

*На правах рукописи*

**ВЕДЕРНИКОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ЛАМЕЛЛЯРНЫХ МАКУЛЯРНЫХ РАЗРЫВОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ**

3.1.5. – Офтальмология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Научный руководитель:** **Шпак Александр Анатольевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделом клинико-  
функциональной диагностики ФГАУ  
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им.  
акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
- Официальные оппоненты:** **Шелудченко Вячеслав Михайлович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделом офтальморезабилитации  
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
- Файзрахманов Ринат Рустамович**  
доктор медицинских наук, заведующий  
Центром офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им.  
Н.И. Пирогова» Минздрава России
- Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального  
образования» Минздрава России

Защита состоится «13» ноября 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д.59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**И.А. Мушкова**

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Ламеллярный (несквозной) макулярный разрыв (ЛМР) – заболевание макулярной области сетчатки, которое характеризуется нарушением целостности внутренних слоев сетчатки в области фовеа и образованием дефекта либо расщепления сетчатки, не достигающего до пигментного эпителия сетчатки (Duker J.S. et al., 2013; Govetto A. et al., 2016). Существует 2 типа ЛМР: тракционный и дегенеративный. Тракционный ЛМР формируется вследствие воздействия тангенциальных тракций при эпиретинальном фиброзе либо переднезадних тракций при витреомакулярном тракционном синдроме (как результат незавершенного процесса формирования сквозного макулярного разрыва) (Алпатов С.А. с соавт., 2000; Столяренко Г.Е. с соавт., 2016; Зиннатуллин, А. А. с соавт., 2019; Michalewska Z. et al., 2012; Gaudric A. et al., 2013). При дегенеративных ЛМР на первом этапе, как и при тракционных ЛМР, вследствие тракционного воздействия образуется расщепление сетчатки между наружным плексиформным и наружным ядерным слоями. В дальнейшем возникает и увеличивается дефект сетчатки в результате последующей хронической дегенерации волокон Генле. При ЛМР обоих типов тракционное воздействие разрушает в фовеоле конус клеток Мюллера, либо связь между ним и стенками фовеолы (Bringmann A. et al., 2020, 2021).

Немало работ посвящено изучению естественного течения ЛМР, что важно для оценки их стабильности и определения целесообразности хирургического лечения. Однако представленные данные о частоте прогрессирования ЛМР серьезно разнятся, что отчасти связано с отсутствием общепринятых критериев прогрессирования. Отсутствует также единое мнение о количественных характеристиках прогрессирования ЛМР (Theodossiadis P.G. et al., 2009; Bottoni F. et al., 2013; Pang C.E. et al., 2015; Chung H. et al., 2016; Dell’Omo R. et al., 2017; Zampedri E et al., 2017; Compera D. et al., 2018, 2019). В связи с этим до настоящего времени не определены четкие показания к хирургическому лечению ЛМР (Шкворченко Д.О., 2016; Байбородов Я.В. с соавт., 2018; Жоголев К.С. с соавт.,

2019; Bottoni F. et al., 2013; Schumann R.G. et al., 2015; Son G., 2016; Ko J. et al., 2017).

Современные технологии витреоретинальной хирургии позволяют в большинстве случаев достигать положительного анатомического и функционального результата в хирургическом лечении ЛМР обоих типов, однако сохраняются случаи осложнений и неудовлетворительных исходов (Engler C. et al., 2008; Garretson B.R. et al., 2008; Androudi S. et al., 2009; Michalewska Z. et al., 2010; Casparis H. et al., 2011; Sun J.P. et al., 2013; Sanisoglu H. et al., 2013). Так, частота неблокирования ламеллярного дефекта составляет от 5 до 40% (Garretson B.R. et al., 2008; Engler C. et al., 2008; Androudi S. et al., 2009; Michalewska Z. et al., 2010; Sanisoglu H. et al., 2013; Shiraga F. et al., 2013), перехода в сквозной макулярный разрыв после операции до 16% случаев (Parolini V. et al., 2011; Sanisoglu H. et al., 2013).

Предложены модификации стандартной техники операции (Shiraga F. et al., 2013; Schumann R. G. et al., 2015; Shiode Y. et al., 2018; Figueroa M. S. et al., 2019; Frisina R. et al., 2019), однако, зачастую они сложны в исполнении в связи с необходимостью проведения манипуляций с тонкими структурами витреоретинального интерфейса, такими как внутренняя пограничная мембрана (ВПМ) и эпиретинальная пролиферация, что в свою очередь дополнительно увеличивает риск ятрогенной травматизации сетчатки (Бикбов М.М., 2014; Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2020; Morescalchi F. et al., 2019), также существует вероятность фрагментации и отрыва создаваемых лоскутов (Michalewska Z. et al., 2015).

В последние годы возобновился интерес к применению в макулярной хирургии аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови (БоТП), получаемой при помощи различных систем центрифугирования (Захаров В.Д. с соавт., 2016; Шкворченко Д.О. с соавт., 2017; Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2020; Попов Е.М. с соавт., 2021; Петрачков Д.В., 2021). В 2017 г. Д.О.Шкворченко было предложено дополнять стандартную технику операции при ЛМР аппликацией аутологичной БоТП на область разрыва, однако, использование данной технологии было изучено

на небольшой группе пациентов. В 2023 г. Hagenau F. et al. на группе из 19 пациентов (19 глаз) с дегенеративными ЛМР показали положительный эффект БоТП. Данных о применении БоТП в хирургическом лечении тракционных ЛМР в литературе не представлено.

Прогрессирование ЛМР и обусловленные этим более низкие клиничко-морфологические предоперационные показатели ЛМР способствуют ухудшению прогноза послеоперационных результатов (Choi W.S., 2018; Pang C.E., 2015). В связи с изложенным, актуальным остается поиск более эффективного и безопасного способа хирургического лечения, а также определение показаний для своевременного проведения хирургического лечения ЛМР, что и определило цель настоящего исследования.

**Цель:** обосновать применение богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургическом лечении ламеллярных макулярных разрывов и разработать показания для его проведения.

**Задачи:**

1. На основании анализа динамики параметров тракционных и дегенеративных ЛМР по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) изучить их естественное течение и определить критерии прогрессирования для каждого типа ЛМР.
2. На основании анализа данных ОКТ разработать количественные показатели умеренного и выраженного прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР и оценить результаты динамического наблюдения пациентов с ЛМР.
3. На основании сравнительного исследования данных ОКТ оценить изменения сетчатки макулярной области после хирургического лечения ЛМР с применением и без применения богатой тромбоцитами плазмы крови.
4. Провести сравнительный анализ клиничко-функциональных результатов хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП.
5. Разработать показания к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП.

### **Научная новизна**

1. Изучено естественное течение тракционных и дегенеративных ЛМР и впервые определены критерии их прогрессирования в зависимости от типа ЛМР.
2. Впервые разработаны статистически обоснованные количественные показатели прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР.
3. Впервые, на основании данных ОКТ, проанализирована динамика структурных изменений макулярной области у пациентов после хирургического лечения ЛМР с применением аутологичной БоТП.
4. Впервые показана более высокая эффективность хирургического лечения ЛМР с применением БоТП по сравнению со стандартной техникой операции.
5. Разработаны показания к хирургическому лечению тракционных и дегенеративных ЛМР с применением БоТП.

### **Практическая значимость**

1. Предложенные в работе критерии и количественные показатели прогрессирования ЛМР позволяют своевременно выявлять выраженное прогрессирование ЛМР и соответствующим образом корректировать тактику ведения пациентов.
2. Сформулированные показания к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП позволяют определять необходимость и оптимальные сроки проведения хирургического лечения пациентов с ЛМР.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанные критерии и статистически обоснованные количественные показатели прогрессирования ламеллярных макулярных разрывов, определяемые по данным ОКТ, позволяют выявить выраженное прогрессирование ЛМР, являющееся показанием для проведения хирургического лечения с применением богатой тромбоцитами плазмы крови.
2. Хирургическое лечение ЛМР с применением аутологичной БоТП позволяет достоверно чаще получать благоприятные исходы лечения по сравнению со

стандартной техникой операции.

### **Внедрение в практику**

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в клиническую практику головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России (Москва), Калужского и Иркутского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Результаты работы включены в программы циклов повышения квалификации врачей-офтальмологов и обучения ординаторов Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

### **Апробация работы**

*Результаты научно-исследовательской работы были доложены и обсуждены на XII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2017); еженедельных научно-практических конференциях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ (Москва 2020; 2021; 2022; 2023); 18-й Всероссийской конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2020); XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020); 20-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Казань, 2023).*

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение № 2749300 от 08.06.2021.

## **Объем и структура работы**

*Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 21 отечественный и 98 иностранных источников. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 17 рисунками.*

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование было включено 130 пациентов (130 глаз). Исследование включало два основных раздела. В первом из них у 65 пациентов изучали естественное течение ЛМР. Во втором разделе у 71 пациента проводили анализ результатов хирургического лечения ЛМР. Шесть пациентов были включены в оба раздела исследования.

В каждом разделе были выделены группы или подгруппы тракционных и дегенеративных ЛМР согласно классификации Govetto A. et al. (2016) на основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ). Тракционный ЛМР диагностировали при обнаружении расщепления сетчатки на уровне слоя волокон Генле (между наружным ядерным и наружным плексиформным слоями) и классической тракционной эпиретинальной мембраны. Дегенеративный тип ЛМР определяли по наличию дефекта сетчатки с подрытыми краями с видимой потерей ткани сетчатки и эпиретинальной пролиферации.

Для изучения естественного течения ЛМР ретроспективно сплошным методом были отобраны 65 пациентов (65 глаз) с ЛМР, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва) в период с 2013 по 2018 г. Средний период наблюдения составил  $20,5 \pm 12,9$  мес.; 16 пациентов (16 глаз) наблюдали в течение 6–11 мес., у 49 пациентов (49 глаз) период наблюдения составил 1 год и более. Учитывая различия сроков наблюдения, все изменения ОКТ-параметров ЛМР пересчитывали на 1 год

по предложенной формуле  $D = (d / n) * 12$ , где  $D$  – расчетное изменение параметра за год,  $d$  - фактическое изменение параметра,  $n$  – срок наблюдения в месяцах.

В раздел оценки эффективности хирургического лечения ЛМР были включены 71 пациент (71 глаз), оперированные по поводу ЛМР в ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 2013 по 2022 г. Сплошным методом были включены 44 пациента (44 глаза). Данные 27 пациентов (27 глаз) из контрольной группы были изучены ретроспективно. Дополнительным требованием для ретроспективного включения в исследование было наличие данных до- и послеоперационного обследования, включая спектральную ОКТ. Для анализа использовали только снимки ОКТ с силой сигнала не ниже 5.

Контрольную группу составили 39 пациентов (39 глаз), прооперированных по стандартной технологии, включавшей проведение витрэктомии с удалением задних слоев стекловидного тела, последовательное окрашивание и удаление ЭРМ либо эпиретинальной пролиферации и ВПМ, тампонирование витреальной полости стерильным воздухом. У 32 пациентов (32 глаза) хирургическое вмешательство было дополнено введением аутологичной БоТП на область разрыва перед завершением операции (группа БоТП).

Критерием включения во всех разделах работы было наличие тракционного или дегенеративного ЛМР и прозрачность оптических сред, достаточная для оценки состояния сетчатки методом ОКТ (сила сигнала не менее 5). При изучении естественного течения ЛМР дополнительным критерием включения было прохождение пациентом ОКТ не менее двух раз с промежутком между крайними датами обследования  $\geq 6$  мес. Учитывалось, что пациентам в большинстве случаев рекомендовали контрольное обследование с проведением ОКТ через 1 год, однако некоторые из них обращались ранее в связи с ухудшением зрения.

Критериями исключения во всех разделах работы служили серьезная сопутствующая офтальмопатология (глаукома, диабетическая ретинопатия, увеит) и перенесенные проникающие вмешательства на исследуемом глазу. Наличие артефакции, миопии высокой степени не препятствовало включению в работу.

Наряду с традиционными методами исследования всем больным проводилась спектральная оптическая когерентная томография до операции и во все сроки наблюдения - в 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции.

**Статистическую обработку** осуществляли с использованием программ Excel 2016 (Microsoft Co.) и Statistica 13 (TIBCO Software Inc.). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в формате  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение. Сравнение их в двух группах проводили с применением t-теста Стьюдента для независимых выборок. Данные с ненормальным распределением приведены в формате  $Me [Q1; Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  и  $Q3$  – первый и третий квартили. Их сравнение в двух группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, а изменения в динамике оценивали с использованием критерия Уилкоксона. Качественные признаки сравнивали с помощью точного критерия Фишера.

При расчете средних величин остроты зрения данные, полученные по стандартным таблицам (децимальные), пересчитывали для таблиц ETDRS. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследований**

Для реализации поставленной цели работа была разделена на последовательные этапы, которые соответствовали задачам исследования.

#### ***Динамика ОКТ-параметров ЛМР при их естественном течении. Определение критериев прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР.***

Для изучения естественного течения и определения критериев прогрессирования ЛМР пациентам обеих групп (с тракционными и дегенеративными ЛМР) проводили измерение и расчет динамики параметров ЛМР на основании данных ОКТ. Исходно для обоих типов ЛМР в динамике измеряли следующие параметры: максимальный размер дефекта либо расщепления в слоях сетчатки, минимальный размер дефекта либо расщепления на уровне внутренней

пограничной мембраны, минимальную остаточную толщину сетчатки в области ЛМР, целостность эллипсоидной зоны фоторецепторов (ЭЗ), при наличии дефектов этого слоя – их протяженность и количество сканов, на которых они обнаруживались, среднюю толщину сетчатки в центральной (фовеальной) и других зонах согласно схеме ETDRS.

Было установлено, что у пациентов с тракционными и дегенеративными ЛМР изменения ОКТ-параметров разрывов несколько различались. Общим было то, что максимальный размер разрыва в слоях сетчатки значительно увеличивался при обоих типах ЛМР ( $p < 0,001$ ). Минимальный размер разрыва на уровне внутренней пограничной мембраны также увеличивался, но не столь выражено.

Отличия состояли в следующем: минимальная остаточная толщина сетчатки в области ЛМР в случае дегенеративных ЛМР достоверно снизилась ( $p < 0,001$ ). Из 27 пациентов с дегенеративными ЛМР отмечалось снижение минимальной толщины сетчатки (в пересчете на год) менее чем на 10 мкм у 12 человек, от 10 до 19 мкм у 6 пациентов и от 20 до 50 мкм у 5 пациентов. У трех пациентов данный показатель остался на прежнем уровне. Самое выраженное изменение минимальной толщины сетчатки в области ЛМР, которое наблюдалось у одной пациентки, составило -87 мкм за 7 месяцев наблюдения. У пациентов с тракционными ЛМР значения данного показателя в среднем остались на прежнем уровне, отмечались изменения как в сторону увеличения значений, так и в сторону уменьшения.

Дефекты ЭЗ при первом обследовании были обнаружены у 4 из 38 (10,5%) пациентов с тракционными ЛМР, к завершению наблюдения у 6 пациентов (15,8%), а также у 12 из 27 (44,4%) пациентов с дегенеративными ЛМР в начале и 19 (70,4%) к завершению наблюдения. Было отмечено, что у тех пациентов с дегенеративными ЛМР, у которых дефекты ЭЗ были выявлены при первом обследовании, к завершению наблюдения происходило увеличение их протяженности и ширины, косвенно характеризуемой количеством сканов, на которых они обнаруживались. У всех пациентов с дегенеративными ЛМР появление либо увеличение дефектов

ЭЗ, за исключением одного случая, сочеталось с уменьшением минимальной толщины сетчатки в области ЛМР.

Средняя толщина сетчатки в центральной зоне в большинстве случаев при дегенеративных ЛМР оставалась на прежнем уровне либо уменьшалась, при тракционных ЛМР наблюдались изменения в обоих направлениях, разница не была достоверной. Однако, было отмечено, что при тракционных ЛМР в части случаев наблюдалось значительное повышение данного показателя: у двух пациентов средняя толщина сетчатки в центральной зоне повысилась на 20 мкм, у двух на 40 и 50 мкм и у трех на 90 мкм и более. Это сопровождалось явным изменением ОКТ-карт толщины сетчатки пациентов. При этом изменение средней толщины сетчатки в других зонах схемы ETDRS не было столь значимым.

Наиболее выраженные для каждого типа ЛМР изменения ОКТ-параметров было предложено оценивать в качестве критериев их прогрессирования. Так, у пациентов с дегенеративными ЛМР было выявлено достоверное увеличение максимального размера дефекта в слоях сетчатки и его углубление, а также появление или увеличение дефектов ЭЗ (учитывая сложность измерения дефектов ЭЗ, их увеличение могло быть четко установлено только при одновременном увеличении их протяженности и числа сканов, на которых они выявляются). Изменение данных параметров было статистически значимо, в связи с чем было предложено считать их критериями прогрессирования дегенеративных ЛМР. Выраженное истончение (уменьшение минимальной остаточной толщины) сетчатки рассматривали как дополнительный (условный) критерий прогрессирования, которое, очевидно, имело место в прошлом. У пациентов с тракционными ЛМР изменения центральной зоны сетчатки носили в основном иной характер. Достоверным было только увеличение максимального размера расщепления в слоях сетчатки, в связи с чем данный критерий был использован для оценки прогрессирования тракционных ЛМР. Было обнаружено недостоверное, но выраженное у ряда пациентов увеличение средней толщины сетчатки в центральных ее отделах, в частности в центральной (фовеальной) зоне, что также было предложено рассматривать в качестве критерия прогрессирования.

Эти критерии соответствуют специфическим изменениям сетчатки макулярной области, имеющим место в зависимости от типа ЛМР. В случае дегенеративных ЛМР это расширение и углубление разрыва вследствие дегенеративного процесса, в случае тракционных – стягивание тракционной ЭРМ, ведущее к большему расщеплению слоев и увеличению толщины сетчатки в центре макулярной области.

***Разработка количественных показателей умеренного и выраженного прогрессирования ЛМР и оценка результатов динамического наблюдения пациентов с ЛМР.***

Для расчета количественных показателей критериев прогрессирования ЛМР за основу был взят используемый в приборах ОКТ принцип определения степени выраженности изменений. Выраженные (условно – патологические) изменения, обозначаемые на ОКТ красным цветом, в зависимости от направления изменений соответствуют значениям меньше 1-го или больше 99-го перцентиля. Умеренные (пограничные) изменения, обозначаемые желтым, соответствуют значениям между 1-м и 5-м или 95-м и 99-м перцентилями. Соответствующие значения были определены для установленных критериев прогрессирования каждого типа ЛМР.

Суммарные данные о количественных показателях критериев прогрессирования при разных типах ЛМР приведены в таблицах 1 и 2.

Предложенный в настоящей работе подход к оценке показателей по аналогии с ОКТ, базирующийся на перцентилях нормального распределения, а также учитывающий скорость изменений, позволил выработать статистически обоснованные количественные показатели критериев прогрессирования ЛМР, что существенно отличалось от ранее предлагаемых субъективных способов оценки прогрессирования ЛМР.

Таблица 1 – Количественные показатели критериев прогрессирования дегенеративных ЛМР (в пересчете на 1 год)

Критерии прогрессирования	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Количественные показатели прогрессирования	
		Умеренного (95–99-й перцентили)*	выраженного (>99 перцентилея)*
Увеличение максимального размера дефекта в слоях сетчатки (μм)	64 (27; 112) **	191–242	≥243
Уменьшение минимальной остаточной толщины сетчатки (μм)	8 (4; 16)**	33–116	≥117
Ее конечная величина (μм)	115 (99; 133)	68–84	≤67
Увеличение дефектов эллипсоидной зоны***:			
– по протяженности (μм)	16 (0; 67)**	177–183	≥184
– по числу сканов	0 (0; 1)**	3,5–3,79	≥3,8

\* – для конечной величины минимальной остаточной толщины сетчатки: 1–5-й перцентили, <1-го перцентилея

\*\* – изменения достоверны ( $p < 0,01$ )

\*\*\* – в качестве критерия прогрессирования следует оценивать одновременно по обоим признакам; число сканов косвенно отражает ширину дефекта ЭЗ.

Таблица 2 – Количественные показатели критериев прогрессирования тракционных ЛМР (в пересчете на 1 год)

Критерии прогрессирования	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Количественные показатели прогрессирования	
		умеренного (95–99-й перцентили)	выраженного (>99 перцентиля)
Увеличение максимального размера расщепления в слоях сетчатки (µм)	88 (48; 249) *	680–1464	≥1465
Увеличение средней толщины сетчатки в центральной зоне (µм)	0 (-6; 18)	100–205	≥206

\* – изменения достоверны ( $p < 0,01$ )

Следующей задачей исследования явилась оценка результатов динамического наблюдения пациентов с ЛМР в соответствии с разработанными критериями и количественными показателями умеренного и выраженного прогрессирования.

Согласно указанным критериям и показателям прогрессирование ЛМР было определено у 10 (15,4%) из 65 пациентов, в том числе, выраженное у 6 (9,2%) и умеренное у 4 (6,2%). В остальных 55 (84,6%) наблюдениях отмечалось стабильное течение ЛМР. Полученные результаты соотносятся с данными более ранних исследований, в которых стабильность ЛМР составляла до 80% случаев. Среди 38 пациентов с тракционными ЛМР было по два наблюдения (5,3%) с выраженным и умеренным прогрессированием. Из 27 пациентов с дегенеративными ЛМР выраженное прогрессирование имело место у 4 (14,8%), умеренное - у двух (7,4%).

Хирургическое лечение было проведено 6 пациентам, из которых у двух были выявлены признаки прогрессирования, у одного пациента – умеренного, у одного пациента – выраженного. У трех пациентов с тракционными и одного с дегенеративным ЛМР признаков прогрессирования отмечено не было, а хирургическое лечение было проведено ввиду субъективной выраженности жалоб на метаморфопсии. С учетом этого, наряду с разработанными критериями прогрессирования была отмечена важность субъективных жалоб в определении показаний к хирургическому лечению.

### ***Структурные изменения сетчатки макулярной области после хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП***

В следующем разделе работы проводилась сравнительная оценка результатов оперативного лечения ЛМР с применением и без применения БоТП и разработка показаний для хирургического лечения с применением БоТП. Для этого первым этапом оценивали изменения сетчатки макулярной области после хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП. Было выявлено, что динамика изменений сетчатки макулярной области после оперативного вмешательства имела различный характер в зависимости от использования БоТП. И в группе БоТП, и в контрольной группе после хирургического лечения происходило постепенное уменьшение толщины сетчатки макулярной области, наиболее выраженное в первые 3-6 месяцев, и в меньшей степени продолжающееся до года. Также общим было выявление зоны повышенной оптической плотности в области блокирования разрыва у пациентов с дегенеративными ЛМР в срок 1 месяц после операции – у 9 (82%) из 11 пациентов в группе БоТП, и у 5 (56%) из 9 пациентов в контрольной группе.

У пациентов с тракционными ЛМР гиперрефлективная зона была обнаружена только в группе БоТП – у 13 (62%) из 21 пациента с тракционным ЛМР, в то время как в контрольной группе таких случаев не было.

Ранее формирование такой гиперрефлективной зоны было описано после применения БоТП в хирургическом лечении сквозных макулярных разрывов

(Shprak A., et. al, 2021). Авторы отмечали, что почти в половине случаев в сроки от 3 до 12 месяцев после операции данная зона исчезала, замещаясь нормальной структурой сетчатки. Основываясь на данных посмертных гистологических исследований, показавших, что дефекты сетчатки закрываются в основном отростками глиальных клеток Мюллера, авторы предположили, что «гиперрефлективная зона представляет собой глиальный рубец или пробку, образующуюся в основном в результате пролиферации клеток Мюллера, замещающих БоТП в той части разрыва, которая не могла быть закрыта тканью самой сетчатки» (с. 1049). Вероятно, БоТП играет аналогичную роль и у пациентов с ЛМР, позволяя более полноценно блокировать разрыв, особенно в тех случаях, когда собственных тканей сетчатки для этого недостаточно. В группе БоТП формирование гиперрефлективной зоны после хирургического лечения ЛМР обоих типов указывает на участие БоТП в процессах репарации как дегенеративных, так и тракционных ЛМР.

### ***Клинико-функциональные результаты хирургического лечения ЛМР***

У всех пациентов группы БоТП и у большинства пациентов контрольной группы происходило блокирование ЛМР с восстановлением толщины сетчатки в области разрыва. При дальнейшем динамическом наблюдении отмечалось постепенное восстановление структуры сетчатки, уменьшение дефектов ЭЗ, снижение средней толщины сетчатки в фовеальной зоне.

Только в контрольной группе у 6 пациентов отмечалось лишь частичное блокирование ЛМР. Из них в 2 случаях сохранились расщепление либо дефект сетчатки меньшего размера. В 4 случаях частичное блокирование ЛМР сочеталось с сохранением либо увеличением локального истончения сетчатки в центре фовеолы. В одном из этих случаев остаточная толщина сетчатки составляла всего 28 мкм, что приближалось к картине сквозного макулярного разрыва.

Во всех 6 случаях подобных неудовлетворительных исходов отмечалось либо умеренное повышение МКОЗ, либо ее снижение. Неудовлетворительные исходы операции встречались только в контрольной группе, что являлось ее

достоверным отличием от группы БоТП ( $p=0,029$ , точный критерий Фишера).

При анализе функциональных результатов в обеих группах было отмечено статистически значимое повышение МКОЗ в разные сроки наблюдения после операции и к завершению наблюдения по сравнению с остротой зрения до операции ( $P < 0,001$ ). При этом между группами не было статистически значимого различия ни в группах в целом, ни в подгруппах по типам разрыва.

### ***Определение показаний к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП***

Завершающей задачей исследования была разработка показаний к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП.

Учитывали несколько типов показаний:

- 1) связанные с наличием субъективных жалоб и их динамикой;
- 2) определяемые прогрессированием ЛМР (изменением их ОКТ-параметров);
- 3) обусловленные исходным морфологическим состоянием сетчатки макулярной зоны.

Показаниями к хирургическому лечению ЛМР, основанными на субъективных жалобах, следует считать следующие: выявляемое при первичном обращении либо в ходе динамического наблюдения субъективно плохо переносимое снижение МКОЗ и/или метаморфопсии, вызывающие выраженный дискомфорт и существенное, по мнению пациента, снижение качества его жизни. При определении показаний к хирургическому лечению ЛМР на основании только снижения МКОЗ должны быть исключены возможные альтернативные причины снижения зрения, такие, как катаракта, глаукома и т.п.

Показаниями, определяемыми прогрессированием ЛМР, следует считать выявляемые при динамическом наблюдении выраженные изменения хотя бы одного из определенных выше критериев прогрессирования ЛМР – для дегенеративных ЛМР – увеличения максимального размера дефекта в слоях сетчатки, уменьшения минимальной остаточной толщины сетчатки, ее конечной величины либо увеличения дефектов ЭЗ, для тракционных – увеличения

максимального размера расщепления в слоях сетчатки либо увеличения средней толщины центральной зоны сетчатки, конкретные количественные показатели которых приведены выше.

Наконец, к показаниям, связанным с исходным морфологическим состоянием сетчатки макулярной области, в соответствии с результатами, полученными в главе 3, следует отнести выявление выраженного истончения в зоне дегенеративного ЛМР при первичном обращении, а именно значений минимальной толщины сетчатки менее 68 мкм.

По результатам, приведенным в главе 4, стандартная техника операции приводит к неудовлетворительным результатам операции в части случаев как дегенеративных, так и тракционных ЛМР. Применение БоТП повышает эффективность хирургического лечения ЛМР обоих типов, что подтверждается отсутствием неудовлетворительных исходов в группе БоТП, а также выявлением зоны повышенной оптической плотности в области блокирования разрыва после хирургического лечения с применением БоТП и дегенеративных, и тракционных ЛМР. В связи с чем сделано заключение, что БоТП следует применять в хирургическом лечении как дегенеративных, так и тракционных ЛМР.

Таким образом, оперативное лечение ЛМР с применением аутологичной БоТП является доступным в исполнении, эффективным хирургическим вмешательством, позволяющим достоверно чаще получать благоприятные исходы лечения по сравнению со стандартной техникой операции. Рекомендуется его проводить при первичном обращении пациента при наличии жалоб на метаморфопсии и/или низкую МКОЗ, обусловленную именно ЛМР, значимо снижающих качество жизни пациента и/или при выявлении дегенеративного ЛМР с минимальной остаточной толщиной сетчатки менее 68 мкм. В остальных случаях показаниями, определяемыми в ходе динамического наблюдения, служат наличие хотя бы одного критерия выраженного прогрессирования ЛМР и/или прогрессирование субъективных жалоб до уровня, существенно снижающего качество жизни пациента (Патент РФ № 2749300 от 08.06.2021). С учетом указанных показаний разработан алгоритм ведения больных с ЛМР,

предусматривающий кроме проведения хирургического лечения динамическое наблюдение с проведением ОКТ не реже 1 раза в год при выявлении любого тракционного ЛМР либо дегенеративного ЛМР с минимальной толщиной сетчатки более 67 мкм и отсутствии резко выраженных субъективных жалоб.

## ВЫВОДЫ

1. Основными вариантами естественного течения ЛМР являются стабилизация и прогрессирование, наблюдающиеся в 84,6% и 15,4% случаев соответственно. Установлены критерии прогрессирования ЛМР в зависимости от их типа. Критериями прогрессирования дегенеративных ЛМР являются увеличение максимального размера дефекта в слоях сетчатки, уменьшение минимальной остаточной толщины сетчатки, ее конечная величина, увеличение дефектов эллипсоидной зоны одновременно по протяженности и по числу сканов, в которых они регистрируются. Критериями прогрессирования тракционных ЛМР служат увеличение максимального размера расщепления в слоях сетчатки и увеличение средней толщины центральной зоны сетчатки.
2. Разработаны статистически обоснованные количественные показатели прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР. В качестве критериев выраженного прогрессирования дегенеративных ЛМР рассматриваются увеличение максимального размера дефекта в слоях сетчатки более, чем на 242 мкм/год, уменьшение минимальной остаточной толщины сетчатки более, чем на 116 мкм/год, ее конечная величина менее 68 мкм, увеличение дефектов ЭЗ одновременно по протяженности более, чем на 183 мкм и по числу сканов более, чем на 3,7 за год. Критериями выраженного прогрессирования тракционных ЛМР являются увеличение максимального размера расщепления в слоях сетчатки более чем на 1464 мкм/год и увеличение средней толщины центральной зоны сетчатки более, чем на 116 мкм/год.
3. Динамика изменений сетчатки макулярной области после хирургического лечения ламеллярных макулярных разрывов имеет различный характер в зависимости от использования богатой тромбоцитами плазмы крови. После

хирургического лечения с применением аутологичной БоТП по данным ОКТ у 22 из 32 (68,8%) пациентов, из них 13 пациентов с тракционными ЛМР и 9 с дегенеративными, в срок 1 месяц после операции в области блокирования ЛМР визуализируется зона повышенной оптической плотности. При дальнейшем наблюдении происходит постепенное уменьшение размеров и оптической плотности определяемой зоны и в половине случаев к сроку 1 год после операции она не определяется. Аналогичная гиперрефлективная зона у пациентов, оперированных без применения БоТП, присутствует только у 5 из 39 (12,8%) пациентов, при этом у всех из них с дегенеративным типом ЛМР.

4. Оперативное лечение ЛМР с применением аутологичной БоТП позволяет достоверно чаще получать благоприятные исходы лечения по сравнению со стандартной техникой операции: в 100% по сравнению с 84,6% случаев, соответственно ( $P=0,029$ ). Неблагоприятными исходами при проведении хирургического вмешательства без применения БоТП являются частичное блокирование ЛМР с локальным истончением сетчатки в области фовеолы либо без него.
5. Разработаны показания к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП. Проведение хирургического лечение ЛМР с применением БоТП следует рекомендовать при первичном обращении пациента при наличии жалоб на метаморфопсии и/или низкую МКОЗ, обусловленную именно ЛМР, значительно снижающих качество жизни пациента и/или при выявлении дегенеративного ЛМР с минимальной остаточной толщиной сетчатки менее 68 мкм. В остальных случаях показаниями, определяемыми в ходе динамического наблюдения, служат наличие хотя бы одного критерия выраженного прогрессирования ЛМР и/или прогрессирование субъективных жалоб до уровня, существенно снижающего качество жизни пациента.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение тактики ведения пациентов с ЛМР рекомендуется проводить с учетом рассчитанных ОКТ-критериев прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР для своевременного выявления выраженного прогрессирования.
2. Рекомендуется применять БоТП в хирургическом лечении как дегенеративных, так и тракционных ЛМР для повышения эффективности и безопасности проводимого лечения.

## СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ*

1. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю., Хурдаева А.Г. Ламеллярные макулярные разрывы // Офтальмохирургия. – 2019. – № 2. – С. 76-80.
2. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю., Шахабутдинова П.М. Естественное течение ламеллярных макулярных разрывов // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 4. – С. 5-10.
3. Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю., Шпак А.А. Результаты хирургического лечения ЛМР с применением БоТП. // Офтальмохирургия. – 2023. – № 2. – С. 44-52.

### *Прочие публикации по теме диссертационной работы*

1. Ведерникова О.Ю., Шкворченко Д.О., Шарафетдинов И.Х., Крупина Е.А. Наш первый опыт хирургического лечения ламеллярных макулярных разрывов с применением богатой тромбоцитами плазмы крови // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 4. – С. 41-44.
2. Ведерникова О.Ю., Шахабутдинова П.М., Шкворченко Д.О. Прогрессирование ламеллярных макулярных отверстий в сквозной макулярный разрыв // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 4. – С. 42-44.
3. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю. Критерии прогрессирования ламеллярных макулярных разрывов // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 4(35). – С. 117-118.

4. Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю., Шпак А.А. Хирургическое лечение дегенеративного ламеллярного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови //Клинические случаи в офтальмологии. – 2022. – №. 1. – С. 14-17.

### **ПАТЕНТ РФ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

А.А. Шпак, Д.О. Шкворченко, О.Ю. Ведерникова «Способ определения показаний к хирургическому лечению дегенеративного ламеллярного макулярного разрыва». Патент РФ на изобретение № 2749300 от 08.06.2021.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БоТП – богатая тромбоцитами плазма крови

ВПМ – внутренняя пограничная мембрана

ЛМР – ламеллярный макулярный разрыв

мкм – микрометр

МКОЗ – максимально корригированная острота зрения

ОКТ – оптическая когерентная томография

ЭРМ – эфиретинальная мембрана

ЭЗ – эллипсоидная зона фоторецепторов

ETDRS – Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study — исследование по раннему лечению диабетической ретинопатии, таблицы ETDRS используют для оценки остроты зрения; также схема ETDRS разделяет макулярную область на 9 стандартных зон

## Биографические данные

Ведерникова Ольга Юрьевна, 1992 года рождения, в 2015 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) по специальности «Лечебное дело».

С 2015 по 2017 гг. проходила обучение в ординатуре по специальности «офтальмология» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

С 2017 по 2023 гг. обучалась в очной аспирантуре по специальности «Глазные болезни» на базе ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» в отделе витреоретинальной хирургии и диабета глаза.

Автор и соавтор 8 печатных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, имеет 1 патент РФ на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.