

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ОСЛОЖНЁННЫХ СЛУЧАЯХ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Чехонин Е.С.*¹, Шишкин М.М.^{1,2}, Павловский О.А.^{1,2}

DOI: 10.25881/20728255_2024_19_4_S1_74

¹ ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

² Институт усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Резюме. Анализ актуальности использования ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF препаратов) в лечении пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Обзор литературы проведен с использованием поисковых систем PubMed, Cochrane Library, выполнен анализ источников литературы, количеством 30, опубликованных с 2000 по 2024 г. У пациентов с осложненными случаями пролиферативной диабетической ретинопатии предварительное интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза обеспечивает наиболее щадящий подход к хирургическому лечению, что позволяет улучшить анатомические и функциональные результаты витреоретинальной хирургии и способствует уменьшению числа интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: Анти-VEGF, диабетический макулярный отек, пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Введение

Сахарный диабет занимает одно из ведущих мест среди глобальных проблем здравоохранения. Биохимические и физиологические изменения, происходящие из-за гипергликемии, вызывают серьезное повреждение эндотелия и приводят к селективной утрате перicyтов, что, в свою очередь, вызывает формирование микроаневризм, утолщение базальной мембраны, закупорку капилляров, образование шунтов и увеличение проницаемости. Эти изменения характерны для непролиферативной стадии диабетической ретинопатии (НПДР) и диабетического макулярного отека (ДМО). Естественный переход к пролиферативной стадии ДР (ПДР), сопровождающийся закрытием артериол, образованием зон локальной аперфузии, неоваскуляризацией и кровоизлияниями, способствует росту заболеваемости и смертности, а также имеет значительное экономическое воздействие на глобальном уровне [1].

В 2010 году примерно одна треть населения мира, страдающего диабетом, имела признаки ДР. Кроме того, у одной трети из этих пациентов присутствовали формы, угрожающие снижением зрения, которые определяются как тяжелая НПДР, ПДР или наличие ДМО. ПДР является наиболее распространенной угрозой для потери зрения у пациентов с диабетом 1 типа [2–6].

В исследовании Diabetic Retinopathy Study указано, что без должного лечения 50% пациентов с ПДР высокого риска могут потерять зрение в течение пяти лет. Существуют различные гематологические и биохимические

ANTI-VEGF IN COMPLICATIONS OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Chekhonin E.S.*¹, Shishkin M.M.^{1,2}, Pavlovskii O.A.^{1,2}

¹ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

² Institute of Advanced Training of Physicians, Moscow

Abstract. This paper has the purpose to analyse the relevance of the use of angiogenesis inhibitors (anti-VEGF drugs) in the treatment of the proliferative stage of diabetic retinopathy. The literature review was carried out using the search engines PubMed, the Library, and the analysis of literature sources, 30 in number, published from 2000 to 2024. In patients with complicated cases of proliferative diabetic retinopathy, pre-intravitreal injection of angiogenesis inhibitors provides the most gentle approach to surgical treatment, which improves the anatomical and functional results of vitreoretinal surgery and helps reduce the number of intra- and postoperative complications.

Keywords: Anti-VEGF, diabetic macular edema, proliferative diabetic retinopathy.

факторы, которые коррелируют с развитием ишемии сетчатки и способствуют прогрессированию ДР. К ним относятся повышенная адгезия тромбоцитов и агрегация эритроцитов, аномальные уровни липидов и гормона роста в сыворотке, недостаточный фибринолиз, аномальная вязкость сыворотки и цельной крови, местные и системные воспалительные процессы, а также повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF).

ПДР является микрососудистым заболеванием, при котором относительная ишемия сетчатки создает условия, способствующие ангиогенезу. Этот процесс в значительной степени регулируется VEGF [7]. Семейство VEGF включает несколько изоформ, необходимых для нормального формирования сосудистой и лимфатической сети. Молекулярные исследования показали, что VEGF-A увеличивает проницаемость сосудов и способствует ангиогенезу, взаимодействуя с рецептором VEGF2 на эндотелиальных клетках сосудов [8]. Утрата герметичности соединений в капиллярном эндотелии и образование фенестраций приводят к ослаблению стенок кровеносных сосудов [9]. Кроме того, VEGF-A способствует пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, что связано с ранними этапами ангиогенеза [10].

В глазах изоформа VEGF-A165 считается причиной патологической ревазуляризации сетчатки [11]. Инъекции VEGF в глаза животных приводили к изменениям, аналогичным тем, что наблюдаются при диабетической или ишемической ретинопатии, включая интратретиналь-

* e-mail: dr.chekhonin@gmail.com

ные кровоизлияния, извитость сосудов, отек сетчатки и интравитреальную сосудистую пролиферацию. Клинические исследования показали, что у пациентов с ПДР уровень VEGF в стекловидном теле или фиброваскулярных тканях значительно превышен, чем в нормальных глазах [12–14].

Панретиальная коагуляция сетчатки

Целью лечения ПДР является контроль ишемии и снижение уровня VEGF с последующим регрессом неоваскуляризации. Панретиальная лазерная коагуляция сетчатки (ПЛКС) была признана и рекомендована для лечения ПДР в течение многих лет [15].

Несмотря на то, что ПЛКС была признана «золотым» стандартом лечения ПДР, она может вызывать функциональные нарушения и анатомические осложнения. Среди функциональных нарушений отмечаются ухудшение полей зрения, снижение зрения в сумерках и цветового зрения, а также снижение контрастной чувствительности. Кроме того, ПЛКС может привести к ухудшению течения ДМО [16; 17]. Анатомические осложнения включают развитие субретиальной неоваскуляризации, субретинальный/субмакулярный фиброз, серозную отслойку макулы, цилиохориоидальную отслойку и увеличение рубцов фотокоагуляции.

Клинические испытания анти-VEGF лекарственных препаратов

Появление анти-VEGF препаратов значительно изменило подход к лечению ПДР и предоставило эффективную альтернативу ПЛКС.

Протокол S Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) был рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), направленным на оценку эффективности ранибизумаба в дозе 0,5 мг по сравнению с ПЛКС у пациентов с ПДР [18]. В исследовании приняли участие 394 глаза с ПДР, которые не получали ранее лечения. Эти глаза были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения интравитреальных инъекций ранибизумаба или проведения ПЛКС.

Все исследуемые глаза не имели предшествующих сеансов ПЛКС, но часть могла иметь ДМО. Для глаз, рандомизированных в группу, получающую сеансы ПЛКС, была проведена стандартизированная лазерная коагуляция, которая включала выполнение 1200–1600 коагулятов.

Через 4 месяца после начала лечения пациенты в исследовании были повторно обследованы, и наблюдения проводились ежемесячно. Если неоваскуляризация сетчатки полностью исчезала, дополнительные введения анти-VEGF препарата не проводились. Однако в случаях, когда неоваскуляризация сохранялась, пациентам могли быть назначены дополнительные инъекции на 4 и 5 месяцах. С 6 месяца лечения инъекции выполнялись по мере необходимости, что позволяло адаптировать подход в зависимости от состояния пациента.

Дальнейшее лечение прекращалось в тех случаях, когда неоваскуляризация полностью исчезла или не наблюдалось улучшение после двух последовательных инъекций. Важно отметить, что в случае прогрессирования ретинопатии, несмотря на ежемесячные инъекции, пациентам разрешалось получать ПЛКС. Для пациентов, находящихся в группе ПЛКС, полное лазерное лечение проводилось в 1–3 сеанса, а при наличии ДМО также рассматривалось применение анти-VEGF терапии.

По результатам исследования через два года наблюдения была зафиксирована значимая разница в среднем изменении остроты зрения (ОЗ) в пользу группы, получавшей ранибизумаб. Среднее изменение ОЗ составило +2,6 буквы по шкале Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) для этой группы. Кроме того, в группе, получавшей ранибизумаб, отмечалось меньшее развитие ДМО: 9% против 28% в группе, проходившей ПЛКС.

Также наблюдалась низкая потребность в витреоретинальной хирургии (ВРХ), где лишь 4% глаз в группе ранибизумаба нуждались в ней по сравнению с 15% в группе ПЛКС. Только 6% глаз в группе ранибизумаба потребовали проведения ПЛКС. Из 155 глаз без исходного ДМО, получавших лазерное лечение, 62 получали ранибизумаб в течение двухлетнего наблюдения. Кумулятивная двухлетняя вероятность развития значимого ДМО составила 9% в группе ранибизумаба по сравнению с 28% в группе ПЛКС.

На основе результатов данного протокола Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило использование ранибизумаба в лечении ДР у пациентов с ДМО еще в 2015 году. Позднее, в 2017 году, FDA расширило показания к применению ранибизумаба, разрешив его использование для всех форм ДР.

В результате *post hoc* анализа данных протокола S были выявлены ключевые факторы риска прогрессирования ПДР. К ним относятся: кровоизлияние в стекловидное тело, неоваскуляризация радужки или угла, неоваскулярная глаукома, отслоение сетчатки, а также необходимость в дальнейшем лечении с помощью ПЛКС или ВРХ [19].

В группе, получавшей ПЛКС, наблюдалась более высокая доля исходов, связанных с прогрессированием ПДР (42% против 34%). Наиболее распространенным неблагоприятным исходом стало кровоизлияние в стекловидное тело, которое также оказалось наиболее частой причиной для проведения ВРХ. Кроме того, глаза, находившиеся в группе ПЛКС, требовали повторных проведенных ВРХ и дополнительных сеансов ПЛКС.

Однако увеличение числа посещений и связанных с терапией ранибизумабом затрат, а также проблемы с неконтролируемым рецидивом заболевания и последующая значительная потеря зрения у пациентов, не соблюдающих режим лечения, усложняют принятие решения о том, использовать ли анти-VEGF терапию или ПЛКС в качестве первой линии терапии. Для пациентов, не соблюдающих рекомендации по лечению, чаще рассматривается

ПЛКС, так как эта методика обычно обеспечивает более длительный терапевтический эффект. В случае наличия ДМО на начальном этапе лечения анти-VEGF часто оказывается лучшим выбором для начала терапии.

Многие врачи прибегают к комбинированной терапии, использующей как ПЛКС, так и анти-VEGF, несмотря на отсутствие четких протоколов исследования DRRCR.net для комбинированного лечения. Частые визиты для интравитреальных инъекций, порой проводимых ежемесячно, оказываются препятствием для соблюдения пациентами плана лечения. Это обуславливает, что только 66% пациентов завершают 5-летний период исследования [20].

После одобрения использования афлиберцепта только для лечения ДМО при ДР в 2015 году, в 2019 году FDA расширило показания к применению данного ингибитора ангиогенеза на все формы ДР. Афлиберцепт стал уникальным препаратом благодаря наличию двух вариантов дозирования, что позволяет врачам адаптировать подход к лечению в зависимости от потребностей конкретного пациента. В контексте ДР афлиберцепт может вводиться каждые 8 недель после первых пяти начальных ежемесячных инъекций или каждые 4 недели.

Не менее интересными являются результаты исследования 2b-фазы CLARITY, в рамках которого была проведена оценка эффективности интравитреального введения афлиберцепта по сравнению с ПЛКС у пациентов с недавно диагностированной или ранее леченной лазером активной ПДР [21].

В исследовании приняли участие 232 пациента, среди которых 123 не получали лечение, а 109 пациентов уже были ранее лечены. Участники были случайным образом разделены на две группы: одну группу назначили на интравитреальное введение афлиберцепта, а другую на проведение сеансов ПЛКС.

Пациенты основной группы получали инъекции афлиберцепта (дозировка 2 мг в 0,05 мл) каждые три месяца и проходили повторную оценку каждые 4 недели для возможности проведения последующих инъекций по мере необходимости. Это обеспечивало регулярный мониторинг состояния и корректировку терапии в зависимости от клинической картины пациента.

Пациенты контрольной группы, получавшие стандартную ПЛКС, также подлежали повторной оценке, но только каждые 8 недель для последующих сеансов лазерной коагуляции.

В результате исследования было установлено, что афлиберцепт не уступает по эффективности ПЛКС. Более того, через 2 года наблюдения пациенты, получавшие афлиберцепт, продемонстрировали улучшение ОЗ на 3,9 буквы по шкале ETDRS по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, эффект лечения проявился и в регрессе неоваскуляризации: 64% глаз, получавших афлиберцепт, достигли полного регресса, тогда как только 34% глаз в группе с ПЛКС показали аналогичный результат.

В глазах, получавших ПЛКС, чаще регистрировали рецидивы кровоизлияний в стекловидное тело (18 против 9%) и чаще требовалась ВРХ, хотя разница не была статистически достоверной (6 против 1%). Вместе с тем на глазах, получавших афлиберцепт, чаще наблюдалось воспаление (8 против 3%) и такие осложнения, как эрозии эпителия роговицы и повреждения конъюнктивы (4 против 0%). Несмотря на то, что пациенты с исходным макулярным отеком были исключены из исследования, доля макулярного отека через два года составила 11% в группе афлиберцепта и 29% в группе ПЛКС.

В дополнение к клиническим результатам, исследование также оценивало удовлетворенность пациентов различными методами лечения. Результаты показали, что пациенты, получавшие интравитреальный афлиберцепт, выразили большую удовлетворенность по сравнению с теми, кто прошел ПЛКС. Этот уровень удовлетворенности был достигнут в среднем после четырех инъекций афлиберцепта, что указывает на потенциальные преимущества данного метода лечения не только с точки зрения клинической эффективности, но и в плане качества жизни пациентов. На основании полученных результатов авторы исследования рекомендовали рассматривать интравитреальное введение афлиберцепта как альтернативный подход к лечению ПДР у пациентов, которые могут соблюдать режим лечения. Тем не менее, основным ограничением исследования было его относительно короткий срок наблюдения – всего 52 недели, что затрудняет оценку долгосрочной приверженности пациентов к лечению [22].

В исследовании PACORES проанализированы 24 месячные результаты лечения 97 глаз с ПДР с интравитреальным ведением бевацизумаба, пациенты за период наблюдения в среднем получали четыре инъекции (диапазон 1–8 инъекций).

Ранее подвергались ПЛКС 60 глаз, из них 73% имели полный регресс неоваскуляризации, 15% имели частичный регресс, а 12% не имели регресса вообще. Из 37 глаз, которые ранее не получали ПЛКС, почти половина получили комбинированную терапию, включающую ПЛКС и интравитреальный бевацизумаб. Другая половина пациентов лечились исключительно инъекциями бевацизумаба в стекловидное тело. Из этих глаз около 60% требовалось ПЛКС или ВРХ. На остальных глазах (40%), ранее не получавших лечения, ПДР полностью регрессировала после интравитреального введения бевацизумаба [23]. Похожие результаты продемонстрировало исследование PRIDE, согласно которому монотерапия ранибизумабом является достойной альтернативой лазерному лечению пациентов с ПДР [24]. Ранибизумаб показал более эффективное влияние на неоваскуляризацию, предоставляя лучшие результаты по остроте зрения, чем ПЛКС.

В то же время существует мнение, что после инъекций анти-VEGF препаратов в глаза с более выраженной ПДР существует риск развития тракционной отслойки сетчатки [25].

В недавно опубликованном исследовании PROTEUS анализировались результаты введения ранибизумаба в стекловидное тело в комбинации с ПЛКС в сравнении с монотерапией ПЛКС у пациентов с ПДР высокого риска [20]. Было обнаружено, что ранибизумаб с ПЛКС более эффективен, чем монотерапия ПЛКС, при этом полное снижение неоваскуляризации наблюдалось в 92,7% глаз в комбинированной группе и на 70,5% в группе монотерапии ПЛКС на 12-м месяце.

В исследовании [26], проведенном I. Chatziralli и соавт., оценивались результаты лечения 47 пациентов с ПДР и сопутствующим ДМО. Пациенты были рандомизированы на две группы: одна группа получила лечение только ранибизумабом ($n = 23$), а другая группа – комбинированную терапию, которая включала ПЛКС и по меньшей мере три последовательных инъекции ранибизумаба в стекловидное тело ($n = 24$).

Результаты исследования продемонстрировали, что использование ранибизумаба как в монотерапии, так и в комбинации с ПЛКС было эффективным при лечении пациентов с ПДР и ДМО. Хотя по окончании второго года не было выявлено статистически значимых различий в максимально скорректированной ОЗ и центральной толщине сетчатки между двумя группами, пациенты, получавшие комбинированное лечение, показали больший регресс неоваскуляризации при меньшем количестве инъекций.

Несмотря на приведенные ранее результаты, по данным различных источников в дальнейшем возникает потребность в ВРХ. В связи с этим было проведено многоцентровое исследование [27] в рамках протокола N DRCR.net, целью которого было оценить необходимость ВРХ после интравитреального применения анти-VEGF препаратов у пациентов с кровоизлиянием в стекловидное тело, связанное с ПДР. Всего исследованы 261 глаз.

Все пациенты были рандомизированы на две группы: первая – с интравитреальным введением ранибизумаба 0,5 мг – сравнивали с группой интравитреального введения физиологического раствора на исходном уровне, а также на 4 й и 8 й нед. Разницы в необходимости ВРХ не обнаружено к 16 й нед. (ранибизумаб: 12%; физиологический раствор: 17%). Между тем в группе интравитреального введения физиологического раствора был один случай эндофтальмита. Группа ранибизумаба с большей вероятностью завершила ПЛКС без необходимости в ВРХ (44 против 31%), и исходы максимально скорректированной остроты зрения также благоприятствовали группе ранибизумаба (22 ± 23 букв ETDRS) по сравнению со второй группой (16 ± 31 букв ETDRS). Однако не было разницы в процентном соотношении глаз с низкой остротой зрения между группами. Из-за низкой общей частоты витрэктомий исследование было недостаточно показательным, чтобы выявить разницу в ее частоте.

Использование анти-VEGF препаратов в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии

ПДР – наиболее тяжёлая стадия диабетической ретинопатии с формированием неоваскуляризации сетчатки на границе стекловидного тела и сетчатки, что обычно приводит к геморрагиям и пролиферации. Нарастание тракций вызывает кровоизлияние в стекловидное тело и отслойку сетчатки. Эти осложнения обуславливают ухудшение зрения и требуют хирургического вмешательства.

В 2015 году был опубликован Кокрейновский обзор [28], который базировался на анализе 12 РКИ (654 глаз). Эти исследования изучали влияние интравитреального введения антивазопролиферативных факторов на интенсивность и частоту геморрагических осложнений после вмешательства при ПДР. Обзор показал обнадеживающие клинические результаты. Однако в резюме обзора отмечается необходимость дальнейшего изучения этого направления. В частности, нужно исследовать сроки введения ингибиторов ангиогенеза перед операцией и развивать методологию в целом.

Группа китайских учёных провела ещё один метаанализ РКИ [29]. Его целью была оценка эффективности предварительной анти-VEGF-терапии перед ВРХ у пациентов с осложнённой ПДР. Было рассмотрено 14 рандомизированных клинических исследований с участием 613 пациентов. Из них 289 человек вошли в группу предоперационного введения анти-VEGF препаратов, а 324 – в контрольную группу. Результаты показали, что предварительная анти-VEGF терапия перед ВРХ при осложнённой ПДР может оптимизировать хирургическое вмешательство, снижая количество интраоперационных кровотечений и потребность в диатермокоагуляции. У пациентов из основной группы также сократилась продолжительность операции, было меньше ятрогенных разрывов сетчатки. Им реже проводили тампонаду силиконовым маслом и релаксирующую ретиномимию. Гемофтальмы рассасывались быстрее. Однако не получилось уменьшить частоту поздних рецидивов гемофтальмов, рецидивирующих отслоек сетчатки или связанных с ними вторичных операций.

Но в итоге авторы отмечают, что для более точной оценки эффективности различных анти-VEGF препаратов и формулирования более определённых выводов требуются будущие исследования с более продуманным дизайном и большим количеством участников.

В настоящий момент нет единого мнения о том, за какое время до ВРХ лучше всего вводить анти-VEGF препарат пациентам с ПДР. Чтобы прояснить этот вопрос, был проведён сетевой метаанализ [30], в который включили данные 26 РКИ с участием 1806 пациентов с ПДР. Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой у пациентов, которым сделали инъекцию препарата анти-VEGF за 6–14 дней до операции, значительно

улучшилась максимально корригированной ОЗ после операции и снизилась частота повторных кровоизлияний в стекловидное тело.

В одном из проспективных исследований был проведён сравнительный анализ результатов применения ранибизумаба и афлиберцепта у пациентов с ПДР [31]. В исследовании участвовали 27 человек, разделённых на две группы: 14 пациентов получали ранибизумаб интравитреально, а 13 – афлиберцепт. Шести пациентам из каждой группы была проведена витрэктомия pars plana с удалением и исследованием эпиретинальных мембран.

В обеих группах было отмечено уменьшение неоваскулярной пролиферации и макулярного отёка. Центральная толщина сетчатки уменьшилась примерно на 100–120 мкм. У пациентов, получавших афлиберцепт, наблюдалось более эффективное подавление неоваскулярной пролиферации с меньшим риском кровоизлияния. Ультроструктурный анализ удалённых эпиретинальных мембран показал значительное снижение фенестрации эндотелия после применения афлиберцепта. Это свидетельствует о его высокой эффективности при лечении ПДР, поскольку он подавляет не только VEGF, но и плацентарный фактор роста.

Заключение

С появлением анти-VEGF препаратов актуальность их применения у пациентов с ПДР значительно возросла. Эти препараты стали настоящей альтернативой ПЛКС, которая долгое время оставалась «золотым» стандартом лечения в ПДР. Исследования подтвердили, что ингибиторы ангиогенеза не только обеспечивают сопоставимую эффективность с ПЛКС, но и могут давать более лучшие результаты в комбинированном использовании с лазерной терапией.

Анти-VEGF препараты также доказали свою ценность в хирургии осложнённых случаев ПДР. Предварительное интравитреальное введение антивазопродлиферативных средств перед витрэктомией позволяет оптимизировать хирургическое вмешательство. Это связано со снижением количества интраоперационных кровотечений, уменьшением необходимости в диатермокоагуляции, сокращением продолжительности операции, а также снижением частоты ятрогенных разрывов сетчатки. Кроме того, применение анти-VEGF препаратов снижает потребность в использовании тампонады витреальной полости силиконовым маслом и релаксирующей ретинотомии. Все эти факторы способствуют улучшению как анатомических, так и функциональных результатов витрэктомии.

Таким образом, анти-VEGF терапия является актуальным и значимым направлением в лечении ПДР, обеспечивая более щадящий подход ВРХ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Роль блокады ангиогенеза у пациентов с диабетической ретинопатией / Е. С. Чехонин, Р. Р. Файзрахманов, М. М. Шишкин, М. Р. Каланов // Офтальмохирургия. – 2022. – № 4. – С. 85–91. – DOI 10.25276/0235-4160-2022-4-85-91. – EDN CUIZPC. [Chekhonin E.S., Fayzrahmanov R.R., Shishkin M.M., Kalanov M.R. Role of inhibition of angiogenesis in patients with diabetic retinopathy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;4: 85–91. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-85-91 (In Russ.)]
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015; (2): 17. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2.
3. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366 (13): 1227–39. DOI: 10.1056/NEJMr1005073.
4. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22 (1): 1–29. DOI: 10.1016/s1350-9462(02)00043-5.
5. Чехонин, Е. С. Анти-VEGF при диабетической ретинопатии: новые перспективы / Е. С. Чехонин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № S4. – С. 54–56. – DOI 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_54. – EDN IRTPQM. [Chekhonin E.S. Anti-VEGF for diabetic retinopathy: new perspectives. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(4,supplement): 54–56. (In Russ.)]
6. Анти-VEGF препараты в лечении диабетической ретинопатии / Е. С. Чехонин, Р. Р. Файзрахманов, А. В. Суханова, Э. Д. Босов // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 4. – С. 136–142. – DOI 10.17116/oftalma2021137041136. – EDN YJDKIK. [Chekhonin ES, Fayzrahmanov RR, Sukhanova AV, Bosov ED. Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(4):136–142. (In Russ.)]
7. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6 (4): 389–95. DOI: 10.1038/74651.
8. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39 (5): 469–78. DOI: 10.5483/bmbrep. 2006.39.5.469.
9. Современное представление о неоваскулярной глаукоме (обзор) / Р. Р. Файзрахманов, М. Е. Калинин, О. А. Павловский [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 99–108. – DOI 10.17816/OV490823. – EDN EOIVPW. [Fayzrahmanov R.R., Kalinin M.E., Pavlovskiy O.A., Chekhonin E.S., Sekhina O.L. Modern concept of neovascular glaucoma (review) // *Ophthalmology Reports*. – 2023. – Vol. 16. – N. 3. – P. 99–108. (In Russ.)]
10. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44 (5): 2155–62. DOI: 10.1167/iovs.02-0807.
11. Lim JI, Spee C, Hinton DR. A comparison of hypoxia-inducible factor- α in surgically excised neovascular membranes of patients with diabetes compared with idiopathic epiretinal membranes in nondiabetic patients. *Retina* 2010; 30 (9): 1472–8. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181d6df09.
12. Abu El-Asrar AM, Missotten L, Geboes K. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and the protein products of its target genes in diabetic fibrovascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 2007; 91 (6): 822–6. DOI: 10.1136/bjo. 2006.109876.
13. Wang X, Wang G, Wang Y. Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1 α in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2009; 148 (6): 883–9. DOI: 10.1016/j.ajo. 2009.07.007.
14. Изменение толщины центральной зоны сетчатки после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки с использованием силиконовой тампонады / Р. Р. Файзрахманов, А. В. Суханова, О. А. Павловский [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 89–91. – DOI 10.25881/BPNMSC.2020.32.27.015. – EDN IVIYJZ. [The change in the thickness of the central zone of the retina after vitrectomy due to rhegmatogenous detachment of the retina using silicone tamponade / R. R. Fayzrahmanov, A. V. Sukhanova, O. A. Pavlovskii [i dr.] // *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. – 2020. – T. 15, № 2. – S. 89–91. – DOI 10.25881/BPNMSC.2020.32.27.015. – EDN IVIYJZ. (In Russ.)]
15. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113 (10): 1695. e1–15. DOI: 10.1016/j.ophta.2006.05.064.

16. Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol* 2009; 127 (2): 132–40. DOI: 10.1001/archophthalmol.2008.565.
17. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 2011; 31 (6): 1009–27. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318217d739.
18. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (20): 2137–46. DOI: 10.1001/jama.2015.15217.
19. Bressler SB, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Factors associated with worsening proliferative diabetic retinopathy in eyes treated with panretinal photocoagulation or ranibizumab. *Ophthalmology* 2017; 124 (4): 431–9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.12.005.
20. Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs. intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; (136): 1138–48. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3255.
21. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2017; 389 (10085): 2193–2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5.
22. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: results from the Pan-American Collaborative Retina Study group (PACORES) at 24 months of follow-up. *Retina* 2017; 37 (2): 334–43. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001181.
23. Lang GE, Stahl A, Voegeler J, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without panretinal laser photocoagulation versus laser photocoagulation alone in proliferative diabetic retinopathy – the PRIDE study. *Acta Ophthalmol.* DOI: 10.1111/aos.14312.
24. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 (2): 213–6. DOI: 10.1136/bjo.2007.127142.
25. Figueira J, Fletcher E, Massin P, et al. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology* 2018; 125 (5): 691–700. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.008.
26. Chatziralli I, Dimitriou E, Theodosiadis G, et al. Intravitreal ranibizumab alone or in combination with panretinal photocoagulation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy with coexistent macular edema: long-term outcomes of a prospective study. *Acta Diabetol* 2020; 57 (10): 1219–25. DOI: 10.1007/s00592-020-01548-y.
27. Abdhish RB, Karisse T, Roy WB, et al. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131 (3): 283–93. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2015.
28. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (8): CD008214. DOI:10.1002/14651858.CD008214.pub3.
29. Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2018; 102 (8): 1077–85. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311344.
30. Wang DY, Zhao XY, Zhang WF, et al. Perioperative anti-vascular endothelial growth factor agents treatment in patients undergoing vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: A network meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 18880. DOI: 10.1038/s41598-020-75896-8.
31. Vidinova CN, Gouguchkova PT, Dimitrov T, et al. [Comparative clinical and ultrastructural analysis of the results from ranibizumab and aflibercept in patients with PDR]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237 (1): 79–84. [in German]. DOI: 10.1055/a-0767-6951.