

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*

**ЕГОРОВ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ**

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ  
ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ  
ПОСЛЕ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ  
ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ  
ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЕЙ,  
И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

3.1.5. – Офтальмология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
О.В. Коленко

Хабаровск – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЕЙ. ПРОБЛЕМА НИЗКИХ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ И ПОИСК НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИХ ПОВЫШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>11</b>
1.1. Эпидемиология и основные сведения о развитии регматогенной отслойки сетчатки .....	11
1.2. Современные представления о механизмах развития пролиферативной витреоретинопатии.....	14
1.3 Основные направления хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией .....	16
1.3.1. Экстрасклеральная хирургия регматогенной отслойки сетчатки .....	16
1.3.2. Эндовитреальная хирургия регматогенной отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией: реальность и перспективы .....	18
1.4. О результатах применения фармакотерапевтических подходов в системе зрительной реабилитации пациентов после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки.....	25
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>29</b>
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	29
2.2. Методы обследования .....	33
2.2.1. Методы клинико-лабораторного исследования.....	33
2.2.2. Стандартные методы офтальмологического обследования .....	33
2.2.3. Специальные методы офтальмологического обследования.....	35

2.3. Анестезиологическое обеспечение, методы лечения регматогенной отслойки сетчатки, ведение послеоперационного периода .....	38
2.3.1. Многоуровневая сочетанная анестезия .....	38
2.3.2. Методика хирургического лечения .....	39
2.3.3. Методика медикаментозного лечения .....	40
2.4. Статистическая обработка материала .....	41
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЕЙ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Результаты восстановления зрительных функций .....	43
3.1.1 Результаты визометрии до и после операции .....	43
3.1.2. Результаты микропериметрии до и после операции .....	49
3.2. Результаты микроструктурного мониторинга макулярной зоны и изучения хориоретинального кровотока после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки.....	54
3.2.1. Результаты микроструктурного мониторинга макулярной зоны после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки .....	54
3.2.2. Результаты исследования хориоретинального микрокровотока в макуле методом оптической когерентной томографии в режиме ангиографии .....	63
3.2.3. Результаты исследования внутриглазного хориоретинального кровотока методом лазерной доплеровской флуометрии .....	67
<b>ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОЖИДАЕМОГО ЗРИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ .....</b>	<b>73</b>
<b>ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МЕТОДА ФАРМАКОТЕРАПИИ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ</b>	

**ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ  
РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ ..... 79**

5.1. Разработка технологии медикаментозной коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС (первая серия клинических исследований)..... 79

5.2. Сравнительная оценка результатов применения «Цитофлавина» в функциональной реабилитации пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки (вторая серия клинических исследований) . 82

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 89**

**ВЫВОДЫ..... 104**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 105**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ..... 107**

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 108**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) занимает одно из основных мест среди причин ограничения и утраты трудоспособности, глазной инвалидности (Bartz-Schmidt U., Szurman P., Wong D., Kirchhof B., 2008; Захаров В.Д., Тахчиди Х.П., 2011).

Современные высокотехнологичные методы хирургического лечения РОС, осложненной пролиферативной витреоретинопатией (ПВР), позволяют в 93–99% случаев добиться полного анатомического прилегания сетчатки, что является главным критерием успешной операции (Горшков И.М., 2012; Шкворченко Д.О., 2012; Мащенко Н.В., 2014).

Однако, по данным отечественных и зарубежных исследователей, более чем у 40% оперированных по поводу РОС пациентов с полным анатомическим прилеганием сетчатки зрительные функции остаются на дооперационном уровне или улучшаются незначительно (Lewis H., Aaberg T.M., Abrams G.W., 1991; Байбородов Я.В., 2006).

По данным литературы, к числу основных факторов, снижающих функциональный эффект эндовитреальных операций при РОС, относят ишемию–гипоксию, возникающую вследствие дефицита внутриглазной гемодинамики (Завгородняя Н.Ш., 2014; Аванесова Т.А., 2015; Зайка В.А., 2015).

Помимо изучения клинических особенностей в динамике хориоретинального микрокровоотока после эндовитреальной хирургии РОС с ПВР, особую актуальность представляет также проблема разработки простого и доступного для клинической практики метода прогнозирования функциональных исходов операции, позволяющего дифференцированно осуществлять выбор эффективного медикаментозного лечения, оптимизирующего процессы зрительного восстановления в послеоперационном периоде.

В последнее десятилетие в офтальмологической литературе стали появляться отдельные публикации, аргументирующие патогенетическую целесообразность применения после операций по поводу РОС фармакологической нейропротекции – озонотерапии, ретиналамина, флавоноидных антиоксидантов, которые, однако, не показали ожидаемых высоких терапевтических результатов (De Feudis F., 1997; Тюкавкина Н.А., Колесник Ю.А, Теселкин Ю.О.,1999; Каражаева М.И., 2004; Иванов С.В., 2010).

В современной терапевтической стратегии нейропротекции при ишемии–гипоксии любых тканей исследователи уделяют все больше внимания новым полифункциональным лекарственным средствам, обладающим, по сравнению с монотерапией, более высокой лечебной эффективностью. В их числе особого внимания заслуживает полимодалный препарат «Цитофлавин», активные компоненты которого (янтарная кислота, рибофлавин и его нуклеотид, рибоксин, никотинамид) воздействуют практически на все патогенетические звенья ишемического каскада и способны обеспечить в пораженных тканях оптимальный уровень капиллярной перфузии, антигипоксический, антиоксидантный и противовоспалительный лечебный эффект (Лазарев В.В., Гадомский И.В., 2016; Мазин П.В., 2017). Максимальное количество точек терапевтического приложения препарата «Цитофлавин» в реакциях ишемически-гипоксического каскада, ключевая роль в регуляции метаболических функций нервной ткани, реакций локального воспаления, регенерации клеток и иммунного ответа обусловили его широкое применение в медицине в качестве эффективного средства защиты клеток нервной ткани от деструктивных изменений (Федин А.И., 2002; Афанасьев В.В., 2005). Результаты проводимых исследований расширили представление о возможности эффективного применения «Цитофлавина» для улучшения капиллярной перфузии и повышения зрения в комплексном послеоперационном лечении пациентов с РОС. Однако, несмотря на все достоинства «Цитофлавина», в офтальмологической литературе представлены только единичные публикации по оценке результатов эффективности его применения с нейропротективной целью

при глаукоме и частичной атрофии зрительного нерва (Павлюченко К.П., Ещенко Е.И., 2015; Гусев А.Н., Красногорская В.Н., 2016).

Таким образом, с разработкой и внедрением в клиническую практику эндовитреальных вмешательств при РОС вопросы функциональной реабилитации оперированных пациентов остаются пока не полностью решенными. Поэтому поиск путей, направленных на улучшение зрения, остается актуальной проблемой витреоретинальной хирургии РОС.

### **Цель работы**

Изучение особенностей нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки, осложнённой пролиферативной витреоретинопатией, и разработка метода их коррекции.

### **Задачи исследования**

1. На основании анализа клинико-функциональных результатов эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки (РОС), осложнённой пролиферативной витреоретинопатией (ПВР), изучить динамику восстановления зрительных функций и выделить уровни зрительной реабилитации.

2. На основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме ангиографии (ОКТ-А) и лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) провести морфологический мониторинг макулярной области, изучить особенности восстановления хориоретинального кровотока и определить их взаимосвязь с уровнем зрительной реабилитации.

3. На основании использования линейной регрессии разработать метод прогнозирования ожидаемого зрительного результата эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

4. Разработать способ коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

5. Оценить клинико-функциональные результаты предложенного способа коррекции нарушений хориоретинального кровотока в сравнении со стандартными методами ведения пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

### **Научная новизна**

1. Впервые на основании результатов клинико-функционального мониторинга у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, было выделено три уровня зрительной реабилитации: высокий, умеренный и низкий, различающиеся по степени и темпам зрительного восстановления.

2. Впервые на основании данных ОКТ проанализирована и конкретизирована специфика нарушений микроструктуры макулярной области у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после операции по поводу РОС, осложнённой ПВР.

3. Впервые с использованием методов ЛДФ и ОКТ-А определены показатели внутриглазного и локального хориоретинального капиллярного кровотока у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после операции по поводу РОС, осложнённой ПВР.

4. Впервые предложен и клинически апробирован новый способ коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

5. Впервые в клинической практике показана возможность эффективной коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

### **Практическая значимость**

1. Разработан и внедрен в клиническую практику математический метод прогнозирования ожидаемого зрительного результата после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.



2. Расширены возможности эффективной лечебной коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, с неблагоприятным зрительным прогнозом.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Проведенный анализ функциональных результатов эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР демонстрирует зависимость уровня зрительного восстановления от особенностей нарушений хориоретинального кровотока.

2. Разработанный метод математического прогнозирования ожидаемого зрительного результата после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, основанный на линейной регрессии, позволяет корректировать послеоперационную медикаментозную тактику ведения пациентов в зависимости от зрительного прогноза.

3. Разработан подход к коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, позволяющий оптимизировать эффективность зрительной реабилитации.

### **Внедрение в практику**

Разработанные новые методы прогнозирования и послеоперационного медикаментозного лечения пациентов с умеренным и низким зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС внедрены в научно-клиническую и практическую деятельность Хабаровского, Новосибирского, Иркутского, Краснодарского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Материалы диссертации включены в программу обучающих лекций и практических занятий факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XIV и XV научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2016, Сочи, 2017); на XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018); на XXI Краевом открытом конкурсе молодых ученых и аспирантов Хабаровского края (Хабаровск, 2019, доклад занял II призовое место в секции «Медицинские и биологические науки»); на заседаниях краевого научно-практического Приамурского общества офтальмологов (Хабаровск, 2019, 2020); на XXX Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Оренбургская Конференция Офтальмологов», (Оренбург, 2019).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК РФ. Получено 2 патента РФ на изобретение, 1 рационализаторское предложение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 22 таблицы, 16 рисунков. Список литературы включает 209 источников, из них 82 отечественных и 127 зарубежных.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведены информационный поиск, общее офтальмологическое обследование пациентов, регистрация и анализ всех клинических и функциональных параметров обследования пациентов, хирургическое лечение, последующее наблюдение пациентов, статистическая обработка полученных данных и интерпретация результатов.

# **ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЕЙ. ПРОБЛЕМА НИЗКИХ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ И ПОИСК НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИХ ПОВЫШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиология и основные сведения о развитии регматогенной отслойки сетчатки**

По данным общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей офтальмологов» на 2015 год популяционная частота РОС колеблется от 8,9 до 24,4 случаев на 100000 населения [56]. Согласно результатам эпидемиологических исследований распространенность РОС в Европе варьирует от 13,3 случаев на 100000 населения в Нидерландах – 18,1 случая, в Великобритании – 9,4 случаев [133, 150, 196].

По данным ряда исследователей, более 80% пациентов с РОС находятся в трудоспособном возрасте. D. Mitry, изучая эпидемиологические особенности РОС в 1970–2009 гг., отмечает наличие двух возрастных пиков, при которых развитие РОС наиболее вероятно: 60–69 лет в виду возрастных изменений стекловидного тела (СТ) и 20–30 лет при наличии высокой миопии как фактора, предрасполагающего к развитию задней отслойки СТ [175]. Однако в соответствии с данными S. Vjergum (2013), РОС чаще возникает в возрасте 40–59 лет [97, 195, 197].

Признано, что из всех возможных факторов, предрасполагающих к развитию РОС, основное место занимает миопия [195]. Авторы отмечают, что если при миопии слабой степени по сравнению с эмметропической рефракцией риск развития РОС увеличивается только в 4 раза, то при миопии средней и высокой степени – в 10 раз [114]. Причиной более частого развития РОС при миопии являются изменения структуры СТ с его задней отслойкой и тракционным воздействием на сетчатку [174, 175].

Следует отметить, что среди всех причин инвалидности по зрению РОС составляет 2–9%, а риск развития РОС на парном глазу увеличивается от 3,5–5,8% в течение первого года до 11% на протяжении последующих 4-х лет [46, 50, 195, 198]. Изложенные факты подтверждают большое социально-экономическое значение изучения проблемы РОС.

РОС является тяжелой патологией органа зрения, приводящей к слабовидению и слепоте при отсутствии хирургического лечения. РОС возникает в результате формирования разрывов сетчатки, через которые в субретинальное пространство проникает жидкость из СТ и отслаивает нейросенсорную сетчатку от подлежащего пигментного эпителия, нарушая при этом анатомическое соединение между клетками нейросенсорной сетчатки и ретинального пигментного эпителия (РПЭ) [3, 59, 66, 68, 195].

В настоящее время установлено, что в норме анатомическое прилегание нейросенсорной части сетчатки к РПЭ обеспечивают прежде всего силы адгезии, на величину которых влияют витреальное и хориоидальное осмотическое давление [52, 57]; структурный гель СТ [4, 34]; интерфоторецепторный матрикс, представленный гликозаминогликанами [47, 53]; электростатическое взаимодействие и процессы метаболизма между РПЭ и нейроэпителием с участием лизосомальных ферментов [132, 187]. При нарушении взаимодействия этих сил развивается РОС.

Общепризнанно, что разрыв сетчатки является основным фактором развития РОС [121, 122, 177, 203]. В то же время, согласно данным офтальмологической литературы, наличие ретинального разрыва не всегда приводит к РОС – установлено, что в 5–10% глаз после смерти пациента обнаруживают разрыв сетчатки на всю толщину без ее отслойки [68, 157]. Это согласуется с мнением А.В. Большунова, утверждающим, что среди всех возможных факторов риска формирования РОС статистически достоверным являются наличие шварт, фиксированных к ретинальному разрыву [11]. Таким образом, исследования последних лет показывают, что разрыв сетчатки играет не ключевую, а опосредованную роль в формировании РОС. Развитие РОС напрямую связано с

изменением фибриллярной структуры СТ, образованию зон синехизиса и синерезиса, в результате которых формируется незавершённая ЗОСТ с наличием участков постоянного тракционного воздействия, которые приводят к разрыву сетчатки [116].

К числу местных факторов, способствующих возникновению разрывов сетчатки и формированию РОС, относят деструкцию и тракции со стороны СТ, гравитационные воздействия СТ и движения глазного яблока, которые способствуют растеканию субретинальной жидкости и являются мощными механизмами, ускоряющими развитие РОС [141].

Деструкция СТ – процесс, происходящий в результате инволюции организма (сенильный синехизис). Он также может возникнуть и у молодых пациентов при миопии высокой степени, после хирургических вмешательств, внутриглазного воспаления, травмы глаза, а также на фоне таких системных заболеваний организма, как синдромы Марфана и Стиклера [70, 199].

Изменение силы связей гиалуроновой кислоты и коллагеновых волокон приводит к разжижению СТ – синехизису, а также к синерезису – уплотнению волокон [10, 94, 115, 149, 191].

Разжижение начинается в центральных отделах СТ и постепенно захватывает его периферические и кортикальные слои. Одновременно с этим происходит уплотнение коллагеновых волокон, которое может способствовать образованию отслойки СТ, начинающейся обычно в заднем полюсе и постепенно расширяющейся до его основания. В итоге между задней гиалоидной мембраной и внутренней пограничной мембраной сетчатки образуется полость, заполненная жидкостью [35, 149, 192].

Объединяющим фактором всех предикторов отслойки сетчатки является изменение структуры СТ, приводящее к формированию задней отслойки СТ, что объясняется патогенетическими особенностями развития данной патологии. При прогрессировании данного патологического процесса задняя отслойка СТ сопровождается выраженным сокращением коллагеновых волокон и усилением тракционных сил, направленных в сторону его основания [141]. При этом

возможно повреждение сетчатки в виде разрыва, через который жидкость попадает в субретинальное пространство [35, 149, 192]. Чаще всего это случается на периферии в области основания СТ. В данной области сетчатка наиболее тонкая (0,18 против 0,23 мм в центральной зоне) [181, 183].

В настоящее время доказана большая роль ПВР в образовании разрывов сетчатки и ее отслойки [41, 57, 85, 100, 136, 143, 178]. В то же время в отслоенной сетчатке, потерявшей связь с хориоидеей – основным поставщиком кислорода, ПВР прогрессирует особенно быстро, распространяясь по сетчатке и задней гиалоидной мембране, и, подвергаясь со временем фиброзу, пролиферативная ткань, сокращаясь, стягивает сетчатку в неподвижные фиксированные складки, подтягивая ее к центру [86, 88, 163].

ПВР принадлежит важная роль в развитии рецидивов РОС вследствие образования новых разрывов либо разблокирования ранее заблокированных разрывов [148]. ПВР является неблагоприятным признаком в отношении как анатомических, так и функциональных результатов хирургического лечения [6, 42]. В связи с этим целесообразно рассматривать известные механизмы формирования ПВР с позиции общебиологических закономерностей, определяющих развитие пролиферативного процесса.

## **1.2. Современные представления о механизмах развития пролиферативной витреоретинопатии**

РОС в 10–15% случаев осложняется развитием ПВР [58, 138, 152, 165, 176]. Являясь по сути защитной реакцией организма, данный процесс приводит к необратимым функциональным и структурным изменениям сетчатки и СТ. Согласно данным офтальмологической литературы, к факторам риска для развития ПВР относят: отслойку сетчатки более чем на 2 квадранта; общую площадь разрыва более 3-х диаметров диска зрительного нерва; старую отслойку сетчатки; сопутствующую отслойку хориоидеи [19, 42, 64].

Помимо РОС, развитие ПВР вызывают: сахарный диабет; интравитреальные кровоизлияния; тромбоз центральной вены сетчатки; травмы глаза [21, 23, 64].

Несмотря на многочисленные патологические процессы, участвующие в развитии ПВР, рост пролиферативной ткани в полости глазного яблока происходит по единым общебиологическим закономерностям.

Исследования отечественных и зарубежных авторов, изучающих механизмы развития ПВР, посвящены прежде всего роли клеточных элементов. Результаты иммуногистохимического анализа убедительно демонстрируют, что главным клеточным элементом, инициирующим образование ПВР при РОС, является РПЭ, который секретирует биологически активные вещества – хемоаттрактанты и миогенные факторы [139, 140]. Данными авторами отмечено, что пролиферативная активность РПЭ увеличивается с возрастанием степени тяжести и продолжительности РОС.

Наряду с клетками РПЭ, в образовании ПВР участвуют глиальные клетки, которые после хирургического лечения РОС препятствуют восстановлению ретинальных связей и нормальной структурно-функциональной организации сетчатки [125].

К клеткам, инициирующим развитие ПВР при РОС, относятся также моноциты, макрофаги и фибробласты, способные к пролиферативному росту и выработке коллагена [134, 167, 168].

Клиническая классификация ПВР, которой руководствуются при хирургическом лечении РОС за рубежом и в нашей стране, была разработана в 1983 году ретинальным обществом США [193].

По состоянию сетчатки и СТ исследователи выделяют 4 клинические стадии ПВР: А – с минимальными проявлениями ПВР в виде включения частиц пигмента в СТ; В – умеренная, со складчатостью сетчатки и завернутыми краями разрывов; С – выраженная, с фиксированными складками сетчатки, распространяющимися от  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{3}{4}$  окружности глаза с соответствующим выделением 3-х подгрупп (1–3); D – массивная с наличием фиксированных складок сетчатки в 4-х квадрантах глазного

дна с формированием воронкообразной РОС, также подразделяющаяся на 3 подгруппы (1–3).

Таким образом, обобщив имеющуюся в офтальмологической литературе информацию по патогенезу РОС, следует отметить его сложность и многогранность. Это привело к обилию подходов при хирургическом лечении РОС, различию во мнениях и рекомендациях при выборе оптимального варианта операций. Важным шагом в развитии хирургического лечения РОС является анализ существующей информации по данному вопросу и её систематизация по основным направлениям.

### **1.3 Основные направления хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией**

В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных хирургическому лечению РОС, различных по технологиям выполнения и анатомическим результатам, включающих экстра- и интраокулярный подход [5, 13, 30, 62]. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

#### **1.3.1. Экстрасклеральная хирургия регматогенной отслойки сетчатки**

В различные годы в хирургической практике при лечении РОС использовались интра- и экстрасклеральное вдавление склеры, ее рифление и локальная резекция, экстрасклеральное баллонирование, диатермокоагуляция, криопексия зон разрывов и другие методы [92, 108, 123, 164]. Важнейшим направлением лечения РОС, осложненной ПВР, стало впервые предложенное в 1950-х годах применение эписклеральных вмешательств [92, 205], направленных на блокирование разрыва сетчатки [16, 29, 33]. Эффект от применения этих методов значительно возрос при использовании офтальмоскопа Скепенса, а также криопексии сетчатки [144].



Основные идеи, заложенные в эписклеральной хирургии, с годами совершенствовались за счет различных методов расположения и фиксации эписклеральных пломб и применения разных материалов для их изготовления [96, 106, 107, 109, 113, 124, 144, 145, 171, 179, 182, 200, 209].

Накопленный практический опыт и глубокие научно-теоретические исследования показали, что при лечении тяжелых и осложненных форм РОС анатомическая и функциональная эффективность эписклеральной хирургии оставалась явно низкой [15].

Более того, после эписклерального пломбирования возникает деформация глазного яблока с изменением рефракции (миопизация, астигматизм) и снижением зрения [98, 99, 173]. Именно рефракционные изменения приводят к существенному снижению качества зрения и жизни, особенно у пациентов с сохранной макулярной зоны. Только в 7% пациентов через 6 месяцев после экстрасклеральной хирургии по данным анкетирования, проведенного М. Kogiyama и соавт., были полностью удовлетворены качеством жизни, остальные предъявляли жалобы на метаморфопсии – 69%, диплопию – 23% [169]. Примерно в 15% случаев в раннем послеоперационном периоде эписклеральные пломбы могут привести к нарушениям бинокулярного зрения и содружественного движения глаз [105]. Хотя и в редких случаях, но не исключается риск инфицирования пломбы и ее протрузии [185]. По данным проведенного исследования В. U. Ahmad и соавт. сформулировали критерии для выбора склеропластической хирургии РОС: факичные глаза с неосложненным единичным разрывом, с решетчатой дистрофией с дырчатыми разрывами [87]. В соответствии с предложенными критериями выбора операции, частота анатомического прилегания сетчатки при склеропластической хирургии РОС составляет 86% [87, 104, 172], но при осложненных формах РОС, в том числе с ПВР, уменьшалась до 76–83% [87, 119, 160, 162, 166, 172].

Прогресс медицинских технологий и разработка многоцелевых микрохирургических систем для выполнения хирургических вмешательств на заднем отрезке глаза способствовали развитию эндовитреальной хирургии РОС.

Анализ имеющейся литературы по данной хирургической технологии заслуживает отдельного рассмотрения.

### **1.3.2. Эндовитреальная хирургия регматогенной отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией: реальность и перспективы**

Экспериментальные и клинические исследования по внедрению операций на СТ и первые публикации на эту тему, по мнению R. Machemer и соавт., открыли дверь в хирургию СТ и подготовили основу для реального воплощения этой идеи в практическую хирургию пациентов с РОС, осложненной ПВР [147].

В ходе накопления клинического опыта по хирургии СТ и сетчатки было сформировано новое научно-практическое направление – эндовитреальная хирургия.

Значимыми преимуществами эндовитреального подхода в хирургическом лечении РОС являлась его патогенетическая направленность вследствие удаления патологически измененного СТ и пролиферативных мембран, устранения витреоретинальных тракций и блокирования ретинальных разрывов на операционном столе; эндотампонада и визуальный контроль хирургических манипуляций [2, 19, 117, 161, 184, 190].

Стремление к минимизации операционной травмы при витреоретинальных вмешательствах способствовало совершенствованию хирургических инструментов и уменьшению их диаметра. В 1971 году R. Machemer и соавт. предложили витреотом диаметром 1,5 мм (17-gauge), совмещенный с оптическим волокном [147]. В 1975 году С. O'Malley, R. M. Heintz Sr. уменьшили диаметр витреального наконечника до 0,9 мм (20-gauge) [158], в 1990 году E. J. de Juan и D. Hickingbotham сообщили о применении витрэктора 0,5 мм (25-gauge) [110].

За счет малотравматичности этого варианта вмешательства (витрэктомия 25-gauge) были существенно расширены показания к операциям на СТ и сетчатке [59, 61, 65, 72, 137].

За последние годы витреоретинальные хирурги различных зарубежных офтальмологических клиник предпочитали эндовитреальную хирургию как метод выбора лечения РОС у 30–63% пациентов [83, 119, 135, 166, 190, 206].

Современные высокотехнологические методы эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, позволяют в 93–99% случаев добиться полного анатомического прилегания сетчатки [9, 54, 79].

Широкомасштабное проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование the Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment Study (2007), проведенное на базе 25-ти крупнейших офтальмологических центров Европы, подтвердило значительный клинический интерес к технологии «первичной витрэктомии» в лечении РОС [186].

На VIII Съезде офтальмологов России в 2005 году ведущими витреоретинальными специалистами был поставлен вопрос о расширении показаний к проведению эндовитреальной хирургии РОС в нашей стране [69]. В связи с этим представляется целесообразным более подробно остановиться на основных технологических приёмах эндовитреальной хирургии РОС в процессе их развития и совершенствования и комплексе мер по улучшению результатов операции.

В настоящее время в офтальмологической литературе имеются сообщения о проведении эндовитреального вмешательства с использованием инструментов 27- и 29-gauge [83, 155, 159, 204].

Горшков И. М. и соавт. оценили безопасность и эффективность бимануальной техники хирургии РОС с применением технологии операции калибра 27–29-gauge и пришли к выводу, что данная технология обеспечивает возможность для хирурга работы двумя руками одновременно, используя при этом 2 инструмента, а функцию осветителя выполняют фиксированные световоды [19]. Все это, безусловно, уменьшает травматичность хирургического вмешательства и способствует повышению его качества.

В 2012 году Шкворченко Д. О. и соавт. провели анализ эффективности техники микроинвазивной однопортовой витрэктомии в лечении свежей РОС [81].

Данная технология заключается в постановке одного порта без ирригационной канюли. Проводится локальная витрэктомия вокруг разрыва, эндолазеркоагуляция и введение в витреальную полость газовой смеси. Анатомический успех операции составил 95,4%, при этом наблюдались лучшие показатели послеоперационной остроты зрения и меньший процент рецидивов РОС.

Наиболее частые осложнения после витрэктомии – развитие катаракты в течение первого года после операции (77%) [186] и случайные разрывы сетчатки во время операции (до 17% пациентов) [43]. Реже возникают такие осложнения, как кровоизлияние в СТ (около 1% случаев) и воспаление вплоть до эндофтальмита (<0,01%) [180, 181].

В целом, по данным различных авторов, низкие зрительные функции после эндовитреальной хирургии РОС наблюдаются в 15% случаев, что негативно отражается на клинико-функциональных результатах данных операций и удовлетворённости пациентов качеством жизни после операции [73, 89, 146, 188].

Таким образом, использование микроинвазивных технологий позволило проводить витреоретинальные операции на качественно новом уровне с минимизацией внутриглазных манипуляций, что способствовало повышению результатов лечения и ускорению реабилитации пациентов с РОС.

Помимо хирургических технологий исход эндовитреальных операций при РОС во многом зависит от физико-химических характеристик искусственных заменителей СТ.

До настоящего времени витреоретинальные хирурги продолжают разрабатывать новые и совершенствуют существующие расходные материалы для эндотампонады сетчатки, являющейся одним из важных и ответственных этапов эндовитреальной хирургии РОС. На сегодняшний день к средствам эндотампонады витреальной полости в современной эндовитреальной хирургии РОС относят газообразные смеси, жидкие перфторорганические соединения (ПФОС), гидрогели и силиконовое масло (СМ) [14, 78, 80, 84, 128, 135, 170, 202].

В связи с возрастающим объёмом интравитреальных вмешательств в хирургическом лечении РОС выбор перспективных проверенных временем

веществ, идеально заменяющих СТ требует более подробной их физико-химической характеристики и анализа в последовательности поиска.

В историческом аспекте для тампонады витреальной полости при хирургическом лечении РОС J. Ohm в 1911 году впервые использовал воздух [156]. Однако полученный результат был неудовлетворительным по причине быстрого рассасывания воздуха в недостаточные для формирования прочной хориоретинальной адгезии сроки.

В начале 70-х годов в качестве тампонирующих материалов при РОС были предложены расширяющиеся газы. Среди них в 1969 году E. W. Norton для этих целей впервые использовал химически и биологически инертный газ – гексафторид серы ( $SF_6$ ), который, в отличие от воздуха, сохраняет тампонирующий эффект в течении недели [154]. В 80-е годы для пролонгирования продолжительности тампонирующего эффекта при РОС в офтальмологической практике стали применять перфторуглеродные газы:  $CF_4$  – перфторметан,  $C_2F_6$  – перфторэтан,  $C_3F_8$  – перфторпропан,  $C_4F_{10}$  – перфторбутан,  $C_4F_8$  – октафторциклобутан с периодом полувыведения из витреальной полости от 6 до 45 суток [51]. Вместе с тем, несмотря на позитивные свойства расширяющихся газов в витреальной хирургии РОС в числе их общих недостатков было отмечено: неэффективность тампонады в нижних отделах витреальной полости, низкая эффективность и высокая вероятность развития рецидивов заболевания, особенно в хирургическом лечении несвежей РОС; длительный период позиционирования положения головы, что не всегда выполнимо [71]. Вследствие этих причин офтальмохирурги рекомендуют применение газоздушных смесей только для лечения свежей РОС.

В 50-х годах при эндовитреальной хирургии РОС внимание исследователей было обращено на новое тампонирующее вещество – СМ. Первые сведения, полученные в экспериментах, о возможности использования СМ для тампонады витреальной полости были опубликованы в 1958 году W. Jr. Stone [192].

В клинической практике СМ для лечения РОС впервые применил P. A. Cibis в 1962 году, а уже в 1965-м сообщил о 201-м случае применения СМ [101]. Если учесть, что все оперированные пациенты имели тяжелую РОС, считавшуюся

неоперабельной, полученные результаты (улучшение зрения – 47% случаев, без изменений – 22%, ухудшение зрения – 13%) автор оценил как вполне удовлетворительные. Аналогичные сведения, но с меньшим количеством наблюдений были представлены в 1962 году М. Ф. Armaly [91], в 1963 г. А. М. Levine и R. A. Ellis [142], в 1964 г. – Niesel P. и Fankhausen F. [153].

В 1965 году Фёдоров С.Н. с соавторами начали клиническое применение СМ для лечения РОС в России [76].

СМ – это гидрофобный полимер, который не смешивается с воздухом, химически инертный, не канцерогенный, механически стабильный, легко стерилизуется вследствие высокой термостабильности, обладает вязкостью от 1000 до 5000 сантистокс, удельным весом – 0,95–1,06 г/см<sup>3</sup>, рефракционным индексом – 1,4, межфазным поверхностным натяжением по отношению к воздуху 21 дин/см и по отношению к воде 40 дин/см [120, 127, 129].

СМ по химической структуре представляет собой полидиметилсилоксан и может иметь различную длину молекулы и, соответственно, вес молекулы (40–70 кДа). Вязкость СМ зависит от длины молекулы полидиметилсилоксана. В настоящее время для тампонады ВП используются так называемые «лёгкие» и «тяжёлые» СМ. «Лёгкие» СМ, с удельным весом легче воды (0,95-0,98 г/см<sup>3</sup>) применяются в случае хирургической необходимости достичь более качественного тампонирующего эффекта в верхних отделах витреальной полости. Напротив, «тяжелые» силиконы с удельным весом тяжелее воды (1,02-1,06 г/см<sup>3</sup>) используются для достижения лучшего тампонирующего эффекта в нижних отделах витреальной полости [102, 120, 129]. В России «тяжелый» силикон начали применять для лечения ОС раньше, чем в Европе и Новом Свете. Еще в начале 90-х годов под руководством В.Д. Захарова было проведено крупное исследование по применению отечественного «тяжелого» СМ [32]. В исследование вошли 450 пациентов (450 глаз) с рецидивами ОС после эписклерального пломбирования, все ОС были «старыми» – длительностью существования от 9-и мес. до 4-х лет – и осложнены выраженной витреоретинальной пролиферацией. Разработанные авторами комбинированные интравитреальные хирургические вмешательства

включали субтотальную витрэктомию, удаление эндовитреальных шварт и эпиретинальных мембран и эндовитреальную тампонаду тяжелым силиконом с одновременным удалением субретинальной жидкости через область разрыва сетчатки [75]. Объем вводимого силикона определялся количеством удаленной субретинальной жидкости, объемом ВП и состоянием тонуса глаза. Период послеоперационного наблюдения составил от 6-и мес. до 7-и лет. В результате полное анатомическое прилегание сетчатки было достигнуто у 81,5% пациентов, острота зрения от 0,09 до 0,6 наблюдалась у 91,4% пациентов. Учитывая, что в исследование были включены осложненные отслойки сетчатки, достигнутые результаты объективно являются очень высокими. По результатам исследования, отечественное «тяжелое» СМ показало хорошую переносимость. В дальнейшем стали появляться и зарубежные публикации, сообщавшие о хорошей переносимости «тяжелых» СМ. Так, D. Tognetto и соавт. (2005) проанализировали результаты 2-х месячной тампонады «тяжелым» СМ —смесью «легкого» СМ и перфторгексилотана — 26-и глаз с рецидивами РОС [90]. Анатомический успех был достигнут в 24-х случаях (92%). В половине случаев итоговая острота зрения составила 0,1 и выше. В 30-и % случаев наблюдалось временное повышение внутриглазного давления (ВГД); во всех этих случаях ВГД было медикаментозно приведено в норму в течение двух недель. Эффекты «тяжелого» СМ также изучали T. Stappler и соавт. (2008): авторы провели 19 крупное исследование по оценке результатов тампонады «тяжелым» СМ «Densiron» (Германия) [131]. В группу исследования вошли 122 глаза, из них 63,1% — с рецидивами РОС. Прилегание сетчатки после удаления силикона наблюдалось в 71,3% случаев; итоговый анатомический успех после удаления тампонирующего вещества наблюдался в 83,6% случаев. В 73-х % случаев итоговое зрение составило 0,1 и выше; в 34% — 0,5 и выше. Резюмируя вышесказанное, за счет «тяжелого» СМ хирурги расширили возможности тампонады в зависимости от локализации разрыва сетчатки.

К достоинствам СМ следует отнести улучшенную визуализацию глазного дна, меньшую необходимость в строгом позиционировании пациента в

зависимости от локализации разрыва сетчатки и более высокую остроту зрения в раннем послеоперационном периоде [95, 126, 130, 206].

Однако в литературе также описаны и побочные действия СМ, которые могут развиваться при длительной тампонаде и проявиться в виде помутнения роговицы, повышенной эмульгации, образования эпиретинальных мембран и звездчатых рубцов [103, 151].

На сегодняшний день в качестве тампонирующих веществ при витреоретинальных операциях стали обращать внимание на различные гидрогели. Отмечено, что по основным физико-химическим и медицинским характеристикам именно гидрогели наиболее приближены к параметрам нативного СТ [117, 201, 207, 208]. Однако высокая склонность к фрагментации, деструкции и потере физико-химических свойств у большинства известных гидрогелей вызывает пока сдержанное отношение к их применению в эндовитреальной хирургии РОС.

Таким образом, на данный момент не существует консолидированного представления об универсальном методе лечения РОС, хотя правильный выбор метода лечения в зависимости от предоперационных характеристик пациента позволяет не только сохранить, но и улучшить зрительные функции, избежать осложнений и добиться полного прилегания сетчатки. Вместе с тем следует подчеркнуть, что в хирургическом лечении РОС продолжается рост популярности витрэктомии по сравнению с операциями пломбирования склеры – частота выполнения операций экстрасклерального пломбирования за последние два десятилетия упало на две трети, а витрэктомии удвоилось.

Вместе с тем, при наличии большого количества работ, посвященных хирургическому лечению РОС, вопросы функциональной послеоперационной реабилитации пациентов в офтальмологической литературе освещены недостаточно.

Существуют немногочисленные методики консервативного лечения, направленные на улучшение зрительных функций у пациентов после операции по поводу РОС. Их развернутая характеристика представлена в следующем разделе литературного обзора.



#### **1.4. О результатах применения фармакотерапевтических подходов в системе зрительной реабилитации пациентов после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки**

Отсутствие у значительной части пациентов и офтальмохирургов на современном этапе развития эндовитреальной хирургии РОС полной удовлетворенности достигнутыми результатами зрительной реабилитации явилось основанием для поиска лекарственных средств, способных повышать функциональную эффективность операции.

Известно, что основным патогенетическим механизмом, влияющим на степень и скорость восстановления функциональной активности фоторецепторов сетчатки, является ишемия-гипоксия, возникновение которой при РОС обусловлено физическим удалением сетчатки от источника кровоснабжения, хирургической травмой и неблагоприятным воздействием на сетчатку СМ [25, 27, 28, 38, 39, 82].

В связи с этим в практике послеоперационного лечения пациентов с отслойкой сетчатки получили применение флавоноидные антиоксиданты – дигидрокверцетин и гинкго билоба [7, 67, 111, 112].

В результате клинических наблюдений авторами было установлено, что флавоноидные антиоксиданты в препаратах «Диквертин» и «Гинкго билоба» у пациентов с оперированной РОС вызывают снижение активности процессов перекисного окисления липидов и повышение антиоксидантной активности слезы и плазмы крови, что препятствует развитию грубых деструктивных изменений в нейронах сетчатки и сопровождается повышением зрительных функций. У 77% пациентов, получавших лечение этими препаратами при сроках послеоперационного наблюдения от 4-х до 12-ти месяцев, отмечалось повышение окончательной остроты зрения на 0,03–0,2 [77].

Известны работы по применению озона в офтальмологии при различных заболеваниях, в том числе для улучшения зрительной реабилитации после хирургического лечения РОС [1, 36]. Установлено, что при парентеральном

введении озон улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, повышает оксигенацию тканей [17, 194].

Для проведения терапии используется озонированный раствор хлорида натрия 0,9% (с помощью установки УОТА–60–01, «Медозон», Россия). Свежеприготовленный озонированный физиологический раствор в объеме 200 мл вводится внутривенно капельно со скоростью 3–7 мл в минуту. Проведение первого курса озонотерапии показано через 1 месяц после операции по поводу РОС, с последующим его повторением через 3–4 мес. в течение года.

Однако необходимость в специальной аппаратуре и персонале для изготовления озонированного раствора является нецелесообразным в клинической практике, так как повышает затраты на единицу эффективности лечения.

Особое место в системе нейропротективной терапии в офтальмологии при поражениях сетчатки и зрительного нерва отводится пептидному препарату «Ретиналамин» [26, 49]. Препарат был выделен в 1985 году В. Х. Хавинсоном из сетчатки молодняка крупного рогатого скота. В экспериментах автором установлено его терапевтическое действие при токсической дистрофии сетчатки и ее лазерном повреждении. В клинической практике зафиксирована эффективность «Ретиналамина» при реабилитации пациентов в послеоперационном периоде хирургического лечения РОС [37]. Однако важно отметить тот факт, что «Ретиналамин» воздействует избирательно только на отдельные звенья ишемического каскада, поэтому его целесообразно использовать только в комбинации с другими методами лечения.

В последние два десятилетия в клинической офтальмологии появился термин «нейропротекция», взятый из неврологии, где под нейропротекторной терапией понимают фармакотерапевтические воздействия, предотвращающие каскад патологических реакций, вызывающих поражение нейронов вследствие ишемии [24, 55].

Новые возможности для успешного решения проблемы повышения функциональной эффективности эндовитреальной хирургии РОС путем устранения большинства основных механизмов отсроченной гибели нервных

клеток были открыты с внедрением в клиническую практику лекарственного препарата «Цитофлавин» с поливалентным механизмом лечебного действия: противогипоксическим, антиоксидантным и противовоспалительным. Компонентами «Цитофлавина» являются: рибоксин, активизирующий скорость реакции анаэробного гликолиза; рибофлавин, обеспечивающий сохранение и поддержание окислительно-восстановительных реакций, обладающий антиоксидантным и противогипоксическим действием; никотинамид – регулятор цикла Кребса и окислительного фосфорилирования; янтарная кислота, улучшающая тканевое дыхание, усиливая отдачу кислорода тканям, и увеличивая образование энергии [8, 44, 74].

Таким образом, лечебная эффективность препарата заключается в способности ограничивать комплекс из трех основных патохимических реакций ишемии: метаболической, оксидативной и медиаторной. Кроме того, в составе препарата имеется трансмембранный носитель его ингредиентов – N-метилглюкамин, позволяющий преодолевать гистогематические барьеры и мембраны [48].

Ранее в офтальмологии «Цитофлавин» в качестве средства нейропротекции уже был использован на ограниченном клиническом материале при глаукоме и частичной атрофии зрительного нерва [12, 18, 22, 60, 63].

Таким образом, немногочисленные методики лечения, направленные на улучшение зрительных функций у пациентов после операции по поводу РОС, включают применение различных препаратов, улучшающих микроциркуляцию и трофические процессы сетчатки, но их не всегда можно считать эффективными.

Суммируя в целом представленные в литературном обзоре сведения о РОС, осложнённой ПВР, можно обобщить выводом о том, что на настоящий момент современные методы эндовитреальной хирургии показывают высокую эффективность достижения анатомического прилегания сетчатки. При это, несмотря на существующие подходы медикаментозного лечения зрительные функции нередко остаются на дооперационном уровне. Поэтому проблема изучения причин низкой функциональной эффективности сетчатки и разработки

новых технологий, направленных на её улучшение в послеоперационном периоде при анатомически успешной эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР остаётся весьма актуальной и социально значимой.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

Клинические исследования выполнены на базе отделения хирургии патологии сетчатки и стекловидного тела Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 2015 по 2020 гг.

При выполнении данной работы под наблюдением в до- и послеоперационном периоде находились 192 пациента (192 глаза) с первичной РОС, осложненной ПВР, с полным анатомическим прилеганием сетчатки в результате эндовитреального хирургического лечения. Во избежание ошибочных выводов важным условием отбора пациентов явились: сопоставимая тяжесть РОС с захватом макулярной области, отсутствие передней ПВР и помутнений хрусталика, единая методика хирургического вмешательства, отсутствие операционных и послеоперационных осложнений, полное анатомическое прилегание сетчатки в послеоперационном периоде.

Подробная характеристика пациентов до операции представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, оперированных по поводу РОС, абсолютные числа (%)

Клинические признаки	Острота зрения	<0,01	40 (20,8)
		0,01–0,05	40 (20,8)
		0,06–0,1	70 (36,5)
		>0,1	42 (21,9)
Клиническая рефракция	Миопия		132 (68,7)
	Эмметропия		41 (21,4)
	Гиперметропия		19 (9,9)

	Длительность РОС	<1 месяца	31 (16,1)
		1-3 месяца	57 (29,7)
		>3 месяцев	104 (54,2)
	Виды разрывов	Дырчатые	89 (46,4)
		Клапанные	61 (31,8)
		Комбинация	42 (21,8)
	Распространенность РОС	Субтотальная	116 (60,4)
		Тотальная	76 (39,6)
	Стадии ПВР	С1	52 (27,1)
		С2	54 (28,1)
		С3	86 (44,8)

Как видно из таблицы 1, более половины всех пациентов были в возрасте от 31 до 60 лет (70,3% от общего количества больных), то есть преобладали лица трудоспособного возраста, что подтверждает социальную значимость проблемы. Среди оперированных женщин было 98 чел. (51%), мужчин – 94 чел. (49%), при этом большинство (78,1%) пациентов перед операцией имели максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) 0,1 и ниже.

У наблюдаемых пациентов чаще встречались дырчатые разрывы сетчатки (46,4%), реже – клапанные разрывы (31,8%). Комбинация клапанных и дырчатых разрывов наблюдалась в 21,8% случаев.

В структуре клинической рефракции преобладала миопия (68,8%), преимущественно высокой степени (53,8%). Реже встречались эметропия и гиперметропия (21,4% и 9,9 % соответственно).

На 116 глазах (60,4%) была диагностирована субтотальная РОС, на 76 глазах (39,6%) – тотальная.

У всех пациентов тяжесть РОС перед операцией усугублялась ПВР. Гораздо чаще у пациентов с РОС диагностировали выраженную ПВР в стадии С-3 (86 чел., 44,8%), для которой характерны фиксированные складки сетчатки в 3-х квадрантах

глазного дна в сочетании с мембранами в СТ, ПВР С-1 и С-2 была диагностирована у 52 (27,1%) и 52 (28,1%) пациентов соответственно.

Выполненная работа состояла из трёх разделов.

Первый этап работы (диагностический) был посвящен комплексной оценке результатов клинико-функциональной эффективности после анатомически успешной эндовитреальной хирургии РОС на основе использования в обследовании пациентов современных методов диагностики. Изучали во взаимосвязи клинические особенности зрительного восстановления, результаты морфологического мониторинга макулы и показателей хориоретинального микрокровотока. Главной целью исследования являлось выявление основных морфофункциональных признаков, негативно влияющих на восстановление зрительных функций после операции.

В исследование было включено 90 пациентов (90 глаз), мужчин – 44 чел., женщин – 46 чел., в возрасте от 21 до 65 лет (в среднем  $39,5 \pm 11$  лет), оперированных по поводу РОС.

Второй этап работы (зрительное прогнозирование) был посвящен разработке математической модели для прогнозирования ожидаемого зрительного результата после анатомически успешной эндовитреальной хирургии РОС.

В исследовании участвовали 53 человека (53 глаза) (обучающая группа) и 15 человек (15 глаз) (экзаменационная группа) с полным анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС. Все 68 пациентов (68 глаз) были отобраны из первого раздела исследования.

Третий этап работы (терапевтический) был посвящен разработке лечебной тактики, направленной на повышение функциональной эффективности эндовитреальной хирургии у пациентов с РОС, основанной на применении «Цитофлавина» в системе их послеоперационной реабилитации.

Под наблюдением находились 102 человека (102 глаза) с РОС, захватывающей макулярную область, в возрасте от 21 до 65 лет (в среднем  $42 \pm 12$  лет), 50 мужчин и 52 женщины. Давность РОС на момент операции варьировала от 3 до 11 недель, отслойки макулы – от 10 до 30 дней. МКОЗ перед операцией была

в среднем  $0,06 \pm 0,02$ . Критериями включения пациентов в исследование являлись: проведение единой стандартной трехпортовой витрэктомии по технологии 25-gauge с эндолазерной коагуляцией зон разрывов и тампонадой витреальной полости СМ, которое удаляли через 3 месяца после операции; полное анатомическое прилегание сетчатки и стабильный ретинальный статус в послеоперационном периоде; прозрачные оптические среды, не препятствующие проведению операции и оценке её эффективности; миопия не более 6 дптр с отсутствием хориоретинальных изменений в макуле; умеренный и низкий уровень ожидаемого повышения МКОЗ после операции (Патент РФ на изобретение № 2654585, опубликован 21.05.2018 г.).

У всех 102 пациентов при осмотре неврологом перед операцией была установлена хроническая мозговая дисфункция, обусловленная снижением цереброваскулярного кровотока 1-2 степени тяжести с признаками когнитивных расстройств (эмоциональная лабильность, инертность интеллектуальной деятельности, снижение работоспособности). При этом 68 пациентам для коррекции мозговой дисфункции неврологом перед операцией был назначен «Цитофлавин». У остальных 34 пациентов в результате наличия противопоказаний к компонентам препарата (гастрит, язвенная болезнь, уролитиаз, аллергические реакции) «Цитофлавин» неврологом не назначался.

Обязательным условием при включении пациентов в исследование являлось отсутствие у них другой тяжелой соматической, эндокринной патологии и органических заболеваний центральной нервной системы, требующих медикаментозного лечения, не предусмотренного разработанным протоколом. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для успешного решения задач в работе был использован принцип последовательности путем проведения двух серий клинических исследований.

Первая серия исследований была посвящена клиническому обоснованию оптимальных сроков курсового назначения «Цитофлавина» для получения устойчивого положительного результата в показателях хориоретинального



кровотока в зависимости от зрительного прогноза (умеренный и низкий); во второй серии исследования был проведен сравнительный анализ результатов функциональной эффективности эндовитреальной хирургии РОС при различных подходах к послеоперационному медикаментозному ведению пациентов.

В первой серии клинических исследований участвовало 34 пациента (34 глаза) с умеренным и низким уровнем ожидаемого зрительного прогноза.

Во второй серии клинических исследований участвовало 68 пациентов (68 глаз): 34 чел. (34 глаза) – основная группа наблюдения, представленная пациентами с умеренным и низким уровнем зрительного прогноза, получавшими после операции на обоих этапах эндовитреальной хирургии «Цитофлавин» на фоне стандартной терапии; 34 чел. (34 глаза) – контрольная группа наблюдения пациентов с аналогичными уровнями зрительного прогноза, которым назначали только стандартное лечение.

## **2.2. Методы обследования**

Методы обследования были представлены клинико-лабораторными, офтальмологическими и статистическими.

### **2.2.1. Методы клинико-лабораторного исследования**

Оценка общего состояния пациентов, необходимая для проведения глазных операций: клинический анализ крови, свертываемость и длительность кровотечения, кровь на сахар, сифилис, электрокардиография, флюорография органов грудной клетки, консультации врачей-специалистов – терапевта, отоларинголога, стоматолога, по показаниям – эндокринолога, невропатолога.

### **2.2.2. Стандартные методы офтальмологического обследования**

**Визометрия** без коррекции и с максимальной очковой коррекцией с помощью проектора знаков Reichert AP 250 (Reichert Inc., США).

**Авторефрактометрия** на аппарате Canon RK-F1 (Canon, Япония).

**Измерение уровня внутриглазного давления (ВГД)** контактным методом тонометром Маклакова массой 10 грамм по общепринятой методике.

**Биомикроскопия** на щелевой лампе XC EL 255 slit lamp (Reichert, США). Оценивали состояние придаточного аппарата глаза, конъюнктивы, передней камеры глаза, роговицы, радужки, хрусталика, СТ.

**Непрямая офтальмоскопия** с помощью непрямого бинокулярного офтальмоскопа фирмы Bio Welch Allyn (США) с использованием асферической линзы 20 дптр, а также на щелевой лампе с использованием высокодиоптрийных линз 60 и 90 дптр и трехзеркальной линзы Гольдмана.

**Ультразвуковое А- и В-сканирование** глазного яблока на аппаратах фирмы Tomey AL-3000 и Tomey VD-6000 (Япония). Измеряли длину переднезадней оси (ПЗО) глаза. Определяли распространенность и высоту отслойки сетчатки, состояние СТ (наличие помутнений, пигментных гранул, задней отслойки СТ).

На основании данных В-сканирования и офтальмоскопии верифицировали стадию ПВР, используя клиническую классификацию, предложенную ретиальным сообществом США в 1983 году:

1. Стадия А – минимальные проявления ПВР только в виде гранул пигмента в СТ;
2. Стадия В – умеренная ПВР. Снижение подвижности сетчатки и СТ, на сетчатке имеется складчатость, извитость сосудов, края разрывов завернуты;
3. Стадия С – выраженная ПВР. Наличие фиксированных складок сетчатки, делится на три подстадии:
  - С-1 – фиксированные складки сетчатки в 1-ом квадранте;
  - С-2 – фиксированные складки сетчатки в 2-х квадрантах;
  - С-3 – фиксированные складки сетчатки в 3-х квадрантах и фиксированные мембраны в СТ;

4. Стадия D – массивная ПВР. Фиксированные складки сетчатки распространяются на все четыре квадранта.

### **2.2.3. Специальные методы офтальмологического обследования**

Для решения поставленных в работе задач возникла необходимость в проведении специальных методов офтальмологического исследования: микропериметрии (МП), лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) внутриглазного кровотока, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А).

МП представляет собой комбинацию компьютерной периметрии и исследования сетчатки, проводимую при помощи фундус-камеры, что позволяет количественно оценить функциональные нарушения яркостной светочувствительности нейронов сетчатки в макулярной области и констатировать самые ранние нарушения, когда офтальмоскопически изменения в макуле еще не резко выражены или вовсе отсутствуют. Это исследование составляет карту светочувствительности (СЧ) сетчатки. МП дает возможность провести оценочное исследование зрительной функции пациента и динамики восстановления СЧ сетчатки в процессе лечения.

МП проводилась на аппарате MAIA (CenterVue, Италия) (рисунок 1). При проведении МП использовали программу macula 12°. В этой программе тестируется 36 точек, в пределах 1° от точки фиксации они расставлены с частотой 0,5°, вне этой зоны расстояние между точками составляет 1°. В исследовании анализировались: средняя СЧ сетчатки, представляющая собой среднее арифметическое световой чувствительности предъявляемого паттерна (дБ); количественная оценка стабильности фиксации (2° и 4°, %) и устойчивость центральной фиксации (%).



Рисунок 1 – Аппарат МАІА (CenterVue, Италия) для проведения микропериметрии

**ЛДФ внутриглазной микроциркуляции.** Для того, чтобы подтвердить доказательную взаимосвязь зрительного прогноза, функционального эффекта операций, морфологического состояния макулы с динамикой восстановления хориоретинального микрокровотока, а также для разработки сроков проведения терапевтической нейропротекции и контроля ее эффективности использовался метод ЛДФ. В исследованиях последнего десятилетия метод ЛДФ показал высокую диагностическую ценность в офтальмологии, в том числе при отслойках сетчатки различного происхождения [20] и в частности при силиконовой тампонаде витреальной полости, которой характерно искажение показателей внутриглазной микроциркуляции, определяемых ультразвуковыми методами. Исследования выполняли на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02 (исполнение 4) производства МПП «Лазма» (Россия).

Регистрацию ЛДФ-грамм внутренних оболочек глаза (хориоидеи и сетчатки) выполняли стандартным контактным методом с поверхности глазного яблока. Прежде всего регистрировали поток эритроцитов (F), за которым по рекомендации European Laser Doppler User Group (ELDUG) закреплен термин лазерная

доплеровская перфузия. В русскоязычной литературе данный термин обозначен как показатель микроциркуляции (ПМ, пф. ед.) [45]. Однако авторы указывают, что изменения ПМ нельзя трактовать однозначно без анализа дополнительных данных. Например, такого как среднее квадратичное отклонение (СКО) – амплитуда колебаний кровотока от величины ПМ, снижение которого указывает на ослабление ауторегуляторных свойств крови, а высокие показатели – о их сохранении. Либо коэффициент вариации внутриглазного кровотока ( $K_v$ ): более высокий показатель  $K_v$  соответствует наиболее высокой микрососудистой активности внутренних оболочек глаза

В совокупности ПМ, СКО и  $K_v$  дают наиболее эффективную оценку микроциркуляции исследуемой ткани.

**ОКТ-А** – неинвазивный метод визуализации изменений сетчатки, хориоидеи и сосудистого русла без введения красителя. В настоящее время эта технология является новым стандартом в исследовании внутренних и наружных слоев сетчатки, а также сосудистой оболочки. Данный метод особенно важен при изучении локального кровотока для подтверждения наличия доказательной взаимосвязи между изменениями хориоретинального микрокровоотока непосредственно в макуле и функциональной эффективностью операции. ОКТ-А объединяет возможности ОКТ с высоким разрешением с методикой неинвазивной ангиографии. Применяемый алгоритм амплитудной декорреляционной ангиографии с разделением спектра (*split-spectrum amplitude decorrelation angiography – SSADA*) и использование серии двух последовательных сканирований позволяет проводить анализ разницы амплитуд сканирующего лазерного луча, отраженного от выбранной точки. Значительные колебания амплитуд свидетельствуют о наличии тока крови. Применение послойного 3D Enface анализа позволяет проводить оценку поверхностного и глубокого капиллярного сплетения, наружных слоев сетчатки и хориокапилляров. Специальная программа, основанная на расчете индекса кровотока и плотности сосудистой сети, делает возможным не только качественный, но и количественный анализ сосудистых изменений. Метод позволяет на новом уровне знаний подойти

к решению вопроса о целесообразности проведения в послеоперационном периоде у пациентов с РОС современных методов терапевтической нейропротекции и оценке ее эффективности.

ОКТ-А проводили на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США). Использовали следующие программы:

1. Протокол Retina Map – для оценки морфологических изменений макулы: центральной толщины фовеа (ЦТФ), толщины внутренних и наружных слоёв сетчатки, состояния линии соединения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов (IS/OS) и наружной пограничной мембраны (НПМ), наличия эпиретинальной мембраны (ЭРМ);

2. Протокол HD Angio Retina 6.0 для оценки ретинального кровотока в макулярной области 3-мя программами:

– Density – автоматически рассчитывается плотность поверхностной капиллярной сети (ППКС, %) и плотность глубокой капиллярной сети (ПГКС, %) в макуле;

– Non Flow – измерение площади неперфузии фовеальной аваскулярной зоны (нФАЗ) в мм<sup>2</sup>;

– Foveal density – автоматическое измерение фовеальной плотности сосудов (ФПС, %).

### **2.3. Анестезиологическое обеспечение, методы лечения регматогенной отслойки сетчатки, ведение послеоперационного периода**

#### **2.3.1. Многоуровневая сочетанная анестезия**

Премедикация за 15–20 минут до операции осуществляется внутривенным введением 0,4–0,5 мг атропина 0,1%, 0,05–0,1 мг фентанила 0,005%, 5–10 мг диазепама 0,5%.

Вводный наркоз – внутривенно пропофол 125–200 мг.

Введение надгортанного воздуховода (ларингеальная маска Classic (Teleflex, Ирландия)).

Основная анестезия – ингаляция севофлурана 1,8–2,5 об.% в потоке кислорода 2–3 л/мин.

Выполнение пара-ретробульбарной блокады раствором лидокаина 2% или левобупивакаина 0,5% в объеме 2–3 мл.

Динамический контроль показателей гемодинамики, дыхательный мониторинг, капнометрия, пульсоксиметрия.

В зависимости от возраста и тяжести сопутствующей соматической патологии дозировки препаратов переменны.

### **2.3.2. Методика хирургического лечения**

Всем пациентам была выполнена стандартная трехпортовая витрэктомия. Операция включала последовательное проведение витрэктомии, витреошвартэктомии и рассечения эпиретинальных мембран, эндолазеркоагуляцию, а также в ходе операции введение ПФОС и его замену в дальнейшем на СМ.

**Техника операции.** В плоской части цилиарного тела, в 4 мм от лимба, методом прокола устанавливали порты калибра 25G. Доступ в нижне-наружном квадранте предназначался для ирригационной системы; два других доступа (верхне-височный и верхне-носовой) – для введения осветителя и хирургических инструментов (витреотома, ножниц, пинцетов). Дополнительно в верхнем квадранте устанавливался панорамный осветитель.

Витрэктомия стандартно начинали от задних отделов СТ со ступенчатого отслоения задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) путем введения через один из портов в образовавшееся пространство ПФОС. Одновременно через другой порт методом аспирации через периферический разрыв удаляли субретинальную жидкость. Отделенные кортикальные слои СТ и ЗГМ удаляли с помощью витреотома. В ходе проведения операции у пациентов с выраженной ПВР

рассекали витреоретинальные шварты, путем расслоения и сегментации удаляли эпиретинальные мембраны.

После заполнения витреальной полости ПФОС до центрального края ретинального разрыва выполняли периферическую витрэктомию с применением склерокомпрессии, особенно тщательно в зонах разрывов и очагов дистрофии сетчатки. Достигнув полного расправления сетчатки и ее прилегания к подлежащей ткани проводилось удаление ПФОС из витреальной полости с заменой его на воздух и эндолазеркоагуляция в два-три ряда по краям разрывов. Далее через один из верхних портов с помощью шприца вводили в витреальную полость СМ вязкостью 5700 сантистокс, а через второй верхний порт с помощью аспирационной канюли пассивно удаляли воздушную смесь. СМ вводилось до полного удаления воздуха и достижения нормального уровня ВГД.

Удаление СМ проводили через 3 месяца после операции. После обработки операционного поля проводили два прокола конъюнктивы и склеры троакарами калибра 25G для установки клапанных портов в нижне-наружном и верхне-наружном квадранте. Инфузионная линия устанавливалась в нижне-наружном квадранте и подключалась к сбалансированному физиологическому раствору.

СМ удалялось методом активной аспирации с помощью шприца 10 мл со встроенным поршнем-толкателем. После удаления СМ в верхне-наружный порт вводился световод для оценивания полного прилегания сетчатки, отсутствия витреоретинальных тракций, неблокированных разрывов. Порты удаляли, а разрезы ушивали узловыми швами (викрил 7,0). Субконъюнктивально вводили 2 мг дексаметазона.

### **2.3.3. Методика медикаментозного лечения**

В послеоперационном периоде на обоих этапах операций все пациенты получали стандартную местную терапию: инстилляций в конъюнктивальную



полость пиклоксидина 0,05%, раствора дексаметазона 0,1% и раствора диклофенака 0,1% в течение 1 месяца.

«Цитофлавин» дополнительно к стандартной местной терапии назначали внутривенно капельно по 10 мл на 200 мл 5% раствора глюкозы в течение первых 5 дней после операции. В последующем «Цитофлавин» назначали в таблетках 425 мг по 2 таблетки 2 раза в день. Курсы лечения проводили дважды: на этапе силиконовой тампонады и после ее завершения.

#### **2.4. Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Проверка нормальности распределений осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Качественные независимые признаки сравнивались точным двусторонним критерием Фишера, зависимые – критерием Мак-Немара. Количественные признаки сравнивались  $t$ -критерием Стьюдента. Сравнение трех и более групп производилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующими апостериорными тестами Даннетта. Рассчитывались коэффициенты корреляции: Пирсона ( $r$ ) и точечный бисериальный ( $r_{pb}$ ).

Отличия считались значимыми на уровне 0,05.

Методом множественной линейной регрессии была разработана модель прогнозирования послеоперационного уровня зрительной реабилитации. Модель верифицировалась на независимой группе наблюдения. Качество прогностической модели оценивали с использованием коэффициента детерминации  $R^2$ , дисперсионного анализа и анализа остатков.

### **ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЕЙ.**

Помимо анатомического прилегания сетчатки, важнейшим аспектом хирургического лечения РОС является получение устойчивых функциональных результатов, поскольку для данного тяжелого заболевания сетчатки характерны множественные ассоциированные расстройства зрительных функций. Несмотря на высокий удельный вес полного прилегания сетчатки в результате эндовитреальной хирургии РОС, далеко не всегда, даже при отсутствии видимых офтальмоскопических изменений макулы, удается добиться заметного повышения зрения, уровень и темпы которого после операции могут существенно различаться при сопоставимом офтальмологическом статусе.

Существует мнение о том, что среди причин дефицита зрительных функций после операции основное место занимают изменения микроструктуры макулы. В связи с этим углубленное морфофункциональное исследование макулы при вновь созданных условиях функционирования сетчатки после успешной эндовитреальной хирургии РОС на основе дополнения базовой офтальмодиагностики современными методами оценки качества зрительного восприятия и внутриглазного кровотока являются актуальными.

Целью данной главы работы является изучение: клинико-функциональных и клинико-морфологических особенностей зрительного восстановления; взаимосвязи между функциональными и структурными потерями в макуле после эндовитреальной хирургии РОС с анатомическим прилеганием сетчатки.

Для этого были необходимым было: изучить динамику восстановления зрительных функций и выделить уровни зрительной реабилитации; провести морфологический мониторинг макулярной области, изучить особенности

восстановления хориоретинального кровотока и на основании корреляционного анализа определить их взаимосвязь с уровнем зрительной реабилитации.

### 3.1. Результаты восстановления зрительных функций

Для получения достоверной информации о функциональном восстановлении нейросенсорной сетчатки в макуле после эндовитреальной хирургии РОС было необходимо применение визометрии – для оценки функциональной активности фоторецепторов и МП, отражающей сбалансированность нейронального взаимодействия между активностью фоторецепторов и проводящих элементов сетчатки.

#### 3.1.1. Результаты визометрии до и после операции

МКОЗ определяли до операции, на 1–2 сутки после операции, а затем ежемесячно при 6-ти контрольных визитах.

Результаты визометрии показали, что МКОЗ до операции у пациентов составляла в среднем  $0,11 \pm 0,05$ .

Динамика МКОЗ у пациентов до и после эндовитреальной хирургии РОС представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Острота зрения до и после эндовитреальной хирургии у пациентов с РОС ( $M \pm \sigma$ )

До операции	1–2 сутки после операции	Этап силиконовой тампонады			Этап завершения тампонады		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
$0,11 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,07^*$	$0,26 \pm 0,09^*$	$0,31 \pm 0,12^*$	$0,35 \pm 0,16^*$	$0,38 \pm 0,18^*$	$0,44 \pm 0,20^*$	$0,45 \pm 0,21^*$
Примечание: * – значимые отличия от дооперационных данных ( $p < 0,001$ ).							

Как видно из таблицы 2, на обоих этапах послеоперационного периода в общей совокупности обследованных пациентов происходило постепенное повышение МКОЗ. При этом важно отметить, что повышение МКОЗ у всех 90 пациентов (100%) отмечалось уже на 1–2 сутки после операции, при этом в сравнении с исходными значениями имелось статистически значимое различие ( $p < 0,001$ ). В дальнейшей послеоперационной динамике восстановление МКОЗ имело переменный характер как по уровню, так и по скорости.

Динамика абсолютного прироста средних показателей МКОЗ в послеоперационном периоде по сравнению с исходными значениями представлена на рисунке 2.

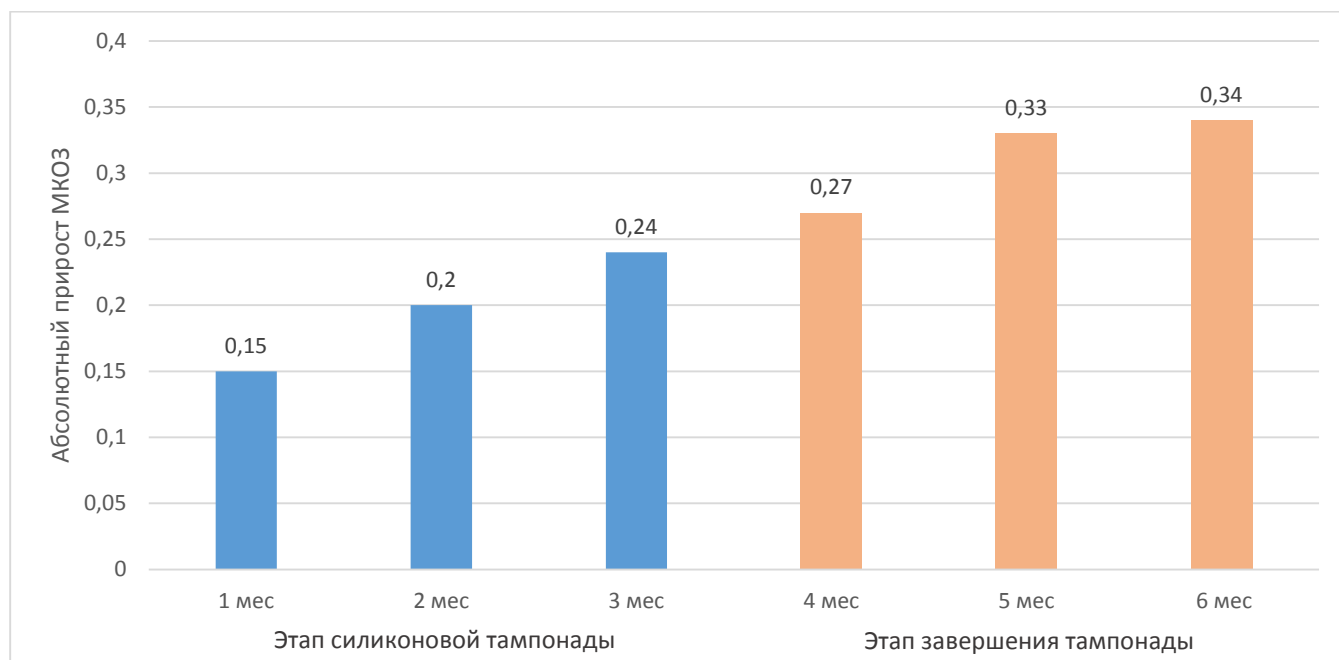


Рисунок 2 – Динамика абсолютного прироста МКОЗ

Анализ данных, приведенных на рисунке 2, свидетельствует о том, что при эндовитреальной хирургии РОС непосредственно перед завершением силиконовой тампонады (3 месяца после операции) в общей совокупности оперированных пациентов удалось достичь статистически значимого повышения МКОЗ по сравнению с исходной на 0,24 ( $p < 0,001$ ). Через 2 месяца после удаления силикона абсолютный прирост МКОЗ был максимальным и повысился в 4 раза по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).

К завершающему сроку наблюдения (6 месяцев после операции) у 94% пациентов (85 чел.) достигнутая МКОЗ оставалась стабильной (78 чел.) либо незначительно повышалась (7 чел.) по сравнению с предшествующими визитами. Только в 6% случаев (5 чел.) к этому периоду наблюдения при отсутствии явных офтальмоскопических изменений в макуле зарегистрирована тенденция к уменьшению МКОЗ на 0,05–0,09 по сравнению с более ранними сроками послеоперационного наблюдения (3–5 месяца).

Учитывая большой диапазон индивидуальных колебаний в приросте МКОЗ к заключительному этапу обследования пациентов после операции, было выделено три уровня зрительной реабилитации: высокий, умеренный и низкий.

При этом достигнутые после операции показатели МКОЗ 0,4 и более расценивались как высокий уровень зрительной реабилитации; более 0,1 и менее 0,4 – умеренный уровень и 0,1 и менее – низкий уровень.

Окончательная оценка МКОЗ и распределение пациентов по уровню зрительной реабилитации после эндовитреального вмешательства по поводу РОС с полным прилеганием сетчатки проводилась через 6 месяцев после операции, так как к данному сроку заканчиваются основные процессы восстановления зрительных функций (27). Полученные результаты, распределённые по уровню зрительной реабилитации, у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС представлены на рисунке 3.

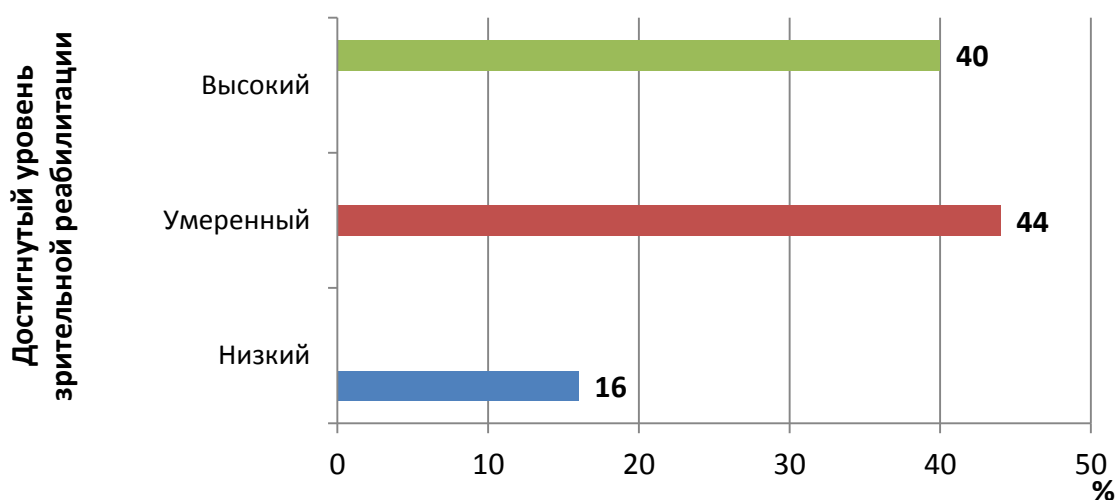


Рисунок 3 – Результаты зрительной реабилитации через 6 месяцев после эндовитреальной хирургии у пациентов с РОС (%)

Анализ распределения пациентов по уровню зрительной реабилитации, представленный на рисунке 3, показал, что в 40% случаев (36 чел.) при полном прилегании сетчатки в результате эндовитреального вмешательства по поводу РОС был достигнут высокий уровень зрительной реабилитации (1-я подгруппа наблюдения). В 44% случаях (40 чел.) в процессе проведения ретроспективного анализа был зарегистрирован умеренный зрительный результат (2-я подгруппа наблюдения). Низкий уровень зрительной реабилитации имел место в 16% случаев (14 чел.) (3-я подгруппа наблюдения).

В таблице 3 дана подробная характеристика разрешающей способности глаза по данным визометрии через 6 месяцев после операции в выделенных подгруппах пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации.

Таблица 3 – Результаты визометрии у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после эндовитреальной хирургии РОС ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Уровень зрительной реабилитации пациентов, n = 90					
	Высокий, n=36		Умеренный, n=40		Низкий, n=14	
	До операции	Через 6 мес. после операции	До операции	Через 6 мес. после операции	До операции	Через 6 мес. после операции
МКОЗ	0,15±0,03	0,71±0,13*	0,09±0,04	0,35±0,08*	0,05±0,02	0,09±0,02*
Прирост МКОЗ	-	0,56±0,14	-	0,26±0,07**	-	0,04±0,02**

Примечание: \* – значимые отличия от дооперационных данных, \*\* – значимые отличия от прироста МКОЗ в подгруппе с высоким уровнем зрительной реабилитации ( $p < 0,001$ ).

Анализ представленных в таблице 3 данных указывает на то, что у пациентов 1-ой подгруппы наблюдения с высоким уровнем зрительной реабилитации средний показатель МКОЗ через 6 месяцев после операции составил  $0,71 \pm 0,13$  против  $0,11 \pm 0,05$  исходно ( $p < 0,001$ ) со средним приростом  $0,56 \pm 0,14$ .

У пациентов 2-ой подгруппы с умеренным уровнем зрительной реабилитации на завершающем этапе наблюдения средний показатель МКОЗ был приблизительно в 2 раза ниже, чем у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации ( $p < 0,001$ ). МКОЗ у 75% пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации составляла 0,3–0,4.

При анализе показателей МКОЗ у пациентов 3-ей подгруппы наблюдения с низким уровнем зрительной реабилитации их средние значения имели существенные отличия и были значимо ниже, чем у пациентов двух предыдущих подгрупп ( $p < 0,001$ ). МКОЗ у 10-ти пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации была равна 0,1, у 4-х пациентов – менее 0,1.

Сроки восстановления оптимальной МКОЗ при различных уровнях зрительной реабилитации приведены на рисунке 4.

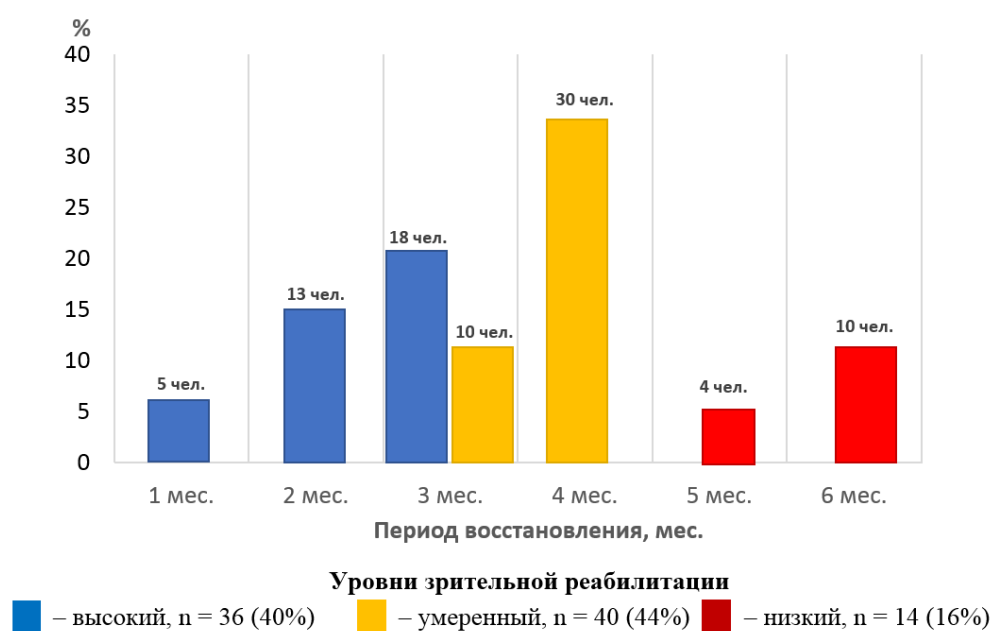


Рисунок 4 – Сроки восстановления оптимальной МКОЗ при различных уровнях зрительной реабилитации

Анализ данных, представленных на рисунке 4, свидетельствовал о том, что процесс зрительного восстановления был наиболее коротким у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации и продолжался в среднем  $2,4 \pm 0,7$

месяца, что соответствует раннему периоду восстановления оптимальной функциональной активности макулы после операции.

Срок достижения оптимальной МКОЗ в динамике послеоперационного наблюдения у пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации, по сравнению с пациентами с высоким уровнем, был отсроченным и удлинялся до  $3,8 \pm 0,4$  месяца.

Для пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации характерным явилось наиболее позднее восстановление функциональной активности макулы. Период завершения зрительного восстановления у них оказался самым длительным и в среднем был равен  $5,7 \pm 0,5$  месяца.

Выявленные различия в сроках достижения оптимальной МКОЗ у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после эндовитреальной хирургии РОС с анатомическим прилеганием сетчатки показали статистическую значимость ( $p < 0,001$ ).

Результаты визометрии, полученные после эндовитреальной хирургии РОС с анатомическим прилеганием сетчатки, показали, что у многих пациентов даже при сопоставимой исходной тяжести РОС и офтальмоскопической картины макулы после операции динамика послеоперационного восстановления МКОЗ была неодинаковой и отличалась по скорости и степени улучшения разрешающей способности глаза.

Для повышения достоверности информации, полученной при визометрии, и дополнения её новыми функциональными характеристиками было проведено зрительное тестирование с применением современного метода – МП. Данный метод хорошо зарекомендовал себя для выявления функциональных дефектов в центральной зоне сетчатки. По своей сути он представляет собой совмещение компьютерной периметрии, окулографии, цифровой фундус-камеры и позволяет автоматически исследовать и выражать функциональную активность центрального отдела сетчатки в числовом эквиваленте, давая возможность сопоставления структурных и функциональных изменений в макуле.



### 3.1.2. Результаты микропериметрии до и после операции

МП, также как и визометрия, была выполнена у 90 пациентов с анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС в группе вышеописанных пациентов.

Исследования осуществляли до операции, на 1–2 сутки после операции, затем 1 раз в месяц в 6-ти контрольных визитах.

Обследования пациентов проводили на приборе MAIA (CenterVue, Италия) при использовании варианта программы macula 12° и проецировании 36-ти световых стимулов на макулярную зону сетчатки (10 дБ).

В соответствии с протоколом исследования регистрировали: среднюю СЧ центральной зоны сетчатки (дБ), количественную оценку стабильности фиксации (2° и 4°, %) и устойчивость центральной фиксации (%).

Первоначально, для того чтобы оценка результатов МП являлась максимально достоверной, на собственном клиническом материале были получены нормативные показатели для глаз на приборе MAIA. С этой целью изучали параметры МП на здоровых глазах в группе контроля – 20 чел. (20 глаз), сопоставимых по полу и возрасту с оперированными пациентам с РОС. МКОЗ у здоровых лиц группы контроля составляла в среднем  $0,98 \pm 0,04$ ; ПЗО –  $23,8 \pm 0,3$  мм. Параллельно в качестве контроля анализировали также результаты функционального тестирования парного (не оперированного) глаза перед операцией у пациентов с РОС. Средняя МКОЗ парного глаза составляла  $0,97 \pm 0,05$ ; ПЗО –  $25,8 \pm 0,4$  мм. На глазном дне парного глаза у всех пациентов с миопией офтальмоскопически были диагностированы околодисковые изменения, а у небольшой части (20 чел., 22%) из них – нарушения пигментации макулы, характерные для 1–2 стадии изменений глазного дна при миопии. У остальных пациентов (30 чел., 33%) имела место не миопическая рефракция с отсутствием офтальмоскопической патологии глазного дна.

Полученные параметры МП практически здоровых лиц и на парных глазах в группе контроля у пациентов с РОС представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели МП в группе контроля у практически здоровых лиц с не миопической рефракцией и парных глаз у пациентов с РОС по программе macula 12° 10 дБ (M±σ)

Параметры МП	Нормативные показатели практически здоровых лиц	Парные глаза у пациентов с РОС	p-значение
СЧ, дБ	25,4±1,5	25,1±1,2	0,47
Стабильность фиксации в пределах от центра, %			
2°	92,3±2,0	91,7±1,7	0,22
4°	94,1±1,9	93,2±1,8	0,08
Центричность фиксации, %	85,5±3,7	84,9±4,2	0,58

Анализ данных, приведенных в таблице 4, не показал наличие статистически значимых различий между параметрами МП у здоровых лиц с не миопической рефракцией и на парных глазах у пациентов с РОС. В связи с этим при интерпретации показателей МП у пациентов с РОС в качестве контроля рассматривали данные, полученные на парных глазах, которые были сопоставимы с подобными показателями у здоровых лиц.

Анализ результатов МП в общей совокупности пациентов с РОС до и после эндовитреальной хирургии представлен в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС с полным анатомическим прилеганием сетчатки, по сравнению с исходными данными, в целом по группе было выявлено постепенное возрастание СЧ сетчатки с максимальным улучшением ее средних показателей через 6 месяцев после операции ( $p < 0,001$ ). Однако в процессе индивидуального анализа полученных данных было установлено, что степень восстановления СЧ сетчатки на завершающем этапе обследования варьировала в широком диапазоне: от низкой, достигая не более 60% от показателей парного глаза (16 чел., 18%), до умеренной

в пределах 61-79% от парного глаза (44 чел., 49%) и высокой – от 80% и более от показателей парного глаза (30 чел., 33%).

В связи с разбросом выявленных функциональных изменений возникла необходимость детализации темпов функциональной адаптации по данным МП в зависимости от уровня зрительной реабилитации. Результаты исследований основного параметра МП – СЧ сетчатки при различном уровне зрительной реабилитации представлены в таблице 6.

Анализ таблицы 6 свидетельствовал о том, что восстановление показателя СЧ сетчатки наиболее быстро происходило в подгруппе с высоким уровнем зрительное реабилитации и, напротив, наиболее медленным было восстановление СЧ в подгруппе с низким уровнем реабилитации.

Таблица 5 – Результаты МП у пациентов до и после эндовитреальной хирургии РОС ( $M \pm \sigma$ )

Параметры МП	До операции	1–2 сутки после операции	Этап силиконовой тампонады			Этап завершения тампонады			Контроль
			1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	
СЧ сетчатки, дБ	12,9±2,8	16,2±2,9 *	18,4±2,7 *	19,9±3,0 *	21,4±3,8 *	21,8±3,9 *	22,2±4,1 *	22,4±4,3 *	25,1±1,2
Стабильность фиксации в пределах от центра, %									
2°	74,2±4,1	78,6±4,7 *	81,9±5,0 *	84,4±5,2 *	85,0±5,1 *	85,5±5,9 *	86,0±5,2 *	87,5±5,2 *	91,7±1,7
4°	83,4±5,0	84,4±5,8	85,2±4,7	86,7±5,7	87,1±5,4 *	89,0±5,2 *	90,1±5,9 *	90,2±5,6 *	93,2±1,8
Центричность фиксации, %	65,3±6,3	72,8±4,6 *	74,4±5,1 *	76,5±4,8 *	77,7±5,6 *	80,8±5,3 *	81,4±5,2 *	81,9±6,0 *	84,9±4,2
Примечание: * – значимые отличия от дооперационных данных ( $p < 0,05$ ).									

Таблица 6 – Показатели средней СЧ сетчатки у пациентов до и после эндовитреальной хирургии РОС в зависимости от уровня зрительной реабилитации (дБ,  $M \pm \sigma$ )

Уровень зрительной реабилитации пациентов	Исходно	1–2 сутки после операции	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
Высокий	13,1±3,0 ***	18,0±2,6 ***	21,6±3,5 **/**	23,7±2,9 **/**	24,2±1,4 **/**	24,3±4,1 ***	24,5±3,9 ***	24,6±4,0 ***
Умеренный	12,7±1,9	16,1±3,5 ***	17,2±2,9 **/**	18,5±3,3 **/**	20,4±3,1 **/**	21,0±3,1 ***	21,5±3,0 ***	21,9±4,0 ***
Низкий	11,1±2,0 *	13,1±2,7 **	13,7±1,9 **	14,0±2,2 **	14,2±2,1 **	14,9±3,0 **	15,2±2,7 **	15,4±1,9 **
Примечание: * – значимые отличия от подгруппы с высоким, ** – от подгруппы с умеренным, *** – от подгруппы с низким уровнем зрительной реабилитации в соответствующие сроки наблюдения ( $p < 0,05$ ).								

В подгруппе пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации после эндовитреальной хирургии РОС показатель СЧ сетчатки достигал максимальных значений через 3 месяца после операции и составлял от 80% и более от показателей парного глаза.

У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации максимальное повышение показателя СЧ сетчатки (61–79% от показателей парного глаза) наступало через 4–5 месяцев после операции.

При низком уровне зрительной реабилитации максимальное повышение СЧ сетчатки регистрировалось только к 5–6 месяцу после операции, а ее значения в среднем не достигали 60% от парного глаза.

В свете полученных данных возникла необходимость на основании методов статистического анализа подтвердить взаимосвязь между МКОЗ и СЧ сетчатки после операции, отражающую степень сбалансированности нейронального взаимодействия.

Выраженность корреляционной связи между МКОЗ и параметрами МП на завершающем этапе обследования после эндовитреальной хирургии РОС представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Корреляционные связи между показателями МКОЗ и параметрами МП у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС на завершающем этапе обследования (через 6 мес. после операции)

Коррелирующие параметры	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p-значение
МКОЗ – СЧ сетчатки в точке паттерна соответствующей точке фиксации	0,771	<0,001
МКОЗ – стабильность фиксации 2° от точки фиксации	0,622	<0,001
МКОЗ – стабильность фиксации 4° от точки фиксации	0,714	<0,001
МКОЗ - центричность фиксации	0,591	<0,001

Анализ приведенных в таблице 7 данных показал наличие прямой корреляционной связи между показателями МКОЗ и всеми параметрами МП у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, что свидетельствует о функциональных нарушениях как наружных, так и внутренних слоев сетчатки.

Таким образом, при комплексном исследовании МКОЗ и показателей МП был получен ответ только на вопрос о характере и тяжести функциональных нарушений макулы, но остаются полностью не раскрытыми структурные причины, от которых зависят особенности послеоперационного восстановления зрения.

Появление в офтальмодиагностике новых методов исследования – ОКТ-А и ЛДФ позволило даже в отсутствии офтальмоскопических изменений выявлять микроструктурные и сосудистые причины зрительных нарушений.

Анализу согласованности микроструктурных и сосудистых изменений с функциональными потерями после эндовитреальной хирургии РОС был посвящен следующий раздел работы.

### **3.2. Результаты микроструктурного мониторинга макулярной зоны и изучения хориоретинального кровотока после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки**

В данной части работы необходимо было выявить ключевые морфоструктурные и сосудистые изменения, определяемые методами ОКТ-А и ЛДФ.

#### **3.2.1. Результаты микроструктурного мониторинга макулярной зоны после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки**

Методом ОКТ было выполнено измерение ЦТФ, толщины наружных и внутренних слоев сетчатки, проведена оценка состояния линии IS/OS, НПМ, наличия ЭР. Также полученные в ходе исследования результаты были систематизированы с использованием методов статистики для подтверждения

силы корреляционной связи между МКОЗ и морфологическим статусом макулы на завершающем этапе наблюдения.

В анализ были включены все 90 пациентов с анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС, клиническая характеристика которых подробно изложена во 2-ой главе работы.

Характеристика морфоструктурного статуса макулярной зоны в общей совокупности оперируемых пациентов за весь период наблюдения суммирована в таблице 8. В качестве контроля были взяты морфометрические параметры парных глаз.

Таблица 8 – Динамика толщины сетчатки и ее слоев в макулярной зоне у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС ( $M \pm \sigma$ , мкм)

Показатели	1-2 сут. после операции	Этап силиконовой тампонады		Этап завершения тампонады		Динамика за весь период наблюдения	Контроль
		1 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.		
ЦТФ	287±17 **	277±15 **	262±14 */**	248±14 *	240±12 *	-47	239±9
Толщина наружных слоев сетчатки	245±15 **	222±16 */**	198±15 */**	187±12 *	175±14 *	-70	179±11
Толщина внутренних слоев сетчатки	169±13 **	157±15 **	131±12 *	129±13 *	121±12 *	-48	119±16
Примечание: * – значимые отличия от соответствующих значений на 1-2 сутки после операции, ** - отличия от контроля ( $p < 0,05$ ).							

Анализ представленных в таблице 8 данных показал, что на момент выписки пациентов из глазного стационара средняя толщина сетчатки в фовеа составила  $287 \pm 17$  мкм, что достоверно выше показателя парного глаза ( $p < 0,001$ ). При этом толщина наружных слоев сетчатки, включающих наружную пограничную мембрану, сегменты и ядра фоторецепторов и пигментный эпителий, по сравнению

с парными глазами в среднем увеличилась на 66 мкм ( $p < 0,001$ ), а внутренних слоев, объединяющих плексиформный, внутренний, ядерный и сетчатый слой, а также слой ганглиозных клеток, нервных волокон и внутреннюю пограничную мембрану – на 50 мкм ( $p < 0,001$ ).

Выявленное методом ОКТ утолщение сетчатки в макуле в 1–2 сутки после эндовитреальной хирургии РОС является морфологическим выражением интравитреального отека, неблагоприятного в плане восстановления остроты зрения (рисунок 5).

На протяжении дальнейшего послеоперационного наблюдения отмечалось уменьшение толщины сетчатки в макуле. При этом в целом по группе наблюдения наиболее значимая динамика снижения макулярного отека была диагностирована на этапе силиконовой тампонады к 3-му месяцу после операции. К этому сроку наблюдения толщина сетчатки в фовеа в среднем снизилась на 25 мкм, наружных слоев сетчатки – на 47 мкм, внутренних – на 38 мкм.

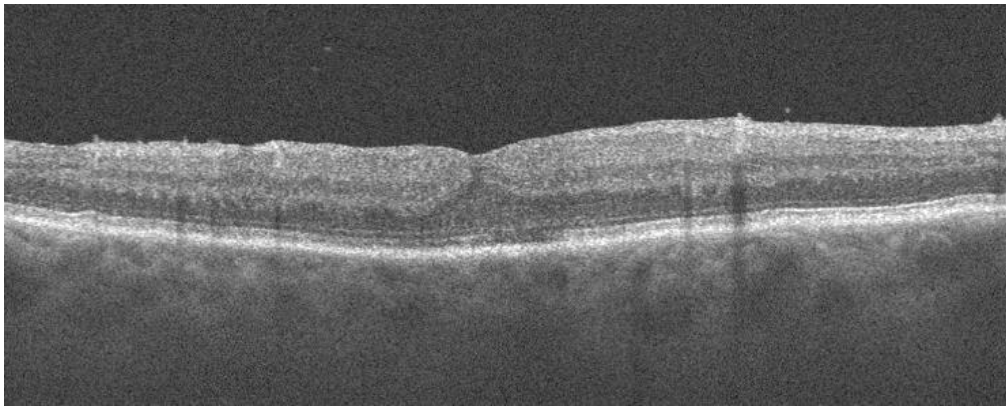


Рисунок 5 – Клинический пример ОКТ пациента М. с увеличением толщины макулярной области после эндовитреальной хирургии РОС

К завершающему этапу наблюдения (6 мес. после операции) по-прежнему продолжалось последовательное уменьшение толщины сетчатки в фовеа до  $240 \pm 12$  мкм, в наружных слоях – до  $175 \pm 14$  мкм и во внутренних слоях – до  $121 \pm 12$  мкм.



Выявленные изменения были статистически значимы в каждой временной точке по сравнению с 1–2 сутками после операции ( $p<0,05$ ) и приблизились к соответствующим показателям в контроле.

Результаты динамического мониторинга структурных повреждений макулярной зоны по данным ОКТ представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика качественных показателей ОКТ макулярной зоны у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, абс. ч. (%)

Показатели	Этап силиконовой тампонады			Этап завершения тампонады	
	1–2 сутки после операции	1 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.
Дефекты IS/OS	37(41)	37 (41) ( $p=1$ )	25 (28) *( $p<0,001$ )	22 (24) *( $p<0,001$ )	21 (23) *( $p<0,001$ )
Дефекты НПМ	18(20)	18 (20) ( $p=1$ )	12 (13) ( $p=0,09$ )	12 (13) ( $p=0,09$ )	11 (12) ( $p=0,064$ )
ЭРМ	-	-	3 (3) ( $p=0,6$ )	3 (3) ( $p=0,6$ )	3 (3) ( $p=0,6$ )
Примечание: * – значимые отличия от выписки ( $p<0,05$ ).					

Как видно из таблицы 9, среди структурных повреждений макулы в 1–2 сутки и в течение первого месяца после операции наибольшим оказалось количество пациентов (41%) с дефектами линии IS/OS (рисунок 6). Через 3 месяца количество дефектов IS/OS уменьшилось в 1,5 раза, а через 6 месяцев после операции – в 1,8 раза в сравнении с данными на 1–2 сутки после операции ( $p<0,001$ ).

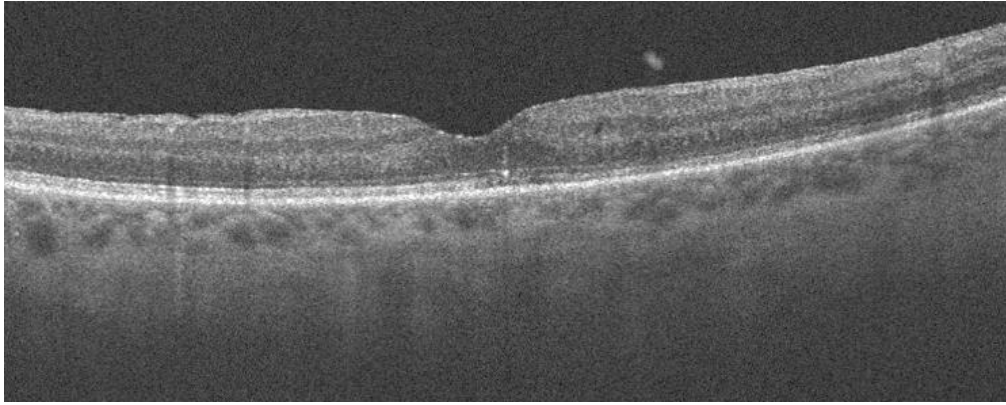


Рисунок 6 – Клинический пример ОКТ пациента Л. с дефектами IS/OS после эндовитреальной хирургии РОС

Второе место по частоте встречаемости среди морфоструктурных повреждений макулы после эндовитреальной хирургии РОС занимали дефекты НПМ (рисунок 7), которые были выявлены у 18 пациентов (20%) на 1–2 сутки и через 1 месяц после операции. Через 3 месяца после операции их количество уменьшилось в 1,5 раза и оставалось стабильным в послеоперационном периоде наблюдения.

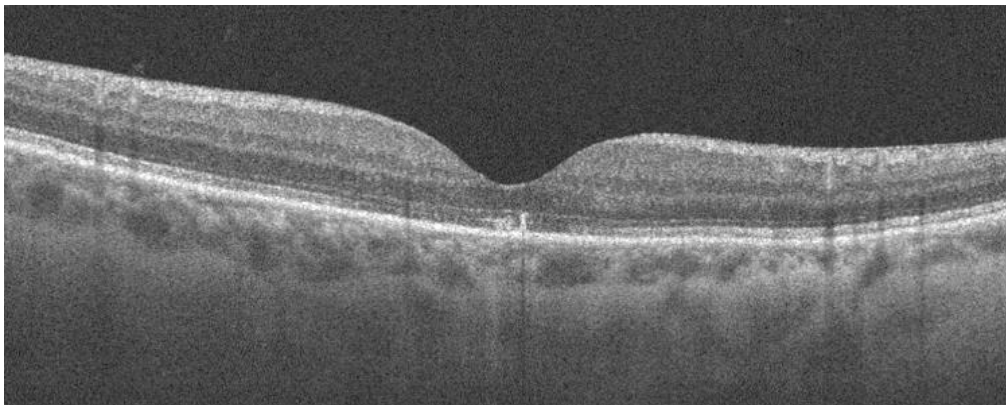


Рисунок 7 – Клинический пример ОКТ пациента С. с дефектами НПМ после эндовитреальной хирургии РОС

К числу редких структурных повреждений макулярной зоны после эндовитреальной хирургии РОС относится ЭРМ (рисунок 8).

В ходе исследований ее появление было диагностировано у 3-х пациентов (3%) через 3 месяца после операции. Число пациентов с ЭРМ оставалось

неизменным до окончания завершающего срока наблюдения, однако у 2-х из них к 4-му месяцу после операции диагностировано развитие ретинальных кист.

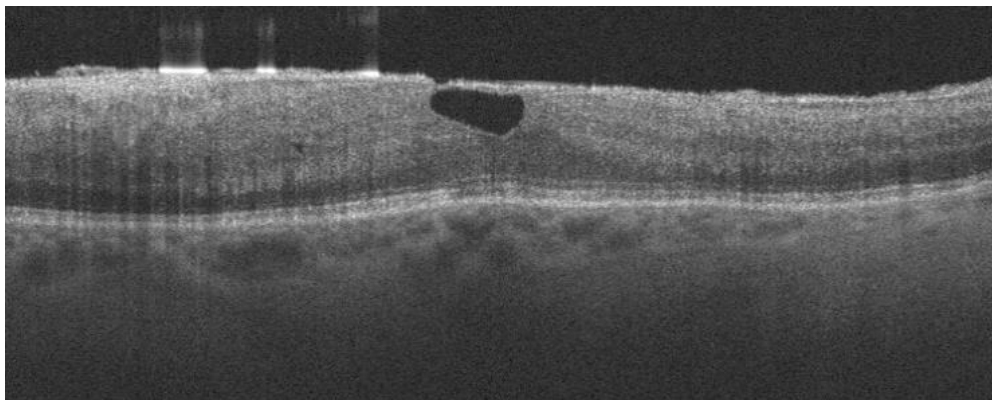


Рисунок 8 – Клинический пример ОКТ пациента с ЭРМ после эндовитреальной хирургии РОС

Результаты изучения морфологического состояния макулы у пациентов с анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС показали наличие у оперированных пациентов микроструктурных нарушений, различных по характеру и степени выраженности.

Для получения убедительных данных о взаимосвязи структурных изменений в макуле с МКОЗ проведен сравнительный анализ состояния микроструктуры макулярной зоны в зависимости от уровня зрительной реабилитации.

Послеоперационная динамика изменения ЦТФ, определяющая степень достижения МКОЗ у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС с различным уровнем зрительной реабилитации, представлена на рисунке 9.

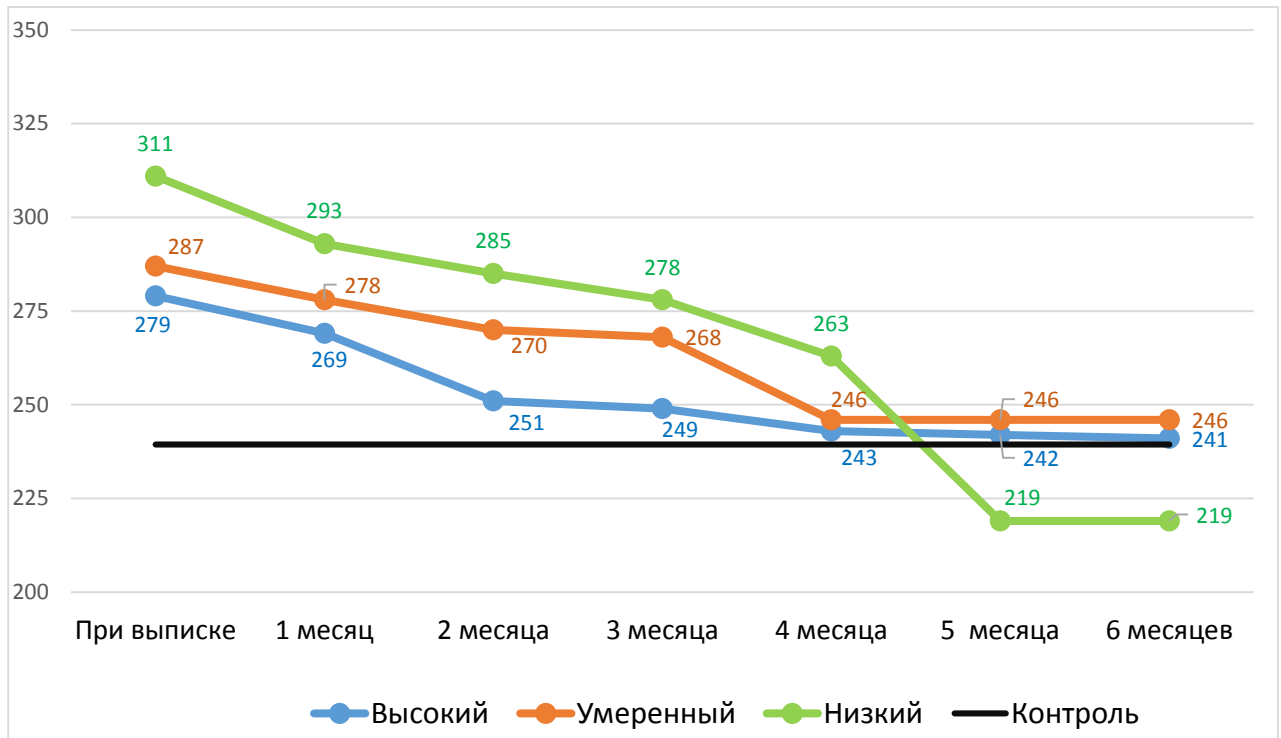


Рисунок 9 – Послеоперационная динамика ЦТФ (мкм) у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации

Как видно из рисунка 9, у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации по данным ОКТ определялся отек макулы с увеличением ЦТФ, превышающий в среднем на  $40 \pm 8,5$  мкм данный показатель парного глаза. Резорбция макулярного отека у всех пациентов происходила через  $2,1 \pm 0,4$  месяца после операции.

У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации определялся более высокий отек макулы с увеличением ЦТФ в среднем на  $48 \pm 13,1$  мкм по сравнению с парным глазом. В данной группе пациентов максимальная резорбция макулярного отека происходила через  $3,5 \pm 0,1$  месяца после операции.

У пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации увеличение ЦТФ относительно парного глаза в первые дни после операции составило  $72 \pm 13,7$  мкм с дальнейшим её уменьшением через  $4,4 \pm 0,3$  месяца после операции до показателей ниже, чем в контроле.

Характеристика качественных микроструктурных нарушений макулы у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации на завершающем этапе наблюдения (через 6 месяцев) приведена в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты качественных показателей ОКТ макулярной зоны у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС с различным уровнем зрительной реабилитации (через 6 мес.), абс. число (%)

Микроструктурные нарушения макулы по данным ОКТ	Уровень зрительной реабилитации пациентов, n=90		
	Высокий, n=36	Умеренный, n=40	Низкий, n=14
Дефекты IS/OS	2 (6) ** /***	10 (25) * /***	9 (64) * /**
Дефекты НПМ	- (0)	6 (15)	5 (36)
ЭРМ	- (0)	- (0)	3 (21)

Примечание: \* – значимые отличия от подгруппы с высоким, \*\* – от подгруппы с умеренным, \*\*\* – от подгруппы с низким уровнями зрительной реабилитации в соответствующие сроки наблюдения (p<0,05).

Как видно из таблицы 10, наибольшая частота встречаемости дефектов IS/OS обнаружена у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации. Так, на завершающем этапе наблюдения дефекты IS/OS у пациентов данной подгруппы были диагностированы в 64% случаев, что более чем в 2,5 раза чаще, чем при умеренном уровне зрительной реабилитации (25%) (p=0,04) и в 10 раз чаще, чем у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации (6%) (p <0,001).

Дефекты НПМ, также как и в случае с дефектами IS/OS, встречались с наибольшей частотой (36%) у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации, в 2,4 раза реже – при умеренном уровне зрительной реабилитации и отсутствовали у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации.

Наличие ЭРМ было выявлено только у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации и частота ее встречаемости в данной подгруппе составила 21%.

На заключительном этапе обследования пациентов был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между итоговой МКОЗ и микроструктурными нарушениями макулы, представленный в таблице 11.

Таблица 11 – Корреляционные связи между показателями МКОЗ и основными параметрами ОКТ макулы у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС на завершающем этапе обследования (6 мес. после операции)

Коррелирующие параметры	Коэффициент корреляции: Пирсона (r) и точечный бисериальный ( $r_{pb}$ )	p-значение
МКОЗ – ЦТФ	$r = -0,82$	<0,001
МКОЗ – Толщина наружных слоёв сетчатки	$r = -0,88$	<0,001
МКОЗ – Толщина внутренних слоёв сетчатки	$r = -0,69$	<0,001
МКОЗ – Дефекты IS/OS	$r_{pb} = 0,51$	<0,001
МКОЗ – Дефекты НПМ	$r_{pb} = 0,37$	<0,001
МКОЗ – ЭРМ	$r_{pb} = 0,25$	0,017

Результаты статистического анализа подтвердили наличие достоверной зависимости восстановления МКОЗ от микроструктурных изменений в макуле, диагностированных методом ОКТ.

В результате проведенных морфофункциональных исследований было определено, что нарушение морфологического статуса макулы является главным компонентом, влияющим на эффективность зрительной реабилитации при эндовитреальной хирургии РОС. Большая вариабельность морфологических изменений после эндовитреальной хирургии РОС является основанием для изучения патогенеза данного феномена.

Применяемые в офтальмодиагностике при патологии глазного дна базовые методы измерения глазного кровотока (ультразвуковая доплерография, флюоресцентная ангиография) у пациентов с РОС не раскрывают в полной мере всех слагаемых капиллярной перфузии сетчатки, от которых зависят метаболизм, морфологическая структура макулы и восстановление зрения после операции.

К числу современных неинвазивных и перспективных методов изучения внутриглазного микрокровоотока относят ЛДФ и ОКТ-А, обладающих, как показывает клиническая практика, большим потенциалом. Однако до сих пор

диагностические возможности обоих этих методов для получения объективной информации об изменениях хориоретинального микрокровотока и их патогенетического значения в системе зрительной реабилитации пациентов с РОС после эндовитреальной хирургии полностью не реализованы, что и определило необходимость дальнейших исследований.

### 3.2.2. Результаты исследования хориоретинального микрокровотока в макуле методом оптической когерентной томографии в режиме ангиографии

С помощью ОКТ-А измеряли площадь нФАЗ (мм<sup>2</sup>), ФПС (%), ППКС (%), и ПГКС (%). В качестве контроля были взяты аналогичные показатели парных глаз исследуемых пациентов.

Результаты исследований данных показателей в общей совокупности пациентов отражены в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели ОКТ-А микрокровотока в макуле на этапе завершения силиконовой тампонады у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС (M±σ)

Показатели	Сроки послеоперационного наблюдения			Контроль
	1–2 сут. после удаления СМ	4 мес.	6 мес.	
нФАЗ, мм <sup>2</sup>	0,89±0,33 *	0,79±0,33 *	0,73±0,27 *	0,39±0,05
ФПС, %	57,6±6,7 *	51,1±6,2 **	41,5±6,5 */**	51,2±3,4
ППКС, %	56,8±5,8	49,0±6,0 */**	46,6±6,8 */**	54,4±3,9
ПГКС, %	55,0±4,1	44,2±5,1 */**	44,9±5,1 */**	52,6±5,7
Примечание: * – значимые различия с контролем (p<0,05); ** – значимые различия с 1–2 сут. после удаления СМ (p<0,05).				

Анализ данных, приведенных в таблице 15, показал, что у пациентов в целом по группе общей закономерностью в динамике изменений капиллярного кровотока макулы после удаления силикона из витреальной полости являлся переход от

кратковременной гиперперфузии к периоду достижения максимально устойчивых показателей капиллярного кровотока, уровень и скорость восстановления которого характеризовались большим индивидуальным разнообразием.

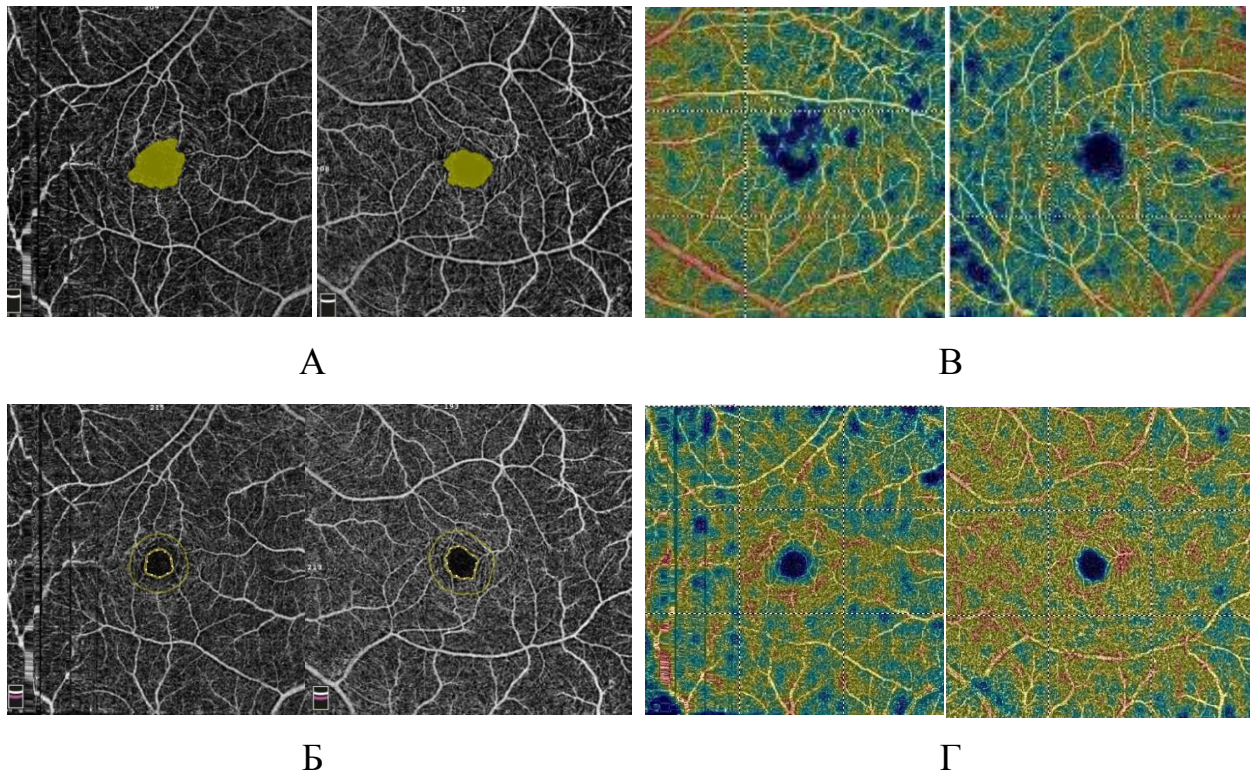
Для детализации результаты, полученные при исследовании параметров микрокровоотока в макуле по данным ОКТ-А на окончательном этапе наблюдения у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, были разделены в зависимости от уровня зрительной реабилитации и приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Показатели ОКТ-А в макуле у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС в зависимости от уровня зрительной реабилитации через 3 мес. после завершения силиконовой тампонады ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Уровень зрительной реабилитации пациентов, n=90			Контроль
	Высокий, n=36	Умеренный, n=40	Низкий, n=14	
нФАЗ, мм <sup>2</sup>	0,41±0,08	0,82±0,12*	1,31±0,13*	0,39±0,05
ФПС, %	49,5±2,7	40,1±6,2*	24,8±5,7*	51,2±3,4
ППКС, %	53,9±3,0	43,3±3,5*	37,1±3,0*	54,4±3,9
ПГКС, %	52,1±4,0	41,7±3,7*	35,3±2,8*	52,6±5,7
Примечание: * – значимые различия с контролем (p<0,001).				

Как видно из таблицы 16, у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации параметры макулярного микрокровоотока на завершающем этапе обследования значимо не отличались от показателей контроля ( $p > 0,05$ ), рисунок 12.

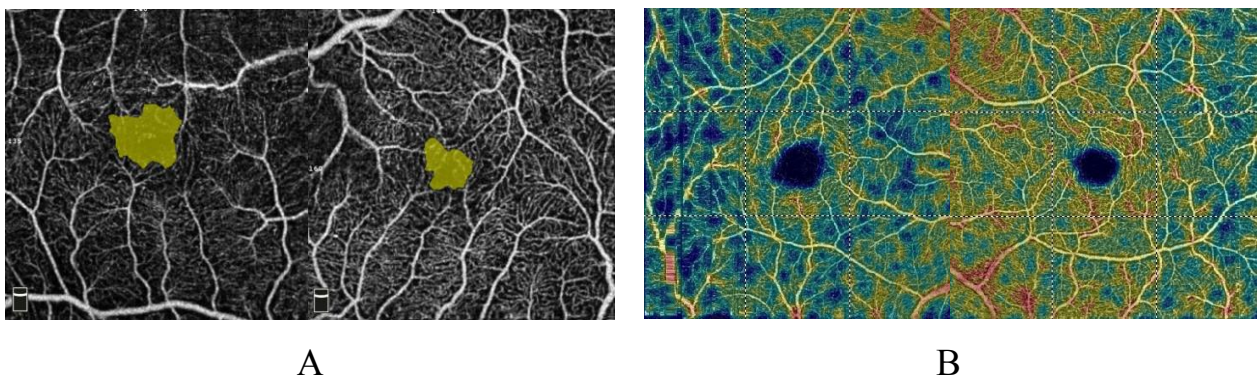




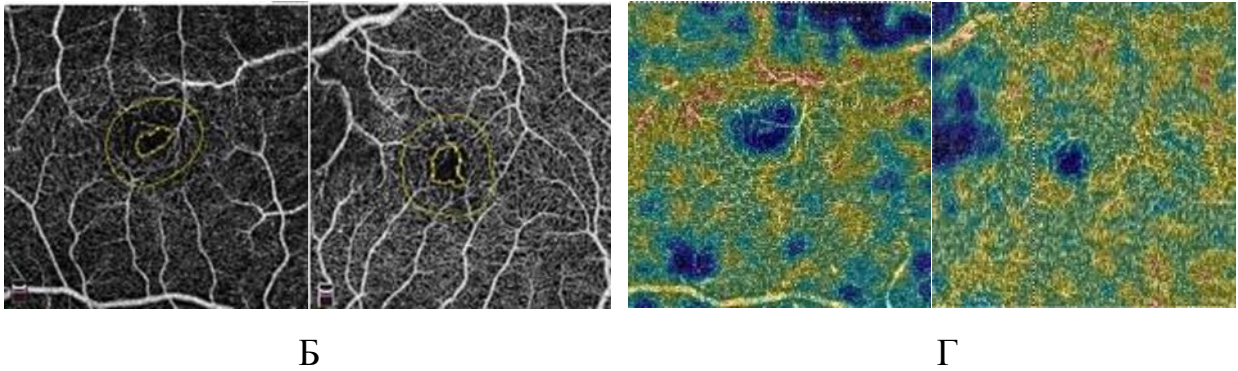
А) нФАЗ; Б) ФПС; В) ППКС; Г) ПГКС

Рисунок 12 – Динамика изменения показателей ОКТ-А у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации после завершения силиконовой тампонады

Однако уже при умеренном уровне зрительной реабилитации у всех пациентов по сравнению с контролем к завершающему этапу наблюдения диагностировали статистически значимое снижение всех показателей, характеризующих плотность капиллярной сети в макуле: ФПС – в 1,3 раза, ППКС – в 1,25 раза, ПГКС – в 1,2 раза и увеличение нФАЗ – более чем в 2 раза ( $p < 0,001$ ), рисунок 13.



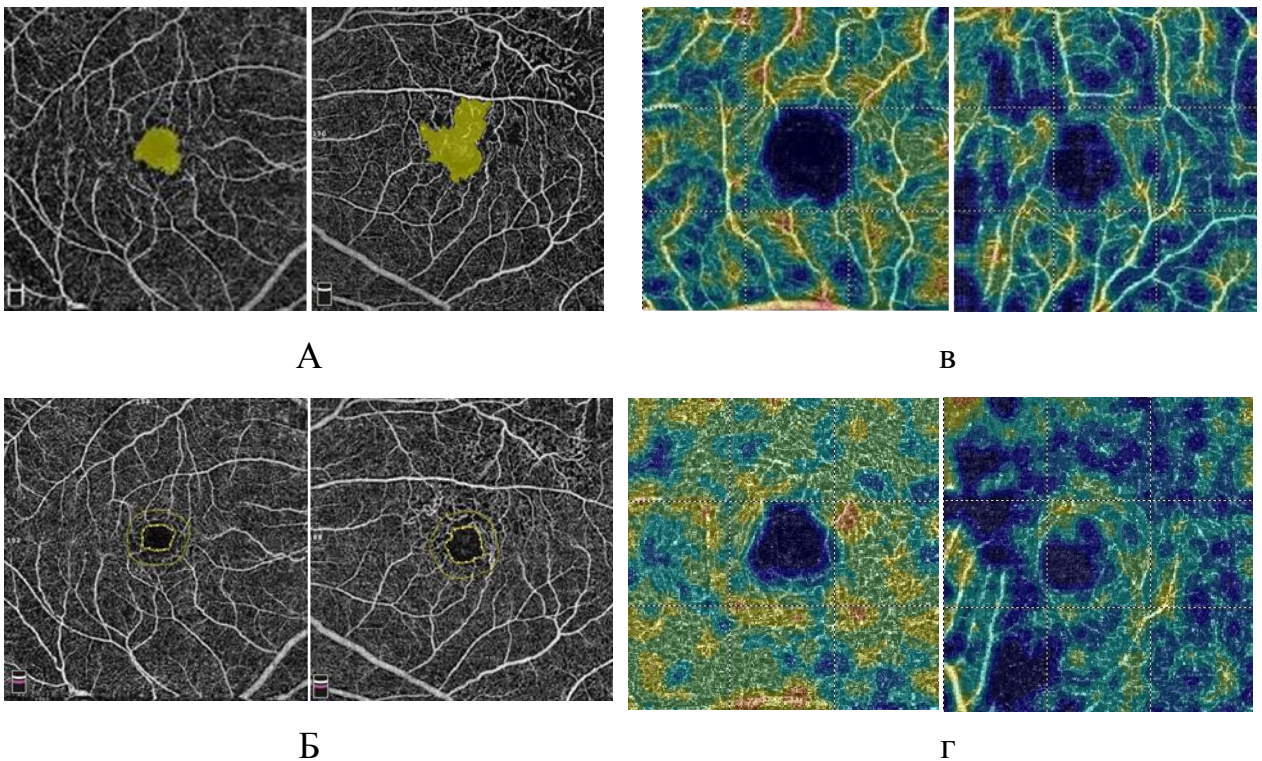




А) нФАЗ; Б) ФПС; В) ППКС; Г) ПГКС

Рисунок 13 – Динамика изменения показателей ОКТ-А у пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации после завершения силиконовой тампонады

Наиболее выраженными оказались изменения плотности капиллярной сети в макуле у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации по сравнению с контролем: уменьшение показателей ППКС и ПГКС – в 1,5 раза, ФПС – более чем в 2 раза и увеличение нФАЗ – более чем в 3 раза ( $p < 0,001$ ), рисунок 14.



а) нФАЗ; б) ФПС; в) ППКС; г) ПГКС

Рисунок 14 – Динамика изменения показателей ОКТ-А у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации после завершения силиконовой тампонады

### 3.2.3. Результаты исследования внутриглазного хориоретинального кровотока методом лазерной доплеровской флуометрии

Изучали следующие основные параметры хориоретинального кровотока: ПМ (пф. ед.), отражающий средний уровень капиллярной перфузии; СКО (пф. ед.) – амплитуду колебаний кровотока от величины ПМ, характеризующую приспособительные реакции микроциркуляции на изменения тканевой перфузии; К<sub>v</sub> (%) – отражающий соотношение между изменчивостью перфузии и средней перфузией.

Анализ послеоперационного состояния хориоретинального кровотока в общей совокупности оперированных пациентов на основе данных ЛДФ показал различную степень выраженности и направленности его изменений. В связи с большим разбросом полученных результатов представилось целесообразным систематизировать и сопоставить данные ЛДФ в зависимости от временных этапов после витреальной хирургии, включающих два периода: силиконовой витреальной тампонады и ее завершения.

В таблице 12 приведена динамика параметров ЛДФ у пациентов до операции и в период нахождения СМ в витреальной полости после эндовитреальной хирургии РОС.

Таблица 12 – Показатели ЛДФ у пациентов на этапе силиконовой тампонады (M±σ)

Показатели ЛДФ	До операции	Сроки послеоперационного наблюдения			Контроль
		1–2 сут.	1 мес.	3 мес.	
ПМ, пф. ед.	30,2±4,4 *	22,3±3,2 */**	44,0±5,1 *	45,8±5,2 *	50,5±4,3
СКО, пф. ед.	4,5±1,3 *	3,4±1,2 */**	10,7±0,9 *	11,5±1,1 *	13,1±1,2
К <sub>v</sub> , %	15,0±4,7 *	7,6±2,5 */**	18,3±4,3 *	19,4±4,2 *	22,4±2,9

Примечание: \* – значимые различия с контролем (p<0,05); \*\* – значимые различия с дооперационным уровнем (p<0,05).

Как видно из таблицы 12, до операции в общей совокупности пациентов с РОС имелся выраженный дефицит внутриглазной гемодинамики, что нашло подтверждение в низких значениях ПМ ( $30,2 \pm 4,4$  при  $50,5 \pm 4,3$  пф. ед. в контроле), значимом уменьшении по сравнению с контролем СКО – в 2,9 раз и Kv – в 1,5 раз ( $p < 0,001$ ).

Полученный результат указывает на наличие у пациентов с РОС до операции хронической ишемии, очевидно обусловленной дисбалансом в системе нейрогенных и миогенных механизмов, регулирующих хориоретинальный кровоток.

Послеоперационный анализ параметров ЛДФ у пациентов с РОС в период силиконовой тампонады показал, что в первые двое суток существенно усугублялся дефицит хориоретинального кровотока, по сравнению с дооперационным уровнем, с уменьшением ПМ и СКО – в 1,3 раза, Kv – в 2 раз. Выявленные изменения соответствуют типовому варианту патофизиологических проявлений хирургического стресса (фаза постстресса) с сопутствующими метаболическими изменениями, вызывающими рост периферического сопротивления притоку крови.

Как следствие, спастическое состояние хориоретинальных микрососудов уменьшает доставку в ишемизированную ткань антиоксидантов, субстратов окисления, изменяет биохимию внутренней среды со снижением трофического обеспечения сетчатки глаза до уровня, не соответствующего ее метаболическим потребностям.

В дальнейшем на протяжении всех последующих 3-х месяцев периода витреальной силиконовой тампонады зарегистрирована тенденция к постепенному улучшению внутриглазного кровотока. Перед завершением силиконовой тампонады, по сравнению с дооперационным уровнем, прирост ПМ составил 15,6 пф. ед., СКО – 7,0 пф. ед., Kv – 4,4%, однако они не достигали показателей парного глаза.

Отличительной особенностью изменений хориоретинального кровотока у больных с РОС в период витреальной силиконовой тампонады является

превалирование вазоконстрикторных реакций и, следовательно, тяжелой внутриглазной ишемии с неполным восстановлением показателей кровотока к периоду завершения силиконовой тампонады.

Иными оказались параметры ЛДФ у пациентов с РОС после удаления силикона, результаты которых приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели ЛДФ у пациентов после завершения силиконовой тампонады ( $M \pm \sigma$ )

Показатели ЛДФ	Сроки послеоперационного наблюдения			Контроль
	1–2 сут. после удаления СМ	4 мес.	6 мес.	
ПМ, пф. ед.	67,1±10,9 *	50,3±10,3	47,1±8,5	50,5±4,3
СКО, пф. ед.	6,6±0,4 *	8,9±0,7 *	11,0±1,4 *	13,1±1,2
Kv, %	8,4±1,5 *	12,5±2,1 *	19,8±2,7 *	22,4±2,9
Примечание: * – значимые отличия с контролем ( $p < 0,05$ ).				

Как видно из таблицы 13, в общей совокупности обследованных пациентов в первые двое суток после удаления СМ показатели хориоретинального кровотока имели характер реактивной гиперперфузии: ПМ увеличился в среднем до 67,1±10,9 при 50,5±4,3 пф. ед. в контроле; напротив, СКО снизился в 2 раза – до 6,6±0,4 против 13,1±1,2 пф. ед. в контроле; Kv – в 2,7 раза – до 8,4±1,5 при 22,4±2,9% в контроле ( $p < 0,001$ ).

На протяжении 3-х последующих месяцев после завершения силиконовой тампонады у пациентов с РОС наблюдали постепенную тенденцию к нормализации показателей ЛДФ, индивидуальные темпы и уровень которой существенно различались.

Для детализации динамики и сроков восстановления ПМ, полученного методом ЛДФ, проведен его анализ на обоих этапах эндовитреальной хирургии в зависимости от уровня зрительной реабилитации (рисунки 10, 11).

На рисунках 10 и 11 представлена динамика ПМ на различных этапах эндовитреальной хирургии РОС.

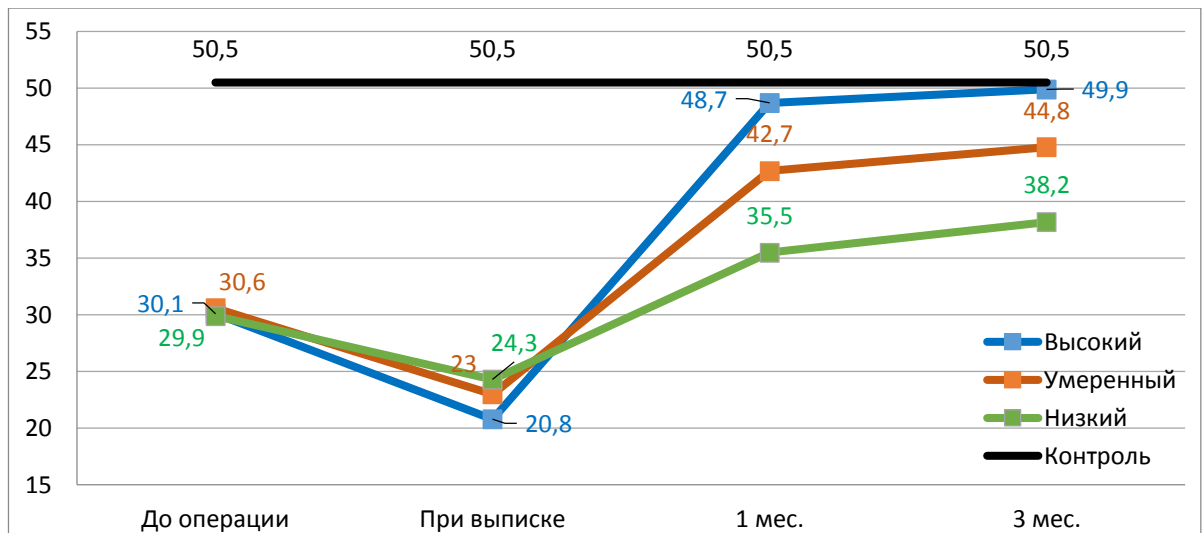


Рисунок 10 – Динамика изменения ПМ у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации на этапе силиконовой тампонады

Представленные на рисунке 10 результаты регистрации ПМ показали наличие выраженного дефицита внутриглазной гемодинамики до операции при всех уровнях зрительной реабилитации, который усугублялся в первые дни после проведения силиконовой тампонады. В дальнейшем на протяжении всех последующих 3-х месяцев периода витреальной силиконовой тампонады зарегистрирована тенденция к постепенному улучшению внутриглазного кровотока.

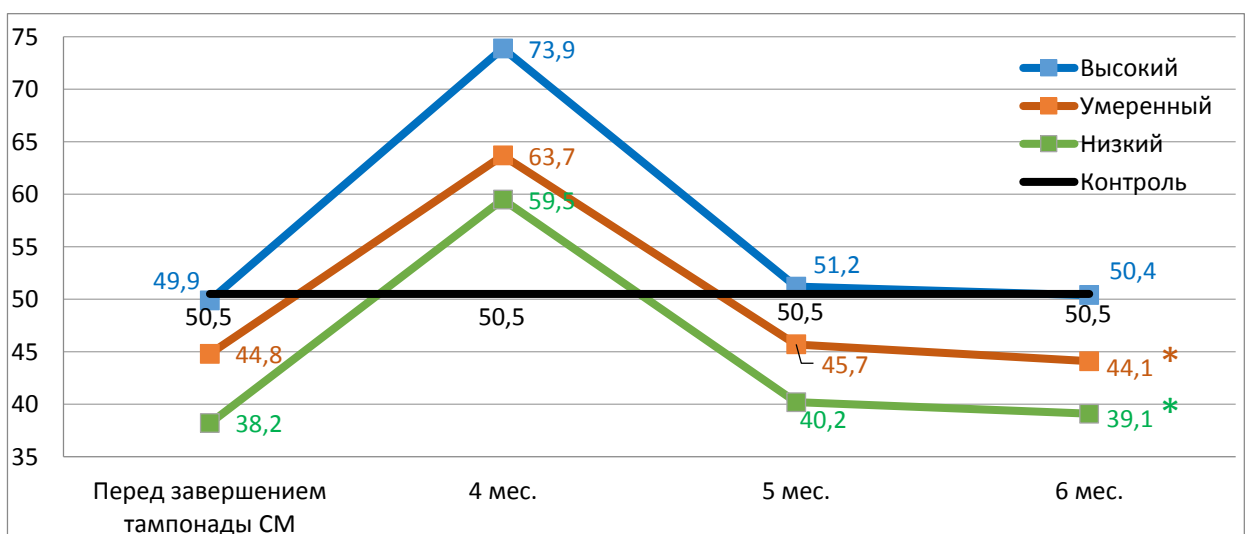


Рисунок 11 – Динамика изменения ПМ у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после завершения силиконовой тампонады

Как видно на рисунке 11, наиболее быстрая, стабильная и положительная динамика ПМ была достигнута у всех пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации (36 чел.). Восстановление хориоретинального кровотока у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации до максимальных значений (ПМ –  $51,2 \pm 6,4$  пф. ед.) зарегистрировано уже через 2 месяца после удаления силикона. У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации (40 чел.) наблюдали отсроченное восстановление хориоретинального микрокровоотока с достижением его максимальной величины (ПМ –  $44,1 \pm 7,1$  пф. ед.) спустя 3 месяца после удаления силикона. И наконец, в подгруппе с низким уровнем зрительной реабилитации (14 чел.) даже через 3 месяца после удаления силикона сохранялся выраженный дефицит хориоретинального микрокровоотока с ПМ равным  $39,1 \pm 5,6$  пф. ед., что составляло только 77% от средних показателей парного глаза.

Статистическая оценка корреляций МКОЗ и показателей хориоретинального кровотока представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Корреляционные связи между показателями МКОЗ и параметрами ЛДФ у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС на завершающем этапе обследования (через 6 мес. после операции)

Коррелирующие параметры	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p-значение
МКОЗ – ПМ	0,644	<0,001
МКОЗ – СКО	0,569	<0,001
МКОЗ – Kv	0,577	<0,001

Результаты проведенного анализа через 6 месяцев после операции показали наличие статистически значимой взаимосвязи между МКОЗ и параметрами ЛДФ.

Таким образом, в настоящее время, наряду с очевидным успехом эндовитреальной хирургии РОС по достижению полного анатомического прилегания сетчатки, анализ собственного клинического материала и данных специальной литературы позволили выделить широко обсуждаемую офтальмологами важную и актуальную проблему недостаточной зрительной

эффективности эндовитреальных операций и изыскания новых терапевтических подходов на пути ее повышения. Именно эта категория пациентов с неблагоприятным результатом операции требует к себе наиболее пристального внимания, а проблема эффективного зрительного восстановления после эндовитреальных операций – своего решения на качественно новом уровне. Последнее обстоятельство и определило необходимость применения в данном исследовании комплексного клиничко-функционального подхода на основе современных методов диагностики, разработки математической модели прогнозирования ожидаемого функционального результата операции и подбора оптимальной схемы патогенетически направленной фармакотерапии, способной сохранять жизнеспособность, структурную и функциональную активность нейронов сетчатки вследствие благоприятного воздействия на их сосудисто-трофическое обеспечение.

Кроме того, полученные результаты позволили подтвердить существующие представления и получить новые сведения о причинно-следственных связях между центральными зрительными функциями (МКОЗ и СЧ сетчатки) и морфологическим состоянием макулы по данным ОКТ, дефицитом хориоретинального микрокровоотока, измеренной методами ЛДФ и ОКТ-А.



## **ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОЖИДАЕМОГО ЗРИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ**

В современных условиях развитие различных хирургических технологий при РОС и, прежде всего, наиболее перспективной из них – эндовитреальной хирургии, открывает возможности широкого выбора оптимальной хирургической тактики для каждой конкретной клинической ситуации, обеспечивающей полное прилегание сетчатки. По нашим данным, у 60% оперированных пациентов с прилеганием сетчатки возникает дополнительная проблема – недостаточно высокая МКОЗ даже при отсутствии видимых офтальмоскопических изменений, препятствующих ее восстановлению. В этих условиях новые перспективы для зрительной реабилитации открывает фармакотерапия, способная повышать МКОЗ, оптимизировать сроки ее восстановления и, следовательно, сокращать длительность реабилитационного периода.

Основная цель данного раздела работы – создание математической модели, позволяющей при полном анатомическом прилегании сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС прогнозировать у пациентов уровень зрительной реабилитации и гибко корректировать послеоперационную медикаментозную тактику, направленную на повышение МКОЗ.

Для реализации поставленной цели в задачи исследования были включены: клинико-статистический скрининг пациентов при РОС для поиска и селекции основных клинических признаков, с которыми после операции значимо связана позитивная динамика восстановления МКОЗ; разработка и тестирование математической модели зрительного прогноза, созданной на основе метода множественной линейной регрессии. Задачей исследования были предусмотрены следующие характеристики разрабатываемого метода зрительного прогноза – простота в исполнении и доступность в использовании всеми витреоретинальными хирургами, занимающимися хирургическим лечением РОС.

Для формирования обучающей выборки объектом исследования явились 53 пациента (53 глаза) – 29 мужчин и 24 женщины с РОС в возрасте от 18 до 59 лет (в среднем  $43,0 \pm 10,3$  года). Среди них 75% пациентов имели миопию разной степени, 13% – гиперметропию, а 11% – эмметропию. Давность РОС с момента появления первых жалоб на снижение зрения составляла от 10 до 22 дней (в среднем  $16 \pm 3$  дня). У всех пациентов диагностирована отслойка сетчатки в макулярной области и пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) стадии С 1–3, что обусловило выбор у данной категории пациентов эндовитреальной операции.

При формировании обучающей матрицы зрительного прогноза на 1-м этапе исследования, поиск и селекцию клинических признаков, с которыми значимо связана динамика восстановления послеоперационной МКОЗ, проводили с использованием корреляционного анализа. На втором этапе исследования разрабатывали и тестировали математическую модель прогноза МКОЗ после хирургического лечения РОС методом множественной линейной регрессии, основу которого составляет построение линейной связи между несколькими независимыми предикторами и одной зависимой переменной.

В процессе исследования все пациенты были охарактеризованы 12-ю клиническими признаками (потенциальными предикторами), каждый из которых мог оказать влияние на восстановление послеоперационной МКОЗ. Среди них 2 базовых признака (пол, возраст), 9 признаков, определяющих специфику послеоперационного клинического состояния глаз (исходная МКОЗ, ВГД, клиническая рефракция, длина ПЗО, распространённость и давность РОС, уровень субретинальной жидкости в макуле, характер ретинальных разрывов, стадия ПВР), и один признак, характеризующий длительность операции в минутах (витреальная фаза).

До операции у всех пациентов проводили тщательный комплексный анализ клинической картины РОС. После операции при выписке (1–2 сутки), а затем в сроки 1, 3 и 6 месяцев регистрировали показатели МКОЗ и морфологическое состояние сетчатки в макуле методом ОКТ на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, США).

Анализ данных показал, что базовые клинические признаки (пол, возраст) не оказывают влияния на послеоперационный прирост МКОЗ. Не выявлено также значимого влияния на послеоперационную МКОЗ таких исходных признаков, как тонометрическое ВГД, характер ретинальных дефектов, клиническая рефракция и распространенность РОС. Из всей совокупности изученных показателей для решения задачи прогнозирования предварительно было выделено 6 потенциальных предикторов, имеющих статистически значимую взаимосвязь с МКОЗ после операции: длительность РОС, ПЗО, МКОЗ до операции, стадия ПВР, высота субретинальной жидкости в макуле и продолжительность операции.

С целью исключения мультиколлинеарности, ухудшающей точность зрительного прогноза, при разработке математической модели из набора признаков удалили 2 признака: уровень субретинальной жидкости в макуле, показавший сильную корреляционную связь с исходной МКОЗ ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ), и клиническую стадию ПВР, между которой и продолжительностью операции имела место сильная корреляционная связь ( $r=0,8$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, для построения математической модели прогнозирования послеоперационной МКОЗ были оставлены 4 признака – давность РОС, длина ПЗО, МКОЗ до операции и длительность операции, показавшие наиболее сильную корреляционную связь с послеоперационной МКОЗ. Коэффициенты множественной линейной регрессии, их значимость и доверительные интервалы приведены в таблице 17.

Таблица 17 – Значение коэффициентов регрессии для построения модели прогнозирования МКОЗ после операции по поводу РОС

Предикторы	Коэффициенты регрессии		p-значение	95% доверительный интервал для b	
	b	Стандартная ошибка		Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	2,4597	0,5491	<0,001	1,3555	3,5639
X <sub>1</sub>	-0,0147	0,0079	0,071	-0,0306	0,0013
X <sub>2</sub>	-0,0655	0,0219	0,004	-0,1097	-0,0213

X <sub>3</sub>	0,7839	0,2306	0,001	0,3203	1,2475
X <sub>4</sub>	-0,006	0,0028	0,042	-0,0117	-0,0002

В окончательном варианте прогностическая модель выглядит следующим образом:

$$Y = 2,4597 - 0,0147 * X_1 - 0,0655 * X_2 + 0,7839 * X_3 - 0,006 * X_4,$$

где Y – прогнозируемая МКОЗ через 6 месяцев; X<sub>1</sub> – давность отслойки сетчатки (недель); X<sub>2</sub> – ПЗО (мм); X<sub>3</sub> – МКОЗ до операции; X<sub>4</sub> – длительность манипуляций в витреальной полости (мин).

Качество прогностической модели, ее информационная способность и согласованность с исходными данными оценивали с использованием коэффициента детерминации R<sup>2</sup>, дисперсионного анализа и анализа остатков. Результаты приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Оценки информативности прогностической модели прогнозирования МКОЗ после операции по поводу РОС

Коэффициент детерминации				
R	R <sup>2</sup>	Скорректированный R <sup>2</sup>	Стандартная ошибка оценки	
0,926	0,857	0,845	0,10	
Дисперсионный анализ				
Показатели	Сумма квадратов	Средний квадрат	F	Значимость
Регрессия	3,139	0,785	72,01	p<0,001
Остаток	0,523	0,011		
Всего	3,662			
Статистика остатков				
Показатели	Минимум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение
Предсказанные значения	0,00	0,87	0,42	0,25
Остаток	-0,21	0,22	0,00	0,10

Сведения, представленные в таблице 18, показали, что коэффициент  $R^2$  оказался равным 0,857. Модели с  $R^2$  выше 0,8 являются достаточно доказанными. Статистическую значимость модели подтвердили также результаты дисперсионного анализа по величине F-критерия, который оказался равным 72,01 с уровнем значимости  $p < 0,001$ .

Проводился также анализ остатков. Остаток – это разность между значением, предсказанным моделью, и фактическим значением в каждом наблюдении. Размах остатков составил от -0,21 до 0,22, в среднем  $0,00 \pm 0,10$ . Типичная ошибка модели была равна 0,08, что свидетельствует о ее высокой информативности.

На заключительном этапе исследования оценивали эффективность разработанного метода зрительного прогнозирования на экзаменационной выборке пациентов, которые не принимали участие в построении прогностической модели. В выборку было включено 15 пациентов (15 глаз) после успешной эндовитреальной хирургии РОС в возрасте от 18 до 60 лет (в среднем  $44 \pm 10$  лет), 8 мужчин и 7 женщин. Миопию разной степени имели 74% пациентов, гиперметропию – 13%, эмметропию – 13%. Давность РОС с момента появления первых жалоб на снижение зрения составляла от 11 до 24 дней (в среднем  $16 \pm 4$  дня). У всех пациентов была диагностирована отслойка сетчатки с вовлечением макулярной области и ПВР стадии С 1–3.

Послеоперационная МКОЗ, рассчитанная по разработанной формуле, у пациентов экзаменационной выборки (15 глаз) к 6 месяцу после операции спрогнозирована в интервале 0,2–0,8 (в среднем  $0,56 \pm 0,15$ ), а фактическая МКОЗ, полученная к данному периоду наблюдения, в среднем составила  $0,58 \pm 0,17$  (в диапазоне от 0,3 до 0,8). Анализ остатков для экзаменационной выборки пациентов дал результат, схожий с обучающей выборкой. Размах остатков у пациентов экзаменационной выборки составил от -0,22 до 0,19 (в среднем  $-0,02 \pm 0,09$ ). Типичная ошибка модели составила 0,08.

*Пример 1.* У пациента П1 давность наступления отслойки сетчатки составила 2 недели, ПЗО – 23,8 мм, МКОЗ до операции – 0,3, длительность манипуляций в

вitreальной полости составила 51 мин. Подстановка соответствующих значений предикторов в формулу дает прогноз МКОЗ через 6 месяцев после операции:

$$Y = 2,4597 - 0,0147*2 - 0,0655*23,8 + 0,7839*0,3 - 0,006*51 = 0,8.$$

При осмотре через 6 месяцев после операции фактическая МКОЗ составила 0,7. Отличие прогнозируемой и фактической МКОЗ является клинически незначимым.

*Пример 2.* У пациента П2 давность наступления отслойки сетчатки составила 9 недель, ПЗО – 26,9 мм, МКОЗ до операции – 0,07, длительность манипуляций в vitреальной полости – 70 мин. Подстановка соответствующих значений предикторов в формулу дает прогноз МКОЗ через 6 месяцев после операции:

$$Y = 2,4597 - 0,0147*9 - 0,0655*26,9 + 0,7839*0,07 - 0,006*70 = 0,2.$$

При осмотре через 6 месяцев после операции фактическая МКОЗ составила 0,15. Отличие прогнозируемой и фактической МКОЗ является клинически незначимым.

Таким образом, клинически подтверждена возможность математического прогнозирования послеоперационной МКОЗ у пациентов с прилеганием сетчатки после хирургического лечения РОС. Максимальная ошибка модели составляет 0,22; типичная ошибка модели составляет 0,08. При решении задачи проспективного зрительного прогнозирования после хирургического лечения РОС оптимальными являются 4 клинических признака-предиктора: длительность РОС, исходная МКОЗ, длина ПЗО и продолжительность операции, показавшие статистически значимые связи с послеоперационной МКОЗ.

Математическая часть модели упрощала проведение процедуры прогнозирования, не требуя специальных знаний и навыков, что дает возможность ее использования после хирургии РОС в качестве скрининговой методики.

## **ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МЕТОДА ФАРМАКОТЕРАПИИ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ**

Целью настоящего исследования стала разработка и клиническая апробация медикаментозной тактики, способствующей повышению функциональной эффективности эндовитреальной хирургии у пациентов с РОС. Для этого необходимо было разработать медицинскую технологию медикаментозной коррекции нарушений хориоретинального кровотока для повышения зрительных функций и оценить клинико-функциональные результаты предложенной технологии у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС.

### **5.1. Разработка технологии медикаментозной коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС (первая серия клинических исследований)**

В исследовании участвовали 34 пациента, среди них 22 чел. с ожидаемым умеренным зрительным прогнозом и 12 чел. – с низким. В качестве основного показателя для обоснования рациональных сроков курсового лечения «Цитофлавином» анализировали послеоперационную динамику восстановления хориоретинального микрокровоотока.

«Цитофлавин» вводили внутривенно капельно по 10 мл на 200 мл 5% раствора глюкозы в течение первых 5-ти дней после каждого этапа хирургического лечения (силиконовой тампонады и её завершения). Затем в последующие дни продолжали лечение «Цитофлавином» в таблетках 425 мг по 2 таблетки 2 раза в день до достижения устойчивого и оптимального уровня ПМ по данным ЛДФ.

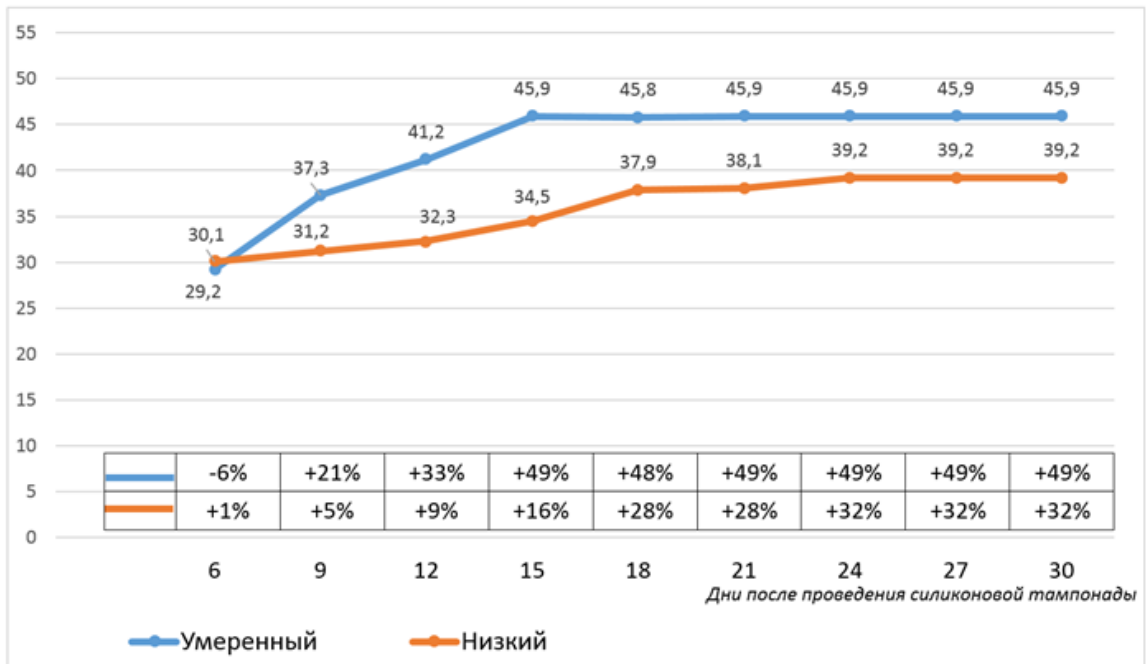
За критерий достаточности назначения «Цитофлавина» были взяты сроки достижения пика максимального и устойчивого повышения хориоретинальной

капиллярной перфузии. В качестве основного и наиболее объективного ее показателя был оценен ПМ (пф. ед.), который измеряли методом ЛДФ до операции, а затем каждые 3 дня в течение 1 месяца на обоих этапах эндовитреальной хирургии РОС.

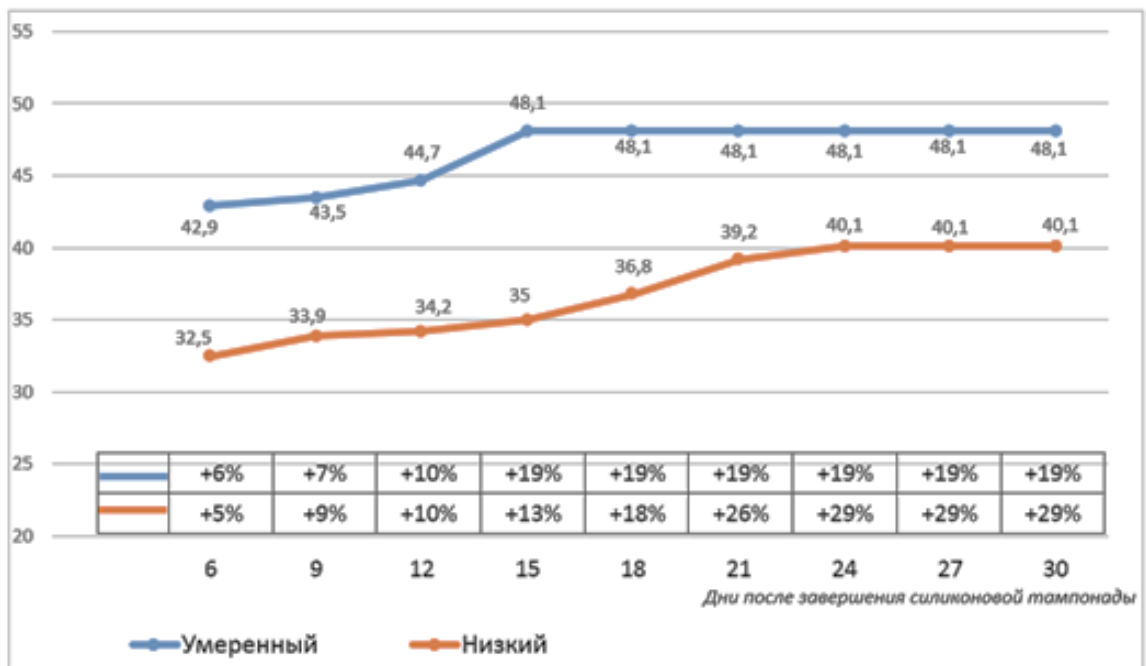
Допуская возможность различий в длительности курсового назначения «Цитофлавина» для достижения необходимого позитивного эффекта, значения ПМ оценивали отдельно в зависимости от уровня зрительного прогноза: умеренного – ожидаемое повышение МКОЗ до 0,1–0,4 и низкого – ниже 0,1.

Результаты исследования по обоснованию сроков курсового назначения «Цитофлавина» в послеоперационной реабилитации пациентов в зависимости от прогнозируемого уровня зрительного восстановления приведены на рисунке 15.





А



Б

А) этап силиконовой тампонады; Б) после завершения силиконовой тампонады

Рисунок 15 – Послеоперационная динамика ПМ (пф. ед.) и прироста ПМ относительно исходного (%) в зависимости от уровня зрительного прогноза

Как видно на рисунке 15, полученные данные продемонстрировали, что динамика реагирования хориоретинального микрокровотока на обоих этапах

эндовитреальной хирургии РОС вне зависимости от зрительного прогноза была однонаправленной и характеризовалась в послеоперационном периоде постепенным приростом ПМ, однако различным по степени выраженности и скорости. Так, под влиянием «Цитофлавина» у пациентов с умеренным зрительным прогнозом уже к 12–15 суткам после операции ПМ достигал оптимально устойчивых значений по сравнению с дооперационным уровнем с приростом 49% на этапе силиконовой тампонады и 19% – после ее завершения.

У пациентов с низким зрительным прогнозом оптимальный и стабильный ПМ на фоне «Цитофлавина» на обоих этапах эндовитреальной хирургии был зарегистрирован только к 24–27 суткам после операции по сравнению с исходным показателем с приростом 32% на этапе силиконовой тампонады и 29% – после её завершения.

Таким образом, при разработке медицинской технологии коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС была клинически обоснована рациональная продолжительность сроков курсового назначения «Цитофлавина» после операции на обоих этапах эндовитреальной хирургии в зависимости от уровня зрительного прогноза: при умеренном – 15 суток, при низком – 25 суток.

Дифференцированный подход к назначению «Цитофлавина» к послеоперационному ведению пациентов, по сравнению со стандартным лечением, позволил значительно улучшить функциональный исход операции и обеспечить оптимальное сочетание её функциональной и экономической эффективности.

## **5.2. Сравнительная оценка результатов применения «Цитофлавина» в функциональной реабилитации пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки (вторая серия клинических исследований)**

Исследование проводили у 68 пациентов (68 глаз). Методом простой рандомизации в зависимости от схемы послеоперационного лечения все пациенты были разделены на 2 клинические группы: первая – 34 человека, получавшие после

операции «Цитофлавин» на фоне стандартной терапии и вторая – 34 человека, получавшие только стандартные средства терапии без «Цитофлавина». Подробная клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, приведена в таблице 19.

Таблица 19 – Клиническая характеристика сравниваемых пациентов до операции, участвующих в исследовании

Показатели	Клиническая группа	
	1-ая, n=34 чел.	2-ая, n=34 чел.
Возраст, лет (M±σ)	43±11 года	41±13 лет
Пол, абс. (%):		
мужчины	15 (44)	17 (50)
женщины	18 (56)	17(50)
Сопутствующая ишемическая дисфункция мозга, абс. (%):		
1 степени	20 (59)	22 (65)
2 степени	14 (41)	12 (35)
МКОЗ, M±σ	0,06±0,02	0,07±0,02
Распространенность РОС, абс. (%):		
тотальная	13 (38)	12 (35)
субтотальная	21 (62)	22 (65)
Давность ОС в макуле, суток M±σ	16±5	15±5
Стадии ПВР, абс. (%):		
В	7 (21)	6 (18)
С1-С3	27 (79)	28 ( 82)
Клиническая рефракция, n (%):		
миопия	24 (71)	26 (76)
гиперметропия	2 (6)	1 (3)
эмметропия	8 (23)	7 (21)
Ожидаемый уровень зрительного прогноза, абс. (%):		
умеренный	21 (62)	22 (65)
низкий	13 (38)	12 (35)

Анализ приведенного в таблице 19 клинического материала свидетельствует о том, что межгрупповые показатели клинической характеристики и ожидаемого зрительного прогноза были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Сравнительное исследование функциональных результатов операции проводилось на основании оценки показателей МКОЗ, СЧ сетчатки, ПМ хориоретинального кровотока. Помимо абсолютных значений, измеряемых в динамике послеоперационного наблюдения, на завершающем этапе обследования (через 6 мес. после операции) рассчитывали прирост МКОЗ, ПМ (пф. ед.) и СЧ сетчатки (дБ) относительно исходных данных. Методом ОКТ-А через 1–2 суток после удаления силикона и на завершающем этапе исследования регистрировали в обеих клинических группах нФАЗ ( $\text{мм}^2$ ), ППКС, ПГКС, ФПС (%) и толщину хориоидеи (мкм).

В таблице 20 представлена сравнительная динамика восстановления зрительных функций у пациентов обеих групп.

Таблица 20 – Динамика восстановления зрительных функций в сравниваемых группах ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	До операции	После операции					
		1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
<b>МКОЗ</b>							
1-ая группа	0,06±0,02	0,19±0,07	0,26±0,08	0,28±0,09	0,37±0,12	0,48±0,16	0,54±0,17
2-ая группа	0,07±0,02	0,09±0,03*	0,14±0,05*	0,16±0,06*	0,17±0,06*	0,19±0,06*	0,21±0,07*
<b>СЧ сетчатки, дБ</b>							
1-ая группа	12,0±2,2	17,4±2,3	18,3±2,2	21,5±2,3	22,5±2,4	23,2±3,3	23,9±3,5
2-ая группа	12,3±2,1	15,4±2,2*	16,4±2,3*	19,0±3,2*	19,9±3,3*	20,3±3,6*	20,7±3,6*
Примечание: * – значимые отличия с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).							

Приведенные в таблице 20 данные свидетельствуют о значимо более высоком уровне восстановления зрительных функций у оперированных пациентов 1-ой группы наблюдения, получавших, наряду со стандартной терапией, «Цитофлавин», по сравнению со 2-ой группой. Так, уже через 1 месяц после операции (этап силиконовой тампонады и завершение первого курса лечения «Цитофлавином») средний показатель МКОЗ относительно исходного уровня у пациентов 1-ой группы возрос в 3,2 раза, СЧ сетчатки – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Во 2-ой группе положительная динамика роста функциональной активности макулярной зоны к данному периоду послеоперационного наблюдения относительно исходных данных оказалось менее выраженной: средний показатель МКОЗ через 1 месяц после операции увеличился только в 1,3 раза, а СЧ сетчатки – в 1,25 раза. В дальнейшем через 4 месяца после операции (этап завершения силиконовой тампонады и окончания второго курса лечения «Цитофлавином») у пациентов 1-ой группы средние показатели МКОЗ и СЧ сетчатки оказались на 0,2 и 2,6 дБ соответственно выше аналогичных данных 2-ой группы ( $p < 0,05$ ). К заключительному 6-му месяцу послеоперационного наблюдения разрыв в значениях функциональных показателей между исследуемыми группами увеличился еще сильнее и составил 0,33 в значениях МКОЗ и 3,2 дБ в показателях СЧ сетчатки ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования внутриглазного кровотока методом ЛДФ у пациентов у 1-ой и 2-ой группы представлены на рисунке 16.

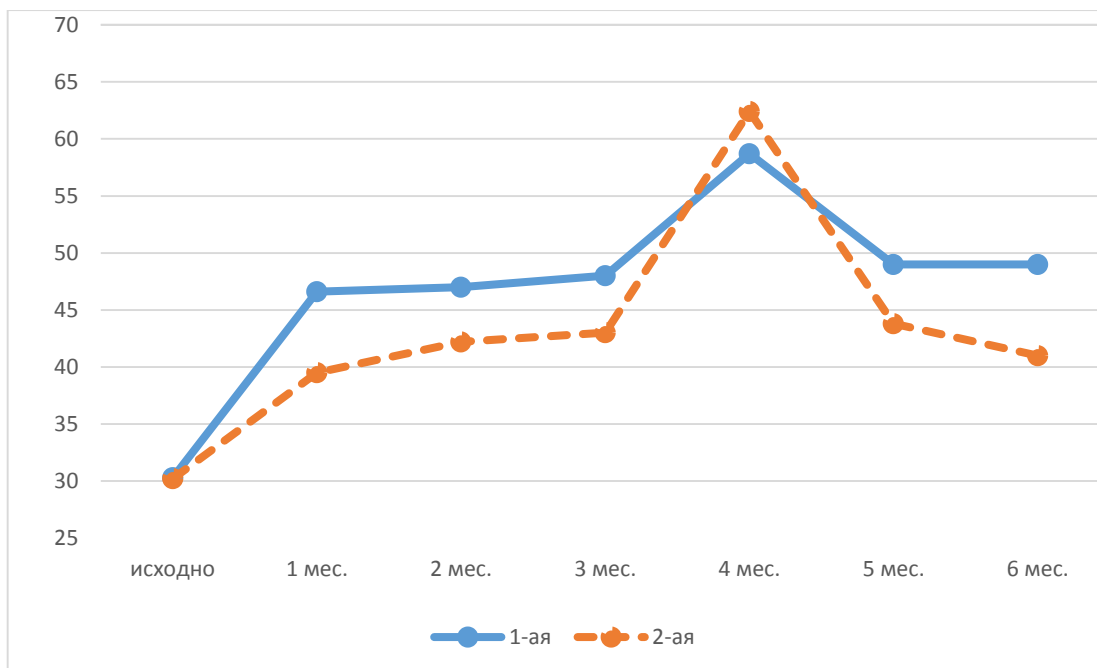


Рисунок 16 – Динамика изменения ПМ (пф. ед.) в 1-й и 2-й группе наблюдения

Анализ полученных результатов, представленный на рисунке 16 показал, что при одинаковой степени снижения ПМ в сравниваемых группах до операции они значительно различались после хирургического лечения.

В таблице 21 представлен анализ результатов применения «Цитофлавина» в функциональной реабилитации после эндовитреальной хирургии РОС у пациентов групп сравнения.

Таблица 21 – Оценка среднего прироста функциональных показателей относительно исходных у пациентов сравниваемых групп через 6 месяцев после эндовитреальной хирургии РОС ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	1-ая группа, n=34	2-ая группа, n=34
Прирост МКОЗ	0,48±0,17	0,14±0,07 *
Прирост СЧ сетчатки, дБ	11,9±3,6	8,4±3,6 *
Прирост ПМ, пф. ед.	18,7±5,2	10,8±5,0 *
Примечание: * - значимые отличия с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).		

Результаты анализа данных, приведенных в таблице 21, показывают, что назначение «Цитофлавина» пациентам после эндовитреальной хирургии РОС значительно улучшает функциональный исход операции. Через 6 месяцев после вмешательства у пациентов 1-ой клинической группы прирост МКОЗ был в 3,4 раза выше, СЧ сетчатки – в 1,4 раза выше, чем у пациентов 2-ой группы без назначения «Цитофлавина».

Также при назначении «Цитофлавина» наблюдалась более значимая активация внутриглазного кровотока. Так, ПМ у пациентов 1-ой клинической группы по сравнению со 2-ой через 6 месяцев после операции увеличился в 1,73 раза ( $p < 0,05$ ).

В таблице 22 представлено исследование динамики макулярного кровотока у пациентов групп сравнения.

Таблица 22 – Морфологические показатели хориоретинального микрокровоотока макулы у пациентов сравниваемых групп после эндовитреальной хирургии РОС ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	1-ая группа, n=34		2-ая группа, n=34	
	1-2 сут. после удаления СМ	Через 6 мес.	1-2 сут. после удаления СМ	Через 6 мес.
нФАЗ, мм <sup>2</sup>	0,91±0,18	0,69±0,14	1,08±0,18 *	0,95±0,15 *
ППКС, %	45,4±6,2	49,9±5,9	34,6±3,4 *	41,7±5,3 *
ПГКС, %	44,3±5,0	49,4±4,9	34,2±4,3 *	40,0±4,7 *
ФПС, %	44,8±5,3	46,4±5,2	36,1±6,0 *	36,4±5,9 *
Толщина хориоидеи, мкм	260,0±8,4	266,5±8,8	231,3±11,9 *	234,9±12,3 *
Примечание: * – значимые отличия с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).				

Данные таблицы 22 отражают, что включение «Цитофлавина» в послеоперационную реабилитацию пациентов 1-ой группы после успешной эндовитреальной хирургии привело к более эффективной положительной

динамике состояния капиллярного сплетения в макуле, по сравнению со 2-ой группой, не получавшей «Цитофлавин».

Так, к завершающему этапу обследования (через 6 мес. после операции) в общей совокупности пациентов 1-ой группы, в сравнении со 2-ой, диагностировано: уменьшение площади нФАЗ в 1,4 раза; увеличение ППКС и ПГКС в 1,2 раза, ФПС – в 1,3 раза, толщины хориоидеи – в 1,1 раза (все отличия статистически значимые,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенные исследования обосновывают целесообразность включения в комплексную систему медицинской реабилитации пациентов с РОС после эндовитреального вмешательства «Цитофлавина», способного моделировать гомеостатический потенциал сетчатки и активировать течение зрительных восстановительных реакций. В настоящем исследовании было показано, что лечебный эффект «Цитофлавина» был реализован за счёт улучшения в послеоперационном периоде внутриглазного и макулярного хориоретинального микрокровотока, позволяющего предупредить возникновение грубых деструктивных повреждений в макулярной зоне сетчатки.

Повышение зрительных функций у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, получавших терапию «Цитофлавином» в послеоперационном периоде напрямую взаимосвязано со степенью улучшения внутриглазного микрокровотока и капиллярной перфузии в макулярной зоне.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РОС единодушно признана всеми врачами-офтальмологами тяжелым заболеванием органа зрения, при отсутствии либо несвоевременном оперативном лечении которого неминуемо наступает необратимая слепота [35, 152].

За последнее десятилетие при РОС, осложненной ПВР, оперативный подход претерпел существенные изменения и базируется в основном на современных позициях эндовитреальной хирургии, которая прочно вошла в медицинскую практику [2, 19, 117, 161, 184, 190]. Благодаря совершенствованию технологии эндовитреальных операций частота анатомического прилегания сетчатки при РОС стабильно возросла до 95–98% против 50–60% при экстрасклеральном пломбировании [9, 54, 79]. Вместе с тем, конечные функциональные результаты эндовитреальной хирургии РОС зачастую оказываются неудовлетворительными. Почти у 30% пациентов с анатомическим прилеганием сетчатки зрительные функции улучшаются незначительно либо остаются на дооперационном уровне [9, 24]. Примечателен тот факт, что у пациентов с РОС, соизмеримой по степени тяжести офтальмологического статуса, после успешной операции не исключаются совершенно различные скорость и степень улучшения зрения.

В связи с отсутствием полного соответствия между анатомическим и функциональным результатом эндовитреальной хирургии РОС, проблема дефицита зрительных функций требует дальнейшего изучения, что побуждает интерес к анализу причин его возникновения и поиску методов устранения. Считается, что универсальным патофизиологическим феноменом неудовлетворительных зрительных исходов при эндовитреальной хирургии РОС является комплекс патологических процессов, к главным из которых относят: дефицит хориоретинального микрокровотока и его негативные последствия; ишемию и гипоксию; окислительный стресс; энергодефицит; локальное накопление медиаторов воспаления, запускающих механизмы морфологического

повреждения сетчатки в макулярной зоне – наиболее чувствительной и уязвимой к действию ишемических факторов нейротоксичности [28, 82].

Для того чтобы увеличить шансы на улучшение функциональных результатов хирургической реабилитации пациентов с РОС, некоторые исследователи предлагают дополнять стандартную терапевтическую тактику их послеоперационного ведения такими лекарственными средствами, как ретиналамин, инфузии озона, флавоноидные антиоксиданты [7, 67, 111, 112]. Однако далеко не всегда указанные препараты приводят к ожидаемо высоким функциональным результатам, очевидно в связи с их избирательным действием только на отдельные патогенетические проявления ишемического процесса.

Оптимальным лечением в данных клинических случаях было бы применение многокомпонентных препаратов, оказывающих сочетанное антигипоксическое, антиоксидантное, антиагрегантное действия, улучшающих капиллярную перфузию и нормализующих обменные процессы в ишемизированных тканях. К настоящему времени арсенал нейрометаболических лекарственных средств пополнился перспективным отечественным полимодальным препаратом «Цитофлавин». Все четыре активные компонента, входящие в состав «Цитофлавина» (янтарная кислота, рибофлавин, инозин, никотинамид), являются естественными эндогенными метаболитами с максимальным количеством точек терапевтического приложения на все патогенетические звенья ишемически-гипоксического каскада и обладают лечебными эффектами, включающими: способность восстанавливать в любых ишемизированных тканях, и прежде всего в нервной, оптимальный уровень капиллярной перфузии и энергообразования; оказывать антиоксидантное и противовоспалительное действия и, таким образом, защищать различные клетки от деструктивных изменений [8, 44, 48, 74]. Фармакологической особенностью препарата является его способность преодолевать все гистогематические барьеры, в том числе гематофтальмический, и, следовательно, создавать необходимую концентрацию внутри глаза. Несмотря на лечебные достоинства, высокую клиническую эффективность, умеренные финансовые затраты на единицу эффективности, «Цитофлавин» в глазной практике

пока находится только в начале своего изучения и применения, преимущественно при хронической сосудистой и дистрофической патологии зрительного нерва [12, 18, 22, 60, 63].

Таким образом, несмотря на перспективы применения в клинической офтальмологии технологий эндovitреальной хирургии РОС, вопросы функциональной реабилитации оперированных пациентов окончательно не решены либо подлежат уточнению. В частности, в офтальмологической литературе недостаточно полно представлена оценка клинических особенностей функционального восстановления зрительной системы и причин низкого зрения после эндovitреальных операций на основе их изучения с помощью современных методов диагностики. Остается высокой потребностью в создании клинического способа зрительного прогнозирования результатов операции, ориентирующего врача в дифференцированном выборе оптимальной терапевтической тактики в послеоперационном ведении пациентов, способной эффективно улучшать зрительные функции. До сих пор в полной мере не реализованы возможности привлечения в терапевтическую тактику новых и довольно перспективных многокомпонентных лекарственных средств для повышения сосудисто-трофической активности и жизнеспособности нейронов сетчатки.

В соответствии с существующими нерешенными проблемами и их особой актуальностью, была сформирована цель настоящего исследования: разработать и клинически обосновать способ медикаментозного лечения, способствующий повышению функциональных результатов после эндovitреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

Для достижения поставленной цели исследования были использованы клинические, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования. Работа состояла из трех последовательных этапов.

Первый этап работы (диагностический) был посвящен комплексной оценке результатов клинико-функциональной эффективности после анатомически успешной эндovitреальной хирургии РОС на основе использования в обследовании пациентов современных методов диагностики. Изучали во

взаимосвязи клинические особенности зрительного восстановления, результаты морфологического мониторинга макулы и показателей хориоретинального микрокровотока. Главным направлением в исследовании являлось выявление основных морфофункциональных признаков, негативно влияющих на восстановление зрительных функций после операции.

В исследование было включено 90 пациентов (90 глаз), мужчин – 44, женщин – 46 чел., в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем  $39,5 \pm 11$  лет), оперированных по поводу РОС с захватом макулярной области и давностью отслойки макулы от 10 до 23 дней. ПВР степени В имели 18 пациентов, С1–3 – 72 пациента. МКОЗ до операции варьировала от светоощущения с правильной проекцией света до 0,15 (в среднем  $0,11 \pm 0,05$ ).

Обязательными условиями отбора пациентов являлись: единая стандартная методика эндовитреальной хирургии РОС с использованием технологии 25-gauge и SM Oxane 5700 (Bausch&Lomb, США) для тампонады витреальной полости, удаление которого производили через 3 месяца после операции; неосложненное проведение операции; отсутствие в послеоперационном периоде (на протяжении 6 месяцев наблюдения) клинически значимых негативных последствий операции; стабильный ретинальный статус после полного анатомического прилегания сетчатки.

При выполнении поставленной цели в процессе мониторинга клинико-функциональной эффективности эндовитреальной хирургии РОС в настоящей работе помимо стандартного обследования были дополнительно применены специальные современные методы диагностики: для характеристики центрального зрения – СЧ сетчатки с помощью метода микропериметрии; для выявления причин низкой МКОЗ – оценка морфологического состояния и капиллярной сети макулы – методом ОКТ-А; для характеристики хориоретинального микрокровотока – его оценка на основании ПМ, измеренного методом ЛДФ.

Названные показатели в своей совокупности позволяют получить достоверные сведения о клинико-функциональной эффективности эндовитреальной хирургии РОС, определить патологические изменения макулы

ещё до появления развёрнутой клинической картины, а их результаты являются веским аргументом для клинического обоснования потребности в изыскании новых возможностей медикаментозного лечения, направленного на повышение зрительных функций после операции.

Результаты визометрии, полученные в послеоперационной динамике после анатомически успешной хирургии РОС, показали в целом по группе повышение МКОЗ, наиболее выраженное непосредственно перед завершением силиконовой тампонады (в 3,2 раза по сравнению с исходной) и максимальное (в 4 раза по сравнению с исходной) через 2 месяца после удаления силикона ( $p < 0,001$ ). К завершающему этапу наблюдения (6 мес. после операции), по сравнению с предшествующими визитами, у 94% пациентов (85 чел.) достигнутая МКОЗ оставалась стабильной (78 чел.) либо незначительно повышалась (7 чел.). Только в 6% случаев (5 чел.) к этому периоду наблюдения при отсутствии явных офтальмоскопических изменений в макуле зарегистрирована тенденция к уменьшению МКОЗ (на 0,05–0,09) по сравнению с более ранними сроками послеоперационного наблюдения (3–5 мес.).

Учитывая большой индивидуальный разброс в показателях МКОЗ и её приросте в послеоперационной динамике, на заключительном этапе наблюдения достигнутые показатели МКОЗ были классифицированы по 3-м уровням зрительной реабилитации. Анализ распределения пациентов показал, что в 40% (36 чел.) пациентов в результате эндовитреальной хирургии РОС был достигнут высокий уровень зрительной реабилитации, при котором средний показатель МКОЗ составлял  $0,71 \pm 0,13$  против  $0,15 \pm 0,03$  исходной с приростом  $0,56 \pm 0,14$ . У 40 (44%) пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации к завершающему этапу обследования средний показатель МКОЗ и её прироста оказались значимо ниже ( $0,35 \pm 0,08$  и  $0,26 \pm 0,07$  соответственно), чем у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации ( $p < 0,001$ ). Средние значения МКОЗ и её прироста у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации (14 чел., 16%) были значимо ниже, чем у пациентов в 2-х предыдущих группах и составили  $0,09 \pm 0,02$  и  $0,04 \pm 0,02$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные закономерности в зависимости от уровня зрительной реабилитации определялись и в сроках достижения оптимального уровня зрительных функций. Так, у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации процесс зрительного восстановления продолжался в среднем  $2,4 \pm 0,7$  мес., в то время как при умеренном – был отсроченным и удлинялся в 1,5 раза – до  $3,8 \pm 0,4$  мес. Но самым продолжительным период зрительного восстановления оказался у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации –  $5,7 \pm 0,5$  мес. Выявленные различия в сроках достижения оптимального уровня МКОЗ были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Для повышения достоверности полученной при визометрии информации методом микропериметрии тестировали функциональную активность центрального отдела сетчатки.

При оценке результатов исследования было установлено, что у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС с полным анатомическим прилеганием сетчатки в целом по группе, по сравнению с исходными данными, было выявлено постепенное плавное возрастание СЧ сетчатки с максимальным двукратным увеличением её показателей через 6 месяцев после операции ( $p < 0,01$ ).

Однако индивидуальная степень восстановления СЧ сетчатки к завершающему этапу наблюдения варьировала от низкой (достигая не более 60% от показателей парного глаза – 14 чел. (16%)) до умеренной (в пределах 61–79% от парного глаза – 40 чел. (44%)) и высокой (от 80% и более от показателей парного глаза – 36 чел. (40%)).

Детализация темпов прироста функциональной адаптации по данным микропериметрии показала, что у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации показатель СЧ сетчатки достигал максимально значений через 3 месяца после операции. У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации максимальное повышение СЧ сетчатки (61–79% от парного глаза) наступило через 4–5 месяцев после операции. При низком уровне зрительной реабилитации максимальное повышение СЧ сетчатки (менее 60% от показателей парного глаза) регистрировалось только к 5–6 месяцу после операции.

Анализ корреляционной связи между МКОЗ и СЧ сетчатки на завершающем этапе обследования свидетельствовал о наличии прямой зависимости между этими показателями, характеризующими функциональную активность центральной зоны сетчатки.

Для воссоздания единой морфофункциональной картины зрительного восстановления необходимой стала диагностика микроструктурных изменений макулы, определяющих функциональный результат операции.

Морфологический мониторинг макулы осуществляли методом ОКТ. Измеряли толщину сетчатки в фовеа и макулярной области (общей, наружных и внутренних слоёв), оценивали состояние слоя наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, наружной и внутренней пограничной мембраны. Контролем служили парные глаза оперированных пациентов.

Результаты ОКТ макулы показали, что к числу постоянных признаков, присущих всем пациентам после операции, относится интравитреальный отёк, морфологическим выражением которого является увеличение толщины сетчатки. В целом по группе при выписке пациентов средние показатели составляли: ЦТФ –  $363 \pm 17$  против  $214 \pm 9$  мкм в парных глазах; толщина макулярной области –  $299 \pm 16$  против  $250 \pm 11$  мкм; толщины наружных слоёв сетчатки –  $245 \pm 15$  против  $179 \pm 11$  мкм, внутренних слоёв –  $169 \pm 13$  против  $119 \pm 16$  мкм ( $p < 0,001$ ). На протяжении дальнейшего послеоперационного наблюдения в показателях скорости резорбции МО определяли значимый индивидуальный разброс в зависимости от уровня зрительной реабилитации, который можно объяснить разной реакцией глаза на эндовитреальное вмешательство и силиконовую тампонаду.

Для морфологического статуса макулярной зоны у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации характерным был минимально выраженный отёк макулы, по сравнению с другими пациентами, с увеличением ЦТФ на 47% от показателей парного глаза и его довольно быстрая резорбция в сроки 1–3 мес. после операции. У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации определялся более высокий отёк макулы с увеличением ЦТФ на 59% от парного глаза и резорбцией отёка через 3–4 мес. Для пациентов с низким уровнем

зрительной реабилитации характерным был самый высокий отёк макулы с увеличением ЦТФ на 84% от парного глаза и более длительными сроками его резорбции – 4–6 мес. Выявленные внутригрупповые различия по высоте и скорости резорбции макулярного отёка в зависимости от уровня зрительной реабилитации согласуются с данными литературы о том, что чем больше толщина сетчатки в области фовеа, тем ниже острота зрения [82].

Среди качественных микроструктурных повреждений макулы на завершающем этапе обследования в целом по группе наибольшей оказалась частота дефектов линии IS/OS – 23%, которые исследователи рассматривают в качестве значимого и независимого предиктора МКОЗ [93, 118, 189]. Второе место по удельному весу занимали дефекты НПМ – 12%. На роль дефектов НПМ в качестве основных причин, приводящих к снижению МКОЗ после эндовитреальной хирургии РОС, указывают и другие авторы [93, 118, 189]. В 3% случаев встречалась ЭРМ. Согласно данным литературы, появление ЭРМ обусловлено активностью воспалительного и пролиферативного процесса из-за остатков СТ на поверхности сетчатки [38, 40]. Проведенные нами исследования не исключают возможности снижения МКОЗ в случае ее уплотнения и помутнения.

Для подтверждения наличия объективных внутригрупповых закономерностей в динамике морфологического статуса макулы после операции и их влияния на финальную МКОЗ на завершающем этапе обследования была проведена детализация качественных микроструктурных изменений в зависимости от уровня зрительной реабилитации.

В результате проведенных исследований установлено, что среди качественных показателей микроструктурных изменений макулы к завершающему этапу обследования самая большая частота их встречаемости зарегистрирована у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации: дефекты IS/OS – 64%, в 2,6 раза чаще, чем у пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации (25%) и в 10 раз чаще, чем у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации (6%); дефекты НПМ – 36%, что в 2,4 раза чаще, чем при умеренном уровне зрительной реабилитации (15%) и при отсутствии таковых у пациентов с высоким



уровнем зрительной реабилитации; ЭРМ – 21%, характерными только для низкого уровня зрительной реабилитации.

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие статически значимой зависимости между эффективностью восстановления МКОЗ и основными микроструктурными изменениями макулы, диагностированными методом ОКТ.

К числу наиболее показательных параметров, ответственных за морфологию макулы, относится микрогемодинамика сетчатки и хориоидеи, дефицит которой может индуцировать активность механизмов морфологического повреждения сетчатки в макулярной области. На современном этапе наиболее полную характеристику хориоретинального микрокровотока способны обеспечить 2 метода его диагностики: ЛДФ и ОКТ-А. Первый из них с помощью показателей ПМ, СКО и  $K_v$  характеризует суммарный внутриглазной уровень хориоретинальной капиллярной перфузии и процессов ее регуляции; второй – состояние капиллярной сети в макуле на основании измерения ФПС (%), ППКС (%), ПГКС (%), нФАЗ ( $\text{мм}^2$ ).

Полученные при измерении хориоретинального кровотока методом ЛДФ результаты указывают на то, что в целом по группе у пациентов с РОС до операции имела место выраженная хроническая ишемия, что нашло подтверждение в низких значениях ПМ ( $30,2 \pm 4,4$  при  $50,5 \pm 4,3$  пф. ед. в контроле) и уменьшении по сравнению с контролем СКО в 2,9 и  $K_v$  в 1,5 раза. По данным литературы, достоверно доказано влияние хирургического лечения РОС на снижение показателей микрокровотока глаза, полученных методом ЛДФ [20].

В первые 1–2 дня после операции вследствие вазоконстрикторных реакций имело место углубление хориоретинального дефицита с уменьшением по сравнению с исходными значениями показателей ПМ, СКО и  $K_v$  в 1,3, 1,3 и 2 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

На протяжении всего дальнейшего периода витреальной тампонады зарегистрирована тенденция к постепенному улучшению внутриглазного кровотока и непосредственно перед завершением силиконовой тампонады, по

сравнению с дооперационным уровнем, в среднем по группе прирост ПМ составил 15,6 пф. ед., СКО – 7,0 пф. ед., Kv – 4,4%, однако они не достигали показателей парного глаза.

Отличительными особенностями изменений хориоретинального микрокровоотока на этапе завершения силиконовой тампонады являлись: преходящая реактивная гиперперфузия с увеличением в течение первых 2 суток после удаления силикона ПМ до  $67,1 \pm 10,9$  пф. ед. и, напротив, снижение СКО в 2 раза, Kv – в 2,7 раз, по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), указывающие на глубокую депрессию механизмов регуляции микрокровоотока. На протяжении последующих 3-х месяцев наблюдали тенденцию к увеличению ПМ, степень и темпы которого были связаны с уровнем зрительной реабилитации.

У всех 36 пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации максимальное восстановление ПМ (в среднем  $51,2 \pm 6,4$  пф. ед.) было зарегистрировано уже через 1 месяц после удаления силикона. У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации наблюдали отсроченное восстановление хориоретинального микрокровоотока с достижением его максимальных значений (ПМ –  $47,0 \pm 7,1$  пф. ед.) спустя 3 месяца после удаления силикона. И наконец, у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации даже через 3 месяца после удаления силикона сохранялся выраженный дефицит хориоретинального микрокровоотока с ПМ равным  $39,1 \pm 5,6$  пф. ед.

При анализе показателей микрокровоотока макулы, полученных методом ОКТ-А, на завершающем этапе обследования был выявлен самый глубокий дефицит капиллярной перфузии в макуле у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации с уменьшением по сравнению с контролем: ФПС – в 2,1 раза, ППКС – в 1,5 раза, ПГКС – в 1,5 раза и увеличение нФАЗ в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ). У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации количественное снижение капиллярной плотности в макулярной зоне было не столь выраженным и составляло по сравнению с контролем для ФПС, ППКС и ПГКС 1,2–1,3 раза, а увеличение нФАЗ – 2,1 раза. У пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации показатели ретинального кровоотока в макуле на завершающем этапе

обследования значимо не отличались от показателей контроля ( $p > 0,05$ ). По данным литературы, достоверное уменьшение плотности сосудов в макулярной области обусловлено тяжестью изменений, которым подвергается отслоенная сетчатка (Фабрикантов, медицина 4, 2017)

Таким образом, наряду с очевидным анатомическим успехом в хирургии РОС возникла другая, не менее важная проблема – недостаточный функциональный результат операции. В этих условиях перспективы для повышения зрительной реабилитации могут открыть новые методы патогенетически ориентированной фармакотерапии, способной устранять дефицит хориокапиллярного кровотока, предотвращать развитие в сетчатке негативных ишемических последствий, повышать МКОЗ и оптимизировать темпы её восстановления. Для того чтобы гибко и мотивированно корректировать продолжительность курсового назначения препарата, необходима разработка метода прогнозирования уровня зрительной реабилитации.

Второй этап работы (зрительное прогнозирование) был посвящен разработке математического метода прогнозирования ожидаемого зрительного результата после анатомически успешной эндовитреальной хирургии РОС.

Основной целью данного раздела работы было создание с использованием метода множественной линейной регрессии математической модели, позволяющей при полном анатомическом прилегании сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС прогнозировать у пациентов уровень зрительной реабилитации и гибко корректировать послеоперационную медикаментозную тактику, направленную на повышение МКОЗ.

В исследовании участвовали 53 человека (обучающая группа) и 15 человек (экзаменационная группа) с полным анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС с отсутствием интра- и послеоперационных осложнений.

При формировании обучающей матрицы зрительного прогноза поиск и селекцию клинических признаков, с которыми значимо связана динамика восстановления послеоперационной МКОЗ, проводили с использованием

корреляционного анализа. Из всей совокупности признаков (пол, возраст, исходная МКОЗ, ВГД, клиническая рефракция, длина ПЗО, распространённость и давность РОС, уровень субретинальной жидкости в макуле, характер ретинальных разрывов, стадия ПВР, длительность витреальной фазы операции) для решения задачи прогнозирования послеоперационной МКОЗ были отобраны 4 признака – давность РОС, длина ПЗО, МКОЗ до операции и длительность операции, обеспечивающие наилучшее качество прогнозирования послеоперационной МКОЗ.

Полученная прогностическая модель выглядит следующим образом:

$$Y = 2,4597 - 0,0147 * X_1 - 0,0655 * X_2 + 0,7839 * X_3 - 0,006 * X_4,$$

где Y – прогнозируемая МКОЗ через 6 месяцев; X<sub>1</sub> – давность отслойки сетчатки (недель); X<sub>2</sub> – ПЗО (мм); X<sub>3</sub> – МКОЗ до операции; X<sub>4</sub> – длительность манипуляций в витреальной полости (мин).

Послеоперационная МКОЗ, рассчитанная по разработанной модели у 15 пациентов экзаменационной выборки, клинически подтвердила возможность её предоперационного математического прогнозирования и использования после эндовитреальной хирургии в качестве скрининговой методики. Размах остатков модели для пациентов экзаменационной выборки составил от -0,22 до 0,19 (в среднем -0,02±0,09). Типичная ошибка модели составила 0,08.

Третий этап работы (терапевтический) был посвящен разработке лечебной тактики, направленной на повышение функциональной эффективности эндовитреальной хирургии у пациентов с РОС, основанной на применении «Цитофлавина» в системе их послеоперационной реабилитации.

Для достижения поставленной цели были проведены исследования, которые включали: клиническое обоснование оптимальных сроков курсового применения «Цитофлавина» в послеоперационном лечении пациентов с неблагоприятным (умеренным и низким) зрительным прогнозом операции; сравнительный анализ результатов клинико-функциональной реабилитации данной категории пациентов, дополнительно получавших в послеоперационном периоде «Цитофлавин» либо только препараты стандартной фармакотерапии.

Стандартная местная терапия, которая назначалась в послеоперационном периоде всем пациентам, состояла из инстилляций в конъюнктивальную полость в течение 10–14 дней антибактериальных средств (раствора тобрамицина 0,3%) и в течение 1 месяца противовоспалительных средств (раствора диклофенака 0,1% и раствора дексаметазона 0,1%). Для назначения «Цитофлавина» был использован междисциплинарный подход с участием врачей офтальмолога и невролога. Обязательным условием при включении пациентов в исследование являлось наличие сопутствующего хронического дефицита цереброваскулярного кровотока 1–2 степени и отсутствие другой тяжелой соматической, эндокринной и неврологической патологии, требующих медикаментозного лечения, непредусмотренного разработанным протоколом.

В первой серии клинических исследований, посвящённой обоснованию рациональной продолжительности послеоперационного курсового назначения «Цитофлавина» участвовало 34 пациента: 22 чел. – с ожидаемым умеренным и 12 чел. – с низким зрительным прогнозом.

«Цитофлавин» в соответствии с рекомендациями невролога вводили внутривенно-капельно по 10 мл на 200 мл 5% р-ра глюкозы в течение первых 5 дней после каждого этапа операции (силиконовой тампонады и ее завершения). В последующие дни препарат назначали в таблетках по 425 мг два раза в день. За критерий достаточности перорального приёма «Цитофлавина» были взяты сроки достижения пика максимального и устойчивого повышения ПМ, измеряемого на обоих этапах эндовитреальной хирургии РОС методом ЛДФ до операции, а затем каждые три дня в течение одного месяца. В проведенном исследовании на основании полученных результатов были обоснованы наиболее рациональные сроки курсового назначения «Цитофлавина» на обоих этапах эндовитреальной хирургии РОС: при умеренном зрительном прогнозе – 15 суток; при низком – 25 суток.

Во второй серии клинических исследований, посвященных сравнительному анализу достигнутых на завершающем этапе обследования (6 мес. после операции) функциональных (МКОЗ, СЧ сетчатки, ПМ) и морфологических (нФАЗ, ФПС,

ППКС, ПГКС) показателей, участвовало 68 пациентов: 34 чел. – основная группа наблюдения, получавшая после операции на обоих этапах эндовитреальной хирургии «Цитофлавин» на фоне стандартной терапии; 34 чел. – контрольная группа наблюдения, пациентам которой назначали только стандартное лечение. По клинической характеристике (офтальмологической и неврологической) и зрительному прогнозу сравниваемые группы пациентов были сопоставимы ( $p>0,05$ ).

Результаты сравнительного клинико-функционального анализа показали, что на завершающем этапе послеоперационного наблюдения у всей совокупности пациентов основной группы, в отличие от контрольной, оказались выше прирост МКОЗ – в 3,4 раза, СЧ сетчатки – в 1,4 раза. Явная позитивная динамика зрительных функций происходила на фоне существенного снижения дефицита хориоретинального микрокровотока, о чём свидетельствовало увеличение, по сравнению с контрольной группой, прироста ПМ – в 1,3 раза, ППКС и ПГКС – в 1,2 раза и уменьшение нФАЗ – в 1,4 раза. Выявленные при сравнительном межгрупповом анализе отличия морфофункциональных результатов операции были статистически значимы ( $p<0,05$ ).

В офтальмологической литературе отсутствуют данные о влиянии «Цитофлавина» на функциональные результаты эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР. Результаты проведенного исследования демонстрируют наличие тесной причинно-следственной взаимосвязи между функциональным результатом операции, морфологическими изменениями сетчатки в макулярной области, состоянием регионарного и локального хориоретинального капиллярного кровотока, представляющих собой единую картину событий в процессе восстановления морфофункционального ретинального статуса после эндовитреальной хирургии РОС. Данные обстоятельства аргументировали необходимость разработки способа зрительного прогноза, представляющего возможность избирательного выбора послеоперационной тактики ведения пациентов и ориентирующего офтальмохирурга на использование после операции при неблагоприятном зрительном прогнозе дополнительного консервативного

лечения, способного повышать эффективность зрительного восстановления. Правомочность выбранного подхода подтверждена результатами собственных исследований, показавших высокую функциональную эффективность использования в послеоперационном лечении пациентов с умеренным и низким зрительным прогнозом полимодального лекарственного средства «Цитофлавин» и его способность существенно уменьшать дефицит хориоретинального микрокровотока в центральных отделах глазного дна.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ собственного клинического материала, посвященного оценке результатов восстановления зрительных функций у пациентов после анатомически успешной эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, на завершающем этапе обследования, позволил выделить 3 уровня зрительной реабилитации: высокий – с частотой встречаемости 40%, умеренный – 44%, низкий – 16%, достоверно различающиеся по темпам и степени восстановления МКОЗ и СЧ ( $p < 0,001-0,0015$ ).

2. Морфологическими признаками, влияющими на зрительные функции после операции, являются отёк и микроструктурные деформации макулы. К главным отягощающим патогенетическим факторам, определяющим морфофункциональные результаты эндовитреальной хирургии РОС, относятся степень и скорость восстановления хориоретинального капиллярного кровотока после операции по данным ЛДФ и ОКТ-А, с параметрами которого тесно ассоциируется уровень зрительной реабилитации.

3. Разработана математическая модель прогнозирования ожидаемого зрительного результата операций, которая обеспечивает высокую точность и позволяет избирательно подходить к выбору терапевтической тактики послеоперационного ведения пациентов, направленной на повышение качества зрительной реабилитации.

4. Разработаны оптимальные сроки коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, с учётом критериев зрительного прогноза.

5. Предложенный способ коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР приводит к приросту МКОЗ в 3,4 раза и СЧ сетчатки – в 1,4 раза по сравнению с дооперационным уровнем.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наиболее объективную оценку степени тяжести клинко-функциональных и морфологических нарушений центральной зоны сетчатки у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС обеспечивает комплекс современных методов диагностики – микропериметрия, ЛДФ, ОКТ-А.

2. Выбор оптимальной терапевтической тактики послеоперационного введения пациентов после эндовитреальной хирургии РОС базируется на основе результатов разработанного зрительного прогноза. Расчет и его достоверная клиническая оценка при решении задачи прогнозирования проводится на основании математической прогностической модели:

$$Y = 2,4597 - 0,0147 * X_1 - 0,0655 * X_2 + 0,7839 * X_3 - 0,006 * X_4,$$

где  $Y$  – прогнозируемая МКОЗ через 6 месяцев;  $X_1$  – давность отслойки сетчатки (недель);  $X_2$  – ПЗО (мм);  $X_3$  – МКОЗ до операции;  $X_4$  – длительность манипуляций в витреальной полости (мин).

Полученные значения прогнозируемой МКОЗ равные 0,4 и выше после операции соответствуют высокому уровню зрительного прогноза; 0,3–0,1 – умеренному и ниже 0,1 – низкому.

3. В послеоперационном медикаментозном лечении пациентов с умеренным и низким зрительным прогнозом рекомендовано применение многокомпонентного препарата «Цитофлавин». Дополнительным показанием для его назначения является сопутствующая цереброваскулярная патология и рекомендации невролога. «Цитофлавин» переносится пациентами легко, без побочных эффектов. По данным ВОЗ частота нежелательных эффектов после введения «Цитофлавина» очень низкая (<1:10000). Противопоказаниями к назначению «Цитофлавина» являются декомпенсированная сердечно-сосудистая система и выраженные нарушения функций печени и почек.

4. Способ медикаментозного лечения «Цитофлавином» включает в первые пять дней после операции на обоих этапах (силиконовой тампонады и ее

завершения) введение препарата внутривенно капельно по 10 мл на 200 мл 5% р-ра глюкозы. Затем лечение «Цитофлавином» продолжают перорально по 425 мг 2 раза в день.

5. Решающее значение для выбора срока курсового лечения «Цитофлавином» имеют результаты зрительного прогнозирования: при умеренном зрительном прогнозе общая продолжительность лечения препаратом составляет 15 дней, при низком – 25 дней.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

МП – микропериметрия

НПМ – наружная пограничная мембрана

нФАЗ – неперфузия фовеальной аваскулярной зоны

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А – оптическая когерентная томография в режиме ангиографии

ПВР – пролиферативная витреоретинопатия

ПГКС – плотность глубокой капиллярной сети

ПМ – показатель микроциркуляции

ППКС – плотность поверхностной капиллярной сети

РОС – регматогенная отслойка сетчатки

РПЭ – ретиальный пигментный эпителий

ПФОС – перфторорганические соединения

СМ – силиконовое масло

СТ – стекловидное тело

СЧ – световая чувствительность

ФПС – фовеальная плотность сосудов

ЦТФ – центральная толщина фовеа

ЭРМ – эпиретиальная мембрана

IS/OS – линия сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алехина, С. П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С. П. Алехина, Т. Г. Щербатюк. – Н. Новгород : Литера, 2003. – 240 с. – Текст : непосредственный.
2. Алпатов, С. А. Лечение помутнений стекловидного тела с помощью 27G-вitrektомии / С. А. Алпатов, А. Г. Щуко, В. В. Малышев. – Текст : непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 73–74.
3. Аль-Рашид, З. Ж. Изменения показателей качества жизни при оперативном лечении отслойки сетчатки / З. Ж. Аль-Рашид, А. В. Малышев, О. И. Лысенко. – Текст : непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 23–29.
4. Анатомио-топографические особенности передних кортикальных слоев стекловидного тела / Н. М. Кислицына, С. В. Новиков, С. В. Колесник, М. П. Веселкова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – № 9-1. – С. 150–157.
5. Антелава, Д. И. Первичная отслойка сетчатки : Этиопатогенез, диагностика, лечение / Д. И. Антелава, Н. Н. Пивоваров, А. А. Сафоян. – Тбилиси : Сабчота Сакартвело, 1986. – 160 с. – Текст : непосредственный.
6. Антелава, Н. Д. Клиника и лечение пролиферативной витреоретинопатии при регматогенной отслойке сетчатой оболочки : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Антелава Николай Джимшеревич ; Моск. науч.-исслед. ин-т глаз. болезней им. Гельмгольца. – М., 1998. – 22 с. – Место защиты: Моск. науч.-исслед. ин-т глаз. болезней им. Гельмгольца. – Текст : непосредственный.
7. Антиоксидантное действие дигидрохверцетина при тетрахлорметановом гепатите у крыс / Н. А. Тюкавкина, Ю. А. Колесник, Ю. О. Теселкин [и др.]. – Текст

: непосредственный // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 1999. – № 3. – С. 44–48.

8. Афанасьев, В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии / В. В. Афанасьев. – СПб. : Тактик-Студио, 2005. – 52 с. – Текст : непосредственный.

9. Байбородов, Я. В. Прогнозирование функциональных исходов витреоретинальных операций : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Байбородов Ярослав Владимирович ; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2006. – 16 с. – Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Текст : непосредственный.

10. Белоусова, Е. В. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки с использованием локальной однопортовой витрэктомии : специальность 14.01.07 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Белоусова Елена Владимировна ; Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – М., 2017. – 24 с. – Место защиты: Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – Текст : непосредственный.

11. Большунов, А. В. Влияние факторов риска на терапевтическую эффективность отграничивающей лазерной коагуляции при разрывах периферической сетчатки / А. В. Большунов, Т. С. Ильина, А. С. Родин [и др.]. – Текст: непосредственный / Офтальмохирургия и терапия. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 53–58.

12. Бржеский, В. В. Принципы лечения заболеваний и повреждений зрительного нерва. Сукцинат-содержащие растворы - современный подход в лечении патологии зрительного нерва / В. В. Бржеский. – СПб. : Тактик-Студио, 2010. – 96 с. – Текст : непосредственный.

13. Вавилова, О. В. Регматогенная отслойка сетчатки и комплекс мер по улучшению исходов ее хирургического лечения : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук / Вавилова Ольга Викторовна ; Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН Башкортостана. – Уфа, 2004. – 24 с. – Место защиты: Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН Башкортостана. – Текст : непосредственный.

14. Возможности бимануальной техники 27–29 G витректомии в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии / С. А. Какунина, А. В. Русановская, Д. О. Шкворченко, Е. В. Белоусова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – № 4-2. – С. 108–110.

15. Волков, В. В. Новые аспекты патогенеза, лечения и профилактики отслойки сетчатки / В. В. Волков, Р. Л. Трояновский. – Текст : непосредственный // В кн. : Актуальные проблемы офтальмологии / под ред. М. М. Краснова [и др.]. – М. : Медицина, 1981. – С. 140–171.

16. Галимова, А. Б. Эволюция подходов к хирургическому лечению регматогенной отслойки сетчатки / А. Б. Галимова. – Текст : непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 70–77.

17. Гогодзе, М. Г. Применение озона в лечении посттравматических и послеоперационных эндофтальмитов : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гогодзе Майя Гивиевна ; Моск. науч.-исслед. ин-т глаз. болезней им. Гельмгольца. – М., 2000. – 123 с. – Текст : непосредственный.

18. Голубев, С. Ю. Эффективность цитофлавина при сосудистых заболеваниях сетчатки и зрительного нерва / С. Ю. Голубев, А. Л. Коваленко. – Текст : непосредственный // Врач. – 2003. – № 5. – С. 40–42.

19. Горшков, И. М. Бимануальная техника эндовитреальной хирургии 27-29 G в лечении регматогенной отслойки сетчатки / И. М. Горшков, В. Д. Захаров, Н. С. Ходжаев. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2012. – № 2. – С. 6–10.

20. Гундорова, Р. А. Использование лазерной доплеровской флоуметрии при оценке состояния внутриглазной микрогемодинамики при травматической отслойке сетчатки / Р. А. Гундорова, Н. Л. Лепарская, И. П. Шалдин. – Текст :

непосредственный // IV Российский национальный офтальмологический форум : сб. тр. науч.-практ. конф. – М., 2011. – С. 53–57.

21. Гундорова, Р. А. Травмы глаза / Р. А. Гундорова, А. А. Малаев, А. М. Южаков. – М. : Медицина, 1986. – 368 с. – Текст : непосредственный.

22. Гусев, А. Н. Антиоксиданты в комплексном лечении открытоугольной глаукомы далеко зашедшей стадии / А. Н. Гусев, В. Н. Красногорская. – Текст : непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 1. – С. 63–67.

23. Даниличев, В. Ф. Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных регуляторов / В. Ф. Даниличев, И. Б. Максимов. – Минск : Наука и техника, 1994. – 223 с. – Текст : непосредственный.

24. Егоров, В. В. Клинико-фармакологические аспекты нейропротекции ишемически-гипоксических поражений зрительно-нервного аппарата глаз / В. В. Егоров, Г. П. Смолякова Л. П. Данилова. – Текст : непосредственный // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2014. – № 4. – С. 37–42.

25. Егоров, В. В. Клиническое значение нарушений хориоретинального кровотока для функциональных исходов эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки / В. В. Егоров, А. В. Егоров, Г. П. Смолякова. – Текст : непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 84–88.

26. Журавлева, Л. В. Сосудистые и дистрофические заболевания сетчатки – эффективность ретиналамина / Л. В. Журавлева. – Текст : непосредственный // В кн. : Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии / под ред. И. Б. Максимова, В. В. Нероева. – Спб. : Наука, 2007. – С. 98–103.

27. Завгородняя, Н. Г. Гемодинамический фон у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки / Н. Г. Завгородняя. – Текст : непосредственный // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 66–69.

28. Зайка, В. А. Пато- и саногенетические механизмы, определяющие исход хирургического лечения отслойки сетчатки : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зайка Владимир Александрович ;

Иркутский филиал Межотраслевого науч.-техн. комплекса "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – Иркутск, 2015. – 24 с. – Место защиты: Науч. центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. – Текст : непосредственный.

29. Захаров, В. Д. Анализ результатов хирургического лечения результатов хирургического лечения отслоек сетчатки, осложненных пролиферативным процессом, с применением способа перибазальной витрэктомии / В. Д. Захаров, Г. Н. Тагиев. – Текст : непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 13-18.

30. Захаров, В. Д. Витреоретинальная хирургия / В. Д. Захаров. – М. : Медицина, 2003. – 164 с. – Текст : непосредственный.

31. Захаров, В. Д. Замещение стекловидного тела силиконовой жидкостью / В. Д. Захаров, С. Н. Федоров, В. Я. Бедило. – Текст : непосредственный // Вестник офтальмологии. – 1965. – Т. 81, № 5. – С. 83–86.

32. Захаров, В. Д. Комбинированные интравитреальные хирургические вмешательства при отслойке сетчатки, осложненной витреоретинальной тракцией / В. Д. Захаров, Н. Р. Балинская, Л.Ф. Лазаренко. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 1997. – № 1. – С. 28–34.

33. Захаров, В. Д. Лечение тяжелых отслоек сетчатки, осложненных пролиферативной витреоретинопатией / В. Д. Захаров, К. Д. Курцхалидзе. – Текст : непосредственный // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2009 : сб. тез. науч.-практ. конф. – М., 2009. – С. 82–86.

34. Захаров, В. Д. Ультраструктурные особенности витреоретинального интерфейса у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией / В. Д. Захаров, Н. М. Кислицына, С. В. Колесник. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – № 9-2. – С. 86–90.

35. Захаров, В. Д. Хирургия сетчатки и стекловидного тела / В. Д. Захаров, Х. П. Тахчиди. – М. : Офтальмология, 2011. – 164 с. – Текст : непосредственный.



36. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова, В. А. Максимов. – М. : НПЦ Озонотерапии, 2003. – 58 с. – Текст : непосредственный.

37. Иванов, С. В. Первый опыт применения ретиналамина в комплексном лечении больных с регматогенной отслойкой сетчатки / С. В. Иванов, В. М. Машковцев, Е. Г. Черыгова. – Текст : непосредственный // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2010 : сб. тез. науч.-практ. конф. – М., 2010. – С. 51–52.

38. Изучение анатомических и функциональных результатов лечения регматогенной отслойки сетчатки после успешного эндовитреального вмешательства / Т. А. Аванесова, А. Г. Югай, Н. В. Гурьева [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 1. – С. 9–11.

39. Изучение особенностей кровообращения заднего отдела глаза с помощью флуоресцентной ангиографии у пациентов после эндовитреального лечения регматогенной отслойки сетчатки / Т. А. Аванесова, А. А. Кожухов, А. Г. Югай [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. – 2015. – № 1. – С. 11–14.

40. Казайкин, В. Н. Тампонада витреальной полости силиконовым маслом в комплексном лечении отслойки сетчатки : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Казайкин Виктор Николаевич; Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – М., 2009. – 40 с. – Место защиты: Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – Текст : непосредственный.

41. Каштан, О. В. Комплексное хирургическое лечение рецидивов отслоек сетчатки, осложненных тяжелой пролиферативной витреоретинопатией, с использованием перфторполиэфиров : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Каштан Олег Владимирович ; Межотраслевой науч.-техн. комплекс

"Микрохирургия глаза". – М., 1995. – 24 с. – Место защиты: Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза". – Текст : непосредственный.

42. Кузнецова, И. С. Прогнозирование и ранняя диагностика прогрессирования пролиферативной витреоретинопатии после успешного хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки : специальность 14.01.07 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кузнецова Ирина Сергеевна.; Моск. науч.-исслед. ин-т глаз. болезней им. Гельмгольца. – М., 2012. – 157 с. – Текст : непосредственный.

43. Куликов, В. С. Результаты лечения неоваскулярной глаукомы после витрэктомии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией / В. С. Куликов. – Текст : непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 22–25.

44. Лазарев, В. В. Сукцинатсодержащие препараты в структуре терапевтических средств у больных в неотложных состояниях (обзор литературы) / В. В. Лазарев, И. В. Гадомский. – Текст : непосредственный // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 111–116.

45. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 256 с. – Текст : непосредственный.

46. Либман, Е. С. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова. – Текст : непосредственный // Съезд офтальмологов России, 7-й : тез. докл. – М., 2000; Ч. 2: С. 209–215.

47. Лыскин, П. В. Первичная механическая и биомеханическая витрэктомия в бесцирклярной хирургии отслойки сетчатки / П. В. Лыскин. – Текст : непосредственный // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2007 : сб. тез. науч.-практ. конф. – М., 2007. – С. 145–148.

48. Мазин, П. В. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях / П. В. Мазин, И. В. Шешунов,

Н. К. Мазина. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 28–39.

49. Максимов, И. Б. Ретиналамин в комплексном лечении инволюционных центральных хориоретинальных дистрофий / И. Б. Максимов, Л. К. Мошетьева, С. А. Савостьянова. – СПб. : Наука, 2006. – 96 с. – Текст : непосредственный.

50. Малов, В. М. Анализ динамики первичной инвалидности по данным областной ВТЭК за 1985–1996 годы / В. М. Малов. – Текст : непосредственный // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию со дня рождения проф. Т. И. Ершовского : тез. докл. – Самара, 1997. – С. 196–199.

51. Маляцинский, И. А. Клинико-функциональное обоснование технологии микроинвазивного хирургического лечения рецидива отслойки сетчатки в нижнем сегменте в период тампонады витреальной полости силиконовым маслом : специальность 14.01.07 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Игорь Александрович Маляцинский ; Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – М., 2015. – 128 с. – Текст : непосредственный.

52. Махачева, З. А. Анатомические особенности стекловидного тела и витреоретинального интерфейса в патологии заднего отрезка глаза / З. А. Махачева. – Текст : непосредственный // Проллиферативный синдром в офтальмологии : мат-лы конф. – М., 2002. – С. 8–9.

53. Махачева, З. М. Анатомио-функциональное обоснование хирургических вмешательств на стекловидном теле при витреальной деструкции : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Махачева, Заира Абдулмаликовна ; Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова. – М., 1994. – 220 с. – Текст : непосредственный.

54. Машенко, Н. В. Сравнительный анализ хирургического лечения первичной регматогенной отслойки сетчатки методами эписклеральной и витреальной хирургии / Н. В. Машенко. – Текст : непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 1. – С. 77–78.

55. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. – СПб. : Наука, 2007. – 200 с. – Текст : непосредственный.

56. Нероев, В. В. Отслойка сетчатки / В. В. Нероев, О.И. Сарыгина. – Текст : непосредственный // В кн. : Офтальмология. Национальное руководство / под ред. С. Э. Аветисова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 638–645.

57. Новые аспекты анатомии и топографии передних кортикальных слоев стекловидного тела / Н. М. Кислицына, С. В. Новиков, С. В. Колесник, М. П. Веселкова. – Текст : непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 110–112.

58. О возможностях предотвращения развития пролиферативной витреоретинопатии при хирургии отслойки сетчатки / Д. Н. Антелава, И. Н. Берадзе, А. А. Софаян, О. Г. Головачев. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы патологии заднего отдела глаза : тез. докл. – Одесса, 1989. – С. 93–94.

59. Обоснование эффективности частичной нижней ретиномии при рецидиве отслойки сетчатки в нижнем сегменте, возникшем во время тампонады силиконовым маслом / И. М. Горшков, В. Д. Захаров, Н. С. Ходжаев, И. А. Маляцинский. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2012. – № 1. – С. 54–57.

60. Павлюченко, К. П. Эффективность применения цитофлавина и l-лизина эсцината в комплексном лечении передней ишемической нейропатии / К. П. Павлюченко, Е. И. Ещенко. – Текст : непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2015. – Т. 53, № 1. – С. 79–84.

61. Проведение витрэктомии 27-gauge с эндоосветителями 29-gauge с использованием газовой тампонады у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки / Х. П. Тахчиди, И. М. Горшков, И. А. Маляцинский, П. В. Якушев. – Текст : непосредственный // Хирург. – 2011. – № 11. – С. 52–55.

62. Путиенко, А. А. Отслойка сетчатки / А. А. Путиенко. – Одесса : Астропринт, 2014. – 253 с. – Текст : непосредственный.

63. Результаты лечения глаукомной оптической нейропатии с использованием препаратов Цитофлавин и Комбилипен / А. Н. Гусев, В. Н. Красногорская, Е. В. Сорокина, Е. В. Гусева. – Текст : непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 154–155.

64. Родин, С. С. Факторы риска послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии при регматогенной отслойке сетчатки / С. С. Родин, Н. И. Назаренко, Г. В. Левицкая. – Текст : непосредственный // Проллиферативный синдром в офтальмологии : мат-лы конф. – М., 2000. – С. 13–14.

65. Соловьева, Е. П. Распределение силикона в тканях глаза после витрэктомии с замещением силиконовым маслом / Е. П. Соловьева. – Текст : непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2012. – № 5. – С. 18–21.

66. Сосновский, С. В. Обоснование и разработка системы количественной оценки тяжести пролиферативной витреоретинопатии / С. В. Сосновский, Э. В. Бойко, Н. Н. Харитоновна. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2009. – № 4. – С. 25–29.

67. Сравнительная оценка эффективности биофлавоноидов диквертина и танакана в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа / Л. В. Недосугова, А. К. Волкова, И. А. Рудько [и др.]. – Текст : непосредственный // РМЖ. Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – Т. 9, № 4. – С. 65–67.

68. Стебнев, В. С. Рецидивы отслойки сетчатки, связанные с прогрессированием пролиферативной витреоретинопатии после первичной эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки / В. С. Стебнев, В. М. Малов. – Текст : непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2009. – № 12. – С. 131–134.

69. Столяренко, Г. Е. Первичная витрэктомия и операция склерального вдавления в хирургии регматогенной отслойки сетчатки / Г. Е. Столяренко. – Текст : непосредственный // Съезд офтальмологов России, 8-й : тез. докл. – М., 2005. – С. 308.

70. Тахчиди, Х. П. Значение задней гиалоидной мембраны стекловидного тела в эндовитреальной хирургии отслойки сетчатки / Х. П. Тахчиди, О. А.

Уласевич. – Текст : непосредственный // Съезд офтальмологов России, 7-й : тез. докл., Ч. 1. – М., 2000. – С. 495.

71. Тахчиди, Х. П. Оценка длительности силиконовой тампонады при лечении тяжелых отслоек сетчатки различного генеза / Х. П. Тахчиди, С. А. Метаев, Н. Я. Глинчук. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2006. – № 2. – С. 30–36.

72. Тахчиди, Х. П. Ферментная витрэктомия в лечении идиопатических макулярных разрывов / Х. П. Тахчиди, П. В. Лыскин, О. Л. Лозинская. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2010. – № 1. – С. 19–24.

73. Файзрахманов, Р. Р. Изменение толщины центральной зоны сетчатки после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки с использованием силиконовой тампонады / Р. Р. Файзрахманов, А. В. Суханова, О. А. Павловский. – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 89–91.

74. Федин, А. И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А. И. Федин. – Текст : непосредственный // Нервные болезни. – 2002. – № 1. – С. 15–18.

75. Федоров, С. Н. О результатах субтотальной витрэктомии / С. Н. Федоров, В. Д. Захаров, Я. И. Глинчук. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 1975. – Т. 91, № 3. – С. 87–89.

76. Федоров, С. Н. Применение силиконовой жидкости при отслойках сетчатой оболочки глаза / С. Н. Федоров, В. Я. Бедило, В. Д. Захаров. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1965. – № 4. – С. 527–532.

77. Флавоноидные антиоксиданты в комплексном лечении больных с дистрофической отслойкой сетчатки / М. И. Каражаева, Е. О. Саксонова, Г. И. Клебанов [и др.]. – Текст : непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 41–43.

78. Фролычев, И. А. Витрэктомия с временной эндотампонадой ПФОС с заменой на силиконовое масло в лечении послеоперационных эндофтальмитов /

И. А. Фролычев, Н. А. Поздеева. – Текст : непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2013. – № 4. – С. 287–290.

79. Худяков, А. Ю. Анализ причин рецидивов отслойки сетчатки / А. Ю. Худяков, А. В. Жигулин, Я. Б. Лебедев. – Текст : непосредственный // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2009 : сб. тез. науч.-практ. конф. – М., 2009. – С. 181–184.

80. Шкворченко, Д. О. Комплексное хирургическое лечение отслоек сетчатки, осложненных гигантскими разрывами и отрывами от зубчатой линии, с применением жидких перфторорганических соединений : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шкворченко Дмитрий Олегович ; Межотраслевой науч.-техн. комплекс "Микрохирургия глаза". – М., 1995. – 123 с. – Текст : непосредственный.

81. Шкворченко, Д. О. Лечение свежей регматогенной отслойки сетчатки с использованием техники микроинвазивной однопортовой витрэктомии / Д. О. Шкворченко, С. А. Какунина, Е. В. Белоусова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – № 4-2. – С. 151–153.

82. Якимов, А. П. Комплексная оценка структурно-функционального состояния заднего отрезка глаза после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки / А. П. Якимов, В. А. Зайка. – Текст : непосредственный // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 6. – С. 141–143.

83. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery / Y. Oshima, T. Wakabayashi, T. Sato [et al.]. – Text : immediate // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117, № 1. – P. 93–102.

84. A new heavy silicone oil (HWS 46-3000) used as a prolonged internal tamponade agent in complicated vitreoretinal surgery: a pilot study / S. Rizzo, F. Genovesi-Ebert, A. Vento [et al.]. – Text : immediate // Retina. – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 613–620.

85. Aaberg, T. M. Management of anterior and posterior proliferative vitreoretinopathy: XLV Edward Jackson Memorial Lecture / T. M. Aaberg. – Text : immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106, № 5. – P. 519–532.

86. Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen / L. I. Los, R. J. van der Worp, M. J. van Luyn [et al.]. – Text : immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol. 44, № 7. – P. 2828–2833.

87. Ahmad, B. U. Trends and approaches to repairing detachment / B. U. Ahmad, G. Shah, K. Blinder. – Text : immediate // *Review of Ophthalmology Online.* – 2013. – № 4. – P. 79–83.

88. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy / R. Machemer, T. M. Aaberg, H. M. Freeman [et al.]. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 112, № 2. – P. 159–165.

89. Anatomic and visual outcomes in early versus late macula-on primary retinal detachment repair / M. M. Lai, N. Khan, E. D. Weichel, D. M. Berinstein. – Text: immediate // *Retina.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 93–98.

90. Anatomical and functional outcomes after heavy silicone oil tamponade in vitreoretinal surgery for complicated retinal detachment: a pilot study / D. Tognetto, D. Minutola, G. Sanguinetti, G. Ravalico. – Text : electronic // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112, № 9. – P. 1574.

91. Armaly, M. F. Ocular tolerance to silicones. I. Replacement of aqueous and vitreous by silicone fluids / M. F. Armaly. – Text : immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1962. – Vol. 68. – P. 390–395.

92. Arruga, H. Certain considerations of the surgical treatment of retinal detachment / H. Arruga. – Text : immediate // *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* – 1952. – Vol. 56, № 4. – P. 535–542.

93. Bae, S. H. Comparative analysis of macular microstructure by spectral-domain optical coherence tomography before and after silicone oil removal / S. H. Bae, J. S. Hwang, H. G. Yu. – Text : immediate // *Retina.* – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 1874–1883.



94. Balazs, E. A. Aging changes in the vitreous / E. A. Balazs, J. L. Denlinger. – Text : immediate // In : Aging and human visual function / R. Sekuler, D. Kline, K. Dismukes (eds.). – New York : Alan R Liss, 1982. – P. 45–57.
95. Barca, F. Silicone oil: different physical properties and clinical applications / F. Barca, T. Caporossi, S. Rizzo. – Doi 10.1155/2014/502143. – Text : electronic // Biomed Res Int. – 2014. – № 2014. – P. 502143.
96. Biardzka, B. Experimental and clinical investigations on the suitability of polydioxanone threads for cerclage of the eyeball / B. Biardzka, J. Kaluzny. – Text : immediate // Ophthalmologica. – 1988. – Vol. 197, № 1. – P. 47–50.
97. Bjerrum, S. S. Risk of pseudophakic retinal detachment in 202,226 patients using the fellow nonoperated eye as reference / S. S. Bjerrum, K. L. Mikkelsen, M. La Cour. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 12. – P. 2573–2579.
98. Burton, T. C. Axial length changes after retinal detachment surgery / T. C. Burton, B. E. Herron, K. C. Ossoinig. – Text : immediate // Am. J. Ophthalmol. – 1977. – Vol. 83, № 1. – P. 59–62.
99. Burton, T. C. Irregular astigmatism following episcleral buckling procedure with the use of silicone rubber sponges / T. C. Burton. – Text : immediate // Arch Ophthalmol. – 1973. – Vol. 90, № 6. – P. 447–448.
100. Campochiaro, P. A. The pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy / P. A. Campochiaro. – Text : immediate // In : Retina / ed. by S. J. Ryan. – Philadelphia, PA : Elsevier Mosby, 2006. – P. 2235–2240.
101. Cibis, P. A. Recent methods in the surgical treatment of retinal detachment: intravitreal procedures / P. A. Cibis. – Text: immediate // Trans Ophthalmol Soc U K. – 1965. – Vol. 85. – P. 111–127.
102. Clinical complications of Densiron 68 intraocular tamponade for complicated retinal detachment / W. Li, J. Zheng, Q. Zheng [et al.]. – Text : immediate // Eye. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 21–28.
103. Cockerham, W. Silicone injection in retinal detachment / W. Cockerham, C. L. Schepens, H. M. Freeman. – Text : immediate // Bibl Ophthalmol. – 1969. – Vol. 79, № 8. – P. 525–540.

104. Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants / D. Miki, T. Hida, K. Hotta [et al.]. – Text : immediate // *Jpn J Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 45, № 2. – P. 187–191.

105. Complications after external retinal surgery in pseudophakic retinal detachment--are scleral buckling operations still current? / C. Framme, J. Roider, H. Hoerauf, H. Laqua. – Text : immediate // *Klin Monbl Augenheilkd.* – 2000. – Vol. 216, № 1. – P. 25–32.

106. Custodis, E. On the surgical therapy of retinal detachment; complications after scleral indentation by plastic plugs / E. Custodis. – Text : immediate // *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild.* – 1959. – Vol. 135, № 7. – P. 769–775.

107. Custodis, E. Scleral buckling without excision and with polyviol implant / E. Custodis. – Text : immediate // In : *Importance of vitreous body with special emphasis on reoperations* / ed. by C. L. Schepens. – St. Louis : Mosby, 1960. – P. 175–182.

108. Custodis, E. Treatment of retinal detachment by circumscribed diathermal coagulation and by scleral depression in the area of tear caused by imbedding of a plastic implant / E. Custodis. – Text : immediate // *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild.* – 1956. – Vol. 129, № 4. – P. 476–495.

109. D'Amico, D. J. Clinical practice. Primary retinal detachment / D. J. D'Amico. – Text : immediate // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359, № 22. – P. 2346–2354.

110. de Juan, E. J. Refinements in microinstrumentation for vitreous surgery / E. J. de Juan, D. Hickingbotham. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 109, № 2. – P. 218–220.

111. DeFeudis, F. V. Ginkgo biloba extract (EGb 761): Pharmacological activities and clinical applications / F. V. DeFeudis. – Paris : Elsevier, 1991. – 188 p. – Text : immediate.

112. Effects of EGb761 and superoxide dismutase in an experimental model of retinopathy generated by intravitreal production of superoxide anion radical / C. Baudouin, P. J. Pisella, M. Ettaiche [et al.]. – Text : immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 237, № 1. – P. 58–66.

113. Experimental encircling scleral buckle with silicone and hydrogel: histopathologic and comparative study of 26 rabbit eyes / F. D'Hermies, J. F. Korobelnik, A. Meyer [et al.]. – Text : immediate // *Retina*. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P.148–157.

114. Feltgen, N. Rhegmatogenous retinal detachment – an ophthalmologic emergency / N. Feltgen, P. Walter. – Text: immediate // *Dtsch Arztebl Int*. – 2014. – Vol. 111, № 1–2. – P. 12–22.

115. Flood, M. T. Hyaluronic acid content in the developing and aging human liquid and gel vitreous / M. T. Flood, E. A. Balazs. – Text : immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl*. – 1977. – Vol. 16. – P. 67.

116. Foos, R. Vitreoretinal juncture. Synchysissenilis and posterior vitreous detachment / R. Foos, N. Wheeler. – Text : immediate // *Ophthalmology*. – 1982. – Vol. 89, № 12. – P. 1502–1512.

117. Foster, W. J. Vitreous substitutes / W. J. Foster. – Text : immediate // *Expert Rev Ophthalmol*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 211–218.

118. Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography / T. Wakabayashi, Y. Oshima, H. Fujimoto [et al.]. – Text : immediate // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116, № 3. – P. 519–528.

119. Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment / Y. R. Sharma, S. Karunanithi, R. V. Azad [et al.]. – Text : immediate // *Acta Ophthalmol Scand*. – 2005. – Vol. 83, № 3. – P. 293–297.

120. Gao, Q. Y. Vitreous substitutes: challenges and directions / Q. Y. Gao, Y. Fu, Y. N. Hui. – Text : immediate // *Int J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 437–440.

121. Ghazi, N. G. Pathology and pathogenesis of retinal detachment / N. G. Ghazi, W. R. Green. – Text : immediate // *Eye*. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 411–421.

122. Gonin, J. Le Decollement de la retine. Pathogenie-traitment / J. Gonin. – Lausanne : LibrairePayot, 1934. – 378 p. – Text : immediate.

123. Gonin, J. The evolution of ideas concerning retinal detachment within the last five years / J. Gonin. – Text : immediate // *Br J Ophthalmol.* – 1933. – Vol. 17, № 12. – P. 726–740.

124. Grey, P. J. Tie up retinal surgery with silicone lace / P. J. Grey. – Text : immediate // *Retina.* – 1993. – Vol. 13, № 3. – P. 269–270.

125. Guidry, C. The role of Muller cells in fibrocontractive retinal disorders / C. Guidry. – Text : immediate // *Prog Retin Eye Res.* – 2005. – Vol. 24, № 1. – P. 75–86.

126. Hammer, M. Complex retinal detachment treated with silicone oil or sulfur hexafluoride gas: a randomized clinical trial / M. Hammer, C. E. Margo, W. S. Grizzard. – Text : immediate // *Ophthalmic Surg Lasers* – 1997. – Vol. 28, № 11. – P. 926–931.

127. Heavy and standard silicone oil: intraocular inflammation / A. Russo, F. Morescalchi, S. Donati [et al.]. – Text : immediate // *Int Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 855–867.

128. Heavy silicone oil (Densiron-68) for the treatment of persistent macular holes: Densiron-68 endotamponade for persistent macular holes / S. Rizzo, F. Genovesi-Ebert, A. Vento [et al.]. – Text : immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 247, № 11. – P. 1471–1476.

129. Heavy silicone oil as a long-term endotamponade agent for complicated retinal detachments / J. Prazeres, O. Jr. Magalhaes, L. F. Lucatto [et al.]. – Doi 10.1155/2014/136031. – Text : electronic // *Biomed Res Int.* – 2014. – № 2014. – P. 136031.

130. Heavy silicone oil versus standard silicone oil in as vitreous tamponade in inferior PVR (HSO Study): interim analysis / A. M. Jousen, S. Rizzo, B. Kirchhof [et al.]. – Text : immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89, № 6. – P. 483–489.

131. Heavy tamponade 2 Densiron 68® in routine clinical practice: anatomical and functional outcomes of a consecutive case series / T. Stappler, H. Heimann, D. Wong [et al.]. – Text: immediate // *Eye.* – 2008. – Vol. 22, № 10. – P. 1360–1365.

132. Hyaluronan production regulation from porcine hyalocyte cell line by cytokines / K. Nishitsuka, Y. Kashiwagi, N. Tojo [et al.]. – Text : immediate // *Exp Eye Res.* – 2007. – Vol. 85, № 4. – P. 539–545.

133. Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Europe – a systematic review and meta-analysis / Q. Jeany, T. Welchowski, M. Schmid [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmologica*. – 2019. – Vol. 242, № 2. – P. 81–86.
134. Inflammatory cells in proliferative vitreoretinopathy subretinal membranes / D. G. Charteries, P. Hiscott, H. L. Robey [et al.]. – Text : immediate // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100, № 1. – P. 43–46.
135. Intraocular fluid dynamics and retinal shear stress after vitrectomy and gas tamponade / R. I. Angunawela, A. Azarbadegan, G. W. Aylward, I. Eames. – Text : immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol. 52, № 10. – P. 7046–7051.
136. Iverson, D. A. Indications and results of relaxing retinotomy / D. A. Iverson, T. G. Ward, M. S. Blumenkranz. – Text : immediate // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 97, № 10. – P. 1298–1304.
137. Kertes, P. The morphology of phakic and pseudophakic retinal detachments / P. Kertes. – Text : immediate // *The 26th annual meeting of the American Society of Retina Specialists : abstract book*. – Maui, 2008. – P. 135.
138. Kwon, O. W. Retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy / O. W. Kwon, J. H. Song, M. I. Roh. – Text : immediate // *Dev Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 55. – P. 154–162.
139. Laqua, H. Clinical-pathological correlation in massive periretinal proliferation / H. Laqua, R. Machemer. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1975. – Vol. 80, № 5. – P. 913–929.
140. Laqua, H. Glial cell proliferation and retinal detachment (massive periretinal proliferation) / H. Laqua, R. Machemer. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1975. – Vol. 80, № 4. – P. 602–618.
141. Le Goff, M. M. Adult vitreous structure and postnatal changes / M. M. Le Goff, P. N. Bishop. – Text : immediate // *Eye*. – 2008. – Vol. 22, № 10. – P. 1214–1222.
142. Levine, A. M. Intraocular liquid silicone implants / A. M. Levine, R. A. Ellis. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1963. – Vol. 55. – P. 939–943.

143. Lewis, H. Causes of failure after initial vitreoretinal surgery for severe proliferative vitreoretinopathy / H. Lewis, T. M. Aaberg, G. W. Abrams. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 111, № 1. – P. 8–14.

144. Lincoff, H. Modifications to the Custodis procedure for retinal detachment / H. Lincoff, I. Baras, J. McLean. – Text : immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1965. – Vol. 73. – P. 160–163.

145. Lincoff, H. Modifications to the Custodis procedure. II. A new silicone implant for large tears / H. Lincoff, J. McLean. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 64, № 5. – P. 877–879.

146. Loss of visual acuity after successful surgery for macula-on rhegmatogenous retinal detachment in a prospective multicentre study / S. Di Lauro, M. Castrejon, I. Fernandez [et al.]. – Text : electronic // *J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 821864.

147. Machemer, R. A new concept for vitreous surgery: I. Instrumentation / R. Machemer, J. Parel, H. Buettner. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1972. – Vol. 73, № 1. – P. 1–7.

148. Management of recurrent rhegmatogenous retinal detachment / M. Nagpal, P. Chaudhary, S. Wachasundar [et al.]. – Text : immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 66, № 12. – P. 1763–1771.

149. Michels, R. G. Vitreous surgery / R. G. Michels. – St. Louis : Mosby, 1981. – 402 p. – Text : immediate.

150. Mowatt, L. Ethnic differences in the demand incidence of retinal detachments in two districts in the West Midlands / L. Mowatt, G. Shun-Shin, N. Price. – Text: immediate // *Eye (Lond).* – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 63–70.

151. Mukai, N. Intravitreal injection of silicone: an experimental study. II. Histochemistry and electron microscopy / N. Mukai, P. F. Lee, C. L. Schepens. – Text : immediate // *Ann Ophthalmol.* – 1972. – Vol. 4, № 4. – P. 273–287.

152. New developments in retinal detachment surgery / U. Bartz-Schmidt, P. Szurman, D. Wong, B. Kirchhof. – Text : immediate // *Ophthalmologe.* – 2008. – Vol. 105, № 1. – P. 27–36.

153. Niesel, P. On retrovitreal injection of silicone in the treatment of retinal detachment / P. Niesel, F. Fankhauser. – Text : immediate // *Ophthalmologica*. – 1964. – Vol. 147. – P. 167–175.

154. Norton, E. W. Intraocular gas in the management of selected retinal detachments / E. W. Norton. – Text : immediate // *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. – 1973. – Vol. 77, № 2. – P. 85–98.

155. Novel mercury vapor illuminator combined with a 27/29-gauge chandelier light fiber for vitreous surgery / Y. Oshima, D. R. Show, C. C. Awh [et al.]. – Text : immediate // *Retina*. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 171–173.

156. Ohm J. Über die behandlung der netzhautablosung durch operative Entleerung der subretinalen flüssigkeit und einspritzung von luft in den glaskörper / J. Ohm. – Text : immediate // *Graefes Arch Ophthalmol*. – 1911. – Vol. 79. – P. 442–450.

157. Okun, E. Gross and microscopic pathology in autopsy eyes. III. Retinal breaks without detachment / E. Okun. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1961. – Vol. 51. – P. 369–391.

158. O'Malley, C. Vitrectomy with an alternative instrument system / C. O'Malley, R. M. Heintz Sr. – Text : immediate // *Ann Ophthalmol*. – 1975. – Vol. 7, № 4. – P. 585–588, 591–594.

159. Oshima, Y. Self-retaining 27-gauge transconjunctival chandelier endoillumination for panoramic viewing during vitreous surgery / Y. Oshima, C. C. Awh, Y. Tano. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2007. – Vol. 143, № 1. – P. 166–167.

160. Pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy-scleral buckle for primary repair of pseudophakic retinal detachment / E. D. Weichel, A. Martidis, M. S. Fineman [et al.]. – Text : immediate // *Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 113, № 11. – P. 2033–2040.

161. Pars plana vitrectomy without scleral buckle for pseudophakic retinal detachments / R. Campo, J. Sipperley, S. Sneed [et al.]. – Text : immediate // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106, № 9. – P. 1811–1815.

162. Pars-plana vitrectomy alone vs vitrectomy with scleral buckling for primary rhegmatogenous pseudophakic retinal detachment / A. N. Stangos, I. K. Petropoulos,

C. G. Brozou [et al.]. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 138, № 6. – P. 952–958.

163. Pathogenetic mechanisms in anterior proliferative vitreoretinopathy / P. F. Lopes, H. E. Grossniklaus, T. M. Aaberg [et al.]. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 114, № 3. – P. 257–279.

164. Pischel, D. K. Diathermy operations for retinal detachment; comparative results of different types of electrodes / D. K. Pischel. – Text : immediate // *Trans Am Ophthalmol Soc.* – 1944. – Vol. 42. – P. 543 – 561.

165. Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery / W. Tseng, R. T. Cortez, G. Ramirez [et al.]. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137, № 6. – P. 1105–1115.

166. Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: a randomized clinical trial / P. D. Brazitikos, S. Androudi, W. G. Christen, N. T. Stangos. – Text : immediate // *Retina.* – 2005. – Vol. 25, № 8. – P. 957–964.

167. Proliferative retinal diseases: myofibroblasts cause chronic vitreoretinal traction / R. Walshe, P. Esser, P. Wiedemann, K. Heimann. – Text : immediate // *Br J Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 76, № 9. – P. 550–552.

168. Proliferative vitreoretinopathy: lymphocytes in epiretinal membranes / D. G. Charteries, P. Hiscott, I. Grierson, S. L. Lightman. – Text : immediate // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol. 99, № 9. – P. 1364–1367.

169. Prospective study comparing the effectiveness of scleral buckling to vitreous surgery for rhegmatogenous retinal detachment / M. Koriyama, T. Nishimura, T. Matsubara [et al.]. – Text: immediate // *Japanese Journal of Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 360–367.

170. PVA/STMP based hydrogels as potential substitutes of human vitreous / G. Leone, M. Consumi, M. Aggravi [et al.]. – Text : immediate // *J Mater Sci Med.* – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 2491–2500.



171. Rabbit study of an in situ forming hydrogel vitreous substitute / K. E. Swindle-Reilly, M. Shah, H. Hamilton [et al.]. – Text : immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2009. – Vol. 50, № 10. – P. 4840–4846.

172. Recurrent retinal detachment: Does initial treatment matter? / A. Mansouri, A. Almony, G. K. Shah [et al.]. – Text : immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94, № 10. – P. 1344–1347.

173. Refractive changes after scleral buckling surgery / W. E. Smiddy, D. N. Loupe, R. G. Michels [et al.]. – Text : immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107, № 10. – P. 1469–1471.

174. Retinal detachment after phacoemulsification in high myopia: analysis of 2356 cases / I. M. Neuhann, T. F. Neuhann, H. Heimann [et al.]. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2008. – Vol. 34, № 10. – P. 1644–1657.

175. Rhegmatogenous retinal detachment in Scotland: research design and methodology / D. Mitry, D. G. Charteris, D. Yorston [et al.]. – Text : immediate // *BMC Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 2.

176. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study II / C. H. Kon, R. H. Y. Asaria, N. L. Occleston [et al.]. – Text : immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, № 5. – P. 506–511.

177. Rumpf, J. Jules Gonin. Inventor of the surgical treatment for retinal detachment / J. Rumpf. – Text : immediate // *Surv Ophthalmol.* – 1976. – Vol. 21, № 3. – P. 276–284.

178. Ryan, S. J. Trachion retinal detachment: XLIX Edward Jackson Memorial Lecture / S. J. Ryan. – Text : immediate // *Am J Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 115, № 1. – P. 1–20.

179. S/e-PTFE episcleral buckling implants: an experimental and histopathologic study / B. Mortemousque, F. Leger, S. Velou [et al.]. – Text : immediate // *J Biomed Mater Res.* – 2002. – Vol. 63, № 6. – P. 686–691.

180. Scalon, P. H. Why do patients still require surgery for the late complications of proliferative diabetic retinopathy? / P. H. Scalon. – Text : immediate // *Eye (Lond).* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 435–440.

181. Schepens, C. L. The scleral buckling procedures. I. Surgical techniques and management / C. L. Schepens, I. D. Okamura, R. J. Brockhurst. – Text : immediate // Arch Ophthalmol. – 1957. – Vol. 58. – P. 797–811.
182. Schepens C. L. The scleral buckling procedures. II. Technical difficulties of primary operations / C. L. Schepens, I. D. Okamura, R. J. Brockhurst. – Text : immediate // Arch Ophthalmol. – 1958. – Vol. 60. – P. 84–92
183. Schepens, C. L. Vitreous changes in retinal detachment / C. L. Schepens. – Text : immediate // Bull Soc Belge Ophthalmol. – 1987. – Vol. 223, № 1. – P. 85–107.
184. Schwartz, S. Update on retinal detachment surgery / S. Schwartz, H. Flynn, W. Mieler. – Text : immediate // Curr Opin Ophthalmol. – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 255–261.
185. Scleral buckling surgery and pneumatic retinopexy. Techniques, indications and results / H. Hoerauf, H. Heimann, L. Hansen, H. Laqua. – Text : immediate // Ophthalmologie. – 2008. – Vol. 105, № 1. – P. 7–18.
186. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study / H. Heimann, K. U. Bartz-Schmidt, N. Bornfeld [et al.]. – Text : immediate // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 12. – P. 2142–2154.
187. Sebag, J. Ageing of the vitreous / J. Sebag. – Text : immediate // Eye. – 1987. – Vol. 1, № 2. – P. 254–262.
188. Sharma, H. Anatomical and functional outcomes of surgery of rhegmatogenous retinal detachment / H. Sharma, S. N. Joshi, J. K. Shrestha. – Text: immediate // Nepal J Ophthalmol. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 132–137.
189. Simultaneous spectral domain OCT and fundus autofluorescence imaging of the macula and microperimetric correspondence after successful repair of rhegmatogenous retinal detachment / W. Lai, G. Leung, C. Chan [et al.]. – Text : immediate // Br J Ophthalmol. – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 311–318.
190. Small-gauge pars plana vitrectomy: a report by the American Academy of Ophthalmology / F. Recchia, I. Scott, G. Brown [et al.]. – Text : immediate // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117, № 9. – P. 1851–1857.

191. Stefansson, E. Physiology of vitreous surgery / E. Stefansson. – Text : immediate // Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 247, № 2. – P. 147–163.
192. Stone, W. Jr. Alloplasty in surgery of the eye / W. Jr. Stone. – Text : immediate / N Engl J Med. – 1958. – Vol. 258, № 10. – P. 486–490.
193. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. – Text : immediate // Ophthalmology. – 1983. – Vol. 90, № 2. – P. 121–125.
194. The efficacy of delayed oxygen therapy in the treatment of experimental retinal detachment / G. P. Lewis, K. C. Talaga, K. A. Linberg [et al.]. – Text : immediate // Am J Ophthalmol. – 2004. – Vol. 137, № 6. – P. 1085–1095.
195. The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-year prospective population-based study / D. Mitry, D. G. Charteris, D. Yorston [et al.]. – Text : immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2010. – Vol. 51, № 10. – P. 4963–4968.
196. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in the Netherlands / M. A. J. van de Put, J. M. M. Hooymans, L. I. Los., Dutch Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 3. – P. 616–622.
197. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment is increasing / B. R. Nielsen, M. Alberti, S. S. Bjerrum, M. la Cour. – Text: immediate // Acta Ophthalmol. – 2020. – Vol. 98, № 6. – P. 603–606.
198. The predisposing pathology and clinical characteristics in the Scottish retinal detachment study / D. Mitry, J. Singh, D. Yorston [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 7. – P. 1429–1434.
199. The relation of somatotypes and stress response to central serous chorioretinopathy / R. Schwartz, A. Rozenberg, A. Loewenstein, M. Goldstein. – Text : immediate // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255, № 12. – P. 2307–2315.
200. The scleral buckling procedures. VI. Further notes on silicone in primary operations / C. D. Regan, C. L. Schepens, I. D. Okamura [et al.]. – Text : immediate // Arch Ophthalmol. – 1962. – Vol. 68. – P. 313–328.

201. The use of hydrophilic polymers as artificial vitreous / T. V. Chirila, Y. Hong, P. D. Dalton [et al.]. – Text: immediate // Prog Polym Sci. – 1998. – Vol. 23, № 3. – P. 475–508.

202. Time course of silicone oil emulsification / Y. Toklu, H. Cakmak, S. Ergun [et al.]. – Text : immediate // Retina. – 2012. – Vol. 32, № 10. – P. 2039–2044.

203. Transconjunctival 25-gauge sutureless vitrectomy and silicone oil injection in diabetic retinal detachment / T. Altan, N. Acar, Z. Kapran [et al.]. – Text : immediate // Retina. – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 1201–1206.

204. Uemoto, R. New technique for inserting 27-gauge twilight chandelier illumination fibers into the eye using intravenous cannula / R. Uemoto, S. Nakasato, N. Mizuki. – Text : immediate // Retina. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 1040–1042.

205. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction / Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, J. A. Haller, H. Qin [et al.]. – Text : immediate // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117, № 6. – P. 1087–1093.

206. Vitrectomy with silicone oil or long acting gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of additional and long-term follow-up. Silicone Study report 11 / G. W. Abrams, S. P. Azen, B. W. McCuen [et al.]. – Text : immediate // Arch Ophthalmol. – 1997. – Vol. 115, № 3. – P. 335–344.

207. Vitreous substitutes / S. V. Azad, D. Mahajan, S. Sain [et al.]. – Text : immediate // Delhi J Ophthalmol. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 9–13.

208. Vitreous substitutes: the present and the future / S. Donati, S. M. Caprani, G. Airaghi [et al.]. – Text : electronic // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 351804.

209. Watze, R. C. An encircling element connection for scleral buckling procedures / R. C. Watze. – Text : immediate // Am J Ophthalmol. – 1963. – Vol. 56. – P. 989–991.