

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«ТВЕРСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**НАЗАРОВА Станислава Вячеславна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ПЕРВИЧНЫХ ЭПИМАКУЛЯРНЫХ МЕМБРАН**

14.01.07 — Глазные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Торопыгин Сергей Григорьевич**

ТВЕРЬ — 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ (ИДИОПАТИЧЕСКИХ) ЭПИМАКУЛЯРНЫХ МЕМБРАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	16
1.1    Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от продолжительности течения заболевания .....	17
1.2    Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от величины макулярного отека .....	18
1.3    Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от морфологии наружных слоев сетчатки .....	25
1.4    Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от морфологии внутренних слоев сетчатки .....	30
1.5    Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от состояния зрительных функций до операции .....	40
1.6    Определение показаний к хирургическому лечению первичных эпимакулярных мембран по состоянию центрального зрения .....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	48
2.1    Организация и дизайн исследования .....	48
2.2    Характеристика клинического материала .....	49
2.3    Характеристика методов исследования .....	61
2.4    Методика анализа результатов исследования .....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	65
3.1    Течение послеоперационного периода после удаления первичных эпимакулярных мембран.....	65

3.2	Анатомические и функциональные результаты удаления первичных эпимакулярных мембран .....	66
3.3	Зависимость функциональных результатов хирургического лечения первичных эпимакулярных мембран от различных предоперационных параметров.....	75
3.4	Прогнозирование финальной остроты зрения перед оперативным вмешательством по поводу первичной эпимакулярной мембраны .....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		80
ВЫВОДЫ.....		89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....		91
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ .....		93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....		94

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Более полутора веков прошло с момента первого, ставшего классическим, описания эпиретинальной пролиферации российским офтальмологом проф. А.В. Ивановым. В фундаментальном исследовании, опубликованном в немецкоязычной периодической литературе и посвященном глазной патоморфологии, было показано, что внутреннюю поверхность макулы в ряде случаев выстилала фиброцеллюлярная мембрана. Она деформировала сетчатку и поэтому, по заключению автора, являлась признаком патологии [Iwanoff A., 1865].

С позиции современных взглядов эпимакулярные мембраны (ЭММ) представляют собой полиэтиологическую нозологическую единицу. Принято различать первичные (идиопатические), вторичные и ятрогенные ЭММ [Wickham L. et al., 2013]. Вторичные ЭММ осложняют течение ряда глазных заболеваний — сосудистой патологии сетчатки, увеитов, ретинитов, внутриглазных опухолей, разрывов и отслойки сетчатки, травм и дистрофий сетчатки. Ятрогенные ЭММ развиваются после лазерной коагуляции сетчатки, криоретинопексии, хирургии катаракты, ИАГ-лазерных дисцизий вторичной катаракты, хирургии отслойки сетчатки и при силиконовой тампонаде витреальной полости.

Этиология же первичных ЭММ долгое время оставалась неизвестной. Именно поэтому и сегодня термин «идиопатические ЭММ» в литературе все же преобладает [Hartmann K.I. et al., 2014]. В настоящее время считается доказанным, что причиной развития «идиопатических» ЭММ<sup>1</sup> является задняя отслойка стекловидного тела. При этом задний гиалоид в процессе отслоения от макулы тракционно повреждает подлежащую внутреннюю пограничную мембрану (ВПМ) сетчатки. Это приводит к миграции глиальных клеток сетчатки через дефекты ВПМ на ее поверхность, их пролиферации, трансформации в фибробласты, продукции соеди-

---

<sup>1</sup> Далее в тексте, согласно современным представлениям и классификации (Wickham L. et al., 2013), будет употребляться термин «первичные ЭММ».

тельноотканых волокон, последующей контракции и деформации макулы [Meuer S.M. et al., 2015; You Q. et al., 2008].

По данным популяционных исследований ЭММ различной этиологии страдают от 2,2 % до 34,1 % населения старше 40 и 63 лет, соответственно [Cheung N. et al., 2016; Meuer S.M. et al., 2015; Ng C.H. et al., 2011; You Q. et al., 2008]. Среди всех ЭММ наиболее часто встречаются первичные мембраны, они составляют до 80 % случаев от всех глаз с ЭММ [Dupas V. et al., 2015]. Заболеваемость первичными ЭММ увеличивается с возрастом вследствие естественного старения стекловидного тела, сопровождающегося его задней отслойкой [Meuer S.M. et al., 2015; You Q. et al., 2008].

Стандартом патогенетического лечения ЭММ является витреэктомия с пилингом (удалением) ЭММ и ВПМ. Витреэктомия обеспечивает доступ к макулярной зоне и удаление заднего гиалоида. Пилинг ЭММ устраняет тракционную деформацию макулы и дальнейшее прогрессирование связанных с этим патологических процессов. Пилинг же ВПМ обеспечивает гарантию полного удаления ЭММ и ликвидирует матрицу (ВПМ) для последующего рецидива эпиретинальной пролиферации [Захаров В.Д., 2003; Кочергин С.А. с соавт., 2018; Торопыгин С.Г. с соавт., 2009; Mayer W.J. et al., 2013; Wickham L. et al., 2013].

Учитывая результаты клинических наблюдений, успешная хирургия первичных ЭММ приводит к улучшению остроты зрения на 0,2 и более у 42–83 % больных. У остальных же пациентов, даже несмотря на отсутствие каких-либо осложнений, прибавка остроты зрения не превышает одной строки или не наблюдается вовсе. При этом финальная острота зрения 0,4 и выше после удаления ЭММ отмечается только в 44–55 % случаев [Kim J. et al., 2010; Suh M.H. et al., 2009; Thompson J.T. et al., 2004; Wong J.G. et al., 2005].

После внедрения в клиническую практику оптической когерентной томографии (ОКТ) появилась возможность анализировать морфологию макулярной сетчатки — ее профиль, толщину и структуру, и на основании этого прогнозировать послеоперационный результат при ЭММ [Mayer W.J. et al., 2013; Mitamura Y. et al., 2009; Schuman J.S., et al., 2004; Shimozone M. et al., 2012; Suh M.H. et al., 2009].

С академической точки зрения из всего многообразия ЭММ, по-нашему мнению, корректнее всего оценивать функциональные результаты хирургии именно первичных мембран, так как они не осложнены другой глазной патологией. С некоторой долей условности к этой группе пациентов можно было бы отнести и ЭММ, возникшие при периферических ретинальных разрывах, после барьерной лазерной коагуляции, а также после перенесенного тромбоза носовых ветвей центральной вены сетчатки. Предоперационная острота зрения у таких больных (также, как и при первичных ЭММ) полностью зависит только от ЭММ и того вреда, который последняя успела нанести макулярной сетчатке.

К сожалению, послеоперационные функциональные результаты при ЭММ вследствие периферических ретинальных проблем могут быть хуже, чем при первичных мембранах. Это связано с более высоким риском развития осложнений (в основном отслойки сетчатки) у пациентов с патологией периферии сетчатки [Thompson J.T. et al., 2004]. Поэтому в настоящем исследовании проанализированы факторы, влияющие на функциональные результаты после успешной (то есть неосложненной) хирургии только первичных ЭММ.

### **Степень разработанности проблемы**

Несмотря на технически успешное удаление первичных ЭММ, функциональные результаты такой хирургии, к сожалению, не всегда являются удовлетворительными [Gaudric A. et al., 1992; Kim J. et al., 2010; Margherio R.R. et al., 1985; McDonald H.R. et al., 1986; Michels M. et al., 1981; Rice T.A. et al., 1986; Suh M.H. et al., 2009; Thompson J.T. et al., 2004; Wong J.G. et al., 2005]. Данных, анализирующих причинно-следственные связи предоперационного статуса и функциональных результатов оперативного лечения первичных ЭММ, в доступной отечественной периодической литературе, за исключением одного источника [Куранова О.И., 2014], мы не нашли.

В зарубежной литературе показана зависимость визуальных исходов хирургического лечения первичных ЭММ от некоторых предоперационных факторов:

длительности заболевания, деформации внутренних слоев сетчатки, кистозного макулярного отека, состояния наружных слоев сетчатки, остроты зрения. Однако эти работы, как правило, анализируют влияние лишь одного-двух предикторов на функциональный результат удаления ЭММ [Frisina R. et al., 2015; Kauffmann Y. et al., 2015; Pesin S.R. et al., 1991], носят ретроспективный характер [Cho К.Н. et al., 2016, 2017; Frisina R. et al., 2015; Govetto A. et al., 2017; Kim J. et al., 2010] или ограничиваются короткими (до 6 месяцев) сроками послеоперационного наблюдения [Cho К.Н. et al., 2016, 2017; Wong J.G. et al., 2005].

В некоторых источниках [Ghazi-Nouri S. et al., 2006; Pesin S.R. et al., 1991; Wong J.G. et al., 2005], посвященных данной теме, выборки пациентов были неоднородны и помимо первичных мембран включали ЭММ иной этиологии. Кроме того, не все хирурги при первичных ЭММ удаляют ВПМ [Asaria R. et al., 2008; Cho К.Н. et al., 2016, 2017; Ghazi-Nouri S. et al., 2006; Thompson J.T. et al., 2004], что осложняется рецидивированием эпимакулярной пролиферации более, чем в половине случаев в течение 5-летнего наблюдения [Flessig E. et al., 2018]. Наконец, дизайн не всех исследований предусматривал обязательное выполнение факкоэмульсификации в оперативном лечении ЭММ [Ghazi-Nouri S. et al., 2006; Govetto A. et al., 2017; Kim J. et al., 2010; Thompson J.T. et al., 2004], что, безусловно, негативно сказывалось на функциональных результатах хирургии [Thompson J.T. et al., 2004].

Таким образом, проблема дооперационного прогноза функциональных результатов хирургического лечения первичных ЭММ в современной литературе изучена не полностью, что, по-нашему мнению, делает настоящее исследование актуальным.

**Цель исследования** — оценка совокупного влияния предоперационных прогностических факторов на функциональные результаты хирургического лечения первичных (идиопатических) эпимакулярных мембран.

Для реализации поставленной цели исследования были сформулированы следующие задачи:

1. Оценить динамику анатомических и функциональных результатов хирургического лечения первичных эпимакулярных мембран в течение 12 месяцев после операции.
2. Исследовать причины увеличения толщины макулы при первичных эпимакулярных мембранах, а также после успешного хирургического устранения эпимакулярной пролиферации.
3. Выявить наиболее значимые предоперационные прогностические факторы, влияющие на функциональные результаты (остроту зрения и выраженность метаморфозий) удаления первичных эпимакулярных мембран через 12 месяцев после операции.
4. Разработать математическую модель расчета ожидаемой остроты зрения через 12 месяцев после удаления первичных эпимакулярных мембран в зависимости от предоперационного анатомического и функционального состояния макулярной сетчатки.

### **Научная новизна работы**

Определен минимальный срок клинической оценки функциональных результатов (остроты зрения и выраженности метаморфозий) хирургического лечения первичных ЭММ — 12 месяцев после операции.

Впервые описан наружный индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки (ИИВСН) — отношение длины границы между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями в 3-мм центральном отрезке В-скана оптической когерентной томограммы (ОКТ) — как возможный предоперационный фактор, влияющий на функциональные результаты хирургического лечения первичных ЭММ.

Впервые произведена оценка совокупного влияния ряда предоперационных факторов (длительности заболевания, степени деформации внутренних слоев сетчатки, наличия кистозного макулярного отека (КМО), состояния наружных слоев



сетчатки, остроты зрения, интенсивности метаморфоз и др.) на функциональные результаты удаления первичных ЭММ через 12 месяцев после (факто)витректомии.

Математически определены наиболее значимые факторы, влияющие на финальные функциональные результаты хирургического лечения ЭММ, — толщина мембраны, толщина центральной сетчатки, степень деформации внутренних слоев сетчатки, состояние наружных слоев сетчатки, острота зрения и выраженность метаморфоз.

Впервые разработана математическая модель расчета ожидаемой остроты зрения через 12 месяцев после удаления первичных ЭММ в зависимости от предоперационного анатомического и функционального состояния макулы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены теоретические аспекты патогенеза снижения качества зрительных функций при развитии первичной ЭММ. Предполагается, что хронизация первичной ЭММ приводит к увеличению толщины и сокращению мембраны, и в дальнейшем к прогрессированию деформации внутренних слоев макулы и развитию КМО. Оба фактора, в свою очередь, становятся причиной нарушения целостности наружных слоев макулы — колбочковых фоторецепторов. Всё вместе — сокращение ЭММ, повреждение структуры внутренних и наружных слоев фовеа, а также КМО ухудшают качество зрительных функций при ЭММ.

Определено, что увеличение толщины макулы при ЭММ может быть связано как с эктопией внутренних слоев сетчатки, так и с кистозным макулярным отеком. При этом наличие КМО доказывается выявлением кист в наружных слоях макулы на ОКТ и/или просачивания красителя в поздние фазы флюоресцентной ангиографии.

Показано, что успешное хирургическое лечение первичных ЭММ приводит к достоверному улучшению остроты зрения, уменьшению выраженности метаморфоз и анатомических характеристик макулы. Среди прочего, удаление ЭММ

приводит к постепенному восстановлению целостности поврежденных фоторецепторов, что может доказывать их способность к восстановлению. При этом полной нормализации ни анатомических (в том числе, конфигурации и толщины макулы), ни функциональных показателей после операции не происходит.

Установлено, что окончательные результаты лечения первичных ЭММ целесообразно оценивать не ранее, чем через 12 месяцев после операции, что связано с продолжающимися в течение этого срока достоверными изменениями анатомических и функциональных характеристик макулы.

Аргументировано раннее хирургическое вмешательство по поводу ЭММ в силу того, что острота зрения после операции прямо пропорциональна остроте зрения до вмешательства.

Выявлены предоперационные прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на качество зрительных функций после удаления первичных ЭММ: толщина мембраны, толщина центральной сетчатки, степень деформации внутренних слоев сетчатки, состояние наружных слоев сетчатки, острота зрения и выраженность метаморфозий. При этом доказано, что наибольший вклад в расчет предполагаемого финального визуального результата хирургии ЭММ вносят предоперационные острота зрения и толщина центральной сетчатки.

Показано, что ни продолжительность существования ЭММ, ни предоперационная толщина внутренних слоев центральной сетчатки, измеренная при ОКТ в автоматическом режиме, не является достоверным фактором прогноза послеоперационных зрительных функций.

### **Материал и методы диссертационного исследования**

Работа была выполнена в 2015–2019 гг. на базе кафедры офтальмологии (зав. кафедрой — д-р мед. наук, доцент С. Г. Торопыгин) при участии кафедры физики, математики и медицинской информатики (зав. кафедрой — д-р физ.-мат. наук, доцент В.В. Туровцев) ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь (и.о. ректора университета — д-р мед. наук, профессор А.Б. Давыдов).

С сентября 2015 г. по июнь 2018 г. под наблюдением находились 62 последовательных пациента (63 глаза) с первичными ЭММ. Пациенты включались в исследование, если ЭММ развивалась вследствие частичной или полной отслойки стекловидного тела от макулярной сетчатки (при этом другие причины возникновения эпиретинальной пролиферации были исключены), если глаза были артефактическими или факическими, при этом оптические среды были прозрачными и не оказывали влияния на остроту зрения.

Из исследования исключались пациенты с вторичными и ятрогенными ЭММ, миопией и гиперметропией высокой степени, значительными подвывихами хрусталика и узким ригидным зрачком, сахарным диабетом, глаукомой, афакией, любыми типами макулярных отверстий (кроме глаз с ложными макулярными отверстиями — отверстиями только в ЭММ) и другой макулярной патологией (кроме глаз с твердыми друзами мембраны Бруха), помутнениями оптических сред, влияющими на остроту зрения, патологией зрительного нерва, а также имеющие в анамнезе витреоретинальные вмешательства на глазу с ЭММ. В исследование также не включались пациенты с декомпенсированной соматической патологией.

Средний возраст оперированных пациентов составил 69,6 лет (от 49 до 85 лет). Из них было 16 мужчин и 46 женщин. Тридцать восемь пациентов имели ЭММ на правом глазу, 25 — на левом.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на операцию и последующее послеоперационное наблюдение в рамках научного исследования. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол от 28.09.2015 г.). Таким образом, все положения Хельсинкской декларации были соблюдены.

До операции пациенты опрашивались на предмет начала заболевания. С этой же целью анализировались данные в имеющейся медицинской документации. Во все сроки наблюдения метаморфопсии оценивались с помощью теста Amsler, острота зрения определялась после выполнения кераторефрактометрии по таблице logMAR, внутриглазное давление бесконтактным пневмотонометром и/или грузом 10,0 г по Маклакову. При помощи биомикроскопии изучался передний

сегмент, глазное дно — при биомикроофтальмоскопии с использованием бесконтактной асферической линзы 60,0 дптр. Длина передне-задней оси определялась при ультразвуковой биометрии, оптическая сила интраокулярной линзы рассчитывалась по формулам SRK-T, Hoffer Q и Holladay. Оптическая когерентная томография макулярной сетчатки выполнялась на аппарате RTVue-100 (Optovue, США).

Все пациенты были оперированы по общепринятой стандартной методике с использованием офтальмохирургических систем OS3 (Oertli, Швейцария) и EVA (DORC, Нидерланды). В факических глазах во всех случаях операция начиналась с выполнения факоэмульсификации и имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ). Затем выполнялась трехпортовая 23g витрэктомия с удалением (пилингом) ЭММ и ВПМ сетчатки.

Пациенты осматривались при поступлении в стационар и далее наблюдались в сроки 1 день, 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после операции. Если пациент по какой-либо причине пропускал очередной осмотр, он тем не менее не исключался из исследования. База данных формировалась в таблице Excel (Microsoft, США).

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

Хирургическое лечение первичных эпимакулярных мембран приводит к постепенному восстановлению целостности поврежденных фоторецепторов в течение года после операции. При этом полной нормализации ни функциональных, ни анатомических показателей центральной сетчатки в этот период времени не происходит. Поэтому оценивать результаты хирургического лечения первичных эпимакулярных мембран целесообразно не ранее, чем через 12 месяцев после операции, о чем необходимо предупредить пациента перед началом лечения.

К предоперационным факторам, оказывающим значимое влияние на качество зрительных функций после удаления первичных эпимакулярных мембран, следует относить толщину мембраны, толщину центральной сетчатки, степень

деформации внутренних слоев макулы, состояние наружных слоев макулы, остроту зрения и выраженность метаморфозий. При этом наибольший вклад в расчет предполагаемого визуального результата хирургии эпимакулярных мембран вносят исходные показатели остроты зрения (21,98 % при коэффициенте  $B = 0,62362$  и  $p = 0,0002$ ) и толщины центральной сетчатки (25,98 % при коэффициенте  $B = -0,00168$  и  $p = 0,002$ ), что обосновывает их использование как предоперационных факторов прогноза финальных зрительных функций.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов проведенного исследования определялась репрезентативным объемом выборки, постановкой цели, соответствующей задачам исследования, использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования и современных статистических программ для обработки результатов исследования.

Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы офтальмологии на современном этапе» в 2018 г. в Твери, «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» в 2019 г. в Санкт-Петербурге, «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» в 2019 г. в Сочи, «Парадигмальный характер фундаментальных и прикладных научных исследований, их генезис» в 2019 г. в Санкт-Петербурге, «Молодежь и медицинская наука» в 2019 г. в Твери, IX Съезде офтальмологов республики Беларусь в 2019 г. в Минске, «Невские горизонты — 2020» в 2020 г. в Санкт-Петербурге, «Высшая школа: научные исследования» в 2020 г. в Москве, VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи в 2020 г. в Москве.

Апробация результатов диссертационного исследования прошла на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 20 декабря 2019 г. в Москве.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практику офтальмологического подразделения клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 07.07.2020 г.) и отделения микрохирургии глаза ГБУЗ «Областная клиническая больница» г. Твери (акт внедрения № от 25.05.2020 г.). Основные положения диссертации используются при чтении лекционного курса клиническим ординаторам и курсантам кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 29.06.2020 г.).

## **Публикации**

Основные положения диссертации изложены в 13 печатных работах, из них 3 — в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 — свидетельство о государственной регистрации базы данных (регистрационный № 2019620795 от 21.05.2019).

## **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором обобщены и проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах исследования. Лично автором отбирались и велись тематические пациенты с первичными ЭММ до и во все сроки наблюдения после оперативного вмешательства, создана база данных, произведен анализ и интерпретация результатов исследования. Автор ассистировала во время всех операций, выполненных у пациентов наблюдаемой группы. Кроме того, автор участвовала в апробации результатов диссертационного исследования, подготовке публикаций в журналах, докладов к научным конференциям и тематическим лекциям для ординаторов и слушателей кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

В соответствии с формулой специальности 14.01.07 — Глазные болезни (медицинские науки), охватывающей болезни, врожденную, посттравматическую и прочую патологию глаза, зрительного нерва, орбиты, век и слезных органов, разрабатывающей методы их диагностики, лечения и профилактики, а также методы коррекции оптики глаза с помощью оптических средств (очки, контактные линзы), хирургических и энергетических воздействий (диатермия, ультразвук, лазеры), настоящая диссертационная работа включает исследование функциональных (остроты зрения и выраженности метаморфозий) и анатомических (толщины мембраны, толщины центральной сетчатки, степени деформации внутренних слоев сетчатки, наличия КМО, состояния наружных слоев сетчатки) характеристик макулярной сетчатки при первичных ЭММ до и в сроки 1 день, 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после их удаления. Основными методами диссертационного исследования явились визометрия по таблице LogMAR, тест Амслера и структурная ОКТ макулярной сетчатки, что соответствует пункту № 1 «Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний».

### **Объем и структура работы**

Работа изложена на 107 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 135 источников, из них 18 — отечественных и 117 — иностранных. Диссертация состоит из введения, 3 глав, содержащих данные обзора литературы, материалов и методов, результатов клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

## **ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ (ИДИОПАТИЧЕСКИХ) ЭПИМАКУЛЯРНЫХ МЕМБРАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Первичная (идиопатическая) эпимакулярная мембрана (ЭММ) — патологическая фибро-целлюлярная мембрана на внутренней поверхности макулы, возникающая как гиперергический репаративный (пролиферативный) ответ на повреждение сетчатки тракцией со стороны заднего гиалоида в процессе естественной (возрастной) задней отслойки стекловидного тела [1, 5, 21, 132].

На протяжении последних двух десятков лет ЭММ и ассоциированные с ними осложнения являются самым частым показанием к оперативному вмешательству на заднем отрезке глаза [7, 16, 132]. Витрэктомия с удалением ЭММ впервые была предложена д-ром Machemer в 1978 году [79]. Стандартом современного патогенетического лечения ЭММ стала core- (центральная, с англ.) витрэктомия с удалением ЭММ и ВПМ сетчатки [4, 6, 16, 45, 48, 73, 82, 85, 96, 132].

Было показано, что успешное хирургическое лечение первичных ЭММ приводит к улучшению остроты зрения на 0,2 и более у 42–83 % больных. У остальных же пациентов, даже при неосложненной хирургии, прибавка остроты зрения не превышает одной строки или отсутствует вовсе. При этом финальная острота зрения 0,4 и выше после удаления ЭММ отмечается только в 44–55 % случаев [24, 57, 78, 84, 86, 104, 106, 124, 126].

Несмотря на технически успешное удаление первичных ЭММ, функциональные результаты такой хирургии далеко не всегда являются удовлетворительными [36]. Таким образом, при планировании операции целесообразно учитывать прогностические факторы, от которых будет зависеть острота зрения в послеоперационном периоде [72].



В литературе представлена зависимость визуальных исходов хирургического лечения первичных ЭММ от продолжительности существования мембран и предоперационной остроты зрения [72, 78, 104, 124, 126, 128, 129]. После появления ОКТ появилась возможность анализировать морфологию макулярной сетчатки — ее профиль, толщину и структуру, и учитывать их характеристики при прогнозировании финального результата оперативного лечения ЭММ [24, 36, 95, 121].

### **1.1 Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от продолжительности течения заболевания**

Согласно общемедицинским представлениям, чем дольше течет какое-либо хроническое заболевание, тем, как правило, хуже прогноз для выздоровления больного [3, 12]. Это утверждение справедливо и для пациентов с первичными ЭММ [72, 104, 128, 129].

Так, в трех крупных ретроспективных исследованиях д-ра Pesin (270 глаз), д-ра Rice (264 глаза) и д-ра Kauffmann (142 глаза) острота зрения после хирургии ЭММ имела обратно пропорциональную зависимость от продолжительности существования мембран. Чем дольше пациенты считали себя больными до операции, тем достоверно ниже была средняя острота зрения после удаления ЭММ [72, 104, 129]. При этом в анализе результатов хирургии ЭММ д-ра Kauffmann [72] достоверно показано, что если продолжительность симптоматики была в среднем около 10 месяцев, то после операции пациенты получали наиболее высокие функциональные результаты — остроту зрения 1,0 и выше. Однако, если заболевание продолжалось в среднем на полгода дольше, то острота зрения после удаления ЭММ никогда не достигала таких высоких результатов.

Как известно, представление о длительности существования болезни строится на основании анамнеза заболевания. Для сбора анамнеза проводят опрос пациента и изучают врачебные записи, доступные в медицинской документации. Однако, достоверность информации, получаемой при опросе, во многом зависит

от возраста и интеллекта пациента [12]. Учитывая, что идиопатические ЭММ развиваются незаметно и ими страдают лица пожилого возраста [39, 101], данные опроса при этом заболевании нельзя считать достоверными; они носят сугубо субъективный характер.

Напротив, записи в медицинской документации (амбулаторной карте) объективизируют сбор анамнеза и упрощают суждение о длительности течения ЭММ. Наибольшую ценность представляют данные об остроте зрения и изменении картины ОКТ в динамике. Но записи могут быть утеряны или пациент мог вовсе не наблюдаться у офтальмолога. Последнее, в частности, связано с тем, что ЭММ начинаются исподволь и прогрессируют очень медленно. При этом пациенты часто не замечают ухудшения качества зрительных функций, особенно при высокой остроте зрения на здоровом парном глазу [39].

Следовательно, не подлежит сомнению, что продолжительность заболевания имеет корреляцию с функциональными результатами хирургии ЭММ. Однако, именно при первичных ЭММ прогнозировать исходы хирургического лечения конкретного пациента по данным анамнеза болезни далеко не всегда представляется возможным.

## **1.2 Зависимость функциональных результатов хирургии первичных эпимакулярных мембран от величины макулярного отека**

Давно известно, что сокращение ЭММ сопровождается деформацией и повреждением ретинальных сосудов макулы [83]. Возможно именно это влечет за собой развитие ишемии и гипоксии макулярной сетчатки с последующей выработкой ангиогенных цитокинов, главным образом, фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF, англ.) [130]. Продукция VEGF обуславливает увеличение проницаемости сосудов сетчатки. Все это приводит к прорыву гемато-офтальмического барьера: выходу плазмы крови за пределы просвета ретинальных сосудов и, соответственно, развитию макулярного отека. Персистенция (хронизация) макулярного отека усугубляет пролиферацию клеток на поверхности

ВПМ макулы, то есть способствует прогрессированию ЭММ [28, 39, 131, 132]. Таким образом, развивается порочный круг, когда одно из следствий патологического процесса становится причиной его дальнейшего развития [16].

Макулярный отек возникает рано или поздно при всех видах ЭММ [39]. Флюоресцентная ангиография при ЭММ распознает макулярный отек по экстравазальному выходу (ликеджу) красителя в позднюю фазу исследования [37, 83]. К сожалению, флюоресцентная ангиография демонстрирует лишь площадь распространения отека [7, 132], но не его высоту [109].

На ОКТ макулярный отек выглядит как увеличение толщины сетчатки с появлением кист преимущественно в двух слоях сетчатки — внутреннем ядерном и слое волокон Henle [37]. Оводнение сетчатки сопровождается уменьшением рефлексивности ее слоев и, как правило, деформаций ее нормального профиля [9, 11, 47]. ОКТ-исследование предоставляет возможность не только выявлять даже незначительные макулярные отеки, но и оценивать их в динамике количественно как по высоте, так и по площади [90].

В крупном (242 глаза) ретроспективном исследовании д-ра Frisina с соавт. [37] кистозный макулярный отек после удаления идиопатических ЭММ персистировал у 12,8 % пациентов. Было показано, что фактором риска развития кистозного макулярного отека после операции является наличие такового до хирургии. Так, если среди пациентов с предоперационным отеком его наличие выявлялось в 30,3 % случаев после операции, то у больных без отека до хирургии макулярные кисты после удаления ЭММ обнаруживались с достоверной разницей лишь в 10,0 % наблюдений.

Итак, макулярный отек при первичной ЭММ является неотъемлемым следствием эпимакулярной пролиферации. Хирургическое вмешательство устраняет первопричину макулярного отека — эпимакулярную мембрану, следовательно, должно приводить к его резорбции [39].

Действительно, на практике хирургия ЭММ сопровождается уменьшением толщины макулярной сетчатки [24, 26, 36, 54, 78, 92, 95, 121]. Однако анализ литературы показывает, что эти данные неполны и достаточно противоречивы.

Например, имеется разногласие относительно сроков резорбции макулярного отека. Так, в ретроспективном исследовании д-ра Kim с соавт. уже через 1 месяц после операции наблюдалось резкое уменьшение толщины сетчатки [78]. Если до хирургии средняя толщина фовеа составляла  $438 \pm 101$  мкм, то через 1 месяц после удаления идиопатических ЭММ произошло достоверное уменьшение толщины на 23,5%, в среднем до 335 мкм. Далее тенденция к резорбции макулярного отека сохранялась вплоть до трех лет наблюдения, но была небольшой, статистически незначимой. Через 3 месяца после операции фовеа потеряла 28 % своей толщины от исходной, через 6 месяцев — 29 %, через 1 год — 31 %, через 2 года — 32 %. В финале (до 5,5 лет) наблюдения средняя толщина фовеа составляла 292 мкм, то есть сократилась по высоте на 33 % от предоперационной.

Схожие результаты были получены и в исследовании д-ра Cho с соавт., где наибольшее снижение толщины фовеа произошло уже спустя 1 месяц после операции [67]. Так, если до удаления ЭММ толщина сетчатки в фовеа составляла в среднем  $440 \pm 67$ , то уже через 1 месяц после хирургии —  $375 \pm 56$ , через 3 месяца —  $360 \pm 51$  и через 6 месяцев —  $353 \pm 50$  мкм.

Совершенно другая динамика резорбции макулярного отека после удаления первичных ЭММ была показана в ретроспективном исследовании д-ра Shimozono с соавт. [121]. При исходной средней толщине центра фовеа  $356 \pm 145$  мкм через 1 месяц после операции высота *umbo* уменьшилась только на 7 %. И лишь через 6 месяцев послеоперационных наблюдений произошло достоверное снижение толщины, которая составила в среднем  $303 \pm 92$  мкм, то есть уменьшилась на 25 % от исходной. К сожалению, в более поздние сроки в данной работе пациенты не наблюдались.

В то же время, в крупном (101 глаз с первичными ЭММ) проспективном исследовании д-ра Suh с соавт. статистически значимой разницы в уменьшении толщины сетчатки между 3-мя и 6-ю месяцами после операции не наблюдалось [24]. Так, при исходной средней толщине фовеа  $427 \pm 186$  мкм через 3 месяца после удаления ЭММ было выявлено достоверное снижение высоты на 23 %. При этом к 6-му месяцу наблюдения толщина фовеа уменьшилась еще лишь на 2 % от исходной и

составила в среднем  $322 \pm 73$  мкм. В более поздние сроки авторы пациентов не наблюдали. Очень схожие результаты были получены в работе д-ра Mitamura с соавт. [36]. Однако остается непонятным, когда все же наступало значимое уменьшение толщины сетчатки, так как самый ранний срок наблюдения пациентов в обоих исследованиях составил 3 месяца.

Удаление ЭММ сопровождается также снижением толщины сетчатки во внутреннем поясе макулярной карты, то есть толщины parafovea. Так, в работе д-ра Niwa с соавт. средняя толщина parafovea достоверно сократилась на 22 %, с  $407 \pm 11$  мкм перед операцией до  $318 \pm 5$  мкм в финале исследования [54]. Однако авторы ограничились только однократным наблюдением пациентов через 6 месяцев после операции. Поэтому данная работа, к сожалению, не отражает динамическую картину изменения толщины parafovea, происходящей после удаления ЭММ.

Вообще, толщина фовеа является основной томографической величиной при изучении динамики резорбции макулярного отека [90]. Она оценивается практически во всех исследованиях, посвященных этой проблеме. Другие параметры макулярной карты — толщина центра фовеа и толщина parafovea — при хирургии ЭММ описываются гораздо реже. Данных же по толщине perifovea после удаления ЭММ в доступной литературе мы не нашли вообще. Также мы не обнаружили сведений об изменении толщины макулярной сетчатки в ранние, 1–2 недели, сроки после вмешательства.

Данные литературы об изменении макулярного профиля после пилинга ЭММ также противоречивы. Так, в работе д-ра Massin с соавт. фовеальное вдавление до операции отсутствовало во всех 62 глазах с первичными ЭММ, но появилось в 22 случаях (то есть 32 %) через три месяца после хирургического вмешательства [92]. В более ранние и более поздние сроки пациенты, к сожалению, не наблюдались. Напротив, в исследовании д-ра Suh с соавт. среди 101 глаза с идиопатическими ЭММ фовеальное углубление до операции обнаруживалось в 21 % случаев [24]. При этом оперативное вмешательство не улучшало картину макулярного профиля: к финалу наблюдения (6 месяцев) фовеальное вдавление также выявлялось лишь в 21 % оперированных глаз.

По современным представлениям первичная ЭММ является исключительно глазной патологией, так как на развитие этого заболевания не оказывают влияние какие-либо системные факторы [16, 25, 56, 132]. Как уже говорилось, удаление такой ЭММ радикально устраняет причину развития макулярного отека, поэтому теоретически должно сопровождаться его полной резорбцией [39]. Однако на практике, как следует из вышесказанного, полного исчезновения макулярного отека и восстановления нормальной толщины макулярной карты даже после неосложненной хирургии ЭММ, к сожалению, не происходит.

Макулярный отек нарушает архитектуру сетчатки и поэтому приводит к снижению остроты зрения [24, 26, 36, 54, 69, 78, 81, 92, 95, 121]. Теоретически, чем более выражен макулярный отек, тем сильнее он должен сказываться на зрительных функциях. Однако при ЭММ далеко не все исследователи выявляли прямую корреляцию между величиной макулярного отека и остротой зрения.

Так, в исследовании д-ра Massin с соавт. [92], выполненном на 62 глазах с первичными ЭРМ, средняя предоперационная острота зрения составляла 0,33 и коррелировала с величиной макулярного отека — средней толщиной фовеа в 419 мкм. Однако через 3 месяца после операции, несмотря на прибавку средней остроты зрения на 52 % (до 0,5) от исходной и снижение средней толщины фовеа на 28,5 % (до 300 мкм), достоверная зависимость между этими двумя параметрами исчезла. К сожалению, пациенты не наблюдались в более ранние или более поздние сроки.

В ретроспективном наблюдении д-ра Shimozono с соавт. у 50 пациентов (50 глаз) с идиопатическими ЭММ также не была выявлена статистически достоверная связь между толщиной макулы и центральным зрением [121]. Так, до операции средняя острота зрения составляла 0,53 при средней толщине центра фовеа в 356 мкм. При этом в сроки 1 и 6 месяцев после вмешательства средняя острота зрения увеличилась до 0,71 (прибавка в 34 % от исходной) и 0,8 (прибавка в 51 %), соответственно, а толщина центра фовеа сократилась в среднем лишь до 329 мкм (уменьшение на 7,5 % от исходной) и до 303 мкм (уменьшение на 15 %), соответственно.

Отсутствие достоверной связи между толщиной макулы и остротой зрения продемонстрировано и в исследовании д-ра Mitamura с соавт. [36]. При анализе 70 случаев удаления первичных ЭММ через 3 месяца после операции средняя острота зрения увеличилась с 0,41 до 0,54 (то есть на 32 % от исходной) и оставалась такой же и через 6 месяцев после вмешательства. Абсолютные цифры снижения толщины макулы были также значительны. Если до операции средняя толщина фовеа составляла  $464 \pm 155$  мкм, то через 3 месяца после вмешательства она составляла  $316 \pm 106$  мкм (то есть уменьшилась на 32 % от исходной), а через 6 месяцев —  $303 \pm 90$  мкм (снижение на 35 % от предоперационной). Тем не менее, статистически достоверной корреляции между величиной макулярного отека и остротой зрения в данном исследовании получено не было. Подобные результаты были отмечены и в работе д-ра Mayer с соавт. [95].

Напротив, д-р Kim с соавт. [78] показали наличие прямой зависимости между этими двумя параметрами. В исследование были включены 52 глаза с первичными ЭММ. Перед операцией средняя острота зрения составляла 0,33, а средняя толщина фовеа —  $438 \pm 101$  мкм. Уже через один месяц после удаления ЭММ средняя острота зрения прибавилась на 33 % от исходной и составила 0,44, а средняя толщина фовеа уменьшилась на 24 %, до 335 мкм. Позже происходила дальнейшая резорбция макулярного отека, что сопровождалось увеличением остроты зрения. Через 6 месяцев после вмешательства средняя острота зрения была 0,63 (прибавка на 91 % от исходной) при средней толщине фовеа 310 мкм (уменьшение на 29 %). В более поздние сроки (до трех лет после операции) существенных изменений в остроте зрения и толщине сетчатки выявлено не было. При этом авторы получили статистически достоверную прямую зависимость между величиной макулярного отека и остротой зрения, как перед операцией, так и во все сроки послеоперационного наблюдения. К таким же выводам пришли и некоторые другие исследователи [24, 26, 37, 67].

Так, в работе д-ра Cho с соавт. [67], как до операции, так и во все сроки (до 6 месяцев) послеоперационного наблюдения толщина сетчатки в фовеа значительно коррелировала как с остротой зрения, так и с выраженностью метаморфозий.

В то же время зависимости финальных (6 месяцев после удаления ЭРМ) остроты зрения и метаморфопсий от предоперационной фовеальной толщины сетчатки найдено не было.

Влияние макулярного профиля на остроту зрения при первичных ЭММ (101 глаз) было изучено в исследовании д-ра Suh с соавт. [24]. Было показано, что при наличии фовеального вдавления до операции улучшение остроты зрения после удаления ЭММ на две строки и более происходило у 76 % пациентов. В то же время в глазах, у которых фовеальное вдавление до операции отсутствовало, центральное зрение в послеоперационном периоде улучшилось в 80 % случаев. При этом разница в остроте зрения между этими двумя группами была статистически недостоверна. То есть глаза с наличием фовеального вдавления до операции не имели существенно лучшей остроты зрения после вмешательства. Авторы сделали вывод, что изменение внутренних слоев сетчатки при ЭММ не имеет принципиального значения для прогнозирования финальной остроты зрения.

Это подтверждено и в исследовании д-ра Massin с соавт. [92]. Кроме того, ими было выявлено, что появление фовеального вдавления после удаления ЭММ также не влияет на функциональный результат операции. Среди 62 пациентов с первичными ЭММ без фовеального вдавления макулярный профиль после вмешательства восстановился в 32 % случаев (в 20 глазах). Однако достоверной разницы между финальной остротой зрения у пациентов, как с наличием, так и с отсутствием фовеального вдавления после операции выявлено не было.

Таким образом, наличие зависимости между величиной макулярного отека и остротой зрения при ЭММ нельзя считать доказанным, особенно учитывая ретроспективный характер большинства цитируемых работ. Это остается еще одним дискуссионным вопросом офтальмологии. Бесспорно, макулярный отек снижает остроту зрения при ЭММ. Однако, ни количество (то есть объем) жидкости в макуле, ни конфигурация фовеа, вероятно не относятся к основным критериям для прогнозирования состояния зрительных функций после операции. Эти вопросы подлежат дальнейшему изучению.



### **1.3 Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от морфологии наружных слоев сетчатки**

Как на гистологическом срезе, так и на ОКТ, фоторецепторы и пигментный эпителий принято именовать наружными слоями сетчатки. Изнутри кнаружи к фоторецепторам относятся: наружный плексиформный слой (зона контактов фоторецепторов с биполярными клетками), наружный ядерный слой (ядра палочек и колбочек), а также их наружные и внутренние сегменты. Линией разграничения между внутренними и наружными слоями сетчатки считают внутреннюю границу наружного плексиформного слоя. При этом внутренние слои сетчатки в фовеоле практически отсутствуют, так как в этой зоне нет ганглиозных клеток, а толщина остальных слоев здесь сведена к минимуму [11]. Необходимо также помнить, что если изображения внутренних слоев сетчатки при световой микроскопии и на ОКТ практически совпадают, то высокой корреляции в картине наружных слоев сетчатки не наблюдается [27].

К сожалению, возможности современных аппаратов ОКТ, имеющих осевое разрешение в 5–8 мкм [47, 98], и даже ОКТ с ультравысоким разрешением в 2–3 мкм, которые используются в научных целях [29, 47, 94], не позволяют визуализировать фоторецепторы как таковые. Анатомическое (а, соответственно, и функциональное) состояние фоторецепторов макулярной зоны на ОКТ наиболее объективно отражают три горизонтальные гиперрефлективные линии, которые визуализируются в наружных слоях сетчатки. А именно, изнутри кнаружи: наружная пограничная мембрана (НПМ), EZ (ellipsoid zone, зона эллипсоидов, с англ.) и IZ (interdigitation zone, зона интердигитации, с англ.) [62, 114]. Качественнее всего эти линии прорисовываются на ОКТ в режиме шкалы серого, то есть в черно-белом, а не в традиционном псевдоцветном изображении. Черно-белые снимки позволяют оценивать даже незначительные изменения в интенсивности серого цвета и выявлять детали, которые иначе можно пропустить [9, 35].

НПМ образована сетью волокон, которые являются апикальными отростками клеток Мюллера. Эти волокна располагаются на границе между основаниями (со-

держателями ядра) и внутренними сегментами фоторецепторов, механически плотно связывая последние между собой [9, 62, 105].

НПМ выполняет по отношению к фоторецепторам каркасную функцию, представляет собой полупроницаемую преграду для диффузии крупных молекул туда и обратно и возможно является частью гемато-офтальмического (ретиального) барьера [120, 135]. Эта мембрана отчетливо видна и при световой микроскопии [9].

Зону эллипсоидов (EZ) на ОСТ формируют митохондрии эллипсоидной части внутренних сегментов фоторецепторов [105]. Ранее EZ называлась IS/OS-линией (inner segment / outer segment junction, англ.) и считалась оптическим феноменом, возникающим в месте сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов [11, 30]. Поскольку в области фовеолы наружные сегменты колбочек имеют наибольшую длину, здесь EZ-линия несколько дальше удаляется от ПЭС, формируя *inverse umbo* (инвертированную выпуклость, с англ.) Именно поэтому гипохогенная зона, соответствующая наружному сегменту колбочек, в фовеоле становится более широкой [11, 46, 93]. EZ-линия (в отличие от НПМ) не является механическим ретиальным барьером и не визуализируется при световой микроскопии [9].

В настоящее время предполагают, что *interdigitation zone* (IZ) образуется за счет чередования отростков ПЭС с наружными сегментами колбочек [105]. До этого IZ называли COST-линией (*cone outer segment tips*, кончики наружных сегментов колбочек, англ.). Считалось, что на ОКТ она формируется за счет рассеивания света от кончиков наружных сегментов колбочек, которые, будучи короче, чем наружные отростки палочек, входят в контакт с микроворсинками клеток пигментного эпителия, однако не достигают самих клеток [9, 27, 34, 62]. IZ отделена узкой гипорефлективной полоской от совокупного комплекса пигментного эпителия и мембраны Бруха, объединенных на ОКТ в одну гиперэхогенную линию. IZ-линия отчетливо дифференцируется в норме лишь в 95 % случаев и только при использовании высокоскоростной спектральной ОКТ [27, 34, 51]. Также как и EZ-линия, IZ-полоска не дифференцируется на гистологическом срезе при световой микроскопии и не является каким-либо механическим ретиальным барьером [9].

Таким образом, считается, что НППМ на оптической томограмме отражает морфологическое состояние оснований фоторецепторов, EZ-линия — внутренних сегментов, а IZ-полоска — наружных сегментов колбочек [105]. В норме все три описанные линии на ОСТ в макулярной зоне являются непрерывными (то есть прослеживаются на всем протяжении) и имеют равномерную толщину [11, 62, 114].

Непрерывность и равномерность — свойства линий НППМ, EZ и IZ на оптической когерентной томограмме, которые страдают при развитии на внутренней поверхности макулы фибро-глиальной пролиферацией. Такие клинические наблюдения появились относительно недавно, лишь в конце 2000-х годов. Это связано с совершенствованием разрешающей способности коммерчески доступных аппаратов ОСТ, способных визуализировать тонкие гиперрефлективные линии наружных слоев сетчатки [24, 36, 95, 121].

К сожалению, увеличение толщины сетчатки при ЭММ, а также возможные сопутствующие помутнения оптических сред ослабляют интенсивность сигнала от наружных слоев сетчатки. Это затрудняет выявление описанных выше линий, скрадывает их и искажает истинную интерпретацию томограммы [23, 63]. С другой стороны, существует мнение, что градация состояния этих гиперрефлективных линий не имеет значимой корреляции с толщиной центральной сетчатки [36].

В исследовании д-ра Shimozono с соавт. [121] описана последовательность повреждения НППМ, EZ и IZ-линий при первичных ЭММ. Было установлено, что при развитии эпиретинальной пролиферации в первую очередь нарушается непрерывность IZ-линии, то есть страдают наружные сегменты фоторецепторов. В более тяжелых случаях тракционной деформации сетчатки происходит повреждение EZ-линии, а затем и НППМ. Аналогичные наблюдения были сделаны и при другой патологии центральной сетчатки — возрастной макулярной дегенерации [122] и макулярных отверстиях [52, 108].

Таким образом, прослеживается некая иерархия устойчивости этих трех структур к повреждению: IZ, EZ-линии и НППМ нарушаются, соответственно, при альтерации фоторецепторов легкой, средней и тяжелой степеней. Другими слова-

ми, нарушение IZ-линии при макулярной патологии является самым ранним и чувствительным маркером повреждения фоторецепторов [121]. Все вышесказанное согласуется с морфологическими исследованиями, выполненными при отслойке сетчатки. Так, в эксперименте было выявлено, что отслойка нейроэпителлия приводит вначале к укорочению наружных сегментов, в то время как основания фоторецепторов страдают в последнюю очередь [32].

Замечено, что репарация фоторецепторов происходит в обратной последовательности. Так, после успешного закрытия макулярных отверстий вначале восстанавливается целостность НППМ, затем EZ-, и наконец, IZ-линии [117]. Что касается ЭММ, то после их удаления реставрация EZ была возможна исключительно в зоне с интактной НППМ, а восстановление IZ — только под участками с неповрежденными EZ и НППМ. Другими словами, целостность НППМ (оснований фоторецепторов) является обязательным условием для реставрации сначала внутренних, а затем и наружных сегментов колбочек [53, 121].

В уже упомянутом исследовании д-ра Shimozono с соавт. выявлено, что успешное удаление ЭММ (вместе с ВПМ) в ранние сроки после операции в ряде случаев сопровождается некоторым ухудшением морфологии фоторецепторов на ОКТ [121]. Если до операции дефекты IZ-линии выявлялись в 48 % случаях, а EZ-линия и НППМ были интактны, то через 1 месяц после удаления ЭММ разрывы IZ-линии обнаруживались уже у 70 % больных. Кроме того, у 10 % пациентов впервые возникали повреждения EZ-линии. Далее в динамике наблюдалось восстановление структуры фоторецепторов: через 6 месяцев после операции происходила реставрация IZ и EZ-линий практически до исходных предоперационных значений. Структура НППМ в данном исследовании у всех пациентов оставалась интактной во все сроки наблюдения.

Более поздние работы выявили транзиторный характер повреждения IZ-линии после удаления ЭММ [34, 67, 97]. Было подтверждено, что дефект IZ-линии увеличивался через 1 месяц после операции, после чего следовала ее постепенная репарация. Так, в ретроспективном исследовании д-ра Cho [67] до операции и в сроки 1, 3 и 6 месяцев после хирургии средняя величина дефекта IZ в центре маку-

лы диаметром 3 мм составила  $418 \pm 138$ ,  $474 \pm 158$ ,  $353 \pm 112$  и  $199 \pm 97$  мкм, соответственно. При этом показано, что разрушение IZ коррелировало с пилингом ВМП, а не ЭММ. Предполагают, что тракции, возникающие именно при удалении ВМП, приводят к дезинтеграции наружных сегментов фоторецепторов с пигментным эпителием сетчатки, и, соответственно, к повреждению целостности линии IZ. Способность фоторецепторов к репарации после удаления ЭММ по данным ОКТ была показана также и в ряде других исследований [24, 36, 95].

Наблюдения последних лет показали достоверную прямую зависимость остроты зрения при первичных ЭММ от анатомического состояния колбочек макулярной зоны [8, 18, 24, 33, 36, 66, 95, 100, 121].

В исследовании д-ра Shimozono с соавт. [121] ретроспективно прослежены 50 случаев с первичными ЭММ. Так, если через один месяц после (фако)витрэктомии средняя острота зрения пациентов составила 0,71 при дефектах IZ-линии в 70 % и EZ-линии в 10 % случаев, то спустя 6 месяцев — уже 0,8 при уменьшении повреждений IZ и EZ-линий до 54 % и 4 % случаев, соответственно. Относительно высокая (в среднем 0,53) острота зрения до операции объяснялась альтерацией у этих пациентов только IZ-линии, то есть отсутствием грубых изменений фоторецепторов. Однако, предоперационное состояние IZ-линии не имело значимой корреляции с остротой зрения до хирургии, что, по мнению авторов, было связано с наличием у части пациентов катаракты.

В более ранней работе д-р Mitamura с соавт. изучали зависимость зрительных функций после (фако)витрэктомии у 70 пациентов с первичными ЭММ от состояния EZ-линии [36]. При этом НППМ и IZ-линия на ОКТ не анализировались. Если до операции у больных, имевших интактную EZ-линию, средняя острота зрения составляла 0,52, то при полностью разрушенной линии в макулярной зоне — лишь 0,28. После операции наблюдалось достоверное улучшение анатомического состояния фоторецепторов. Так, если до операции неповрежденная EZ-линия выявлялась в 47 %, то в сроки 3 и 6 месяцев после операции — в 66 % и 75 % глаз, соответственно. Наблюдалась прямая зависимость: средняя острота зрения достоверно повышалась в группе пациентов с сохраненной или восстановленной EZ-линией

почти до 0,9 и оставалась практически прежней в глазах, где репарация фоторецепторов не происходила.

Схожие результаты были получены и в других работах. Так, предоперационное разрушение EZ достоверно коррелировало с более низкой финальной остротой зрения [24, 33, 66], тогда как восстановление EZ ассоциировалось с повышением остроты зрения после хирургии [100]. В то же время, зависимости между состоянием НПМ до операции и финальной остротой зрения выявлено не было [33, 100]. Вероятно, это связано с тем, что НПМ при эпимакулярной пролиферации повреждается минимально или не повреждается вовсе.

В исследовании д-ра Cho с соавт. в сроки 3 и 6 месяцев после операции состояние IZ-линии значимо коррелировало с остротой зрения [67]. При этом финальная (спустя 6 месяцев после хирургии) острота зрения достоверно зависела от протяженности дефекта IZ до операции. В то же время какой-либо взаимосвязи степени выраженности метаморфозисов от состояния IZ найдено не было.

Таким образом, было показано, что как пред-, так и послеоперационная острота зрения у пациентов с ЭММ коррелирует с состоянием гиперрефлективных линий (EZ и IZ) наружных слоев сетчатки. Восстановление на ОКТ непрерывности этих линий сопровождается повышением остроты зрения, тогда как низкие зрительные функции наблюдаются при их разрушении [24, 33, 36, 66, 95, 100, 121].

#### **1.4 Зависимость функциональных результатов хирургии**

##### **эпимакулярных мембран от морфологии внутренних слоев сетчатки**

Несмотря на доказанную зависимость качества зрительных функций от статуса фоторецепторов при ЭММ [24, 33, 36, 66, 95, 100, 121], объяснить снижение остроты зрения при эпимакулярной пролиферации лишь состоянием наружных слоев сетчатки представляется невозможным. Нередки случаи, когда при интактных макулярных фоторецепторах при первичной ЭММ у пациента выявляется сниженная острота зрения [22, 55, 68].

Как следует из определения, приведенного выше, первичная ЭММ — это патология, изначально развивающаяся на внутренней поверхности макулы [16, 132]. Поэтому очевидно, что в первую очередь при ЭММ страдают именно внутренние слои центральной сетчатки [34]. Тем не менее, с точки зрения хронологии в исследованиях с ОКТ-контролем вначале был сделан акцент на повреждения при ЭММ наружных слоев сетчатки и их влияние на прогноз лечения этого заболевания [24, 36, 66]. Первые работы, показывающие корреляцию изменений внутренних слоев сетчатки с зрительными функциями при эпимакулярной пролиферации, появились лишь недавно, в 2012–2014 годах [65, 75].

Основными морфологическими элементами внутренних слоев сетчатки являются второе и третье звенья нейронов — биполярные и ганглиозные клетки. При гистологическом исследовании и на ОКТ изнутри кнаружи к внутренним слоям сетчатки относят: ВПМ, слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток, внутренний плексиформный слой (зона контактов ганглиозных и биполярных клеток) и внутренний ядерный слой (ядра биполяров). Линией разграничения между внутренними и наружными слоями сетчатки считают внутреннюю границу наружного плексиформного слоя или наружную границу внутреннего ядерного слоя, что одно и то же [11, 87].

К сожалению, разрешение современных аппаратов ОКТ еще не позволяет визуализировать ВПМ [11], имеющую толщину от 2,5 мкм и менее [49] и плотно прилегающую к слою нервных волокон. Последний является самой гиперрефлективной структурой внутренних слоев сетчатки и состоит из аксонов ганглиозных клеток. Его толщина увеличивается по мере приближения к диску зрительного нерва [11]. Слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой на ОСТ менее эхогенны; граница между ними едва различима даже в норме при выполнении спектральной ОКТ высокого разрешения. Напротив, внутренний ядерный слой гипорефлективен и обе его границы, как внутренняя (с внутренним плексиформным слоем), так и наружная (с наружным плексиформным слоем), отличаются четкостью и регулярностью [89].

В норме толщина внутренней сетчатки значимо больше во внутреннем круге макулярной карты ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии, с англ.),

чем во внешнем. Сегментация при ОКТ показывает, что каждый из ее слоев (нервных волокон, ганглиозных клеток, внутренний плексиформный и внутренний ядерный), кроме ВПМ, в обоих кругах карты образует так называемый С-паттерн. Это значит, что толщина слоев практически симметрична по вертикали (в верхних квадрантах), но существенно различается по горизонтали. При этом разрыв С-паттерна находится на стороне, противоположной папилло-макулярному пучку. То есть перечисленные слои статистически толще в назальных квадрантах макулярной карты, чем в темпоральных. Что касается фовеа, то здесь внутренние слои сетчатки центростремительно уменьшаются по толщине, сходя практически на нет в ее центре [44].

Толщина внутренних слоев сетчатки имеет негативную корреляцию с возрастом. Известно, что зрительный нерв формируют примерно 1,0–1,2 млн аксонов ганглиозных клеток. Согласно одному гистологическому исследованию [118], средняя возрастная физиологическая потеря составляет около 5000 аксонов в год, другому [91] — 0,3–0,6 % ежегодно от их общего количества. С помощью спектральной ОКТ было подтверждено, что в среднем в макуле внутренняя сетчатка в норме становится тоньше на 0,2 мкм в год [44].

Также хорошо известна отрицательная корреляция толщины внутренней сетчатки с длиной передне-задней оси, выявляемая при ОКТ [43, 61]. Однако вероятно это связано не с истинным уменьшением толщины внутренних ретинальных слоев, а с оптическим искажением площади сканируемой области при миопической рефракции [64].

Помимо рефлективности (эхогенности) и толщины, при анализе состояния внутренних слоев сетчатки на ОКТ оценивают их структуру. В частности, для этого доктором Cho с соавт. был предложен *inner-retinal irregularity index* (IRII, индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки, с англ.) [67]. Индекс рассчитывается как отношение длины границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями к длине ПЭС (рисунок 1) в меридианах, проходящих через центр 3-мм круга макулярной карты EDTRS. Как уже сказано выше, в норме описанная граница регулярна [67, 89], а ее длина лишь минимально превышает длину ПЭС. Поэтому в здоровых глазах IRII стремится к единице и составляет  $1,035 \pm 0,013$  [67].



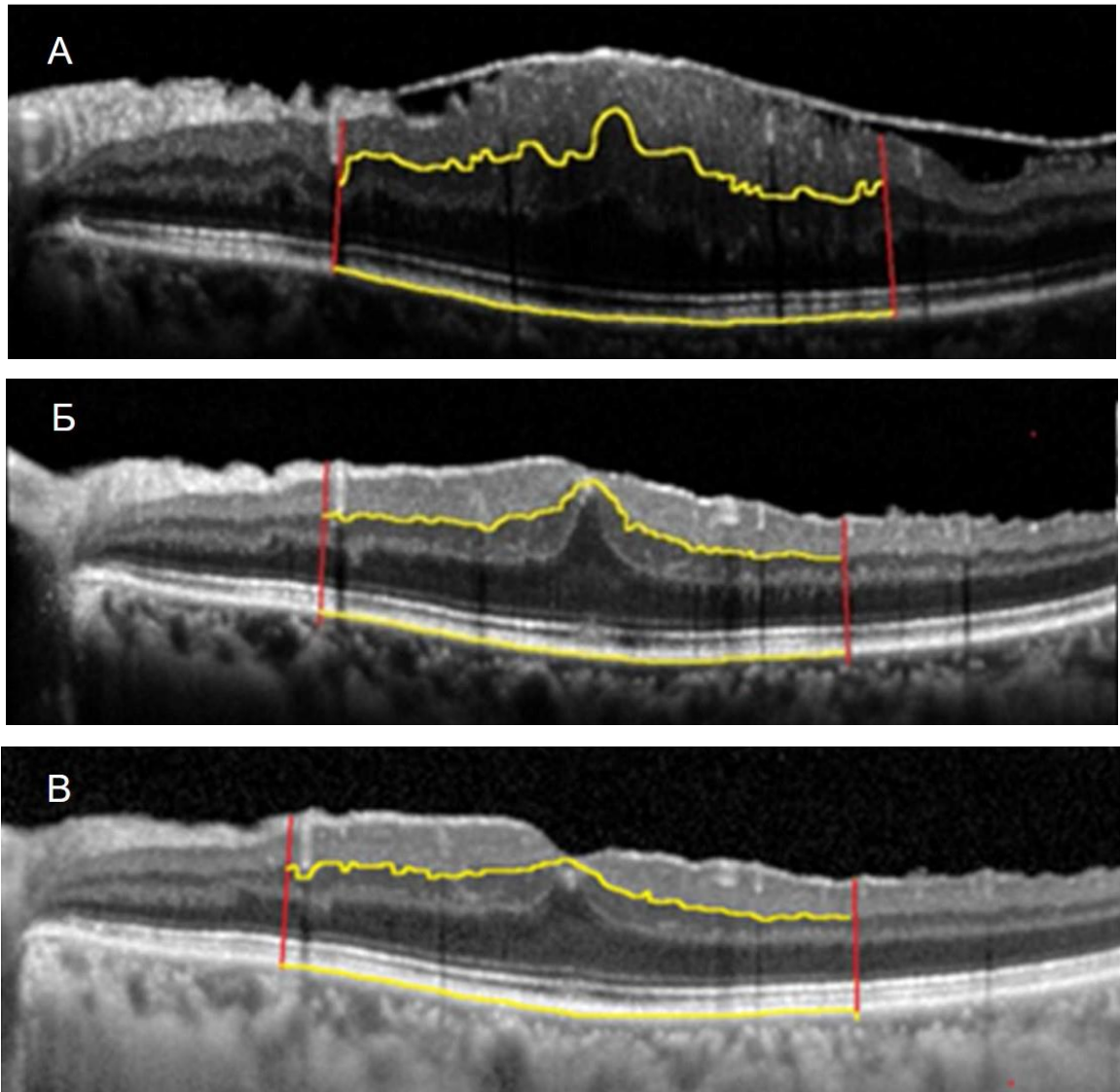


Рисунок 1 — Inner-retinal irregularity index (IRII, индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки, с англ.) — отношение длины границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями к длине ПЭС в горизонтальном меридиане, проходящем через центр 3-мм круга макулярной карты EDTRS, в глазу с первичной ЭММ по Cho К.Н. с соавт. [67]. А — перед операцией,  $IRII = 1,317$ ; Б — 1 месяц после удаления ЭММ,  $IRII = 1,234$ ; В — 6 месяцев после удаления ЭММ,  $IRII = 1,124$

Толщина внутренних слоев сетчатки при первичных ЭММ была изучена лишь в нескольких работах последних лет. Было показано, что эпимакулярная пролиферация приводит к увеличению толщины внутренних слоев сетчатки [22, 38, 50, 55, 65, 68, 74, 75, 80].

При этом отек сетчатки в настоящее время считают лишь второстепенным механизмом увеличения ее толщины при ЭММ. Основное же значение отводят механической деформации макулы за счет центростремительной тракции ее внутренних слоев со стороны мембраны, что подтверждается следующими клиническими наблюдениями. Во-первых, при идиопатических ЭММ не всегда наблюдается формирование кистозных полостей, заполненных транссудатом — признаков хронического макулярного отека [22]. Во-вторых, толщина сетчатки, как правило, не возвращается к нормальной даже в отдаленные сроки после удаления ЭММ [92]. Возможно это связано также с молекулярными реакциями, опосредованными через мюллеровские клетки, страдающие при эпимакулярной пролиферации [68]. Наконец, в-третьих, эффективность интравитреального применения кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза с противоотечной целью в ходе хирургии ЭММ, к сожалению, оставляет желать лучшего [42].

Д-ром Govetto с соавт. выявлено, что развитие ЭММ приводит к центростремительному тракционному смещению в основном двух слоев внутренней сетчатки — внутреннего ядерного и внутреннего плексиформного [68]. Авторы назвали этот феномен *ectopic inner foveal layers* (EIFL, эктопия внутренних фовеальных слоев, с англ.) и описали четыре стадии прогрессирования ЭММ в зависимости от состояния внутренних слоев сетчатки. Так, если в первую стадию фовеальное вдавление еще не страдает, то во вторую тракция со стороны ЭММ приводит к его исчезновению. В третью стадию развивается эктопия внутренних слоев — EIFL, а в четвертую все это завершается потерей структуры макулы (рисунок 2). При этом факт эктопии внутренних ретинальных слоев при ЭММ подтверждается и ОКТ-ангиографией. Было показано, что возникновение EIFL сопровождается уменьшением площади фовеолярной аваскулярной зоны за счет центростремительного смещения поверхностного и глубокого макулярных капиллярных сплетений <sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Аналогичные наблюдения в отношении уменьшения площади фовеолярной аваскулярной зоны за счет центростремительного смещения поверхностного и глубокого макулярных капиллярных сплетений при ЭММ были сделаны и д-ром Kim с соавт. [127].

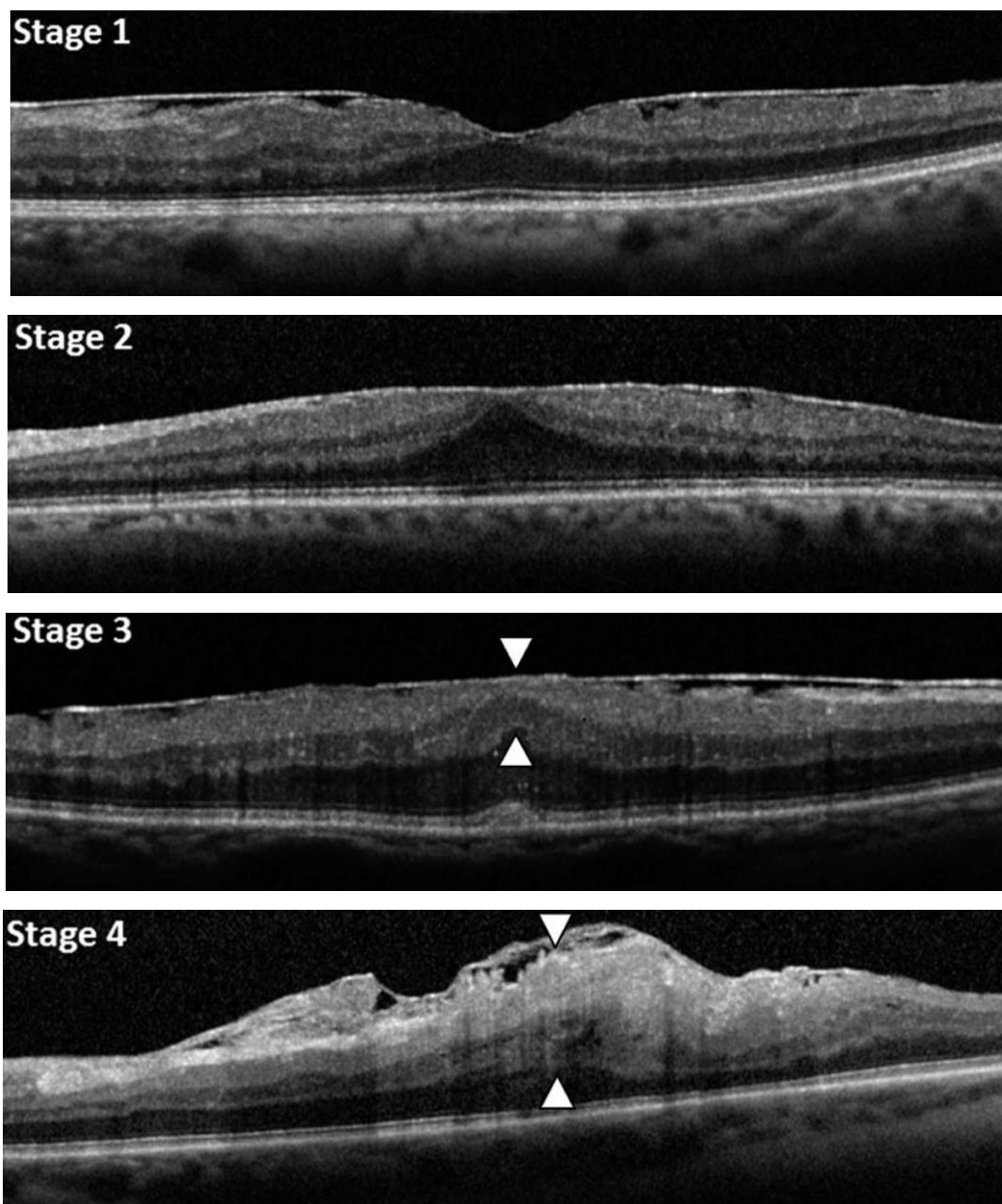


Рисунок 2 — Стадии эктопии внутренних фовеальных слоев при прогрессировании первичных ЭММ по Govetto A. с соавт. [68]. Первая стадия (stage 1): фовеальное вдавление не страдает, нет центростремительного смещения внутренних слоев, средняя острота зрения около 1,0. Вторая стадия (stage 2): фовеальное вдавление исчезает, но центростремительного смещения внутренних слоев еще нет, средняя острота зрения около 0,75. Третья стадия (stage 3): появляется эктопия внутренних слоев фовеа (между стрелками) за счет их центростремительного смещения, средняя острота зрения около 0,45. Четвертая стадия (stage 4): потеря структуры эктопированных внутренних слоев фовеа (между стрелками), средняя острота зрения — сотые

Таким образом, по Govetto с соавт. толщина внутренних слоев сетчатки в центре фовеа остается нормальной и неизменной в 1-й и 2-й стадиях развития ЭММ и увеличивается за счет появления EIFL в 3-й и 4-й стадиях процесса [68] (см. рисунок 2). Дальнейшие исследования этого коллектива авторов показали, что удаление ЭММ приводит к значимому уменьшению средней величины EIFL как в 3-ю, так и в 4-ю стадии развития ЭММ [55]. В ретроспективном анализе 111 случаев снижение EIFL наблюдалось в течение всех 12-ти месяцев наблюдения, но максимально — в первые полгода после операции. Вместе с тем отмечено, что, к сожалению, удаление ЭММ в большинстве случаев не сопровождается полным устранением EIFL. Так, к финалу послеоперационного наблюдения (12-му месяцу) EIFL той или иной величины выявлялась в 91 % случаев.

В еще одном ретроспективном исследовании изучали толщину слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя на 62 глазах с первичными ЭММ [75]. Было также показано, что максимальное уменьшение толщины этих двух слоев происходит в течение первого полугодия после удаления ЭММ. В последующие же шесть месяцев снижение толщины внутренних слоев фовеа носило недостоверный характер.

Подобные результаты были получены и в отношении толщины комплекса ганглиозных клеток (совокупность слоев нервных волокон, ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного) при ЭММ. В двух ретроспективных исследованиях наблюдалось достоверное снижение толщины комплекса ганглиозных клеток через шесть месяцев после удаления ЭММ [38, 127].

Помимо увеличения толщины фовеа, сокращение ЭММ приводит и к тракционной деформации границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями сетчатки. Таким образом, увеличивается ее длина относительно протяженности ПЭС, а, соответственно, и величина вышеописанного ИРИ [34, 67].

В исследовании д-ра Cho с соавт. прослежена динамика изменения ИРИ у пациентов, оперированных по поводу первичной ЭММ [67]. Если до хирургии ИРИ в среднем составлял  $1,254 \pm 0,086$ , то уже спустя 1 месяц после операции —  $1,174 \pm 0,070$ , 3 месяца —  $1,151 \pm 0,067$  и 6 месяцев —  $1,125 \pm 0,054$ . То есть было показа-

но, что IRII прогрессивно уменьшается после удаления ЭММ вследствие устранения тракции и, соответственно, регресса деформации внутренних слоев сетчатки (см. рисунок 1). При этом максимальное снижение индекса приходится на первый месяц после операции.

В более позднем ретроспективном анализе, выполненном этим коллективом авторов, изучена зависимость между величиной IRII и состоянием IZ-линии до и после хирургии первичных ЭММ [34]. Пациентов (89 глаз) разделили на две группы: без (57 %) и с дефектами IZ (43 %) до операции. Отмечено, что IRII был значительно меньше у больных без повреждения IZ:  $1,236 \pm 0,079$  против  $1,308 \pm 0,089$  в глазах с IZ-дефектами. После удаления ЭММ величина IRII прогрессивно уменьшалась в обеих группах. При этом уже к третьему месяцу после операции достоверное различие в IRII между группами исчезло ( $1,122 \pm 0,061$  против  $1,159 \pm 0,077$ , соответственно) и оставалось таковым до окончания (6 месяца) наблюдения ( $1,122 \pm 0,058$  против  $1,130 \pm 0,046$ , соответственно).

В группе с исходным IZ-дефектом восстановление этой линии к 6-му месяцу после хирургии наблюдалось у 58 % пациентов, то есть в 42 % случаев репарация повреждения IZ так и не произошла. При этом, если до операции достоверного различия в величине IRII между этими пациентами не было ( $1,294 \pm 0,073$  против  $1,312 \pm 0,081$ , соответственно), то к 6-му месяцу обе группы по этому показателю значимо отличались ( $1,123 \pm 0,048$  против  $1,174 \pm 0,043$ , соответственно) [34].

На основании вышеизложенного, авторы полагают, что первично эпимакулярная пролиферация негативно влияет именно на внутренние слои сетчатки и только затем влечет за собой повреждение наружных слоев — фоторецепторов. Они рассматривают два возможных механизма трансформации повреждающего действия от внутренних слоев сетчатки к наружным. Первый — дальнейшее распространение тракционной деформации сетчатки изнутри кнаружи, то есть простое механическое повреждение фоторецепторов. Второй — ретроградная транснейрональная дегенерация фоторецепторов вследствие нарушения их трофики [34] — патологический процесс, известный в нейроофтальмологии [110].

В 2013 году в обсервационном исследовании д-ра Joe с соавт. было впервые высказано предположение, что увеличение толщины внутренних слоев сетчатки может быть главным фактором, определяющим прогноз зрительных функций при первичных ЭММ [65]. Авторами работы на 134 глазах показано, что острота зрения достоверно коррелировала ( $r = 0,62$ ) с толщиной всех слоев в центре фовеа; однако еще большая зависимость ( $r = 0,74$ ) наблюдалась с толщиной только внутренних слоев сетчатки. Замечено, что острота зрения понижалась тогда, когда увеличивалась (более 75 мкм) именно толщина внутренних слоев сетчатки в центре фовеа вне зависимости от толщины всех ее слоев вместе взятых. Помимо ретроспективного характера существенным ограничением исследования явилось то, что толщина сетчатки измерялась только в центре фовеа и лишь на одном горизонтальном линейном скане.

В ретроспективном исследовании д-ра Lee с соавт. на 62 пациентах была изучена зависимость остроты зрения от толщины слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя после удаления первичных ЭММ [75]. В исследование включали только глаза с интактным статусом фоторецепторов на ОКТ. Пациентов наблюдали 12 месяцев. Для анализа толщины указанных слоев использовалась макулярная карта типа EDTRS с оригинальной модифицированной сеткой: кольцо, приплюснутое по вертикали с внутренним диаметром 0,6×0,5 мм и внешним 2,4×2,0 мм и разбитое на шесть секторов. Такой диаметр кольца выбрали потому, что в норме слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой имеют в нем максимальную толщину. Авторами было показано, что у пациентов, имеющих неповрежденные фоторецепторы, после удаления ЭММ финальная острота зрения значимо коррелирует с уменьшением толщины указанных слоев в модифицированном макулярном кольце. При этом другие слои внутренней сетчатки, к сожалению, не анализировались.

В еще одном ретроспективном исследовании схожего дизайна, выполненном д-ром Park с соавт. на 58 глазах, также была прослежена корреляция функциональных результатов хирургии первичных мембран с толщиной слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя [22]. Указанные слои анализировались в

кольце с внутренним диаметром 0,5 мм и внешним 2,0 мм, разбитым на шесть секторов. Шесть месяцев наблюдения продемонстрировали, что финальная острота зрения находится в сильной корреляции как от пред-, так и постоперационной толщины внутренних слоев макулы. При этом было отмечено, что автосегментация ретинальных слоев оказалась некорректной в 70 % наблюдений из-за выраженной деформации сетчатки, что заставило авторов исключить значительную часть пациентов из анализа.

В обсервационном ретроспективном исследовании д-ра Govetto с соавт. на 194 глазах с первичными ЭММ была показана значимая зависимость остроты зрения от стадии эктопии внутренних слоев макулы (EIFL) [68]. Если в первую стадию средняя острота зрения практически не снижалась и составляла 0,95, то во вторую — 0,74, в третью — 0,47 и в четвертую — лишь 0,25. Помимо этого острота зрения коррелировала с состоянием линии EZ, дефекты которой выявлялись в первую стадию в 2,3 %, во вторую — в 11,4 %, в третью — в 21,6 % и в четвертую — в 75 % случаев.

В последующем ретроспективном исследовании авторского коллектива д-ра Govetto [55] были изучены функциональные результаты хирургии 111 глаз с первичными мембранами 2-й, 3-й и 4-й стадий. Пациенты наблюдались 12 месяцев после операции. У них выявили достоверное улучшение остроты зрения в каждой стадии. Однако разница по остроте зрения между стадиями к финалу наблюдения также осталась статистически значимой. Так, у пациентов со второй стадией ЭММ острота зрения улучшилась с предоперационной 0,54 до 0,87 через 12 месяцев после удаления мембраны, с третьей стадией — с 0,4 до 0,67 и с четвертой — с 0,27 до 0,49. Было также показано, что толщина EIFL перед операцией, измеренная в центре фовеолы имела сильную корреляцию с финальной остротой зрения. Авторы заключили, что эктопия внутренних слоев фовеа имеет важное значение в прогнозе функциональных результатов хирургии первичных ЭММ.

Помимо толщины внутренних слоев макулы изучено и влияние деформации границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями на результаты хирургии ЭММ. В исследованиях д-ра Cho с соавт. величина IRP имела

значимую корреляцию, как с остротой зрения, так и с выраженностью метаморфозий и до операции, и во все сроки наблюдения (до 6 месяцев) после удаления идиопатических мембран. Чем выше был IRII, тем ниже оценивалось состояние зрительных функций. При этом индекс, рассчитанный перед операцией, достоверно коррелировал с финальной остротой зрения [67]. Таким образом, показано, что IRII может быть также (как и EIFL) использован как высокочувствительный прогностический маркер, отражающий функциональный прогноз хирургии ЭММ [34, 67].

### **1.5 Зависимость функциональных результатов хирургии эпимакулярных мембран от состояния зрительных функций до операции**

Снижение остроты зрения и метаморфозии являются основными жалобами, предъявляемыми пациентами с ЭММ. Как было показано выше, такие жалобы обусловлены тракционной деформацией сетчатки, макулярным отеком и повреждением фоторецепторов. При этом если роль макулярного отека в ухудшении зрительных функций при эпимакулярной пролиферации дискутируется [36, 121], то состояние фоторецепторов и внутренних слоев сетчатки имеет сильную корреляционную связь с качеством зрения [22, 24, 34, 36, 55, 65, 67, 75, 95, 121] (см. выше). В снижении остроты зрения при ЭММ возможно также имеет некоторое значение блокирование мембраной светового потока, поступающего к макуле [39].

Именно снижение остроты зрения и метаморфозии являются показаниями к хирургическому лечению ЭММ [2, 13]. При этом существует прямая корреляционная зависимость между предоперационной и послеоперационной остротой зрения [39, 55, 67, 132].

При односторонних ЭММ страдает и бинокулярное зрение [19]. Так, деформация макулы приводит к развитию макро- или микропсии на одном глазу и, как следствие, к анизейконии [125]. Если же возникает тракционная эктопия (то есть смещение) макулы, пациент испытывает тягостное двоение [39].

Очевидно, что острота зрения при первичных ЭММ находится в обратной зависимости от длительности заболевания. Чем больше времени проходит с момента



начала развития ЭММ, тем ниже острота зрения пораженного глаза. При этом ЭММ достаточно редко приводит к существенному угнетению зрительных функций. Так, в обсервационном исследовании д-ра Wise [133], наблюдавшем около 200 последовательных случаев первичных ЭММ, острота зрения 0,1 и ниже была выявлена только у 2,2 % пациентов.

Тем не менее, известны случаи, когда зрительные функции в динамике не только не ухудшаются, а, наоборот, происходит улучшение и даже восстановление исходной остроты зрения. В частности, описаны клинические наблюдения спонтанной отслойки ЭММ, в том числе идиопатического характера, от макулярной сетчатки. Обычно это объясняют тракционным воздействием заднего гиалоида на ЭММ при частичной задней отслойке стекловидного тела. При этом у пациентов исчезала тракционная деформация макулы, восстанавливалась ее нормальная анатомия, что приводило к повышению и остроты зрения [112, 115, 116]. Однако случаи саморазрешения заболевания носят единичный (практически казуистический) характер и их следует рассматривать как исключение из общего правила.

Также известно, что прогрессирование ЭММ (а, соответственно, и ухудшение остроты зрения) происходит медленно, месяцами, годами [77, 88, 112]. Так, д-р Rouvas с соавт. [77] наблюдали 58 пациентов с первичными ЭММ каждые 6 месяцев в среднем в течение более 3 лет. При этом авторы не нашли статистически достоверной разницы в средней остроте зрения и средней толщине центра фовеа в динамике между последовательными визитами пациентов. Авторы пришли к выводу, что первичная ЭММ — медленно текущая патология и (при ее прогрессировании) показание к плановому хирургическому вмешательству.

Задачей хирургии ЭММ является устранение тракционной деформации макулы, что преследует единственную цель — повышение качества зрительных функций. При этом главным достижением операции является повышение (или, как минимум, стабилизация) остроты зрения. Кроме того, успешное удаление ЭММ приводит к устранению (или уменьшению) метаморфопсий, макро- или микропсий, а также бинокулярного двоения. Такое хирургическое вмешательство улучшает и ка-

чество цветоощущения, чтения, вождения автомобиля и выполнения пациентом своих профессиональных обязанностей [39, 59, 126].

В отличие от катарактальной и рефракционной хирургии, для которых характерно быстрое восстановление зрительных функций, после витрэктомии по поводу ЭММ повышение остроты зрения происходит медленно, месяцами [25, 39, 78, 124, 129]. О значительной длительности периода зрительной реабилитации целесообразно информировать пациента еще на стадии планирования оперативного вмешательства [39].

В целом, в течение первого месяца после операции средняя острота зрения существенно не изменяется или наблюдается ее незначительное повышение. Наибольшая прибавка остроты зрения происходит к трем-шести месяцам, затем возможно медленное постепенное повышение вплоть до 12 месяца после вмешательства [78, 124, 129]. Отсюда, окончательный функциональный результат операции возможно следует оценивать не ранее, чем через 12 месяцев после удаления ЭММ [78, 129].

Так, в сравнительно крупном ( $n = 52$  глаза) ретроспективном исследовании д-ра Kim с соавт. [78] были прослежены результаты удаления первичных ЭММ в течение более 4 лет. Перед вмешательством средняя острота зрения составляла 0,33. Через один месяц после операции у пациентов с артифакцией наблюдалась незначительная, в среднем до 0,44, прибавка остроты зрения. Спустя три месяца после хирургии средняя острота зрения увеличилась до 0,56, а через шесть месяцев — до 0,63. К концу первого года наблюдения произошла еще незначительная прибавка остроты зрения. В более поздние сроки результаты хирургии артифакционных глаз не оценивались отдельно. В смешанной же группе пациентов (с артифакционными и факционными глазами) какой-либо статистически значимой динамики не наблюдалось.

В этом исследовании через один год после операции улучшение остроты зрения на 0,2 и более отмечалось у 69 % больных. В 21 % случаев острота зрения не изменилась (то есть составила  $\pm 0,1$  от исходной), а у 10 % пациентов снизилась на две строки и более [78].

Эти данные [78] сопоставимы с результатами работ других авторов [24, 124, 126]. При этом улучшение финальной остроты зрения на 0,2 и более колеблется в диапазоне от 42 % в исследовании д-ра Thompson с соавт. [124] до 83 % случаев по наблюдениям д-ра Wong с соавт. [126]. Острота зрения не изменяется ( $\pm 0,1$  от исходной) по разным данным от 13 % до 53 % наблюдений. Снижение финальной остроты зрения на 0,2 и более происходит в 1–10 % [24, 124, 126] и даже до 27 % случаев в исследовании д-ра Lee с соавт. [76]. В целом же современная хирургия ЭММ приводит к статистически значимому улучшению остроты зрения по сравнению с исходной [24, 55, 78, 124, 126].

В крупном ретроспективном исследовании д-ра Govetto с соавт. [55], выполненном на 111 глазах, динамика остроты зрения после удаления первичных ЭММ оценивалась по стадиям эктопии внутренних слоев сетчатки. Здесь также прослеживалась вышеописанная закономерность: в каждую из стадий максимальной прибавка остроты зрения была через 6 месяцев, затем зрение улучшалось, но более медленными темпами. Так, у пациентов со второй стадией эктопии средняя предоперационная острота зрения 0,54 через 1 месяц после хирургии поднималась до 0,6, через 6 месяцев — до 0,74 и через 12 месяцев — до 0,87. У больных с третьей стадией развития ЭММ перед операцией средняя острота зрения составляла 0,4, через 1 месяц после удаления мембраны — 0,48, через 6 месяцев — 0,57 и через 12 месяцев — 0,67. В четвертую стадию развития эктопии результаты лечения, естественно, были самыми скромными. А именно, перед хирургией — 0,27, через 1 месяц — 0,39, через 6 месяцев — 0,47 и через 12 месяцев — 0,49. При этом статистически значимые отличия по остроте зрения были выявлены как по ее динамике в каждую из стадий, так и между стадиями.

В еще одном ретроспективном исследовании ( $n = 66$  глаз) д-ра Cho с соавт. [67] улучшение зрительных функций было более динамичным. Так, если до удаления первичной ЭММ средняя острота зрения составляла 0,44, то уже спустя 1 месяц после операции — 0,62, 3 месяца — 0,67 и 6 месяцев — 0,71. Выраженность метаморфозий (по трехбалльной системе, от 0 до 2) уменьшалась также быстро. Если до операции метаморфозии оценивались в среднем в 0,65, то уже через 1 месяц после операции они уменьшились до 0,49, через 3 месяца — до 0,42 и через 6

месяцев — до 0,38 балла. Таким образом, наибольшая прибавка остроты зрения и уменьшение метаморфозий произошли спустя 1 месяц после хирургии ЭММ.

Следует отметить, что даже если удаление ЭММ не улучшает остроты зрения, но уменьшает метаморфозии, то это приводит к высокой удовлетворенности пациента операцией [39, 59]. Так, в проспективном исследовании д-ра Ghazi-Nouri с соавт., выполненном на 20 глазах, удаление ЭММ (без пилинга ВПМ) не привело к статистически значимому изменению финальной (через 4 месяца) остроты зрения [59]. В то же время, количественное уменьшение метаморфозий произошло в 70 %, полное исчезновение — в 20 % случаев. Метаморфозии авторы оценивали по количеству искаженных клеток на сетке Амслера. Если до операции среднее количество деформированных клеток составляло 132, то через 4 месяца после удаления ЭММ — 70, что было статистически достоверным. Анкетирование показало, что именно уменьшение метаморфозий сопровождалось значимым повышением качества чтения, вождения автомобиля и цветового зрения. Все это приводило к улучшению выполняемой работы и эмоционального состояния и, в итоге, к повышению качества жизни пациентов.

К сожалению, доступные в литературе работы, прослеживающие функциональные результаты хирургии ЭММ в динамике, имеют те или иные ограничения. Так, часть исследований носят ретроспективный характер [34, 55, 67, 75, 78, 124]. В некоторых работах выборки пациентов неоднородны и помимо первичных мембран включают ЭММ иной этиологии [59, 126]. Известно, что прогрессирование катаракты осложняет выполнение витрэктомии практически в 100 % случаев, что негативно сказывается на функциональных результатах хирургии [124]. Однако дизайн не всех исследований предусматривал обязательное выполнение факоэмульсификации в оперативном лечении ЭММ [55, 59, 78, 124].

Другие работы ограничены слишком короткими, менее 12 месяцев, сроками наблюдения [19, 34, 59, 67, 75, 92]. Наконец, при эпимакулярных мембранах не все хирурги удаляют ВПМ [19, 34, 59, 67, 124]. При этом причины невыполнения пилинга ВПМ, как правило, не объясняются. Данные таких исследований должны интерпретироваться с известной осторожностью. Для достоверной оценки визуальных

результатов (фако)вitreктомии по поводу первичных ЭММ необходимы дальнейшие перспективные долгосрочные исследования.

### **1.6 Определение показаний к хирургическому лечению первичных эпимакулярных мембран по состоянию центрального зрения**

Снижение остроты зрения считается главным показанием к хирургическому лечению пациента с ЭММ [39, 132]. По мере совершенствования технологии хирургии ЭММ менялись и взгляды о пороговом снижении остроты зрения, при котором следует избирать активную тактику ведения таких пациентов. Тем не менее, консенсуса о сроках хирургии идиопатических ЭММ до сих пор не найдено [55].

Еще совсем недавно, в начале 2000-х годов, во времена классической витреальной хирургии формата 20 gauge показанием к операции по поводу идиопатической ЭММ была острота зрения 0,3 и ниже [126]. Появление витальных красителей, способных контрастировать ЭРМ и ВРМ [Rodrigues, 2005, 2010], значительно упростило макулярную хирургию, сделало ее более предсказуемой. При этом удаление ЭММ стали рекомендовать и при большей остроте зрения, 0,5 и ниже [39]. В настоящее время по мнению ведущих экспертов макулярной хирургии именно острота зрения 0,5 и ниже (равно как и в хирургии катаракты [17]) считается пороговой при планировании хирургического вмешательства при ЭММ [28, 39, 123]. В то же время общепризнано, что появление беспокоящих пациента метаморфопсий является вторым показанием к хирургии ЭММ, в том числе и при более высокой остроте зрения [25, 28, 39, 126, 132].

С середины 2000-х годов произошло широкое внедрение в клиническую практику техники бесшовной витректомии малых калибров. Витреальная хирургия стала менее инвазивной, технология позволила сократить время операции и сроки реабилитации пациентов [31]. В связи с этим появились публикации, в которых идиопатические ЭММ удалялись и при более высокой (чем 0,5 и ниже) остроте зрения — 0,7 и ниже в исследовании д-ра Thompson с соавт. [124] и даже 0,8 и ниже в работе д-ра Kim с соавт. [78]. Как уже отмечалось

выше, наилучшие финальные функциональные результаты авторы получали именно у пациентов с наиболее высокой предоперационной остротой зрения. Это, а также достаточно низкий риск развития осложнений современной макулярной хирургии позволяют не отказываться от оперативного лечения пациента с ЭММ с высокой остротой зрения.

Дискутируется мнение, что для сохранения пациенту высокой остроты зрения возможно необходимо удалять ЭММ в глазах с еще несниженными зрительными функциями. Однако, при этом необходимо понимать, что потенциальная польза от удаления мембраны должна соизмеряться с возможным риском развития операционных и послеоперационных осложнений [124].

Необходимо отметить, что определение показаний к удалению ЭММ носит во многом субъективный характер, и зависит в том числе от мотивации пациента и опыта витреального хирурга. При достаточном опыте макулярной хирургии и значительной мотивации пациента, особенно у лиц прецизионных профессий, возможно действительно необходимо делать выбор в пользу ранней хирургии при высокой остроте зрения, не дожидаясь ее существенного снижения.

Как уже было сказано, чем ниже предоперационная острота зрения при ЭММ, тем хуже функциональный прогноз операции [39, 126]. В вышеупомянутом исследовании д-ра Wong с соавт. в группе пациентов с самым низким центральным зрением до операции, ниже 0,1, финальная острота зрения составила в среднем всего 0,22 [126]. Отсюда следует, что даже успешная хирургия ЭММ, к сожалению, не возвращает таким пациентам зрения, достаточного для чтения. В связи с этим существует мнение, что при изначально низкой, менее 0,1, остроте зрения операция по поводу ЭММ может быть вообще нецелесообразной [39].

Обобщая вышеизложенное, технически успешное удаление первичных ЭММ, к сожалению, не всегда приводит к удовлетворительным функциональным результатам операции [24, 57, 78, 84, 86, 104, 106, 124, 126]. В литературе была показана зависимость визуальных исходов хирургического лечения первичных ЭММ от некоторых предоперационных факторов: длительности заболевания, деформации внутренних слоев сетчатки, КМО, состояния наружных слоев

сетчатки, остроты зрения. Однако эти работы, как правило, анализируют влияние лишь одного-двух предикторов на функциональный результат удаления ЭММ [8, 37, 72, 129], носят ретроспективный характер [34, 37, 55, 67, 68, 78] или ограничиваются короткими (до 6 месяцев) сроками послеоперационного наблюдения [34, 67, 126].

В некоторых источниках, посвященных данной теме, выборки пациентов были неоднородны и помимо первичных мембран включали ЭММ иной этиологии [59, 126, 129]. Кроме того, не все хирурги при первичных ЭММ удаляют ВПМ [19, 34, 59, 67, 124], что, по некоторым данным [48], осложняется рецидивированием эпимакулярной пролиферации более чем в половине случаев в течение 5-летнего наблюдения. Наконец, дизайн не всех исследований предусматривал обязательное выполнение факоэмульсификации в оперативном лечении ЭММ [55, 59, 68, 78, 124]. Совершенно очевидно, что послеоперационное прогрессирование катаракты в таких случаях негативно сказывалось на функциональных результатах хирургии [124].

Таким образом, проанализировав данные литературы, мы пришли к выводу, что необходима оценка совокупного влияния предоперационных факторов на функциональные результаты хирургии первичных ЭММ в сроки не менее 12 месяцев после (фако)витрэктомии с удалением ВПМ. Это и явилось целью настоящего исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Организация и дизайн исследования

Настоящая диссертационная работа является клиническим проспективным интервенционным обсервационным исследованием и состоит из следующих этапов.

Первая, клиническая часть работы, выполнялась с сентября 2015 г. по июнь 2018 г. на базе офтальмологического отделения клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (и.о. ректора университета — д-р мед. наук, профессор А.Б. Давыдов), оснащенной необходимым оборудованием для диагностики и хирургического лечения витреоретинальной патологии. Автором исследования была создана база данных, обследовались, отбирались и велись тематические пациенты с первичными ЭММ до и во все сроки наблюдения после оперативного вмешательства. Все операции выполнялись одним витреоретинальным хирургом, С.Г. Торопыгиным, д-ром мед. наук, доцентом, заведующим кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, являющимся научным руководителем и соавтором проведенного исследования.

На втором этапе настоящего исследования, с июня по сентябрь 2018 г., автором работы производились системный анализ и математическая обработка полученных клинических данных. Статистическая обработка баз данных выполнялась в соавторстве с А.Н. Масловым, инженером-программистом, ассистентом кафедры физики, математики и медицинской информатики (зав. кафедрой — д-р физ.-мат. наук, доцент В.В. Туровцев) ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

На третьем, заключительном этапе работы, с июня 2018 г. по декабрь 2019 г., автором производились публикация результатов исследования, апробация полученных данных и написание работы в целом. Этап выполнялся на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и кафедре офтальмологии (зав. кафедрой — акад. РАН, д-р мед. наук, профессор Л.К. Мошетова) ФГБОУ



ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ректор академии — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор Д.А. Сычев) в г. Москве.

Дизайн и методы диссертационного исследования были этически приемлемыми. Всеми пациентами подписывалось информированное согласие на операцию и последующее послеоперационное наблюдение в рамках научного исследования. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол от 28.09.2015 г.). Таким образом, все положения Хельсинкской декларации были соблюдены.

## 2.2 Характеристика клинического материала

**Популяция.** Под нашим наблюдением находились 62 последовательных пациента (63 глаза) с первичными ЭММ. Пациенты включались в исследование, если ЭММ развивалась вследствие частичной или полной отслойки стекловидного тела от макуляроной сетчатки (при этом другие причины возникновения эпиретинальной пролиферации были исключены), если глаза были артефактными или факичными, при этом оптические среды были прозрачными и не оказывали негативного влияния на остроту зрения.

Пациентам проводилось оперативное лечение по классическим показаниям: если острота зрения на глазу с ЭММ составляла 0,5 и ниже, а также и выше, но при наличии клинически значимых метаморфозий, затрудняющих социальную и профессиональную адаптацию [39]. При этом все оперированные пациенты имели 2 или 3 стадию развития ЭММ в зависимости от состояния внутренних слоев сетчатки по Govetto с соавт. [68] (см. рисунок 2).

Из исследования исключались пациенты с вторичными и ятрогенными ЭММ, миопией и гиперметропией высокой степени, значительными подвывихами хрусталика и узким ригидным зрачком, сахарным диабетом, глаукомой, афакией, любыми типами макулярных отверстий (кроме глаз с ложными макулярными отверстиями — отверстиями только в ЭММ,  $n = 2$ ) и другой макулярной патологией (кроме глаз с твердыми друзами мембраны Бруха,  $n = 2$ ), помутнением оптических

сред, влияющим на остроту зрения, патологией зрительного нерва. Кроме того, исключались пациенты, имеющие в анамнезе витреоретинальные вмешательства на глазу с ЭММ. В исследование также не включались пациенты с декомпенсированной соматической патологией.

Средний возраст оперированных пациентов составил 69,6 лет (от 49 до 85 лет). Из них было 16 мужчин и 46 женщин. Тридцать восемь пациентов имели ЭММ на правом глазу, 25 — на левом.

Сорок шесть глаз были факическими с начальными помутнениями в хрусталиках, 17 — артификачными. Среднее значение длины передне-задней оси по данным ультразвуковой биометрии в исследуемой выборке пациентов составило  $23,41 \pm 1,02$  мм.

**Сроки наблюдения.** Пациенты осматривались при поступлении в стационар и далее наблюдались в сроки 1 день, 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после операции. Если пациент по какой-либо причине пропускал очередной осмотр, он тем не менее не исключался из исследования. База данных формировалась в таблице Excel for Windows (Microsoft, США).

**Исследуемые параметры.** Длительность заболевания выражалась в месяцах с момента, когда пациент впервые заметил ухудшение качества зрения пораженного глаза или на основании данных медицинской документации, имеющейся на руках пациента.

Для получения наиболее точных результатов максимально скорректированная острота зрения определялась по шкале logMAR. Это позволяло рассчитывать остроту зрения, даже если пациент видел лишь отдельные буквы в строке [10]. Далее (для удобства пользования и наглядности) полученные величины конвертировались из шкалы logMAR в обыкновенные дроби таблицы Снеллена (<http://www.myvisiontest.com/logmar.php>) и, наконец, в десятичные дроби.

Интенсивность метаморфоз оценивалась по собственной 4-х бальной шкале. А именно: 0 — метаморфозы отсутствовали, 1 — слабые (едва заметные искривления линий сетки Амслера, которые не влияли на скорость чтения), 2 — умеренные (явные искривления линий сетки, которые затрудняли быстрое чтение) и 3 — выраженные, делающие невозможным чтение текста.

Толщина ЭММ измерялась в мкм в центре фовеа на горизонтальном В-скане ОКТ, проходящем через центр фовеолы и центр диска зрительного нерва. При наличии у пациента ложного макулярного отверстия — отверстия только в ЭММ — толщина ЭММ измерялась у самого края отверстия. Вычисления выполнялись в программе ImageJ (НИН, США) (<http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>). Пример такого измерения показан на рисунке 3.

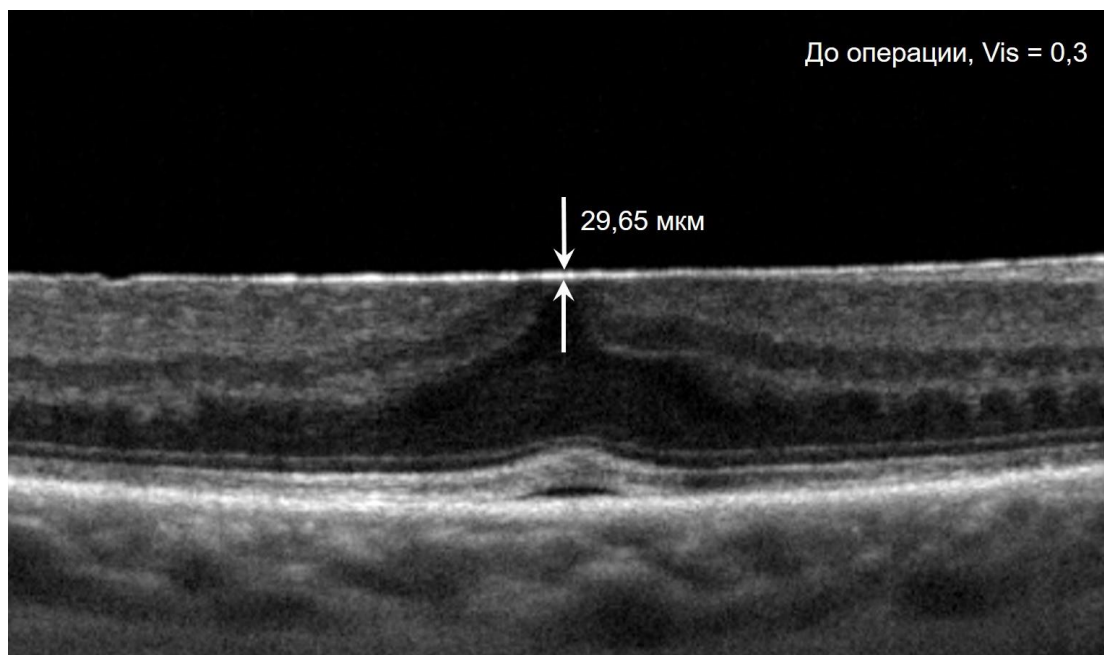


Рисунок 3 — Пациент М., история болезни № 729, 67 лет, правый глаз, 2 стадия развития ЭММ по Govetto с соавт. [68]. Измерение толщины ЭММ (между стрелками) в центре фовеа на горизонтальном В-скане ОКТ в мкм

КМО определялся по наличию кист любого размера во внутренних слоях макулы на В-сканах ОКТ (рисунок 4).

Толщина макулярной сетчатки рассчитывалась автоматически программным обеспечением ОКТ от витреоретинального интерфейса до линии EZ и оценивалась по макулярным картам EDTRS [41]. При этом за толщину центральной сетчатки принималась средняя величина в центральной окружности карты диаметром 1,0 мм (рисунок 4). Под толщиной внутренних слоев центральной сетчатки (слоя нервных волокон, ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного слоев) мы понимали их среднее значение в центральной окружности карты диаметром 1,0 мм. Сегментирование и измерение толщины внутренних слоев сетчатки осуществлялось в автоматическом режиме программным обеспечением ОКТ (рисунки 5а, 5б).

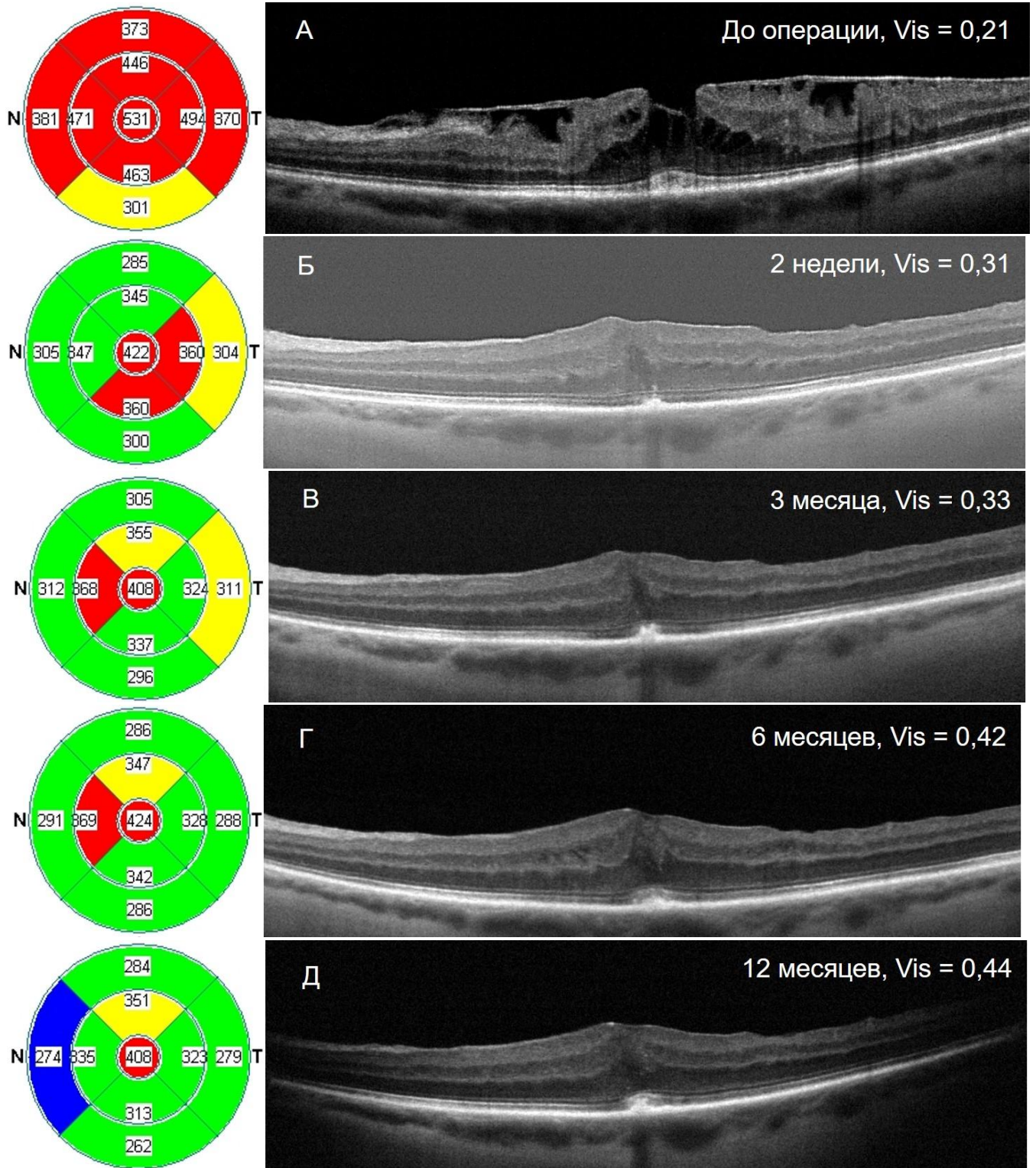


Рисунок 4 — Пациентка Б., история болезни № 1821, 78 лет, левый глаз. Динамика уменьшения толщины центральной сетчатки и резорбции КМО на ОКТ (слева — макулярная карта EDTRS в мкм, справа — линейный В-скан в горизонтальном меридиане) после хирургического вмешательства по поводу первичной ЭММ:

А — до операции, стадию развития ЭММ по Govetto с соавт. [68] определить сложно из-за высоких кист с прозрачным содержимым во внутренних слоях макулы; Б-Д — в различные сроки после операции. Уже через 2 недели после операции кисты во внутренних слоях сетчатки практически не определяются; полностью КМО исчезает через 12 месяцев после удаления ЭММ

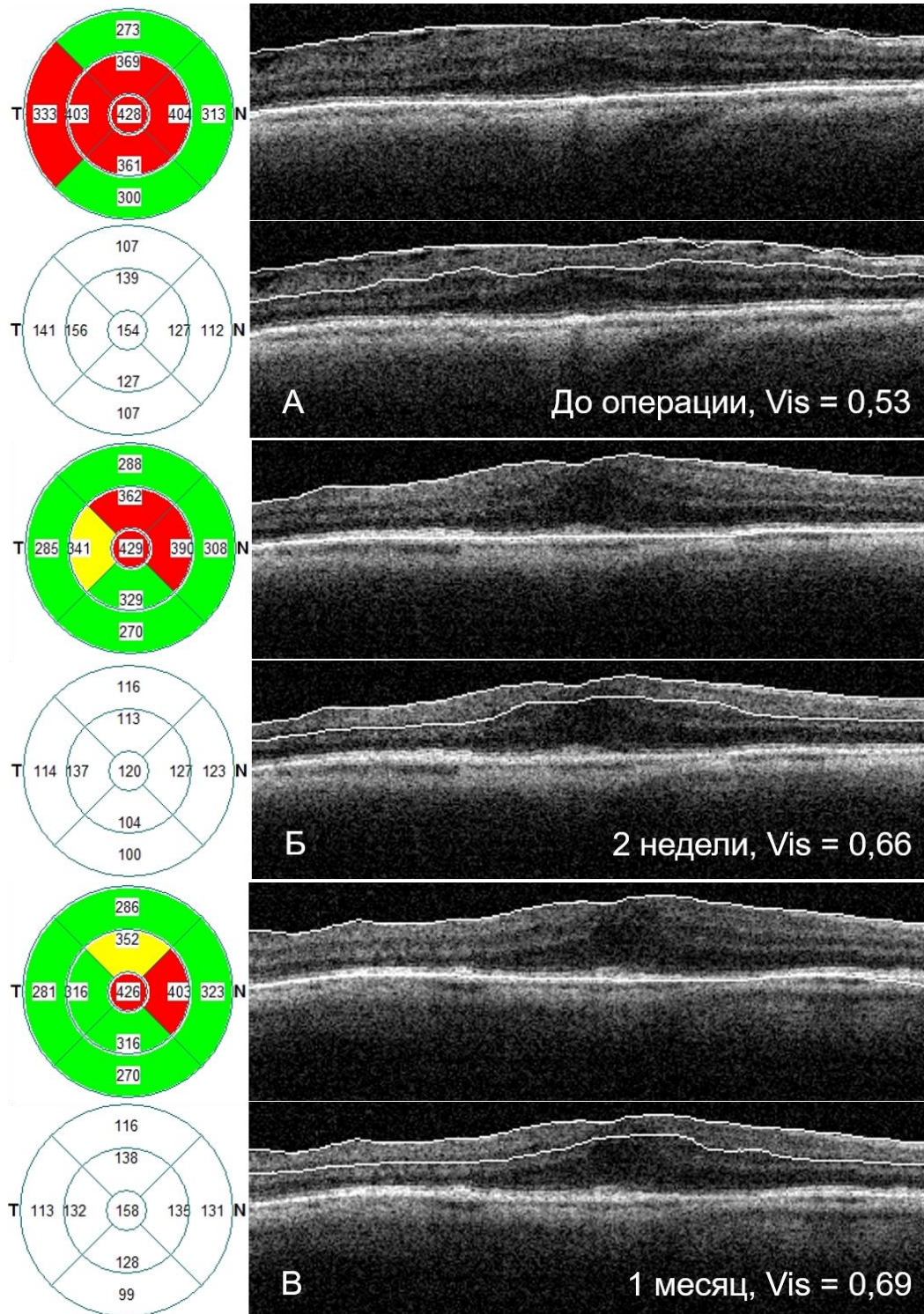


Рисунок 5а — Пациентка П., история болезни № 1056, 74 года, правый глаз. Динамика изменения толщины центральной сетчатки (сверху; автоматическая сегментация — от внутренней поверхности сетчатки до внутренней границы пигментного эпителия) и толщины внутренних слоев центральной сетчатки (снизу; автоматическая сегментация — от внутренней поверхности сетчатки до наружной границы внутреннего ядерного слоя) на ОКТ (слева — макулярные карты EDTRS в мкм, справа — сегментированные линейные В-сканы в горизонтальном меридиане) после хирургического вмешательства по поводу первичной ЭММ:

А — до операции, 3 стадия развития ЭММ по Govetto с соавт. [68], Б–В — в различные сроки после операции

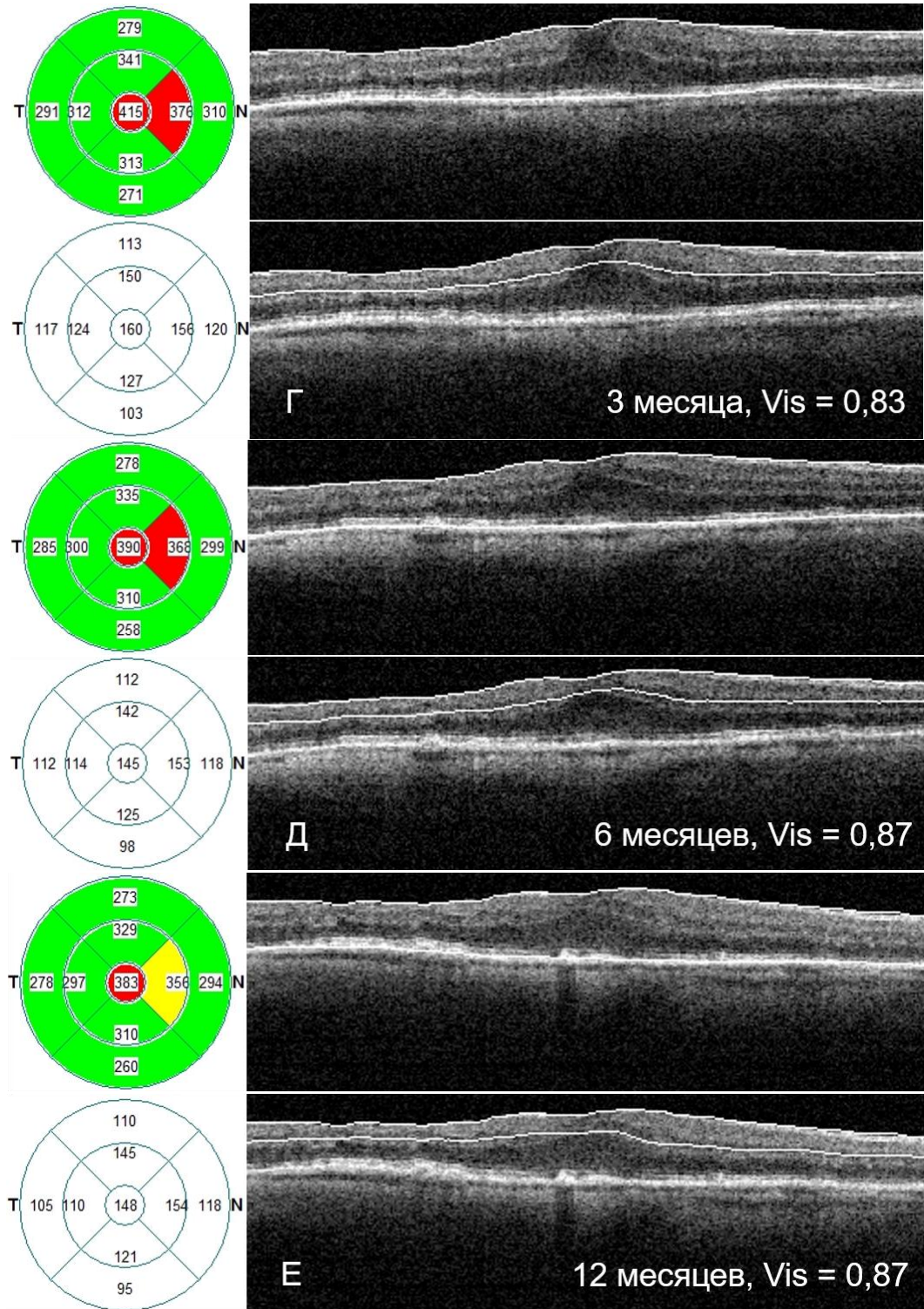


Рисунок 56 — Пациентка П., история болезни № 1056, 74 года, правый глаз. Динамика изменения толщины центральной сетчатки (сверху; автоматическая сегментация — от внутренней поверхности сетчатки до внутренней границы пигментного эпителия) и толщины внутренних слоев центральной сетчатки (снизу; автоматическая сегментация — от внутренней поверхности сетчатки до наружной границы внутреннего ядерного слоя) на ОКТ (слева — макулярные карты EDTRS в мкм, справа — сегментированные линейные В-сканы в горизонтальном меридиане) после хирургического вмешательства по поводу первичной ЭММ:

Г-Е — в различные сроки после операции

Степень деформации внутренних слоев сетчатки (слоя нервных волокон, ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного слоев) оценивалась на горизонтальном В-скане ОКТ. При этом величина эктопии внутренних слоев сетчатки рассчитывалась по Govetto с соавт. в микронах в центре фовеа (рисунки 2, 6) [55, 68]. Внутренний индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки (ИИВС<sub>В</sub>) определялся по Cho с соавт. (соответствует IRII в авторской версии — рисунок 1) как отношение длины границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями к длине пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в 3-мм центральном отрезке В-скана [67].

Впервые предложенный нами наружный индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки (ИИВС<sub>Н</sub>) вычислялся как отношение длины границы между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями в аналогичном отрезке. Измерения ИИВС<sub>В</sub> и ИИВС<sub>Н</sub> на В-сканах ОКТ выполнялись в программе ImageJ; пример измерения демонстрирует рисунок 7.

Симптом ватного шарика (cotton ball sign, англ.) по Tsunoda с соавт. определялся на В-сканах ОКТ как округлая, овальная или диффузная гиперрефлективная зона между линиями EZ и IZ (рисунок 8) [60].

Фовеальное вдавление описывалось как его отсутствие или наличие; последнее — вне зависимости от глубины и формы (рисунки 7, 8).

Каждая линия наружных слоев сетчатки (НПМ, EZ и IZ) изучалась на горизонтальном В-скане ОКТ на протяжении 1,0 мм (по 500 мкм в каждую сторону от центра фовеолы). При этом степень ее разрушения суммировалась в микронах (рисунок 9). Измерения протяженности разрушения линий выполнялись в программе ImageJ.

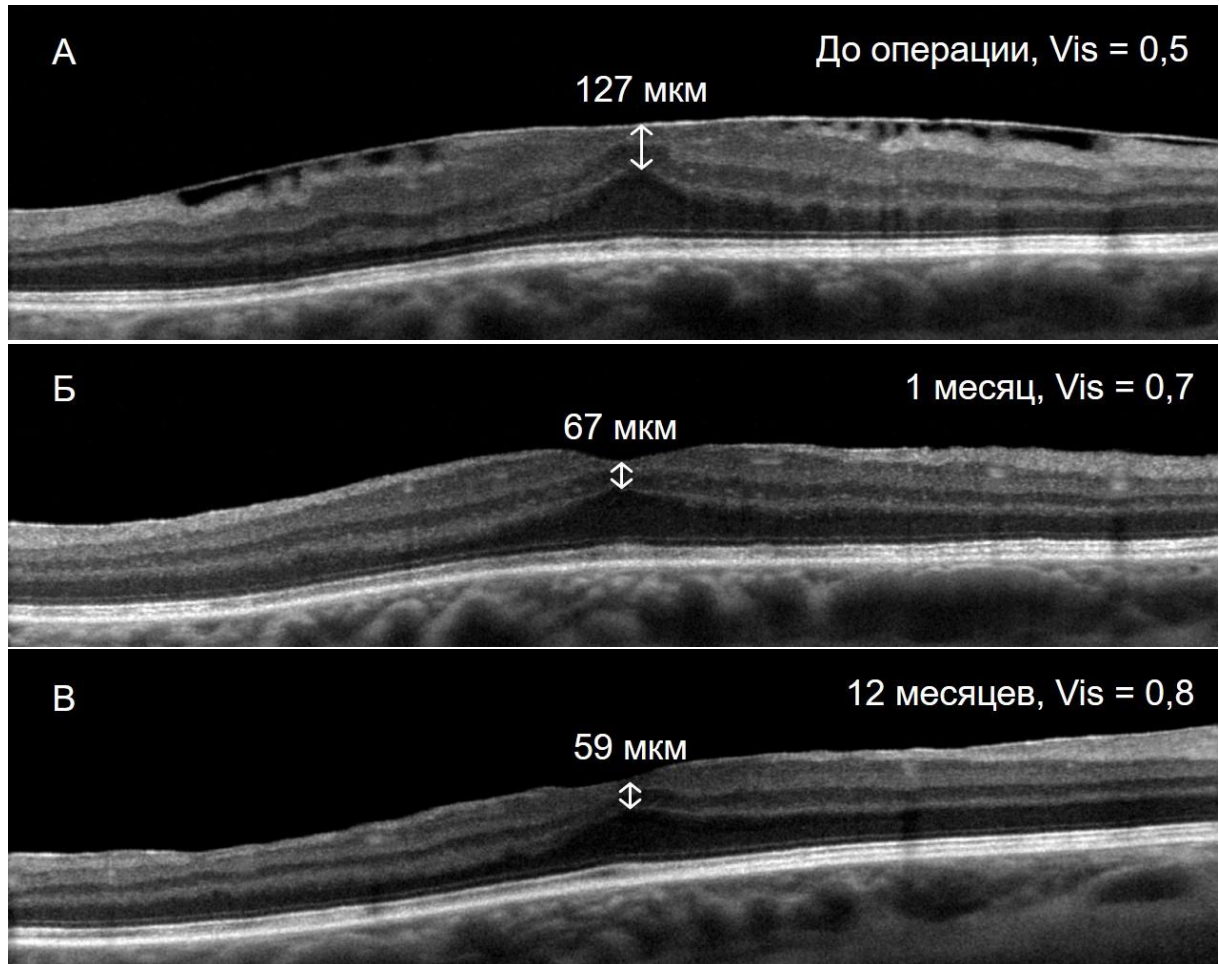


Рисунок 6 — Пациентка З., история болезни № 349, 50 лет, правый глаз. Снижение величины эктопии внутренних слоев сетчатки на В-скане ОКТ после хирургического вмешательства по поводу идиопатической ЭММ:

А — до операции, 3 стадия развития ЭММ по Govetto с соавт. [68]; Б–В — в различные сроки после операции. Стрелки показывает величину эктопии — расстояние от внутренней поверхности сетчатки до наружной границы внутреннего ядерного слоев в центре фовеа. Величина эктопии указана в мкм



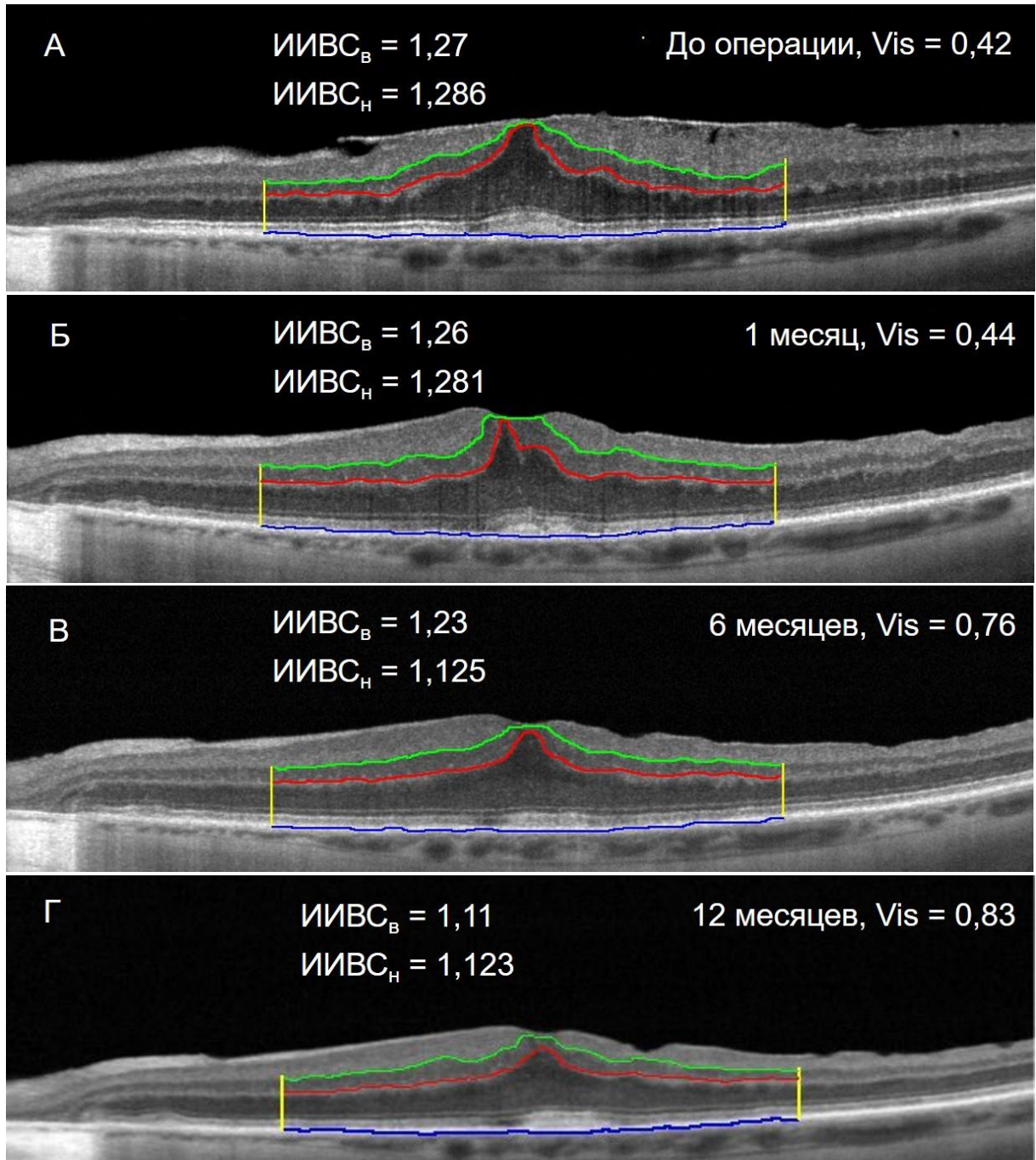


Рисунок 7 — Пациентка А., история болезни № 2465, 75 лет, левый глаз. Динамика индексов иррегулярности внутренних слоев сетчатки (ИИВС<sub>в</sub> и ИИВС<sub>н</sub>) на горизонтальном

В-скане ОКТ после хирургического вмешательства по поводу идиопатической ЭММ: А — до операции, 2 стадия развития ЭММ по Govetto с соавт. [68]; В–Г — в различные сроки после операции. Зеленая линия — длина границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями, красная линия — длина границы между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями, синяя линия — длина ПЭС в 3-мм центральном отрезке В-скана ОКТ. Фовеальное вдавление отсутствует до операции (А), появляется через 1 месяц после удаления ЭММ (Б) и сохраняется в последующие сроки наблюдения (В и Г)

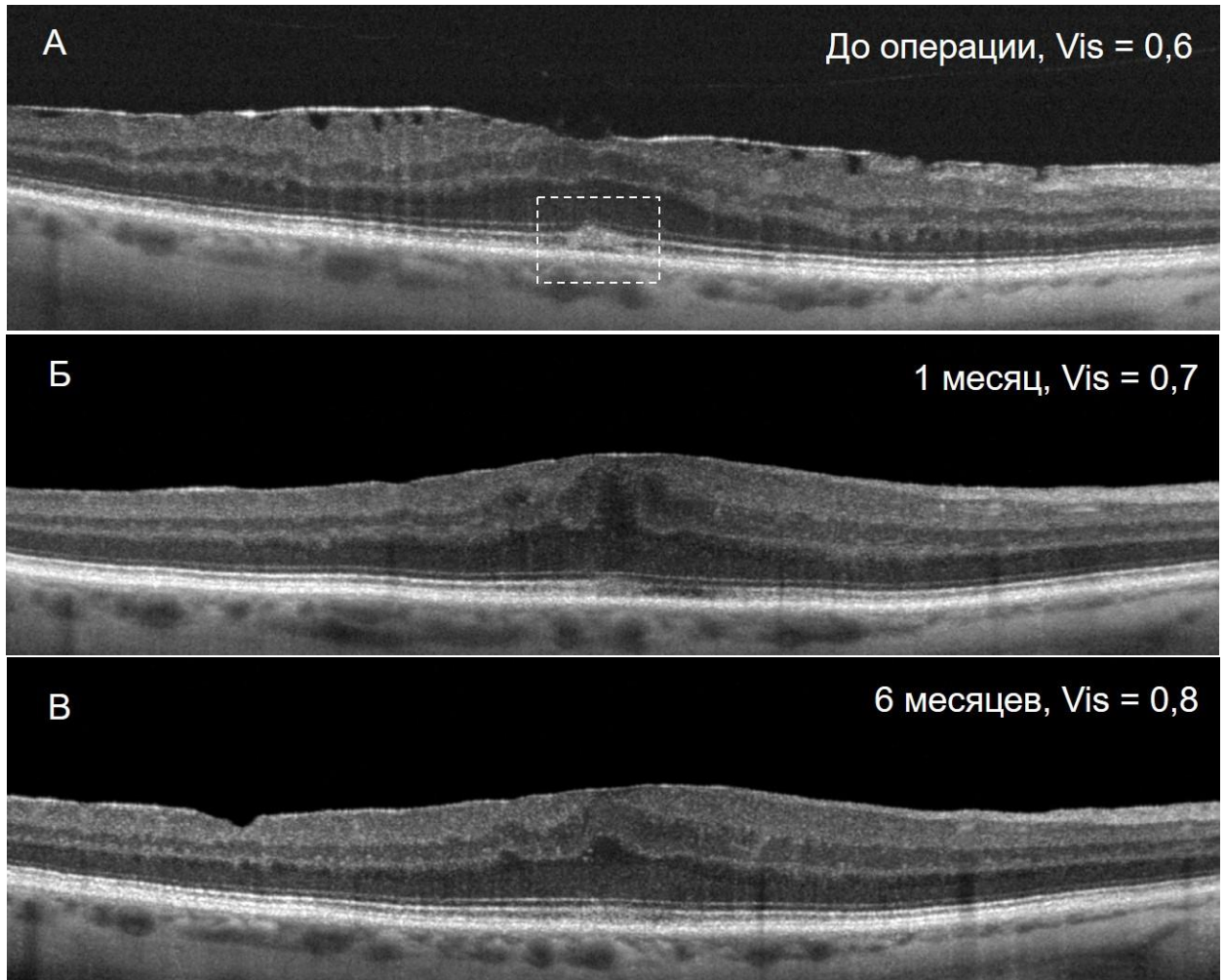


Рисунок 8 — Пациент М., история болезни № 290, 71 год, правый глаз. Динамика исчезновения симптома ватного шарика на горизонтальном В-скане ОКТ после хирургического вмешательства по поводу первичной ЭММ:

А — до операции, 3 стадия развития ЭММ по Govetto с соавт. [68], овальная гиперрефлективная зона между линиями EZ и IZ — симптом ватного шарика — в центре штрихообразной рамки, Б–В — в различные сроки после операции. Через 1 месяц после операции между линиями EZ и IZ еще наблюдается некоторая гиперрефлективность; она полностью исчезает через 6 месяцев после удаления ЭММ. Фовеальное вдавление имеется до операции, но пропадает через 1 месяц после удаления ЭММ и не появляется через 6 месяцев после операции; при этом прибавка остроты зрения происходит независимо от наличия фовеального вдавления

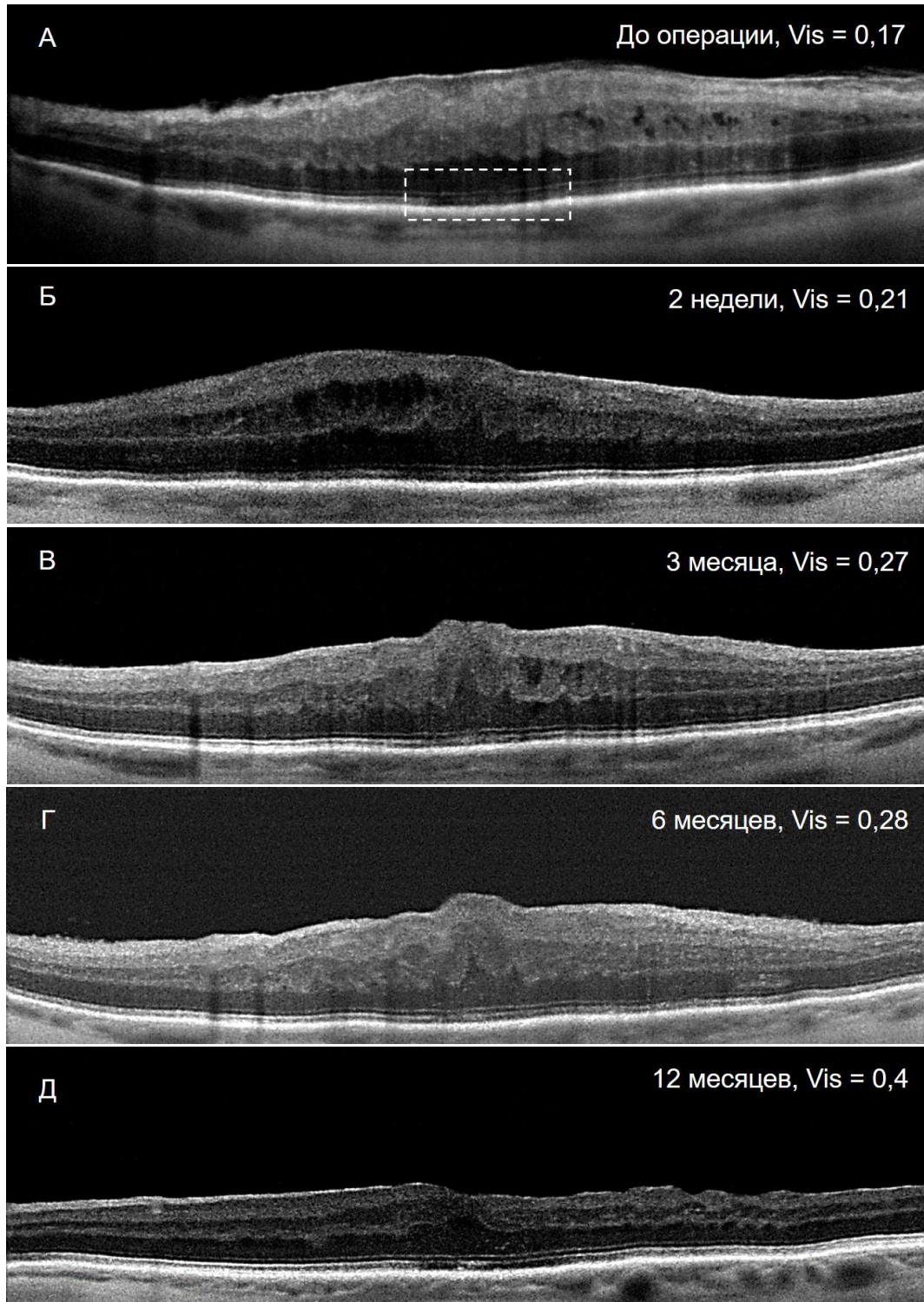


Рисунок 9 — Пациент Д., история болезни № 425, 81 год, левый глаз. Динамика восстановления линий наружных слоев сетчатки (НПМ, EZ и IZ) на В-скане ОКТ в 1,0-мм центре макулы (по 500 мкм в каждую сторону от центра фовеолы — в пределах штрихообразной рамки) после хирургического вмешательства по поводу первичной ЭММ:

А — до операции, 2 стадия развития ЭММ по Govetto с соавт. [68]; Б–Д — в различные сроки после операции. НПМ, EZ и IZ разрушены на бóльшем протяжении до операции и через 2 недели после вмешательства; в более поздние сроки происходит постепенная реставрация линий наружных слоев макулы. Причем, вначале восстанавливается НПМ, затем EZ. Репарация IZ происходит в последнюю очередь и (в данном случае) не завершена полностью вплоть до 12 месяца после операции

Характеристика средних значений исследуемых параметров до операции представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Средние значения исследуемых параметров пациентов с первичными ЭММ до операции (n = 63)

Исследуемые параметры	Средние значения
Длительность заболевания, месяцы	10,9 ± 7,12
Острота зрения	0,42 ± 0,16
Интенсивность метаморфозий, баллы	1,56 ± 0,68
Толщина ЭММ, мкм	25,21 ± 6,23
Толщина центральной сетчатки, мкм	433,56 ± 74,80
Толщина внутренних слоев центральной сетчатки, мкм	162,40 ± 48,94
Доля глаз с наличием КМО, %	14,3
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки, мкм	145,22 ± 85,36
ИИВС <sub>В</sub>	1,071 ± 0,045
ИИВС <sub>Н</sub>	1,056 ± 0,043
Доля глаз с наличием фовеального вдавления, %	22,2
Протяженность дефекта НПМ, мкм	6,34 ± 31,74
Протяженность дефекта линии EZ, мкм	61,01 ± 159,11
Протяженность дефекта линии IZ, мкм	375,96 ± 282,35
Доля глаз с симптомом ватного шарика, %	11,1

### 2.3 Характеристика методов исследования

**Исследование глазного статуса.** До операции для выяснения продолжительности существования ЭММ пациенты опрашивались на предмет начала заболевания. При этом уверенно о начале ухудшения качества зрительных функций (снижении остроты зрения и/или появлении метаморфопсий) одного из глаз могли судить 49 (79 %) пациентов. Остальные пациенты затруднялись с определением сроков начала развития заболевания, не замечая ухудшения качества зрительных функций одного из глаз.

С этой же целью анализировались сведения в имеющейся медицинской документации — амбулаторных картах, выписках и протоколах ОКТ. Амбулаторные карты и врачебные заключения, содержащие данные глазного анамнеза, а также протоколы ОКТ, отражающие динамику развития ЭММ, были доступны у 47 (из 62) пациентов. При этом полная медицинская документация (надлежаще оформленная амбулаторная карта с протоколами ОКТ), объективно отображающая начало и динамику развития заболевания, была доступна лишь у 23 (36,5 %) пациентов.

Во все сроки наблюдения метаморфопсии оценивались с помощью теста Amsler, острота зрения определялась после выполнения кераторефрактометрии по шкале logMAR с использованием таблицы Bailey и Lovie. Внутриглазное давление измерялось бесконтактным пневмотонометром и/или грузом 10,0 г по Маклакову.

Передний сегмент изучался при биомикроскопии, глазное дно — при биомикроофтальмоскопии в условиях медикаментозного мидриаза с помощью бесконтактной асферической линзы 60,0 дптр. Длина передне-задней оси определялась при ультразвуковой биометрии, оптическая сила интраокулярной линзы рассчитывалась по формуле SRK-T. Оптическая когерентная томография макулярной сетчатки выполнялась на аппарате RTVue-100 (Optovue, США).

**Хирургическое вмешательство.** Все пациенты были оперированы по общепринятой стандартной методике — (фако)витрэктомия с пилингом ЭММ и ВПМ — с использованием офтальмохирургических систем OS3 (Oertli, Швейцария; источ-

ник эндосвета — галогеновая лампа с максимальной интенсивностью 15 лм) и EVA (DORC, Нидерланды; источник эндосвета — светоизлучающий диод с максимальной интенсивностью 55 лм) и операционного микроскопа OPMI VISU 210 (Karl Zeiss, Германия) одним хирургом. Ход операций документировался с помощью видеосистемы Exwave HAD 3CCD (SONY, Япония) на DVD-носителях.

Все операции выполнялись в условиях максимального медикаментозного мидриаза под местной анестезией. За 40,0 мин. до операции производились трехкратные инстилляции 1 % раствора тропикамида, а затем, непосредственно перед вмешательством, ретробульбарная инъекция 2 % раствора лидокаина гидрохлорида в объеме 4,0 мл. Для эпibuльбарной анестезии использовался 0,5 % раствор алкаина.

В факичных глазах ( $n = 46$ ) во всех случаях операция начиналась с хирургии катаракты. Факоемульсификация выполнялась через лимбо-роговичный туннельный разрез 2,2 мм и два роговичных парацентеза. После проведения непрерывного переднего кругового капсулорексиса диаметром 4,5–5,0 мм, гидродиссекции и гидродиленеации, ядро хрусталика удалялось ультразвуковой факофрагментацией и аспирировался эпинуклеус. Передний сегмент заполнялся когезивным вискоэластиком. Внутрикапсульное кольцо (СК-1, ЭТП Микрохирургия глаза, Россия), а затем интраокулярная линза из гидрофобного акрила (Acrysof Natural SN 60AT, Alcon, США) имплантировались инъекторным способом в капсульный мешок. После этого аспирировался вискоэластик и гидратировались роговичные парацентезы.

Далее выполнялась трехпортовая 23g core-витреоректомия с макулорексисом. Для этого задний гиалоид отслаивался (при его частичном прилегании,  $n = 9$ ) на высоком вакууме и удалялся над задним полюсом глаза, макулярная зона окрашивалась синим витальным красителем Membrane Blue-Dual (DORC, Нидерланды) в объеме 0,1 мл в течение  $15 \pm 5$  секунд. После аспирации красителя край ЭММ захватывался браншами цангового ретинального пинцета, и мембрана удалялась над макулярной зоной в пределах темпоральных сосудистых аркад. Макулярная сетчатка повторно окрашивалась по той же методике, после чего на том же протяже-

нии выполнялся пилинг ВПМ сетчатки, если последняя до этого не была удалена единым блоком с ЭММ. При склерокомпрессии осматривалась периферия глазного дна на предмет наличия ретинальных разрывов, при выявлении которых ( $n = 4$ ) производилась барьерная коагуляция сетчатки аргоновым эндолазером с длиной волны 532 нм.

Операция заканчивалась вскрытием задней капсулы хрусталика с помощью витреотома (витрэкторексисом) диаметром 3,5–4,0 мм с целью профилактики развития ее помутнения. Таким образом, какое-либо негативное влияние оптических сред на качество зрительных функций в ранние и поздние сроки после операции было исключено.

В раннем послеоперационном периоде пациентам назначали стандартную схему инстилляций антибиотика, кортикостероида и нестероидного противовоспалительного препарата.

#### **2.4 Методика анализа результатов исследования**

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью статистической программы Statistica 6.1 for Windows (StatSoft, США). Нормальность функций распределения данных проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Ввиду несоответствия функций распределений многих параметров нормальному применялись непараметрические методы анализа полученных данных.

Оценки различий в сравниваемых группах производились с использованием U-критерия Манна – Уитни и T-критерия Вилкоксона для парных измерений (до и после операции). Множественные сравнения проводились с помощью H-критерия Краскела – Уоллиса. Связи между параметрами выявлялись с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Относительные частоты (доли, %) сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Рассчитывались средние величины, медианы, нижние (25 %) и верхние (75 %) квартили, стандартные отклонения от средних величин, стандартные ошибки.

Результаты статистического анализа считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Случаи, когда уровень значимости находился в интервале  $0,05 \leq p \leq 0,25$ , рассматривались как тенденции к различию сравниваемых выборок или связи между параметрами в одной выборке. Значения параметров в таблицах и в тексте указывались в виде  $M \pm SD$  — среднее арифметическое и стандартное отклонение.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Течение операций и послеоперационного периода после удаления первичных эпимакулярных мембран

Все операции протекали гладко, без осложнений. Средняя продолжительность операции на артификачных глазах составила  $20,1 \pm 3,2$  мин., на факичных —  $35,4 \pm 5,2$  мин.

При осмотре пациентов в первый день после операции в ряде случаев выявлялись офтальмогипертензия (повышение уровня внутриглазного давления на 5,0 и более мм рт. ст. от исходного), офтальмогипотензия (понижение уровня внутриглазного давления на 5,0 и более мм рт. ст. от исходного), экссудативная реакция и взвесь форменных элементов в передней камере, отек роговицы, петехиальные геморрагии в макулярной зоне и взвесь форменных элементов в витреальной полости (таблица 2).

Таблица 2 — Особенности течения раннего (первый месяц) послеоперационного периода после хирургии ЭММ (n = 63)

Нежелательные явления	Количество глаз	%
Офтальмогипертензия	4	6,3
Офтальмогипотензия	1	1,6
Асептическая экссудативная реакция в передней камере	2	3,2
Взвесь форменных элементов в передней камере	2	3,2
Отек роговицы, складки десцеметовой оболочки	1	1,6
Петехиальные геморрагии в макулярной зоне	5	7,9
Взвесь форменных элементов в витреальной полости	1	1,6

Офтальмогипертензия купировалась назначением инстилляций тимолола малеата 0,5 % на период применения глазных капель кортикостероидов, при офтальмогипотонии требовалось наложение узловых швов на дезадаптированные

края склеротомии. При экссудативной реакция в передней камере, которая наблюдалась в двух случаях комбинированной (факоэмульсификация и витрэктомия) хирургии и носила асептический характер, назначались более частые (8 раз в день) инстилляций кортикостероида дексаметазона. Отек роговицы и складки десцементовой оболочки, петехиальные геморрагии в макулярной зоне и взвесь форменных элементов в витреальной полости лечения не требовали и резорбировались спонтанно. Все вышеперечисленные нежелательные явления полностью купировались к концу первой недели после операции и, в дальнейшем, не сказывались ни на анатомических, ни на функциональных результатах проведенного хирургического лечения.

Все пациенты выписывались из стационара на следующий день после вмешательства с рекомендациями стандартного антибактериального, противовоспалительного лечения (глазные капли кортикостероида и нестероидного противовоспалительного препарата) и наблюдения в сроки 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после хирургии.

Поздний послеоперационный период во всех случаях протекал гладко. Поздних послеоперационных осложнений, в том числе рецидивов развития эпимакулярной пролиферации, не наблюдалось ни у одного оперированного пациента.

### **3.2 Анатомические и функциональные результаты удаления первичных эпимакулярных мембран**

До операции и в установленные сроки послеоперационного наблюдения величины остроты зрения и толщины центральной сетчатки имели тенденцию соответствия распределений к нормальному. Остальные параметры имели распределение не соответствующее нормальному.

Графики динамики остроты зрения, величины метаморфозий, степени деформации внутренних слоев сетчатки, частоты кистозного макулярного отека, толщины центральной сетчатки, состояния наружных слоев сетчатки, наличия фовеального вдавления и КМО после удаления ЭММ представлены на рисунках 10–21.

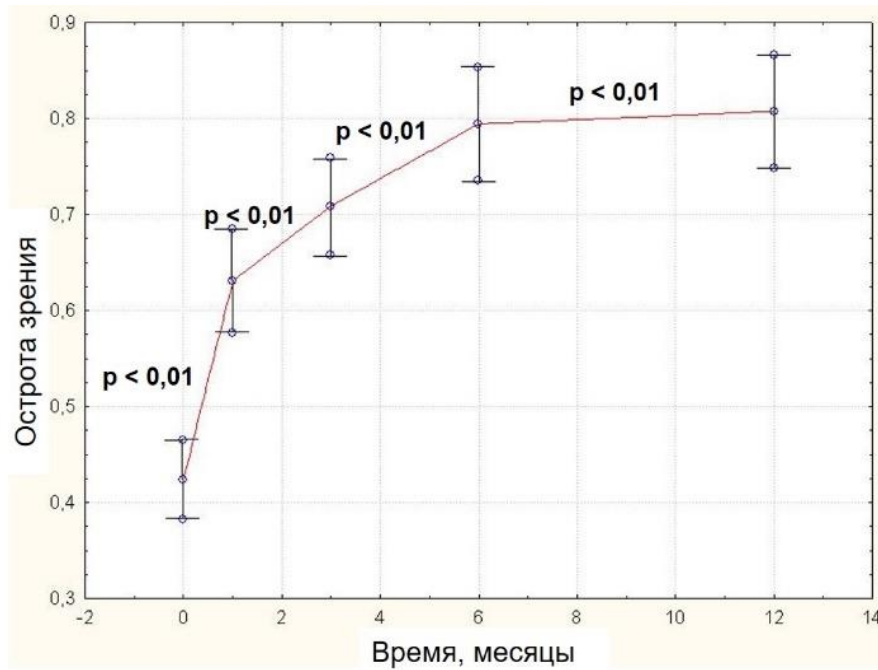


Рисунок 10 — Динамика средних величин остроты зрения после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

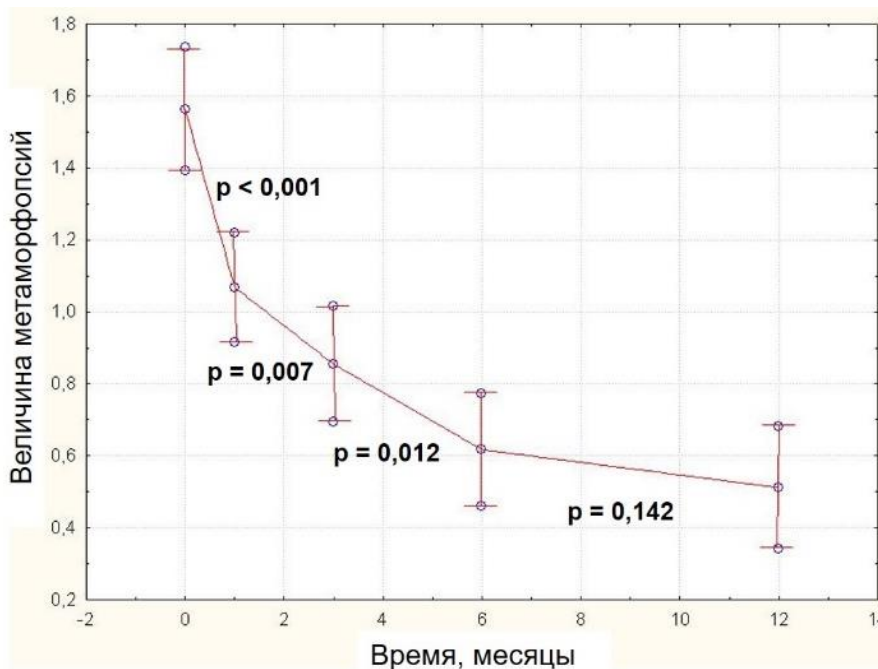


Рисунок 11 — Динамика средних величин метаморфозий после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

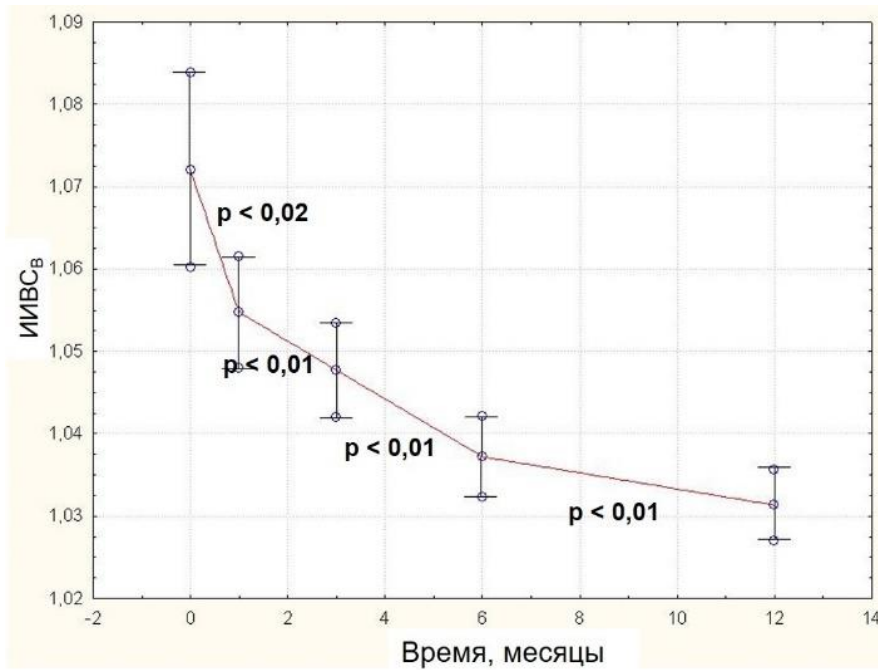


Рисунок 12 — Динамика средних величин ИИВС<sub>В</sub> после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

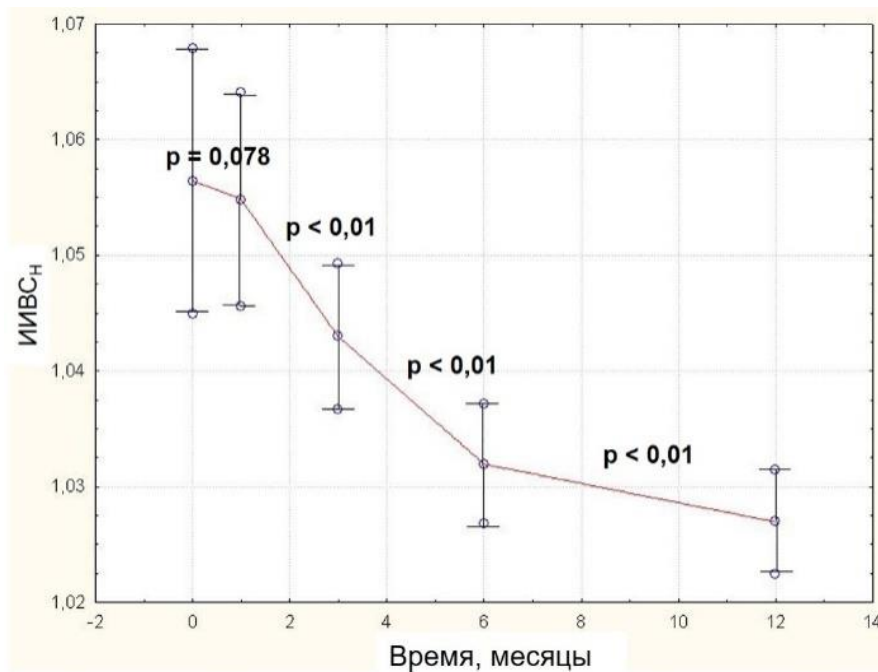


Рисунок 13 — Динамика средних величин ИИВС<sub>Н</sub> после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

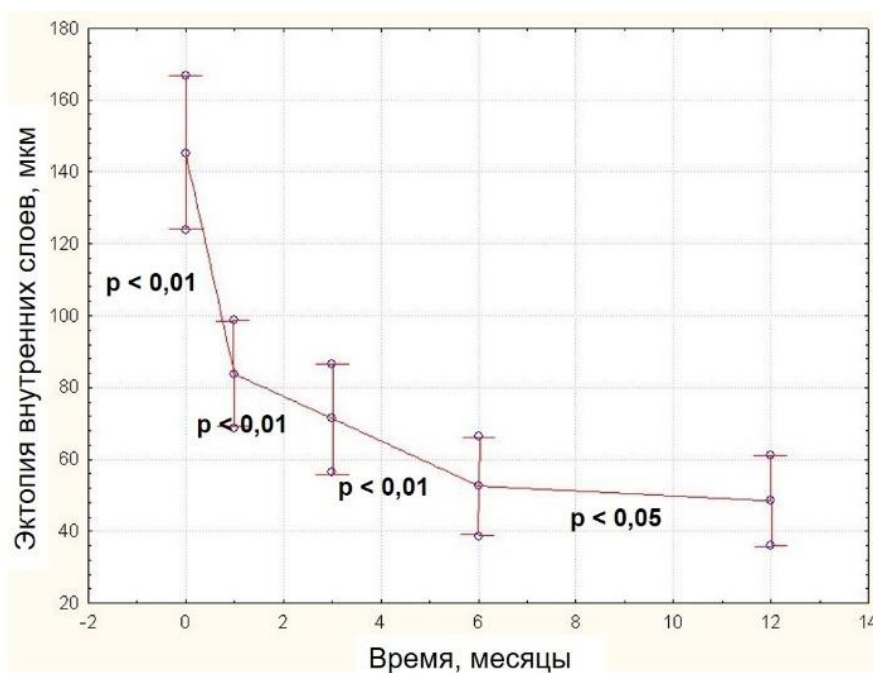


Рисунок 14 — Динамика средних величин эктопии внутренних слоев после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

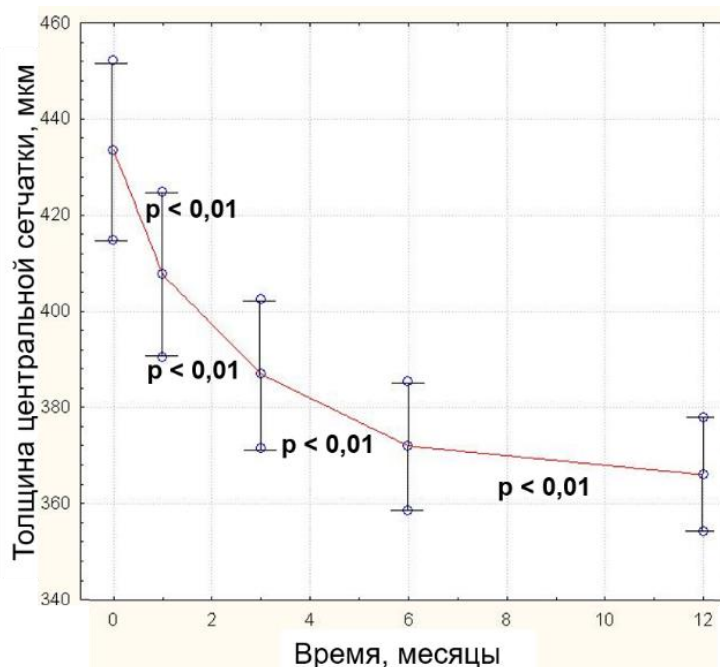


Рисунок 15 — Динамика средних величин толщины центральной сетчатки после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

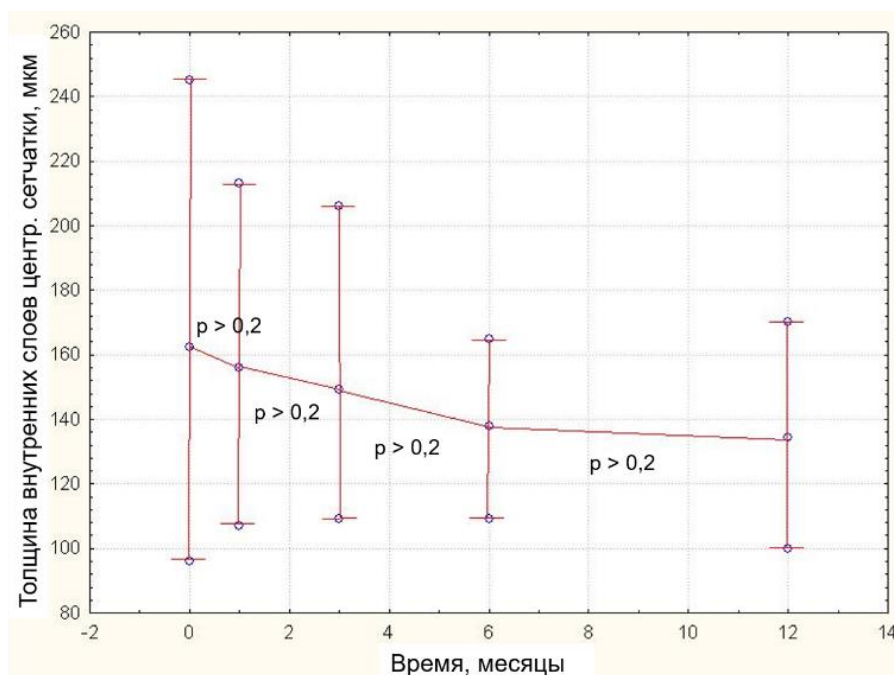


Рисунок 16 — Динамика средних величин толщины внутренних слоев центральной сетчатки после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

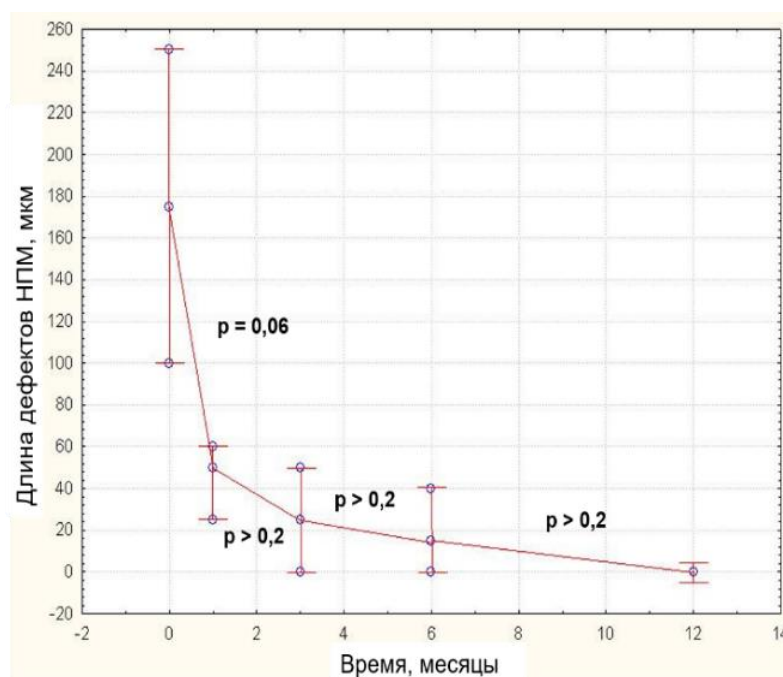


Рисунок 17 — Динамика средних величин длины дефектов НПМ после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

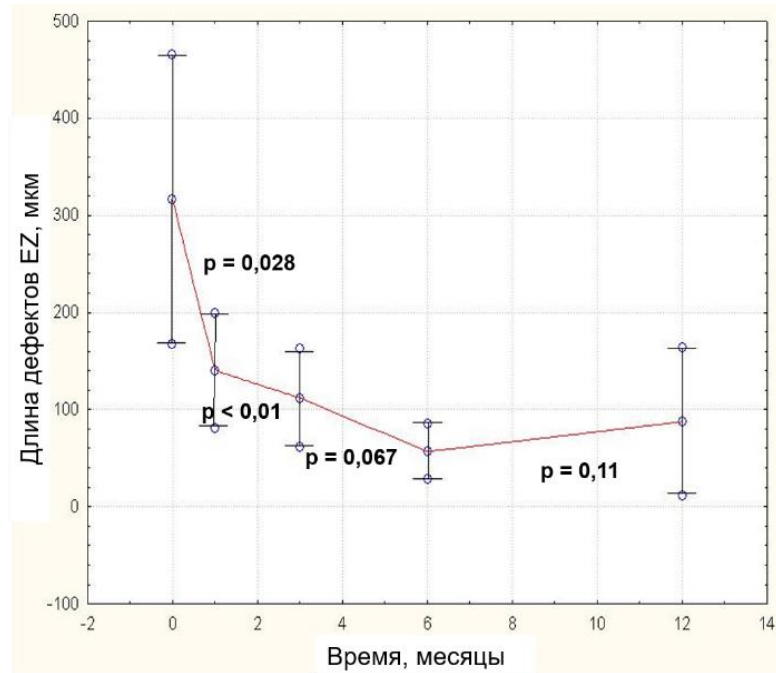


Рисунок 18 — Динамика средних величин длины дефектов EZ после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

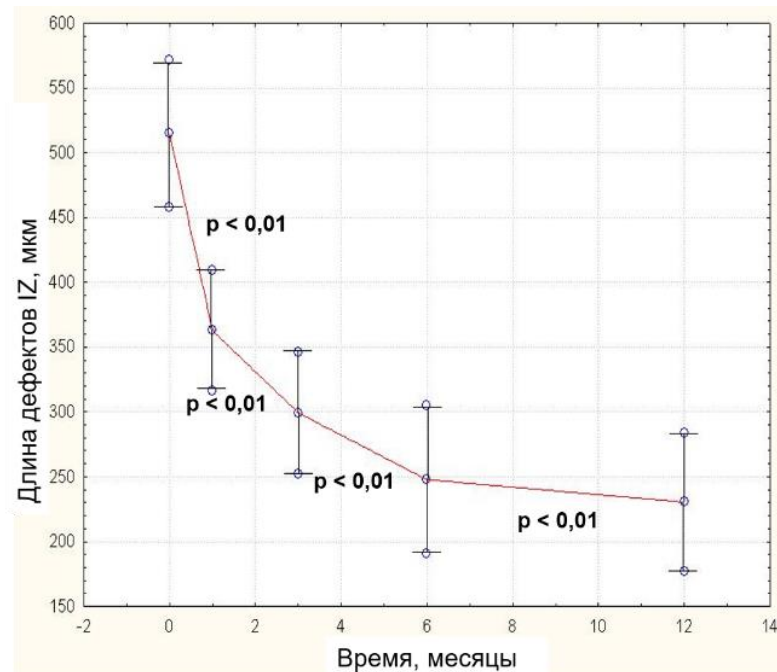


Рисунок 19 — Динамика средних величин длины дефектов IZ после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

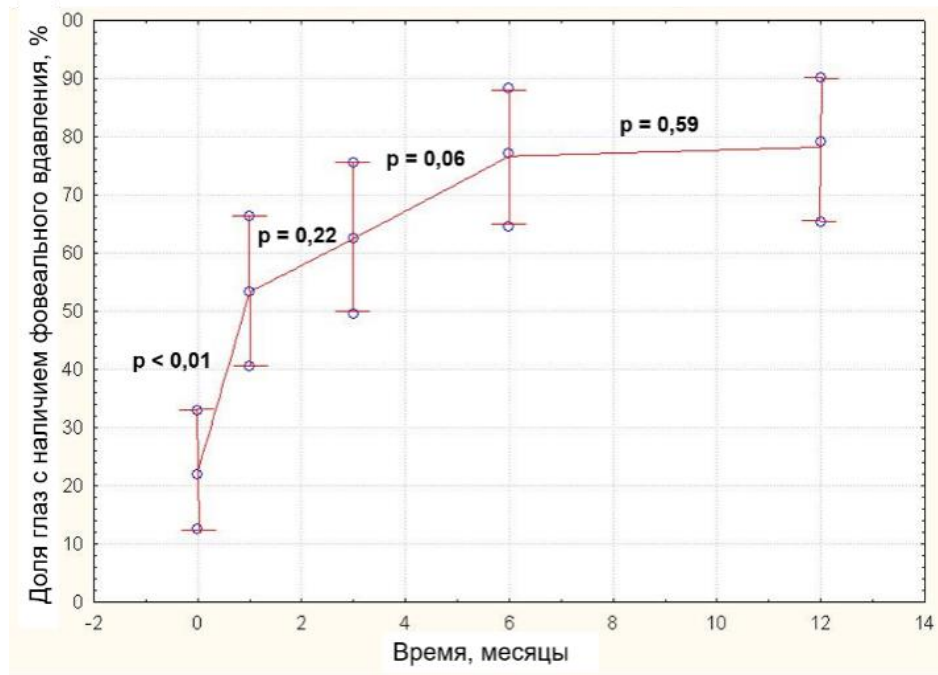


Рисунок 20 — Динамика средних величин доли глаз с наличием фовеального вдавления после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов

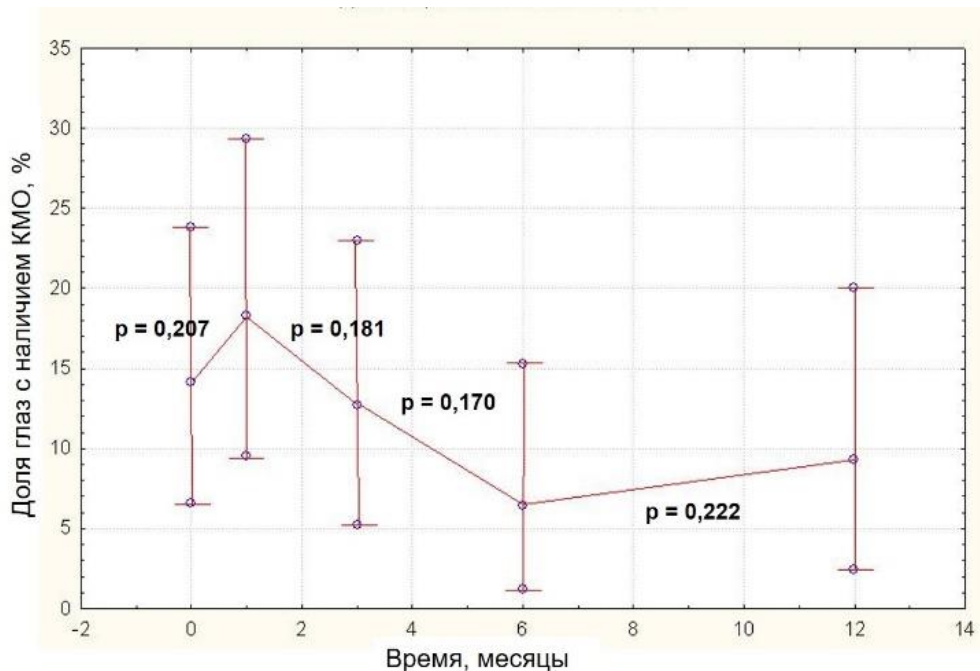


Рисунок 21 — Динамика средних величин доли глаз с наличием КМО после удаления ЭММ. Планки погрешностей показывают стандартные отклонения от среднего. Показатели  $p$  показывают значимость изменений представленных параметров между предыдущим и последующим сроками наблюдения пациентов



Из представленных графиков следует, что хирургическое лечение ЭММ сопровождалось достоверным улучшением качества зрительных функций. Так, если до операции пациенты имели остроту зрения от 0,1 до 0,76, то через 12 месяцев после удаления ЭММ — от 0,4 до 1,1. При этом средняя острота зрения до операции составляла 0,42, а через 12 месяцев после хирургии — 0,81. Вместе с тем снижалась и выраженность метаморфозий. Если до хирургии средняя величина метаморфозий составляла 1,47, то через год после вмешательства — 0,46 балла.

Также было показано, что острота зрения достоверно повышалась на протяжении всех этапов наблюдения вплоть до 12 месяцев после операции (см. рисунки 10–21). Однако было отмечено, что значимое увеличение остроты зрения уже через 1 неделю после операции не сопровождалось достоверным изменением большинства других исследуемых параметров (таблица 3).

Таблица 3 — Динамика и значимость изменений некоторых параметров через 1 неделю после удаления ЭММ

Исследуемые параметры	До операции	1 неделя	P
Острота зрения	0,42 ± 0,16	0,50 ± 0,17	< <b>0,01</b>
Толщина центральной сетчатки, мкм	433,56 ± 74,80	424,80 ± 62,08	0,56
Толщина внутренних слоев центральной сетчатки, мкм	162,40 ± 48,94	163,12 ± 39,37	0,89
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки, мкм	145,22 ± 85,36	121,24 ± 71,59	< <b>0,01</b>
ИИВС <sub>В</sub>	1,071 ± 0,045	1,064 ± 0,040	0,38
ИИВС <sub>Н</sub>	1,056 ± 0,043	1,062 ± 0,031	0,59
Протяженность дефекта линии IZ, мкм	375,96 ± 282,35	365,6 ± 263,79	< <b>0,01</b>

Предположительно причиной такого быстрого повышения остроты зрения (при отсутствии динамики со стороны большинства других параметров) могло быть удаление натурального хрусталика с начальными помутнениями у части пациентов. Учитывая это, для последующего статистического анализа было принято

решение принимать за исходную остроту зрения не ее предоперационное значение, а величину через 1 неделю после операции. При этом значимое уменьшение эктопии внутренних слоев макулы уже через 1 неделю после операции объясняется удалением ЭММ и ее тракционного влияния на внутренние слои сетчатки.

Графики на рисунках 10–21 показывают, что удаление ЭММ одновременно с функциональными результатами значимо улучшало и анатомические характеристики макулярной сетчатки. Так, в сроки до 12 месяцев после операции достоверно уменьшалась эктопия внутренних слоев сетчатки, величины ИИВС<sub>В</sub> и ИИВС<sub>Н</sub>, количество КМО, толщина центральной сетчатки, протяженность дефектов линий EZ и IZ, увеличивалась доля глаз с наличием фовеального вдавления. Важно отметить, что при этом ни один из перечисленных параметров за 12 месяцев послеоперационного наблюдения, как правило, не возвращался к норме (см. рисунки 4–7, 9).

Толщина внутренних слоев центральной сетчатки, как следует из графика на рисунке 16, постепенно снижалась после удаления ЭММ (данные статистически недостоверны). При этом анализ отчетов ОКТ показал низкое качество автоматической сегментации наружной границы внутренних слоев макулы. У пациентов с ЭММ как до, так и после оперативного вмешательства, программное обеспечение ОКТ некорректно отображало наружную границу внутреннего ядерного слоя, автоматически смещая ее в подавляющем большинстве измерений вверх или вниз. В то же время, внутренняя граница внутренних слоев центральной сетчатки в автоматическом режиме корректно отображалась только в послеоперационном периоде — после удаления ЭММ. До операции внутренняя граница макулы очерчивалась не по ВПМ, а по внутренней поверхности ЭММ, что также искажало истинные значения этого параметра (см. рисунок 5).

До операции повреждения НПМ были выявлены в трех глазах, разрушения линии EZ — в 14 и линии IZ — в 48 случаях. Среди всех трех пациентов с дефектами НПМ каждый имел и разрушения линий EZ и IZ. В свою очередь в каждом глазу с дефектами EZ обнаруживались и повреждения линии IZ. Пилинг ЭММ через 12 месяцев приводил к восстановлению линии НПМ во всех (100 %) глазах, линии EZ в 66,7 % и линии IZ в 12,5 % случаев.

### 3.3 Зависимость функциональных результатов хирургического лечения первичных эпимакулярных мембран от различных предоперационных параметров

Были рассчитаны корреляции остроты зрения и величины метаморфозий в разные сроки после удаления ЭММ от различных предоперационных факторов (таблицы 4, 5).

Таблица 4 — Зависимость остроты зрения в разные сроки после удаления ЭММ от некоторых предоперационных факторов

Предоперационные факторы	Коэффициент корреляции Спирмена R и значение p					
	1 нед.	2 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Продолжительность заболевания	0,016 0,896	-0,033 0,792	-0,180 0,152	-0,241 0,006	-0,132 0,326	-0,148 0,342
Исходная острота зрения (через 1 неделю после операции)	–	<b>0,865</b> <b>&lt;0,01</b>	<b>0,794</b> <b>&lt;0,01</b>	<b>0,622</b> <b>&lt;0,01</b>	<b>0,685</b> <b>&lt;0,01</b>	<b>0,571</b> <b>&lt;0,01</b>
Величина метаморфозий	0,111 0,450	0,213 0,118	0,159 0,256	0,222 0,125	0,253 0,110	0,248 0,113
Толщина ЭММ	<b>-0,289</b> <b>0,022</b>	<b>-0,352</b> <b>0,004</b>	<b>-0,391</b> <b>0,001</b>	<b>-0,305</b> <b>0,017</b>	<b>-0,318</b> <b>0,016</b>	-0,246 0,111
Толщина центральной сетчатки	-0,139 0,340	-0,099 0,473	-0,173 0,217	-0,249 0,084	-0,281 0,075	-0,203 0,198
Толщина внутренних слоев центральной сетчатки	<b>0,292</b> <b>&lt;0,01</b>	0,147 0,270	0,106 0,426	0,382 0,780	0,044 0,754	0,109 0,492
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки	-0,214 0,140	-0,149 0,277	-0,246 0,076	-0,223 0,124	-0,264 0,095	-0,121 0,446
ИИВС <sub>В</sub>	0,024 0,871	0,035 0,797	-0,012 0,932	0,087 0,552	0,053 0,741	0,102 0,522
ИИВС <sub>Н</sub>	0,063 0,668	0,117 0,395	0,065 0,643	0,027 0,852	0,081 0,613	0,011 0,947
Протяженность дефекта НПМ	0,013 0,929	-0,174 0,203	-0,193 0,166	-0,213 0,142	-0,233 0,143	<b>-0,359</b> <b>0,020</b>
Протяженность дефекта EZ	-0,054 0,715	-0,123 0,372	-0,145 0,299	-0,076 0,605	-0,078 0,627	-0,082 0,607
Протяженность дефекта IZ	<b>-0,408</b> <b>0,004</b>	<b>-0,274</b> <b>0,043</b>	<b>-0,363</b> <b>0,008</b>	<b>-0,308</b> <b>0,031</b>	<b>-0,345</b> <b>0,027</b>	<b>-0,394</b> <b>0,010</b>
	Значение p при расчете критерия Манна-Уитни					
Наличие фовеального вдавления	0,079	0,074	0,056	0,225	0,545	0,735
Наличие кистозного макулярного отека	0,595	0,052	0,004	0,023	0,520	0,181

Таблица 5 — Зависимость выраженности метаморфозий в разные сроки после удаления ЭММ от некоторых предоперационных факторов

Предоперационные факторы	Коэффициент корреляции Спирмена R и значение p					
	1 нед.	2 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Продолжительность заболевания	0,114, 0,405	0,218 0,087	0,240 0,006	0,236 0,082	<b>0,416</b> <b>0,003</b>	<b>0,380</b> <b>0,011</b>
Исходная острота зрения (через 1 неделю после операции)	<b>-0,303</b> <b>0,024</b>	-0,106 0,411	<b>-0,302</b> <b>0,020</b>	-0,199 0,144	<b>-0,351</b> <b>0,015</b>	<b>-0,398</b> <b>0,008</b>
Толщина ЭММ	-0,150 0,670	0,140 0,281	0,085 0,525	0,083 0,547	0,140 0,353	0,172 0,271
Толщина центральной сетчатки	0,177 0,224	0,170 0,216	0,239 0,089	0,170 0,244	<b>0,317</b> <b>0,044</b>	<b>0,318</b> <b>0,040</b>
Толщина внутренних слоев центральной сетчатки	0,059 0,684	0,230 0,087	0,177 0,205	0,039 0,787	-0,039 0,803	0,105 0,507
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки	0,177 0,224	0,170 0,216	<b>0,304</b> <b>0,028</b>	<b>0,321</b> <b>0,025</b>	<b>0,317</b> <b>0,044</b>	<b>0,358</b> <b>0,020</b>
ИИВС <sub>В</sub>	0,057 0,698	-0,135 0,327	0,052 0,714	-0,214 0,139	-0,045 0,779	0,087 0,584
ИИВС <sub>Н</sub>	-0,091 0,532	-0,156 0,255	0,060 0,675	-0,126 0,388	-0,050 0,757	0,030 0,848
Протяженность дефекта НПМ	0,085 0,563	0,090 0,512	-0,011 0,939	0,101 0,492	0,186 0,243	0,222 0,159
Протяженность дефекта EZ	-0,083 0,570	-0,139 0,311	-0,222 0,115	0,002 0,989	0,143 0,374	-0,020 0,900
Протяженность дефекта IZ	-0,038 0,793	-0,098 0,476	0,043 0,764	-0,180 0,217	0,098 0,543	0,211 0,201
	Значение p при расчете критерия Манна-Уитни					
Наличие фовеального вдавления	0,460	0,097	<b>0,002</b>	0,660	0,340	0,830
	Значение p при расчете критерия хи-квадрат					
Наличие КМО	0,801	0,743	0,585	0,019	0,305	0,481

Отсюда финальная острота зрения (через 12 месяцев после операции) наиболее сильно положительно коррелировала с исходной остротой зрения и отрицательно с протяженностью дефектов линий НПМ и IZ. Кроме того, наблюдались тенденция к зависимости между финальной остротой зрения и предоперационными величиной метаморфозий, толщиной ЭММ, толщиной центральной сетчатки и наличием КМО.

Из таблицы 5 следует, что величина метаморфозий через 12 месяцев после удаления ЭММ наиболее сильно положительно коррелировала с продолжительностью заболевания, исходными остротой зрения, величиной метаморфозий, толщиной центральной сетчатки и эктопией внутренних слоев сетчатки. Также прослеживалась тенденция к зависимости между уровнем метаморфозий через 12 месяцев после операции с исходной протяженностью дефектов линий НПМ и IZ. Однако, ни ИИВС<sub>В</sub>, ни ИИВС<sub>Н</sub> ни протяженность дефекта EZ не влияли ни на остроту зрения, ни на выраженность метаморфозий ни на одном этапе послеоперационного наблюдения, в том числе и через год после хирургического лечения.

Симптом ватного шарика до операции был выявлен в 7 глазах. При этом расчет критерия Манна – Уитни не выявил какого-либо его влияния ни на остроту зрения, ни на величину метаморфозий как до операции, так во все сроки наблюдения пациентов после удаления ЭММ.

### **3.4 Прогнозирование финальной остроты зрения перед оперативным вмешательством по поводу первичной эпимакулярной мембраны**

Оценка влияния предикторов на финальную остроту зрения проводилась с помощью модели множественной линейной регрессии. Математический анализ выявил зависимость финальной остроты зрения от шести предоперационных и одного послеоперационного (остроты зрения спустя 1 неделю после операции) фактора. При коэффициенте детерминации  $R^2 = 0,597$  модель была информативна и значима ( $F = 7,193$ ;  $p = 0,000027$ ). Было показано, что наибольшее влияние на визуальный результат удаления ЭММ имеют исходные (на 1 неделе) острота зрения, предопе-

рационная толщина центральной сетчатки и эктопия внутренних слоев центральной сетчатки (таблица 6).

Таблица 6 — Вклад наиболее значимых предоперационных факторов в финальную остроту зрения

Предоперационные факторы	Коэффициент В	Значение р	Вклад предоперационных факторов в финальную остроту зрения, %
Свободный член	-1,25871	0,086163	
<b>Острота зрения (через 1 неделю после операции)</b>	<b>0,62362</b>	<b>0,00022</b>	<b>21,98 %</b>
<b>Толщина центральной сетчатки</b>	<b>-0,00168</b>	<b>0,00212</b>	<b>25,98 %</b>
<b>Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки</b>	<b>0,00092</b>	<b>0,027292</b>	<b>15,09 %</b>
Протяженность дефекта НПМ	-0,00141	0,060664	9,57 %
ИИВС <sub>В</sub>	1,30226	0,118163	10,67 %
ИИВС <sub>Н</sub>	0,94244	0,171657	9,09 %
Протяженность дефекта IZ	-0,00012	0,197346	7,62 %

Как было показано выше (см. таблицы 4, 5) расчет коэффициента корреляции Спирмена R не выявил прямой связи между предоперационными индексами иррегулярности внутренних слоев макулы (ИИВС<sub>В</sub> и ИИВС<sub>Н</sub>) и функциональными результатами (остротой зрения и уровнем метаморфоз) спустя 12 месяцев после удаления ЭММ. Поэтому относительно значимый вклад обоих предоперационных индексов (ИИВС<sub>В</sub> и ИИВС<sub>Н</sub>) в финальную остроту зрения, рассчитанный с помощью модели множественной линейной регрессии (см. таблицу 6), следует считать опосредованным.

Отсюда уравнение регрессии финальной остроты зрения после удаления ЭММ от наиболее значимых предоперационных факторов представлялось следующим образом:

**Прогнозируемая финальная острота зрения** =  $-1,259 + 0,624 \times \text{острота зрения} - 0,0014 \times \text{протяженность дефекта НПМ} - 0,0017 \times \text{толщина центральной сетчатки} + 0,0009 \times \text{эктопия внутренних слоев центральной сетчатки} + 1,302 \times \text{ИИВС}_В + 0,942 \times \text{ИИВС}_Н - 0,0001 \times \text{протяженность дефекта IZ}$

При этом график, показанный на рисунке 22, определял 95 % доверительный интервал для предсказанных значений финальной остроты зрения.

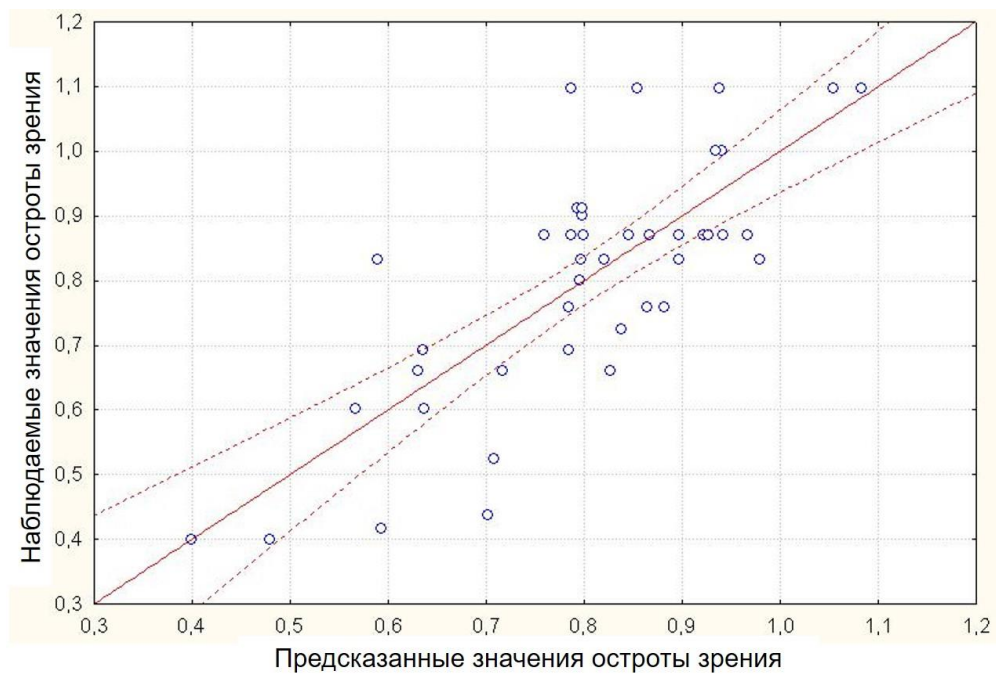


Рисунок 22 — Доверительный интервал 95 % (пунктирные линии) для предсказанных значений остроты зрения через 12 месяцев после удаления ЭММ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Два наиболее частых показания к макулярной хирургии — первичные эпимакулярные мембраны и сенильные макулярные отверстия — имеют сходную оперативную технику лечения [4, 28], но весьма различные как анатомические, так и функциональные результаты хирургии [24, 58, 124, 126, 127]. Основой хирургического лечения пациентов с обоими нозологическими формами является витрэктомия с пилингом мембран, выстилающих внутреннюю поверхность центральной сетчатки [4, 6, 28].

В большинстве (более чем в 96 %) случаев оперативного лечения сенильных макулярных отверстий сразу после резорбции газо-воздушной смеси пациенты отмечают существенное улучшение качества зрительных функций, а лечащий врач — смыкание краев макулярного отверстия и восстановление конфигурации центральной сетчатки. Факторы, влияющие на анатомический (закрытие отверстия) и визуальный результат такой хирургии, очевидны и достаточно хорошо изучены. Основным из них является продолжительность заболевания и коррелирующие с ней стадия макулярного отверстия, его диаметр, предоперационные острота зрения и сохранность слоев центральной сетчатки на ОКТ [58, 99, 108, 127]. Учитывая, что макулярное отверстие развивается остро в результате тракции со стороны отслаивающегося от центральной сетчатки стекловидного тела, пациенты, как правило, замечают внезапное появление центральной скотомы и снижение остроты зрения. Именно поэтому такие больные часто точно называют время начала заболевания [58, 70].

В литературе была показана зависимость остроты зрения после удаления первичных ЭММ от ряда предикторов. Среди них — длительность заболевания [72, 129], предоперационные степень деформации внутренних слоев сетчатки [34, 55], наличия КМО [37], толщина центральной сетчатки [34, 78], состояние наружных слоев сетчатки [67] и острота зрения [55, 67, 78, 126, 132]. При этом большинство таких работ носило ретроспективный характер [34, 37, 55, 67, 78] или имели короткие (не более 6 ме-



сяцев) сроки наблюдения [34, 67, 126]. В настоящем наблюдательном исследовании было впервые проспективно изучено влияние совокупности известных предоперационных факторов на функциональные результаты (остроту зрения и выраженность метаморфозий) удаления первичных ЭММ через 12 месяцев после операции.

Несмотря на то, что по некоторым данным острота зрения после хирургии ЭММ коррелировала с продолжительностью существования мембран [72, 129], по нашему мнению, длительность заболевания не следует рассматривать как один из факторов прогноза зрительных функций. Дело в том, что первичные ЭММ (в отличие от сенильных макулярных отверстий) развиваются медленно, годами, исподволь [119, 134]. Поэтому данные опроса при этом заболевании нельзя считать достоверными, они носят сугубо субъективный характер. Хорошо известно, что пациенты пожилого возраста зачастую не замечают постепенное ухудшение качества зрительных функций одного из глаз или принимают снижение остроты зрения за естественное прогрессирование пресбиопии.

Так, среди наших пациентов только 49 (79 %) могли уверенно судить о начале ухудшения качества зрительных функций (снижении остроты зрения и/или появлении метаморфозий) одного из глаз. Амбулаторные карты и врачебные заключения, содержащие данные глазного анамнеза, а также протоколы ОКТ, отражающие динамику развития ЭММ, были доступны у 47 (из 62) пациентов. При этом полная медицинская документация (надлежаще оформленная амбулаторная карта с протоколами ОКТ), объективно отображающая начало и динамику развития заболевания, была в наличии лишь у 23 (36,5 %) пациентов. Все вышеперечисленное, на наш взгляд, весьма затрудняет оценку длительности заболевания и ее роли в прогнозировании хирургического лечения ЭММ, несмотря на выявленную зависимость выраженности метаморфозий от продолжительности течения ЭММ в конце наблюдения (см. таблицу 5).

Нами было показано, что хирургия ЭММ приводит к значимому улучшению как анатомических параметров макулы, так и функциональных показателей (см. рисунки 2–21). В том числе была показана динамика восстановления НПМ, EZ и IZ — трех линий наружных слоев сетчатки, что вероятно соответствует репарации фоторецепторов макулы (см. рисунок 9). При этом и анатомические, и функциональные

результаты хирургии достоверно изменялись вплоть до 12-го месяца после операции. В то же время, несмотря на успешное устранение тракционного влияния на макулу со стороны ЭММ, ни анатомические (в том числе, конфигурация и толщина макулы — в отличие от исходов хирургии макулярных отверстий), ни функциональные результаты хирургии не достигали нормальных возрастных значений (см. рисунки 10–21). Это подтверждается и рядом других работ [34, 55, 67, 78].

Исходя из того, что ЭММ — это патология, развивающаяся на внутренней поверхности макулы, очевидно, что в первую очередь при этом заболевании страдают именно внутренние слои центральной сетчатки [34]. Доктор Govetto с соавт. было показано, что эпиретинальная пролиферация приводит к центростремительному тракционному смещению (или эктопии) внутреннего ядерного и внутреннего плексиформного слоев. Это сопровождается увеличением толщины внутренних слоев в частности и центра макулы в целом [68]. При этом выраженность эктопии имела сильную обратную корреляцию с финальной остротой зрения (см. рисунок 2) [55].

Помимо эктопии, сокращение ЭММ приводит и к деформации границ между внутренними слоями макулы. Доктор Cho с соавт. продемонстрировали зависимость остроты зрения после удаления ЭММ от величины ИИВС<sub>В</sub> — отношения длины границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями к длине ПЭС (см. рисунок 1) [34]. В норме описанная граница регулярна, а ее длина лишь минимально превышает длину ПЭС [67, 89]. Поэтому в здоровых глазах ИИВС<sub>В</sub> стремится к единице и составляет  $1,035 \pm 0,013$  [67]. Нами был предложен ИИВС<sub>Н</sub>, который вычислялся как отношение длины границы между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями (см. рисунок 7).

В нашем исследовании, ни ИИВС<sub>В</sub>, ни ИИВС<sub>Н</sub> не влияли ни на финальную остроту зрения (см. таблицу 4), ни на выраженность метаморфозий (см. таблицу 5). Эктопия внутренних слоев фовеолы (см. рисунок 6) также не имела корреляции с послеоперационной остротой зрения (см. таблицу 4), однако оказывала сильное влияние на величину метаморфозий (см. таблицу 5).

Известно, что КМО может осложнять клинику ЭММ и течение послеоперационного периода после их удаления [37]. В нашем исследовании КМО наблюдался в 9

глазах с ЭММ до операции, при этом его наличие на уровне тенденции ухудшало остроту зрения через 12 месяцев после удаления мембран (см. таблицу 4).

Таким образом, увеличение толщины центральной сетчатки при первичных ЭММ может быть связано как с эктопией внутренних слоев сетчатки, так и с макулярным отеком (рисунок 23). При этом о наличии макулярного отека судят при выявлении кист во внутренних слоях сетчатки на ОКТ и/или по экстравазальному выходу (ликеджу, просачиванию) красителя в позднюю фазу флюоресцентной ангиографии [37]. Отсюда следует, что если на ОКТ до или после удаления ЭММ нет кист в макуле, то неправомерно говорить о наличии макулярного отека без данных флюоресцентной ангиографии. В нашем исследовании ангиография не выполнялась, регистрировались лишь случаи КМО на ОКТ.

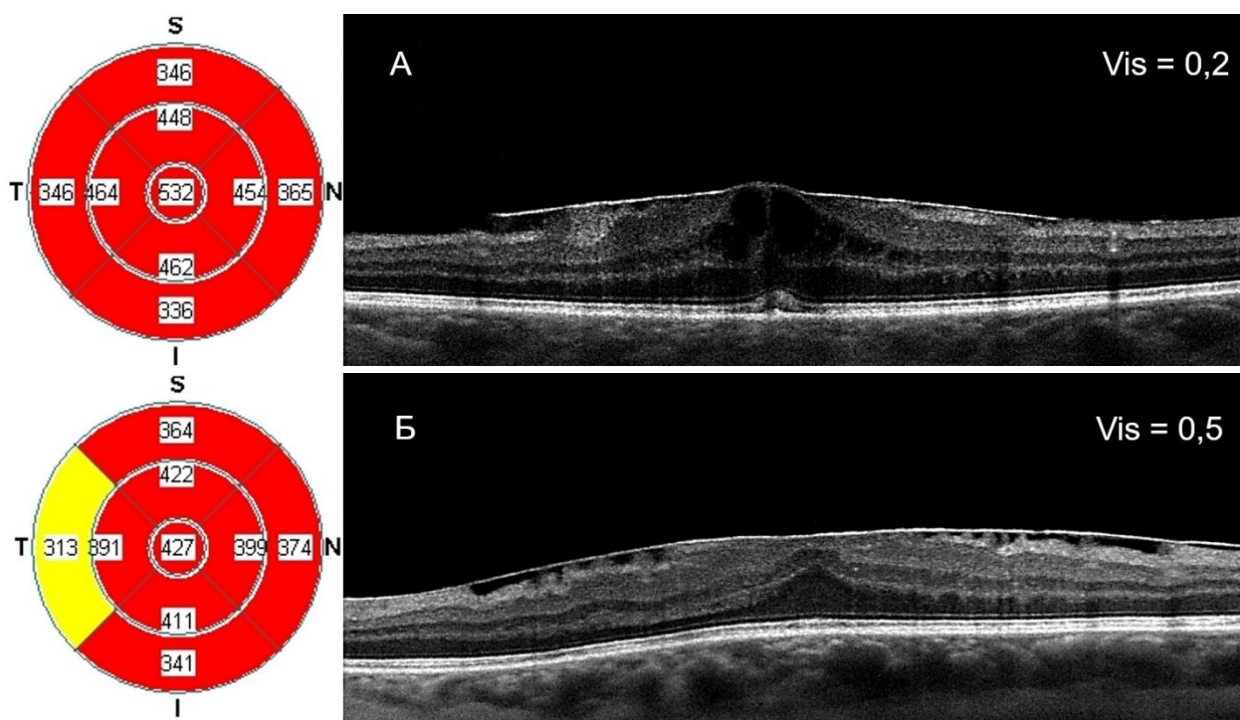


Рисунок 23 — Дифференциальная диагностика между КМО (А — пациентка С., история болезни № 1152, 67 лет, правый глаз) и эктопией внутренних слоев макулы (Б — пациентка З., история болезни № 349, 50 лет, правый глаз) при первичных ЭММ: слева — макулярные карты EDTRS, справа — В-сканы ОКТ. В обоих случаях имеет место увеличение толщины центральной сетчатки. При этом в первом случае (А) на В-скане наблюдаются кисты, заполненные прозрачным содержимым, во внутренних слоях сетчатки. Напротив, у второй пациентки (Б) на В-скане кист не выявлено; увеличение толщины центральной сетчатки связано с их эктопией — центростремительным смещением, вызванным сокращением ЭММ

В литературе имеется противоречивое мнение о влиянии толщины центральной сетчатки на прогноз зрительных функций после хирургического лечения первичных ЭММ. Ряд авторов [34, 78] выявили корреляцию между увеличением толщины центральной сетчатки до операции и остротой зрения после нее, другие [92, 121] такой связи не наблюдали. В нашем исследовании увеличение толщины центральной сетчатки негативно влияло на выраженность метаморфозов через 12 месяцев после удаления ЭММ. При этом имелась лишь тенденция к обратной корреляции между толщиной центральной сетчатки и финальной остротой зрения (см. таблицы 2 и 3).

В двух известных исследованиях была показана корреляционная связь зрительных функций после удаления ЭММ с уменьшением толщины внутренних слоев центральной сетчатки [22, 75]. Вместе с этим, в одной из работ было отмечено, что автосегментация ретинальных слоев оказалась некорректной в 70 % наблюдений из-за выраженной деформации сетчатки, что заставило авторов исключить значительную часть пациентов из выборки [22].

В настоящем исследовании мы изучили и не нашли связь ни остроты зрения (см. таблицу 4), ни выраженности метаморфозов через 12 месяцев после операции (см. таблицу 5) с предоперационной толщиной внутренних слоев центральной сетчатки. При этом, анализируя отчеты ОКТ, мы выявили низкое качество автоматической сегментации наружной границы внутренних слоев макулы. У наших пациентов с ЭММ как до, так и после оперативного вмешательства программное обеспечение ОКТ некорректно отображало наружную границу внутреннего ядерного слоя, автоматически смещая ее в подавляющем большинстве измерений вверх или вниз. В то же время, внутренняя граница внутренних слоев центральной сетчатки в автоматическом режиме корректно отображалась только в послеоперационном периоде — после удаления ЭММ. До операции внутренняя граница макулы очерчивалась не по ВПМ, а по внутренней поверхности ЭММ, что также искажало истинные значения этого параметра (см. рисунок 5).

Учитывая вышесказанное, предоперационную толщину внутренних слоев центральной сетчатки, измеренную в автоматическом режиме при ОКТ, по-нашему

мнению, не следует рассматривать как один из факторов прогноза зрительных функций после операции. Безусловно, дальнейшее совершенствование программного обеспечения ОКТ позволит более качественно сегментировать слои макулы при ее тракционных деформациях и получать корректные результаты.

Известно, что прогрессирование ЭММ приводит к утрате макулярного профиля. Удаление же мембраны сопровождается появлением фовеального вдавления лишь в трети наблюдаемых случаев [92]. В литературе подчеркивается, что наличие или отсутствие вдавления до операции не сказывается на качестве зрительных функций после хирургии [24, 92]. Среди наших пациентов фовеальное вдавление до операции было выявлено в 22 %, а через 12 месяцев после удаления мембраны — в 78 % случаев (см. рисунки 10–21). Мы также показали, что предоперационная конфигурация макулярного профиля не оказывала какого-либо влияния на остроту зрения и величину метаморфопсий после удаления ЭММ (см. таблицы 4, 5).

Несмотря на то, что ЭММ — патология внутренней поверхности макулы, длительное существование мембраны приводит к повреждению наружных слоев центральной сетчатки — колбочковых фоторецепторов. При этом о нарушении структуры колбочек макулы судят по состоянию гиперрефлективных линий наружной сетчатки — НПМ, EZ и IZ. В норме все три линии непрерывны, степень их повреждения характеризует длина дефекта. В ряде исследований было выявлено, что эпимакулярная пролиферация вначале нарушает непрерывность IZ, затем EZ и, наконец, НПМ [97, 121]. Репарация фоторецепторов после успешного удаления ЭММ происходит в обратной последовательности. Вначале восстанавливается целостность НПМ, затем EZ-, и, наконец, IZ-линии.

В нашем исследовании было показано, что все пациенты с дефектами НПМ имели разрушения линий EZ и IZ. При этом в каждом глазу с дефектами EZ выявлялись и повреждения линии EZ. То есть, прослеживалась строгая последовательность повреждения линий наружной сетчатки при эпиретинальной пролиферации. Очевидно, что при развитии ЭММ сначала повреждается IZ, затем EZ и, наконец, НПМ. То есть, НПМ является наиболее резистентной, а IZ — наименее устойчивой к повреждению.

Удаление ЭММ приводило к восстановлению линий наружной сетчатки (см. рисунки 10–21) в обратной очередности. Через 12 месяцев после операции происходила репарация линии НППМ во всех глазах, линии EZ в 66,7 % и линии IZ в 12,5 % случаев. Таким образом, наше исследование подтверждает основные выводы более ранних работ [97, 121].

Согласно данным ряда исследований, визуальные исходы хирургии ЭММ зависят от состояния гиперрефлективных линий наружной сетчатки [24, 33, 66, 67]. В нашей работе финальная острота зрения имела сильную обратную корреляцию с протяженностью предоперационных дефектов НППМ и IZ (см. таблицу 4). В то же время значимой зависимости между анатомическим состоянием фоторецепторов до операции и выраженностью метаморфозисов через 12 месяцев после удаления ЭММ нами выявлено не было (см. таблицу 5).

По мнению большинства исследователей, функциональные исходы хирургии первичных ЭММ имеют сильную положительную связь с предоперационной остротой зрения [55, 67, 78, 126, 132]. Наша работа полностью подтверждает их выводы. Мы продемонстрировали, что острота зрения перед удалением ЭММ имела сильное влияние как на финальные визуальные результаты хирургии, так и на выраженность метаморфозисов. При этом прослеживалась значимая корреляция между величиной метаморфозисов до и после операции, а также тенденция к зависимости между уровнем предоперационных метаморфозисов и остротой зрения через 12 месяцев после хирургии (см. таблицы 4, 5).

Таким образом, финальная острота зрения и выраженность остаточных метаморфозисов после успешного удаления ЭММ будет тем выше, чем лучше эти показатели были перед операцией. Отсюда, целесообразна ранняя хирургия ЭММ.

С другой стороны, удаление ЭММ у пациентов с высокой остротой зрения и низким уровнем метаморфозисов не приводит к значимому улучшению качества зрительных функций и качества жизни при существующем известном риске развития осложнений в ходе операции и в послеоперационном периоде. Последнее ограничивает выбор хирургической тактики в отношении пациентов с ЭММ, не предъявляющих жалобы на снижение остроты зрения и искривление форм рассматрива-

емых предметов [39, 126]. Это утверждение, с нашей точки зрения, справедливо, несмотря на то, что в настоящем исследовании при выполнении 63 последовательных операций по поводу первичной ЭММ не было получено ни одного тяжелого как интра-, так послеоперационного осложнения (см. таблицу 2).

Нами был найден еще один предоперационный фактор, оказывающий влияние на визуальный исход операции, — толщина ЭММ. К сожалению, доступное программное обеспечение не позволяло нам оценивать топографию ЭММ; толщина мембраны изучалась лишь в центре макулы (см. рисунок 3). Тем не менее, измеренная таким способом толщина мембраны значимо коррелировала с остротой зрения во все сроки наблюдения, кроме последнего, где выявлялась зависимость на уровне тенденции (см. таблицу 4). Мы предполагаем, что увеличение толщины ЭММ происходит за счет сокращения последней и приводит к деформации внутренней поверхности сетчатки, ретинальных сосудов и развитию макулярного отека.

Расчет множественной регрессии позволил нам выявить зависимость финальной остроты зрения от семи предоперационных предикторов при коэффициенте детерминации 0,597. Было получено уравнение для предполагаемого финального визуального результата хирургии ЭММ и показано, что наибольший вклад в его вычисление вносят предоперационные острота зрения ( $p < 0,001$ ) и толщина центральной сетчатки ( $p = 0,002$ ) (см. таблицу 6).

Учитывая полученные результаты, а также литературные данные, патогенез снижения остроты зрения и развития метаморфозов при ЭММ нам представляется следующим образом. Очевидно, что длительное существование ЭММ приводит к сокращению (и увеличению толщины) мембраны. Это ведет к прогрессированию деформации внутренних слоев макулы и развитию КМО. Оба фактора, в свою очередь, со временем становятся причиной нарушения целостности наружных слоев макулярной сетчатки — колбочковых фоторецепторов. Всё вместе — сокращение ЭММ, повреждение структуры внутренних и наружных слоев фовеа, а также КМО снижают качество зрительных функций при ЭММ.

При этом все рассмотренные факторы вместе и каждый в отдельности в той или иной степени оказывают влияние на функциональный результат хирургического лечения первичных ЭММ.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Не вызывает сомнений перспективность дальнейших исследований прогностических факторов, определяющих качество зрительных функций при хирургическом лечении первичных ЭММ. Такой подход позволит накапливать знания для уточнения показаний и оптимальных сроков хирургии и, тем самым, получать все более высокие функциональные результаты при удалении ЭММ.

В рамках продолжения данного исследования планируется публикация отдаленных (2 и 3 года) результатов и прогностических факторов хирургии первичных ЭММ. В настоящее время выполняется дальнейшее наблюдение тематических пациентов для формирования репрезентативной выборки и получения достоверных отдаленных результатов.

Кроме того, на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России параллельно с настоящей работой в 2018 году д-ром Д. Хаияном (научный руководитель — д-р мед. наук, доцент С.Г. Торопыгин) начато исследование ангиографических характеристик макулярной сетчатки пациентов до и в различные сроки после хирургии первичных ЭММ. С помощью ОКТ-ангио планируется изучить сосудистые паттерны макулы при ЭММ и их роль в функциональных результатах хирургического лечения таких пациентов.



## ВЫВОДЫ

1. Установлены предоперационные прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на остроту зрения через 12 месяцев после удаления первичных эпимакулярных мембран — исходная острота зрения ( $R = 0,571$ ,  $p = 0,02$ ), протяженность дефектов наружной пограничной мембраны ( $R = -0,359$ ,  $p < 0,01$ ) и зоны интердигитации ( $R = -0,394$ ,  $p = 0,01$ ), а также на величину остаточных метаморфоз через 12 месяцев после операции — продолжительность заболевания ( $R = 0,380$ ,  $p = 0,011$ ), исходная острота зрения ( $R = -0,398$ ,  $p = 0,008$ ), толщина центральной сетчатки ( $R = 0,318$ ,  $p = 0,04$ ) и эктопия внутренних слоев центральной сетчатки ( $R = 0,358$ ,  $p = 0,02$ ).

2. Доказано, что хирургическое лечение первичных эпимакулярных мембран приводит к достоверному повышению остроты зрения ( $p < 0,01$ ), уменьшению выраженности метаморфоз ( $p < 0,05$ ) и улучшению анатомических характеристик макулы — толщины центральной сетчатки ( $p < 0,01$ ), структуры внутренних (обоих индексов иррегулярности внутренних слоев сетчатки, толщины внутренних слоев в центре фовеолы,  $p < 0,05$ ) и наружных слоев сетчатки (зон эллипсоидов и интердигитации,  $p < 0,05$ ), конфигурации макулярного профиля ( $p < 0,05$ ). Показано, что удаление эпимакулярных мембран приводит к восстановлению целостности поврежденных зон эллипсоидов и интердигитации ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о способности фоторецепторов макулы к репарации. При этом полной нормализации ни анатомических (в том числе, конфигурации и толщины макулы), ни функциональных показателей не происходит.

3. Доказано, что оценивать, как анатомические, так и функциональные результаты хирургического лечения первичных эпимакулярных мембран целесообразно не ранее, чем через 12 месяцев после операции. Это связано с продолжающимися достоверными количественными изменениями показателей остроты зрения ( $p < 0,01$ ), толщины центральной сетчатки ( $p < 0,01$ ), структуры внутренних (обоих

индексов иррегулярности внутренних слоев сетчатки,  $p < 0,01$ , толщины внутренних слоев в центре фовеолы,  $p < 0,05$ ) и наружных слоев сетчатки (зоны интердигитации,  $p < 0,05$ ) вплоть до конца первого года наблюдения пациентов после удаления эпимакулярных мембран.

4. Доказано, что при первичных эпимакулярных мембранах показано раннее хирургическое вмешательство, так как острота зрения после операции прямо пропорциональна исходной остроте зрения ( $R = -0,398$ ,  $p = 0,008$ ).

5. Подтверждено, что увеличение толщины макулы при первичных эпимакулярных мембранах может быть связано как с эктопией внутренних слоев сетчатки, так и с кистозным макулярным отеком. При этом наличие макулярного отека доказывается выявлением кист в наружных слоях макулы на оптической когерентной томографии и/или просачивания красителя в поздние фазы флюоресцентной ангиографии.

6. Доказано, что наибольший вклад в визуальный результат через 12 месяцев после хирургического лечения первичных эпимакулярных мембран вносят исходные острота зрения (21,98 % при коэффициенте  $B = 0,62362$  и  $p = 0,0002$ ), толщина центральной сетчатки (25,98 % при коэффициенте  $B = -0,00168$  и  $p = 0,002$ ), выраженность эктопии внутренних слоев центральной сетчатки (15,09 % при коэффициенте  $B = 0,00092$  и  $p = 0,027$ ), протяженность дефекта наружной пограничной мембраны (9,57% при коэффициенте  $B = -0,00141$  и  $p = 0,06$ ), внутреннего индекса иррегулярности внутренних слоев сетчатки (10,67% при коэффициенте  $B = 1,30226$  и  $p = 0,12$ ), наружного индекса иррегулярности внутренних слоев сетчатки (9,09 % при коэффициенте  $B = 0,94244$  и  $p = 0,17$ ) и протяженность дефекта зоны интердигитации (7,62 % при коэффициенте  $B = -0,00012$  и  $p = 0,19$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение витреоретинального вмешательства с удалением ЭММ и ВПМ необходимо считать эффективным методом лечения первичных эпимакулярных мембран 2 и 3 стадии по Govetto с соавт. (2017), так как это приводит к достоверному повышению остроты зрения, уменьшению выраженности метаморфозий и улучшению анатомических характеристик макулы — толщины центральной сетчатки, структуры внутренних и наружных слоев сетчатки, конфигурации макулярного профиля. При этом важно учитывать, что хирургия ЭММ не приводит к полной нормализации ни анатомических (в том числе, конфигурации и толщины макулы), ни функциональных показателей центральной сетчатки.

2. Окончательная оценка как анатомических, так и функциональных результатов хирургии первичных ЭММ целесообразна не ранее, чем через 12 месяцев после операции. Это связано с продолжающимися достоверными количественными изменениями показателей остроты зрения, толщины центральной сетчатки, структуры внутренних и наружных слоев сетчатки вплоть до конца первого года наблюдения пациентов после удаления ЭММ.

3. Показана ранняя хирургия при первичных ЭММ, так как острота зрения после операции прямо пропорциональна исходной остроте зрения. Учитывая низкий риск развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, хирургическое вмешательство при первичных ЭММ следует предлагать пациентам при более высокой (чем общепринятые 0,5 и ниже) остроте зрения, особенно при наличии метаморфозий.

4. При увеличении толщины центральной сетчатки при первичных ЭММ необходимо проводить дифференциальную диагностику между эктопией внутренних слоев сетчатки и макулярным отеком. При этом при макулярном отеке выявляются два симптома — кисты во внутренних слоях макулы на ОКТ и типичное просачивание красителя в поздних фазах флюоресцентной ангиографии. При отсутствии этих симптомов увеличение толщины центральной сетчатки при первич-

ных ЭММ следует связывать с тракционной эктопией (центростремительным смещением) внутренних слоев макулы.

5. Предоперационную толщину внутренних слоев центральной сетчатки, измеренную при ОКТ в автоматическом режиме, не следует рассматривать как достоверный фактор прогноза послеоперационных зрительных функций. Это связано с несовершенством программного обеспечения ОКТ, а именно — низким качеством автоматической сегментации наружной границы внутренних слоев макулы при наличии на ее поверхности пролиферативной мембраны, а также и после ее удаления.

6. Предлагается собственная схема патогенеза снижения качества зрительных функций при первичных ЭММ. Длительное существование эпимакулярной пролиферации приводит к увеличению толщины и сокращению мембраны, что влечет за собой прогрессирование деформации внутренних слоев макулы и развитие КМО. Оба фактора, в свою очередь, становятся причиной нарушения целостности наружных слоев макулы — колбочковых фоторецепторов. Всё вместе — сокращение ЭММ, повреждение структуры внутренних и наружных слоев фовеа, а также КМО, ухудшают качество зрительных функций при ЭММ (рисунок 24).

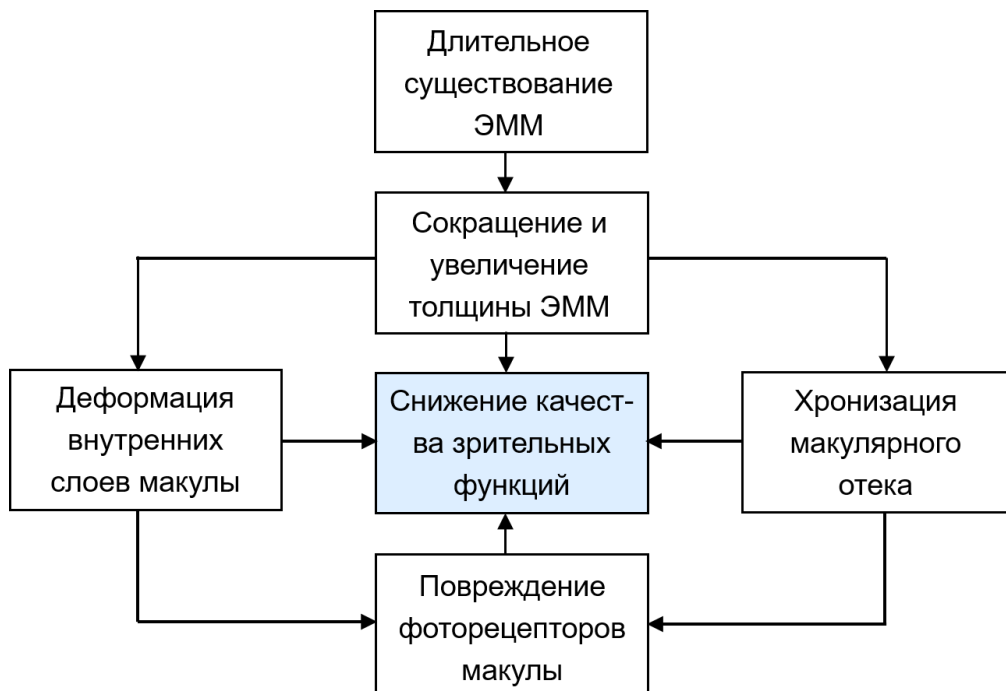


Рисунок 24 — Предполагаемая схема патогенеза снижения качества зрительных функций при развитии первичной ЭММ

**СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ**

- ВПМ — внутренняя пограничная мембрана
- ИИВС<sub>В</sub> — индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки (внутренний)
- ИИВС<sub>Н</sub> — индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки (наружный)
- ИОЛ — интраокулярная линза
- КМО — кистозный макулярный отек
- НПМ — наружная пограничная мембрана
- ОКТ — оптическая когерентная томография
- ПЭС — пигментный эпителий сетчатки
- ЭММ — эпимакулярная мембрана
- EIFL — ectopic inner foveal layers, эктопия внутренних фовеальных слоев, с англ.
- ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии, с англ.
- EZ — ellipsoid zone, зона эллипсоидов, с англ.
- IRII — inner-retinal irregularity index, индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки, с англ.
- IZ — interdigitation zone, зона интердигитации, с англ.
- Vis — visus, острота зрения, с лат.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алтынбаев, У.Р. Иммуноморфологические особенности идиопатической эпиретинальной мембраны, осложненной ламеллярным макулярным разрывом [Текст] / У.Р. Алтынбаев, А.И. Лебедева // Офтальмология. — 2017. — № 15 (3). — С. 247–250.
2. Балашевич, Л.И. Щадящая хирургия патологии витреомакулярного интерфейса [Текст] / Л.И. Балашевич, Я.В. Байбородов // Офтальмохирургия. — 2011. — № 3. — С. 43–51.
3. Зайко, Н.Н. Патологическая физиология [Текст] / Н.Н. Зайко, Г.М. Бутенко, Ю.В. Быць. — Элиста : АОЗТ «Эссен», 1994. — 550 с.
4. Захаров, В.Д. Витреоретинальная хирургия [Текст] / В.Д. Захаров. — М. : Медицина, 2003. — 180 с.
5. Клинико-морфологические особенности клеточного состава идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с различной остротой зрения [Текст] / И.М. Горшков [и др.] // Офтальмохирургия. — 2017. — № 2. — С. 6–10.
6. Кочергин, С.А. Роль витрэктомии в лечении эпимакулярного фиброза [Текст] / С.А. Кочергин, О.Е. Ильяхин, Д.Г. Алипов // Офтальмология. — 2018. — № 15 (2). — С. 132–138.
7. Коэн, С.И. Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна [Текст] / С.И. Коэн, Г. Квинтель ; пер. с англ. — М. : Рейтар, 2005. — 320 с.
8. Куранова, О.И. Изучение эффективности микроимпульсного лазерного воздействия длиной волны 577 нм при макулярном отеке после хирургического удаления идиопатической эпиретинальной мембраны [Текст]: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Куранова Ольга Игоревна. — М., 2014. — 138 с.
9. Ламброзо, Б. ОКТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации [Текст] / Б. Ламброзо, М. Рисполи. — М., 2012. — 83 с.
10. Лещенко, И.А. О системах и правилах определения остроты зрения [Текст] / И.А. Лещенко // Оптометрия. — 2009. — № 3. — С. 54–58.

11. Лумбросо, Б. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома) [Текст] / Б. Лумбросо, М. Рисполи ; пер. с англ. — М. : БИНОМ, 2014. — 208 с.
12. Мухин, Н.А. Пропедевтика внутренних болезней [Текст] / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 840 с.
13. Пономарева, Е.Н. Идиопатическая эпиретинальная мембрана: нарушение зрительных функций, морфофункциональная характеристика изменений сетчатки [Текст] / Е.Н. Пономарева, А.А. Казарян // Вестн. офтальмол. — 2016. — Т. 132, № 3. — С. 90–95.
14. Торопыгин, С.Г. Хирургия внутренней пограничной мембраны сетчатки (сообщение 1) [Текст] / С.Г. Торопыгин, Л.К. Мошетьова // Вест. офтальмол. — 2009. — № 6. — С. 46–51.
15. Торопыгин, С.Г. Хирургия внутренней пограничной мембраны сетчатки (сообщение 2) [Текст] / С.Г. Торопыгин, Л.К. Мошетьова // Вест. офтальмол. — 2009. — № 6. — С. 51–55.
16. Торопыгин, С.Г. Хирургия тонких интраокулярных структур [Текст] / С.Г. Торопыгин. — Тверь : ИП Орлова З.П., 2014. — 158 с.
17. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты [Текст] / ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». — М. : Офтальмология, 2015. — 32 с.
18. Эпиретинальный фиброз: патогенез, исходы, способы лечения [Текст] / Г.Ф. Качалина [и др.] // Офтальмохирургия. — 2013. — № 4. — С. 108–110.
19. A prospective study of binocular visual function before and after successful surgery to remove a unilateral epiretinal membrane [Text] / R. Asaria [et al.] // Ophthalmology. — 2008. — Vol. 115. — P. 1930–1937.
20. Ability of new vital dyes to stain intraocular membranes and tissues in ocular surgery [Text] / E.B. Rodrigues [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 149, № 2. — P. 265–277.
21. Agarwal, A. Gass' atlas of macular diseases, fifth edition [Text] / A. Agarwal. — Elsevier, 2012. — P. 1–16.

22. Analysis of the ganglion cell layer and photoreceptor layer using optical coherence tomography after idiopathic epiretinal membrane surgery [Text] / S.W. Park [et al.] // *Graefes Arch. ClinExp. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 253 (10). — 1829–1830.
23. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion [Text] / M. Ota [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 91. — P. 1644–1649.
24. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal [Text] / M.H. Suh [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 147. — P. 473–480.
25. Bowling, B. *Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach* [Text] / B. Bowling. — 8<sup>th</sup> ed. — Sydney, Australia: Elsevier, 2016. — P. 618.
26. Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography [Text] / J.R. Wilkins [et al.] // *Ophthalmology.* — 1996. — Vol. 103. — P. 2142–2151.
27. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography [Text] / V.J. Srinivasan [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2008. — Vol. 49. — P. 1571–1579.
28. Charles, S. *Vitreous microsurgery* [Text] / S. Charles, J. Calzada, B. Wood. — Lippincott Williams and Wilkins, 2007. — 231 p.
29. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness [Text] / A.C. Sull [et al.] // *Retina.* — 2010. — Vol. 30. — P. 235–245.
30. Comparison of ultrahigh- and standard resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair [Text] / T.H. Ko [et al.] // *Ophthalmology.* — 2004. — Vol. 111. — P. 2033–2043.
31. Comparison of visual function after epiretinal membrane removal by 20-gauge and 25-gauge vitrectomy [Text] / K. Kadonosono [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 142. — P. 513–515.
32. Cone photoreceptor recovery after experimental detachment and reattachment: An immunocytochemical, morphological, and electrophysiological study



- [Text] / T. Sakai [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2003. — Vol. 44 (1). — P. 416–425.
33. Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery [Text] / Y. Itoh [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2013. — Vol. 54 (12). — P. 7302–7308.
  34. Correlation between inner-retinal changes and outer-retinal damage in patients with idiopathic epiretinal membrane [Text] / K.H. Cho [et al.] // *Retina.* — 2017. — Vol. 38 (12). — P. 2327–2335.
  35. Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair [Text] / S. Yamamoto [et al.] // *Retina.* — 2008. — Vol. 28. — P. 453–458.
  36. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery [Text] / Y. Mitamura [et al.] // *Br.J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 93. — P. 171–175.
  37. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane [Text] / R. Frisina [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 253 (1). — P. 47–56.
  38. Deep and superficial OCT angiography changes after macular pelling: idiopathic vs diabetic epiretinal membranes [Text] / M.R. Romano [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 255 (4). — 681–689.
  39. Ducournau, D. Surgery for idiopathic epiretinal membrane and macular edema. A new concept based on a personal experience of over 16000 cases [Text] / D. Ducournau, Y. Ducournau, F. Kuhn // *Multimedia interactive book.* — 2011.
  40. Dupas, B. Epiretinal membranes [Text] / B. Dupas, R. Tayayoni, A. Gaudric // *J. Fr. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 38. — P. 861–875.
  41. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report number 7: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics [Text] // *Ophthalmology.* — 1991. — Vol. 98. — P. 741–756.

42. Effect of intravitreal triamcinolone injection during vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane [Text] / J.H. Ahn [et al.] // *Retina*. — 2012. — Vol. 32. — P. 892–896.
43. Effect of myopia on different areas and layers of the macula: a Fourier-domain optical coherence tomography study of a Chinese cohort [Text] / Z. Zhao [et al.] // *BMC Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 15. — P. 90.
44. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures [Text] / S. Ooto [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52 (87). — P. 8769–8779.
45. Endoilluminator phototoxic maculopathy associated with combined ICG-assisted epiretinal membrane and internal limiting membrane peeling [Text] / Y. Yonekawa [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. — 2014. — Vol. 8. — P. 2501–2506.
46. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahighresolution optical coherence tomography [Text] / W. Drexler [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 121. — P. 695–706.
47. Fiho, C.A. Optical coherence tomography [Text] / C.A. Fiho, Z. Yehoshua, G. Gregori // *Retina* ; edit. S.J. Ryan. — USA : Los Angeles, 2013. — P. 82–110.
48. Five-year follow-up after epiretinal membrane surgery. A single-center experience [Text] / E. Flessig [et al.] // *Retina*. — 2018. — Vol. 38 (7). — P. 1415–1419.
49. Foos, R.Y. Vitreoretinal juncture over retinal vessels [Text] / R.Y. Foos // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 204. — P. 223–234.
50. Foveal avascular zone area after internal limiting membrane peeling for epiratal membrane and macular hole compared with that of fellow eyes and healthy controls [Text] / K. Kunagai [et al.] // *Retina*. — 2018. — Vol. 38 (9). — P. 1786–1794.
51. Foveal cone outer segment tips line and disruption artifacts in spectral-domain optical coherence tomographic images of normal eyes [Text] / T. Rii [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 153. — P. 524–529.

52. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis [Text] / T. Wakabayashi [et al.] // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117. — P. 1815–1824.
53. Foveal microstructure on spectral-domain optical coherence tomographic images and visual function after macular hole surgery [Text] / E. Ooka [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 152 (2). — P. 283–290 e1.
54. Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane [Text] / T. Niwa [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1652–1656.
55. Functional and anatomical significance of the ectopic inner foveal layers in eyes with idiopathic epiretinal membranes. Surgical results at 12 months [Text] / A. Govetto [et al.] // *Retina*. — 2017. — Vol. 39 (2). — P. 347–357.
56. Gass, J.D.M. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment* [Text] / J.D.M. Gass. — 3th ed. — St. Louis, C.V. Mosby, 1987. — 802 p.
57. Gaudric, A. Chirurgie des membranes epimaculaires idiopathiques. Facteurs pronostiques [Text] / A. Gaudric, D. Cohen // *J. Fr. Ophtalmol.* — 1992. — Vol. 15. — P. 657–668.
58. Gaudric, A. Macular hole [Text] / A. Gaudric, R. Tadayoni // *Retina* ; edit. S.J. Ryan. — USA : Los Angeles, 2013. — P. 1962–1977.
59. Ghazi-Nouri, S.M.S. Visual function and quality of life following vitrectomy and epiretinal membrane peel surgery [Text] / S.M.S. Ghazi-Nouri, P.G. Tranos, G.S. Rubin // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 90. — P. 559–562.
60. Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane [Text] / K. Tsunoda [et al.] // *Ophthalmology*. — 2012. — Vol. 119 (3). — P. 581–587.
61. Hirasawa, K. Assosiation between ganglion cell complex and axial length [Text] / K. Hirasawa, N. Shoji // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2013. — Vol. 57. — P. 429–434.
62. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography [Text] / M. Gloesmann [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1696–1703.

63. Improved visualization of foveal pathologies using fourier-domain optical coherence tomography [Text] / M. Hangai [et al.] // *Nippon. Ganka. Gakkai. Zasshi.* — 2007. — Vol. 111. — P. 509–517.
64. Influence of clinical factors and magnification correction on normal thickness profiles of macular retinal layers using optical coherence tomography [Text] / T. Higashide [et al.] // *PLoS ONE.* — 2016. — Vol. 11 (1). — e0147782.
65. Inner retinal layer thickness is the major determinant of visual acuity in patients with idiopathic epiretinal membrane [Text] / S.G. Joe [et al.] // *Acta. Ophthalmol.* — 2013. — Vol. 91 (3). — P. 242–243.
66. Inner segment/outer segment junction assessed by spectral-domain optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane [Text] / M. Inoue [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 150. — P. 834–839.
67. Inner-retinal irregularity index predicts postoperative visual prognosis in idiopathic epiretinal membrane [Text] / K.H. Cho [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 168. — P. 139–149.
68. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme [Text] / A. Govetto [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 175. — P. 99–113.
69. Intraoperative microscope-mounted spectral domain optical coherence tomography for evaluation of retinal anatomy during macular surgery [Text] / R. Ray [et al.] // *Ophthalmology.* — 2011. — Vol. 118, № 11. — P. 2212–2217.
70. Irregularity of photoreceptor layer after successful macular hole surgery prevents visual acuity improvement [Text] / N. Kitaya [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 138. — P. 308–310.
71. Iwanoff, A. Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges [Text] / A. Iwanoff // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1865. — Vol. 11. — P. 135–170.
72. Kauffmann, Y. Preoperative prognostic factors and predictive score in patients operated on for combined cataract and idiopathic epiretinal membrane [Text] / Y.

- Kauffmann, J.C. Ramel, A. Lefebvre // *Am. J. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 160. — P. 185–192.
73. Khokhar, A.R. Management of macular pucker [Text] / A.R. Khokhar, K.F. Rab, H.U. Akhtar // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2003. — Vol. 13. — P. 701–703.
74. Koo, H.C. Morphologic and functional association of retinal layers beneath the epiretinal membrane with spectral-domain optical coherence tomography in eyes without photoreceptor abnormality [Text] / H.C. Koo, W.I. Rhim, E.K. Lee // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 250. — P. 491–498.
75. Lee, E.K. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness after epiretinal membrane surgery: a spectral-domain optical coherence tomography study [Text] / E.K. Lee, H.G. Yu // *Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 121 (8). — P. 1579–1587.
76. Lee, P.Y. Anatomic and functional outcome after surgical removal of idiopathic macular epiretinal membrane [Text] / P.Y. Lee, K.C. Chen, W.C. Wu // *Kaohsiung J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 27. — P. 268–275.
77. Long-term anatomical and functional results in patients undergoing observation for idiopathic nontractional epiretinal membrane [Text] / A. Rouvas [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 26 (3). — 273–278.
78. Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane [Text] / J. Kim [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 150. — P. 701–709.
79. Machemer, R. [The surgical removal of epiretinal macular membranes (macular puckers) (author's transl.)] [Text] / R. Machemer // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 1978. — Vol. 173. — P. 36–42.
80. Macular capillary plexuses after epiretinal membrane surgery: an optical coherence tomography angiography study [Text] / Y.J. Kim [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 102 (8). — P. 1086–1091.
81. Macular phototoxicity caused by fiberoptic endoillumination during pars plana vitrectomy [Text] / M. Michels [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 114. — P. 287–296.

82. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study [Text] / D.W. Park [et al.] // *Ophthalmology*. — 2003. — Vol. 110. — P. 62–64.
83. Maguire, A.M. Preoperative fluorescein angiographic features of surgically removed idiopathic epiretinal membrane [Text] / A.M. Maguire, R.P. Margherio, C. Dmuchowski // *Retina*. — 1994. — Vol. 14 (5). — P. 411–416.
84. McDonald, H.R. Surgical management of idiopathic epiretinal membranes [Text] / H.R. McDonald, W.P. Verre, T.M. Aaberg // *Ophthalmology*. — 1986. — Vol. 93. — P. 978–983.
85. Membrane peeling combined with intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular epiretinal membrane: analysis of 33 cases [Text] / Z. Li [et al.] // *Nan. Fang*. — 2014. — Vol. 34. — P. 1207–1209.
86. Michels, R.G. Vitreous surgery for macular pucker [Text] / R.G. Michels // *Am. J. Ophthalmol.* — 1981. — Vol. 92. — P. 628–639.
87. Microperimetry, fundus autofluorescence, and retinal layer changes in progressing geographic atrophy [Text] / E. Pilotto [et al.] // *Can. J. Ophthalmol.* — 2013. — Vol. 48 (5). — P. 386–393.
88. Morphologically functional correlations of macular pathology connected with epiretinal membrane formation in spectral optical coherence tomography (SOCT) [Text] / J. Michalewski [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 245. — P. 1623–1631.
89. Neural retinal disorganization as a robust maker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema [Text] / J.K. Sun [et al.] // *Diabetes*. — 2015. — Vol. 64. — P. 2560–2570.
90. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography [Text] / A. Chan [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 124. — P. 193–198.
91. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons [Text] / L.A. Kerrigah-Baumrind [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2000. — Vol. 41. — P. 741–748.

92. Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery [Text] / P. Massin [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 130. — P. 732–739.
93. Optical coherence tomography 3: automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements [Text] / R.A. Costa [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2004. — Vol. 45. — P. 2399–2406.
94. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work [Text] / M.L. Gabriele [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52. — P. 2425–2436.
95. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula [Text] / W.J. Mayer [et al.] // *Ophthalmologica.* — 2013. — Vol. 230. — P. 9–17.
96. Peeling of internal limiting membrane during vitrectomy for complicated retinal detachment prevents epimacular membrane formation [Text] / C. Aras [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 247, № 5. — P. 619–623.
97. Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling [Text] / S.J. Ahn [et al.] // *Retina.* — 2014. — Vol. 34. — P. 172–181.
98. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic images [Text] / Y. Mitamura [et al.] // *J. Ophthalmol.* — 2013.
99. Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes [Text] / N. Villate [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 139. — P. 280–289.
100. Possible role for fundus autofluorescence as a predictive factor for visual acuity recovery after epiretinal membrane surgery [Text] / P.N. Brito [et al.] // *Retina.* — 2014. — Vol. 34 (2). — P. 273–280.
101. Prevalance and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia [Text] / P. Mitchell [et al.] // *Ophthalmology.* — 1997. — Vol. 104. — P. 1033–1040.

102. Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore epidemiology of eye disease study [Text] / N. Cheung [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 101 (3). — P. 371–376.
103. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population [Text] / C.H. Ng [et al.] // *Ophthalmology.* — 2011. — Vol. 118 (4). — P. 694–699.
104. Prognostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula [Text] / T.A. Rice [et al.] // *Ophthalmology.* — 1986. — Vol. 93. — P. 602–610.
105. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN\*OCT consensus [Text] / G. Staurenghi [et al.] // *Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 121. — P. 1572–1578.
106. Removal of epimacular membranes [Text] / R.R. Margherio [et al.] // *Ophthalmology.* — 1985. — Vol. 92. — P. 1075–1083.
107. Restoration of retinal layers after epiretinal membrane surgery [Text] / K.I. Hartmann [et al.] // *Retina.* — 2014. — Vol. 34 (4). — P. 647–654.
108. Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis [Text] / M. Shimozono [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 249. — P. 1469–1476.
109. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema [Text] / M. Shahidi [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 109. — P. 1115–1119.
110. Retrograde transneuronal degeneration in the retina and lateral geniculate nucleus of the V1-lesioned marmoset monkey [Text] / A. Hendrickson [et al.] // *Brain Struct. Funct.* — 2015. — Vol. 220. — P. 351–360.
111. Rodrigues, E.B. Chromovitrectomy: a new field in vitreoretinal surgery [Text] / E.B. Rodrigues, C.H. Meyer, P. Kroll // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 243. — P. 291–293.



112. Schadlu, R. Spontaneous resolution of an inflammation-associated epiretinal membrane with previously documented posterior vitreous detachment [Text] / R. Schadlu, R.S. Apte // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 91. — P. 1252–1253.
113. Schuman, J.S. Optical coherence tomography of ocular diseases [Text] / J.S. Schuman, C.A. Pulliafito. Thorofare, NJ.: Slack. — 2004.
114. Spaide, R.F. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model [Text] / R.F. Spaide, C.A. Curcio // *Retina.* — 2011. — Vol. 31. — P. 1609–1619.
115. Spontaneous separation of idiopathic epiretinal membrane in a young patient [Text] / N. Sachdev [et al.] // *Int. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 28. — P. 301–302.
116. Spontaneous separation of thick epiretinal membrane after photocoagulation for Leber's multiple military aneurysms [Text] / T. Murata [et al.] // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 51. — P. 68–81.
117. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after surgical repair: A spectral-domain optical coherence tomography study [Text] / F. Bottoni [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52 (7). — P. 4439–4446.
118. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve [Text] / A.G. Balazsi [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 97. — P. 760–766.
119. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the Beaver Dam Eye Study [Text] / S.M. Meuer [et al.] // *Ophthalmology.* — 2015. — Vol. 122. — P. 787–795.
120. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications [Text] / S. Omri [et al.] // *Clinical Ophthalmology.* — 2010. — Vol. 4. — P. 183–195.
121. The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery [Text] / M. Shimozone [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 153. — P. 698–704.
122. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration [Text] / A. Oishi [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 150. — P. 27–32.

123. Thompson, J.T. Epiretinal membrane removal in eyes with good visual acuities [Text] / J.T. Thompson // *Retina*. — 2005. — Vol. 25. — P. 875–882.
124. Thompson, J.T. Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual acuity [Text] / J.T. Thompson // *Trans. Am. Ophthal. Soc.* — 2004. — Vol. 102. — P. 97–105.
125. Ugarte, M. Aniseikonia associated with epiretinal membranes [Text] / M. Ugarte, T.H. Williamson // *Br. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 89. — P. 1576–1580.
126. Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane [Text] / J.G. Wong [et al.] // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 33. — P. 373–378.
127. Visual recovery after macular hole surgery and related prognostic factors [Text] / S.H. Kim [et al.] // *Korean J. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 32 (2). — P. 140–146.
128. Vitrectomy for epiretinal membranes: visual outcome and prognostic criteria [Text] / L. Geerts [et al.] // *Bull. Soc. Belge. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 293. — P. 7–15.
129. Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement [Text] / S.R. Pesin [et al.] // *Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 98. — P. 1109–1114.
130. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy [Text] / S.S. Lee [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2010. — Vol. 51. — P. 2135–2138.
131. Wells, J.A. The paradigm shifts in the management of retinal vein occlusion [Text] / J.A. Wells // *Retinal Physician*. — 2011. — Nov. — P. 36–40.
132. Wickham, L. Epiretinal membranes [Text] / L. Wickham, Z. Gregor // *Retina* ; edit. S.J. Ryan. — USA : Los Angeles, 2013. — P. 1954–1961.
133. Wise, G.N. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis [Text] / G.N. Wise // *Am. J. Ophthalmol.* — 1975. — Vol. 79. — P. 349–357.
134. You, Q. Prevalence and associations of epiretinal membranes in adult Chinese: the Beijing eye study [Text] / Q. You, L. Xu, J.B. Jonas // *Eye*. — 2008. — Vol. 22. — P. 874–879.

135. Zonulae adherentes pore size in the external limiting membrane of the rabbit retina  
[Text] / A.H. Bunt-Milam [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1985. — Vol.  
26. — P. 1377–1380.