

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-
ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ
АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ВЕДЕРНИКОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА

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

3.1.5 – Офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Шпак Александр Анатольевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Оптическая когерентная томография в диагностике и дифференциальной диагностике ЛМР	10
1.3 Типы эпиретинальных мембран при ЛМР	11
1.4 Классификация ЛМР	14
1.2 Патогенез ЛМР	16
1.5 Естественное течение ЛМР.....	19
1.6 Хирургическое лечение ЛМР	22
1.6.1 Модификации хирургической техники в лечении ЛМР	24
1.6.2 Применение БоТП в хирургическом лечении ЛМР	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Материалы исследования	32
2.2 Методы исследования.....	35
2.3 Предоперационная подготовка.....	37
2.4 Техника хирургического вмешательства.....	39
2.5 Статистическая обработка данных.....	41
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЛМР.....	43
3.1 Динамика ОКТ-параметров ЛМР при их естественном течении. Определение критериев прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР.	43

3.2	Разработка количественных показателей умеренного и выраженного прогрессирования ЛМР и оценка результатов динамического наблюдения пациентов с ЛМР.....	52
3.2.1	Разработка количественных показателей критериев прогрессирования ЛМР	52
3.2.2	Результаты динамического наблюдения пациентов с ЛМР	55
ГЛАВА 4.	КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛМР С ПРИМЕНЕНИЕМ И БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ БОТП	62
4.1	Структурные изменения сетчатки макулярной области после хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП ..	62
4.2	Клинико-функциональные результаты хирургического лечения ЛМР	69
4.3	Определение показаний к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП.....	76
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	80
	ВЫВОДЫ.....	94
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	96
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

ВВЕДЕНИЕ

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, требующих хирургического вмешательства (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 B. 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 (ЭП), 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 БоТП на область разрыва, однако, использование данной технологии было изучено на небольшой группе пациентов. В 2023 г. Nagenau 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.

В связи со всем вышесказанным актуальным остается поиск более эффективного и безопасного способа хирургического лечения ЛМР, а также определение показаний для своевременного проведения хирургического лечения, что и определило цель настоящего исследования.

Цель работы

Обосновать применение богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургическом лечении ламеллярных макулярных разрывов и разработать показания для его проведения.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

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 БоТП.
4. Провести сравнительный анализ клинико-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 оптической когерентной томографии, 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 прогрессирующее 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 112 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Термин «ламеллярный макулярный разрыв» (ЛМР) впервые был предложен Gass J.D. в 1975 г. для описания несквозного дефекта сетчатки в области фовеолы, образовавшегося в исходе кистозного макулярного отека [54]. В тот период времени диагностика основывалась на данных офтальмоскопии и флюоресцентной ангиографии; наличие макулярного отека и ЛМР были подтверждены после смерти одного пациента результатами гистологического исследования. Было отмечено, что дефект локализовался во внутренних слоях сетчатки, а слой палочек и колбочек и наружный ядерный слой в основании разрыва оставались интактными.

По результатам двух крупных исследований, численность участников которых составила 1910 и 3451 человек, распространенность ЛМР в общей популяции колеблется от 1,1 до 3,6% [74, 76]. Частота ЛМР составляет около 27 человек на 1000 обращающихся за офтальмологической помощью [115]. Заболевание наблюдается в основном у людей старше 50 лет [74].

1.1 Оптическая когерентная томография в диагностике и дифференциальной диагностике ЛМР

Появление оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило детально визуализировать структуру сетчатки *in vivo* и значительно облегчило диагностику заболеваний макулярной области сетчатки [64]. Применение ОКТ способствовало лучшему пониманию процессов развития различной патологии макулярной области, включая ЛМР [24, 34, 57, 63, 77, 106, 108, 115].

В 2006 г Witkin A.J. et al. Впервые определили ОКТ-признаки, наиболее характерные для ЛМР [115]. В 2013 г. была организована Международная Группа Изучения Витреомакулярных Тракций (The International Vitreomacular Traction Study Group), результатом работы которой стала единая, основанная на данных ОКТ, анатомическая классификация патологии витреомакулярного

интерфейса [45]. В соответствии с ней ОКТ-критерии ЛМР были следующими: 1) неправильный контур фовеа; 2) дефект внутренних слоев сетчатки в области фовеа (может быть без истинной потери ткани); 3) расслоение сетчатки (шизис) обычно между наружным плексиформным и наружным ядерным слоями; 4) сохранение слоя фоторецепторов.

Одним из основных вопросов изначально был вопрос дифференциальной диагностики ЛМР со сквозными макулярными разрывами (МР) и псевдоразрывами. Основным отличием ЛМР от сквозных МР является то, что расщепление либо дефект слоев сетчатки не доходит до пигментного эпителия [45]. При псевдоразрывах изменения центральной зоны сетчатки обусловлены сокращением эфиретинальной мембраны (ЭРМ), окружающей фовеа, с последующим симметричным стягиванием ткани сетчатки по направлению к центру [22]. На ОКТ при псевдоразрывах визуализируются ЭРМ и утолщение краев фовеа, которые становятся вертикальными и приобретают «ступенчатый» контур. Отличительной особенностью псевдоразрывов является отсутствие какого-либо дефекта или расщепления сетчатки [63].

1.2 Типы эфиретинальных мембран при ЛМР

В литературе неоднократно отмечалось, что в формировании и прогрессировании ЛМР играет важную роль тракционное воздействие ЭРМ [29, 57, 77, 108]. Однако было обнаружено, что не все ЭРМ обладают тракционными свойствами. В глазах с ЛМР в дополнение к обычным «тракционным» ЭРМ была описана атипичная «пролиферативная» эфиретинальная ткань. На ОКТ такая ткань выглядит как утолщенный однородный слой умеренной рефлективности, ограниченный со стороны витреальной полости тонкой гиперрефлективной линией [84, 113]. Было показано, что этот тип ЭРМ располагается на поверхности сетчатки, не изменяя ее профиль и не проявляя обычных признаков тракционного

воздействия. По данным разных авторов такая «пролиферативная» ЭРМ встречается от 20 до 49% случаев ЛМР [61, 70].

В 2011 г. Parolini V. et al. провели анализ ЭРМ, удаленных во время операций по поводу ЛМР [87]. Авторами было отмечено, что интраоперационно пролиферативные ЭРМ выглядели менее прозрачными, желтоватыми, имели рыхлую консистенцию и не оказывали тракционного воздействия на сетчатку. В отличие от них типичные тракционные ЭРМ были прозрачными, более структурными, прочными и легче удалялись с поверхности сетчатки единым слоем.

Морфологические компоненты этих двух типов ЭРМ также различались. При проведении иммуногистохимического исследования было обнаружено, что клеточная пролиферация и коллагеновая матрица присутствуют в обоих типах ЭРМ в глазах с ЛМР. Однако пролиферативные ЭРМ выглядели как обилие скоплений волокнистого длинноцепочечного коллагена, встроенного в компактно сложенные коллагеновые волокна нативного стекловидного тела. В массах коллагена наблюдалось относительно небольшое количество клеток. Тракционные же мембраны были представлены напоминающими базальную мембрану коллагеновыми нитями с многослойными тонкими скоплениями клеток. Еще одно различие между двумя типами ЭРМ состояло в том, что альфа-гладкомышечный актин (альфа-SMA), который отвечает за сократительную активность клеток, значительно чаще выявляли в тракционных, чем в пролиферативных ЭРМ. Авторы отмечали, что глиальные клетки и гиалоциты играют важную роль в развитии ЛМР наряду с процессами деградации и ремоделирования витреального коллагена [87]. Эти данные были подтверждены позже и другими авторами [40, 97].

В 2014 г. Pang C.E. et al. предложили собственную теорию возникновения таких атипичных ЭРМ [84]. Они изучили 197 случаев ЛМР, 99 случаев сквозных МР и 1734 случая эпиретинального фиброза. Пролиферативная ЭРМ была обнаружена в 60 (30,5%) ЛМР, в 8 (8,0%)

сквозных МР и ни в одном случае эпиретинального фиброза. Авторы предложили определять подобные мембраны как «сочетанную с ЛМР эпиретинальную пролиферацию», учитывая следующие их особенности. Такие ЭРМ обнаруживались прежде всего при ЛМР с дефектами в области средних слоев сетчатки, причем, по данным ОКТ в 53 из 60 ЛМР с пролиферативными ЭРМ (88%) явно визуализировалась ткань, соединяющая основание ламеллярного дефекта и эпиретинальную ткань. Эта ткань в области дефекта контактировала со средними слоями сетчатки и была идентична им по своей (умеренной) рефлексивности. Основываясь на этих данных, авторы предположили, что пролиферативная ЭРМ берет свое начало из средних слоев сетчатки, и основная роль в образовании данного типа ЭРМ принадлежит клеткам Мюллера. В пользу этой гипотезы говорило то, что 1) ткань пролиферативной ЭРМ охватывала все слои сетчатки, а клетки Мюллера – это единственные клетки сетчатки, которые пронизывают все ее слои; 2) клетки Мюллера являются единственными клетками нейросенсорной сетчатки, которые обладают потенциалом к гипертрофии и пролиферации с образованием подобного утолщенного материала; 3) изменения в клетках Мюллера с малой вероятностью могли бы вызвать сокращение (складчатость) подлежащей сетчатки, поскольку они по своей природе находятся в толще нейроретинальной ткани, не оказывая тракционного воздействия; и 4) считается, что глиоз с пролиферацией астроцитов и отростков клеток Мюллера способствует «связыванию» нейроретинальной ткани в попытке естественного закрытия дефекта сетчатки. В 2016 г. Pang С.Е. et al. подтвердили указанную гипотезу, используя гистологический и иммуногистохимический анализы [85]. Они показали, что пролиферативная ЭРМ содержит главным образом глиальные клетки сетчатки, идентифицированные как клетки Мюллера. Это еще раз подтвердило теорию авторов о том, что пролиферативные ЭРМ происходят из ткани сетчатки в области ламеллярного дефекта. Обнаружение другими исследователями гиалоцитов в образцах пролиферативных ЭРМ могло быть связано с захватом

ткани тракционной ЭРМ (так как в некоторых случаях одновременно сосуществуют оба типа ЭРМ) либо остаточных волокон стекловидного тела.

С учетом вышеописанных отличий внешнего вида (по данным ОКТ и интраоперационно), а также морфологического состава тракционных и пролиферативных ЭРМ, было выдвинуто предположение, что возможен разный патогенез ЛМР соответственно этим видам ЭРМ [61]. В то время как тракционные ЭРМ, воздействуя на сетчатку, приводили к ее деформации и образованию расщепления в слоях сетчатки, механизм образования ЛМР с пролиферативными ЭРМ оставался неясен. Также становилось очевидным, что существующее понятие ЛМР может включать в себя более чем одну патологию, в связи с чем появилась необходимость дополнения существующей классификации для более четкого определения разных вариантов ЛМР.

1.3 Классификация ЛМР

С появлением и совершенствованием технологий ОКТ, стало очевидным, что ЛМР неоднородны и имеются определенные различия в их клинической и ОКТ-картине. Как уже было отмечено выше, в первую очередь были определены различия эпиретинальных мембран при ЛМР. Кроме ранее известной тракционной ЭРМ была определена пролиферативная ЭРМ. И первое разделение ЛМР проводили именно с ориентиром на тип ЭРМ. Различали ЛМР с классической ЭРМ и с пролиферативной (другие названия: утолщенная [24, 82], атипичная ЭРМ [50], ЭРМ, содержащая макулярный пигмент [101], сочетанная с ЛМР эпиретинальная пролиферация [84]). В то же время dell'Оmo R. (2017) et al. показали, что на глазах с ЛМР нередко выявляются оба типа ЭРМ [44]. У 30 из 84 (35,7%) пациентов изучаемой ими группы одновременно обнаруживали и тракционные ЭРМ, и эпиретинальную пролиферацию (ЭП).

В 2016 г. Govetto A. et al. предложили разделять ЛМР на «тракционные» и «дегенеративные» [61]. Кроме различия ЭРМ авторы отметили и другие важные характеристики, отличающие данные два типа ЛМР. Тракционный тип ЛМР характеризуется появлением расщепления в наружном плексиформном слое, которое по площади значительно превышает внутренний диаметр разрыва сетчатки, сохранением в области расщепления перепонок ткани с образованием интравитреальных кистозных пространств и наличием тракционной ЭРМ. В свою очередь дегенеративный тип ЛМР представляет собой дефект внутренних слоев сетчатки с округлыми краями, с небольшой разницей минимального и максимального диаметров, в 95% случаев отмечаются дефекты эллипсоидной зоны фоторецепторов (ЭЗ) и пролиферативный тип ЭРМ. Неоднократно отмечалось, что дегенеративный тип ЛМР ассоциируется с более низкой остротой зрения, большим диаметром дефекта сетчатки, меньшей остаточной толщиной сетчатки и более высокой частотой дефектов ЭЗ по сравнению с тракционными ЛМР [24, 83, 84, 96, 119].

В 2019 г. в связи с имеющимися различиями этих двух типов и в силу патогенетической близости тракционных ЛМР к эпиретинальному (эпимакулярному) фиброзу, в то время как при дегенеративных ЛМР предполагался другой патогенез, была пересмотрена терминология без изменения характеристик каждого типа – тракционные ЛМР было предложено называть эпиретинальной мембраной с фовеошизисом (ЭРМ-фовеошизис), а дегенеративные – просто ЛМР [65]. В настоящей работе использовали терминологию классификации Govetto A. et al. (тракционный и дегенеративный тип ЛМР) в том числе для того, чтобы более целостно рассмотреть вопрос ведения и лечения этих двух схожих для клиницистов состояний, включающих наличие несквозного разрыва сетчатки. Также учитывалось, что при изменении терминологии, критерии определения данных двух клинических состояний остались прежними.

Можно подытожить, что в настоящее время ЛМР разделяют на 2 типа:

1) дегенеративный ЛМР (или просто ЛМР по последней классификации), к критериям которого относятся наличие неправильного фовеолярного контура, наличие дефекта сетчатки с подрытыми краями и видимая потеря ткани сетчатки; дополнительными критериями являются присутствие ЭП, фовеального бугорка в области дна разрыва и дефектов ЭЗ;

2) тракционный ЛМР (или ЭРМ-фовеошизис по последней классификации), для которого характерны наличие классической тракционной ЭРМ и расщепление на уровне слоя волокон Генле между наружным плексиформным и наружным ядерным слоями сетчатки; дополнительными критериями являются наличие микрокистозных пространств во внутреннем ядерном слое, увеличение толщины сетчатки и наличие тракционной складчатости сетчатки.

1.4 Патогенез ЛМР

В литературе представлены три основные теории образования ЛМР:

- 1) следствие кистозного макулярного отека;
- 2) незавершенное формирование сквозного МР (прекращение воздействия витреомакулярной тракции) [1, 9, 16, 77];
- 3) результат тракционного воздействия ЭРМ [57, 77].

Впервые ЛМР описал Gass J.D. в 1975г. как несквозной дефект сетчатки, образовавшийся в исходе кистозного макулярного отека [54]. В настоящее время ЛМР, образующиеся в результате вскрытия кисты в области фовеолы, в основном составляют группу вторичных ЛМР. Вторичные ЛМР могут развиваться при заболеваниях глаз, осложненных хроническим кистозным макулярным отеком, такими как синдром Ирвина-Гасса [53, 54], диабетический макулярный отек [111], окклюзии вен сетчатки [31, 89, 110, 111], ретинохориоидит [92], глазо-кожный альбинизм [47], возрастная дегенерация желтого пятна [49, 98], пигментный ретинит [93], X-сцепленный

ретиношизис [71], миотоническая дистрофия, синдром Альпорта [95], болезнь Коатса [68], близорукость высокой степени [73, 91, 99, 107], пролиферативная диабетическая ретинопатия [58], семейная экссудативная витреоретинопатия [75] и травма глаза [109, 114]. Формирование ЛМР в таких случаях связано с нарушением внутренней стенки кисты, что обычно вызвано также витреомакулярной тракцией либо эпиретинальной мембраной [25, 69, 111].

В 2000 г. Takahashi H. et al. опубликовали данные, демонстрирующие, что ЛМР также могут образовываться в результате витреомакулярной тракции [106]. Были представлены два клинических случая ЛМР, где при первичном обследовании по данным ОКТ в области фовеолы обнаруживалось локальное остаточное прикрепление задних слоев стекловидного тела (витреомакулярная тракция) с образованием единичной кисты. Через 1 и 3 месяца произошло отделение стекловидного тела от поверхности сетчатки с образованием дефекта во внутренних слоях фовеа и сохранением истонченного слоя сетчатки в области дна дефекта. Не установлено, почему после разрешения витреомакулярной тракции в одних случаях формируется ламеллярный, а в других сквозной МР. Однако отмечено, что при развитии ЛМР киста образуется в слоях сетчатки более поверхностно, и тогда после ее вскрытия сохраняется слой ткани в основании дефекта [106] (что соответствует прерыванию процесса сквозного МР согласно стадийной классификации сквозных МР по Gass J.D. [56]). Также в литературе отмечено образование ЛМР вследствие витреомакулярной адгезии каждой из трех степеней протяженности – малой (менее 500 μm), средней (500–1500 μm) и высокой (более 1500 μm) [15].

Третий вариант патогенеза был предложен Witkin A.J. et al. (2006) [115]. Из 19 обследованных ими пациентов с ЛМР только у 10 была выявлена задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ), что соответствовало теории формирования ЛМР вследствие витреомакулярной тракции. Однако на оставшихся 9 глазах ЗОСТ обнаружена не была, как и не было признаков предшествующего макулярного отека. При этом на поверхности сетчатки

визуализировалась ЭРМ. В связи с этим авторы предположили, что ЛМР может быть результатом ретракции ЭРМ.

Данное предположение было подтверждено в дальнейших исследованиях. В 2009 г. Garretson B.R. et al., проанализировав записи операций, отметили, что в 14 из 17 глаз с ЛМР, подвергшихся хирургическому лечению, не было ЗОСТ, но присутствовала ЭРМ [52]. В 2012 г. Michalewska Z. et al. показали, что в некоторых случаях при псевдоразрывах, неизбежно связанных с наличием ЭРМ, возможно прогрессирование изменений сетчатки с появлением расщепления в ее слоях, означающего переход в ЛМР [77]. В 2013г. Gaudric A. et al. при наблюдении группы из 54 пациентов, включавшем в том числе исследование en face ОКТ-изображений, обнаружили зависимость изменений макулярной области от варианта сокращения ЭРМ, оцениваемого по конфигурации складок внутренней поверхности сетчатки [57]. В случае сжатия ЭРМ по направлению к центру макулярной области складки сетчатки имели радиальное направление, края фовеолы были гладкими, ровными, вертикальными, что было характерно для псевдоразрыва. Когда же складки сетчатки образовывали картину множественных эпицентров сокращения мембраны, отмечалось асимметричное искажение фовеа, с «растяжением» краев фовеолы и появлением расщепления между наружными и внутренними слоями сетчатки, что соответствовало образованию ЛМР.

Патогенез дегенеративных ЛМР до конца не изучен. Важную роль в нем играют глиальные клетки Мюллера, которые стабилизируют центральную ямку, связывая вместе колбочки в области фовеолы и обеспечивая им структурную поддержку [36, 55, 118]. Расположенный в фовеоле так называемый конус клеток Мюллера повышает устойчивость ткани к механическим нагрузкам, возникающим в результате переднезадних и тангенциальных тракций. Разрушение конуса клеток Мюллера передает нагрузку на центральную ямку и может привести к образованию сквозного либо ламеллярного макулярного разрыва. По данным Bringmann A. et al. (2020, 2021), начальным событием при ЛМР обоих типов является тракционное

воздействие, которое разрушает в фовеоле конус клеток Мюллера, либо связь между ним и стенками фовеолы [26, 27]. Это тракционное воздействие создает расщепление сетчатки между наружным плексиформным и наружным ядерным слоями. В случае дегенеративных ЛМР при этом возникает и увеличивается дефект сетчатки в результате последующей хронической дегенерации волокон Генле. Разрушение волокон Генле также приводит к дегенерации клеток фоторецепторов, что приводит к дефектам наружного ядерного слоя и слоя фоторецепторов.

Следует отметить, что первичные ЛМР обоих типов изначально являются результатом тракционного воздействия. В случае тракционных ЛМР – витреомакулярной тракции или адгезии либо эпиретинальной мембраны, и тогда продолжающееся тракционное воздействие способствует постепенному увеличению расщепления в слоях сетчатки. В случае дегенеративных наиболее вероятно – витреомакулярной тракции, из-за чего происходит разрушение конуса клеток Мюллера в фовеоле, либо нарушение связи между ним и стенками фовеолы. В дальнейшем основную роль в прогрессировании данного типа ЛМР играет процесс постепенной дегенерации волокон Генле, что впоследствии приводит к дегенерации клеток фоторецепторов, к дефектам наружного ядерного слоя и слоя фоторецепторов [26].

1.5 Естественное течение ЛМР

Данные литературы относительно естественного течения ЛМР противоречивы. В то время как одни авторы считают их относительно стабильными [19, 24, 96], другие выявляют прогрессирование ЛМР с частотой от 20 до 52% случаев [37, 42, 44, 61, 108, 119]. Такой разброс отчасти связан с отсутствием общепринятых критериев прогрессирования. Разные авторы предлагали от двух до шести таких критериев [24, 37, 42, 44, 61, 83, 108, 119,]. Также до 2013 г, когда была опубликована классификация Govetto, отсутствовала единая классификация, тракционные и дегенеративные ЛМР не

разделяли и изучали смешанные группы, либо по мере совершенствования ОКТ стали разделять по типам сопутствующих ЭРМ.

Theodossiadis P.G. et al. (2009) отмечали увеличение диаметра ЛМР на 13,7% и связь между увеличением диаметра ЛМР и наличием ЭРМ, однако не дифференцировали различные типы ЭРМ [108]. МКОЗ осталась стабильной у 30 из 41 (73%) пациентов, в то время как снижение зрения на 2-15 букв ETDRS имело место в 11 случаях из 41 (27%) при среднем сроке наблюдения 37,1 мес. Снижение МКОЗ достоверно коррелировало с уменьшением минимальной толщины сетчатки в фовеоле, которое в среднем по группе составило 10,3%. Авторы отметили также связь снижения МКОЗ и увеличения диаметра ЛМР (в среднем на 13,7%), однако в дальнейших исследованиях эта зависимость не подтвердилась [43].

В исследовании dell'Omo R. et al. (2017) у 10 из 41 (24%) пациентов с ЛМР с ЭП и у 16 из 43 (37%) пациентов с ЛМР только с тракционной ЭРМ отметили анатомическое прогрессирование ЛМР при наблюдении в среднем в течение 33 мес. [44]. Критериями прогрессирования по данным ОКТ были уменьшение остаточной толщины сетчатки в области фовеолы на 20 μm и более, увеличение максимального диаметра ЛМР в слоях сетчатки на 50 μm и более или образование сквозного МР. При этом авторы отмечали стабильность МКОЗ на протяжении всего периода наблюдения независимо от типа ЭРМ.

Bottoni F. et al. (2013) показали сохранение остроты зрения и толщины сетчатки на прежнем уровне у 32 пациентов при среднем периоде наблюдения 18 месяцев [24]. Авторы не выявили значимой разницы в результатах между группами с различными типами ЭРМ. У двух пациентов сформировался сквозной МР через 6 и 15 мес. наблюдения. Тем не менее авторы пришли к заключению, что, ЛМР являются стабильным состоянием, и рассматривать хирургическое лечение следует только при наличии прогрессирующего истончения сетчатки и /или снижении остроты зрения во время динамического наблюдения. Schumann R.G. et al. (2015) при наблюдении 31 пациента с ЛМР в среднем в течение 33 мес. также отмечали стабильность показателей остроты

зрения и данных ОКТ [96]. Однако в обоих случаях из анализа были исключены пациенты, получавшие хирургическое лечение, что могло влиять на результаты анализа. В исследовании Bottoni F. et al. (2013) в группе из 26 пациентов, прооперированных по поводу ЛМР, было показано значимое снижение МКОЗ и минимальной толщины сетчатки в области фовеолы за период наблюдения в среднем в течение года перед операцией.

Zampedri E. et al. (2017) за период наблюдения два года отметили стабильность МКОЗ при наблюдении 175 пациентов (189 глаз) с ЛМР, из которых 117 (62%) были с тракционной ЭРМ и 72 (38%) с атипичной ЭРМ [119]. Однако также было выявлено статистически значимое снижение минимальной толщины сетчатки в области фовеолы у пациентов с атипичными ЭРМ и увеличение максимального диаметра ЛМР в обеих группах исследования (и с атипичными, и с тракционными ЭРМ). Также авторы отметили важную роль состояния наружной пограничной мембраны в оценке степени микроструктурных изменений при ЛМР. Среднее значение МКОЗ у пациентов с дефектами ЭЗ и целостной наружной пограничной мембраной было статистически значимо выше, чем среднее значение МКОЗ у пациентов с дефектами и ЭЗ, и наружной пограничной мембраны. В целом, авторы пришли к заключению, что ЛМР не являются стабильным состоянием, демонстрирующим морфологические изменения и вовлечение наружных слоев сетчатки в течение 2 лет.

В исследовании Chung H. et al. (2016) критерием прогрессирования ЛМР было снижение минимальной толщины сетчатки на 10 μm и более [37]. У 8 из 28 (29%) пациентов, у которых было выявлено прогрессирование ЛМР, было отмечено достоверное снижение МКОЗ, центральной толщины сетчатки и увеличение диаметра ЛМР за период наблюдения 12 месяцев.

Govetto A. et al. (2016) критерием прогрессирования считали увеличение диаметра ЛМР во внутренних или наружных его отделах на 50 μm и более, и обнаружили прогрессирование ЛМР в 25 случаях из 48 (52%) в группе дегенеративных ЛМР и в 21 из 43 глаз (49%) в группе тракционных

ЛМР [61]. Средний период наблюдения составил $38,2 \pm 21$ мес. для дегенеративных и $29,6 \pm 21,8$ мес. для тракционных ЛМР.

Compera D. et al. (2018) при наблюдении группы из 34 пациентов с дегенеративными ЛМР отмечали увеличение максимального диаметра разрывов и частоты выявления дефектов ЭЗ, что коррелировало со снижением остроты зрения в течение периода наблюдения, составившего в среднем 40 мес. [42]. Также авторами было показано значительное увеличение площади пролиферативной ЭРМ.

В литературе описаны случаи прогрессирования и дегенеративных, и тракционных ЛМР до образования сквозного МР при амбулаторном наблюдении [24, 32, 35, 43, 44, 83, 96, 115].

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что 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 в том числе связано с отсутствием общепринятых критериев прогрессирования. Отсутствует также единое мнение о количественных характеристиках прогрессирования ЛМР. Выявление прогрессирования ЛМР по результатам динамики их ОКТ-картины является одним из показаний для проведения хирургического вмешательства, в связи с чем актуальным остается вопрос определения объективных обоснованных критериев прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР по данным ОКТ, а также их количественных показателей.

1.6 Хирургическое лечение ЛМР

До настоящего времени не определены четкие показания к хирургическому лечению ЛМР. Большинство исследователей сходятся во мнении, что хирургическое лечение показано в случае прогрессирования изменений сетчатки либо при появлении или усилении жалоб на

метаморфопсии [5, 19, 23, 24, 46, 52, 94, 104, 115]. В ряде работ дополнительным критерием для проведения хирургического лечения являлось последовательное снижение МКОЗ ниже 0,5 [44, 72, 96]. Часть авторов считают целесообразным хирургическое лечение ЛМР при снижении МКОЗ ниже 0,7 [7, 103], другие авторы рекомендуют хирургическое лечение и при более высокой остроте зрения [3, 5, 19, 70].

Жалобы у пациентов с ЛМР на начальных стадиях заболевания отсутствуют, в случае прогрессирования заболевания могут включать в себя снижение (остроты) зрения, затуманивание зрения, выпадение букв при чтении, а также искривления прямых линий – метаморфопсии [44].

Пациентам с высоким зрением зачастую рекомендуют наблюдение с контролем ОКТ для динамической оценки морфологических показателей и зрительных функций [3, 24, 38, 44, 77, 80, 88, 90, 108, 119]. В случаях исходно высокой остроты зрения большую роль играют субъективный дискомфорт и снижение качества жизни пациента [3].

Хирургическое лечение ЛМР представлено в литературе начиная с 2006г., когда Witkin A.J. et al. описали три случая хирургического лечения ЛМР, из которых только в одном было достигнуто закрытие ламеллярного дефекта и повышение зрения, в одном случае ЛМР не был блокирован и в одном случае после операции образовался сквозной МР, несмотря на использование газовой тампонады [115].

В дальнейшем проведение витрэктомии с удалением ЭРМ и внутренней пограничной мембраны в сочетании с эндовитреальной тампонадой воздухом либо газовой смесью позволяло достичь положительных анатомических и функциональных результатов в 63-92% наблюдений [2, 3, 19, 23, 29, 46, 52, 78, 94, 104], а при небольшом числе пациентов – даже у всех из них [5]. Однако сохранялись случаи осложнений и неудовлетворительных исходов [2, 3, 19, 23, 46, 52, 78, 94, 104]. Так, по данным разных авторов частота неблокирования ламеллярного дефекта составляет от 5 до 40% [23, 46, 52, 78, 104]. Например, Engler C. et al. (2008)

сообщали о результатах лечения 10 пациентов с ЛМР [46]. Несмотря на улучшение зрения, у четырех пациентов ламеллярный дефект не удалось устранить. Garretson V.R. et al. (2008) отмечали сохранение ЛМР у двух из 27 пациентов [52].

Более серьезное осложнение – образование сквозного МР после проведения витрэктомии, удаления («пилинга») внутренней пограничной мембраны и тампонады газовой-воздушной смесью было отмечено в части исследований с частотой до 27% [2, 35, 39, 44, 48, 50, 52, 66, 87, 94, 115]. Предполагается, что хирургический пилинг заднего гиалоида, ЭРМ и внутренней пограничной мембраны может дестабилизировать конфигурацию ламеллярного разрыва и привести к его прогрессированию в сквозной МР [84, 86, 115]. В систематическом обзоре и мета-анализе 2021г. Parisi G. et al., в который вошли данные 463 пациентов из 13 исследований, было показано, что формирование сквозного МР после операции чаще встречалось после лечения дегенеративного типа ЛМР [86].

Прогрессирование ЛМР и впоследствии более низкие клинкоморфологические предоперационные показатели ЛМР способствуют ухудшению прогноза послеоперационных результатов [35, 83]. Однако, выявление случаев неблокирования ЛМР, а также возможность перехода ЛМР в сквозной макулярный разрыв после операции останавливают хирургов от более раннего применения хирургического лечения. Для повышения эффективности хирургического лечения ЛМР было предложено несколько модификаций техники операции.

1.6.1 Модификации хирургической техники в лечении ЛМР

В литературе описаны несколько модификаций техники хирургического лечения ЛМР. В 2013 г. Shiraga F. et al. центростремительно отслаивали ЭП (в терминологии авторов «желтая ткань, содержащая макулярный пигмент»), оставляя её прикрепленной к краям разрыва. ЭП без

желтого макулярного пигмента подрезали витреотомом, оставляя только более близкую к разрыву часть, содержащую жёлтый пигмент. ВПМ окрашивали и удаляли, а ЭП укладывали на область разрыва для заполнения дефекта сетчатки [102]. Один из возможных механизмов, который мог бы способствовать заживлению ЛМР при использовании данной техники – это обеспечение каркаса для пролиферации клеток Мюллера и непосредственно размещение таких пролиферирующих клеток ЭП в области разрыва. Тем не менее у одного из 20 пациентов с дегенеративным ЛМР, прооперированных по приведенной технологии, после операции глубокий дефект сетчатки не был полноценно восполнен – сохранилось выраженное локальное истончение наружного ядерного слоя в области фовеолы, дефект ЭЗ и наружной пограничной мембраны. Это свидетельствует о недостаточной способности собственных тканей сетчатки закрывать глубокие и/или обширные дефекты в части случаев дегенеративных ЛМР.

В 2019 г. Frisina R. et al. использовали технику двойного перевернутого лоскута (ЭП и ВПМ), укладывая над фовеолой последовательно фрагменты ЭП, прикрепленной к краю разрыва, и затем лепестки ВПМ [51]. Из 30 пациентов, прооперированных по предложенной технологии, ни у одного не образовался сквозной МР после операции, в то время как из 18 пациентов, прооперированных с удалением ЭП и ВПМ, это осложнение имело место в 3 случаях. При хорошем эффекте данная методика обладает довольно сложной техникой выполнения, в том числе сложность манипуляций связана с риском фрагментации и отрыва лоскута ВПМ [79].

В 2021г. Chehaïbou I. et al. также центростремительно отслаивали и подрезали витреотомом ЭП, оставляя участок, прикрепленный к краям разрыва, но без дополнительных манипуляций с ним [33]. На группе из 11 пациентов они получили положительный анатомический и функциональный результат во всех случаях, однако малый размер выборки пациентов не позволяет достоверно судить о возможности неудовлетворительных исходов при использовании данной хирургической техники.

В 2019 г. Morescalchi F. et al. для хирургического лечения дегенеративных ЛМР применяли технику «с сохранением участка ВПМ вокруг фовеолы» [81]. После проведения витрэктомии и окрашивания мембран в области фовеа производили удаление ЭП и отслаивание ВПМ по направлению к фовеоле. Участок ВПМ вокруг разрыва диаметром 2 диска зрительного нерва оставляли неотслоенным и далее витреотомом подрезали свободные участки ВПМ, оставляя только прилежащий участок вокруг разрыва. На группе из 24 пациентов авторы показали эффективность данной техники. Во всех случаях ЛМР был блокирован и отмечалось повышение остроты зрения и светочувствительности в области фовеа к сроку 3 и 6 месяцев после операции. Авторы предполагают механизм горизонтального центростремительного сокращения оставленного участка ВПМ в силу её эластических свойств, что способствует закрытию ламеллярного дефекта и в итоге восстановлению непрерывности фовеального контура. При этом у 7 пациентов было отмечено появление одной или нескольких абсолютных микроскотом в парацентральной области, которые могут возникать после удаления ВПМ из-за прямой травмы клеток сетчатки, полученной во время осуществления первых «щипков» ВПМ, либо могут быть вторичными дегенеративными явлениями в ответ на повреждение клеток Мюллера [66, 67, 86, 105, 116]. В связи с необходимостью формирования цельного лоскута ВПМ округлой формы перед его подрезанием вокруг разрыва данная техника может быть сложна в выполнении, и связана с **большим** риском ятрогенной травматизации сетчатки.

Все перечисленные модификации техники хирургического лечения ЛМР изучали на группах пациентов с дегенеративными ЛМР. Однако, было показано, что неудовлетворительные исходы также встречаются и после хирургического лечения тракционных ЛМР [23, 78].

Предложенные модификации хирургической техники для лечения ЛМР в большинстве случаев эффективны, однако, имеют свои недостатки. Результаты части из них изучены только в небольших группах, а также многие

из приведенных техник операции сложны в выполнении в связи с необходимостью проведения множества манипуляций с тонкими структурами витреоретинального интерфейса. В процессе формирования лоскутов ВПМ и ЭП есть риск их фрагментации и отрыва [79]. Помимо этого, манипуляции вблизи сетчатки в области макулярной зоны создают дополнительные риски ятрогенной травматизации сетчатки [4, 17, 66, 81].

Продолжается поиск эффективной и безопасной хирургической техники для лечения ЛМР.

1.6.2 Применение БоТП в хирургическом лечении ЛМР

В последние годы возобновился интерес к применению в макулярной хирургии аутологичной БоТП, получаемой при помощи различных систем центрифугирования [8, 13, 14, 17, 18]. В хирургическом лечении идиопатических сквозных макулярных разрывов применение БоТП позволило добиться закрытия разрывов у 100% пациентов с восстановлением нормальной микроструктуры сетчатки у большинства из них [21].

В 2017 г. Шкворченко Д.О. были опубликованы первые результаты применения БоТП в хирургическом лечении 10 пациентов с ЛМР [5]. После витрэктомии проводили последовательное удаление эпиретинальной мембраны либо пролиферации, ВПМ, замену жидкость/воздух и аппликацию БоТП на область ЛМР. Во всех случаях произошла блокировка ЛМР с нормализацией фовеолярного контура. В сроки до 3 месяцев авторы отметили повышение остроты зрения и субъективное уменьшение метаморфопсий у пациентов.

В 2019 г. Gonzalez A. et al. сообщили о трех случаях хирургического лечения ЛМР с применением БоТП без проведения пилинга эпиретинальных мембраны либо пролиферации и ВПМ. После витрэктомии и замены жидкость/воздух проводили аппликацию БоТП на область разрыва и

тампонировали витреальную полость 12% газом C_3F_8 . Во всех трех случаях ЛМР был блокирован, острота зрения повысилась [60].

В 2023 г. Hagenau F. et al. на группе из 19 пациентов (19 глаз) с дегенеративными ЛМР показали положительный эффект БоТП в сочетании с удалением ЭП и ВПМ. В 2 из 3 случаев, когда не удаляли ВПМ произошел рецидив ламеллярного дефекта в срок 6 месяцев после операции, при ОКТ-картине блокированного ЛМР с нормальным контуром фовеолы в 3 месяца после операции. И в третьем случае, когда не удаляли ВПМ, при несоблюдении пациентом рекомендованного положения «на спине в течение 1 часа после операции», произошло смещение сгустка БоТП с области фовеолы, в послеоперационном периоде ЛМР блокирован не был. Было проведено второе вмешательство с удалением ВПМ и повторным применением БоТП, после которого ЛМР блокировался. Авторы сделали вывод, что удаление ВПМ является необходимым этапом в хирургическом лечении ЛМР с применением БоТП, поскольку оно способствует профилактике рецидивов ЛМР в отдаленном послеоперационном периоде, а также вероятно дополнительно способствует активации БоТП и надежной фиксации сгустка в области разрыва [62].

В составе БоТП содержится большое количество факторов роста и других биологически активных веществ, участвующих в регенерации тканей [28, 30, 59, 112].

В ходе хирургического лечения макулярных разрывов с применением БоТП первым этапом при контакте БоТП с макулярным разрывом за несколько секунд происходит свертывание плазмы с формированием рыхлого сгустка, состоящего из нитей фибрина, тромбоцитов и небольшого количества лейкоцитов, который механически закрывает разрыв. Соприкасаясь с самим ЛМР, с элементами внутренней пограничной мембраны сетчатки и компонентами межклеточного пространства, тромбоциты стремятся к адгезии и агрегации. Происходит активация тромбоцитов, в ходе которой они увеличиваются в размерах, превращаясь в сфероциты со множеством

отростков, благодаря которым они быстро соединяются между собой. Параллельно с этим мономеры фибриногена также начинают соединять между собой тромбоциты и, последовательно соединяясь между собой, образовывать димеры и олигомеры. В результате этих процессов формируется полимерная нерастворимая структура – фибрин и образуется сетчатая структура фибрино-тромбоцитарного сгустка [6, 10]. Формирование фибрино-тромбоцитарного сгустка происходит мгновенно при соприкосновении БоТП с областью разрыва сетчатки.

Адгезия и агрегация тромбоцитов запускает процесс их дегрануляции, в ходе которого в окружающий межклеточный матрикс выходят содержащиеся в тромбоцитах факторы роста (в том числе тромбоцитарный фактор роста (PDGF), полученный из тромбоцитов фактор ангиогенеза (PDAF), трансформирующий фактор роста бета (TGF β), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста эндотелиальных клеток (PD-ECGF)) и другие биологически активные молекулы.

В течение нескольких минут фибрино-клеточный сгусток уплотняется за счет действия сократительных белков в цитоплазме тромбоцитов и изменения структуры нитей фибрина. В течение 20-60 минут происходит постепенная ретракция сгустка и дополнительное его уплотнение. В течение следующих нескольких дней продолжается выделение биологически активных веществ в процессе продолжающейся постепенной дегрануляции тромбоцитов [11, 117].

Было показано, что БоТП способна стимулировать пролиферативную, секреторную и миграционную активность клеток различных слоев сетчатки, тем самым способствуя заживлению макулярных разрывов [6].

Модификации хирургических техник в основном исследовали на группах пациентов с дегенеративными ЛМР. Однако, при хирургическом лечении тракционных ЛМР также отмечены случаи неудовлетворительных исходов после операции [23, 78]. В связи с чем актуален вопрос повышения эффективности и безопасности хирургического лечения ЛМР обоих типов.

Миридоновой А.В. с соавт. было показано, что в ряде случаев тракционная ЭРМ в своем последовательном развитии может прорасти слои сетчатки, и в частности ВПМ, что ведет к формированию плотного контакта и сложности удаления её без дополнительной травматизации сетчатки [12]. В подобных случаях БоТП может способствовать более надежному блокированию ЛМР, препятствуя в том числе образованию ятрогенного сквозного МР вследствие тракций при удалении ЭРМ. В настоящей работе для обеспечения наилучших возможных результатов аутологичную БоТП применяли в хирургическом лечении ЛМР обоих типов.

Таким образом, проведенный обзор литературы показал, что существует 2 типа ЛМР, различающихся по патогенезу и ОКТ-картине, - тракционные и дегенеративные. Имеющиеся в литературе данные об их естественном течении серьезно разнятся, что связано в том числе с отсутствием единых обоснованных критериев и количественных показателей для оценки прогрессирования. Хирургическое лечение ЛМР показывает хорошие результаты. Вместе с тем сохраняются случаи осложнений и неудовлетворительных исходов в хирургическом лечении ЛМР обоих типов. Прогрессирование ЛМР и впоследствии более низкие клинко-функциональные предоперационные показатели и более выраженные морфологические изменения способствуют ухудшению прогноза послеоперационных результатов [35, 83]. Ввиду чего актуальным является вопрос разработки показаний для своевременного проведения хирургического лечения ЛМР. Предложено несколько модификаций хирургического лечения ЛМР, однако результаты их применения изучены только в небольших группах, либо без проведения сравнения их эффективности со стандартной техникой операции. Также многие из них сложны в выполнении в связи с необходимостью проведения манипуляций с тонкими структурами витреоретинального интерфейса, такими как ВПМ и ЭП, что в свою очередь создает риски ятрогенной травматизации сетчатки, фрагментации и отрыва создаваемых лоскутов. Хирургическое лечение ЛМР с применением БоТП

представляется перспективным, поскольку сочетает в себе широкую доступность для хирургов хорошо отработанной стандартной техники операции с простотой исполнения и положительными эффектами от применения БоТП, такими как способность стимулировать пролиферативную, секреторную и миграционную активность клеток. Первые результаты применения БоТП в хирургическом лечении ЛМР выглядят обнадеживающими, однако, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности данной техники операции в сравнительных исследованиях с большим количеством пациентов. При хирургическом лечении тракционных ЛМР также отмечены случаи неудовлетворительных исходов после операции [23, 78]. Однако, в литературе не представлено данных о применении БоТП в хирургическом лечении тракционных ЛМР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Всего 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. Шесть пациентов были включены в оба раздела исследования.

Таблица 1 – Распределение пациентов (глаз) с тракционными и дегенеративными ЛМР по разделам работы

Раздел работы	Число пациентов (глаз)		
	Всего	Тракционные ЛМР	Дегенеративные ЛМР
Изучение естественного течения ЛМР	65	38	27
Анализ результатов хирургического лечения ЛМР, всего	71	51	20
из них:			
- с применением БотП	32	21	11
- без применения БотП	39	30	9

В каждом разделе были выделены группы или подгруппы тракционных и дегенеративных ЛМР согласно классификации Govetto A. et al. [61]. Тракционный ЛМР диагностировали при обнаружении расщепления сетчатки на уровне слоя волокон Генле (между наружным ядерным и наружным плексиформным слоями) и классической тракционной ЭРМ. Дегенеративный

тип ЛМР определяли по наличию дефекта сетчатки с подрывными краями с видимой потерей ткани сетчатки и ЭП.

Для изучения естественного течения ЛМР ретроспективно сплошным методом были отобраны данные 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.

Клинико-демографические характеристики пациентов с тракционными и дегенеративными ЛМР, наблюдавшихся без проведения хирургического лечения, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографические характеристики пациентов, наблюдавшихся без проведения хирургического лечения, $M \pm \sigma$ (min–max)

Показатель	ЛМР		
	все	тракционные	дегенеративные
Общее количество пациентов (глаз)	65 (65)	38 (38)	27 (27)
Возраст, годы	71,7±7,5 (52–88)	71,0±7,5 (52–88)	72,8±7,5 (60–85)
Пол, ж/м	56/9	34/4	22/5
Число пациентов (глаз) с длиной ПЗО> 26,0 мм	10 (10)	6 (6)	4 (4)

ПЗО – переднезадняя ось глаза.

Статистически значимых различий между сравниваемыми группами тракционных и дегенеративных ЛМР не выявлено.

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. Проспективно 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 ЭП 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). Показания к проведению хирургического лечения включали в себя субъективно плохо переносимое снижение МКОЗ и/или метаморфопсии, вызывающие выраженный дискомфорт и существенное, по мнению пациента, снижение качества его жизни, выявляемые при первичном обращении либо в ходе динамического наблюдения. При определении показаний к хирургическому лечению ЛМР на основании только снижения МКОЗ исключали возможные альтернативные причины снижения зрения, такие, как катаракта, глаукома и т.п. Учитывая что результаты части работы, в которой проводилась разработка

показаний к проведению хирургического лечения ЛМР на основании данных ОКТ, были получены позже набора части хирургических групп, анализ ОКТ-картины ЛМР проводился индивидуально в каждом случае на основании имеющегося опыта хирурга.

Характеристика пациентов обеих групп, которые прошли хирургическое лечение подробно представлены в главе 4.

Критерием включения во всех разделах работы было наличие тракционного или дегенеративного ЛМР и прозрачность оптических сред глаза, 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 ≥ 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.

2.2 Методы исследования

Всем пациентам, проходившим хирургическое лечение, выполняли традиционные и специальные офтальмологические обследования.

Традиционные методы включали:

- авторефрактометрию;
- визометрию;
- тонометрию;
- эхобиометрию;

- биомикроскопию;
- биомикроофтальмоскопию.

Из числа специальных офтальмологических методов использовали спектральную оптическую когерентную томографию.

Автокераторефрактометрию выполняли на аппарате TONOREF III (NIDEK, Япония).

Визометрию проводили без коррекции и с максимальной очковой коррекцией на фороптере CV-5000 (Торсон, Япония) с проектором знаков модели АСР-8 (Торсон, Япония).

Тонометрию осуществляли на пневмотонометре TONOREF III (NIDEK, Япония).

Эхобиометрию проводили на приборе AL-3000 (Томеу, Япония).

Биомикроскопию переднего отрезка глаза проводили с использованием щелевой лампы «SL 130» (Carl Zeiss Meditec, Германия).

Биомикроофтальмоскопию осуществляли с помощью бесконтактной линзы Ocular Standard 90D (Ocular Instruments, США) в условиях медикаментозного мидриаза.

Спектральную ОКТ проводили на приборе «Cirrus HD-ОСТ 5000» (Carl Zeiss Meditec, Германия). Сканирование макулярной области осуществляли по протоколу «Macular Cube 512x128» с последующим анализом по программе «Macular Thickness Analysis». При необходимости более детальной оценки дополнительно выполняли сканирование по протоколу «HD 5 Line Raster» с последующим анализом по программе «High Definition Images». Оценивали тип ЛМР, минимальную остаточную толщину сетчатки в зоне разрыва, среднюю толщину сетчатки в центральной (фовеальной) зоне согласно схеме ETDRS. После операции проводили измерение минимальной толщины сетчатки в центре фовеолы, средней толщины сетчатки в центральной (фовеальной) зоне согласно схеме ETDRS, оценивали изменения структуры сетчатки макулярной области.

Послеоперационное обследование пациентов осуществляли в сроки 1, 3, 6 и 12 месяцев после проведения хирургического лечения.

У части пациентов имелись данные осмотров не во все сроки. Помимо личных обстоятельств, препятствовавших приезду, это было связано с тем, что в контрольной группе хирургического лечения ЛМР многие больные были включены ретроспективно. Тем не менее, учитывая относительно малое число больных с ЛМР, получающих хирургическое лечение, все пациенты, имевшие хотя бы один контрольный осмотр после операции, были включены в работу. В срок 1 месяц после операции контрольный осмотр прошли все, за исключением одного пациента.

При изучении естественного течения ЛМР ретроспективно выполняли анализ ОКТ и данных амбулаторных карт пациентов. Пациентам проводили те же обследования, что и в группах хирургического лечения, а именно авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, эхобиометрию, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию и спектральную оптическую когерентную томографию. Анализировали данные ОКТ двух посещений с промежутком между датами обследования ≥ 6 мес. Оценивали тип ЛМР и ЭРМ, состояние эллипсоидной зоны фоторецепторов (ЭЗ) и витреоретинального интерфейса. Измеряли максимальный размер разрыва в слоях сетчатки, минимальный размер разрыва на уровне ВПМ, минимальную остаточную толщину сетчатки в зоне разрыва, максимальную протяженность дефектов ЭЗ и количество сканов, на которых они выявлялись, среднюю толщину сетчатки в центральной (фовеальной) и других зонах согласно схеме ETDRS. Для анализа использовали только снимки ОКТ с силой сигнала не ниже 5. Измерения параметров ЛМР проводили два исследователя независимо друг от друга, при наличии расхождений добивались консенсуса или привлекали третьего исследователя.

2.3 Предоперационная подготовка

Больных госпитализировали в отделение витреоретинальной хирургии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» за сутки до операции. Все операции были плановыми. За час до операции с интервалом 20 минут проводили инстилляцию каплей, расширяющих зрачок (цикломед 1%, ирифрин 2,5% (Sentiss Pharma, Pvt. Ltd., Индия)), либо комбинированного лекарственного средства мидримакс (Sentiss Pharma, Pvt. Ltd., Индия) для достижения максимального мидриаза (не менее 5-6 мм), что способствовало хорошей визуализации глазных структур при выполнении всех этапов операции.

Получение БотП проводили в центре фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. Акад. С.Н. Федорова МЗ РФ. У пациентов группы БотП за 30 минут до операции, перед проведением премедикации, производили забор 12,5-13,5 мл крови из кубитальной вены в шприц с предварительно набранными 1,5 мл антикоагулянта (цитрат натрия + декстроза (Резерв-М, Россия)). Далее кровь помещали в специальную пробирку (YCELLBIO-KIT, Корея (РУ № РЗН 2014/2149 от 08.12.2014)) и центрифугировали в течении 5 минут на скорости 4000 оборотов в минуту. Центрифугирование проводили на лабораторной центрифуге «Armed»:80-2S (Shanghai Medical Instruments, КНР) с угловым ротором при комнатной температуре (от +18 до +24 °С).

За 30 минут до вмешательства всем пациентам проводили инфльтрационную проводниковую анестезию с центральным потенцированием. Стандартная премедикация включала: парентеральное введение кеторола 0,4 мг/кг (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) для предотвращения чрезмерной активации ноцицептивных рецепторов, реланиума 0,15–0,2 мг/кг (Warsaw Pharmaceutical Work Polfa, Польша) с целью создания седативного, анксиолитического и релаксирующего эффекта, а также промедола 0,2 мг/кг (Московский эндокринный завод, Россия) для достижения

снотворного эффекта снижения возбудимости болевых рецепторов. Для проводниковой анестезии проводили ретробульбарную блокаду: вводили 2,5 мл раствора наропина (AstraZeneca, Швеция) с лидокаином 0,7 мг/кг (Армавирская биологическая фабрика, Россия). Для ее выполнения больного просили смотреть вверх (взгляд должен быть направлен выше кончика носа), после чего продвигали иглу на 1,5 см вдоль нижневисочной стенки глазницы. Затем иглу направляли выше и медиально по направлению к верхушке глазницы, продвигая до тех пор, пока ее кончик не пройдет через мышечный конус. Акинезию по Ван-Линту проводили с использованием 8,0 мл 2% раствора лидокаина (Армавирская биологическая фабрика, Россия). Эффект акинезии достигался воздействием лидокаина на ветви лицевого тройничного нерва. В ходе операций проводили мониторинг артериального давления. Дозы анальгетиков и нейролептиков подбирали индивидуально для каждого пациента.

2.4 Техника хирургического вмешательства

Выполняли обработку операционного поля (веки, ресницы, надбровные дуги, кожа скуловой области) стерильным марлевым тампоном, смоченным 0,5% спиртовым раствором хлоргесидина (Брынцалов-А, Россия), двукратно. Обработку конъюнктивального мешка проводили в следующей последовательности: анестетик оксибупрокаин (Sentiss Pharma, Pvt. Ltd., Индия) 2 капли, повидон-йод 5% (НЭП МГ, Россия) обильно с временем экспозиции 60 секунд, излишки удаляли сухим стерильным марлевым тампоном. Затем операционное поле укрывали стерильной одноразовой офтальмологической простыней с карманом и защитным липким слоем (Здравмедтех-М, Россия), который накладывали на ресничный край век и брови. Затем устанавливали блефаростат, необходимый для расширения и фиксации век. В основной группе операции были проведены с использованием операционного микроскопа OMS-800 OFFISS (TOPCON, Япония) на

офтальмологических системах Associate 6000 (DORC, Нидерланды) и Constellation (Alcon, США) по технологии 27G. При наличии естественного хрусталика первым этапом проводили факоэмульсификацию с имплантацией ИОЛ, вторым этапом - витрэктомию. В глазах с артрафакцией хирургическое лечение начинали с проведения 3 – портовой витрэктомии. Устанавливали 3 порта 27G в 3 мм от лимба: 1 порт в нижне-наружном квадранте для установки ирригационной канюли, 2 порта, в верхненаружном и верхневнутреннем квадрантах для введения инструментов. Перед установкой портов конъюнктиву сдвигали, чтобы после операции склеральный прокол был прикрыт интактной конъюнктивой. В ходе витрэктомии отделяли заднюю гиалоидную мембрану от поверхности сетчатки (если ранее не произошла задняя отслойка стекловидного тела). Окрашивание эпиретинальных мембран, ЭП и ВПМ осуществляли с помощью интравитреального красителя «MembraneBlue-Dual» (DORC, Нидерланды). Комбинация входящих в его состав бриллиантового синего G (0,125 мг) и трипанового синего (0,75 мг) обеспечивала более полное и эффективное окрашивание ВПМ. Проводили удаление ЭРМ либо ЭП одноразовым эндовитреальным пинцетом того же производителя. При удалении ЭП производили отслаивание ее по направлению к центру фовеолы. При выявлении плотной фиксации ткани ЭП к краям ЛМР, тракционное воздействие прекращали и витреотомом подрезали отслоенную ткань ЭП, оставляя только участки на краях ЛМР, чтобы минимизировать ятрогенное повреждение сетчатки в области ЛМР. Мобилизацию ВПМ осуществляли методом центростремительного «лепесткового» мембранорексиса на 360 градусов вокруг фовеолы. После последовательной замены жидкость/воздух, интравитреально вводили БоТП в объеме одной капли. Под визуальным контролем проводили пассивную аспирацию излишней БоТП, добиваясь ее локализации в фовеа. После этого порты и ирригационную систему удаляли, склеротомии самогерметизировались без шва. В случае недостаточной самогерметизации на склеротомии накладывали швы полипропиленовой нитью 8-0. После

операции пациенту рекомендовали положение «лицом вниз» до вечера дня операции (8-10 часов). В контрольной группе операции проводили с использованием того же оборудования и инструментов. Различие состояло в том, что после этапа удаления ВПМ, осуществляли последовательную замену жидкость/воздух и без применения БоТП завершали хирургическое вмешательство. Пациентам так же рекомендовали положение «лицом вниз» после операции до вечера дня операции (8-10 часов).

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Excel 2016 (Microsoft Co.) и Statistica 13 (TIBCO Software Inc.). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Клинико-демографические показатели пациентов имели нормальное распределение и представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратическое отклонение. Сравнение их в двух группах проводили с применением t-теста Стьюдента для независимых выборок.

При изучении естественного течения ОКТ-показатели ЛМР имели ненормальное распределение и приведены в формате $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – первый и третий квартили. Данные в начале наблюдения сравнивали с расчетными данными через один год с использованием критерия Уилкоксона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Для анализа результатов хирургического лечения ЛМР при расчете средних величин остроты зрения данные, полученные по стандартным таблицам (децимальные), пересчитывали для таблиц ETDRS. Показатели длины переднезадней оси и максимально скорректированной остроты зрения по таблицам ETDRS не имели нормального распределения и представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$. 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. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЛМР

Целью данной главы явилась разработка критериев и количественных показателей прогрессирования ЛМР.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. На основании анализа динамики ОКТ-параметров тракционных и дегенеративных ЛМР 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.

3.1 Динамика ОКТ-параметров ЛМР при их естественном течении.

Определение критериев прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР.

Для изучения естественного течения ЛМР пациентам обеих групп (с тракционными и дегенеративными ЛМР) проводили измерение и расчет динамики параметров ЛМР на основании данных ОКТ. Исходно для обоих типов в динамике измеряли следующие параметры: максимальный размер дефекта либо расщепления в слоях сетчатки, минимальный размер дефекта либо расщепления на уровне ВПМ, минимальную остаточную толщину сетчатки в области ЛМР, целостность 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. Изменения ОКТ-параметров ЛМР пересчитывали на 1 год по формуле, приведенной в главе 2. В результате пересчета индивидуальных значений на 1 год получали скорость изменения ОКТ-

параметров ЛМР за год. Количественные характеристики изменений ОКТ-параметров тракционных и дегенеративных ЛМР при динамическом наблюдении приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 - Количественные характеристики ОКТ-параметров дегенеративных ЛМР при динамическом наблюдении (в пересчете на 1 год), Me [Q₁; Q₃]

Наблюдаемые изменения или их результаты	Исходные значения	Скорость изменений *
Максимальный размер дефекта в слоях сетчатки (μм)	869 [672; 1109]	64 [27; 112]**
Минимальный размер дефекта на уровне внутренней пограничной мембраны (μм)	581 [422; 707]	9 [3; 36]
Минимальная остаточная толщина сетчатки (μм)	130 [115; 149]	-8 [-16; -4]**
Количество пациентов с дефектами эллипсоидной зоны фоторецепторов (%)	12 (44%)	19 (70%)
у них: средние значения		
- по протяженности (μм)	170 [108; 229]	47 [17; 81]**
- по ширине (число сканов)	2 [2; 3,5]	1 [0,5; 2,6]**
Средняя центральная толщина сетчатки (μм)	282 [272; 308]	-3 [-8; 1]
Средняя суммарная толщина сетчатки в четырех парацентральных зонах (μм)***	1340 [1302; 1394]	-7 [-20; 9]

* в пересчете на 1 год

** изменения достоверны: $P < 0,05$

*** согласно схеме ETDRS

Таблица 4 - Количественные характеристики ОКТ-параметров тракционных ЛМР при динамическом наблюдении (в пересчете на 1 год), Ме [Q₁; Q₃]

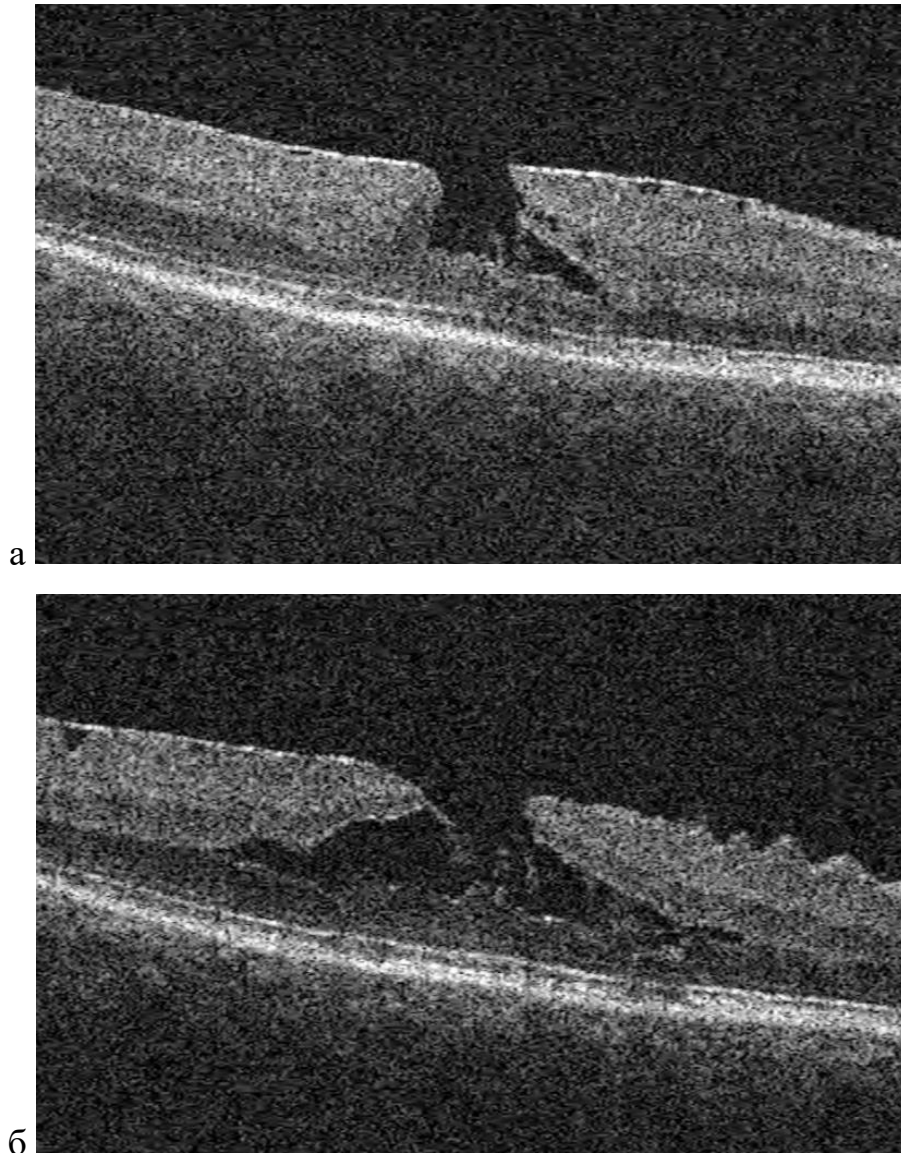
Наблюдаемые изменения или их результаты	Исходные значения	Скорость изменений*
Максимальный размер дефекта в слоях сетчатки (μм)	942 [607; 1467]	88 [48; 249]**
Минимальный размер дефекта на уровне внутренней пограничной мембраны (μм)	393 [333; 543]	7 [0; 25]
Минимальная остаточная толщина сетчатки (μм)	166 [151; 184]	-1 [-7; 4]
Количество пациентов с дефектами эллипсоидной зоны фоторецепторов (%)	4 (11%)	6 (16%)
у них: средние значения		
- по протяженности (μм)	276 [230; 356]	25 [-120; 56]
- по ширине (число сканов)	5 [4; 5]	1 [-1; 2]
Средняя центральная толщина сетчатки (μм)	373 [279; 398]	0 [-6; 18]
Средняя суммарная толщина сетчатки в четырех парацентральных зонах (μм)***	1411 [1295; 1562]	0 [-13; 40]

* в пересчете на 1 год

** изменения достоверны: $P < 0,05$

*** согласно схеме ETDRS

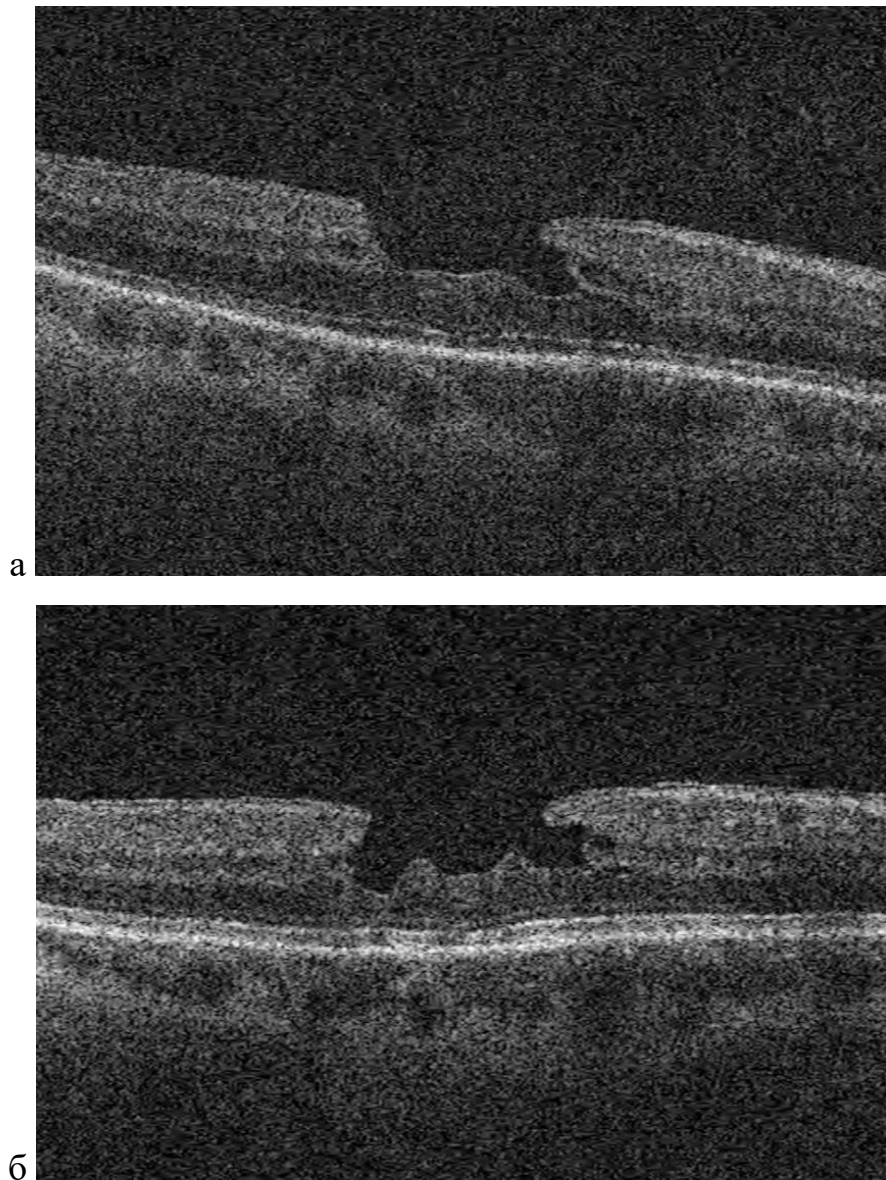
Было установлено, что у пациентов с тракционными и дегенеративными ЛМР изменения ОКТ-параметров разрывов несколько различались. Общим было то, что максимальный размер разрыва в слоях сетчатки значительно увеличивался при обоих типах ЛМР ($p < 0,001$) (рисунки 1 и 2).



а – в начале наблюдения

б – через 11 мес. от начала наблюдения

Рисунок 1 – ОКТ макулярной зоны пациентки С., 76 лет. Увеличение максимального размера разрыва с 753 мкм до 2301 мкм (изменение на 1548 мкм, в пересчете на год на 1689 мкм)



а – в начале наблюдения

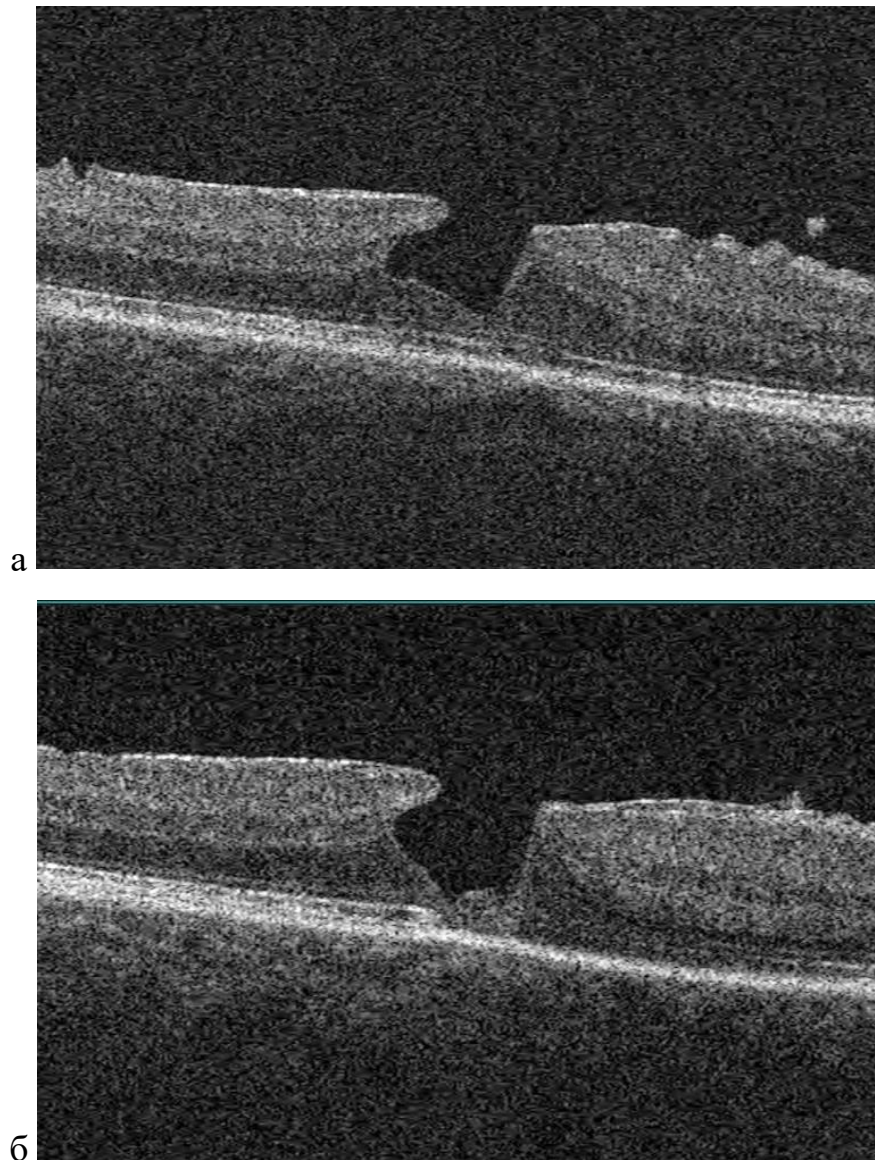
б – через 14 мес. от начала наблюдения

Рисунок 2 – ОКТ макулярной зоны пациентки 3., 67 лет. Увеличение
максимального размера разрыва с 941 мкм до 1106 мкм
(изменение на 165 мкм, скорость изменения - 141 мкм/год.)

Минимальный размер разрыва на уровне ВПМ 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. В то же время из 4 пациентов с тракционными ЛМР, у которых были в начале наблюдения выявлены дефекты ЭЗ, у двух произошло их увеличение за период наблюдения, а у двух других уменьшение по протяженности и количеству сканов, на которых они выявлялись. У всех пациентов с дегенеративными ЛМР появление либо увеличение дефектов ЭЗ, за исключением одного случая, сочеталось с уменьшением минимальной толщины сетчатки в области ЛМР (рисунок 3).



а – в начале наблюдения

б – через 18 мес. от начала наблюдения

Рисунок 3 – ОКТ макулярной зоны пациентки И., 68 лет. Уменьшение минимальной толщины сетчатки с 125 мкм до 95 мкм (изменение на 30 мкм, скорость изменения 20 мкм/год)

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, а именно 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. (рисунок 4).

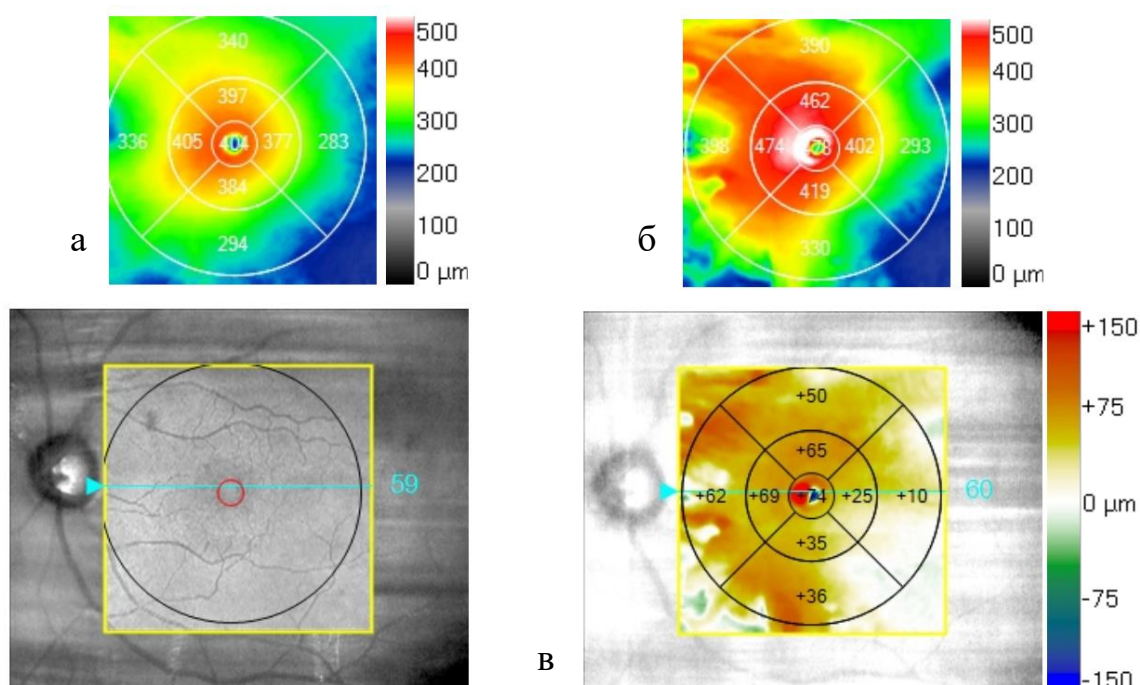


Рисунок 4 – ОКТ макулярной зоны пациентки Г., 75 лет.

Карты средней толщины сетчатки согласно схеме ETDRS

в начале наблюдения (а) и через 17 месяцев от начала наблюдения (б);

карта разности толщины в двух наблюдениях (в).

Имеет место значительное утолщение сетчатки макулярной области

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.

Таким образом, 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 рассматривалось 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.

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

На данном этапе исследований работа проводилась в следующих направлениях: на основании данных ОКТ определяли количественные показатели критериев прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР и оценивали результаты динамического наблюдения пациентов с ЛМР.

3.2.1 Разработка количественных показателей критериев прогрессирования ЛМР

Разработка количественных показателей критериев прогрессирования ЛМР проводилась на основании данных динамики ОКТ-параметров ЛМР, приведенных в главе 3.1. 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 [20].

Соответствующие значения были рассчитаны для критериев прогрессирования каждого типа ЛМР.

Суммарные данные о количественных критериях прогрессирования при разных типах ЛМР приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Количественные показатели критериев прогрессирования дегенеративных ЛМР (в пересчете на 1 год)

Критерии прогрессирования	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Количественные показатели прогрессирования	
		умеренного (95–99-й перцентили)*	выраженного (>99 перцентилея)*
Дегенеративные ЛМР			
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 6 – Количественные показатели критериев прогрессирования тракционных ЛМР (в пересчете на 1 год)

Критерии прогрессирования	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Количественные показатели прогрессирования	
		умеренного (95–99-й перцентили)	выраженного (>99 перцентиле)
Тракционные ЛМР			
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 ($p < 0,01$)

Были 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.

3.2.2 Результаты динамического наблюдения пациентов с ЛМР

В основном прогрессирование выявляли по одному критерию, однако, у двух пациенток с дегенеративными ЛМР было выявлено умеренное прогрессирование ЛМР одновременно по нескольким признакам. Так, у одной из них было обнаружено уменьшение минимальной остаточной толщины сетчатки и ее конечная величина, соответствующие критериям умеренного прогрессирования.

У второй пациентки, у которой умеренное прогрессирование отмечалось по трем признакам, было выявлено увеличение максимального размера дефекта в слоях сетчатки, увеличение дефектов ЭЗ и конечная величина минимальной остаточной толщины сетчатки, соответствующие критериям умеренного прогрессирования. Тем не менее, несмотря на имеющиеся у пациентки изменения структуры сетчатки макулярной области, и в том числе наружных ее слоев, МКОЗ на протяжении всего периода наблюдения оставалась на уровне 1,0. Пациентке было рекомендовано продолжать динамическое наблюдение (рисунок 5).

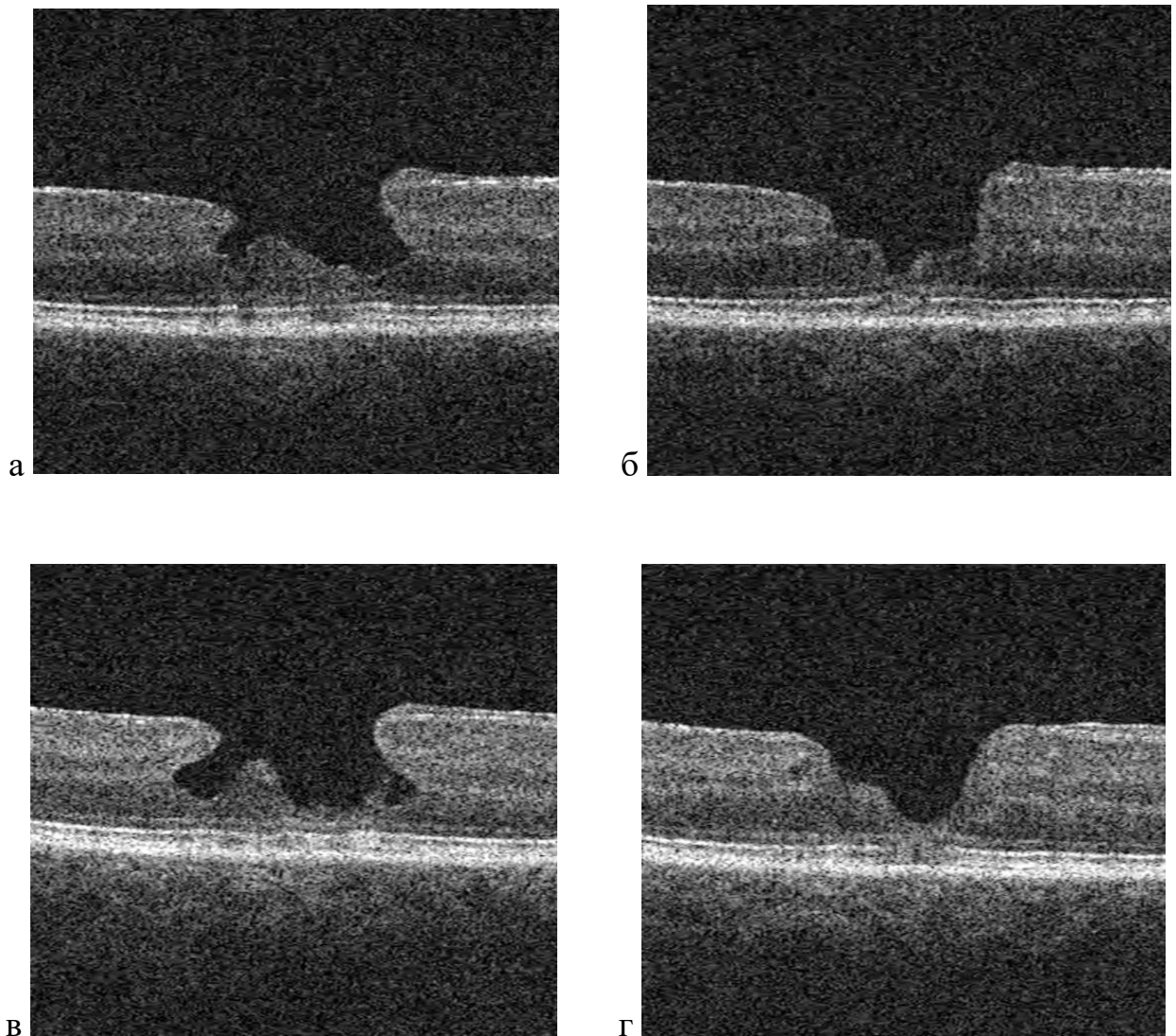


Рисунок 5 – ОКТ макулярной зоны пациентки М., 62 лет, в начале наблюдения (а, б) и через 17 месяцев от начала наблюдения (в, г) срезы: а, в – через центр фовеолы, б, г – через место появления дефектов ЭЗ.

Увеличение максимального размера разрыва с 1187 мкм до 1472 мкм (изменение на 285 мкм, скорость изменения 201 мкм/год)

Суммарные данные о количественных критериях прогрессирования при разных типах ЛМР и числе глаз, отвечающих соответствующим критериям, приведены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Количество пациентов с дегенеративными ЛМР с признаками прогрессирования по данным ОКТ в группе динамического наблюдения и соответствующие выявленные значения критериев прогрессирования

Наблюдаемые изменения или их результаты	Соответствие критериям прогрессирования	
	умеренного (95–99-й перцентили)*	выраженного (>99 перцентилея)*
Дегенеративные ЛМР		
Увеличение максимального размера дефекта в слоях сетчатки ($\mu\text{м}$) / <i>n</i>	<i>1</i> (200 $\mu\text{м}/\text{год}$)	<i>1</i> (256 $\mu\text{м}/\text{год}$)
Уменьшение минимальной остаточной толщины сетчатки ($\mu\text{м}$) / <i>n</i>	<i>1</i> (35 $\mu\text{м}/\text{год}$)	<i>1</i> (146 $\mu\text{м}/\text{год}$)
Ее конечная величина ($\mu\text{м}$) / <i>n</i>	<i>2</i> (84 $\mu\text{м}$ и 84 $\mu\text{м}$)	<i>1</i> (62 $\mu\text{м}$)
Увеличение дефектов эллипсоидной зоны**, <i>n</i> : – по протяженности ($\mu\text{м}$) – по числу сканов	<i>1</i> (180 $\mu\text{м}/\text{год}$ и 3,5 скана/год)	<i>1</i> (185 $\mu\text{м}/\text{год}$ 3,9 скана/год)
Всего глаз (<i>n</i>) <i>/из них по нескольким признакам</i>	<i>2/2</i>	<i>4/0</i>

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

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

Таблица 8 – Количество пациентов с тракционными ЛМР с признаками прогрессирования по данным ОКТ в группе динамического наблюдения и соответствующие выявленные значения критериев прогрессирования

Наблюдаемые изменения или их результаты	Соответствие критериям прогрессирования	
	умеренного (95–99-й перцентили)	выраженного (>99 перцентиля)
Тракционные ЛМР		
Увеличение максимального размера расщепления в слоях сетчатки (μм) / <i>n</i>	<i>1</i> (1077 μм/год)	<i>1</i> (1692 μм/год)
Увеличение средней толщины сетчатки в центральной зоне (μм) / <i>n</i>	<i>1</i> (120 μм/год)	<i>1</i> (251 μм/год)
Всего глаз (<i>n</i>) <i>/из них по обоим признакам</i>	<i>2/0</i>	<i>2/0</i>

Как следует из таблиц 7 и 8, выраженное, согласно предложенным критериям, прогрессирование имело место у 6 (9,2%) из 65 пациентов, в том числе у 2 (5,3%) из 38 с тракционными и 4 (14,8%) из 27 с дегенеративными ЛМР. Всех таких пациентов следовало рассматривать в качестве кандидатов на хирургическое лечение, с учетом, естественно, зрительных функций, жалоб и настроения пациентов, состояния парных глаз и пр. Умеренное прогрессирование было выявлено у 2 (5,3%) пациентов с тракционными и 2 (7,4%) с дегенеративными ЛМР.

Фактически дали согласие и были успешно прооперированы 6 больных с ЛМР. Из них у двух отмечалась динамика соответственно критериям прогрессирования тракционных ЛМР, определенным в данном исследовании,

у одного пациента – выраженная, у другого – умеренная. У четырех оперированных больных (трех с тракционными и одного с дегенеративным ЛМР) признаков прогрессирования отмечено не было, а основную роль в определении показаний к операции сыграли жалобы на метаморфозии (рисунки 6 и 7). В связи с отказом от хирургического лечения другие пациенты с выраженным прогрессированием ЛМР продолжают диспансерное наблюдение, которое также было рекомендовано всем пациентам с умеренной выраженностью прогрессирования.

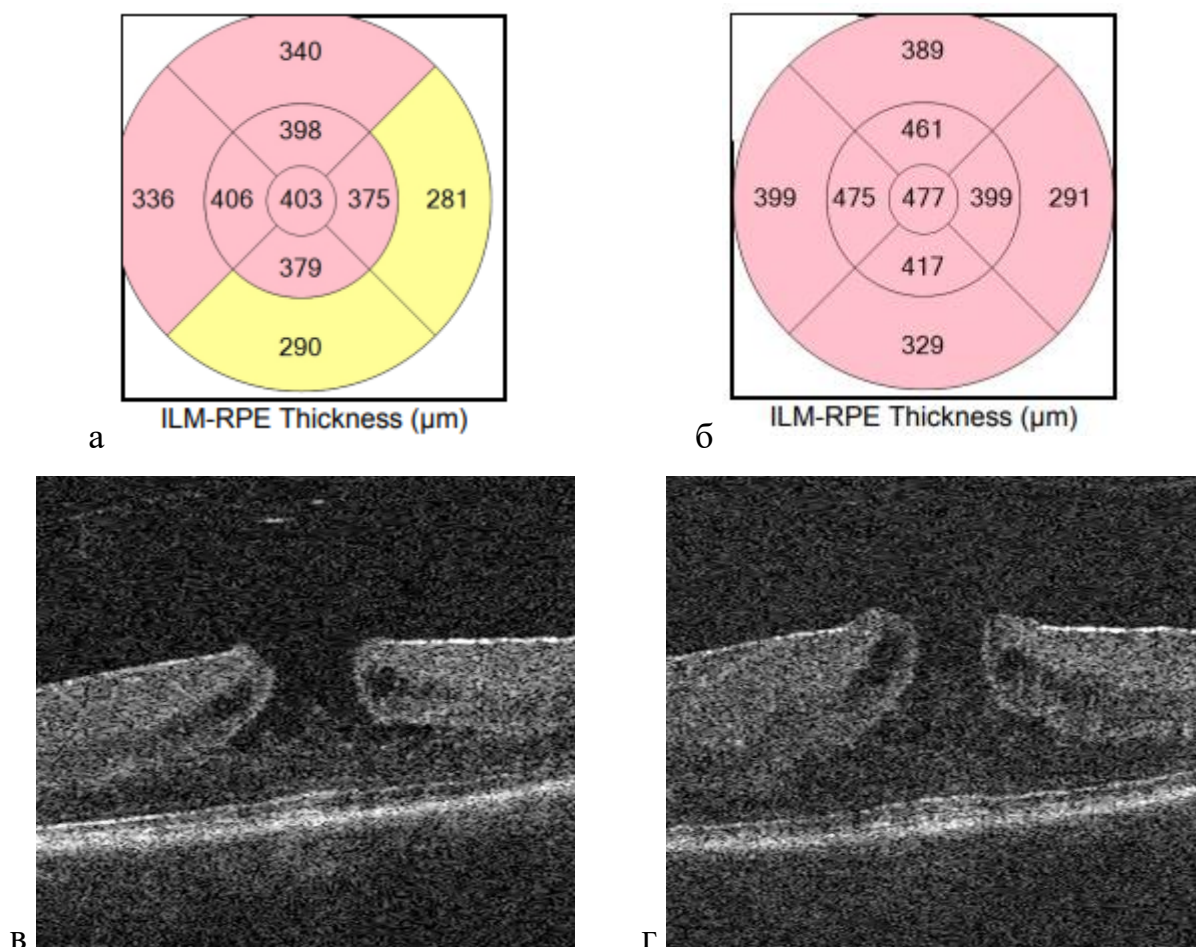


Рисунок 6 – ОКТ макулярной зоны пациентки Г., 75 лет, в начале наблюдения (а, в) и через 17 месяцев от начала наблюдения (б, г)
а, б – карты средней толщины сетчатки согласно схеме ETDRS.

Признаков прогрессирования нет

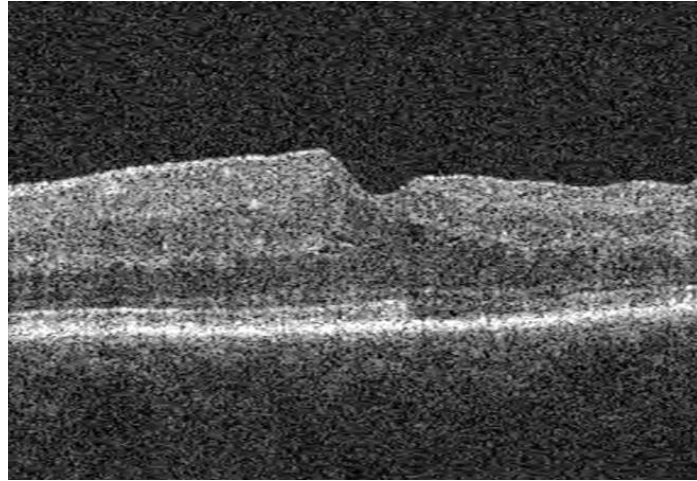


Рисунок 7 – ОКТ макулярной зоны пациентки Г., 75 лет, через 1 месяц после проведения хирургического лечения

Таким образом, 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.

Согласно предложенным критериям, выраженное прогрессирование было выявлено у 6 (9,2%) из 65 пациентов, в том числе у 2 (5,3%) из 38 с тракционными и 4 (14,8%) из 27 с дегенеративными ЛМР. Умеренное прогрессирование было выявлено у 2 (5,3%) пациентов с тракционными и 2 (7,4%) с дегенеративными ЛМР. Хирургическое лечение было проведено 6 пациентам, из которых у двоих были выявлены признаки прогрессирования, у одного пациента – умеренного, у одного пациента – выраженного. У троих

пациентов с тракционными и одного с дегенеративным ЛМР признаков прогрессирования отмечено не было, а хирургическое лечение было проведено ввиду субъективной выраженности жалоб на метаморфозии. В 84,6% отмечалось стабильное течение ЛМР.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что в настоящей главе определены критерии прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР по наиболее выраженным изменениям ОКТ-параметров разрывов, характерным для каждого типа. Разработаны статистически обоснованные количественные показатели прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР. В соответствии с рассчитанными критериями выраженное прогрессирование выявлено у 6 из 65 (9,2%) пациентов, умеренное у 4 (6,2%).

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛМР С ПРИМЕНЕНИЕМ И БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ БОТП

Целью данной главы явилась оценка эффективности хирургического лечения ЛМР с применением БоТП и определение показаний для его проведения.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. На основании сравнительного исследования по данным спектральной ОКТ в динамике оценить изменения сетчатки макулярной области после хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП.
2. На основании данных ОКТ и максимально скорректированной остроты зрения провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП.
3. Разработать показания к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП.

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

Межгрупповое сравнение анатомических результатов проводили у всех больных (71 пациент, 71 глаз).

Было выявлено, что динамика изменений сетчатки макулярной области после хирургического лечения ЛМР имела различный характер в зависимости от использования БоТП. После хирургического лечения с применением аутологичной БоТП по данным ОКТ у 22 (69%) из 32 пациентов, из них 13 пациентов с тракционными ЛМР и 9 с дегенеративными, в срок 1 месяц после операции в области блокирования ЛМР визуализировалась зона повышенной оптической плотности. При дальнейшем наблюдении происходило постепенное уменьшение размеров и оптической плотности определяемой

зоны и в половине случаев к сроку 1 год после операции она не определялась (рисунки 8 и 9).

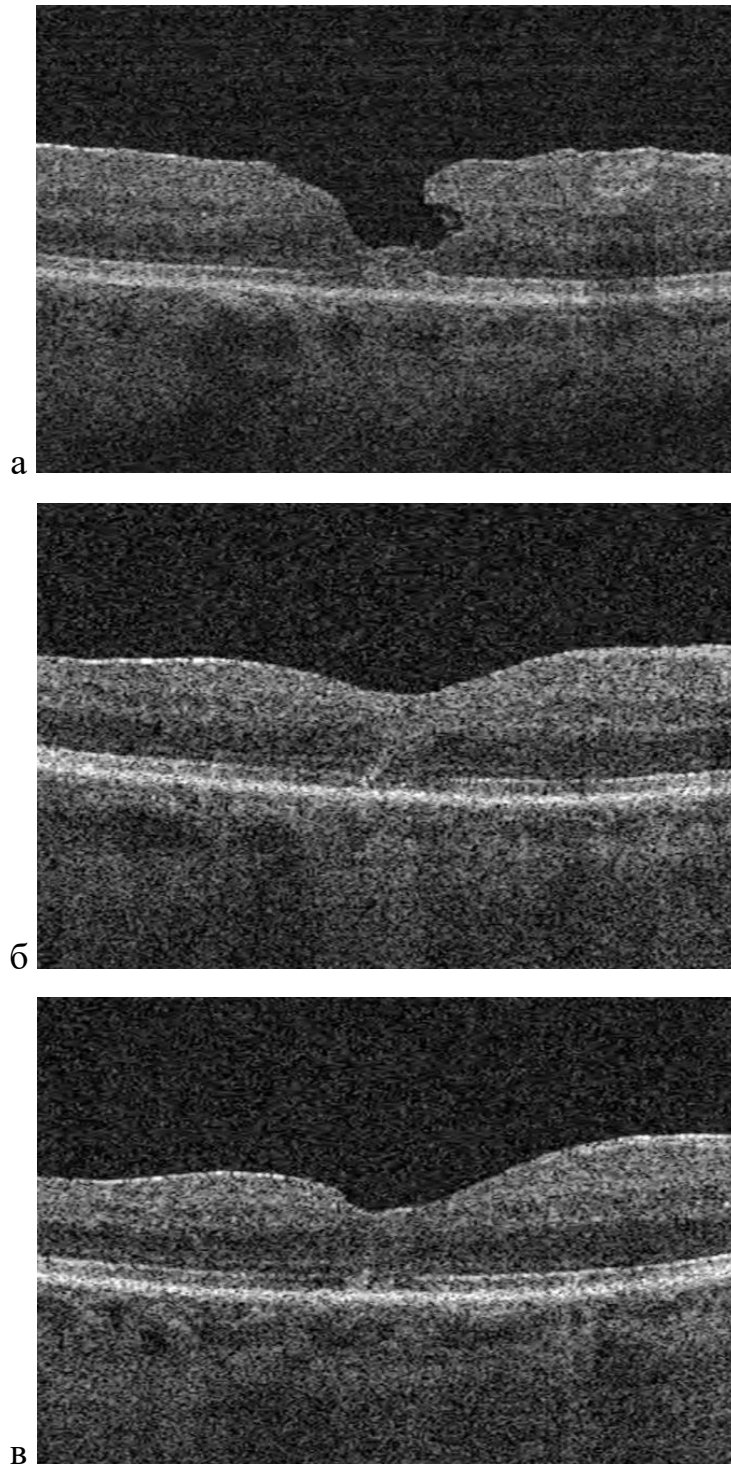


Рисунок 8 – ОКТ макулярной зоны пациентки Г., 75 лет, до операции (а), через 1 (б) и 3 (в) месяца после проведения хирургического лечения с применением БоТП. Имеет место гиперрефлективная зона в 1 мес. после операции.

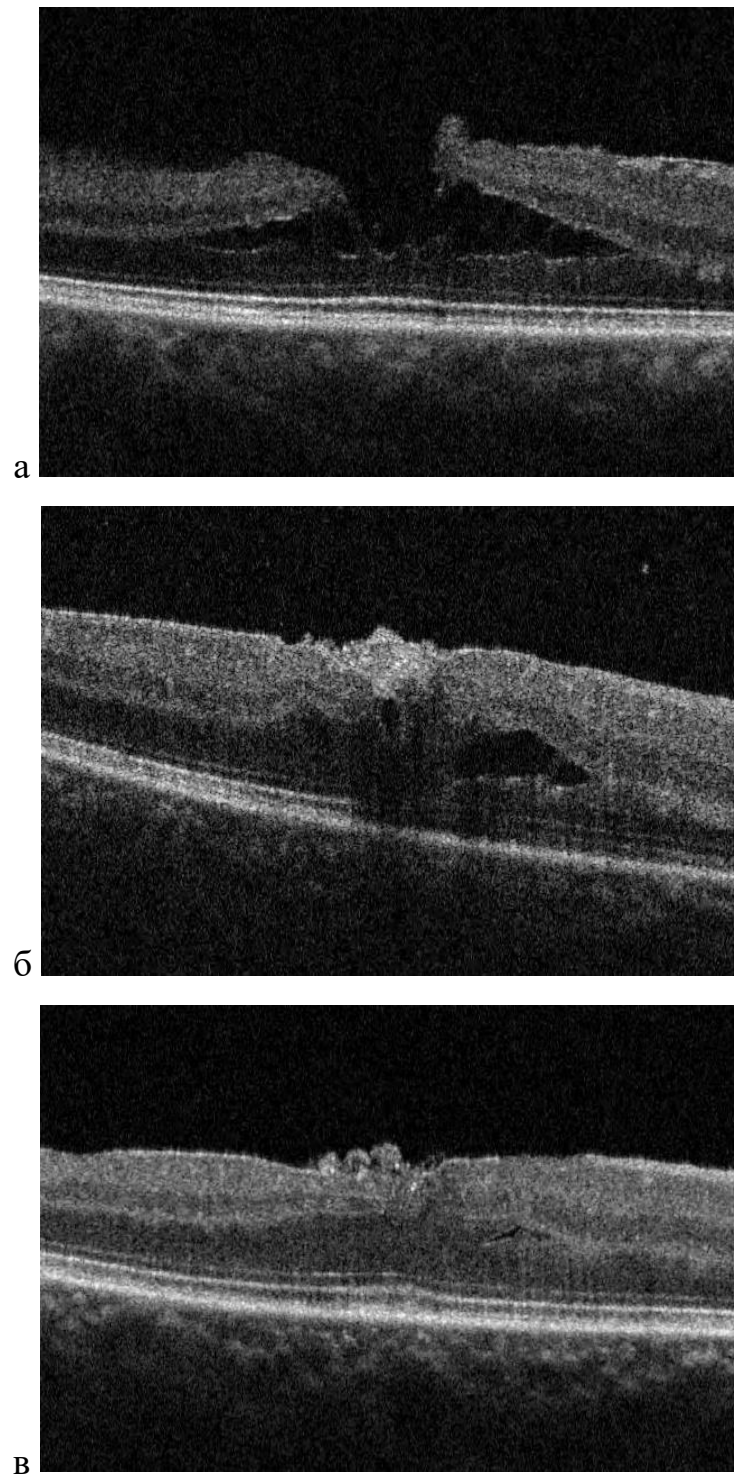


Рисунок 9 – ОКТ макулярной зоны пациентки Л., 60 лет,
до операции (а), через 1 (б) и 9 (в) месяцев
после проведения хирургического лечения с применением БоТП.
Гиперрефлективная зона к 9 мес. после операции почти не видна.

Аналогичная гиперрефлективная зона у пациентов, оперированных без применения БоТП, присутствовала только у 5 (13%) из 39 пациентов, при этом у всех из них с дегенеративным типом ЛМР (рисунок 10).

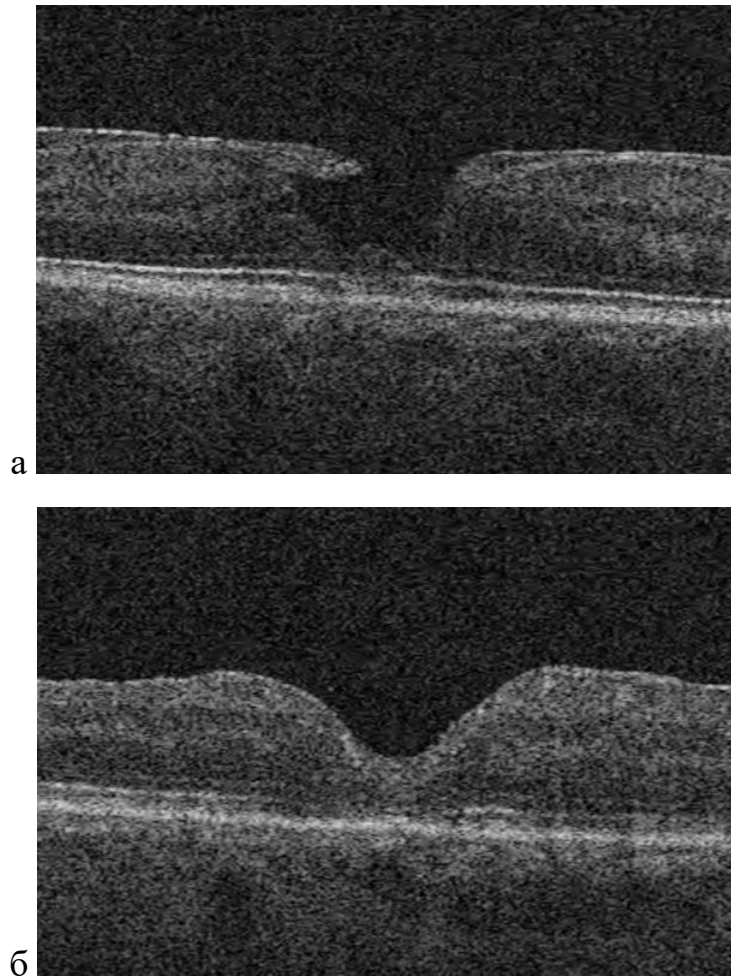


Рисунок 10 – ОКТ макулярной зоны пациентки Ф., 64 лет, до операции (а) и через 2 месяца (б) после проведения хирургического лечения по стандартной технологии.

После операции визуализируется гиперрефлективная зона в области блокирования ЛМР

Общим в обеих группах было то, что после блокирования ЛМР происходило постепенное уменьшение минимальной толщины сетчатки в области фовеолы и средней толщины сетчатки в фовеальной зоне согласно схеме ETDRS. В первые 3-6 месяцев после операции разница значений была

более выражена, постепенно уменьшаясь к году. Это, очевидно, было связано с уменьшением отека ткани сетчатки в макулярной области, который был вызван тракциями – производимыми ЭРМ перед операцией, а также интраоперационно возникающими тракциями при удалении мембран с поверхности сетчатки (рисунки 11, 12 и 13).

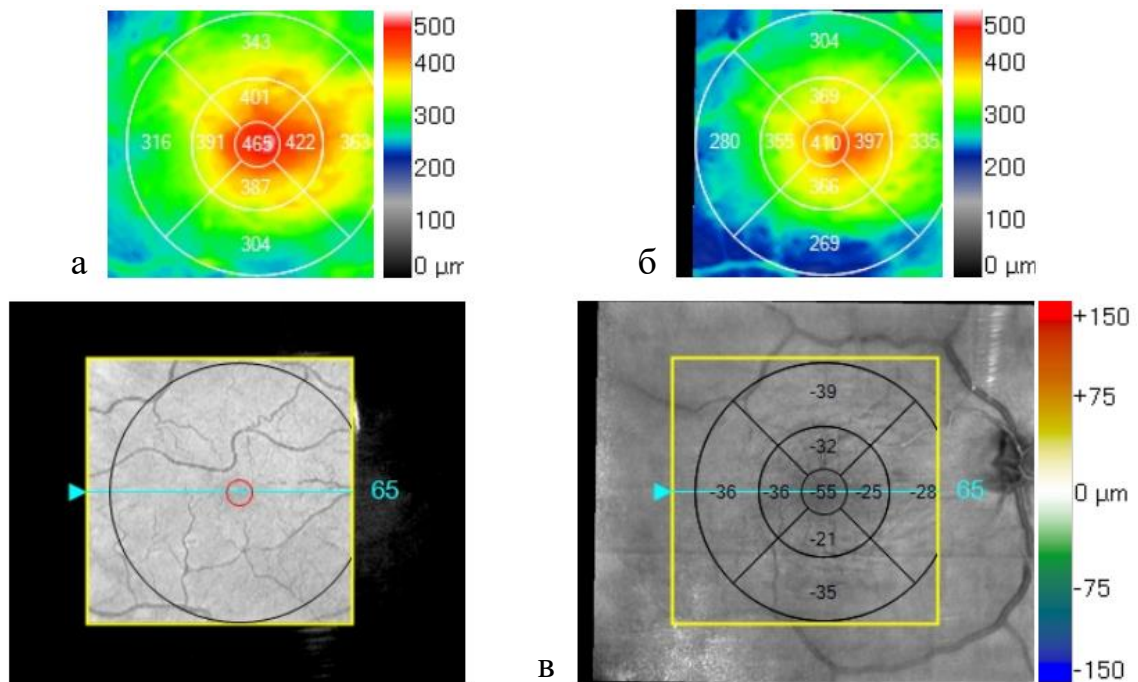


Рисунок 11 – ОКТ макулярной зоны пациентки П., 63 лет.

Карты средней толщины сетчатки согласно схеме ETDRS

через 1 (а) и 3 (б) месяца после проведения хирургического лечения по стандартной технологии; карта разности толщины в двух наблюдениях (в)

Заметное уменьшение толщины сетчатки в макулярной области.

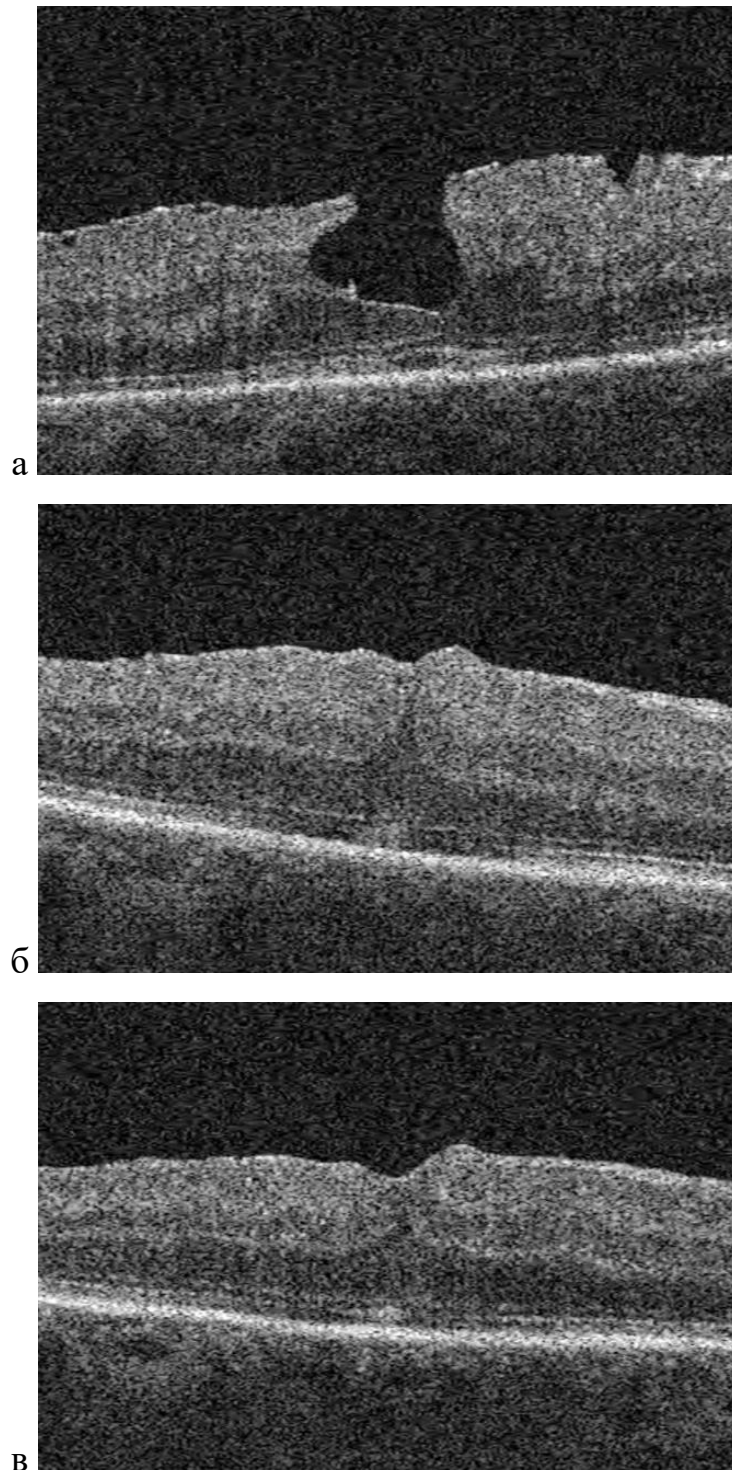


Рисунок 12 – ОКТ макулярной зоны той же пациентки П., 63 лет,
до операции (а) и через 1 (б) и 3 (в) месяца после проведения
хирургического лечения по стандартной технологии.
Минимальная толщина сетчатки 453 мкм и 431 мкм в 1 и 3 месяца
после операции, соответственно

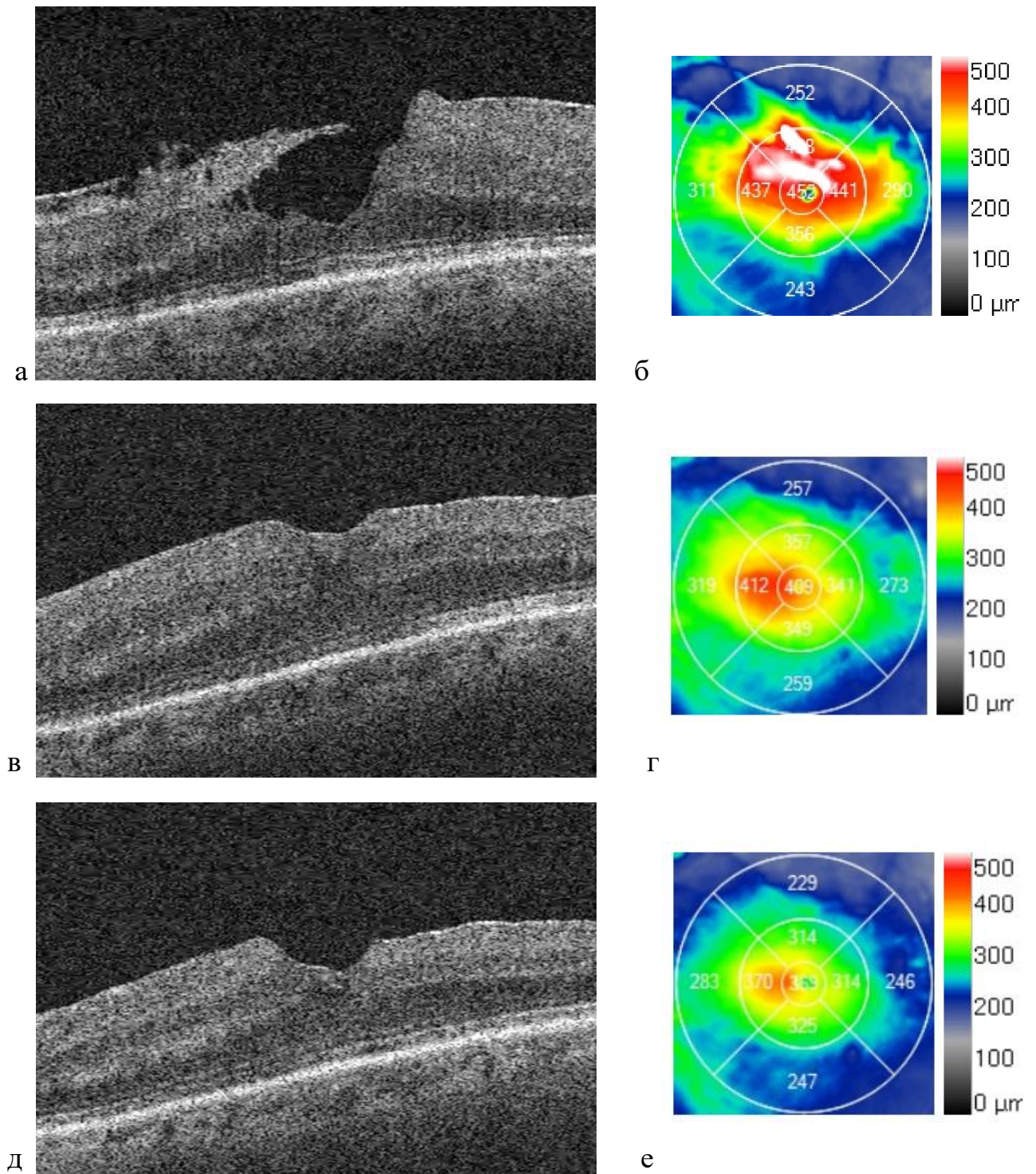


Рисунок 13 – ОКТ макулярной зоны и карты средней толщины сетчатки согласно схеме ETDRS пациентки С., 79 лет., до операции (а, б), через 1 (в, г) и 12 (д, е) месяцев после проведения хирургического лечения с применением БоТП. Отмечается постепенное уменьшение толщины сетчатки в послеоперационном периоде

Таким образом, выявлены общие закономерности и различия в изменениях структуры сетчатки макулярной области после хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП. Общим было то, что 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 – у 9 (82%) из 11 пациентов в группе БоТП, и у 5 (56%) из 9 пациентов в контрольной группе. При этом аналогичная гиперрефлективная зона была обнаружена и у пациентов с тракционными ЛМР, однако, только в группе БоТП – у 13 (62%) из 21 пациента с тракционным ЛМР, в то время как в контрольной группе таких случаев выявлено не было, что указывает на активное участие БоТП в процессах заживления ЛМР обоих типов.

4.2 Клинико-функциональные результаты хирургического лечения ЛМР

Сравнение функциональных результатов между группами проводили у 70 пациентов (70 глаз). Одна пациентка из контрольной группы (1 глаз) была исключена из данного анализа, поскольку у нее не была проведена факэмульсификация при наличии естественного хрусталика, даже небольшое помутнение которого могло повлиять на функциональные результаты.

Группы хирургического лечения ЛМР статистически не различались по половозрастным характеристикам, длине глаза, исходным ОКТ-параметрам ЛМР, соотношению тракционных и дегенеративных ЛМР. Клинико-демографические данные пациентов, которым проводили хирургическое лечение представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-демографические данные пациентов из групп хирургического лечения ЛМР, $M \pm \sigma$ (мин.-макс.)

Показатель \ Группа	БоТП	Контрольная
Количество пациентов (глаз)	32 (32)	38 (38)
Возраст, годы	$66,3 \pm 9,0$ (42 – 85)	$67,7 \pm 6,8$ (54 – 81)
Пол, ж / м	20 / 12	32 / 6
Длина ПЗО, Ме [Q ₁ ;Q ₃], мм.	23,6 [22,9;24,8]	23,8 [22,8;24,6]
Число пациентов (глаз) с длиной ПЗО > 26,0 мм.	3 (3)	2 (2)
Максимальная корригированная острота зрения, Ме [Q ₁ ;Q ₃], букв ETDRS	67,5 [62,2;77,3]	65,1 [55,9;71,5]
Минимальная остаточная толщина сетчатки, $\mu\text{м}$	$136,7 \pm 33,5$ (59 – 181)	$139,9 \pm 28,2$ (79 – 193)
Средняя толщина сетчатки в центральной (фовеальной) зоне, $\mu\text{м}$	$376,4 \pm 91,0$ (251 – 576)	$411,9 \pm 99,9$ (238 – 675)
Тип ЛМР (тракционный/ дегенеративный)	21 / 11	30 / 8

ПЗО – переднезадняя ось глаза

Статистически значимых различий между группами не выявлено.

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. Однако в контрольной группе у 6 пациентов отмечалось только частичное блокирование ЛМР. В двух случаях из 6 (один дегенеративный и один тракционный ЛМР) сохранились расщепление либо дефект сетчатки меньшего размера (рисунок 14).

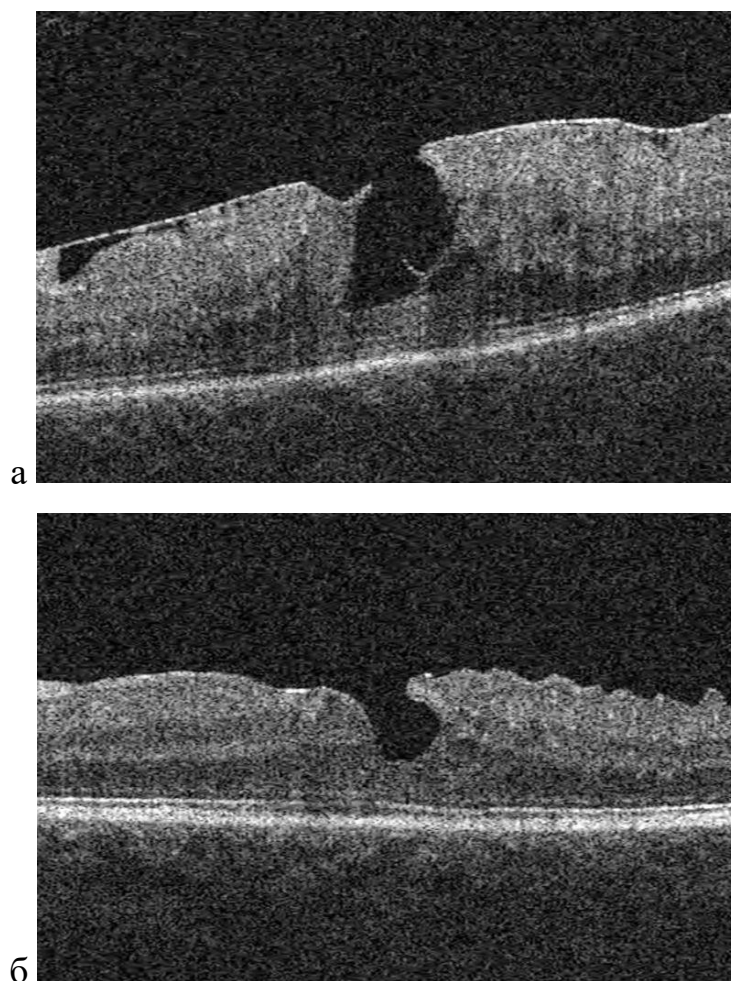


Рисунок 14 – ОКТ пациентки Г., 60 лет,
до операции (а) и через 3 месяца (б) после проведения хирургического
лечения по стандартной технологии. МКОЗ до операции 0,25, через 3 мес.
после операции 0,35 (55 и 62 букв ETDRS соответственно)

В 4 из 6 случаев частичное блокирование ЛМР сочеталось с сохранением либо увеличением локального истончения сетчатки в центре фовеолы (рисунок 15).

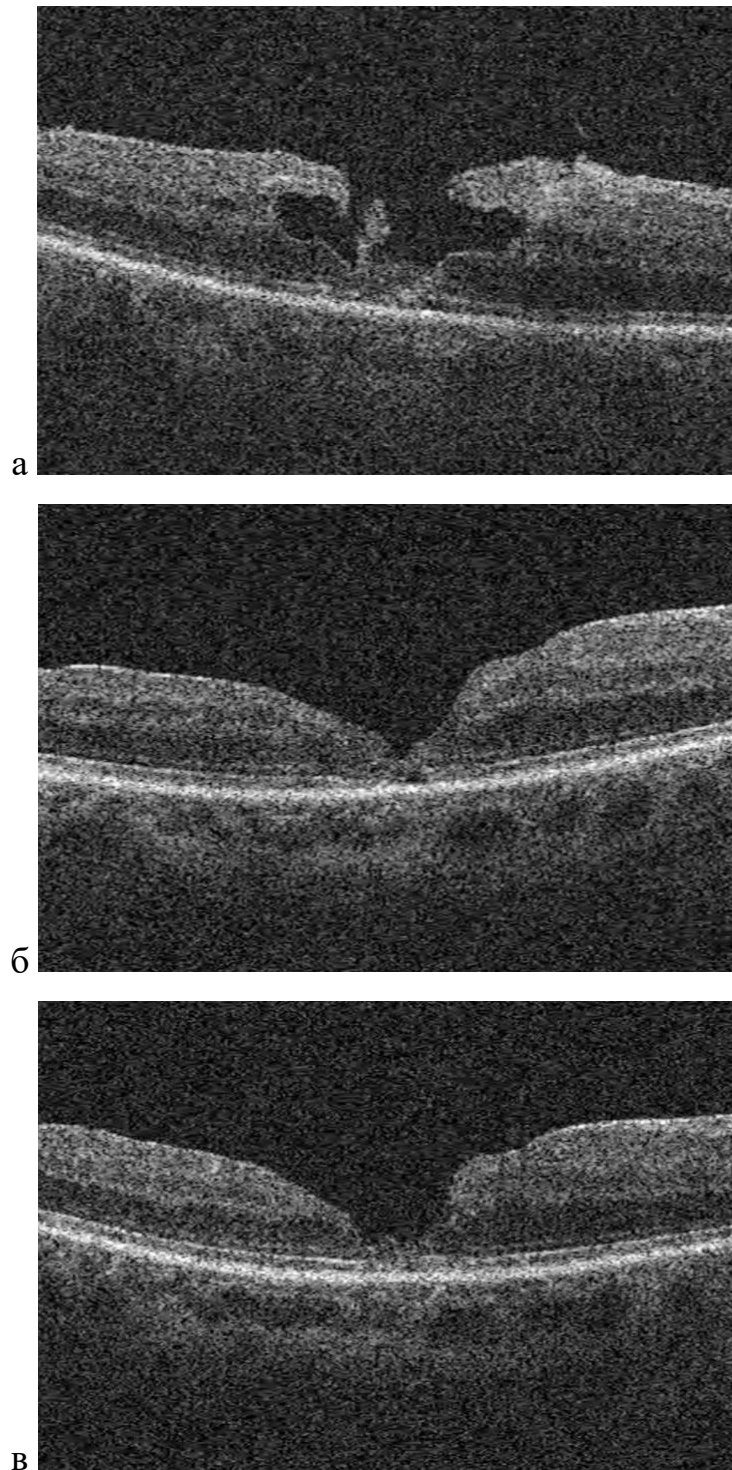


Рисунок 15 – ОКТ пациентки П., 74 лет,
до операции (а) и через 1 (б) и 12 (в) месяцев после проведения
хирургического лечения по стандартной технологии.
МКОЗ 0,2, 0,35 и 0,55 до операции и через 1 и 12 мес. после операции
соответственно (50, 62 и 72 букв ETDRS соответственно)

В одном из этих случаев остаточная толщина сетчатки составляла всего 28 мкм, что приближалось к картине сквозного МР (рисунок 16).

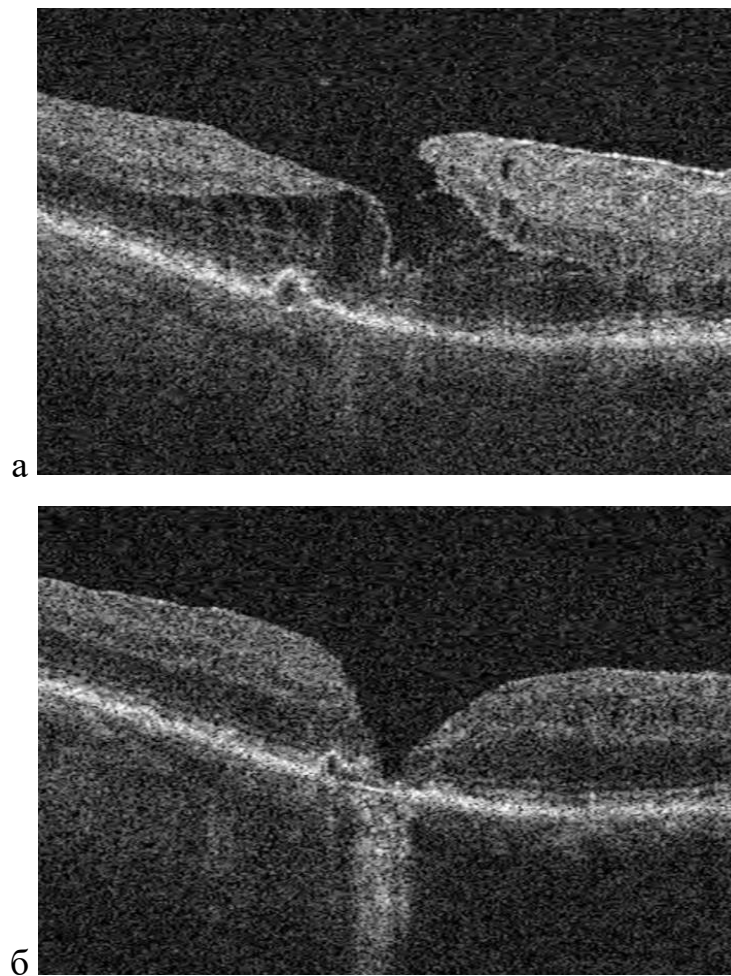


Рисунок 16 – ОКТ пациентки Н., 79 лет, до операции (а) и через 3 месяца (б) после проведения хирургического лечения по стандартной технологии. МКОЗ до операции 0,3, через 3 мес. после операции 0,25 (59 и 55 букв ETDRS соответственно)

Неудовлетворительные исходы операции, примеры которых представлены на рисунках 15 – 17, встречались только в контрольной группе, что являлось ее достоверным отличием от группы БоТП.

Анатомические результаты хирургического лечения ЛМР представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Анатомические результаты хирургического лечения ЛМР, количество ЛМР (кол-во тракционных/ дегенеративных ЛМР)

Исход операции \ Группа	БоТП (n=32)	Контрольная (n=39)	p
ЛМР блокирован	32 (21 / 11)	33 (27 / 6)	
ЛМР частично блокирован, сетчатка в области фовеолы не истончена	0	2 (1 / 1)	
ЛМР частично блокирован, локальное истончение сетчатки в области фовеолы	0	4 (2 / 2)	
<i>Благоприятные исходы операции</i>	32	33	0,029*
<i>Неудовлетворительные исходы операции</i>	0	6	

*точный критерий Фишера

При анализе функциональных результатов в обеих группах было отмечено статистически значимое повышение зрения в разные сроки наблюдения после операции и к завершению наблюдения по сравнению с остротой зрения до операции ($P < 0,001$). Статистически значимой разницы в величине прироста остроты зрения между группами выявлено не было.

В подгруппах по типам разрыва также не было выявлено статистически значимой разницы между группами - в остроте зрения до, в величине МКОЗ и динамике МКОЗ в различные сроки наблюдения.

Динамика МКОЗ пациентов обеих групп хирургического лечения представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика МКОЗ пациентов групп БоТП и контроля после хирургического лечения, Ме [Q₁;Q₃], букв ETDRS

Показатель \ Срок	до операции	1 мес. после операции	6 мес. после операции	Финальный осмотр*
МКОЗ в группе БоТП	67,5 [62,2;77,3] n = 32	73,9 [67,7;77,3] n = 32	82,1 [77,6;85,0] n = 18	80,2 [75,2;84,2] n = 32
МКОЗ в группе контроля	65,1 [54,9;72,0] n = 37	69,9 [65,1;78,8] n = 36	78,7 [75,6;83,6] n = 14	75,6 [65,1;80,2] n = 37
Динамика МКОЗ в группе БоТП		2,6 [0,0;8,8]	11,5 [0,0;17,2]	8,8 [0;14,0]
Динамика МКОЗ в группе контроля		6,2 [0,0;10,4]	11,0 [3,1;13,8]	8,8 [1,7;13,9]

* Распределение пациентов по срокам финального осмотра в группе БоТП: 1 мес. (n=7), 3 (n=5), 6 (n=9) и 12 мес. (n=11); в контрольной группе: 1 мес. (n=13), 3 (n=10), 6 (n=5) и 12 мес. (n=10).

Статистически значимых различий между группами не выявлено.

У пациентов с МКОЗ до операции 0,7 и выше (больше 77 букв ETDRS) в срок 1 мес. после операции отмечалось снижение МКОЗ с дальнейшим постепенным его повышением при динамическом наблюдении. Следует отметить, что в группе БоТП доля таких пациентов была в 4 раза выше, чем в группе контроля (31% и 8 % соответственно), чем объясняется меньший прирост остроты зрения в группе БоТП в срок 1 мес. после операции.

Таким образом, у всех пациентов группы БоТП и у большинства пациентов контрольной группы ЛМР был блокирован с восстановлением толщины сетчатки в области разрыва. Только в контрольной группе у 6 пациентов отмечалось лишь частичное блокирование ЛМР (различие групп достоверно, $p=0,029$). 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. Статистически значимой разницы в величине прироста остроты зрения между группами выявлено не было. 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.

4.3 Определение показаний к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП

Показания к хирургическому лечению ЛМР могут быть нескольких типов:

- 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.

Среди субъективных жалоб наибольшее значение имеют снижение МКОЗ и метаморфопсии. При небольшой выраженности эти жалобы могут практически не беспокоить пациентов, однако, при более выраженном снижении МКОЗ либо усилении метаморфопсий они оказывают значительное

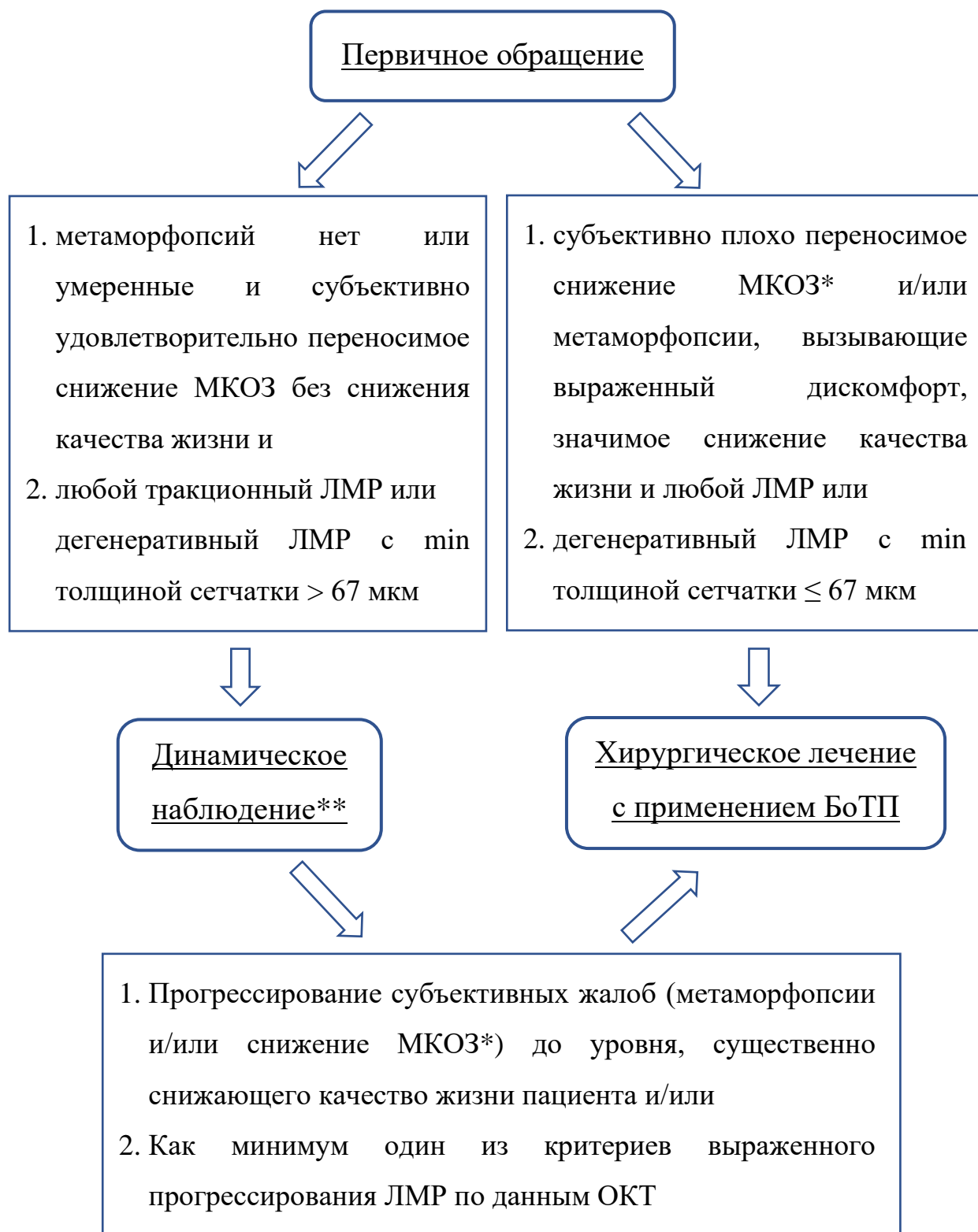
влияние на качество жизни пациента. Показаниями к хирургическому лечению ЛМР, основанными на субъективных жалобах, следует считать следующие: выявляемое при первичном обращении либо в ходе динамического наблюдения субъективно плохо переносимое снижение МКОЗ и/или метаморфозии, вызывающие выраженный дискомфорт 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.

В главе 3 разработаны критерии умеренного и выраженного прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР на основании анализа динамики данных ОКТ. С использованием принципа, применяемого в работе ОКТ-приборов, для каждого типа определены выраженные (условно – патологические) изменения, которые соответствуют значениям меньше 1-го перцентиля и больше 99-го перцентиля, и умеренные, которые соответствуют значениям между 1-м и 5-м или 95-м и 99-м перцентилями [40]. Для критериев выраженного прогрессирования дегенеративных ЛМР рассчитаны следующие значения: 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. В этих случаях показанием к проведению хирургического лечения следует считать выявление изменения как минимум одного параметра ЛМР по данным ОКТ, соответствующего критериям выраженного прогрессирования ЛМР после периода наблюдения не менее 6 мес.

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, общая схема показаний выглядит следующим образом: хирургическое лечение с применением БоТП рекомендуется 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). Порядок определения показаний схематически представлен на рисунке 17.



* необходимо исключить возможные альтернативные причины снижения зрения, такие, как катаракта, глаукома и т.п.

** включает выполнение ОКТ не реже 1 раза в год

Рисунок 17 – Схема определения тактики ведения пациента с ЛМР

В данной главе проведен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП. Показаны различия в восстановлении структуры макулярной зоны после операции, состоящие в том, что зона повышенной оптической плотности в области блокирования разрыва у пациентов с тракционными ЛМР выявлялась только в группе БоТП. Также после использования БоТП у всех пациентов (100%) отмечено блокирование ЛМР с восстановлением толщины сетчатки в области разрыва, что достоверно реже – лишь в 84,6% случаев – имело место после применения стандартной техники операции ($P=0,029$). В остальных случаях наблюдалось частичное блокирование ЛМР с локальным истончением сетчатки в области фовеолы (10,3%) либо без него (5,1%). 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. На основе проведенных исследований и накопленного клинического опыта разработаны показания к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ламеллярный (несквозной) макулярный разрыв (ЛМР) – заболевание макулярной области сетчатки, которое характеризуется нарушением целостности внутренних слоев сетчатки в области фовеа, образованием дефекта либо расщепления сетчатки, не достигающего до пигментного эпителия сетчатки.

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) либо вследствие витреомакулярной адгезии [1, 57].

Патогенез дегенеративных ЛМР более сложен. На первом этапе, как и при тракционных ЛМР, вследствие тракционного воздействия образуется расщепление сетчатки между наружным плексиформным и наружным ядерным слоями. В случае дегенеративных ЛМР 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 [26, 27].

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, в связи с чем до настоящего времени не определены четкие показания к хирургическому лечению ЛМР.

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. Так, частота неблокирования ламеллярного дефекта составляет от 5 до 40% [46, 52], перехода в сквозной макулярный разрыв после операции до 16% случаев [87, 94].

Предложены модификации стандартной техники операции [48, 51, 96, 100, 102], однако, результаты их применения были изучены только в небольших группах, либо без проведения сравнения их эффективности со стандартной техникой операции. Многие из них сложны в выполнении в связи с необходимостью проведения большого числа манипуляций с тонкими

структурами витреоретинального интерфейса, такими как внутренняя пограничная мембрана и эпиретинальная пролиферация, что в свою очередь создает риски ятрогенной травматизации сетчатки [17, 81], а также фрагментации и отрыва создаваемых лоскутов [79].

В последние годы возобновился интерес к применению в макулярной хирургии аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови (БоТП), получаемой при помощи различных систем центрифугирования. В 2017 г. Шкворченко Д.О. было предложено дополнять стандартную технику операции при ЛМР аппликацией БоТП на область разрыва, однако, использование данной технологии было изучено на небольшой группе пациентов без сравнения результатов ее применения со стандартной техникой операции. 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 клинимо-морфологические предоперационные показатели ЛМР способствуют ухудшению прогноза послеоперационных результатов [35, 83]. 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.

Целью данной работы явилось обоснование применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургическом лечении ламеллярных макулярных разрывов и разработка показаний для его проведения.

Для достижения указанной цели были определены следующие задачи исследования: изучить естественное течение тракционных и дегенеративных ЛМР и определить критерии их прогрессирования в зависимости от типа ЛМР, разработать количественные показатели прогрессирования тракционных и дегенеративных ЛМР, в динамике оценить изменения сетчатки макулярной

области после хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП, оценить в сравнительном аспекте клинико-функциональные результаты хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП, разработать показания к хирургическому лечению ЛМР с применением БоТП.

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

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 ≥ 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.

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 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 (10,5%) из 38 пациентов с тракционными ЛМР, к завершению наблюдения у 6 пациентов (15,8%), а также у 12 (44,4%) из 27 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. В то же время из 4 пациентов с тракционными ЛМР, у которых были в начале наблюдения выявлены дефекты ЭЗ, у двух произошло их увеличение за период наблюдения, а у двух других уменьшение по протяженности и количеству сканов, на которых они выявлялись. 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, а именно 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.

Полученные данные об изменении ОКТ-параметров тракционных и дегенеративных ЛМР соотносятся с результатами последних работ о естественном течении ЛМР. Однако, в предшествующих работах не было единого мнения о наиболее важных для оценки прогрессирования параметрах

ЛМР. Часть авторов в качестве критериев прогрессирования, как и в настоящем исследовании, оценивали диаметр ЛМР и остаточную минимальную толщину сетчатки [24, 37, 108]. Однако количественная характеристика этих параметров существенно различалась и была в большей мере субъективной [37, 44, 83].

Еще одним достоинством предложенных критериев является их дифференцированность в зависимости от типа ЛМР. До выделения дегенеративных и тракционных ЛМР при изучении их естественного течения пациентов либо не разделяли на группы, либо делили по типу сопутствующей ЭРМ [24, 37, 83, 108].

В настоящей работе в качестве критериев прогрессирования взяты наиболее выраженные изменения ОКТ-параметров ЛМР для каждого типа. 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 (сморщивание) тракционной ЭРМ, ведущее к большему расщеплению слоев и увеличению толщины сетчатки в центре макулярной области.

Следующим этапом исследований явилась разработка количественных показателей умеренного и выраженного прогрессирования 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 [20]. Соответствующие значения были определены для установленных критериев прогрессирования каждого типа ЛМР.

Расчеты показали в качестве критериев выраженного прогрессирования дегенеративных ЛМР 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. В качестве критериев выраженного прогрессирования тракционных ЛМР были определены 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.

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 [37, 44, 61].

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 [24, 83, 108]. 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.

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 – 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 (Shpak A.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.

Следующим этапом проводили анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения ЛМР с применением и без применения БоТП.

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.

Однако, в контрольной группе у 6 пациентов отмечалось только частичное блокирование ЛМР. В двух случаях из 6 (один дегенеративный и один тракционный ЛМР) сохранились расщепление либо дефект сетчатки меньшего размера. В 4 из 6 случаев 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 зрения в разные сроки наблюдения после операции и к завершению наблюдения по сравнению с остротой зрения до операции ($P < 0,001$). Статистически значимой разницы в величине прироста остроты зрения между группами выявлено не было.

Хирургическое лечение ЛМР с применением аутологичной БоТП является эффективным хирургическим вмешательством, позволяющим достоверно чаще получать благоприятные исходы лечения по сравнению со стандартной техникой операции. Ранее в литературе были представлены данные о положительных результатах применения БоТП в хирургическом лечении дегенеративных ЛМР, однако, не было проведено сравнение со стандартной техникой операции, а также ранее не было представлено данных о применении БоТП в хирургическом лечении тракционных ЛМР.

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 метаморфозии 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, 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.

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 СОКРАЩЕНИЙ

БоТП – богатая тромбоцитами плазма крови

ВПМ – внутренняя пограничная мембрана

ЛМР – ламеллярный макулярный разрыв

мкм – микрометр

МКОЗ – максимально корригированная острота зрения

МР – макулярный разрыв

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПЗО – переднезадняя ось глаза

ЭП – эпиретинальная пролиферация

ЭРМ – эпиретинальная мембрана

ЭЗ – эллипсоидная зона фоторецепторов

G – гейдж

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алпатов, С. А. Классификация идиопатических макулярных разрывов / С.А. Алпатов, А.Г. Щуко, А.О. Шестаков [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2000. – № 6. – С. 13-16
2. Алтынбаев, У. Р. Выбор техники хирургического лечения эпиретинальной мембраны, осложненной ламеллярным макулярным разрывом / У.Р. Алтынбаев // Точка зрения. Восток-Запад. – 2017. – №. 2. – С. 112-113.
3. Байбородов, Я. В. Ретроспективный анализ результатов микроинвазивной задней витрэктомии в хирургическом лечении несквозных макулярных разрывов / Я.В. Байбородов, К.С. Жоголев, Л.И. Балашевич [и др.] //Офтальмология. – 2018. – Vol.15. – №. 2S. – С. 239-245.
4. Бикбов, М. М. Синдром витреомакулярной тракции. Обзор / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Р. М. Зайнуллин // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 15-17.
5. Ведерникова, О. Ю. Наш первый опыт хирургического лечения ламеллярных макулярных разрывов с применением богатой тромбоцитами плазмы крови / О.Ю. Ведерникова, Д.О. Шкворченко, И.Х. Шарафетдинов [и др.] // Современ. технологии в офтальмологии. – 2017. – № 4. – С. 41-45.
6. Демченко, Н. С. Механизмы терапевтического эффекта богатой тромбоцитами плазмы в хирургии макулярного разрыва / Н. Демченко, А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 22-28. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-22-28>
7. Жоголев, К. С. Современные представления о тактике лечения пациентов с несквозными макулярными разрывами: наблюдать или оперировать? / К.С. Жоголев, Я.В. Байбородов // Офтальмологические

- ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 37–44.
<https://doi.org/10.17816/OV12137-44>
8. Захаров, В. Д. Эффективность богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии больших макулярных разрывов / В.Д. Захаров, Д.О. Шкворченко, Е.А. Крупина [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 9(101). – С. 118-121.
 9. Зиннатуллин, А. А. ОКТ-диагностика ламеллярных макулярных разрывов. Обзор литературы / А. А. Зиннатуллин, Т. Р. Гильманшин, Р. М. Зайнуллин // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 3. – С. 47-50. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-3-47-50>
 10. Марковчин, А. А. Физиологические особенности тромбоцитов / А.А. Марковчин / Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 6. – С. 1437-1437.
 11. Мининкова, А. И. Структура и функции тромбоцитов (обзор литературы). I часть / А.И. Мининкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №. 11. – С. 21-26. 2010; 11: 21–6.
 12. Миридонова, А. В. Переход клеток в мезенхимальный фенотип на примере прогрессирования идиопатического эпиретинального фиброза / А.В. Миридонова, С.А. Борзенко, И.М. Горшков [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – №. 4. – С. 200-203.
 13. Петрачков, Д. В. Сравнение ранних результатов лечения больших сквозных макулярных разрывов при использовании различных хирургических методик / Д.В. Петрачков, Л. Алхарки, А.Г. Матющенко [и др.] // . – 2021. – Т. 18, № S3. – С. 681-687. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-681-687>.
 14. Попов, Е. М. Сравнение показателей получаемой разными способами аутоплазмы, используемой для лечения пациентов с макулярным разрывом / Е.М. Попов, А.Н. Куликов, С.В. Чурашов [и др.] //

- Офтальмологические ведомости. – 2021. – Т. 14. – №. 4. – С. 27-34.
<https://doi.org/10.17816/OV89413>
15. Стебнев, В. С. Взаимозависимость протяженности симптоматической витреомакулярной адгезии и патологии макулярной области / В. С. Стебнев, В.М. Малов, С. Д. Стебнев // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 122-123.
 16. Столяренко, Г. Е. Пористая коралловидная структура - новое представление о морфологии внутренней пограничной мембраны сетчатки? / Г.Е. Столяренко, А.А. Колчин, Л.В. Диденко [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 6. – С. 70-77.
<https://doi.org/10.17116/oftalma2016132670-77>
 17. Файзрахманов, Р. Р. Способ закрытия макулярных разрывов с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны / Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский, Е.А. Ларина // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 1. – С. 73-79.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202013601173>
 18. Шкворченко, Д. О. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови / Д.О. Шкворченко, В.Д. Захаров, Е.А. Крупина [и др.] // Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. – С. 27-30.
 19. Шкворченко, Д. О. Хирургическое лечение эпиретинального фиброза с частичным фовеолярным дефектом сетчатки / Д.О. Шкворченко, А.А. Шпак, А.В. Русановская [и др.] // Макула-2016. – 2016. – С. 294-297.
 20. Шпак, А. А. Оптическая когерентная томография: проблемы и решения. М.: Офтальмология; 2019.
 21. (Шпак, А. А.) Shpak, A.A. Surgical treatment of macular holes with and without the use of autologous platelet-rich plasma / A.A. Shpak, D.O. Shkvorchenko, E.A. Krupina // International Ophthalmology. – 2021. –

- Vol. 41. – P. 1043-1052. *Ophthalmol.* 2021 Mar;41(3):1043-1052. doi: 10.1007/s10792-020-01662-4. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33392943.
22. Allen, Jr, A. W. Contraction of a perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole / A.W. Allen Jr, J.D. Gass // *American journal of ophthalmology.* – 1976. – Vol.82. – №. 5. – P. 684-691. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(76\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0002-9394(76)90002-7)
 23. Androudi, S. Lamellar macular holes: tomographic features and surgical outcome / S. Androudi, A. Stangos, P.D. Brazitikos // *American journal of ophthalmology.* – 2009. – Vol.148. – №. 3. – P. 420-426. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.04.009>
 24. Bottoni, F. The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study / F. Bottoni, A.P. Deiro, A. Giani [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, № 2. – P. 467-475. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2044-2>
 25. Brazitikos, P. D. Macular hole formation in diabetic retinopathy: the role of coexisting macular edema / P.D. Brazitikos, N.T. Stangos // *Documenta Ophthalmologica.* – 1999. – Vol.97. – P. 273-278. <https://doi.org/10.1023/A:1002117602501>
 26. Bringmann, A. Morphology of partial-thickness macular defects: presumed roles of Müller cells and tissue layer interfaces of low mechanical stability / A. Bringmann, J.D. Unterlauff, R. Wiedemann [et al.] // *International Journal of Retina and Vitreous.* – 2020. – Vol.6. – №. 1. – P. 1-17. <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00232-1>
 27. Bringmann, A. Degenerative lamellar macular holes: Tractional development and morphological alterations / A. Bringmann, J.D. Unterlauff, R. Wiedemann [et al.] // *International Ophthalmology.* – 2021. – Vol.41. – P. 1203-1221. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01674-0>
 28. Campochiaro, P. A. Platelet-derived growth factor is an autocrine growth stimulator in retinal pigmented epithelial cells / P.A. Campochiaro, S.F.

- Hackett, S.A. Vinos [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 1994. – Vol. 107. – № 9. – P. 2459-69. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.9.2459>
29. Casparis, H. Surgical treatment of lamellar macular hole associated with epimacular membrane / H. Casparis, E.H. Bovey // *Retina*. – 2011. – Vol.31. – №. 9. – P. 1783-1790. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31820a6818>
30. Castelnovo, L. Human platelet suspension stimulates porcine retinal glial proliferation and migration in vitro / L. Castelnovo, C. Dosquet, A. Gaudric [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)*. – 2000. – Vol. 4. - № 2. – P. 601-609.
31. Charbel Issa, P. Macular full-thickness and lamellar holes in association with type 2 idiopathic macular telangiectasia / P. Charbel Issa, H.P.N. Scholl, A. Gaudric [et al.] // *Eye*. – 2009. – Vol.23. – №. 2. – P. 435-441. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6703003>
32. Chehaibou, I. Spontaneous conversion of lamellar macular holes to full-thickness macular holes: clinical features and surgical outcomes / I. Chehaibou, J.P. Hubschman, S. Kasi [et al.] // *Ophthalmology Retina*. – 2021. – Vol.5. – №. 10. – P. 1009-1016. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.12.023>
33. Chehaibou, I. Surgical outcomes in patients with lamellar macular holes selected based on the optical coherence tomography consensus definition / I. Chehaibou, E. Philippakis, V. Mané // *International Journal of Retina and*. – 2021. – Vol.7. – №. 1. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40942-021-00297-6>
34. Chen, J. C. Clinical spectrum of lamellar macular defects including pseudoholes and pseudocysts defined by optical coherence tomography / J.C. Chen, L.R Lee // *British Journal of Ophthalmology*. – 2008. – Vol.92. – №. 10. – P. 1342-1346. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.133041>
35. Choi, W. S. Vitrectomy for macular disorders associated with lamellar macular hole epiretinal proliferation / W.S. Choi, D.J. Merlau, S. Chang //

- Retina. – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 664-669.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001591>
36. Chung, H. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography / H. Chung, S.H. Byeon // Survey of ophthalmology. – 2017. – Vol.62. – №. 4. – P. 506-521.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.03.003>
37. Chung, H. Prediction of morphologic deterioration in patients with lamellar macular holes / H. Chung, K. Lee, D.J. Hwang [et al.] // Retina. – 2016. – Vol.36. – №. 9. – P. 1699-1706.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000997>
38. Clamp, M. F. En face spectral domain optical coherence tomography analysis of lamellar macular holes / M.F. Clamp, G. Wilkes, L.S. Leis [et al.] // Retina. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 1360-1366.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000115>
39. Coassin, M. Lamellar macular holes: surgical outcome of 106 patients with longterm follow-up / M. Coassin, V. Mastrofilippo, J.M. Stewart [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 256, № 7. – P. 1265-1273. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3989-6>
40. Compera, D. Correlative microscopy of lamellar hole-associated epiretinal proliferation / D. Compera, E. Entchev, C. Haritoglou [et al.] // Journal of ophthalmology. – 2015. – Vol.2015. <https://doi.org/10.1155/2015/450212>
41. Compera, D. Development and progression of a lamellar macular hole with lamellar hole-associated epiretinal proliferation / D. Compera, M.G. Cereda, R.G. Schumann [et al.] // Retin. Cases Brief. Rep. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 371-375. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000605>
42. Compera, D. Progression of lamellar hole-associated epiretinal proliferation and retinal changes during long-term follow-up / D. Compera, R.G. Schumann, M.G. Cereda [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol.102. – №. 1. – P. 84-90.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-310128>

43. dell'Omo, R. Lamellar macular holes in the eyes with pathological myopia / R. dell'Omo, G. Virgili, F. Bottoni [et al.] // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2018. – Vol.256. – P. 1281-1290. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3995-8>
44. dell'Omo, R. Role of lamellar hole-associated epiretinal proliferation in lamellar macular holes / R. dell'Omo, G. Virgili, S. Rizzo [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol.175. – P. 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.11.007>
45. Duker, J. S. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole / J.S. Duker, P.K. Kaiser, S. Binder [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 12. – P. 2611-2619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.042>
46. Engler, C. Operative therapie bei Makulaschichtforamen / C. Engler, K.B. Schaal, A.E. Höh [et al.] // Der Ophthalmologe. – 2008. – Vol.105. – №. 9. – P. 836-839. <https://doi.org/10.1007/s00347-008-1765-4>
47. Falcone, M. M. Bilateral atypical lamellar holes in a patient with oculocutaneous albinism / M.M. Falcone, N.A. Patel, N.A. Yannuzzi [et al.] // Ophthalmic genetics. – 2020. – Vol.41. – №. 5. – P. 448-450. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1765397>
48. Figueroa, M. S. Pars plana vitrectomy for the treatment of tractional and degenerative lamellar macular holes: functional and anatomical results / M.S. Figueroa, A. Govetto, D.H. Steel [et al.] // Retina. – 2019. – Vol.39. – №. 11. – P. 2090-2098. – DOI: 10.1097/IAE.0000000000002326
49. Francone, A. Lamellar macular holes in the presence of age-related macular degeneration / A. Francone, L. Yun, N. Kothari [et al.] // Retina (Philadelphia, Pa.). – 2020. – Vol.40. – №. 6. – P. 1079-1086. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002532>
50. Frisina, R. Lamellar Macular Hole: State of the Art / R. Frisina, E. Pilotto, E. Midena // Ophthalmic. Res. – 2019. – Vol. 61, № 2. – P. 73-82. <https://doi.org/10.1159/000494687>

51. Frisina, R. Lamellar Macular Hole: State of the Art / R. Frisina, E. Pilotto, E. Midena // *Ophthalmic. Res.* – 2019. – Vol. 61, № 2. – P. 73-82. <https://doi.org/10.1159/000494687>
52. Garretson, B. R. Vitrectomy for a symptomatic lamellar macular hole / B.R. Garretson, J.S. Pollack, A.J. Ruby // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol.115. – №. 5. – P. 884-886. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.029>
53. Gass, J. D. M. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction / J.D. M. Gass // *Archives of Ophthalmology.* – 1976. – Vol.94. – №. 5. – P. 793-800. <https://doi.org/10.1001/archopht.1976.03910030391008>
54. Gass, J. D. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report / J.D. Gass // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 1975. – Vol. 73. – P. 230-250. <https://doi.org/10.1001/archopht.1976.03910030391008>
55. Gass, J. D. M. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis / J.D.M. Gass // *Archives of Ophthalmology.* – 1999. – Vol.117. – №. 6. – P. 821-823. <https://doi.org/10.1001/archopht.117.6.821>
56. Gass, J. D.M. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis / J.D.M. Gass // *Archives of ophthalmology.* – 1988. – Vol.106. – №. 5. – P. 629-639. – [doi:10.1001/archopht.1988.01060130683026](https://doi.org/10.1001/archopht.1988.01060130683026)
57. Gaudric, A. Macular pseudoholes with lamellar cleavage of their edge remain pseudoholes / A. Gaudric, Y. Aloulou, R. Tadayoni [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155, № 4. – P. 733-742. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.021>
58. Ghoraba, H. Types of macular holes encountered during diabetic vitrectomy / H. Ghoraba // *Retina.* – 2002. – Vol.22. – №. 2. – P. 176-182. – DOI: 10.1097/00006982-200204000-00007

59. Glaser, B. M. Transforming growth factor-beta 2 for the treatment of full-thickness macular holes. A prospective randomized study / B.M. Glaser, R.G. Michels, B.D. Kuppermann [et al.] // *Ophthalmology*. – 1992. Vol. 99. – P. 1162–1172. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(92\)31837-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(92)31837-8)
60. Gonzalez, A. Use of autologous platelets for lamellar macular hole repair/ A. Gonzalez, S. Amin, O. Iqbal [et al.] // *Case Reports in Ophthalmological Medicine*. – 2019. – P. 1-4. doi:10.1155/2019/1471754
61. Govetto, A. Lamellar Macular Hole: Two Distinct Clinical Entities? / A. Govetto, Y. Dacquay, M. Farajzadeh [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 164. – P. 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.008>
62. Hagenau, F. Long-Term Results of Adjunct Autologous Platelet-Rich Plasma in Lamellar Macular Hole Surgery Showing Lasting Restoration of Foveal Anatomy / F. Hagenau, E.V. Osterode, J.E. Klaas [et al.] / *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol.24. – №. 5. – P. 4589-4599. <https://doi.org/10.3390/ijms24054589>
63. Haouchine, B. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography / B. Haouchine, P. Massin, R. Tadayoni [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 138. – P. 732-739. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.06.088>.
64. Hee, M. R. Optical coherence tomography of macular holes / M.R. Hee, C.A. Puliafito, C. Wong [et al.] // *Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 102. – P. 748-756. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30959-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30959-1).
65. Hubschman, J. P. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole / J. P. Hubschman, A. Govetto, R.F. Spaide [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2020. – P. 315432. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315432>
66. Hussain, N. Multiple extrafoveal macular holes following internal limiting membrane peeling/ N. Hussain, S. Mitra // *International Medical Case Reports Journal*. – 2018. – P. 105-111. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S163780>

67. Imai, H. Microperimetric determination of retinal sensitivity in areas of dissociated optic nerve fiber layer following internal limiting membrane peeling / H. Imai, K. Ohta // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol.54. – P. 435-440. <https://doi.org/10.1007/s10384-010-0839-4>
68. Ioannidis, A. S. Lamellar macular hole as the presenting feature in a child with Coats' disease / A.S. Ioannidis, A. Liasis, J. Sheldrick // *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* – 2005. – Vol.42. – №. 6. – P. 378-379. <https://doi.org/10.3928/01913913-20051101-09>
69. Kakehashi, A. Retinal breaks in diabetic retinopathy: Vitreoretinal relationships / A. Kakehashi, C.L. Trempe, N. Fujio // *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina.* – 1994. – Vol.25. – №. 10. – P. 695-699. <https://doi.org/10.3928/1542-8877-19941101-08>
70. Ko, J. Surgical outcomes of lamellar macular holes with and without lamellar hole-associated epiretinal proliferation / J. Ko, G.A. Kim, S.C. Lee // *Acta Ophthalmologica.* – 2017. – Vol.95. – №. 3. – P. e221-e226. <https://doi.org/10.1111/aos.13245>
71. Kumar, V. Lamellar macular hole in X linked retinoschisis / V. Kumar, N. Goel // *Case Reports.* – 2016. – Vol.2016. – P. bcr2016215287. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215287>
72. Lai, T. T. Epiretinal proliferation in lamellar macular holes and full-thickness macular holes: clinical and surgical findings / T.T. Lai, S.N. Chen, C.M. Yang // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254, № 4. – P. 629-638. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3133-9>
73. Lai, T. T. Lamellar hole-associated epiretinal proliferation in lamellar macular hole and full-thickness macular hole in high myopia / T.T. Lai, C.M. Yang // *Retina.* – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 1316-1323. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001708>
74. Liesenborghs, I. Prevalence of optical coherence tomography detected vitreomacular interface disorders: The Maastricht Study / I. Liesenborghs,

- E.E.B. De Clerck, T.T.J.M. Berendschot [et al.] // *Acta. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96, № 7. – P. 729-736. <https://doi.org/10.1111/aos.13671>
75. Liu, J. Lamellar macular hole with lamellar hole-associated epiretinal proliferation in familial exudative vitreoretinopathy / J. Liu, P. Zhao // *Retinal Cases and Brief Reports.* – 2021. – Vol.15. – №. 4. – P. 365-368. – DOI: 10.1097/ICB.0000000000000807
76. Meuer, S. M. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study / S.M. Meuer, C.E. Myers, B.E.K. Klein [et al.] // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol.122. – №. 4. – P. 787-795. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.014>
77. Michalewska, Z. Non-full thickness macular holes reassessed with spectral domain optical coherence tomography / Z. Michalewska, J. Michalewski, D. Odrobina [et al.] // *Retina.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 922-929. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318227a9ef>
78. Michalewska, Z. Surgical treatment of lamellar macular holes / Z. Michalewska, J. Michalewski, D. Odrobina [et al.] // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2010. – Vol.248. – P. 1395-1400. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1400-3>
79. Michalewska, Z. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: a comparative study / Z. Michalewska, J. Michalewski, K. Dulczewska-Cichecka [et al.] // *Retina.* – 2015. – Vol.35. – №. 9. – P. 1844-1850. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000555
80. Michalewski, J. Evolution from macular pseudohole to lamellar macular hole / J. Michalewski, Z. Michalewska, K. Dzięgielewski [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 249. – P. 175-178. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1463-1>
81. Morescalchi, F. Peeling of the internal limiting membrane with foveal sparing for treatment of degenerative lamellar macular hole / F.

- Morescalchi, A. Russo, E. Gambicorti [et al.] // *Retina*. – 2020. – Vol.40. – №. 6. – P. 1087-1093. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002559>
82. Obana, A. Evidence of Carotenoid in Surgically Removed Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation / A. Obana, H. Sasano, S. Okazaki [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2017. – Vol. 58, № 12. – P. 5157-5163. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22347>
83. Pang, C. E. Comparing functional and morphologic characteristics of lamellar macular holes with and without lamellar hole-associated epiretinal proliferation / C.E. Pang, R.F. Spaide, K.B. Freund // *Retina*. – 2015. – Vol.35. – №. 4. – P. 720-726. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000390>
84. Pang, C. E. Epiretinal proliferation seen in association with lamellar macular holes: a distinct clinical entity / C.E. Pang, R.F. Spaide, K.B. Freund // *Retina*. – 2014. – Vol. 34, № 8. – P. 1513-1523. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000163>
85. Pang, C. E. Lamellar hole-associated epiretinal proliferation: a clinicopathologic correlation / C.E. Pang, D.A. Maberley, K.B. Freund [et al.] // *Retina*. – 2016. – Vol.36. – №. 7. – P. 1408-1412. <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000001069>
86. Parisi, G. Primary vitrectomy for degenerative and tractional lamellar macular holes: a systematic review and meta-analysis / G. Parisi, M. Fallico, A. Maugeri [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol.16. – №. 3. – P. e0246667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246667>
87. Parolini, B. Lamellar macular hole: a clinicopathologic correlation of surgically excised epiretinal membranes / B. Parolini, R.G. Schumann, M.G. Cereda // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2011. – Vol.52. – №. 12. – P. 9074-9083. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8227>
88. Parravano, M. Functional and structural assessment of lamellar macular holes / M. Parravano, F. Oddone, B. Boccassini [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.*

- 2013. – Vol. 97. – P. 291-296. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301219>
89. Patel, B. Lamellar macular hole associated with idiopathic juxtafoveal telangiectasia / B. Patel, J. Duvall, A.B. Tullo // *The British Journal of Ophthalmology*. – 1988. – Vol.72. – №. 7. – P. 550. <https://doi.org/10.1136/bjo.72.7.550>
90. Reibaldi, M. Foveal microstructure and functional parameters in lamellar macular hole / M. Reibaldi, M. Parravano, M. Varano [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 154, № 6. – P. 974-980.el. – <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.008>
91. Rino, F. Lamellar macular hole in high myopic eyes with posterior staphyloma: morphological and functional characteristics / F. Rino, Z. Elena, M. Ivan [et al.] // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2016. – Vol.254. – P. 2141-2150. – DOI: 10.1007/s00417-016-3371-5
92. Rodríguez, A. Vitreoretinal traction and lamellar macular holes associated with cicatricial toxoplasmic retinochoroiditis: case series report / A. Rodríguez, M. Valencia, F. E. Gomez [et al.] // *European Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol.26. – №. 5. – P. e128-e133. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000810>
93. Rush, R. B. Bilateral lamellar macular hole surgery in retinitis pigmentosa / R.B. Rush, S.W. Rush // *Retinal Cases and Brief Reports*. – 2016. – Vol.10. – №. 1. – P. 83-85. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000166>
94. Sanisoglu, H. Surgical therapy versus observation for lamellar macular hole: a retrospective comparison study / H. Sanisoglu, A. Elbay, S. Sevim // *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. – 2013. – Vol.7. – P. 1843-1848. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S46283>

95. Scassa, C. Early lamellar macular hole in Alport syndrome: case report and review of the literature / C. Scassa, G. Cupo, M. Bruno // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2012. – Vol.16. – №. 1. – P. 122-125.
96. Schumann, R. G. Epiretinal membrane characteristics correlate with photoreceptor layer defects in lamellar macular holes and macular pseudoholes / R.G. Schumann, D. Compera, M.M. Schaumberger [et al.] // *Retina.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 727-735. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000375>
97. Schumann, R. G. Histopathologische Korrelation epiretinalen Gewebes bei Schichtforamen und Pseudoforamen der Makula/ R.G. Schumann, D. Vogt, C. Haritoglou [et al.] // *Ophthalmologe.* – 2017. – №. 12. – P. 1110-1116. <https://doi.org/10.1007/s00347-017-0592-x>
98. Segal, O. Lamellar Macular Holes Associated with End-Stage Exudative Age-Related Macular Degeneration / O. Segal, J.R. Ferencz, M. Mimouni [et al.] / *Isr Med Assoc J.* – 2015 – T. 17. – №. 12/ – P. 750-754.
99. Shimada, N. Progression from macular retinoschisis to retinal detachment in highly myopic eyes is associated with outer lamellar hole formation / N. Shimada, K. Ohno-Matsui, T. Yoshida // *British Journal of Ophthalmology.* – 2008. – Vol.92. – №. 6. – P. 762-764. – DOI: 10.1136/bjo.2007.131359
100. Shiode, Y. Embedding of lamellar hole-associated epiretinal proliferation combined with internal limiting membrane inversion for the treatment of lamellar macular hole: a case report / Y. Shiode, Y. Morizane, K. Takahashi [et al.] // *BMC ophthalmology.* – 2018. – Vol.18. – P. 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0926-8>
101. Shiraga, F. Modified vitreous surgery for symptomatic lamellar macular hole with epiretinal membrane containing macular pigment / F. Shiraga, I. Takasu, K. Fukuda [et al.] // *Retina.* – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 1263-1269. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31828bcb61>
102. Shiraga, F. Modified vitreous surgery for symptomatic lamellar macular hole with epiretinal membrane containing macular pigment / F. Shiraga, I.

- Takasu, K. Fukuda [et al.] // *Retina*. – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 1263-1269. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31828bcb61>
103. Son, G. Epiretinal proliferation associated with macular hole and intraoperative perifoveal crown phenomenon / G. Son, J.S. Lee, S. Lee [et al.] // *Korean Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 30. – №. 6. – P. 399-409. DOI: <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.6.399>
104. Sun, J. P. Surgical treatment of lamellar macular hole secondary to epiretinal membrane / J.P. Sun, S.N. Chen, C.C. Chuang [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, № 12. – P. 2681-2688. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2364-x>
105. Tadayoni, R. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery / R. Tadayoni, I. Svorenova, A. Erginay [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol.96. – №. 12. – P. 1513-1516. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302035>
106. Takahashi, H. Tomographic features of a lamellar macular hole formation and a lamellar hole that progressed to a full-thickness macular hole / H. Takahashi, S. Kishi // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 130, № 5. – P. 677-679.
107. Tanaka, Y. Natural history of lamellar macular holes in highly myopic eyes / Y. Tanaka, N. Shimada, M. Moriyama [et al.] // *Am J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152, № 1. – P. 96-99. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.021>
108. Theodossiadis, P. G. Evolution of lamellar macular hole studied by optical coherence tomography / P.G. Theodossiadis, V.G. Grigoropoulos, I. Emfietzoglou [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 247, № 1. – P. 13-20. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0927-z>
109. Tsui, I. Progression of traumatic lamellar macular hole to full-thickness macular hole and retinal detachment in a 3-year-old child / I. Tsui, B.N. Campolattaro, R. Lopez // *Retinal Cases and Brief Reports*. – 2010. – Vol.4. – №. 1. – P. 25-27. DOI: [10.1097/ICB.0b013e31818e6ef8](https://doi.org/10.1097/ICB.0b013e31818e6ef8)

110. Tsukada, K. Lamellar macular hole formation in chronic cystoid macular edema associated with retinal vein occlusion / K. Tsukada, A. Tsujikawa, T. Murakami [et al.] // Japanese journal of ophthalmology. – 2011. – Vol.55. – P. 506-513. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0056-9>.
111. Unoki, N. Lamellar macular hole formation in patients with diabetic cystoid macular edema / N. Unoki, K. Nishijima, M. Kita [et al.] // Retina. – 2009. – Vol.29. – №. 8. – P. 1128-1133. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181a4d2d9>.
112. Velhagen, K. H. Proliferation and wound healing of retinal pigment epithelium cells in vitro. Effect of human thrombocyte concentrate, serum and PDGF / K.H. Velhagen, A. Druegg, P. Rieck // Ophthalmologe. - 1999. - Vol. 96. - № 2. – P. 77-81. DOI: 10.1007/s003470050378
113. Vogt, D. Makulaschichtforamen mit hyporeflektivem epiretinalem Gewebe / D. Vogt, F. Bottoni, S.G. Priglinger [et al.] // Ophthalmologe. – 2017. – №. 12. – P. 1100-1109. <https://doi.org/10.1007/s00347-017-0597-5>
114. Weichel, E. D. Traumatic macular holes secondary to combat ocular trauma / E.D. Weichel, M.H. Colyer // Retina. – 2009. – Vol.29. – №. 3. – P. 349-354. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31818d4b82
115. Witkin, A. J. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahighresolution optical coherence tomography study / A.J. Witkin, T.H. Ko, J.G. Fujimoto [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P. 388-397. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.047>.
116. Wolf, S. Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects / S. Wolf, U. Schnurbusch, P. Wiedemann // Ophthalmology. – 2004. – Vol.111. – №. 2. – P. 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.05.022>
117. Yakimenko, A. O. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations / A.O. Yakimenko, F.Y. Verholomova, Y.N. Kotova [et al.] // Biophys J. – 2012. – Vol.102. – №. 10. – C. 2261-2269. <https://doi.org/10.1016/j. bpj.2012.04.004>

118. Yamada, E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina / E. Yamada // Archives of ophthalmology. – 1969. – Vol.82. – №. 2. – P. 151-159. <https://doi.org/10.1001/archopht.1969.00990020153002>
119. Zampedri, E. Spectral-domain optical coherence tomography findings in idiopathic lamellar macular hole / E. Zampedri, F. Romanelli, F. Semeraro [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255, № 4. – P. 699-707. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3545-1>