

常规抗血管生成治疗期间糖尿病性黄斑水肿的玻璃体视网膜交界面变化动态观察

DYNAMICS OF VITREORETINAL INTERFACE CHANGES IN DIABETIC MACULAR EDEMA DURING REGULAR ANTIANGIOGENIC THERAPY

© D.H. Oskanov¹, S.V. Sosnovskii¹, E.V. Boiko^{1,2,3}, R.D. Berezin¹, T.V. Kotsur¹

¹S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, Saint Petersburg, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Oskanov DH, Sosnovskii SV, Boiko EV, et al. Dynamics of vitreoretinal interface changes in diabetic macular edema during regular antiangiogenic therapy. *Ophthalmology Journal*. 2020;13(1):29-36. <https://doi.org/10.17816/OV16272>

Received: 25.09.2019

Revised: 21.01.2020

Accepted: 23.03.2020

该项工作主要研究了初步诊断为糖尿病性黄斑水肿患者玻璃体视网膜交界面 (VRI) 的状态以及在常规雷珠单抗抗血管生成治疗期间的变化。初步诊断出 VRI 病变的检出率为 49.3%。在常规抗血管生成治疗的情况下, 最初正常的 VRI 转变为病理性的 VRI 占 6%, 最初病理性的 VRI 转变为正常或其他病理性的占 15.8%。由于有不低于 7.9% 的情况病理性 VRI 有可能转变成正常, 因此, 最初的病理性 VRI 不是玻璃体切除术的绝对指征。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 玻璃体视网膜界面; 抗血管生成治疗

✧ In the study, the state of the vitreoretinal interface (VRI) was investigated in diabetic macular edema (DME) at primary diagnosis and during regular antiangiogenic ranibizumab therapy. At primary diagnosis, pathological VRI changes were detected in 49.3% of cases. During regular antiangiogenic therapy, the transformation of initially normal VRI into pathological one occurs in 6% of cases, the transformation of initially pathological VRI into normal or other pathological one – in 15.8%. Initially pathological VRI is not an absolute indication for vitrectomy, since in no fewer than 7.9% of cases its transformation into normal VRI is possible.

✧ **Keywords:** diabetic macular edema; vitreoretinal interface; antiangiogenic therapy.

引言

糖尿病性黄斑水肿 (DME) 是糖尿病患者视力降低的主要原因之一 [1-3]。

随着眼科医生在临床实践中对高技术、数据量大且信息丰富的光学相干断层扫描 (OCT) 的广泛应用, 其主要优点是检查方法的非侵入性和结果的客观性, 使 DME 诊断变的更容易更可靠 [4]。OCT 可以让我们肉眼观察到视网膜以及玻璃体/视网膜界面的微观结构变化 [1, 4, 5]。由于玻璃体/视网膜边界面积比对于许多眼科疾病的发病机制有临床重要性, 因此广泛应用«玻璃体视网膜交界面» (VRI) [4, 6, 7] 术语以表示该界限。

大量研究已经证明 VRI 病变在视网膜疾病如黄斑裂孔、视网膜前膜、玻璃体牵引综合

征中起关键作用 [7-12]。国际玻璃体黄斑牵引研究小组 (The International Vitreomacular Traction Study Group) 根据 OCT 数据制定了 VRI 病变的分类和命名 [13]。根据该分类将 VRI 分成 4 种主要病理状态: 玻璃体黄斑粘连 (VMA)、玻璃体黄斑牵拉 (VMT)、视网膜前膜 (ERM) 和黄斑裂孔。在这些疾病状况下, 视网膜增厚的原因不是由于视网膜血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 失调而破坏自身血管通透性导致的, 而是由于前后或切向牵引所致。通常在这种情况下视网膜血管通透性增加和视网膜增厚具有继发性的特点。

据文献记载, 患有视网膜中央静脉阻塞、葡萄膜炎、高度近视、Irwin-Gass 综合征、黄斑裂孔、年龄相关性黄斑病变 (AMD) 等眼部疾

病发生VRI病变的机率为 31.8% 到 47% [14], 而 DME 为 6% 到 52.1% [15, 16]。

在 Y. Wong 等人的研究中 [15], 主要针对 DME 抗血管生成治疗中的 VRI 病变, 以偏心 ERM 的形式描述了未反应在国际玻璃体黄斑牵引研究小组结果中的病理性 VRI 种类。在这种情况下, 视网膜前膜偏心在持续增值过程中会引起膜收缩和径向切向牵引, 沿视网膜的内表面产生“张力”, 进而导致轮廓变形, 视网膜增厚并形成“褶皱”轮廓, 作者将偏心的视网膜前膜和视网膜前膜累及黄斑中央描述为两种不同的临床表现, 但未考虑其分开的临床意义。在我们的研究中以视网膜中央厚度 (CRT) 变化为基础证明了该 VRI 病变类型对 DME 抗血管生成治疗效果影响的临床意义, 并以此了解了通过玻璃体腔注射血管生成抑制剂后初始参数和一个月后所得数据之间的差异 [16]。有视网膜“褶皱”且伴随偏心 ERM 的 CRT 变化和正常 VRI 的 CRT 变化无统计学差异。同时, ERM、VMA 和 VMT 类型的 VRI 病变的 CRT 变化在统计学上显著小于正常 VRI [16]。

随着 VEGF 抑制剂的出现 [17, 18] 以及确定在 DME 发病机制中能破坏 VEGF 的调节作用, 玻璃体内注射 VEGF 抑制剂已成为治疗糖尿病眼部病变的一线方法。作为以病原学为导向作用, 抗血管生成治疗的特点是治疗效果的高效性 [1, 2, 5, 19-21]。为了保持所达到的功能及解剖效果, 首先必须定期对患者进行随访观察并通过 OCT 观测视网膜的解剖结构状态; 其次, 若有视网膜水肿迹象应重复甚至多次进行玻璃体内注射 VEGF 抑制剂。然而, 有时即使严格按照抗血管生成的治疗方案和随访观察, 也无法完全消除 DME [22]。在这种情况下, 会选择改变治疗方向以影响除 VEGF 失调的其他 DME 致病机制。已证明作用于 DME 发展的致病机制之一是多种促炎性细胞因子在视网膜中表达介导炎症 [23]。目前, 市场上有地塞米松玻璃体腔内植入剂 Ozurdex (地塞米松 0.7 mg Allergan Pharmaceuticals 爱尔兰), 其疗效已在众多研究中得到证实 [24]。还有一种可影响抗血管生

成治疗效果的 DME 致病机制是病变的 VRI 对视网膜的牵拉作用。目前, 由于玻璃体切除术在临床实践中的广泛应用, 眼科医生越来越关注 DME 中的 VRI 病理 [6, 22, 25-27]。在俄罗斯的许多研究中发现了 VRI 病理对 DME 抗血管生成治疗效果的影响 [1, 16]。因此, 文献中主要是关于 VRI 病理的诊断, 但尚不清楚在治疗过程中 VRI 会发生什么变化, 尤其是在使用抗血管生成疗法的情况下。

该研究的目的是对 DME 患者在初步确诊期间及常规抗血管生成治疗期间 VRI 变化的研究。

材料和方法

门诊观察下有 136 名患者 (175 只眼) 被诊断为 DME。随访时长为 4 到 65 个月。(平均为 10.6 ± 11.2 月)。

- 病人纳入研究标准:
- 经 OCT 检查确诊为 DME (CRT 高于 $250 \mu\text{m}$);
- 代偿性血糖 (糖化血红蛋白 从 7% 到 10%);
- 符合接受抗血管生成治疗适应症;

排除标准:

- 伴有 VRI 异常的疾病 (牵引性视网膜脱离、黄斑裂孔、玻璃体黄斑牵引综合征);
- 有其他视网膜疾病, 其致病机制是通过 VEGF 调节被破坏 (视网膜中央静脉或其分支阻塞、新生血管性 AMD、近视脉络膜新生血管等);
- 在研究过程中行玻璃体切除术;
- 除了抗血管生成治疗还接受其他治疗 DME 的方法 (激光凝固术、类固醇)。

在初步诊断和每次随访中,均为每位患者进行了常规的眼科检查,包括根据 Golovin-Sivtsev 视力表确定最大矫正视力、裂隙灯下眼底检查以及 OCT 检查并分析VRI。在下次玻璃体内注射 VEGF 抑制剂的一个月后进行复查。在 DME 缓解期3个月内至少进行一次玻璃体内注射 VEGF 抑制剂。

兰尼单抗(雷珠单抗)通过玻璃体内注射的方式以 0.5 mg 的标准剂量进行抗血管生成治疗。玻璃体内注射兰尼单抗的适应症是根据 OCT观察存在黄斑水肿(CRT 大于 250 μm)。

采用 S D - OCT RTVue-100 (Optovue, Fremont, USA) 根据 3D Reference 和 Line 协议对眼底进行扫描。在 Line 协议断层图上评估了在中央分区 VRI 的状态和黄斑中央视网膜的厚度、确切的说是从内界膜到视网膜色素上皮中央凹处的距离。在 3D Reference 协议断层图上评估了中央分区以外的 VRI 状态。在评估VRI时确定了以下几点:

1) 视网膜内表面的轮廓特点;

2) 玻璃体后界膜状态。在视网膜表面、内界膜和玻璃体后界膜轮廓未受损的情况下,CRT 增加伴随神经感觉层视网膜(NR)的囊样改变我们视为正常 VRI。所有其他情况考虑为病理性 VRI。

所有病理性 VRI 被系统的化分为几种典型的类型(见图1)。

1. 神经感觉层视网膜(NR)边界呈波浪样隆起—玻璃体或视网膜“褶皱”[28, 16]。
2. 黄斑前膜—VRI 的变化表现为部分附着在 NR 不平整的表面并固定有高反射膜[29]。
3. 玻璃体黄斑粘连—VRI 的变化表现为部分剥离与玻璃体后界膜视网膜面形成一定角度,但视网膜表面结构及黄斑区未受损[13]。

4. 玻璃体黄斑牵拉—VRI 的变化表现为部分附着在 NR 表面,部分玻璃体后界膜剥离并伴随视网膜表面“黄斑收缩”型受损[13]。NR 本身的结构状态具有重要的意义。若 NR 出现中央凹或扩张型的结构变形以及玻璃体后界膜部分附着,部分剥离的情况,则诊断为“玻璃体黄斑牵引征”[13, 29],也是玻璃体切除术的适应症。根据排除标准,玻璃体黄斑牵引征患者是不在研究范围之内的。

使用 Statistics 10.0 程序(StatSoft, Inc., Tulsa, OK)进行统计学分析。 $p < 0.05$ 差异被认为有统计学意义。所有数据均以平均值 $\pm$ 标准偏差表示。

结果

有90名患者(144只眼)符合纳入标准。部分患者因居住较远无法定期复查而退出研究组,还有一部分患者因心血管疾病退出。纳入研究组患者的平均年龄为 64.8 ± 12.4 岁,男 43人,女 47人,(分别占比为 47.8% 和 52.2%)。糖化血红蛋白水平不超过界限值的 7% 到 10%。研究期间每位患者均接受了2到10次玻璃体内注射VEGF抑制剂(平均2.6次),共583次玻璃体内注射给药。

治疗前的平均视力为 0.33 ± 0.22 ,观察期结束时为 0.34 ± 0.25 ($p > 0.05$)。初始平均CRT 为 $564.8 \pm 142.4 \mu\text{m}$,观察期结束时为 $440.5 \pm 112.9 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$)。

在初步诊断中有73只眼(50.7%)检测为正常VRI,71只眼(49.3%)检测为某些 VRI 病理改变。在整个研究过程中每次玻璃体内注射 VEGF 抑制剂前 OCT 评估发现583例中有251例为病理 VRI (43%) (见图2)。

在常规抗血管生成治疗期间的随访观察中记录的正常 VRI 向病理 VRI 其中的一种类型转变的有20例(占有正常 VRI 的 6%)。发生这种变化的时限平均在 12.2 ± 6.8 个月从刚确诊到平均 2.4 ± 1.4 次玻璃体内注射 VEGF 抑制剂后。同时也注意到从所有类型

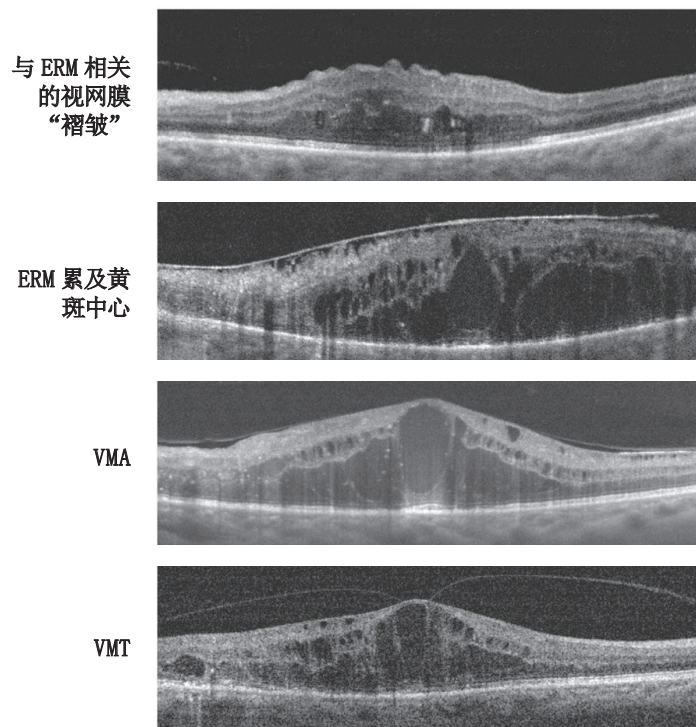


图 1. 糖尿病性黄斑水肿的玻璃体视网膜交界面的种类。ERM — 视网膜前膜, VMA — 玻璃体黄斑粘连, VMT — 玻璃体黄斑牵拉

Fig. 1. Types of pathological vitreoretinal interface in DME

的病理 VRI 向正常 VRI 逆向转变的也有 20 例(占有病理 VRI 的 7.9%)。这种类似 VRI “正常化”的发生时限平均在 8.8 ± 7.4 个月从刚确诊到平均 2.5 ± 1.8 次玻璃体内注射血管生成抑制 剂后。

发现 20 例(占有病理 VRI 的 7.9%) 由一种类型的 VRI 病变转为其他任何一种类型的 VRI 病变。这些变化平均发生在 11.8 ± 8.4 个月从刚确诊到平均 2.7 ± 1.9 次玻璃体内注射 VEGF 抑制剂后。

图 3 的结果反应了在 DME 常规抗血管生成治疗期间 VRI 类型变化的定量指标。

图 4 的结果反应了从开始 DME 抗血管生成治疗到 VRI 类型变化的期限。

图 5 的结果反应了从 DME 抗血管生成治疗到 VRI 类型变化的玻璃体内注射次数。

讨论

目前, 抗血管生成治疗是治疗 DME 的一线方法。玻璃体内注射兰尼单抗的安全性和有效性已在 RESTORE [21] 和 DRCR.net [30] 多中心研究中得到证实, 阿柏西普也在 VIVID 和 VISTA 多中心研究中得到证实 [2]。通过血管生成抑制剂的治疗方案可达到最大矫正视力显著持久的提高以及 CRT 的降低。

然而在这些研究中没考虑 VRI 状态。不同类型的病变对抗血管生成治疗效果的影响也不同 [16, 28]。在我们之前的研究中正常 VRI 和病理 VRI 患者的初始 CRT 数据在统计学上没有差异, 这说明 VRI 的变化对 CRT 的增加不占主导作用。在抗血管生成治疗期间视网膜“褶皱”的 CRT 平均降低 $119.5 \pm 131.0 \mu\text{m}$, 而 ERM 平均降低 $65.0 \pm 87.4 \mu\text{m}$, VMA 平均降低 $44.3 \pm 85.7 \mu\text{m}$, VMT 平均降低 $17.9 \pm 89.7 \mu\text{m}$ 。

还应注意的是, 玻璃体内注射虽然是微创手术, 但或多或少会引起玻璃体微颤, 有可能增强玻璃体视网膜的牵拉 [31-33]。如此反复

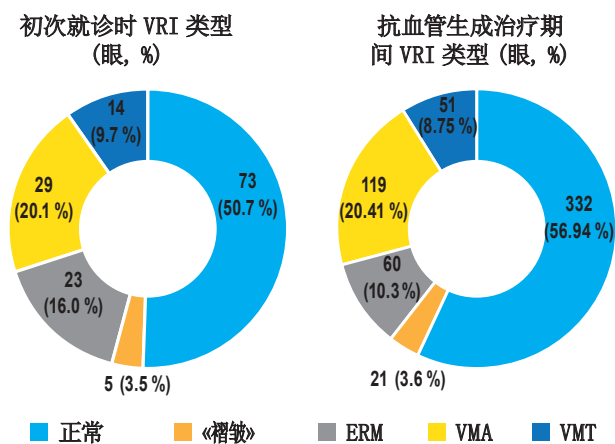


图. 2. 糖尿病性黄斑水肿在抗血管生成治疗期间不同类型玻璃体视网膜交界面的数量及份额分配。VMT — 玻璃体黄斑牵拉, VMA — 玻璃体黄斑粘连, ERM — 视网膜前膜

Fig. 2. Quantitative and fractional distribution of VRI types at the initial diagnosis and during antiangiogenic therapy of DME

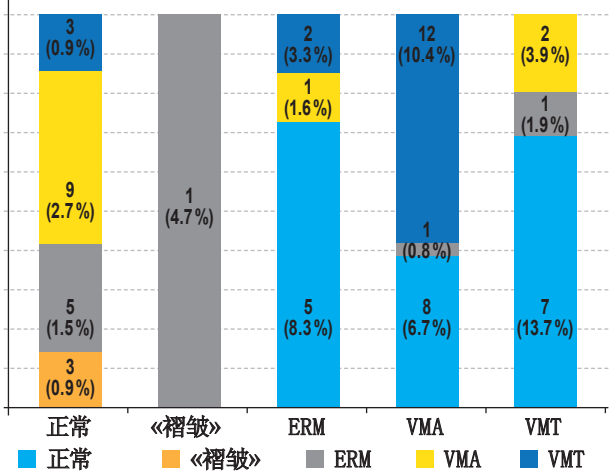


图. 3. 玻璃体内注射 VEGF 抑制剂一个月后玻璃体视网膜交界面类型改变的病例数。ERM — 视网膜前膜, VMA — 玻璃体黄斑粘连, VMT — 玻璃体黄斑牵拉

Fig. 3. The number of VRI type change cases in DME 1 month after intravitreal administration of angiogenesis inhibitor

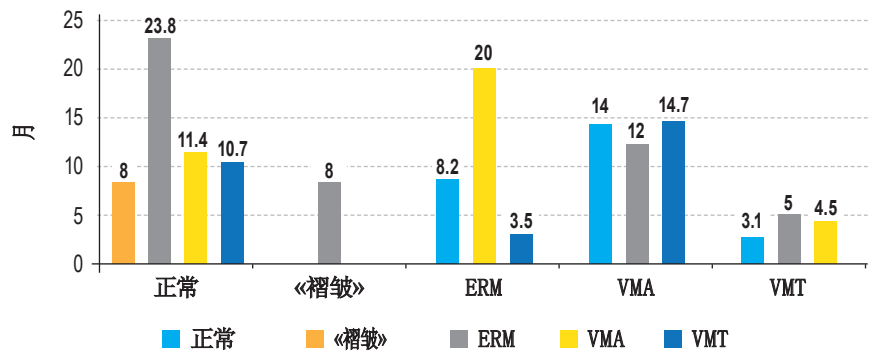


图. 4. 玻璃体视网膜界面类型的转变时期。ERM — 视网膜前膜, VMA — 玻璃体黄斑粘连, VMT — 玻璃体黄斑牵拉

Fig. 4. Times of VRI type transitions

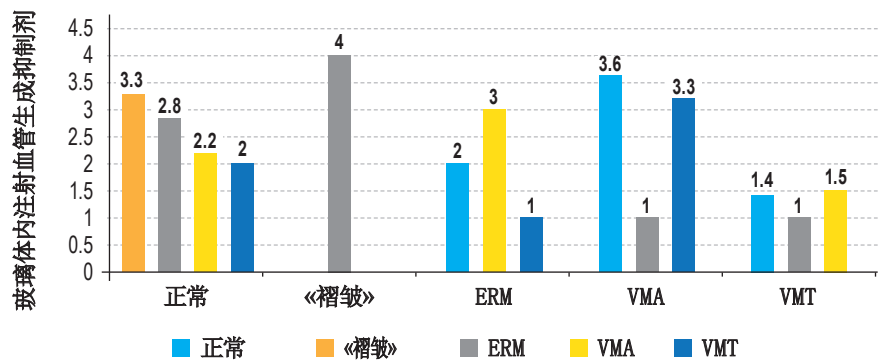


图. 5. 糖尿病性黄斑水肿的玻璃体视网膜交界面转变为另一种类型之前的玻璃体内注射 VEGF 抑制剂的量。ERM — 视网膜前膜, VMA — 玻璃体黄斑粘连, VMT — 玻璃体黄斑牵拉

Fig. 5. The number of intravitreal angiogenesis inhibitor administrations before the transformation into another vitreoretinal interface type in DME

操作会诱导 VRI 状态的改变, 在我们的研究中有 3 例患者因这个原因而接受了玻璃体切除术。

在这项工作中我们研究了 DME 初步诊断时 VRI 的状态及其在抗血管生成治疗中的变化。在初步诊断中几乎一半的 DME 患者确诊为 病

理VRI。大多数情况在接受抗血管生成治疗下VRI表现的初始状态没有变化:只有6%的病例玻璃体腔内注射VEGF抑制剂后正常VRI转变成病理VRI或另一种病理类型,只有7.9%的病例初始病理性VRI转变成正常VRI。在抗血管生成治疗期间VRI“病理化”发生相对较快在 12.2 ± 6.8 个月内。在随访开始后,VRI“正常化”发生在 8.8 ± 7.4 个月内。最常见的是被诊断为VMT型的病理VRI向正常VRI的转变(占VMT病例的13.7%),最少见的是视网膜“褶皱”(完全没有),尽管最后的结果有可能向少数该类型的病理VRI“妥协”。变化最大的是VMA和VMT,在常规抗血管生成治疗的情况下分别有17.9%和19.5%病例发生了改变。视网膜“褶皱”的病理VRI是最少发生变化的(4.7%)。

该项研究有很多局限性:

1) 该研究是回顾性分析;

2) 仅将形态变化(CRT的变化)视为治疗效果的标准,而不是视力。同时应该记住的是抗VEGF疗法的有效性与功能性结果没有明显相关性,因为后者有可能受到中央凹视网膜结构改变的损伤,包括缺血性黄斑病变或椭圆体带的损伤;

3) 关于治疗策略的选择,当前结果不能给出确定的建议(抗血管生成治疗或玻璃体切除术)。

结论

在糖尿病性黄斑水肿的初步诊断中有49.3%的病例伴随玻璃体视网膜交界面病变。在常规抗血管生成治疗下初始正常的玻璃体视网膜交界面转变为病理性的仅占6%,初始病理性的玻璃体视网膜交界面向正常的或另一种病理性转变的占15.8%。初始病理性的玻璃体视网膜交界面不是玻璃体摘除术的绝对适应症,因为不低于7.9%的病例在随访期间病理性玻璃体视网膜交界面有可能会自发性的消失。

利益冲突。作者声明没有利益冲突。

财务透明性。作者对所发表的文献没有经济利益。所有文献作者均声明已阅读并批准,并符合作者的所有要求。所有作者确定手稿均为实际完成的工作。

参与文献的作者。

Oskanov D.H. — 诊断研究, 外科治疗, 材料收集整理, 对获得数据的分析, 撰写内容, 文献综述;

Sosnovskii S.V. — 研究的设计理念, 材料收集整理, 外科治疗, 对获得数据的分析, 撰写内容;

Boiko E.V. — 研究的设计理念, 对获得数据的分析, 撰写内容;

Berezin R.D. — 材料收集整理, 外科治疗, 对获得数据的分析, 撰写内容;

Kotsur T.V. — 材料收集整理, 对获得数据的分析, 撰写内容。

参考文献

1. Нероев В.В. Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека // Российский офтальмологический журнал. — 2012. — Т. 5. — № 1. — С. 4–7. [Neroev VV. Current issues in the treatment of diabetic macular edema. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal*. 2012;5(1):4-7. (In Russ.)]
2. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017>.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-787. <https://doi.org/10.1038/414782a>.
4. Шуко А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней / Под ред. проф. А.Г. Шуко, проф. В.В. Малышева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 128 с. [Shchuko AG. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v diagnostike glaznykh boleznei. Ed. by A.G. Shchuko, V.V. Malyshev. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 128 p. (In Russ.)]
5. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д., и др. Антиангиогенная терапия в офтальмологии. — СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2013. — 292 с. [Boyko EV, Sosnovskiy SV, Berezin RD, et al. Antiangiogennaya terapiya v oftal'mologii. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy; 2013. 292 p. (In Russ.)]
6. Khan IA, Mohamed MD, Mann SS, et al. Prevalence of vitreo-macular interface abnormalities on spectral domain optical

- coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(8):1078-1081. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305966>.
7. Kozak I, Barteselli G, Sepah YJ, et al. Correlation of vitreomacular traction with foveal thickness, subfoveal choroidal thickness, and vitreomacular/foveal angle. *Curr Eye Res.* 2017;42(2):297-301. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1175020>.
8. Гацу М.В., Байбородов Я.В. Клинико-топографическая классификация диабетических макулопатий // Сахарный диабет. — 2008. — № 3. — С. 20–22. [Gatsu MV, Bayborodov YV. Kliniko-topograficheskaya klassifikatsiya diabeticheskikh makulopatii. *Diabetes mellitus.* 2008;(3):20-22. (In Russ.)]
9. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Русановская А.В. и др. Оптимизация тактики ведения пациентов с витреофовеолярным тракционным синдромом // Катарактальная и рефракционная хирургия. — 2014. — Т. 14. — № 3. — С. 23–27. [Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Rusanovskaya AV, et al. Optimization clinical management vitreofoveolar traction syndrome. *Kataraktal'naia i refraktsionnaia khirurgiia.* 2014;14(3):23-27. (In Russ.)]
10. Maier M, Abraham S, Frank C, et al. therapeutic options in vitreomacular traction with or without a macular hole. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(5):622-630. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101349>.
11. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by sd-oct: the beaver dam eye study. *Ophthalmology.* 2015;122(4):787-795. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.014>.
12. Sonmez K, Capone A, Trese MT, et al. Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual outcomes. *Retina.* 2008;28(9):1207-1214. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31817b6b0f>.
13. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2611-2619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.042>.
14. Kumagai K, Hangai M, Larson E, et al. Vitreoretinal interface and foveal deformation in asymptomatic fellow eyes of patients with unilateral macular holes. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1638-1644. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.022>.
15. Wong Y, Steel DH, Habib MS, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(4):733-742. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3562-0>.
16. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1995-2002. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S146019>.
17. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(2):851-858. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)92678-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)92678-8).
18. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(1):77-88. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.10.001>.
19. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Антонюк С.В., и др. Дифференцированный подход к назначению ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2011. — Т. 6. — № 3. — С. 24–28. [Shishkin MM, Yuldasheva NM, Antonyuk SV, et al. A differentiated approach to the prescription of angiogenesis inhibitors for diabetic macular edema. *National medical and surgical center named after N.I. Pirogov.* 2011;6(3):24-28. (In Russ.)]
20. Elman MJ, Aiello LP, Ferris FL, et al.; DRCRNet. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1064-1077. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.031>.
21. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The restore study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-625. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>.
22. Yoon D, Rusu I, Barbazetto I. Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities. *Int Ophthalmol.* 2014;34(4):817-823. <https://doi.org/10.1007/s10792-013-9884-6>.
23. Abcouwer SF. Angiogenic factors and cytokines in diabetic retinopathy. *J Clin Cell Immunol.* 2013; Suppl 1(11):1-12. <https://doi.org/10.4172/2155-9899>.
24. Pacella F, Ferraresi AF, Turchetti P, et al. Intravitreal injection of Ozurdex® implant in patients with persistent diabetic macular edema, with six-month follow-up. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016;8:11-16. <https://doi.org/10.4137/OED.S38028>.
25. Байбородов Я.В., Балашевич Л.И. Оптимизация техники витректомии при поздних стадиях пролиферативной диабетической ретинопатии // Сахарный диабет. — 2008. — № 3. — С. 16–19. [Bayborodov YV, Balashevich LI. Optimizatsiya tekhniki vitrektomii pri pozdnikh stadiyakh proliferativnoi diabeticheskoi retinopatii. *Diabetes mellitus.* 2008;(3):16-19. (In Russ.)]
26. Chang CK, Cheng CK, Bai CH, et al. Development of vitreomacular interface abnormality in patients with diabetic macular edema. *Taiwan J Ophthalmol.* 2012;2(3):93-98. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2012.05.001>.
27. Ophir A, Martinez MR, Mosqueda P, et al. Vitreous traction and epiretinal membranes in diabetic macular oedema using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye (London, England).* 2010;24(10):1545-1553. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.80>.
28. Куликов А.Н., Сосновский С.В., Березин Р.Д., и др. Динамика патологии витреомакулярного интерфейса у больных с ДМО на фоне анти-VEGF-терапии / VII Всероссийский (с зарубежным участием) семинар-круглый стол «МАКУЛА-2016»; Ростов-на-Дону, 20–22 мая. — Ростов-на-Дону, 2016. [Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, et al. Dinamika patologii vitreomakulyarnogo interfeysa u bolnykh s DMO na fone anti-VEGF-terapii / VII Vserossiyskii (s zarubezhnym uchastiem) seminar-kruglyy stol «MAKULA-2016»; Rostov-na-Donu, 20–22 maya. — Rostov-na-Donu, 2016.]