

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА ДЕКСАМЕТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПОСЛЕ ВИТРЕКТОМИИ

Яблокова Н.В., Фабрикантов О.Л., Яблоков М.М.

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбовский филиал, Тамбов, e-mail: naukatmb@mail.ru

Цель: сравнить эффективность и безопасность лечения интравитреальным имплантатом дексаметазона Озурдекс® диабетического макулярного отека у пациентов после витрэктомии и с нативным стекловидным телом. Исследованы 40 пациентов с диабетическим макулярным отеком. Пациентов разделили на две группы: в 1-ю группу были включены 20 пациентов после витрэктомии, во 2-ю группу – 20 пациентов, не леченных ранее. Дексаметазонсодержащий биодеградируемый имплантат Озурдекс® вводили в стекловидное тело по стандартной методике с последующим амбулаторным наблюдением через 1, 2 и 6 месяцев. Оценивали центральную толщину сетчатки и максимально скорректированную остроту зрения. Максимально корригируемая острота зрения и центральная толщина сетчатки до лечения в 1-й и 2-й группе статистически не различались. В данном исследовании авторы отметили повышение максимально корригированной остроты зрения через 2 и 6 месяцев в обеих группах. Центральная толщина сетчатки оценивалась через 1, 2 и 6 месяцев. Статистически значимое уменьшение центральной толщины сетчатки в сравнении с исходным было зафиксировано уже через 1 месяц после интравитреального введения Озурдекса® и сохранялось на всем сроке наблюдения в обеих группах, причем разница между анализируемыми группами во всех контрольных точках не была значимой. Тенденцию к рецидиву диабетического макулярного отека авторы отметили в обеих анализируемых группах к концу срока наблюдения. Проведенное исследование не выявило значимой разницы по анатомическому и функциональному улучшению между группами после витрэктомии и с нативным стекловидным телом при лечении диабетического макулярного отека имплантатом дексаметазона. Также за период наблюдения профиль безопасности имплантата дексаметазона был соразмерным в обеих группах. Интравитреальное применение имплантата дексаметазона при лечении диабетического макулярного отека при авитрии является эффективной и безопасной возможностью сохранения зрения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, витрэктомия, авитрия, интравитреальное введение имплантата дексаметазона.

THE EFFICACY OF THE INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT APPLICATION IN TREATING DIABETIC MACULAR EDEMA FOLLOWING VITRECTOMY

Yablokova N.V., Fabrikantov O.L., Yablokov M.M.

*The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch,
Tambov, e-mail: naukatmb@mail.ru*

Purpose: to compare the efficacy and safety of treatment with the dexamethasone intravitreal implant Ozurdex® for diabetic macular edema in patients after vitrectomy and with native vitreous body. Forty patients with diabetic macular edema were examined. The patients were divided into two groups: group I included 20 patients after vitrectomy, group II – 20 previously untreated patients. The dexamethasone-containing biodegradable implant Ozurdex® was administered into the vitreous body using the standard technique with subsequent outpatient follow-up 1, 2 and 6 months. The central retinal thickness and best-corrected visual acuity were assessed. Best-corrected visual acuity and the central retinal thickness before treatment did not differ statistically in groups I and II. In the study the authors noted an increase in best-corrected visual acuity in 2 and 6 months in both groups. Central retinal thickness was assessed in 1, 2, and 6 months. A statistically significant decrease in central retinal thickness compared to baseline was recorded as early as 1 month after intravitreal administration of Ozurdex® and persisted throughout the entire follow-up in both groups, with the difference between the analyzed groups at all control points not being significant. The authors noted a tendency toward relapse of diabetic macular edema in both groups by the end of the follow-up. The study did not reveal any significant difference in anatomical and functional improvement between the groups after vitrectomy and with native vitreous body in treating diabetic macular edema with dexamethasone implant. In addition, during the

follow-up the safety profile of the dexamethasone implant was comparable in both groups. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema in avitria is an effective and safe way to preserve vision in this category of patients.

Keywords: diabetic macular edema, vitrectomy, avitria, intravitreal use of dexamethasone implant.

Введение

Диабетический макулярный отек (ДМО) представляет собой одно из самых неприятных в плане неуклонного снижения зрения осложнений сахарного диабета (СД) и может развиваться на любой стадии диабетической ретинопатии. Частота развития ДМО достигает 40% в зависимости от длительности сахарного диабета, а также от степени компенсации СД, артериального давления и липидного профиля [1].

В настоящее время доказана важная роль воспаления в патогенезе ДМО. При диабетической ретинопатии развивается низкоинтенсивное хроническое воспаление со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов в сетчатке, с функциональными изменениями иммунных клеток и структуры макрофагов. Накопление лейкоцитов на поверхности капилляров сетчатки (лейкостаз) расценивается как один из основных факторов в развитии отека, а также служит признаком повреждения гематоретинального барьера [2].

При диабетическом макулярном отеке жидкость накапливается в интрацеллюлярном и экстрацеллюлярном пространствах. Интрацеллюлярный отек (цитотоксический) появляется раньше, экстрацеллюлярный отек (вазогенный) появляется позже вследствие нарушения гематоретинального барьера [3].

Нарастание жидкости в сочетании с воспалительными, микрососудистыми и нейродегенеративными изменениями приводит к нарушению архитектоники нормальной сетчатки со снижением зрительных функций [4].

Кортикостероиды в лечении офтальмологических заболеваний применяются с прошлого столетия. Несмотря на то что точный механизм действия стероидов на ткани глаза не полностью ясен, они демонстрируют высокую эффективность, подтвержденную многими исследованиями, при лечении ДМО за счет блокирования продукции воспалительных цитокинов и VEGF, ингибирования лейкостаза и усиления барьерной функции эндотелиальных клеток вследствие повышения их плотности [5]. По данным ряда авторов, длительное применение стероидов также обеспечивает нейропротекторное воздействие на сетчатку [6].

Интравитреальный имплантат дексаметазона Озурдекс® (Allergan, Inc, Irvine, CA, USA) с пролонгированным выделением препарата позволяет снизить частоту интравитреальных инъекций в сравнении с ингибиторами ангиогенеза. Биodeградируемый

имплантат выделяет дексаметазон в стекловидное тело в сроки до 6 месяцев. Эффективность и безопасность имплантата дексаметазона были проанализированы в рандомизированных исследованиях [7, 8, 9]. Безопасность имплантата дексаметазона отмечена в сравнительных с ингибиторами ангиогенеза исследованиях, а также в реальной клинической практике [10, 11, 12]. Применение препарата Озурдекс® (в дозе 0,7 мг) с целью лечения диабетического макулярного отека в Российской Федерации разрешено в 2016 году.

Оптическая когерентная томография позволяет измерять центральную толщину сетчатки (ЦТС), которая является одним из основных маркеров активности проявления ДМО, его прогрессирования и ответа на терапию, в данном случае имплантатом дексаметазона. Учитывая особенности патогенеза ДМО, длительность существования отека макулярной зоны и значимую зависимость от нее функциональных результатов, не всегда существует четкая корреляция ЦТС с МКОЗ. Структурная ОКТ позволяет анализировать проявления ДМО, такие как: наличие субретинальной жидкости, утолщение сетчатки с учетом площади отека по полям макулярной карты, изменения витреоретинального интерфейса, дезорганизация внутренних слоев сетчатки, нарушение в линии соединения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов и другие, в совокупности влияющие на получаемую остроту зрения после лечения.

Изменениям в состоянии витреомакулярного интерфейса в развитии диабетического макулярного отека отводится определенная роль, значимость которой зависит от состояния стекловидного тела, которое, с одной стороны, является депо, где накапливаются факторы, влияющие на процесс неоваскуляризации и проницаемости сосудов сетчатки, с другой – само стекловидное тело может обуславливать еще один патогенетический фактор поддержания макулярного отека – тракционный. Сокращение стекловидного тела при сохранении частичной фиксации к макуле приводит к тракционному воздействию на сетчатку с формированием макулярного отека со снижением зрения [13, 14, 15].

Внедрение в повседневную практику оптической когерентной томографии с определением роли патологии витреоретинального интерфейса в патогенезе развития и поддержания диабетического макулярного отека изменило направленность лечения в сторону витреоретинальной хирургии при наличии витреомакулярных тракций [15].

В реальной клинической практике офтальмологи используют витрэктомию в лечении ДМО при тракционных изменениях витреомакулярного интерфейса, неэффективности лазерных вмешательств, интравитреального введения стероидов и неоднократного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза [16].

При витрэктомии проводятся удаление тракций со стороны стекловидного тела, устранение барьера для диффузии из стекловидного тела в сетчатку и улучшение локальной

оксигенации сетчатки. Но ведение пациентов с диабетическим макулярным отеком в авитреальных глазах может иметь определенные трудности вследствие замещения стекловидного тела другими средами, что способно несколько изменять фармакокинетический профиль введенных интравитреально препаратов, ограничивая их лечебный эффект. Согласно законам физики, молекулярное движение посредством диффузии обратно пропорционально вязкости среды, и в физиологическом растворе диффузия происходит быстрее, чем в стекловидном теле. Проведенные исследования по этой теме показали, что некоторые молекулы, такие как имеющиеся в антиангиогенных препаратах, антибиотиках и триамцинолоне ацетониде, выводятся быстрее в глазах с авитрией, что приводит к снижению эффективности этих препаратов. Имплантат дексаметазона вследствие определенного свойства препарата медленно выделяется в стекловидную полость длительно выводится даже у пациентов с авитрией [17].

Применение препарата Озурдекс® в лечении ДМО позволяет добиться значительного улучшения состояния центральной зоны сетчатки с уменьшением ее толщины. По инструкции и некоторым литературным данным, лечебный эффект препарата в среднем проявляется через 1 месяц после введения, наилучшие результаты, как правило, достигаются через 2–3 месяца и могут сохраняться до 6 месяцев в зависимости от ситуации и сохранности макулярной зоны. Однако, по данным некоторых исследований, клинически значимый эффект наступает уже на 6–7-й день после введения имплантата [18].

Использование имплантата дексаметазона при лечении глаз после витрэктомии не является широко изученным, и, анализ существующих на сегодняшний день публикаций показывает необходимость дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности метода лечения диабетического макулярного отека препаратом Озурдекс® при авитрии.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность лечения интравитреальным имплантатом дексаметазона Озурдекс® (0,7 мг) диабетического макулярного отека у пациентов после витрэктомии и с нативным стекловидным телом.

Материал и методы исследования

В Тамбовском филиале МНТК были обследованы 40 пациентов (40 глаз) с диабетическим макулярным отеком, среди которых были 21 женщина и 19 мужчин. Пациентов разделили на две группы: в 1-ю группу были включены 20 пациентов после витрэктомии, во 2-ю группу – 20 пациентов, не леченных ранее. Возраст пациентов в 1-й группе составил 62,4 (58,3;69,5) года, во 2-й группе – 63,7 (58,30;71,35) года (табл. 1). Все пациенты страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа, среди них были пациенты на таблетках и

инсулинопотребные пациенты, со средней продолжительностью СД $11,4 \pm 4,7$ года. Уровень гликированного гемоглобина составил в среднем $8,1 \pm 1,3\%$.

Дексаметазонсодержащий биodeградируемый имплантат Озурдекс® в дозе 0,7 мг вводили в стекловидное тело по стандартной методике в условиях стационара с последующим амбулаторным наблюдением через 1, 2 и 6 месяцев с контролем внутриглазного давления, выполнением оптической когерентной томографии (оценивали центральную толщину сетчатки) и контролем максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0» (Dell Inc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (проверяли по критерию Шапиро–Уилка), данные представлены в виде медианы и 25%-ного и 75%-ного квартилей ((Me (Q₂₅; Q₇₅)). Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты перед лечением проходили стандартное офтальмологическое обследование, оптическую компьютерную томографию и фоторегистрацию глазного дна. При контактной биомикроскопии на сетчатке в макулярной области у всех пациентов выявляли отек различной высоты, микроаневризмы, микрогеморрагии, твердые экссудаты различного размера. На томографических снимках (ОКТ макулярной области проводилось на приборах OptoVue) определяли увеличение толщины сетчатки, интравитреальные кисты, у ряда пациентов были выявлены субретинальная жидкость, дезорганизация внутренних слоев сетчатки, изменения эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны, также у большинства исследуемых пациентов присутствовали гиперрефлективные очажки. У пациентов после витрэктомии изменения во внутренних слоях сетчатки были более выраженными, чем в наружных.

Максимально корректируемая острота зрения до лечения в 1-й группе была 0,10 (0,10; 0,20); во 2-й группе – 0,20 (0,10; 0,30).

Толщина макулярной области в фовеа перед лечением имплантатом Озурдекс® в 1-й группе составила 502,0 (474,0; 537,0) мкм, во 2-й группе – 560,5 (505,0; 580,5) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп по возрасту и анализируемым показателям до лечения

	Группа 1 «Пациенты после витрэктомии» (n=20)	Группа 2 «Пациенты с нативным стекловидным телом» (n=20)	Значимость различий между группами (по критерию Манна–Уитни)
Возраст	62,4 (58,3; 69,5)	63,70 (58,30; 71,35)	Z=0,30 p=0,766
МКОЗ до лечения	0,10	0,20	Z=1,23

	(0,10; 0,20)	(0,10; 0,30)	p=0,218
ТЦЗ до лечения	502,0 (474,0; 537,0)	560,5 (505,0; 580,5)	Z=2,49 p=0,013

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы идентичны по возрасту (статистически не различаются). Различия в остроте зрения также не достоверны, хотя отражают более выраженное функциональное изменение макулярной зоны после витрэктомии. Толщина сетчатки в 1-й группе как показатель оказалась достоверной: более низкая толщина сетчатки в глазах после витрэктомии при начале исследования в реальной клинической практике.

Внутриглазное давление до лечения в 1-й группе составило 15,95 (13,7; 16,85) мм рт. ст., во 2-й группе – 14,87 (12,4; 15,68) мм рт. ст.

Все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на снижение зрения.

Результаты исследования и их обсуждение

Острота зрения в обеих группах оценивалась через 2 и 6 месяцев. Через 2 месяца после интравитреального введения препарата Озурдекс® максимально скорректированная острота зрения в 1-й группе повысилась и составила 0,35 (0,10; 0,50) мкм, во 2-й группе – 0,40 (0,25; 0,50) мкм. Через 6 месяцев острота зрения в 1-й группе была 0,23 (0,10; 0,30), во 2-й группе – 0,20 (0,10; 0,30).

Толщина сетчатки оценивалась через 1, 2 и 6 месяцев. Через 1 месяц толщина сетчатки уменьшилась и была в 1-й группе 401,0 (387,5; 444,0) мкм, во 2-й группе – 383,5 (294,5; 424,0) мкм. Через 2 месяца толщина сетчатки еще уменьшилась: в 1-й группе – 260,0 (220,5; 295,0) мкм, во 2-й – 285,0 (250,0; 325,0) мкм. Через 6 месяцев этот показатель имел тенденцию к увеличению и составил в 1-й группе – 322,0 (251,5; 377,5) мкм, во 2-й группе – 342,0 (235,0; 385,5) мкм.

ВГД в конце исследования через 6 месяцев было в 1-й группе 16,74 (16,3; 17,44) мм рт. ст., во 2-й группе – 15,92 (15,4; 16,56), из них на гипотензивных препаратах к концу исследования были 5 человек из 1-й группы (25% пациентов) и 4 человека из 2-й группы (20%) с хорошей компенсацией на них. Результаты лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты лечение препаратом Озурдекс® при диабетическом макулярном отеке

Показатели	Группа 1 «Пациенты после витрэктомии» (n=20)	Группа 2 «Пациенты с нативным стекловидным телом» (n=20)	Значимость различий между группами (по критерию Манна–Уитни)
Острота зрения до лечения	0,10 (0,10; 0,20)	0,20 (0,10; 0,30)	Z=1,23 p=0,218
Острота зрения через 2 месяца после лечения	0,35 (0,10; 0,50)	0,40 (0,25; 0,50)	Z=1,12 p=0,262

Различия остроты зрения до лечения и через 2 месяца после	Z=3,52 p=0,0004	Z=3,92 p=0,00009	
Острота зрения через 6 месяцев после лечения	0,23 (0,10; 0,30)	0,20 (0,10; 0,30)	Z=0,11 p=0,914
Различия остроты зрения до лечения и через 6 месяцев после	Z=2,67 p=0,008	Z=0,49 p=0,625	
Толщина центральной зоны сетчатки до лечения	502,0 (474,0; 537,0)	560,5 (505,0; 580,5)	Z=2,49 p=0,013
Толщина центральной зоны сетчатки через 1 месяц после лечения	401,0 (387,5; 444,0)	383,5 (294,5; 424,0)	Z=1,62 p=0,105
Различия толщины центральной зоны сетчатки до лечения и через 1 месяц после	Z=3,92 p<0,0001	Z=3,92 p=0,00009	
Толщина центральной зоны сетчатки через 2 месяца после лечения	260,0 (220,5; 295,0)	285,0 (250,0; 325,0)	Z=1,53 p=0,126
Толщина центральной зоны сетчатки через 6 месяцев после лечения	322,0 (251,5; 377,5)	342,0 (235,0; 385,5)	Z=0,37 p=0,715

Ни у одного пациента на фоне лечения препаратом Озурдекс® за период наблюдения авторы не выявили воспалительных реакций, связанных с интравитреальным введением, прогрессирования уже имеющейся катаракты или появления ее признаков при отсутствии катаракты в начале исследования.

В проведенном сравнительном исследовании авторы отметили повышение МКОЗ через 2 и 6 месяцев в обеих группах. МКОЗ является безусловно важным результатом лечения ДМО, но это в определенной степени субъективный фактор, на который могут влиять множество причин, таких как изменения уровня сахара крови, артериального давления или наличие другой глазной патологии.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет независимо от вышеперечисленных факторов оценить морфологические изменения, такие как центральная толщина сетчатки, субретинальная жидкость и другие ОКТ-маркеры активности ДМО. Таким образом, ОКТ является основным объективным инструментом в диагностике, прогнозировании и оценке лечения ДМО, обеспечивающим детальный анализ анатомических особенностей и патологических изменений сетчатки, что, безусловно, не уменьшает важность остроты зрения как значимого оценочного фактора.

Воспаление является основным стимулом развития макулярного отека, что подтверждается эффективностью стероидной терапии, имеющей противовоспалительный и противоотечный эффект за счет воздействия на провоспалительные цитокины и VEGF-фактор

[19, 20]. Снижение ЦТС и повышение МКОЗ четко связаны с противовоспалительным действием на отечную сетчатку.

В реальной клинической практике у пациентов с диабетическим макулярным отеком после витрэктомии нередко возникает потребность в лечении остаточного или рецидивирующего отека с помощью интавитреальных лекарственных препаратов, поэтому важно продолжать изучать, как эти препараты действуют в глазах, перенесших витрэктомию. Результаты данного исследования показали, что имплантат дексаметазона эффективен в обеих группах: после витрэктомии и с нативным стекловидным телом. После витрэктомии скорость выведения лекарственного препарата из стекловидной полости за счет снижения вязкости увеличивается, что показано в многочисленных работах при использовании ингибиторов ангиогенеза [21, 22].

В представленном исследовании повышение остроты зрения через 2 и 6 месяцев в сравнении с остротой зрения до лечения было статистически значимым в 1-й группе (после витрэктомии) и через 2 месяца – во 2-й группе (с нативным стекловидным телом). Через 6 месяцев этот показатель во 2-й группе вернулся к исходным данным, тогда как в 1-й группе улучшение к концу срока наблюдения оставалось статистически значимым.

Статистически значимое уменьшение толщины сетчатки в центральной зоне этого показателя в сравнении с исходным было зафиксировано уже через 1 месяц после ИВВО и сохранялось на всем сроке наблюдения в обеих группах, причем разница между анализируемыми группами во всех контрольных точках не была значимой.

Тенденцию к рецидиву диабетического макулярного отека авторы отметили в обеих анализируемых группах к концу срока наблюдения. Таким образом, результаты, полученные в исследовании, не показали статистически значимой разницы между группами ни в анатомических показателях (центральная толщина сетчатки), ни в функциональных (максимально скорректированная острота зрения), ни в сравнительной безопасности (ВГД, развитие катаракты в факических глазах, интра- и послеоперационные осложнения).

Интересным обстоятельством на поздних сроках наблюдения оказалось меньшее увеличение толщины сетчатки (статистически не достоверное) в 1-й группе (после витрэктомии). Имел место рецидив диабетического макулярного отека в обеих группах к 6 месяцам, но высота в 1-й группе оказалась немного, но меньше. Это обстоятельство, с точки зрения авторов, можно объяснить отсутствием тракционного компонента в глазах после витрэктомии, который может присутствовать в различной форме (не требующей хирургического вмешательства по ОКТ-признакам) в глазах с ДМО с нативным стекловидным телом.

Сопоставимую эффективность действия Озурдекса® в обеих группах также можно объяснить сутью имплантата с длительным непрерывным выделением дексаметазона. И, несмотря на изменение среды в витреальной полости с потерей ее вязкости на авитреальном глазу, существуют другие механизмы, которые в определенной степени способствуют достижению подобных результатов в анализируемых группах. После витрэктомии изменяется уровень некоторых цитокинов. Несколько исследований показали снижение ангиогенных факторов в стекловидной полости после витрэктомии, тогда как уровень некоторых провоспалительных цитокинов, в частности моноцитарного хемотаксического протеина-1 и интерлейкина-6, может повышаться после витрэктомии [23]. Моноцитарный хемотаксический протеин-1, относящийся к группе хемокинов, является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме [24] и способствует развитию диабетического макулярного отека в послеоперационном периоде после витрэктомии. Поэтому противовоспалительный эффект Озурдекса® может в определенной степени компенсировать повышенную скорость обменных процессов при авитрии, когда ангиогенных факторов значительно меньше после витрэктомии в сравнении с нативным стекловидным телом, а провоспалительных цитокинов больше, что и позволяет получать хороший терапевтический результат лечения диабетического макулярного отека на авитреальном глазу.

Заключение

Проведенное сравнительное исследование не выявило значительной разницы по анатомическому и функциональному улучшению между группами после витрэктомии и с нативным стекловидным телом при лечении диабетического макулярного отека имплантатом дексаметазона. Также за период наблюдения профиль безопасности имплантата дексаметазона был соразмерным в обеих группах.

Интравитреальное применение имплантата дексаметазона при лечении диабетического макулярного отека при авитрии является эффективным и безопасным способом сохранения зрения у данной категории пациентов.

Список литературы

1. Browning D.J., Stewart M.W., Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management // *Indian J. Ophthalmol.* 2018. Vol. 66. № 12. P. 1736–1750. DOI:10.4103/ijo.IJO_1240_18.
2. Tang J., Kern T.S. Inflammation in diabetic retinopathy // *Prog Retin Eye Res.* 2011. Vol. 30. № 5. P. 343–358. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002.

3. Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A., Lopez-Galvez M., Navarro-Gil R., Verges R. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. P. 2156273. DOI:10.1155/2016/2156273.
4. Daruich A., Matet A., Moulin A. Mechanisms of macular edema: beyond the surface // *Prog. Retin. Eye Res.* 2018. Vol. 63. P. 20–68. DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
5. Daruich A., Matet A., Behar-Cohen F. Sustained-release steroids for the treatment of diabetic macular edema // *Curr. Diab. Rep.* 2015. Vol. 15. № 11. P. 99. DOI:10.1007/s11892-015-0669-3.
6. Siqueira R.C., Dos Santos W.F., Scott I.U. Neuroprotective effects of intravitreal triamcinolone acetonide and dexamethasone implant in rabbit retinas after pars plana vitrectomy and silicone oil injection // *Retina.* 2015. Vol. 35. № 2. P. 364–370. DOI:10.1097/IAE.0000000000000284.
7. Taloni A., Coco G., Rastelli D., Buffon G., Scorcio V., Giannaccare G. Safety and Efficacy of Dexamethasone Intravitreal Implant Given Either First-Line or Second-Line in Diabetic Macular Edema // *Patient Prefer Adherence.* 2023. Vol. 17. P. 3307-3329. DOI: 10.2147/PPA.S427209.
8. Gillies M.C., Lim L.L., Campain A. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* 2014. Vol. 121. № 12. P. 2473–2481. DOI: 10.1016/j.opthta.2014.07.002.
9. Lam W.C., Albiani D.A., Yoganathan P. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study // *Clinical Ophthalmology.* 2015. Vol. 9. № 9. P. 1255–1268. DOI: 10.2147/opth.s80500.
10. He Y., Ren X.J., Hu B.J. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema // *BMC Ophthalmol.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 121. DOI: 10.1186/s12886-018-0779-1.
11. Malclès A., Dot C., Voirin N. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant // *Retina.* 2017. Vol. 37. № 4. P. 753–760. DOI: 10.1097/iae.0000000000001234.
12. Файзрахманов Р.Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? // *Вестник офтальмологии.* 2019. Т. 135. № 4. С. 121-127. DOI: 10.17116/oftalma2019135041121.
13. Dourandeesh M., Moeini M., Shaye Z.A., Shoeibi N., Hosseini S.M., Banaee T. Subfoveal choroidal thickness following pars plana vitrectomy in tractional diabetic macular edema // *European Journal of Ophthalmology.* 2023. Vol. 33. № 3. P. 1405-1411. DOI: 10.1177/11206721221144137.
14. Romano M.R., Allegrini D., Della Guardia C., et al. Vitreous and intraretinal macular changes in diabetic macular edema with and without tractional components // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2019. Vol. 257. № 1. P. 1–8. DOI: 10.1007/s00417-018-4173-8.

15. Осканов Д.Х. Оптимизированный алгоритм лечения диабетического макулярного отека с учетом состояния витреоретинального интерфейса: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2024. 177 с.
16. Hwang S., Kang S.W., Kim K.T., Noh H., Kim S.J. Three-year outcomes of vitrectomy combined with intraoperative dexamethasone implantation for non-tractional refractory diabetic macular edema // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. P. 1292. DOI: 10.1038/s41598-020-80350-w.
17. Bastakis G.G., Dimopoulos D., Stavrakakis A., Pappas G. Long-term efficacy and duration of action of dexamethasone implant, in vitrectomised and non-vitrectomised eyes with persistent diabetic macular edema // *Eye*. 2019. Vol. 33. P. 411–418. DOI: 10.1038/s41433-018-0219-8.
18. Yoon Y.H., Kim J.W., Lee J.Y., Kim I.T., Kang S.W., Yu H.G., Koh H.J., Kim S.S., Chang D.J., Simonyi S. Dexamethasone intravitreal implant for early treatment and retreatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion: the multicenter COBALT study // *Ophthalmologica*. 2018. Vol. 240. № 2. P. 81-89. DOI: 10.1159/000487547.
19. Zur D., Igllicki M., Loewenstein A. The role of steroids in the management of diabetic macular edema // *Ophthalmic Res*. 2019. Vol. 62. P. 231–236. DOI: 10.1159/000499540.
20. Яблокова Н.В., Гойдин А.П. Клинический случай многократного длительного применения имплантата дексаметазона Озурдекс при лечении диффузного кистовидного макулярного отека на фоне неинфекционного увеита у пациентки с аутоиммунным спондилоартритом // *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2024. № 1. С. 26-33. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1382> (дата обращения 03.12.2024). DOI: 10.17513/srms.1382.
21. Niwa Y., Kakinoki M., Sawada T., Wang X., and Ohji M., Ranibizumab and aflibercept: intraocular pharmacokinetics and their effects on aqueous VEGF level in vitrectomized and nonvitrectomized macaque eyes // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015. Vol. 56. № 11. DOI: 10.1167/iops.15-17279.
22. Moisseiev E., Waisbourd M., Ben-Artzi E., Levinger E., Barak A., Daniels T., Csaky K., Loewenstein A., and Barequet I. S., Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014. Vol. 252. № 2. P. 331–337. DOI: 10.1007/s00417-013-2495-0.
23. Yoshida S., Kubo Y., Koboyashi Y., Zhou Y., Nakama T., Yamaguchi M. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema // *British Journal of Ophthalmology*. 2015. Vol. 99. № 7. P. 960-966. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306366.

24. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // Пермский медицинский журнал. 2018. Т. 35. №3. С. 99-105. DOI: 10.17816/pmj35399-105.