоперационного периода у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией с предварительным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза при факовитрэктомии и этапной факоэмульсификации после витреоретинальной хирургии.

Теоретическая и практическая значимость

1. Предложенная щадящая технология с выполнением факоэмульсификации вторым этапом после витреоретинальной хирургии у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией и осложненной начальной катарактой снижает риск развития послеоперационных осложнений, позволяет улучшить анатомические и клиничко-функциональные результаты.

2. Повышение уровня IL-8, MCP-1, ICAM-1 в слезной жидкости у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией на вторые сутки после факовитрэктомии в сравнении с витреоретинальной хирургией отражает более высокую выраженность воспалительного послеоперационного ответа.

3. Предварительное интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза с выполнением факоэмульсификации вторым этапом после витреоретинальной

хирургии у пациентов с выраженной неоваскуляризацией фиброваскулярных мембран и макулярным отеком на фоне далекозашедшей диабетической ретинопатии способствует стабилизации гематоретинального барьера, снижает риск развития интра- и послеоперационных геморрагических осложнений.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Выполнение работы проводили с использованием комплекса клинических, инструментальных, иммунологических, аналитических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Одномоментное выполнение витреоретинальной хирургии и фактоэмульсификации катаракты у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией сопровождается более высокой выраженностью послеоперационного воспалительного ответа, более частым развитием послеоперационных осложнений, таких как вторичная неоваскулярная глаукома и макулярный отек.

2. Определение уровня цитокинов (IL-8, MCP-1) и фактора межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) в слезной жидкости до и после витреальной хирургии у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией позволяет количественно оценить выраженность воспалительного послеоперационного ответа.

3. Выполнение фактоэмульсификации начальной катаракты вторым этапом после витреоретинальной хирургии у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией способствует сокращению объема первого этапа операции и уменьшению выраженности воспалительного послеоперационного ответа, что обеспечивает щадящий подход к хирургическому лечению, снижает частоту послеоперационных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности полученных результатов исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки. Работа выполнена с использованием современных методов обследования. Методы статистической

обработки результатов адекватны поставленным задачам. Положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы и являются результатом многоуровневого анализа.

Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях «XIX Всероссийский конгресс катарактальных и рефракционных хирургов с международным участием» (Москва, 2018), «Пироговский офтальмологический форум» ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, 2018), «XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2019), «Общая и военная офтальмология: глазные проявления сахарного диабета» (Санкт-Петербург, 2019), Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020), «XVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2021), 21 Конгрессе «EURETINA-2021», «Межрегиональный офтальмологический форум» (Сочи, 2021), «XVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2022).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику центра офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Материалы диссертации включены в программы лекций для клинических ординаторов, курсов повышения квалификации специалистов и сертификационных циклов последипломного образования для врачей-офтальмологов, проводимых на базе Института Усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, из них 6 – в центральных рецензируемых журналах из списка ВАК (4 издания также включены в международную базу SCOPUS).

Объем и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 138 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, включающих описание материалов и методов, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками и содержит 9 таблиц. Список литературы включает 225 источников (58 отечественных и 167 зарубежных).

Содержание работы

Клиническая часть работы, включающая отбор, обследование, проведение витреоретинальных операций и послеоперационное наблюдение пациентов проводилась в центре офтальмологии ФГБУ «НМХЦ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (зав. центром офтальмологии д.м.н. Файзрахманов Р.Р.).

В работе проанализированы результаты обследования 216 пациентов с далекозашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой, находившихся на лечении в центре офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с 2016 по 2020 гг. Формулировку диагноза «далекозашедшая стадия» ПДР использовали исходя из «Модифицированной классификации диабетической ретинопатии ETDRS» (Балашевич Л.И., 2004). Критерии включения пациентов в исследование – наличие далекозашедшей стадии ПДР и осложненной начальной катаракты; СД в стадии компенсации/субкомпенсации (целевое значение $HbA1c < 7,5\%$); пациенты, которым в ходе ВРХ вводили СМ или 16%-ую газоздушную смесь (С2F6). Критерии исключения: СД в стадии декомпенсации (целевое значение $HbA1c > 7,5\%$); сопутствующая офтальмопатология: возрастная макулярная дегенерация; острые и хронические воспалительные заболевания глаза, патология роговицы; наличие рубеоза радужки; открытоугольной или закрытоугольной глаукомы; ранее перенесенные травмы глазного яблока; декомпенсированная АГ (артериальное давление $> 160/100$ мм.рт.ст.); острая коронарная недостаточность; флеботромбоз; менее чем 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Всем пациентам была выполнена ВРХ. Показаниями к ВРХ являлись: тракционная

отслойка сетчатки (n=85) – 39,4%; гемофтальм длительностью 3-6 месяцев (n=42) – 19,4%; витреопапиллярный тракционный синдром (ВПТС) (n=78) - 36,1%, витреомакулярный тракционный синдром (n=11) -5,1%. В зависимости от сроков удаления начальной катаракты и типа тампонады витреальной полости были выделены четыре группы.

I группу (n=77) составили пациенты, которым ВРХ и ФЭК были выполнены поэтапно : первый этап - ВРХ с силиконовой тампонадой (1300 cs), второй этап – ФЭК + имплантация ИОЛ, удаление силиконового масла.

- Подгруппа Ia (n=62) - пациенты, которым хирургическое лечение проводилось без предварительного интравитреального введения ингибитора (ИВВ) ангиогенеза (ИА).
- Подгруппа Ib (n=15) – пациенты, которым предварительно за 10-14 суток до ВРХ интравитреально был введен ИА.

II группу (n=76) составили пациенты, которым ФЭК с имплантацией ИОЛ + ВРХ с силиконовой тампонадой (1300 cs) были выполнены одномоментно. Второй этап - удаление силиконового масла из витреальной полости.

- Подгруппа IIa (n=62) - пациенты, которым хирургическое лечение проводилось без предварительного ИВВ ИА.
- Подгруппа IIb (n=14) - пациенты, которым предварительно за 10-14 суток до ВРХ интравитреально был введен ИА.

III группу (n=32) составили пациенты, которым ВРХ и ФЭК были выполнены поэтапно: первый этап - ВРХ с тампонадой витреальной полости газовой смесью (C2F6), второй этап – ФЭК с имплантацией ИОЛ.

IV группу (n=31) составили пациенты, которым ФЭК с имплантацией ИОЛ выполняли одновременно с ВРХ, операцию завершали газовой смесью (C2F6) витреальной полости (C2F6).

В подгруппах Ib и IIb проводили ИВВ за 10–14 дней до ВРХ ингибитора ангиогенеза «Ранибизумаб» в дозе 0,5 мг (0,05 мл) однократно. Исследуемые группы были сопоставимы по длительности и типу СД, его компенсации, половой принадлежности и возрасту ($p>0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n=216)

Показатель		Группа I (n=77)	Группа II (n=76)	Группа III (n=32)	Группа IV (n=31)	Р-значение*	Р-значение**
Возраст, лет ^a M ± σ		58,19 ± 13,01	59,49 ± 9,98	59,22 ± 12,21	60,87 ± 11,24	0,494	0,579
Пол ^b	Мужчины (n, %)	31 (59,6%)	21 (40,4%)	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0,125	0,164
	Женщины (n, %)	46 (45,5%)	55 (54,5%)	20 (44,4%)	25 (55,6%)		
Длительность СД, лет ^a M ± σ		15,47 ± 6,98	16,78 ± 6,35	15,31 ± 8,9	17,65 ± 8,8	0,227	0,301
Тип СД ^b	I тип (n, %)	12 (57,1%)	9 (42,9%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)	0,639	0,763
	II тип (n, %)	65 (49,2%)	67 (50,8%)	24 (49,0%)	25 (51,0%)		
HbA1c, % ^a M ± σ		6,84 ± 0,65	6,9 ± 0,7	6,9 ± 0,51	6,97 ± 0,45	0,575	0,581

Примечание: * - значение значимости различий между группами I и II; ** - значение значимости различий между группами III и IV.

^a t-критерий для независимых выборок; ^b Точный критерий Фишера.

Пациентам всех подгрупп проводили стандартные офтальмологические обследования, а также фоторегистрацию состояния глазного дна, переднего отрезка и структур иридо-корнеального угла, ультразвуковое В-сканирование, ультразвуковую биомикроскопию, компьютерную периметрию, расчет ИОЛ, гониоскопию. Выраженность воспалительной реакции оценивали на 1-5 сутки после ВРХ по среднему суммарному баллу, который включал в себя оценку степени гиперемии бульбарной конъюнктивы (Efron N., 2004) и опалесценции влаги передней камеры (Hogan M.H., 1959). Спектральную ОКТ для оценки толщины фовеа в динамике до операции, через 1 и 3 месяца после операции смогли оценить только у 38 из 216 пациентов, включенных в исследование: Ia группа (n=19) и IIa группа (n=19). В остальных случаях наличие тракционной отслойки сетчатки в макулярной области, премакулярный фиброз, гемофтальм – препятствовало проведению данного исследования до операции.

С целью количественной оценки выраженности послеоперационного воспалительного ответа проводили иммунологическое исследование образцов СЖ, изучая концентрацию цитокинов (IL-1β, IL-8, IL-10, MCP-1), фактора межклеточной

адгезии-1 (ICAM-1), эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) до и на 2е сутки после первого этапа хирургического лечения у пациентов Ia (n=17) и IIa (n=17) подгрупп. Забор СЖ проводили с помощью автоматического пипеточного дозатора Ленпипет ЛАЙТ (10-100 мкл) из нижнего свода конъюнктивальной полости в количестве 70-100 мкл до начала лечения и на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения у пациентов обеих подгрупп. Собранные образцы СЖ помещали в стерильные пробирки типа «Eppendorf» и однократно замораживали при температуре -70°С. Исследование образцов СЖ проводили методом протеомного мультиплексного анализа. Уровень цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10, MCP-1), фактора межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) определяли методом проточной флуориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем Pro human Single-Plex set для каждого исследуемого цитокина с предварительным смешиванием в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

В работе проанализированы результаты хирургических вмешательств, выполненных д.м.н., проф. Шишкиным М.М., автор выступал в роли ассистента. Объем ВРХ включал в себя 3-х портовую микроинвазивную витрэктомию 25G с сегментацией и деламинацией фиброваскулярных мембран (ФВМ), эндолазеркоагуляцией сетчатки, тампонадой витреальной полости СМ, либо 16%-ой газовой смесью С2F6. ФЭК выполняли по стандартной методике с использованием техники «phaco chop». У пациентов I и II групп второй этап - удаление СМ осуществляли с помощью 2-х портового доступа с использованием инструментов 25G в сроки от 2 до 6 месяцев после ВРХ. После удаления СМ осуществляли ревизию витреальной полости с использованием метода транссклеральной иллюминации с помощью эндоосветителя 25G и широкоугольной системы ВЮМ операционного микроскопа. Хирургическое вмешательство завершали заменой BSS на стерильный воздух. У пациентов I группы второй этап хирургического лечения начинали с ФЭК и имплантации ИОЛ, особенностью операции была предварительная установка порта для ирригационной системы в

области ниже-наружного квадранта в 4 мм от лимба с целью предотвращения возможного опорожнения передней камеры и затруднений при выполнении склеротомии на гипотоничном глазу. В послеоперационном периоде всем пациентам назначали инстилляцию препаратов «Дексаметазон», «Тобрамицин», «Непафенак».

Статистическая обработка полученных данных выполнена автором самостоятельно и проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 27 (IBM). Для количественных показателей в качестве мер описательной статистики применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение, а также минимальное и максимальное значение. Проверку распределений на нормальность осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценку значимости различия средних значений по группам проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия во времени между двумя периодами проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и непараметрического критерия знаков Уилкоксона. Анализ взаимосвязей между категориальными переменными проводили с помощью непараметрического критерия независимости χ^2 -Пирсона, рассчитанного на основе таблиц сопряженности, а также точного критерия Фишера для таблиц сопряженности 2x2. Критический уровень значимости при проверке гипотез для принятия достоверных различий был принят $p < 0,05$.

Особенности раннего послеоперационного периода при двухэтапном и одномоментном хирургическом лечении пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией и осложненной начальной катарактой

Развитие осложнений раннего послеоперационного периода оценивали в сроки 1-14 сутки после ВРХ. Статистически значимых различий в частоте развития таких осложнений, как рецидив гемофтальма, преретинальные геморрагии, гипотония и офтальмогипертензия в раннем послеоперационном периоде у пациентов Ia и IIa подгрупп, III и IV групп выявлено не было ($p > 0,05$).

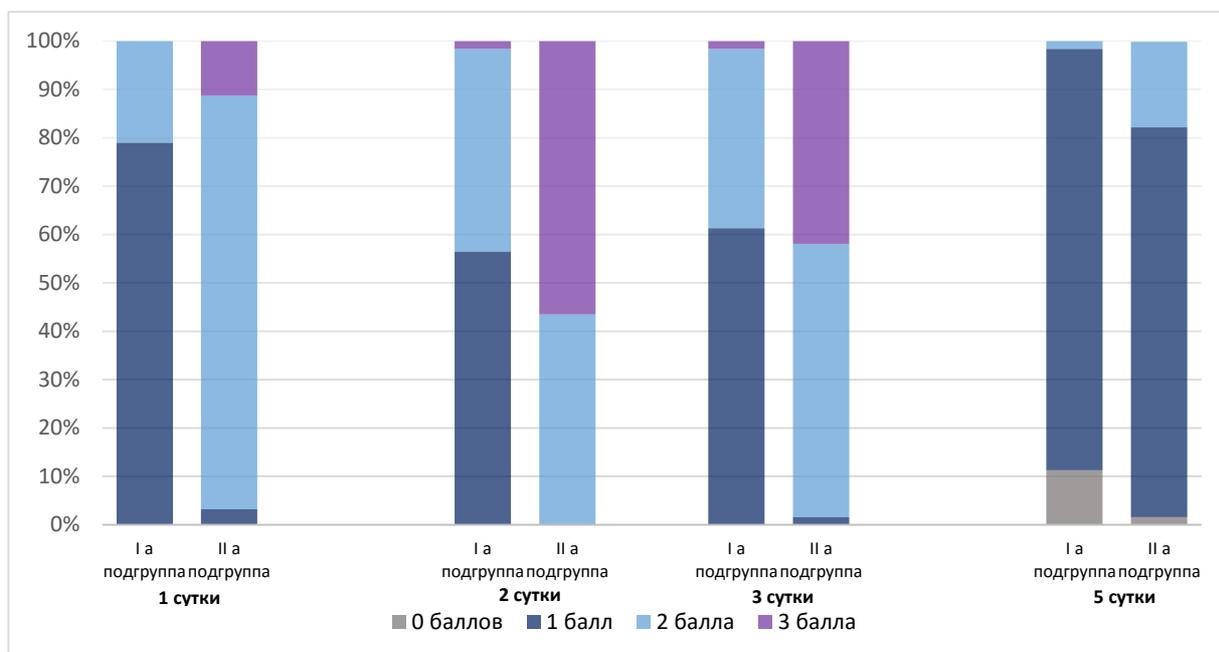


Рисунок 1. Динамика воспалительной реакции в анализируемых подгруппах в раннем послеоперационном периоде после витреоретинальной хирургии.

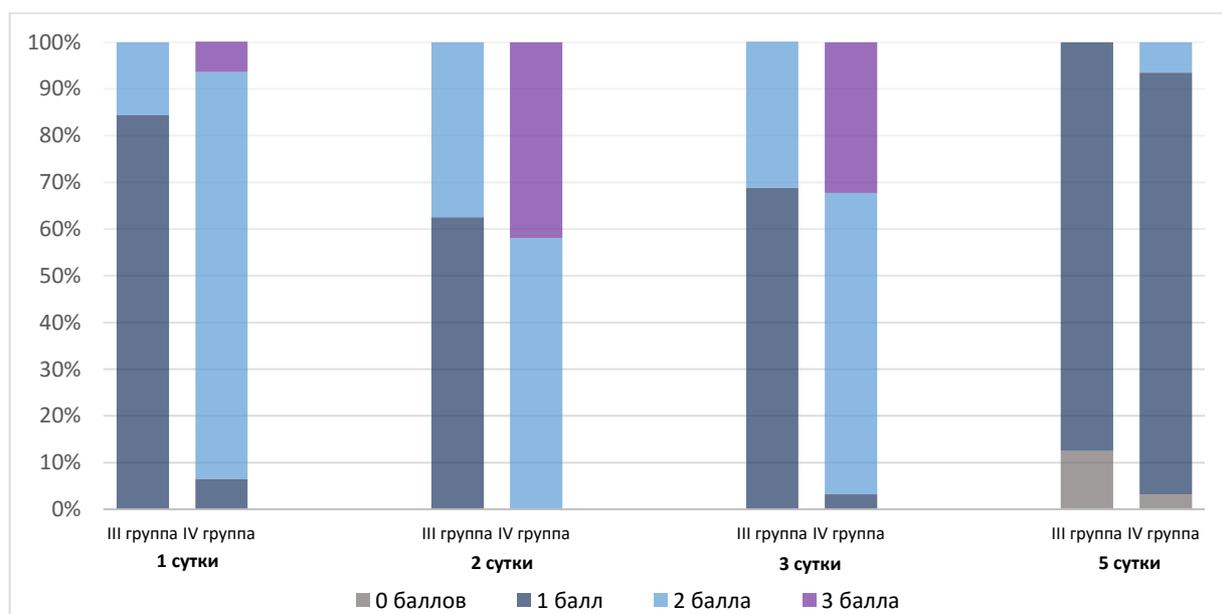


Рисунок 2. Динамика воспалительной реакции в анализируемых группах в раннем послеоперационном периоде после витреоретинальной хирургии.

Выраженность воспалительной реакции оценивали на 1-5 сутки после первого этапа хирургического лечения. Признаки выраженной воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде после ВРХ отмечали только у 1,6% пациентов Ia подгруппы, в то время как у пациентов с одномоментным выполнением ВРХ и ФЭК IIa подгруппы в 14,5% ($p=0,008$) и IV группы в 16,1% ($p=0,018$). У пациентов всех

подгрупп ко вторым суткам наблюдалось нарастание воспалительной реакции, при этом выраженность воспалительной реакции (2-3 балла) была статистически значимо выше у пациентов IIa подгруппы ($p < 0,001$) (Рисунок 1) и IV группы ($p < 0,001$) (Рисунок 2), относительно пациентов Ia подгруппы и III группы, соответственно. На 3-5 сутки регистрировали постепенное угасание воспалительной реакции на фоне проводимой консервативной противовоспалительной терапии.

Особенности отдаленного послеоперационного периода при двухэтапном и одномоментном хирургическом лечении пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией и осложненной начальной катарактой

Развитие осложнений отдаленного послеоперационного периода наблюдали в сроки 1-6 месяцев после ВРХ, их хирургическое лечение выполняли в те же сроки. Результаты, представленные в таблице 2, демонстрируют, что у пациентов Ia и IIa подгрупп не отмечали статистически значимой разницы в частоте развития таких осложнений, как рецидив гемофтальма ($p = 0,769$), отслойка сетчатки ($p = 0,094$), вялотекущий увеит ($p = 0,052$), офтальмогипертензия ($p = 0,299$) и эмульгация СМ ($p = 0,559$). При этом значения значимости различий отслойки сетчатки и вялотекущего увеита трактовались, как наличие тенденции, для доказательства которой требуется больший объем выборки пациентов. При сравнении результатов, полученных у пациентов III и IV групп, не было выявлено статистически достоверных различий в частоте развития рецидива гемофтальма ($p = 0,663$), отслойки сетчатки ($p = 0,368$), вялотекущего увеита ($p = 0,535$), эмульгации СМ ($p = 0,559$) и офтальмогипертензии ($p = 0,668$).

Развитие НВГ статистически значимо чаще регистрировали у пациентов IIa подгруппы ($n = 9$; 14,5%), чем у пациентов Ia подгруппы ($n = 2$; 3,2%), $p = 0,027$. Следует отметить, что при сравнении групп с газовоздушной тампонадой витреальной полости также было отмечено статистически значимое увеличение частоты развития НВГ после факовитрэктомии у пациентов IV группы ($n = 6$; 19,3%), относительно пациентов III группы ($n = 1$; 3,1%), $p = 0,04$ (Таблица 2).

Таблица 2. Характер и частота развития послеоперационных осложнений у пациентов анализируемых подгрупп в сроки 1-6 месяцев после витреоретинальной хирургии

Осложнения	Подгруппа I а (n=62)	Подгруппа II а (n=62)	Группа III (n=32)	Группа IV (n=31)	р - значение*	р - значение**
Вторичная неоваскулярная глаукома	2 (3,2%)	9 (14,5%)	1 (3,1%)	6 (19,3%)	0,027	0,040
Вялотекущий увеит	1 (1,6%)	6 (9,7%)	1 (3,1%)	2 (6,5%)	0,052	0,535
Рецидив гемофтальма	6 (9,7%)	7 (11,3%)	12 (37,5%)	10 (32,3%)	0,769	0,663
Офтальмогипертензия	3 (4,8%)	6 (9,7%)	3 (9,4%)	2 (6,5%)	0,299	0,668
Отслойка сетчатки	1 (1,6%)	5 (8,1%)	2 (6,3%)	4 (12,9%)	0,094	0,368
Эмульгация СМ	1 (1,6%)	2 (3,2%)	-	-	0,559	-
	Подгруппа Ia (n=19)	Подгруппа IIa (n=19)				
Кистозный макулярный отек	3 (15,8%)	9 (47,4%)	-	-	0,036	-

Примечание:

* - значение значимости различий признака между подгруппами I а и II а;

** - значение значимости различий признака между группами III и IV.

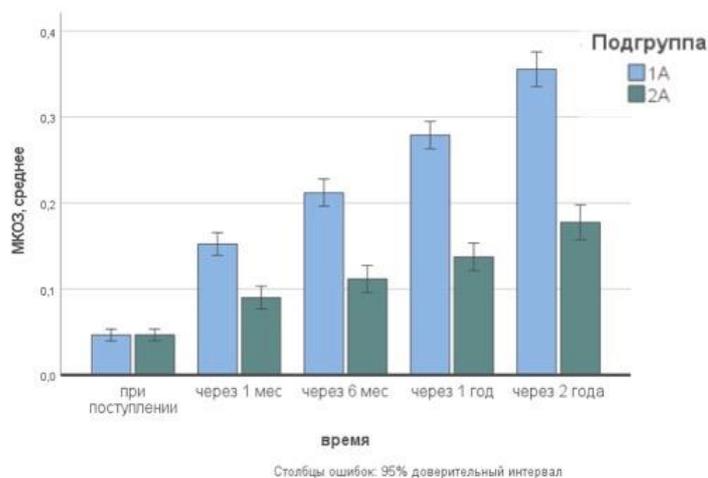
Выполнение повторного хирургического вмешательства (антиглаукомной операции с имплантацией клапана Ahmed) по поводу НВГ потребовалось в подгруппе IIa (n=8; 12,9%) , в то время как в подгруппе Ia (n=2; 3,2%) (p=0,048). В группах III и IV хирургическое лечение потребовалось только в группе факовитрэктомии – фистулизирующая операция с имплантацией клапана Ahmed в 16,1% (p=0,018). Более высокий риск развития НВГ после факовитрэктомии у пациентов с ПДР обосновывается более выраженной ответной воспалительной реакцией, а также нарушением естественного барьера между передним и задним сегментами глаза, что в свою очередь приводит к передней диффузии вазопрولیферативных веществ, уровень которых у данной категории пациентов достоверно повышен.

Частота развития и прогрессирования макулярного отека после ВРХ в комбинации с ФЭК у пациентов IIa подгруппы регистрировалась чаще (n=9; 47,4%), чем у пациентов Ia подгруппы при выполнении ФЭК вторым этапом с одновременным удалением СМ после ВРХ (n=3; 15,8%) (p=0,036) (Таблица 2). При этом анализ данных ОКТ показал, что во всех случаях после хирургии у пациентов с далекозашедшей ПДР макулярный отек имел признаки смешанного типа, сочетающего в себе взаимосвязанные звенья патогенеза, характерные как для ДМО, так и для послеоперационного КМО. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что в основе развития послеоперационных осложнений и прогрессирования ДР лежит взаимосвязанный комплекс звеньев патогенеза, включающий в себя как исходные нарушения ГРБ и повышенный уровень провоспалительных цитокинов в полости глаза, характерные для данной категории пациентов, так и усиление воспалительной реакции после хирургического вмешательства.

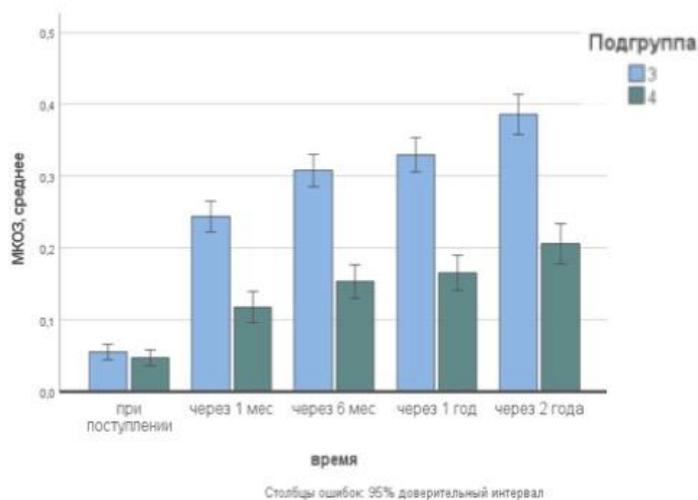
Динамика зрительных функций у пациентов анализируемых подгрупп в отдаленный послеоперационный период

В результате исследования зрительных функций было установлено статистически значимое улучшение МКОЗ в отдаленном периоде на всех сроках наблюдения у пациентов всех подгрупп (p<0,001) (Рисунок 3). Однако при сравнении подгрупп методом дисперсионного анализа с повторными измерениями отмечено,

что у пациентов Ia подгруппы и III группы функциональные результаты оказались лучше, чем у пациентов IIa подгруппы и IV группы, соответственно ($p < 0,001$).



а)



б)

Рисунок 3. Динамика максимально корригируемой остроты зрения в Ia и IIa подгруппах (а) и в III и IV группах (б) в отдаленном периоде наблюдения.

Анализ причин статистически значимых различий в значениях достигнутых зрительных функций в отдаленном периоде у пациентов всех подгрупп показал, что основной причиной низких функциональных исходов в группах с одномоментным выполнением ВРХ и ФЭК стала частичная или полная атрофия зрительного нерва вследствие НВГ. В подгруппе IIa и группе IV развитие глаукомной атрофии зрительного нерва регистрировали достоверно чаще (14,5% и 19,3%, соответственно), чем у пациентов подгруппы Ia ($p=0,027$) и III группы ($p=0,040$) (3,2% и 3,1%, соответственно). Другой частой причиной низких функций в отдаленном

послеоперационном периоде у пациентов всех подгрупп явилась ишемическая нейрооптикопатия. При этом мы не отметили статистически значимых различий в частоте развития ишемической нейрооптикопатии у пациентов анализируемых подгрупп: 9,7% в подгруппе Ia и 9,4% в группе III, против 11,3% в подгруппе IIa и 6,5% в группе IV ($p=0,769$ и $p=0,668$, соответственно). Кроме того, поиск причин более низких функциональных показателей в группах факовитрэктомии показал, что более частое развитие макулярного отека стало еще одним фактором, который также повлиял на результаты зрительных функций в отдаленном периоде.

Особенности течения далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатии после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза

Особенностью ведения пациентов Ib и IIb подгрупп стало предварительное ИВВ ИА за 10-14 суток до ВРХ по поводу ДМО и выраженной неоваскуляризации ФВМ. Характер и частоту развития осложнений раннего послеоперационного периода оценивали в сроки до 14 дней после ВРХ. Как показывают результаты наших исследований, частоту кровотечений при иссечении ФВМ во время ВРХ, которые стали основной причиной преретинальных геморрагий в раннем послеоперационном периоде, регистрировали чаще в подгруппах Ia ($n=22$; 35,5%) и IIa ($n=19$; 30,6%), в то время как в подгруппах с предварительным ИВВ ИА данное осложнение зарегистрировали только в подгруппе Ib ($n=1$; 6,7%) ($p=0,031$ и $p=0,016$, соответственно). Ятрогенные разрывы регистрировали в 3,2% ($n=2$) наблюдений в Ia подгруппе и в 4,8% ($n=3$) во IIa подгруппе, у пациентов Ib и IIb подгрупп данное осложнение не выявлено. Применение ингибиторов ангиогенеза перед ВРХ не только снижает риск интраоперационных кровотечений, но и уменьшает повреждающее воздействие самой витреальной хирургии за счет снижения необходимости в применении в подгруппах Ib и IIb интраокулярной диатермии и периодического повышения ВГД за счет подъема флакона с ирригационным раствором с целью гемостаза.

Развитие осложнений позднего послеоперационного периода, таких как НВГ и рецидив гемофтальма, наблюдали в сроки 3-6 месяцев после ВРХ, их хирургическое

лечение выполняли в те же сроки. Рецидив гемофтальма после удаления СМ регистрировали в 14,3% у пациентов Ib подгруппы ($p=0,129$). При этом повторное витреоретинальное вмешательство с ревизией витреальной полости по поводу рецидива гемофтальма потребовалось в 7,1% случаев в подгруппе Ib ($p=0,292$). Статистически значимой разницы в развитии офтальмогипертензии ($p=0,326$), эмульгации СМ ($p=0,960$) в отдаленном послеоперационном периоде выявлено не было. Следует отметить, что развитие НВГ в подгруппах Ib и Ib с предварительным ИВВ ИА регистрировали только в подгруппе Ib с комбинированным выполнением ВРХ и ФЭК в 7,1% случаев ($p=0,292$), в то время как в подгруппах Ia и Ia была выявлена статистически значимая разница в частоте развития данного осложнения ($p=0,027$) (Таблица 2).

В отдаленном периоде зрительные функции улучшились в обеих подгруппах и достигли в Ib подгруппе $0,27 \pm 0,07$, против $0,15 \pm 0,06$ в подгруппе Ib ($p < 0,001$). При этом статистически значимая разница между подгруппами по данному показателю впервые зарегистрирована через 1 год после заключительного этапа хирургического лечения ($p=0,031$). В сроки 1 месяц ($p=0,860$) и 6 месяцев ($p=0,173$) после хирургии статистически значимой разницы между анализируемыми подгруппами выявлено не было.

Результаты иммунологических исследований

Анализ содержания цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10, MCP-1), эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и фактора межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) в СЖ у пациентов с далекозашедшей ПДР выявил, что концентрации IL-1 β и IL-10 оказались ниже порогового уровня. Для дальнейшего сравнительного анализа в данной работе были использованы: IL-8, MCP-1, ICAM-1 и VEGF. У пациентов обеих подгрупп статистически значимой разницы в концентрации изучаемых цитокинов (IL-8, MCP-1) и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) до оперативного лечения не обнаружено ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ уровня цитокинов и фактора межклеточной адгезии-1 выявил статистически значимое увеличение концентрации IL-8, MCP-1 и ICAM-1 в СЖ на вторые сутки после ВРХ относительно значений, полученных до операции у

пациентов обеих подгрупп ($p < 0,001$), при этом их уровень после хирургического вмешательства был статистически значимо выше в подгруппе факовитрэктомии ($p < 0,001$) (Таблица 3.).

Таблица 3. Концентрация цитокинов и фактора межклеточной адгезии-1 в слезной жидкости до хирургического лечения и на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения, $M \pm \sigma$, пг/мл.

Группы/ Цитокины, Фактор межклеточной адгезии-1	Подгруппа I а (n=17) До операции	Подгруппа I а (n=17) На 2-е сутки после ВРХ	Подгруппа II а (n=17) До операции	Подгруппа II а (n=17) На 2-е сутки после факовитрэктомии
IL-8	23,59 ± 9,21	118,86 ± 19,76*	24,89 ± 10,00	481,35 ± 71,71*#
MCP-1	91,29 ± 20,51	161,68 ± 34,95*	94,16 ± 22,46	398,84 ± 64,09*#
ICAM-1	1834,74 ± 348,08	9210,76 ± 2945,35*	1845,5 ± 340,09	48723,8 ± 9702,27*#

Примечание:

*р-значение $< 0,001$ в сравнении с данными до операции;

#р-значение $< 0,001$ в сравнении с данными Ia подгруппы на 2-е сутки после ВРХ.

Концентрация IL-8, являющегося мощным медиатором воспаления, в СЖ пациентов IIa подгруппы на 2-е сутки после комбинированного выполнения ВРХ и ФЭК была статистически значимо ($p < 0,001$), более чем в 4 раза, выше, чем у пациентов Ia подгруппы после ВРХ.

Уровень моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), обладающего выраженными провоспалительными свойствами, после первого этапа хирургического лечения у пациентов IIa подгруппы оказалась в 2,5 раза выше, чем у пациентов Ia подгруппы ($p < 0,001$).

Концентрация фактора межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), играющего важную роль в нарушении ГРБ, у пациентов после одномоментного выполнения ВРХ и ФЭК была увеличена в 5 раз относительно пациентов Ia подгруппы, которым была выполнена просто ВРХ ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов (IL-8, MCP-1) и фактора межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), вероятно, отражают их участие в воспалительном звене патогенеза послеоперационных осложнений у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР.

Статистически значимое увеличение концентрации MCP-1 и IL-8 в СЖ после выполнения факовитрэктомии в сравнении с просто ВРХ отражает более высокую

выраженность послеоперационной воспалительной реакции с усилением процессов ангиогенеза и фиброзной пролиферации в полости глаза у пациентов Па подгруппы.

При сравнении отдаленных результатов хирургического лечения пациентов Ia (n=17) и Па (n=17) подгрупп, которым было проведено иммунологическое исследование СЖ, было отмечено, что развитие НВГ было зарегистрировано только в подгруппе Па (n=2; 11,7%) с одномоментным выполнением ВРХ и ФЭК. Следует отметить, что у пациентов Па подгруппы наблюдали наличие статистически значимой корреляционной связи между развитием НВГ в отдаленном послеоперационном периоде и повышенным уровнем IL-8, MCP-1, ICAM-1 в СЖ на вторые сутки после ВРХ (p=0,015). Полученные результаты подтверждают предположение о наличии местного воспалительного процесса в механизмах развития НВГ.

Статистически значимой разницы в концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) в исследуемых группах обнаружено не было (p>0,05). Кроме того, средние значения вазопротеративного фактора составили $117,8 \pm 24,43$ пг/мл и $116,61 \pm 25,21$ пг/мл до хирургического лечения (p=0,889), $149,91 \pm 33,82$ пг/мл и $148,34 \pm 31,96$ пг/мл после операции (p=0,887) у пациентов Ia и Па подгрупп, соответственно. Следует также отметить, что у пациентов обеих подгрупп не было выявлено статистически значимого увеличения концентрации VEGF на 2-е сутки после ВРХ (p>0,05). Наши результаты согласуются с представленными данными других авторов, которые свидетельствуют о достоверном увеличении концентрации VEGF в СЖ у пациентов с ПДР. Так, исследования, проведенные Ang W.J. et al. (2019) показали, что средние концентрации VEGF в СЖ были значительно выше в группах НПДР и ПДР ($114,9 \pm 8,6$ пг/мл и $149,5 \pm 10,4$ пг/мл, соответственно) по сравнению с группой без ДР ($41,2 \pm 11,3$ пг/мл, P < 0,001) у пациентов с СД 2 типа, что указывает на значительную связь с тяжестью ДР. Yoshida S. et al. (2017) при изучении концентрации провоспалительных цитокинов в СТ во время первичной витрэктомии и повторной ВРХ осложнений отметили, что концентрации MCP-1, IL-6 и IL-8 в СТ были значительно выше в глазах при повторной витрэктомии послеоперационных осложнений, чем при первичной ВРХ у пациентов с ПДР, в то время как уровень VEGF в СТ существенно не изменился.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать выводы о том, что выполнение факоэмульсификации начальной катаракты вторым этапом после ВРХ является обоснованным и эффективным подходом к хирургическому лечению пациентов с далекозашедшей ПДР. Стремление хирургов к одномоментному проведению ФЭК и ВРХ у пациентов с ПДР, которые имеют исходное повреждение ГРБ и повышенный уровень провоспалительных цитокинов в полости глаза, сопровождается более выраженной послеоперационной воспалительной реакцией и более высоким риском развития послеоперационных осложнений. Это, в свою очередь, не только способствует необратимой потере зрительных функций у данной категории больных, но и приводит к необходимости выполнения дополнительного хирургического вмешательства. У пациентов с длительно протекающим СД и сердечно-сосудистыми изменениями, это повышает риск развития серьезных для жизни осложнений. На основании вышесказанного можно сделать вывод, что выполнение факоэмульсификации начальной катаракты вторым этапом после ВРХ у пациентов с далекозашедшей ПДР обеспечивает щадящий подход к хирургическому лечению данной категории больных и позволяет улучшить анатомические и функциональные результаты ВРХ, способствует уменьшению числа и выраженности послеоперационных осложнений.

Выводы

1. При сравнительной оценке уровня провоспалительных цитокинов выявлено статистически значимое повышение концентрации IL-8, MCP-1 и ICAM-1 в слезной жидкости на 2-е сутки после факоэмульсификации у пациентов Па подгруппы: концентрация IL-8 выше в 4 раза ($p < 0,001$), MCP-1 выше в 2,5 раза ($p < 0,001$), ICAM-1 выше в 5 раз ($p < 0,001$) относительно значений полученных в подгруппе Ia, где первым этапом была выполнена витреоретинальная хирургия.
2. При сравнительном анализе динамики функциональных показателей сетчатки у пациентов с далекозашедшей диабетической ретинопатией установлено, что у пациентов Ia подгруппы и III группы при выполнении факоэмульсификации вторым этапом после витреоретинальной хирургии функциональные

результаты в отдаленном послеоперационном периоде оказались выше, чем у пациентов IIa подгруппы и IV группы с одномоментным проведением витреоретинальной хирургии и факоемульсификации катаракты, соответственно ($p < 0,001$).

3. Признаки выраженной воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде после витреоретинальной хирургии у пациентов Ia подгруппы отмечались в 1,6%, у пациентов после факоэмульсификации IIa подгруппы в 14,5% ($p = 0,008$), у пациентов IV группы в 16,1% ($p = 0,018$), что свидетельствует о том, что одномоментное выполнение витреоретинальной хирургии и факоемульсификации катаракты у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией сопровождается более высокой выраженностью воспалительного послеоперационного ответа.
4. Выполнение факоемульсификации катаракты вторым этапом после витреоретинальной хирургии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией снижает частоту развития послеоперационных осложнений. Развитие вторичной неоваскулярной глаукомы в отдаленный послеоперационный период чаще регистрировали у пациентов IIa подгруппы и IV группы с комбинированным проведением витреоретинальной хирургии и факоемульсификации катаракты, чем у пациентов Ia подгруппы ($p = 0,027$) и III группы ($p = 0,04$) с выполнением факоемульсификации вторым этапом после витреоретинальной хирургии, соответственно. Частота развития и прогрессирования макулярного отека после факоэмульсификации у пациентов IIa подгруппы повышается в 3 раза ($p = 0,036$) по сравнению с пациентами Ia группы с выполнением факоемульсификации вторым этапом после витреоретинальной хирургии.
5. Предварительное интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза перед витреоретинальной хирургией способствует снижению риска развития интраоперационных геморрагических осложнений у пациентов Ib и IIb подгрупп в сравнении с подгруппами без предварительной предоперационной фармакологической подготовки Ia ($p = 0,031$) и IIa ($p = 0,016$), соответственно.

Практические рекомендации

1. Для повышения анатомических и клинико-функциональных результатов хирургического лечения далекозашедшей диабетической ретинопатии с осложненной начальной катарактой рекомендуется применять щадящую технологию с выполнением факоемульсификации вторым этапом после витреоретинальной хирургии.
2. Перед проведением витреоретинальной хирургии у пациентов с выраженной неоваскуляризацией фиброваскулярных мембран и макулярным отеком на фоне далекозашедшей диабетической ретинопатии, осложненной начальной катарактой рекомендуется предварительное интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза с выполнением факоемульсификации катаракты вторым этапом после витреоретинальной хирургии. Данный подход способствует стабилизации гематоретинального барьера и снижает риск развития интра- и послеоперационных геморрагических осложнений.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Шишкин, М.М. О сроках удаления катаракты при двухэтапной витреальной хирургии у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией / М.М. Шишкин, **К.И. Коновалова** // Научно-практическая конференция с международным участием XI Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник научных трудов. — Москва, 2018. — Т.1. — С.138-141.
2. **Коновалова К.И.** Эффективность выполнения факоемульсификации начальной катаракты у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии вторым этапом после витреоретинальной хирургии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // Современные технологии в офтальмологии. — 2018. — Т.25. — №5. — С.59-60.
3. **Коновалова К.И.** Состояние макулы у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией после двухэтапной витреальной хирургии (предварительные результаты) / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // Современные технологии в офтальмологии. — 2019. — Т.26. — №1. — С.90-93.
4. **Коновалова К.И.** Оценка частоты развития макулярного отека у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией после двухэтапной витреоретинальной хирургии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // Научно-практическая конференция с международным участием XII Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник научных трудов. — Москва, 2019. — Т.1. — С.58-62.
5. **Коновалова К.И.** Этапное хирургическое лечение далекозашедшей стадии пролиферативной диабетической ретинопатии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2019. — Т.14. — №3 (Приложение). — С.22-24.
6. **Коновалова К.И.** Двухэтапная или одномоментная витреоретинальная хирургия с факоемульсификацией у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии? / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // **Офтальмологические ведомости**. — 2019. — Т.12. — №4. — С.43-48.

7. **Коновалова К.И.** Этапное хирургическое лечение пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии и осложненной начальной катарактой / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2020. — №1 — С.160-164.
8. **Коновалова К.И.** Двухэтапное хирургическое лечение далекозашедшей стадии пролиферативной диабетической ретинопатии и осложненной начальной катаракты как вариант щадящей хирургии у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // *Сборник тезисов. VIII международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи*. — 2020. — Т.8. — №2(Приложение). — С.109.
9. **Коновалова К.И.** Выполнение фактоэмulsionификации начальной катаракты у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии вторым этапом после витреоретинальной хирургии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т.23. — №5. — С.452-458.
10. **Коновалова К.И.** Эффективность многоэтапного хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной начальной катарактой / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов // *Вестник офтальмологии*. — 2020. — Т.136. — №6. — С.171-176.
11. **Коновалова К.И.** Результаты двухэтапного и одномоментного хирургического лечения пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии и осложненной начальной катарактой. **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин, Д.Б. Бабаева // *Биомедицинский журнал Medline.ru*. — 2021. — Т.22. — №7. — С.99-107.
12. **Коновалова К.И.** Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов при двухэтапной витреальной хирургии у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов // *Российский офтальмологический журнал*. — 2021. — Т.14. — №3. — С.14-18.
13. **Коновалова К.И.** Отдаленные результаты двухэтапного хирургического лечения пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии и осложненной начальной катарактой / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2021. — Т.36. — №1. — С.100-104.
14. **Коновалова К.И.** Состояние макулярной области сетчатки у пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией после двухэтапной витреальной хирургии по данным оптической когерентной томографии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2021. — Т.36. — №1. — С.105-108.
15. **Коновалова К.И.** Об изменении уровня про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии в зависимости от объема витреоретинальной хирургии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2021. — Т.38. — №3. — С.82-86.
16. **Коновалова К.И.** Сравнительная оценка результатов одномоментного и двухэтапного хирургического лечения пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии и осложненной начальной катарактой. / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2021. — Т.37. — №2. — С.38-42.
17. **Коновалова К.И.** Сравнительный анализ уровня про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии в зависимости от объема витреоретинальной хирургии / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. — 2021. — Т.16. — №4 (Приложение). — С.25-27.
18. Витреопапиллярный тракционный синдром при пролиферативной диабетической ретинопатии / Д.Б. Бабаева, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов, **К.И. Коновалова** // *Вестник офтальмологии*. — 2021. — Т.137. — №6. — С.38-44.

19. **Коновалова К.И.** Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов в слезной жидкости у пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии и осложненной начальной катарактой / **К.И. Коновалова**, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов // Современные технологии в офтальмологии. — 2022. — №1. — С.61-66.

Список сокращений

ДР — диабетической ретинопатии
ВРХ — витреоретинальная хирургия
ГРБ — гематоретинальный барьер
ИА – ингибитор ангиогенеза
ИВВ – интравитреальное введение
ИОЛ — интраокулярная линза
КМО — кистозный макулярный отек
МКОЗ — максимально корригируемая острота зрения
НВГ — вторичная неоваскулярная глаукома
СД — сахарный диабет
СМ — силиконовое масло
СЖ — слезная жидкость
ФВМ — фиброваскулярная мембрана
ФЭК — факоэмульсификация катаракты

Биографические данные

Коновалова Карина Игоревна в 2015 году окончила Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

С 2015 по 2017 год проходила обучение в клинической ординатуре по офтальмологии на базе кафедры глазных болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова».

С 2017 года – врач-офтальмолог Центра Офтальмологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова».

С 2017 года – аспирант кафедры глазных болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова».

Автор 19 научных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 монографии, имеет 1 патент РФ на изобретение.