

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНЕСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МИНЗДРАВА РОССИИ)**

На правах рукописи

Тебина Екатерина Павловна

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ
ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ**

14.01.07. – глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН
Тахчиди Христо Периклович

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Общие представления о фиброзном процессе.....	13
1.2 Эпидемиология идиопатической эпилетинальной мембраны.....	14
1.3 Современные этиопатогенетические аспекты развития идиопатической эпилетинальной мембраны.....	14
1.3.1 Теории патогенеза идиопатической эпилетинальной мембраны	15
1.3.1.1 Роль задней отслойки стекловидного тела в развитии идиопатической эпилетинальной мембраны	16
1.3.1.2 Роль внутренней пограничной мембраны в развитии идиопатической эпилетинальной мембраны	19
1.3.1.3 Роль нарушения микроциркуляции в развитии идиопатической эпилетинальной мембраны	20
1.3.2 Клеточные компоненты в формировании идиопатической эпилетинальной мембраны	22
1.3.2.1 Эпилетинальные клетки глиального происхождения	22
1.3.2.2 Гиалоциты	24
1.3.2.3 Макрофаги	25
1.3.2.4 Фибробласты.....	25
1.3.2.5 Миофибробласты.....	26
1.3.2.6 Клетки ретинального пигментного эпителия.....	28
1.3.2.7 Компоненты внеклеточного матрикса в формировании идиопатической эпилетинальной мембраны	28
1.3.2.7.1 Фиброзный коллаген: коллаген I и III типов.....	29
1.3.2.7.2 Коллагены стекловидного тела - II, V, XI типов.....	30
1.3.2.7.3 Нефиброзный коллаген- IV и VI типов	31
1.3.3 Роль молекулярных механизмов в возникновении идиопатической эпилетинальной мембраны	32

1.4 Клинические проявления идиопатической эпиретинальной мембраны	34
1.5 Современные методы диагностики эпиретинального фиброза	36
1.6 Основные методы лечения эпиретинального фиброза	40
1.7 Влияние лазерного излучения на клетки витреоретинального интерфейса ...	42

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ

ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Характеристика групп обследованных пациентов	46
2.2 Клинико-функциональные методы исследования.....	47
2.3 Методы статистической обработки полученных результатов.....	51

ГЛАВА 3. ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

3.1 Физическая модель взаимодействия потоков лазерного излучения с тканями хориоретинального комплекса	54
3.2 Требования к энергетическим параметрам лазерной коагуляции по технологии «решетки» для работы в макулярной зоне.....	55
3.2.1 Анализ биофизического отклика структурных элементов сетчатки при воздействии непрерывного лазерного излучения	57
3.2.2 Динамика формирования и дальнейшая эволюция температурного поля при облучении сетчатки лазерным импульсом	58
3.3 Требования к энергетическим параметрам субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия	63
3.2.1 Анализ термомеханического действия микроимпульсного лазерного излучения на структуры сетчатки	64

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП.....

4.1 Характеристика пациентов группы контроля.....	69
4.1.1 Клинико-функциональные результаты динамического наблюдения пациентов с иЭРМ в группе контроля	69

4.2 Характеристика пациентов группы сравнения	82
4.2.1 Методика проведения лазерной коагуляции по типу «решетки» в группе сравнения	82
4.2.2 Клинико-функциональные результаты лечения пациентов с иЭРМ в группе сравнения.....	83
4.3 Результаты первичного осмотра пациентов основной группы.....	99
4.3.1 Методика проведения технологии комбинированного лазерного лечения в основной группе	99
4.3.2 Клинико-функциональные результаты лечения пациентов с иЭРМ в основной группе	101
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП	116
5.1 Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов технологии комбинированного лазерного лечения и наблюдения за естественным течением пролиферативного процесса.....	116
5.2 Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения лазерной коагуляции по типу «решетки» и наблюдения за естественным течением пролиферативного процесса.....	122
5.3 Сравнительный анализ клинико - функциональных результатов лечения лазерной коагуляции по типу «решетки» и комбинированной лазерной технологии.....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Идиопатическая эпиретинальная мембрана (иЭРМ) является наиболее распространенным типом фиброклеточной пролиферации витреоретинального интерфейса. Данное состояние, характеризующееся патологическим разрастанием соединительной ткани на ретинальной поверхности макулярной зоны, приводит к постепенному снижению зрительных функций.

По данным различных авторов, частота распространения иЭРМ наиболее часто отмечается у людей старше 60 лет, а пиковые показатели наблюдаются у лиц в возрасте от 70-79 лет (11,6-35,7%) [63,68].

На протяжении последних десятилетий достигнут значительный прогресс в изучении этиопатогенетических механизмов формирования эпиретинального фиброза (ЭРФ). Однако, некоторые фундаментальные вопросы развития иЭРМ до сих пор остаются неизвестными [140]. К основным факторам развития данной патологии относят: нарушение биомеханических процессов на границе витреоретинального интерфейса - задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ), наличие «микропор» во внутренней пограничной мембране (ВПМ), патологические изменения в микроциркуляторном русле макулярной зоны [20,21,141]. Вне зависимости от патогенетического механизма возникновения иЭРМ ключевую роль в ее формировании и прогрессировании фиброзного процесса отводят миграции и пролиферации различных типов клеток на ретинальной поверхности: глиальные клетки (ретинальные клетки Мюллера, астроциты и микроглия), гиалоциты, макрофаги, клетки ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и фибробласты [67, 93]. Под воздействием цитокинов и факторов роста представленный ряд клеточных элементов подвергается трансдифференцировке в фенотип, похожий на миофибробласты. При асептическом воспалении миофибробласты подвергаются апоптозу [118,120]. В

случае фиброзных заболеваний миофибробласты активизируются и при длительной персистенции приводят к чрезмерному отложению коллагена с последующим его ремоделированием [78].

На сегодняшний день не существует безопасных и эффективных методов, способных «затормозить» клеточную пролиферацию и «замедлить» прогрессирование фиброзного процесса на его ранних стадиях.

В мировой науке и клинической практике накоплен большой опыт успешного лечения ЭРФ при помощи витреоретинальной хирургии. Но, несмотря на высокие послеоперационные результаты, в ходе многочисленных гистологических исследований было установлено, что в процессе пиллинга ВПМ происходит повреждение клеток Мюллера с нарушением архитектоники и биомеханической прочности сетчатки. В результате нарушения биомеханических свойств сетчатки восстановление зрительных функций в послеоперационном периоде происходит не полностью, а лишь в 5-25% случаев [4,36,119]. Кроме того, по наблюдениям различных авторов, в отдаленном послеоперационном периоде в 16,5% случаев присутствует риск повторного развития ЭРФ [161]. Данный вид лечения применяется при наличии выраженных клинических симптомов со снижением зрительных функций. До этого момента, основной тактикой ведения пациентов с ЭРФ является динамическое наблюдение [169].

Офтальмология - одна из первых областей клинической медицины, в которой лазерное излучение нашло широкое практическое применение [38]. Благодаря большому количеству экспериментальных исследований, лазерная коагуляция тканей хориоретинального комплекса (ХРК) уже более 55 лет активно применяется в лечении различных заболеваний заднего отдела глаза [25,69]. Особый интерес в лечении патологии витреоретинального интерфейса представляет применение лазерного излучения в макулярной зоне, в связи с ее функциональной значимостью.

На данный момент в научной литературе встречается опыт применения «жесткой» лазерной коагуляции при различных макулопатиях, сопровождающихся ЭРФ [15]. Основной задачей пороговой лазерной коагуляции является «усиление»

опорной функции клеток Мюллера и активизация насосной функции РПЭ за счет формирования хориоретинальной спайки. Однако, представленные автором энергетические параметры (200 мкм, 0,2-0,5 сек, 300-800 мВт) [15] могут приводить к появлению нежелательных побочных явлений, снижающих зрительные функции - прогрессирующей атрофии РПЭ, возникновению абсолютных/относительных центральных скотом.

Появление в клинической практике офтальмологов технологии субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (СМЛВ) открыло новое направление в лечении макулярной патологии. В отличие от пороговой лазерной коагуляции, СМЛВ обладает более селективным действием к клеткам РПЭ. Основным терапевтическим эффектом СМЛВ является стимуляция клеток РПЭ, которая приводит к выработке противовоспалительных и ангиогенных факторов [6].

Учитывая вышеизложенное, становится ясно, что на сегодняшний день не существует единого безопасного и эффективного метода лечения ЭРФ. Опираясь на многолетний опыт изучения биофизических свойств лазерного излучения, на большой клинический опыт применения лазерных технологий в лечении ретинальной патологии, а также особенностей патоморфологических изменений при фиброзном процессе, актуальным вопросом является поиск нового способа воздействия на пролиферативный процесс на ранних стадиях его развития.

Необходимость дальнейшего развития и совершенствования лазерных технологий, направленных на «торможение» пролиферативного процесса на ранних стадиях у пациентов с иЭРМ, определило цель настоящего исследования.

Целью настоящего исследования является разработка эффективной и безопасной технологии комбинированного лазерного лечения фиброзного процесса при начальных стадиях развития иЭРМ.

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

1. Разработать алгоритм использования мультимодального подхода в изучении динамики фиброзного процесса с выявлением основных клинико-морфологических и морфофункциональных изменений сетчатки у пациентов с начальными стадиями иЭРМ.
2. На основании физико-математического моделирования оптимизировать энергетические параметры и разработать протокол технологии комбинированного лазерного лечения начальных стадий иЭРМ.
3. Провести анализ динамики изменений клинико-морфологических и морфофункциональных показателей у пациентов с начальными стадиями иЭРМ при естественном течении фиброзного процесса.
4. Провести анализ клинико-морфологических и морфофункциональных результатов лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ до и после проведения лазерной коагуляции по типу «решетки».
5. Провести анализ клинико-морфологических и морфофункциональных результатов лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ до и после проведения комбинированной лазерной технологии.
6. Провести сравнительный анализ клинико-морфологических и морфофункциональных результатов лазерного лечения и естественного течения фиброзного процесса в различных клинических группах.

Научная новизна

1. Впервые на основании данных использования разработанного мультимодального алгоритма диагностики проведена оценка клинико-морфофункционального состояния витреоретинального интерфейса у пациентов с начальными стадиями иЭРМ.

2. Впервые разработана и применена в клинической практике технология комбинированного лазерного воздействия в лечении начальных стадий иЭРМ.

3. Впервые доказана эффективность и безопасность технологии комбинированного лазерного воздействия, включающей в себя: лазерную коагуляцию по типу «решетки» и субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие, с длиной волны 577 нм в лечении начальных стадий иЭРМ.

Практическая значимость результатов исследования

1. Разработан комплекс диагностических исследований на основе современных методов диагностики, который позволяет выявить основные клиничко-морфофункциональные изменения течения фиброзного процесса у пациентов с начальными стадиями иЭРМ.

2. Предложен протокол проведения лазерного комбинированного лечения начальных стадий иЭРМ.

3. Разработанная комбинированная лазерная технология лечения начальных стадий иЭРМ позволила получить максимально положительные и долговременные клинические результаты.

4. Доказано, что применение лазерной коагуляции по типу «решетки» в качестве монотерапии начальных стадий иЭРМ позволяет получить кратковременные положительные клиничко-функциональные результаты.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала в себя оценку эффективности и безопасности разработанной комбинированной лазерной технологии в лечении пациентов с начальными стадиями иЭРМ. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациентов и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне контролируемого одноцентрового проспективного рандомизированного

исследования, с использованием клинических, инструментальных и статистических методов исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Разработанный алгоритм мультимодальной диагностики позволяет выявить основные количественные (некорригированная острота зрения, максимально корригированная острота зрения, центральная светочувствительность сетчатки и центральная толщина сетчатки) и качественные клинико-морфофункциональные показатели в оценке течения фиброзного процесса у пациентов с начальными стадиями иЭРМ.

2. Разработана технология комбинированного лазерного воздействия на ткани хориоретинального комплекса при ЭРФ, включающая в себя лазерную коагуляцию по типу «решетки» с длиной волны 577 нм, мощностью 50 мВт, длительностью импульса 0,05 сек, диаметром пятна 100 мкм, расстоянием между лазеркоагулятами 150 мкм и субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие с длиной волны 577 нм, длительностью пакета 30 мс, длительностью микроимпульса 50 мкс, скважностью 4,7%, диаметром пятна 100 мкм, мощность 50 мВт, обоснованная на основе проведенного физико-математического моделирования.

3. Разработанная технология комбинированного лазерного лечения эффективна и безопасна в лечении начальных стадий иЭРМ.

Внедрение результатов в клиническую практику

Разработанная технология комбинированного лазерного лечения внедрена и активно применяется в клинической практике отделений: лазерной хирургии Научно-исследовательского центра офтальмологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова и

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургии глаза» при лечении пациентов с начальными стадиями иЭРМ.

Апробация работы

Основные материалы работы доложены и обсуждены на заседаниях научных обществ, а также всероссийских и международных конференциях и конгрессах: VIII Евро-азиатская конференция по офтальмохирургии (Екатеринбург, 2018), Юбилейная научно-практическая конференция «Общая и военная офтальмология», посвященная 200-летию основания первой в России кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2018), ежегодный конгресс Европейского общества офтальмологов (Nice, France, 2019).

На использование предложенной методики в рамках диссертационной работы было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (выписка из протокола заседания ЛЭК № 160 от 19 декабря 2016 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании сотрудников кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 10.06.2019 г, протокол № 16 от 10.06.2019 г.

Личный вклад автора

Автором исследования самостоятельно выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме, осуществлен набор клинического материала, создана база данных исследования. Диссертант лично выполнил диагностику у всех исследуемых, обосновал и применил на практике разработанную технологию комбинированного лазерного лечения пациентов с начальными стадиями идиопатической эпилетинальной мембраны. Исследователь самостоятельно интерпретировал и анализировал полученные результаты, проводил

статистические расчеты, оформлял рукописи научных публикаций и диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения и результаты диссертации соответствуют формуле и области исследований специальности 14.01.07. – «глазные болезни».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 - в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ, 1 - зарубежная статья. Выдан патент на изобретение № 2634684, «Способ комбинированного лазерного лечения начальной стадии эпиретинального фиброза» от 2 ноября 2017 года.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 169-ти страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 184 источника, из них: 40 отечественных и 144 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 18-ю таблицами и 35-ю рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие представления о фиброзном процессе

Ежегодно среди глазной патологии фиброзные заболевания сетчатки приводят миллионы людей во всем мире к слабовидению и слепоте [157].

Фиброз – это естественный патологический процесс заживления ран, характеризующийся заменой нормальных структурных тканевых элементов на искаженную, нефункциональную фиброзную ткань. Главным образом, он является ответом на различные повреждения ткани - хронические инфекции, токсические и метаболические травмы, а также на идиопатические воспалительные заболевания [69, 155]. Локальный ответ на данные повреждения может проявляться инфильтрацией воспалительных клеток, неоваскуляризацией, изменением сосудистой проницаемости, пролиферацией фибробластов и фибробластоподобных клеток, а также изменением внеклеточного матрикса (ВКМ). Длительность фиброзного процесса, как правило, занимает от нескольких месяцев до нескольких лет, а его результатом может стать полная дисфункция органа.

За последние годы изучения фиброзного процесса проведено не мало научных исследований, посвященных проблеме формирования пролиферативной ткани в полости глазного яблока [3, 20, 58, 140]. Однако, особое место среди витреоретинальных заболеваний занимает фиброзное поражение макулярной зоны, приводящее к значительному снижению, а зачастую и к необратимой потере, зрительных функций у людей трудоспособного возраста.

ЭРФ является результатом пролиферативно-дистрофического процесса во внутренних слоях сетчатки и витреомакулярном интерфейсе [21]. Он проявляется путём формирования на поверхности сетчатки соединительнотканной структуры, обладающей контрактивными свойствами, которая вызывает складчатость сетчатки с последующим формированием макулярного отверстия [21, 141].

1.2 Эпидемиология идиопатической эпилетинальной мембраны

За последние два десятилетия для оценки распространения и выявления факторов риска иЭРМ было проведено два крупномасштабных эпидемиологических исследования - Beaver Dam Eye Study [106] и Blue Mountains Eye Study [94]. Общая распространенность ЭРМ в исследуемых группах варьировала от 7 до 11,8%. За весь период наблюдения новые иЭРМ были отмечены у 5,3% населения. Среди лиц моложе 60-ти лет этот показатель находился на уровне - 3,7%, в возрастной группе 60-69 лет – на уровне 6,6%, у пациентов 70-79 лет – на уровне 6,1%. Двухсторонние иЭРМ выявлены в 30% случаев, однако они были асимметричными по степени выраженности. За 5-летний период наблюдения появление иЭРМ на парном глазу отмечалось у 13,5% пациентов. Более высокая частота обнаружения иЭРМ была отмечена у женского пола, однако, данный факт может быть связан с более высоким процентом женщин в старших возрастных группах. Прогрессирование иЭРМ было отмечено в 28,6% случаев, регресс - 25,7% и стабилизация пролиферативного процесса - 38,8% [63,68].

1.3 Современные этиопатогенетические аспекты развития идиопатической эпилетинальной мембраны

Впервые описание фиброклочечной мембранной структуры на поверхности ВПМ было опубликовано А.Іwanoff в 1865 г [93]. Однако, подлинный интерес к данной патологии начал проявляться только с 1930 года.

Единой терминологии, отражающей развитие и прогрессирование фиброзного процесса на ретинальной поверхности, в литературе не существует. Изначально, макулярные ЭРМ называли ретинальными складками, бессимптомной обструкцией центральной вены сетчатки, вторичным ретинальным глиозом, поверхностной складчатой ретинопатией, преретинальной тракционной

мембраной, складчатостью ВПМ сетчатки, эпиретинальной астроцитарной мембраной, эпимакулярной пролиферацией и эпимакулярной мембраной [67, 78, 94, 118, 120]. Эти названия соответствовали клинко-анатомическому описанию патологических изменений, вызываемых ЭРМ различной степени выраженности [25].

По результатам многочисленных наблюдений за ходом интраокулярной пролиферации выяснилось, что ЭРМ сопутствуют большому числу глазных заболеваний и состояний. На основании этого был введен термин – «вторичная ЭРМ» – развивающаяся на фоне различных глазных заболеваний [25].

Наиболее частыми причинами развития пролиферативной ткани являются: сосудистые заболевания сетчатки, такие как - диабетическая ретинопатия [33], окклюзии центральной артерии сетчатки, тромбозы центральной вены сетчатки, макулярные телеангиоэктазии, ангиоматозы [35, 44, 125, 178]. Разрастание фиброзной ткани в сетчатке и стекловидном теле характерно также для проникающих ранений глазного яблока [11] и регматогенной отслойки сетчатки [32]. Развитию массивной витреоретинальной пролиферации способствуют чрезмерно травматичные оперативные вмешательства и лазерная коагуляция на большом протяжении сетчатки [4, 42]. С развитием ЭРМ сочетаются некоторые воспалительные заболевания, включающие саркоидоз, воспаление *pars plana*, болезнь Такаясу. Известно, что интравитреальные кровоизлияния способствуют развитию фиброза на поверхности сетчатки и в стекловидном теле [4, 25, 37, 90].

ЭРМ, развивающиеся без сопутствующих глазных заболеваний, принято называть идиопатическими [119].

1.3.1 Теории патогенеза идиопатической эпиретинальной мембраны

До настоящего времени нет единой теории, объясняющей причины и закономерности развития ЭРМ [20].

Долгое время самой распространенной являлась «тракционная» теория,

согласно которой нарушение целостности витреоретинальных структур служит основой для миграции и пролиферации клеток РПЭ, глиальных клеток, моноцитов и макрофагов на поверхность сетчатки [96]. Тем не менее, в настоящее время существует большое количество данных, свидетельствующих о том, что формирование иЭРМ связано не только с биомеханическим воздействием на границе витреоретинального интерфейса и способностью клеток к миграции и пролиферации, но и с процессами, происходящими на макро- и микроуровне, с вовлечением множества молекулярных каскадных реакций и изменением микроциркуляции капиллярного русла макулярой зоны [31].

1.3.1.1 Роль задней отслойки стекловидного тела в развитии идиопатической эпиретинальной мембраны

Впервые один из механизмов образования иЭРМ был предложен Foos в его фундаментальных исследованиях. Он предположил, что ЗОСТ может привести к возникновению незначительных дефектов в ВПМ, тем самым вызвав миграцию глиальных клеток (клеток Мюллера и астроцитов) на поверхность сетчатки [66,67]. Продемонстрировав особенности глиальных клеток и их миграцию на внутреннюю поверхность сетчатки через дефекты ВПМ, Foos отметил, что преобладающим типом клеток в образовании иЭРМ являются клетки Мюллера. При наличии дефекта на поверхности сетчатки, глиальные клетки реагируют посредством расширения и гипертрофии их отростков с целью устранения существующего дефекта. Наряду с этим, через дефекты ВПМ происходит выход других типов клеток, с последующей их пролиферацией и образованием иЭРМ. Также, Foos R. Y., исследовавший образцы ЭРМ при помощи электронного микроскопа, отметил, что разрывы во ВПМ после формирования ЭРМ могут зарастать, что создает трудности при их обнаружении в дальнейшем [96].

В последующем, McLeod с соавторами [121] также сообщили о своих результатах исследований клеточной пролиферации в зоне дефектов ВПМ для

подтверждения этой гипотезы. Однако, последующие иммуногистохимические исследования показали, что дефекты ВПМ встречаются довольно редко и предложенную теорию нельзя принять в качестве общего объяснения образования иЭРМ [72].

В последние годы внимание ученых было уделено попытке понять роль стекловидного тела в формировании ЭРМ. Foos [67] отметил присутствие конденсированных коллагеновых волокон в области ЭРФ, неотличимых от коллагена стекловидного тела. Bellhorn и его коллеги [49] в своих исследованиях также обнаружили небольшое количество коллагеновых волокон стекловидного тела в образцах ЭРМ при электронной микроскопии [96]. В последующем, роль стекловидного тела была объяснена Kishi и Shimizu [105]. Они обнаружили наличие овальных/круглых дефектов в отслоенной задней гиалоидной мембране (ЗГМ) у пациентов с идиопатическим преретинальным фиброзом. В своих работах они установили, что овальные дефекты в отслоенной ЗГМ играют ключевую роль в развитии идиопатического преретинального макулярного фиброза. Предложенная теория состоит в том, что в некоторых случаях задние кортикальные слои стекловидного тела могут оставаться прикрепленными к сетчатке во время развития ЗОСТ, что приводит к появлению дефектов в кортикальных слоях стекловидного тела премакулярной зоны. Но, что более важно, остатки кортикальных слоев стекловидного тела на ВПМ премакулярной зоны могут служить структурным компонентом и обеспечивать среду для пролиферации глиальных клеток и гиалоцитов. Гистологические исследования подтвердили данную теорию, показав, что часть кортикальных слоев стекловидного тела остается прикреплённой к ВПМ после ЗОСТ [104].

Позже Nikiichi с соавторами [86] провели исследование *in vivo* для выяснения взаимосвязи между образовавшимися дефектами кортикальных слоев в премакулярной зоне и развитием ЭРФ. При этом частота возникновения дефектов кортикальных слоев была выше у пациентов с иЭРМ. В дальнейшем, Sebag J. [158] объединил эту концепцию и ввел термин аномальная ЗОСТ. Согласно Sebag J., при

неосложненной ЗОСТ должны происходить одновременно два процесса: ослабление витреоретинальной адгезии и разжижение стекловидного тела. Аномальная ЗОСТ происходит в том случае, если степень разжижения стекловидного тела превышает степень ослабления витреоретинальной адгезии и приводит к заднему витреолизису. При этом возникает расщепление задних корковых слоев стекловидного тела и смещенное вперед стекловидное тело оставляет свои наружные слои (содержащие гиалоциты) прикрепленными к сетчатке, что потенциально может способствовать образованию ЭРМ [96]. Каким образом гиалоциты могут привести к формированию ЭРМ не известно, но по мнению Камрик [101] они стимулируют клетки Мюллера к направлению своих отростков через неповрежденную ВПМ для формирования остова, который позволяет другим клеткам мигрировать для образования преретинальной мембраны. На основании вышеизложенной теории Sebag J. было предложено проведение фармакологического витреолизиса - как одного из способов ослабления витреоретинальной адгезии для безопасного отсоединения ЗГМ и предотвращения аномальной ЗОСТ [158, 159, 160].

Развивая эту теорию, Камрик А. также отмечает важную роль витреолизиса в формировании и ЭРМ. Согласно его данным, существует два типа ЭРМ: Тип I - коллаген стекловидного тела находится между ВПМ и ЭРМ и тип II - клетки пролиферируют непосредственно на поверхности ВПМ при отсутствии или очень малом количестве коллагенового слоя между ВПМ и ЭРМ [101]. С хирургической точки зрения этим можно объяснить, почему некоторые мембраны легче отделить от поверхности сетчатки, чем другие. Кроме того, при ЭРМ I типа необходимо удалить две мембраны для предотвращения рецидива и устранения источника, вызывающего тракцию, в то время как при ЭРМ II типа можно удалить только одну мембрану - ВПМ [25].

В своем исследовании Gandorfer A. с соавторами [71] показали, что при простом удалении ЭРМ 20% клеток остается на поверхности ВПМ и пиллинг только ЭРМ оставляет возможность пролиферации клеток и рецидива мембраны

[25,101]. Kenawy N. с соавторами [102] сообщили, что в некоторых случаях ВПМ довольно крепко спаяна с сетчаткой, что обнаруживается во время ее пиллинга. В этих случаях клетки, находящиеся на ретинальной поверхности ВПМ, имеют более глубокое прорастание в сторону сетчатки, обнаруживаемое во время операции. Это исследование также показывает, что ЭРМ, которая ранее считалась преимущественно эпиретинальной структурой, может иметь существенный интратетинальный компонент [59].

1.3.1.2 Роль внутренней пограничной мембраны в развитии идиопатической эпиретинальной мембраны

ВПМ - тонкая бесклеточная базальная мембрана, сформированная веерообразными окончаниями клеток Мюллера [27]. Толщина ВПМ зависит от ее локализации по отношению к топографическим структурам глазного дна, а именно, наиболее тонкая на крайней периферии - 0,05 мкм с постепенным утолщением по направлению к экватору - до 0,3 мкм, а в перифовеолярной области - до 1,887 мкм [30,79,84]. ВПМ состоит из трех слоев: наружный слой – «the lamina rara» – непосредственно присоединяется к клеткам Мюллера, средний слой – «lamina densa» – самый тонкий слой – локализуется в фовеа и диске зрительного нерва, внутренний слой – «lamina rara externa» – является внутренним слоем ВПМ, который граничит с задними кортикальными слоями стекловидного тела [14, 30].

Прочность витреоретинального соединения определяется несколькими факторами: проникновением коллагеновых волокон стекловидного тела во ВПМ [24, 30, 64] и наличием фибронектина и ламинина - основных адгезивных гликопротеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). По мнению ряда авторов, клинически и патоморфологически, наибольшую прочность витреоретинальное соединение приобретает в зонах истончения ВПМ: в основании стекловидного тела, в области диска зрительного нерва, по ходу ретинальных сосудов, и в макулярной области. В норме, функционируя совместно, задние кортикальные

слои стекловидного тела и ВПМ выполняют несколько функций – транспортную, заключающуюся в переносе продуктов метаболизма от ретины в полость стекловидного тела, и барьерную – заключающуюся в препятствии миграции клеток и молекул размером, по данным разных авторов, более 0,01-0,02 мкм, из сетчатки в стекловидное тело [30].

В подтверждение основной гипотезы возникновения ЭРМ («тракционной») неясным остается происхождение дефектов ВПМ: имеются ли они как структурная особенность ВПМ или возникают в ходе ЗОСТ [153]. Gandorfer A. с соавт. [72] исследовали образцы ВПМ, удаленные в процессе хирургического закрытия идиопатического макулярного отверстия. При использовании иммунологических маркеров к глиальным клеткам, гиалоцитам и клеткам РПЭ авторами обнаружены три поры в ВПМ. Поры представляли собой локальный полный дефект ВПМ с неправильными краями, в проекции которых были обнаружены остатки глиальных клеток. Учитывая тот факт, что в формировании ВПМ непосредственно участвуют глиальные клетки, а в исследовании не приводится факт наличия или отсутствия ЗОСТ как фактора микротравматизации ВПМ, а также не исключается ятрогенное повреждение ВПМ в процессе хирургического удаления, существование естественных пор в ВПМ требует подтверждения. Таким образом, учитывая, что поры в ВПМ крайне редкая [72] и неоднозначная находка, вероятно не их наличие, а другие факторы играют большую роль в развитии эпиретинальной пролиферации [31].

1.3.1.3 Роль нарушения микроциркуляции в развитии идиопатической эпиретинальной мембраны

По данным клинических наблюдений более 50% пациентов с пролиферативными заболеваниями глазного дна имеют сопутствующую соматическую патологию, связанную с эндотелиальной дисфункцией сосудов – гипертоническую болезнь, внутричерепную гипертензию, мигрень,

вегетососудистую дистонию. Известным фактом является то, что основную роль в поражении сосудистого русла играет воспалительная реакция и клеточная пролиферация. На фоне развития эндотелиальной дисфункции происходят дистрофические изменения в группе миоцитов средней оболочки артерий, вплоть до ее гибели. В дальнейшем, эти нарушения приводят к извитости сосудов и изменению их просвета. В результате истончения средней стенки сосуда происходит «пропотевание» плазмы и форменных элементов крови в периваскулярное пространство, а вместе с ними цитокинов и факторов роста [2]. Интересным дополнением к предложенной гипотезе можно отнести данные клинических исследований пациентов с ЭРФ, полученные при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) сетчатки. При визуализации глазного дна наиболее частой локализацией начальных проявлений ЭРФ, а именно, формирование «бляшек» или «звездчатости», является область сосудистых аркад [85, 115]. При прогрессировании фиброзного процесса дальнейшее его распространение продолжается по ходу ретинальных сосудов с последующим захватом аваскулярной зоны.

Как было сказано ранее, развитие иЭРМ не связано с нарушением гемодинамики сосудистого русла сетчатки. Однако, рядом авторов [61] было проведено исследование скорости кровотока капиллярного русла макулярной зоны у пациентов с иЭРМ с использованием флюоресцеиновой ангиографии (ФАГ). На определенном этапе развития пролиферативного процесса были отмечены значительные нарушения скорости кровотока, при этом выявлена достоверно более низкая скорость у пациентов с ЭРМ, в сравнении с пациентами без и после хирургического удаления ЭРМ. Авторы объясняют факт нарушения микроциркуляции наличием тангенциальной тракции сетчатки, имеющейся при иЭРМ, обуславливающей нарушение правильного хода сосудов и их деформацию, а также морфологическими изменениями эндотелия капилляров.

Несмотря на то, что нарушение микроциркуляции возможно и не является первичным звеном в образовании ЭРФ, вызванные ЭРМ нарушения гемодинамики,

вероятно, могут играть роль в прогрессировании заболевания, создавая условия для гипоксии — мощного стимулятора пролиферации глиальных клеток сетчатки [31, 97, 181].

1.3.2 Клеточные компоненты в формировании идиопатической эпиретинальной мембраны

иЭРМ представляет собой слой фиброзной ткани, который изменяется по толщине от одного коллагенового слоя, с вкраплениями клеток, до толстой многослойной фиброклеточной пролиферации, которая часто приводит к образованию грубых складок на поверхности сетчатки. По данным различных авторов [108, 165] иЭРМ содержит несколько основных компонентов: ретинальные клетки, экстраретинальные компоненты и ВКМ. Точная идентификация происхождения клеток иЭРМ при помощи иммуногистохимии и электронной микроскопии затруднена из-за возможности их трансдифференцировки в процессе прогрессирования фиброзного процесса.

Исходя из данных мировых исследований [96, 183], в состав иЭРМ входят разные типы клеток: глиальные клетки (ретинальные клетки Мюллера, астроциты и микроглия), гиалоциты, макрофаги, клетки РПЭ, фибробласты и миофибробласты.

1.3.2.1 Эпиретинальные клетки глиального происхождения

Основной тип клеток данной группы представлен клетками Мюллера и астроцитами [53, 96].

Клетки Мюллера — радиально ориентированные клетки макроглии, тянущиеся от наружной пограничной мембраны (НПМ) до витреальной поверхности сетчатки. Клетки Мюллера выполняют ряд важнейших локальных функций: стабилизируют архитектуру сетчатки, участвуя в формировании НПМ

и ВПМ, обеспечивают метаболизм нейронов сетчатки, предотвращают миграцию фоторецепторов в субретинальном пространстве. *In vivo* и *in vitro* клетки могут продуцировать или экспрессировать различные цитокины, факторы роста и рецепторы, белки цитоскелета клеток — промежуточные филаменты. В условиях *in vitro* клетки Мюллера экспрессируют матричную РНК, кодирующую I—VII, IX и XI типы коллагена [173], среди которых II, V, XI, VI и IX типы—коллаген стекловидного тела, IV и VI типы— коллагены в составе ВПМ, VII тип — коллаген, описанный в ЭРМ [135].

По данным электронной микроскопии в исследованиях М. Patronas и соавт. [141], большая часть идентифицированных клеток в ЭРМ — фиброзные астроциты. По-видимому, частично, это объясняется тем, что в центральной зоне сетчатки (наиболее частой локализации ЭРМ), где толщина сетчатки более 130 мкм в слое нервных волокон, появляются нерадиальные клетки глии, большинство из которых астроциты [149]. Это крупные веретенообразные клетки, имеющие тенденцию к пролиферации в виде монослоя. Фиброзные астроциты могут подвергаться миобластической дифференцировке, что подтверждается наличием по краю цитоплазмы локальных скоплений филаментов (5—7 нм) и веретеновидных уплотнений [31]. Как говорилось ранее, глиальные клетки могут мигрировать через микроскопические дефекты ВПМ в результате аномальной ЗОСТ и, в дальнейшем, пролиферируя на внутренней поверхности сетчатки образовывать ЭРМ.

Одними из главных иммуногистохимических маркеров глиальных клеток сетчатки являются: глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), виментин и клеточный ретин-альдегид связывающий белок. GFAP и виментин представляют собой промежуточные клеточные волокна и образуют белки - основной компонент цитоскелета. Зрелые клетки Мюллера преимущественно экспрессируют виментин, тогда как астроциты сетчатки, главным образом, экспрессируют GFAP [131, 150, 155].

1.3.2.2 Гиалоциты

Гиалоциты человека имеют характеристики, схожие с характеристиками макрофагов, однако, они не экспрессируют маркер макрофагов CD68. Также гиалоциты экспрессируют ассоциированные с лейкоцитами антигены - CD45, CD11a и CD64, при этом они не экспрессируют GFAP, RLBP1 и цитокератин, которые могли бы указывать на происхождение из клеток глиии или клеток РПЭ сетчатки [29].

В исследовании, проведенном Zhao F., преобладающими клетками в образцах ЭРМ являлись клетки Мюллера и гиалоциты. Во всех хирургически удаленных образцах ЭРМ было обнаружено положительное иммуноокрашивание для GFAP, CD45, CD68, CD163 (семейство трансмембранных гликопротеинов), виментина и клеточного ретинальдегид-связывающего белка (CRALBP), что указывает на присутствие глиальных клеток и гиалоцитов [183].

Помимо гиалоцитов, располагающихся около гиалоидных сосудов, существует еще одна популяция гиалоцитов, происходящих из костного мозга. Эти гиалоциты располагаются на расстоянии 20–50 нм от сетчатки в задней части кортекса и основания стекловидного тела, образуя один широкий слой. Наивысшая плотность гиалоцитов обнаруживается у основания стекловидного тела, меньшая – на заднем полюсе, и самая низкая их плотность - на экваторе. Было установлено, что гиалоциты синтезируют гликозаминогликаны, включая гиалуронан и гексозамин [137]. Возможно, что разные популяции гиалоцитов выполняют разные функции, так как помимо синтеза гиалуронана они отвечают за фагоцитоз, поскольку в них обнаруживают многочисленные лизосомные гранулы, фагосомы и поверхностные рецепторы, способные связывать иммуноглобулин G и комплемент. Известно и о способности гиалоцитов синтезировать коллаген [132,137]. Установлено, что *in vivo* гиалоциты вызывают значительное сокращение геля в области премакулярной мембраны, тем самым участвуя в патогенезе образования макулярных складок. Эффект, нейтрализуемый с помощью антител

против TGF- β 2 [107], PDR (pigment disorder reticulate) или PVR (poliovirus receptor) стекловидного тела, способствует экспрессии α -SMA (α -гладкомышечного актина) и фосфорилированию легкой цепи миозина, нижестоящего медиатора Rho-kinase. Оба этих процесса частично подавляются при блокировании TGF- β [29].

Исследования в биологии гиалоцитов показали, что эти клетки обладают способностью размножаться и трансдифференцироваться в фенотип, похожий на миофибробласты, и могут быть ответственны за образование фиброзной ткани и ее сокращение. Поэтому пролиферация и фенотипический переход гиалоцитов на внутреннюю поверхность сетчатки после развития аномальной ЗОСТ и представляет собой наиболее правдоподобную теорию патогенеза иЭРМ [107, 154].

1.3.2.3 Макрофаги

Основная функция макрофагов – заживление ран путем координации миграции клеток и ремоделирования матрикса. Эти функции являются основными в формировании ЭРМ.

Наиболее распространенным маркером для макрофагов является CD68, являющийся также маркером для лизосомальных/эндосомальных мембранных гликопротеинов, которые быстро экспрессируются человеческими моноцитами и тканевыми макрофагами. Однако, поскольку микроглия сетчатки также рассматривается, как и тканевые макрофаги, для специфической их идентификации необходимы маркеры, такие как RCA-1, CD11b и ионизированная связывающая кальций молекула (Iba1) [134].

1.3.2.4 Фибробласты

Фибробласты — это ведущие клетки соединительной ткани, синтезирующие белки ВКМ. По данным литературы на сегодняшний день выделяют три основных механизма образования фибробластов: в результате стимуляции

малодифференцированных фибробластов; посредством эпителиально-мезенхимального перехода (при воспалительном процессе или тканевом повреждении); из прогениторных клеток фибропластического ряда, в ответ на действие некоторых цитокинов и хемокинов, а также при воспалении и развитии фиброза [82, 98, 122, 128, 130, 144, 184]. Прогениторные клетки фибробластического ряда способны дифференцироваться в миофибробласты [40, 41, 50, 146].

Фибробласты в иЭРМ характеризуются веретенообразной формой и отсутствием признаков полярности за счет апикальных микроворсинок или базальной мембраны, тем самым отличаясь от фиброзных астроцитов глиального происхождения. В образцах иЭРМ фибробласты часто располагаются вблизи недавно сформированного коллагена [145].

1.3.2.5 Миофибробласты

Миофибробласты являются решающим типом клеток в ранозаживляющих и фиброзных процессах. Впервые они были обнаружены в грануляционной ткани заживающих ран [70]. В последующем, эти гладкие мышечные клетки обнаруживались не только при фиброзных заболеваниях, но и в развивающихся нормальных сократительных тканях, что привело к выводу - миофибробласты играют определенную роль в продукции сократительной силы.

В ответ на провоспалительные цитокины, секретируемые поврежденными эпителиальными клетками и лейкоцитами, миофибробласты начинают секретировать белки ВКМ и факторы роста [40]. При нормальном заживлении ран миофибробласты обычно подвергаются апоптозу. При фиброзных заболеваниях миофибробласты активизируются и при длительной персистенции приводят к чрезмерному отложению коллагена [166].

Секретируя белки ВКМ, миофибробласты способствуют сокращению грануляционной ткани за счет экспрессии сократительного белка α -SMA, который необходим для репарации раны. Хотя точный механизм еще не выяснен, было

показано, что миофибробласты, экспрессирующие α -SMA, имеют в два раза более сильную сократительную активность, чем α -SMA-негативных фибробластов [87].

Механизм, лежащий в основе генеза миофибробластов, является сложным. Для образования α -SMA-экспрессирующих миофибробластов необходимы по крайней мере три основных элемента: накопление биологически активного TGF- β , наличие специализированных компонентов ВКМ и высокое механическое напряжение, посредством ВКМ [130, 144, 174]. Все эти свидетельства указывают на то, что миофибробласты ответственны за генерацию сократительных сил в фиброзном процессе.

По данным исследований Powell [147], миофибробласты способны секретировать матриксные металлопротеазы I, II и III типов, которые, в свою очередь, разрушают базальные мембраны и ВКМ. Это играет большую роль в тканевом ремоделировании при повреждениях. Матриксная металлопротеаза I разрушает коллагены I, II и III типов; матриксная металлопротеаза II разрушает денатурированный коллаген I и III типов, а также нативный коллаген IV типа. Матриксная металлопротеаза III разрушает протеогликаны, гликозаминогликаны (ГАГ) (ламинин и фибронектин) и коллаген IV типа. Активность металлопротеаз подавляется тканевым ингибитором металлопротеаз, также секретлируемым миофибробластами [40, 147].

В настоящее время, разработка лечебных стратегий, направленных на предотвращение образования миофибробластов находится в постоянном внимании продолжающихся исследований. Понимание происхождения, функции и молекулярных процессов миофибробластов в фиброзе может помочь в разработке новых эффективных стратегий лечения в профилактике фиброзных заболеваний [155]. Важной проблемой при разработке эффективных стратегий антифибротического лечения заключается в том, чтобы выяснить происхождение миофибробластов. Известен факт, что миофибробласты имеют очень гетерогенное происхождение [89] и возможными источниками данных клеток могут быть резидентные фибробласты, гладкомышечные клетки, эпителиальные,

эндотелиальные и мононуклеарные клетки [40]. Hinz и Gabbiani в своих исследованиях предположили, что термин «миофибробласт» скорее описывает функциональный статус клетки, а не ее тип [88].

1.3.2.6 Клетки ретинального пигментного эпителия

Присутствие клеток РПЭ в иЭРМ все еще является предметом широкой дискуссии. Smiddy с соавт. [164] подтвердили, что клетки РПЭ являются преобладающим типом клеток в иЭРМ. Однако, дальнейшие исследования не смогли подтвердить этот факт и было описано, что клетки глиального происхождения и гиалоциты встречаются в иЭРМ намного чаще. Отмечено, что пигментные эпителиальные клетки сетчатки чаще всего встречаются во «вторичных» ЭРМ, возникших в результате разрыва сетчатки или предшествующей регматогенной отслойки сетчатки [133].

1.3.2.7 Компоненты внеклеточного матрикса в формировании идиопатической эпиретинальной мембраны

ВКМ является универсальным «биологическим клеем» соединительной ткани, участвует в регуляции водно-солевого обмена, обеспечивает механическую поддержку клеток, их организацию, развитие и метаболизм. Основными компонентами ВКМ витреоретинального интерфейса являются коллагены, ГАГ и гликопротеины [55, 147]

ГАГ являются обязательным компонентом ВКМ. ГАГ участвуют в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании структур клеток и тканей, а также отвечают за дифференцировку различных типов клеток [17]. По химической структуре молекулы ГАГ представляют собой неразветвленные полисахаридные цепи, состоящие из повторяющихся дисахаридных звеньев, одна из которых является ацетилированным аминсахаром, а вторая уроновой кислотой

(D-глюкуроновой или L-идуроновой) [152]. К основным группам ГАГ относят: гиалуроновые кислоты, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, гепарин и гепарансульфат [17, 40, 52].

Глюкопротеины играют основную роль в формировании структуры ВКМ соединительной ткани, а также определяют его функциональные особенности [40]. Основными представителями данной группы являются - фибронектин, фибриллин, ламинин, витронектин, и др [152]. Фибронектин - высокомолекулярный гликопротеин ВКМ. Полипептидная цепь фибронектина содержит 7-8 доменов, на каждом из которых расположены специфические центры для связывания компонентов межклеточного вещества. Благодаря своим структурным особенностям, фибронектин выполняет роль «молекулярного клея». Фибриллин - гликопротеин, участвующий в формировании эластических волокон, формирует микрофибриллы, усиливает связь между компонентами ВКМ [14, 40]. Ламинин - является крупным белком различных базальных мембран. Его основные функции проявляются способностью регулирования клеточной миграции, пролиферации и дифференцировки [152].

По данным различных авторов, ВКМ иЭРМ помимо собственных витреоретинальных коллагенов, содержит коллаген, недавно образованный эпиретинальными клетками. В основе иЭРМ выделяют I, II, III, IV, V, VI и XI типов [29, 55, 108, 155, 180].

1.3.2.7.1 Фиброзный коллаген: коллаген I и III типа

Коллагены I и III типов относятся к семейству фиброзных коллагенов и являются наиболее распространенными белками ВКМ в организме человека. Они экспрессируются во всех основных органах и тканях. Главная роль в экспрессии фиброзообразующих коллагенов витреоретинального интерфейса отводится клеткам Мюллера и гиалоцитам. Как было показано в исследованиях, клетки Мюллера способны экспрессировать ген коллагена I типа и эта экспрессия может

регулироваться многими фиброгенными факторами роста [76, 108].

По данным иммуноферментного анализа, коллаген III типа составляет основу незрелой соединительной ткани и преобладает в начальной стадии формирования фиброза. Существует мнение, что данный коллаген синтезируют молодые, не полностью дифференцированные фибробласты и что он, благодаря своей структурной стабильности, обеспечивает более благоприятные биомеханические параметры формируемого фиброза. При дальнейшем развитии фиброзного процесса вдоль коллагеновых волокон III типа происходит формирование более грубых волокон, состоящих из коллагена I типа. Суммарное накопление коллагена в ткани сформировавшегося фиброза является главным фактором, определяющим его механические свойства [40, 177, 180].

1.3.2.7.2 Коллагены стекловидного тела - II, V, XI типов

Стекловидное тело, по существу, состоит из расширенного ВКМ, образующего гель [29]. Общая концентрация коллагена в стекловидном теле низкая (30% от общего содержания белка) и неравномерная - наибольшая располагается у основания и постепенно уменьшается к центральной и задней части стекловидного тела, но обнаруживается в большом количестве в кортикальных слоях на периферии [47].

Преобладающим коллагеном в стекловидном теле является коллаген II типа (75% от общего количества коллагенов) [52]. Коллагены V и XI типов первоначально были отнесены к отдельным типам, однако, позднее стало ясно, что они представляют гибридную молекулу, содержащую цепочки коллагенов обоих типов в соотношении 1:2. В стекловидном теле коллаген V/XI типа составляет 10% от всех коллагенов. Они составляют основу коллагеновой фибриллы, которая сверху покрывается коллагеном II и IX типов. Коллагены стекловидного тела организованы в пучки из параллельных фибрилл, между которыми через остатки лизила и гидроксизила образуются поперечные связи [29, 152].

К протеогликанам стекловидного тела относятся: коллаген IX типа (содержит уроновую кислоту и хондроитин сульфат); аргинин и коллаген XVIII типа, имеющие в своей структуре гепарин сульфаты. Роль этих протеогликанов в стекловидном теле пока не ясна. Коллагеновые фибриллы экспрессируются также совместно с рядом других белков, включая оптикан, витрин и нидоген. Установлено, что в стекловидном теле имеются значительные количества преальбумина, трансферрина, глюкозы и молочной кислоты. На высоком уровне обнаруживается и аскорбиновая кислота, которая служит ингибитором неоваскуляризации и увеличивает пролиферацию гиалоцитов [29, 52].

1.3.2.7.3 Нефиброзный коллаген - IV и VI типов

Коллаген IV типа является преобладающим внеклеточным белком ВПМ (57% от общего количества белков) и его количество увеличивается с возрастом [52]. Нативный коллаген IV типа, находящийся во ВПМ, может выступать в качестве субстрата для роста и миграции клеток. Отмечено, что во время заживления ран в центральной нервной системе увеличивается экспрессия коллагена IV типа и происходит индукция астроцитарной экспрессии тромбоспонина -1, мощного активатора TGF- β [29]. Кроме того, экспрессия коллагена IV типа увеличивается во время формирования ЭРМ. Также отмечается значительная экспрессия COLa1 (IV) у пациентов с иЭРМ или пролиферативной диабетической ретинопатией [155].

Коллаген VI типа обнаруживается в небольших количествах в стекловидном теле, но специфически, микрофибриллы коллагена присутствуют и во ВПМ сетчатки, соединяясь с коллагенами II и IV типов, тем самым внося вклад в формирование взаимодействия витреоретинального интерфейса [52].

1.3.3 Роль молекулярных механизмов в возникновении идиопатической эпиретинальной мембраны

В течение последних лет наблюдается быстрое продвижение в понимании факторов роста, ВКМ и внутриклеточных путей передачи сигналов, участвующих в патогенезе пролиферативных витреоретинальных расстройств [96].

Как уже известно, глиальные клетки являются одними из наиболее важных клеточных компонентов ЭРМ. Несмотря на это, немаловажную роль в формировании ЭРМ играют различные факторы роста и цитокины, участвующие в клеточных взаимодействиях. Одной из молекул, участвующей в глиальной сигнальной трансдукции, является основной фактор роста фибробластов (bFGF). Его задачей является поддержка выживания и созревания как нейронов, так и глиальных клеток; кроме того, он может играть важную роль в регенерации нейрональной ткани [81]. Анализ ангиогенеза *in vivo* показал, что bFGF является мощным ангиогенным фактором [77]. В исследованиях было показано, что экзогенное введение bFGF индуцирует пролиферацию эндотелия и вызывает секрецию фактора роста гепатоцитов (HGF), тем самым увеличивая экспрессию VEGF [168]. Хотя основной мишенью фиброваскулярной мембраны являются эндотелиальные клетки, ингибирование глиального или компонентов РПЭ может быть многообещающей стратегией для предотвращения развития ЭРМ.

Фактор некроза опухоли (NGF) и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) также играют немаловажную роль в формировании иЭРМ. Согласно исследованиям, проведенным Minchiotti с соавт. [126], TGF $\beta 1$ и NGF были обнаружены во всех образцах иЭРМ. При этом в каждом из них был обнаружен α -SMA, характерный для позитивных миофибробластов. Биологические эффекты NGF включают в себя миграцию фибробластов, их дифференцировку в миофибробласты, а также сокращение ВКМ. Таким образом, разумно предположить, что TGF $\beta 1$ и NGF могут нацеливаться на глиальные клетки и

стимулировать их к трансдифференцировке в миофибробласты, а также стимулировать миофибробласты, для активации их сократительных способностей.

Исследования Iannetti с соавт. [92] подтвердили роль TGF β 1 и NGF в патогенезе иЭРМ. Однако, они показали гораздо более высокий уровень TGF β 2 у пациентов с иЭРМ, в сравнении с контролем - TGF β 1. Согласно Iannetti, TGF β 2 является наиболее важным фактором роста в патогенезе иЭРМ и, возможно, он стимулирует дифференциацию конкретных типов глиальных клеток или гиалоцитов в миофибробласты, индуцируя сокращение ЭРМ. Данный факт был подтвержден в исследованиях Kohno с соавт. [107], которые продемонстрировали роль TGF β 2 в сокращении иЭРМ. Основываясь на изложенных результатах, можно предположить эффективность терапевтических агентов против TGF β 2 в предотвращении образования и сокращения иЭРМ.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF - Vascular endothelial growth factor) - один из наиболее изученных факторов витреоретинального роста, широко освещается в вопросах патогенеза иЭРМ. Положительная иммунореактивность VEGF в иЭРМ была обнаружена в исследовании Chen с соавт. [60]. Однако, этот факт объясним способностью глиальных клеток сетчатки к продукции VEGF [83]. Необъяснимым остается вопрос - почему в иЭРМ нет кровеносных сосудов? Одним из вариантов ответа на данный вопрос заключается в том, что в иЭРМ существуют другие клетки, кроме эндотелиальных, которые ориентированы на VEGF. Также, вероятно, что наличие эндотелиальных ингибирующих факторов роста, таких как TGF- β , способны предотвращать ангиогенную активность VEGF [51].

Исследования Harada с соавт. [81] были сосредоточены на функции глиальных клеток в иЭРМ. Они предположили, что глиальные клетки могут продуцировать несколько факторов роста, таких как bFGF, HGF и VEGF, которые могут стимулировать развитие ЭРМ. Таким образом, глиальные клетки могут быть еще одной важной мишенью в вопросе профилактики и лечения иЭРМ.

Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEGF - pigment epithelium derived factor) - гликопротеид, с молекулярной массой 50 килоДальтон,

относится к классу серпинов, ингибиторов сериновых протеаз [36,169]. PEGF идентифицирован в различных типах клеток, включая клетки РПЭ, активированные макрофаги и фибробласты [81]. Содержится в высоких концентрациях в интерфоторецепторном матриксе и стекловидном теле, в более низких — в роговице, хрусталике и внутриглазной жидкости [36, 175]. PEGF является главным регуляторным фактором в процессе развития и репарации тканей. Он поддерживает нормальное развитие фоторецепторов и экспрессию в них зрительного пигмента после гибели РПЭ [94], оказывает нейропротективное действие на фоторецепторы сетчатки при световом и глутаматном повреждении [138]. На примере диабетической ретинопатии было показано, что PEDF способен снижать сосудистую проницаемость, способствуя регрессии макулярного отека [114]. В экспериментах на животных было показано, что в ответ на субпороговые дозы лазерного воздействия в культуре пигментных клеток сетчатки увеличивается концентрация PEGF [25], тем самым улучшая метаболизм в клетках РПЭ и ускорению резорбции жидкости.

Проводя анализ литературных данных, было установлено, что за последнее десятилетие преодолен большой рывок в понимании клеточного состава иЭРМ, однако, роль цитокинов и факторов роста, участвующих в межклеточных взаимодействиях, до сих пор остается до конца неизученной. В конечном итоге, понимание этих факторов может привести к разработке новых эффективных нехирургических подходов в лечении и профилактики пролиферативных витреоретинальных заболеваний.

1.4 Клинические проявления идиопатической эпиретинальной мембраны

Степень клинических проявлений иЭРМ зависит от нескольких факторов: от толщины мембраны, от степени деформации сетчатки, которую она вызывает, от силы «сморщивания» [25]. Первая классификация ЭРФ на основе офтальмоскопических признаков была предложена Gass в 1976 г. Позже она была

модифицирована Klein при помощи анализа цветных фотографий глазного дна [75].

При 0-й стадии ЭРФ в макулярной зоне на поверхности сетчатки визуализируется полупрозрачная мембрана с «целлофановым» отблеском, без признаков «сморщивания». Течение при этом бессимптомное и чаще всего «целлофановая макулопатия» является случайной находкой при рутинном офтальмологическом обследовании.

По мере прогрессирования заболевания происходит «сокращение» ЭРМ, что приводит к развитию неравномерного сморщивания внутренних слоев сетчатки - 1-я стадия («гофрированная целлофановая макулопатия»). При офтальмоскопии определяются тонкие радиальные складки на поверхности сетчатки, исходящие от ЭРМ. В некоторых случаях, выраженное «сокращение» ЭРМ может приводить к чрезмерной извитости тонких капилляров макулярной зоны [45]. Снижение остроты зрения при вышеперечисленных изменениях, прежде всего, обусловлено результатом искривления внутренних слоев сетчатки и, в меньшей степени, зависит от толщины и прозрачности мембраны. В случае, если ЭРМ располагается парамакулярно, при ее «сокращении» может возникнуть эктопия фовеа, что является причиной появления жалоб на двоение (диплопию) и «искривление» предметов (метаморфопсию).

Конечным итогом пролиферативного процесса является формирование преретинального макулярного фиброза - 2-я стадия. При офтальмоскопии определяется плотная и непрозрачная мембрана. В результате тракционного компонента ЭРМ происходит нарушение архитектоники всех слоев сетчатки, с увеличением извитости вовлеченных ретинальных сосудов. При длительно существующих иЭРМ во внутренних слоях сетчатки могут образовываться точечные микрогеморрагии, часто сочетающиеся с микроаневризмами и дилатацией капилляров сетчатки. Тракции, оказываемые такими мембранами, могут вызывать блокаду аксоплазматического транспорта, что в дальнейшем приводит к образованию ватообразных экссудатов [45]. На 2-ой стадии развития ЭРФ большинство пациентов (более 80%) имеют жалобы на снижение зрительных

функций.

1.5 Современные методы диагностики эпилетинального фиброза

На современном этапе в повседневной практике офтальмологов для выявления ретинальной патологии, в том числе иЭРМ, широко применяют офтальмобиомикроскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме и спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) [151]. УЗИ в В - режиме является наиболее распространенным неинвазивным методом диагностики заболеваний глазного дна, но его использование при ЭРФ нецелесообразно ввиду его малой информативности.

Неоценимый вклад в тончайшую диагностику ЭРФ вносит СОКТ, которая позволяет оценить плотность, толщину и локализацию ЭРМ. Для мембран характерна высокая эхогенность и на СОКТ ЭРФ определяется как линия гиперрефлексивности, частично или полностью слитая с ВПМ [27, 68]. При прогрессировании пролиферативного процесса и ретракции иЭРМ, происходит сокращение ВПМ, что вызывает образование центрипетальных тракций и формирование мелких радиальных складок сетчатки. Обычно, складки сетчатки под ЭРМ ориентированы в поперечном направлении, а за пределами ретракции - в радиальном [27]. Вследствие тангенциальных воздействий ЭРМ фовеолярный профиль сетчатки претерпевает изменения. В начале развития патологического процесса профиль обычно не изменен, но, в дальнейшем, он может деформироваться (сглаживаться), либо вовсе отсутствовать [1, 170].

По данным многочисленных зарубежных исследований, с использованием СОКТ были выделены предрасполагающие факторы улучшения зрительных функций для пациентов с ЭРМ, которые включают в себя: центральную фовеолярную толщину, изменения фовеолярного профиля, толщину ганглиозного - внутреннего плексиформного слоя [95, 99, 100, 103], дефекты фоторецепторного слоя [57, 95, 111, 112]. Неинвазивность, безболезненность и быстрота исследования

делают этот метод комфортным для пациента, а простота исследования и высокие технические характеристики — пригодным для скрининга [10]. Тем не менее, использование методов «золотого стандарта» не дает полного представления о структурных изменениях витреоретинального интерфейса, динамике патологического процесса — его распространении и локализации, а также о сопутствующих нарушениях зрительных функций.

Появление конфокальных сканирующих систем обеспечило возможность более детального анализа всех слоев сетчатки и витреоретинального интерфейса. Основы офтальмохромоскопии [7] стали базой для возникновения мультиспектрального лазерного сканирования сетчатки («MultiColor™»), позволяющего прижизненно оценить распространенность пролиферативного процесса на поверхности ретинального интерфейса. Метод подразумевает суммирование 3-х изображений с использованием монохроматических фильтров: синего (BR; 488 нм), зеленого (GR; 515 нм) и инфракрасного (IR; 820 нм). При исследовании в режиме «MultiColor™» поверхность исследуемой мембраны и ее складчатость выявляются в желто-зеленом цвете, интенсивность которого зависит от приподнятости ЭРМ по отношению к ретинальной поверхности. Наилучшая детализация внутренней поверхности сетчатки и витреоретинального интерфейса достигается при исследовании в синем и зеленом фильтрах. Так удается выявить границы мембраны, площадь распространения складчатости и наличие тракционного компонента [115].

Для оценки характера кровотока капиллярной сети макулярной зоны, деформированной ЭРМ, определения наличия и выраженности макулярного отека, а также для исключения/наличия сопутствующих заболеваний глазного дна применяют флюоресцентную ангиографию (ФАГ). Однако, учитывая факт того, что методика ФАГ является инвазивной, она имеет ряд противопоказаний и может привести к развитию побочных явлений (аллергические реакции, анафилактический шок, бронхоспазм, отек гортани и др.).

Одной из перспективных и развивающихся технологий в визуализации

глазного дна является ОКТ-А, которая позволяет без внутривенного введения контрастных препаратов оценивать состояние ретинальной сосудистой сети [27, 54, 85, 115]. В результате ретракции иЭРМ и появления складок сетчатки происходит изменение хода сосудов поверхностного сплетения. При этом утрачивается нормальный «паутинообразный» сосудистый рисунок перифовеолярной зоны и сосуды, по большей части, следуют по направлению складок [27]. Технические возможности данного метода также позволяют получить изображение фронтальной поверхности витреомакулярного интерфейса («En Face») *in vivo*. Ретроспективный анализ томограмм в режиме «En Face» рядом авторов [115] позволил выделить основные структурные изменения витреоретинального интерфейса, возникающие при ЭРМ: «бляшки» определяются в 33 % - единичные или множественные, могут иметь различный диаметр и часто локализуются в области плотного контакта между ВПМ и ЭРМ (почти всегда окруженные радиальными складками); «ретикулярная звездчатость» - 12%, является предшественником «бляшек» и может располагаться юкста- или экстафовеолярно; «диффузная складчатость сетчатки» - 10%, характеризуется грубыми параллельными паттернами с захватом широких областей. Особое внимание при исследовании витреоретинального интерфейса в режиме «En Face» стоит обращать на изменения ЗГМ и ЭРМ в динамике патологического процесса. При установке фокуса на ЗГМ возникает «облачный» или «туманный» вид поверхности сетчатки. В случаях отслоения ЗГМ или ЭРМ локальные отслоившиеся участки отображаются как «ретикулярные окна», что является диагностически важным критерием для витреоретинального хирурга при удалении ЭРМ. В некоторых случаях происходят локальные отрывы ВПМ, и тогда на ОКТ-А, в режиме «En Face», визуализируются обнаженные зоны нервного слоя сетчатки по типу «кратеров» [43, 115].

Основываясь на данных офтальмоскопии, СОКТ и ОКТ-А (режим «En Face»), а также предикторов ЭРМ, классификация ЭРМ по Gass [75] была модернизирована: при 0-й стадии на поперечном срезе при ОКТ фовеолярный

профиль не изменен, центральная толщина сетчатки находится в пределах нормы, в режиме «En Face» на поверхности сетчатки отмечаются единичные диффузные очаги фиброза; при 1-й стадии на поперечном срезе при СОКТ визуализируется увеличение центральной толщины сетчатки, фовеолярный профиль деформирован (сглажен), в режиме «En Face» наблюдаются единичные «бляшки» с небольшим количеством радиальных складок; при 2-й стадии на томограмме СОКТ наблюдается увеличение центральной толщины сетчатки с отсутствием фовеолярного профиля, в режиме «En Face» визуализируется плотная «бляшка» с ярко выраженными радиальными складками [115].

Немаловажную роль в развитии клинических проявлений играет взаимосвязь между макулярной дисфункцией и микроструктурой фоторецепторов, а именно линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов. Впервые данные нарушения были зарегистрированы с помощью СОКТ при дистрофиях наружных слоев сетчатки [42, 176]. В случае ЭРМ прямого повреждения фоторецепторного слоя не происходит, однако, учитывая ретракцию мембраны с развитием тангенциального тракционного синдрома, происходит искажение наружных слоев сетчатки с формированием интратетинальных кист и микроструктурных изменений фоторецепторов [42]. Несмотря на высокое разрешение современных оптических томографов, до сих пор не предоставлено четких изображений каждой фоторецепторной клетки с возможностью оценки ее функции [124].

По данным зарубежных клинических исследований показателями функционального состояния сетчатки при различных макулярных патологиях принято считать некорригированную остроту зрения (НКОЗ) и максимально корригированную остроту зрения (МКОЗ) [46, 61, 65, 91]. Jang Hoop Lee с соавт. [113] при обследовании пациентов с иЭРМ обнаружили значимую корреляционную связь между показателями НКОЗ, МКОЗ и толщиной сетчатки в центральной зоне.

Еще одним маркером качественной характеристики изменений зрительных функций при патологии макулярной зоны является центральная светочувствительность (СЧ) сетчатки, выявленная при помощи компьютерной микропериметрии. Компьютерная микропериметрия - неинвазивный метод исследования, позволяющий оценить световую чувствительность макулярной области, а также локализацию и устойчивость точки фиксации взора [62]. Как правило, на начальных этапах развития ЭРМ (0-я и 1-я стадии) показатели центральной СЧ сетчатки остаются на достаточно высоком уровне, в дальнейшем, с развитием ретракции мембраны, происходит значительное снижение СЧ в макулярной зоне [124].

Таким образом, представленные неинвазивные методы обследования позволяют отслеживать изменения архитектоники сетчатки и пролиферативного процесса на ранних этапах патологических изменений в макулярной зоне.

1.6 Основные методы лечения эпиретинального фиброза

Несмотря на значительные продвижения в области изучения пролиферативного процесса в полости глазного яблока, вопросы лечения ЭРФ и профилактики его развития остаются нерешенными.

По данным литературы описаны спорадические случаи возникновения спонтанной отслойки иЭРМ. Подобное явление происходит довольно редко и механизм процесса до сих пор до конца не изучен. По результатам клинических наблюдений к наиболее часто встречаемым причинам развития спонтанной отслойки ЭРМ относят - ЗОСТ [80], периферическую лазерную коагуляцию сетчатки [26, 56, 171], ND: YAG лазерное воздействие [148], травмы глаза [123] и др.

По данным зарубежной и отечественной литературы существует большое количество различных методов «торможения» клеточной пролиферации на ранних стадиях развития ЭРМ. Интравитреальное введение высоких доз

глюкокортикостероидов (ГКС) оказывает ингибирующее воздействие на клеточную пролиферацию, однако может вызвать ряд нежелательных побочных явлений - стероидную глаукому и катаракту. Другим, возможным механизмом предотвращения клеточной пролиферации может служить лучевая терапия, но высокая чувствительность к излучению структур глаза, в особенности хрусталика, делает этот метод неприемлемым [25].

На сегодняшний день основные принципы ведения пациентов с иЭРМ сводятся к двум аспектам: динамическое наблюдение за пролиферативным процессом и витреоретинальная хирургия, которая является «золотым стандартом» лечения иЭРМ [155]. Как было сказано ранее, момент, когда произойдет трансдифференцировка витреоретинальных клеток в миофибробласты остается неизвестным, а, следовательно, нерешенным остается вопрос - стоит ли применять удаление ЭРМ хирургическим путем на этапе ее раннего развития или же оперативное вмешательство можно отложить до тех пор, пока не появятся характерные для нее клинические симптомы.

В большинстве случаев витректомию *pars plana* с пиллингом ВПМ применяется на этапе развития выраженного тракционного компонента ЭРМ, с яркими клиническими проявлениями (1-я и 2-я стадии) [155]. Однако, за последнее десятилетие появилось большое количество работ, направленных на раннее хирургическое удаление ЭРМ у пациентов с высокой остротой зрения [14, 142]. Тем не менее, несмотря на высокие послеоперационные результаты, в ходе многочисленных гистологических исследований было установлено, что в результате пиллинга ВПМ происходит повреждение клеток Мюллера с нарушением архитектоники сетчатки. Так, Wollensak и Spoerl, анализируя в своих исследованиях образцы сетчатки, показали, что после удаления ВПМ биомеханическая прочность сетчатки в центральной зоне снижается на 53,6% по отношению к интактным («неочищенным») образцам [142]. В результате нарушения биомеханических свойств сетчатки, восстановление зрительных функций в послеоперационном периоде происходит не полностью, а лишь в 5-28%

случаев [117]. В качестве борьбы с постоперационным отеком макулярной зоны разработано и активно применяется микроимпульсное лазерное воздействие с длиной волны 577 нм (высота отека не более 500 мкм) и интравитреальное введение ГКС или ингибиторов неангиогенеза (высота отека более 500 мкм) [25].

Основываясь на патогенезе иЭРМ, «чистая» ЗОСТ, без какого-либо повреждения ВПМ и без остаточных коллагеновых волокон стекловидного тела на ВПМ, может предотвратить образование иЭРМ. В своих исследованиях Камрик предположил, что фармакологический витреолизис может быть успешным в лечении ЭРМ в случаях присутствия нативного коллагена стекловидного тела между фиброциточной пролиферацией и ВПМ. При этом нативные коллагеновые волокна стекловидного тела, в основном содержащие коллаген II типа, могут быть лизированы плазмином или другими витреолитическими ферментами [101]. Тем не менее, эти клинические исследования, выясняющие роль влияния микроплазмينا, были сосредоточены на витромакулярном тракционном синдроме и идиопатическом макулярном разрыве, тогда как клиническая ценность фармакологического витреолизиса в профилактике развития иЭРМ еще не доказана [129, 162]. Более того, Stalmans с соавт. сообщили [167], что фармакологический витреолизис менее эффективен в присутствии ЭРМ. Подводя итоги можно сказать, что предложенный метод не является идеальным и требует дальнейшего исследования.

1.7 Влияние лазерного излучения на клетки витреоретинального интерфейса

Офтальмология - одна из первых областей клинической медицины, в которой лазерное излучение нашло широкое практическое применение [38]. Благодаря большому количеству экспериментальных исследований, лазерная коагуляция тканей ХРК уже более 55 лет активно применяется в лечении различных заболеваний заднего отрезка глаза [25, 69].

Особый интерес в лечении патологии витреоретинального интерфейса представляет применение лазерного излучения в макулярной зоне, в связи с ее функциональной значимостью. Это объясняется тем, что лазерное воздействие в данной области требует наиболее щадящих технологий, оказывающих минимальное повреждающее действие на структуры нейросенсорной сетчатки [38].

Многочисленными морфологическими и цитогистохимическими исследованиями было показано, что самая активная клеточная пролиферация при ЭРФ происходит в толще сетчатки задолго до того, как мембрана может быть клинически обнаружена. После появления мембраны на поверхности сетчатки процесс пролиферации считается законченным [20]. В практике лечения многих заболеваний глазного дна, сопровождающихся пролиферацией [15] и трансудацией [6], широко применяется лазерная коагуляция по типу «решетки». Основными ее задачами являются: активизация насосной функции РПЭ, усиление опорной функции клеток Мюллера и укрепление архитектоники сетчатки за счет формирования хориоретинальной спайки.

Для выполнения лазерного лечения в макулярной зоне наряду со спектральным составом лазерного излучения, важнейшим условием избирательного лазерного воздействия на сетчатку является уровень его энергетических параметров [38].

В своих исследованиях Иванишко Ю.А. (1994) приводит опыт радикальной «жесткой» коагуляции (200 мкм, 0,2-0,5 сек, 300-800 мВт) по зонам макулярного фиброза на завершающих стадиях различных макулопатий. По мнению Иванишко Ю.А., лазерная коагуляция не «стимулирует» патологическую пролиферацию в заднем полюсе, а напротив, при выполнении «мягкой» лазерной коагуляции (1-2 степени) происходит «торможение» интратретинальной пролиферации, что в свою очередь предотвращает образование ЭРФ, глиоза и макулярного тракционного синдрома [15]. Однако, терапевтический эффект при воздействии непрерывного лазерного излучения с высокими энергетическими параметрами может сопровождаться локальными деструктивными изменениями хориокапиллярного

комплекса, которые приведут к возникновению относительных и абсолютных скотом, прогрессирующей атрофии РПЭ [125, 156].

Создание лазерных установок, способных к генерации сверхкоротких импульсов, способствовало появлению нового направления в лазерной хирургии, получившего название СМЛВ [25]. Впервые теоретическое обоснование работы лазера в микроимпульсном режиме было предложено Панкратовым М.М. в 1990 г. и впоследствии дополнено работами Lanzetta P. и Dorin G [110, 139].

При СМЛВ доставка лазерного излучения происходит серией («пакетом») микросекундных импульсов с чередованием интервалов повышения температуры и релаксации внутри клетки РПЭ. Представленный механизм обеспечивает отсутствие перегревания клеток РПЭ до летального уровня. Еще одной из отличительных особенностей СМЛВ является наличие селективности (избирательности) лазерного излучения по отношению к клеткам РПЭ. Она достигается путем снижения рабочего цикла (скважности) во время лазерного излучения. Рядом авторов [6, 39] отмечена прямая зависимость между степенью структурных изменений ХРК и скважностью - чем меньше скважность, тем выше селективность по отношению к клеткам РПЭ. Отсутствие повреждения фоторецепторного слоя подтверждается данными СОКТ, аутофлюоресценции, ФАГ, компьютерной микропериметрии, а также рядом гистологических исследований [6]. В отличие от пороговой лазерной коагуляции, щадящие энергетические параметры СМЛВ позволяют использовать его в фовеальной аваскулярной зоне сетчатки [22, 116]. Основным терапевтическим эффектом СМЛВ является выработка противовоспалительных и ангиогенных факторов путем стимуляции клеток РПЭ [73].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что иЭРМ представляет собой серьезную патологию органа зрения, приводящую к инвалидизации людей трудоспособного возраста. Несмотря на существенное продвижение в изучении механизмов заболевания, развитие современных технологий в диагностике и лечении пролиферативного процесса, актуальность

дальнейшего научного поиска не уменьшается. Применение консервативного лечения на начальных этапах развития пролиферативного процесса не доказало свою эффективность. На сегодняшний день хирургическое лечение является «золотым стандартом» лечения ЭРФ, даже на ранних стадиях. Однако, добиться функционального успеха после проведения оперативного вмешательства удается далеко не всегда. При этом в отдаленном послеоперационном периоде не исключается риск возникновения «вторичного» ЭРФ.

Учитывая многолетний опыт изучения биофизических свойств лазерного излучения, большой клинический опыт применения лазерных технологий в лечении ретинальной патологии, а также особенностей патоморфологических изменений при фиброзном процессе, актуальным вопросом является поиск нового способа воздействия на пролиферативный процесс на ранних стадиях его развития. Перспективной идеей в лечении начальных стадий иЭРМ является разработка нового метода лазерного лечения, сочетающего два различных по механизму действия лазерного излучения: лазерной коагуляции по технологии «решетки» и СМЛВ.

Необходимость дальнейшего развития и совершенствования лазерных технологий в лечении иЭРМ легло в основу данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Характеристика групп обследованных пациентов

В основу диссертационного исследования было включено 92 пациента (92 глаза) с иЭРМ. Исследование проводилось в Научно-исследовательском центре офтальмологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Критерии включения: пациенты с начальными стадиями иЭРМ и отсутствие состояний, затрудняющих визуализацию глазного дна.

Под начальными стадиями иЭРМ нами принимались 0-я и 1-я стадии ЭРФ по классификации Gass JDM (1976 г.) [75].

Критерии исключения: 2-я стадия иЭРМ (по классификации Gass JDM, 1976 г.), состояния, затрудняющие визуализацию глазного дна (помутнения роговицы, зрелая катаракта, помутнения стекловидного тела), глаукома (первичная открытоугольная глаукома, закрытоугольная глаукома, вторичная глаукома), диабетическая ретинопатия, дистрофические заболевания глазного дна (центральная хориоретинальная дистрофия сетчатки, возрастная макулярная дистрофия «сухая» и «влажная» формы, центральная серозная хориоретинопатия), окклюзии сосудов сетчатки, травмы глаза (проникающие и непроникающие) в анамнезе, наследственные дистрофии сетчатки, хронические и острые воспалительные заболевания глазного яблока, внутриглазные образования.

Все пациенты были разделены на три клинические группы, в зависимости от предполагаемой тактики ведения (Таблица 1).

Пациентам основной группы (1 группа) было проведено комбинированное лазерное лечение, по разработанной методике; пациентам группы сравнения (2 группа) была проведена лазерная коагуляция по типу «решетки»; контрольная группа (3 группа) включала в себя динамическое наблюдение за естественным течением иЭРМ (без лазерного и консервативного лечения).

Отбор пациентов в клинические группы проводился методом простой рандомизации, т.е. путем случайного отнесения к той или иной исследуемой группе.

Таблица 1. Состав и распределение пациентов по возрасту, полу и тактики ведения в клинических группах.

Тактика ведения Параметр	Основная группа (1 группа)	Группа сравнения (2 группа)	Группа контроля (3 группа)
Тактика ведения пациентов	Технология комбинированного лазерного лечения	Лазерная коагуляция по типу «решетки»	Наблюдение за естественным течением иЭРМ
Количество глаз/пациентов	32/32	30/30	30/30
Возраст (лет), М ± σ	64 ± 8,0	63,9±7,7	66,2 ± 12,6
Пол (М/Ж)	6/26	14/16	15/15

Обследование всех трех клинических групп проводилось до начала исследования, а также после в сроки - 3 мес, 6 мес, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года и 5 лет. При этом в 1 и 2 группе обследования проводились дополнительно после каждого этапа лазерного воздействия.

2.2 Клинико-функциональные методы исследования

Всем пациентам перед и после оперативного вмешательства, а также в обозначенные динамические сроки проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее в себя стандартные и специальные методы исследования для оценки микроструктурных изменений витреоретинального интерфейса.

Стандартные методы исследования включали в себя: визометрию,

авторефрактометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза и стекловидного тела, офтальмоскопию (в условиях медикаментозного мидриаза) и ультразвуковое сканирование глазного яблока.

Визометрию проводили без коррекции и с максимальной очковой коррекцией на офтальмологическом комбайне фирмы Huvitz HRT-7000 (Южная Корея).

Тонометрия - измерение внутриглазного давления проводилось с помощью контактного тонометра Icare ® PRO (Финляндия).

Периметрия - измерение периферических границ поля зрения с выявлением относительных и абсолютных скотом проводилось статическим методом на приборе HUMPHREY (Германия).

Биомикроскопия переднего отрезка глаза и стекловидного тела проводилась с использованием щелевой лампы "SL 120" (Carl Zeiss Meditec AG, Германия). При этом оценивалось состояние переднего отрезка глазного яблока: придаточный аппарат, конъюнктив, роговица, глубина передней камеры, радужка и хрусталик.

Офтальмоскопия глазного дна проводилась с использованием бесконтактной линзы Ocular MaxField 78D (Ocular Instruments, США) и контактной линзы Reichel-Mainster 1X (Ocular Instruments, США); исследование проводилось в условиях медикаментозного мидриаза.

Ультразвуковое исследование глазного яблока осуществляли на аппарате Sonomed (США), формирующем двухмерную эхографическую картину внутриглазных структур с высоким разрешением. При этом измеряли следующие параметры: глубину передней камеры, толщину хрусталика, величину передне - задней оси глазного яблока. В ходе исследования исключали наличие гемофтальма, помутнений стекловидного тела, отслойки сетчатки и внутриглазных образований.

Специальные методы исследования пациентов

Для детального изучения патологических изменений витреоретинального

интерфейса и более подробного исследования функционального состояния сетчатки у пациентов с ЭРФ, а также количественного сравнения показателей в динамике, применялся мультимодальный подход. Данный подход основан на применении комплекса современных неинвазивных методов исследования заднего полюса глаза, таких как - СОКТ, ОКТ-А в режиме «En face», мультиспектральное исследование глазного дна («MultiColor™») и компьютерная микропериметрия.

Спектральная оптическая когерентная томография проводилась для оценки структурных изменений витреоретинального интерфейса у пациентов с ЭРФ в динамике («Spectralis HRA+ОСТ», Heidelberg Engineering, Module - OCT2 85,000 Hz, Inc. Германия). Протокол исследования: режим Posterior Pole (61 скан, площадь сканирования макулярной зоны 30° x 25°). По данным СОКТ оценивалась степень структурных изменений витреоретинального интерфейса - архитектура слоев сетчатки, кривизна фовеолярного профиля и средняя толщина центральной зоны сетчатки. Основным анатомическим параметром, используемым для количественной оценки результатов лечения по данным ОКТ, являлся показатель средней толщины центральной зоны. Он определялся автоматически после сегментации слоев сетчатки, как расстояние от линии мембраны Бруха до ВПМ. Расчет производился в девяти стандартных полях ETDRS с центром в фовеа и формированием цветовой карты. Сравнение результатов лечения в динамике было осуществимо благодаря технологии «AutoRescan™». Данная технология при повторных исследованиях позиционирует каждый скан точно в том же положении, что и при первоначальной съемке, исключая возможность переменного сканирования по выбору оператора.

Оптическая когерентная томография - ангиография - неинвазивная диагностическая методика с использованием алгоритма декорреляции амплитуды с разделением спектра - split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA), позволяющая определять кровотоки в сетчатке и сосудистой оболочке и одновременно выявлять их структурные изменения. Для быстрой идентификации и интерпретации патологических состояний сосудистого русла и архитектуры

сетчатки необходима сегментация ткани на основные анатомические слои. Для выделения основных слоев – «пластов» сетчатки и сосудистой оболочки определяются контрольные плоскости на уровнях ВПМ (inner limiting membrane - ILM) - наружной границы внутреннего плексиформного слоя (inner plexiform layer - IPL), наружной границы наружного плексиформного слоя (outer plexiform layer - OPL) - мембрана Бруха (Bruch's membrane - BM), а также автоматическая сегментация срезов каждого слоя сетчатки, расчет его толщины и объема ткани (мм³). В данной работе ОКТ-А проводили на приборе «Spectralis HRA+ОСТ» («Spectralis HRA+ОСТ», Heidelberg Engineering, Module - OCT2 85,000 Hz, Inc. Германия). Сканирование выполняли в макулярной зоне с центральной фиксацией взгляда, размер макулярного куба 10 x 10° и 20 x 20°, 512 сканов с дистанцией в 6 мкм. При нарушениях фиксации взгляда осуществляли повторное сканирование до получения корректных изображений без артефактов, вызванных движением глаз.

Технология ОКТ-А в режиме «En face» позволяет получать фронтальные срезы, адаптированные к кривизне заднего полюса глаза. Сканирование «En face» представляет собой двумерное (2D) изображение сегментированного слоя ткани. Структурные ОКТ-томограммы «En Face» обычно строятся путем отображения средней интенсивности, отраженного определенным слоем ткани сигнала на двумерную плоскость. При этом на томограмме «En Face», проведенной на уровне ВПМ, оценивается состояние витреоретинального интерфейса, а именно - наличие и тип макулярных складок, границ ЭРФ и состояние ЗГМ. Данный метод позволяет оценить протяженность и динамику развития ЭРФ *in vivo*.

Мультиспектральное лазерное сканирование сетчатки («MultiColor™») с использованием различных фильтров (Blue-, Green-, Infrared Reflectance) проводилось для оценки распространенности (границы и площадь) и наличия тракционного компонента ЭРМ *in vivo*.

Компьютерная микропериметрия проводилась для оценки центральной светочувствительности сетчатки («MAIA», CenterVue Inc., Италия). При проведении пациентам компьютерной микропериметрии применялась

автоматическая программа Macula - 12, которая оценивает светочувствительность сетчатки в зоне 12° с центром в фовеа (45 точек) и основана на пороговой стратегии 4-2. Исследование проводилось в затемненном помещении после темновой адаптации в течение 15 минут, на фоне медикаментозного мидриаза. Для оценки светочувствительности использовали стандартные стимулы размером $0,43^\circ$ (Goldmann III) с экспозицией 200 мс. Компенсация движений глаз во время исследования осуществлялась с помощью опции «Eye tracking», позволяющей проецировать световые стимулы на строго определенные участки сетчатки. Кроме того, определение светочувствительности сетчатки в одних и тех же точках (опция «follow-up») позволяло проводить оценку результатов лечения в динамике. В качестве интегрального показателя светочувствительности сетчатки был выбран параметр Average Threshold (средний порог светочувствительности), измеряемый в децибелах (dB) и отражающий минимальную силу светового импульса, которую пациент способен воспринимать в конкретной зоне сетчатки во время исследования.

Лазерное лечение пациентов проводилось с помощью установки «IRIDEX IQ 577» (IRIDEX Corporation, Mountain View, США). Данная установка позволяет работать как в непрерывном, так и в микроимпульсном режиме лазерного воздействия.

2.3 Методы статистической обработки полученных результатов

Первичная база данных и графики были созданы при помощи редактора Excel (Microsoft Office 2016). Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft). Оценка нормальности распределения выборки пациентов осуществлялась с помощью критерия Шапира-Уилка. С учетом того, что все исследуемые показатели имели нормальное распределение, в данной работе были использованы параметрические методы статистики. Методы описательной статистики включали оценку среднего

арифметического (M), стандартного отклонения (σ) и ошибку среднего значения (m). Наличие выбросов проверялось методом «3-х сигм». Для определения различий между полученными результатами лечения в различные сроки наблюдения, относительно исходных значений был применен t - критерий Стьюдента для повторных измерений зависимых выборок ($M \pm m$); при сравнении средних между двумя группами использовался t – критерий Стьюдента для независимых выборок ($M \pm m$). Статистическая значимость различий была принята за $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

Целью данного раздела исследования является обоснование технологии комбинированного лазерного воздействия при начальных стадиях развития иЭРМ.

Для решения представленной цели был поставлен ряд задач:

1. Провести анализ биофизического отклика структур ХРК (динамику температурных и акустических полей, термоденатурации, стимуляции репаративных процессов) при последовательном воздействии двух типов лазерного излучения: лазерной коагуляции по типу «решетки» и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия.
2. Обосновать и оптимизировать энергетические параметры лазерной коагуляции по типу «решетки» для лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ.
3. Обосновать и оптимизировать энергетические параметры субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия в лечении пациентов с начальными стадиями иЭРМ.
4. Разработать прокол комбинированного лазерного лечения, включающего в себя лазерную коагуляцию по типу «решетки» и субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие. Оценить основные механизмы лечебного эффекта разработанной комбинированной лазерной технологии у пациентов с ЭРМ.

Представленный раздел диссертационного исследования выполнен совместно с доктором физико-математических наук, главным научным сотрудником Государственного научного учреждения Института физики им. Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, г. Минск - Желтовым Георгием Ивановичем.

3.1 Физическая модель взаимодействия потоков лазерного излучения с тканями хориоретинального комплекса

Основываясь на результатах исследований, проведенных на моделях животных (кролики, приматы), были определены условия и механизмы формирования локальных первичных изменений нативной структуры тканей хориоретинального комплекса под воздействием лазерного излучения. Эти представления, в совокупности с данными об оптико-спектральных и физических свойствах интраокулярных структур, явились базой для разработки физической модели взаимодействия потоков лазерного излучения с тканями глазного дна (Рисунок 1) [12,13,16]. Математическая интерпретация этой модели положена в основу расчетов и оптимизации параметров излучения, необходимых для стабилизации ретинальной архитектоники и «торможения» клеточной пролиферации на ранних стадиях развития иЭРМ.

Модель представляет собой многослойную систему, где геометрические размеры, физические и оптические свойства слоев адекватны свойствам основных анатомических структур глазного дна [163]. В наиболее общей форме модели учитываются особенности распространения лазерного пучка в переднем отрезке глаза, поглощение и рассеяние излучения структурными элементами нейроэпителия и сосудистой оболочки, а также такие факторы, как наличие кровотока в хориоидее с градиентом скорости на участке от мембраны Бруха до склеры. Лазерное излучение поглощается мелано-протеиновыми гранулами и преобразуется в тепло.

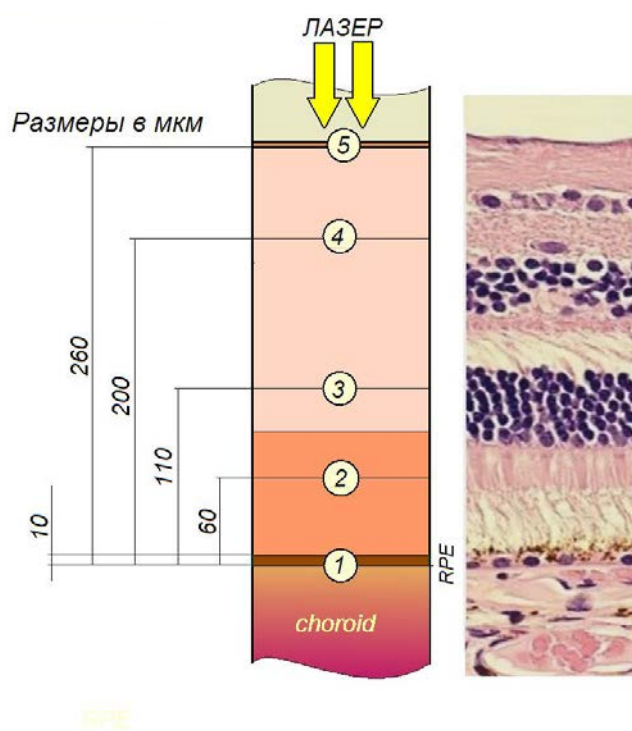


Рисунок 1 - Анатомио-топографическая структура модели хориоретинального комплекса. 1 — ретинальный пигментный эпителий (0,0 мкм), 2 — линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (60 мкм), 3 — наружный ядерный слой (110 мкм), 4 — внутренний ядерный слой (200 мкм), 5 — внутренняя пограничная мембрана (260 мкм).

В представленной работе оптические свойства интраокулярных структур в переднем отрезке глазного яблока были выбраны с ориентацией на возраст пациента выше 40 лет. Концентрация пигмента в РПЭ принята равной 0,2 (0,1 - 0,3) - характерной для человека европейского типа [12].

3.2 Требования к энергетическим параметрам лазерной коагуляции по технологии «решетки» для работы в макулярной зоне

Учитывая, что лазерное воздействие производилось непосредственно в центральной зоне сетчатки, изначально были предложены минимальные энергетические параметры лазерного излучения.

Длина волны лазерного излучения. В зависимости от спектрального состава длины волны, степень поглощения лазерного излучения структурами ХРК различается. Желтый спектр излучения имеет более высокий коэффициент абсорбции пигментом в клетках РПЭ. В отличие от зеленого и красного спектров, длина волны желтого спектра практически не поглощается ксантофильными макулярными пигментами, что предотвращает избыточное нагревание сетчатки и позволяет проводить лечение близко к аваскулярной зоне. На основании вышеизложенного представляется обоснованным выбор длины волны излучения в лечении патологии центральной зоны из диапазона 575-585 нм.

Мощность лазерного излучения. Принимая во внимание тот факт, что лазерное воздействие проводилось в макулярной зоне, изначально была предложена минимально возможная мощность на лазерной установке «IRIDEX IQ 577» (IRIDEX Corporation, Mountain View, США) - 50 мВт, с целью получения лазерного коагулята 1 степени.

Длительность лазерного импульса. Для получения лазерного коагулята 1 степени при минимально возможной мощности лазерного излучения - 50 мВт, обоснованный диапазон экспозиции лазерного импульса составил от 0,03 до 0,07 с.

Диаметр лазерного аппликата. В лечении макулярной патологии наиболее часто используется диаметр лазерного аппликата равный 100 мкм. Это обусловлено несколькими факторами: во-первых, при тестировании лазерного аппликата вне макулярной зоны необходим хороший визуальный контроль; во-вторых, использование аппликата более 100 мкм увеличивает риск развития эффекта гиперкоагуляции и развитие нежелательных явлений - снижения остроты зрения и появления скотом. Использование малого диаметра лазерного пятна существенно увеличивает риск фотодеструктивного поражения структур ХРК.

Расстояние между лазерными аппликатами должно быть не менее одного диаметра лазерного аппликата. При расположении лазерных коагулятов с меньшей дистанцией увеличивает риск образования сливных атрофических очагов. В представленной работе интервал нанесения лазерных коагулятов по всей

поверхности эпиретинальной мембраны, исключая аваскулярную зону, составил 150 мкм.

3.2.1 Анализ биофизического отклика структурных элементов сетчатки при воздействии непрерывного лазерного излучения

Температурное поле в тканях глазного дна определялось посредством численного решения двумерного уравнения теплообмена [12, 19].

Уравнение для каждого слоя модели:

$$\rho(Z)C_p(Z) \frac{\partial T}{\partial t} + F^{(k)}(U, V) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[r\kappa(Z) \frac{\partial T}{\partial r} \right] + \frac{\partial}{\partial Z} \left[\kappa(Z) \frac{\partial T}{\partial Z} \right] + Q(t)q(r, Z, k, s);$$

$$q_i(r, Z) = \frac{E_{i-1} (k_i + s_i) R_{i-1}^2}{r_{i-1}^2} \exp \left[-k_i (Z - Z_i) - \frac{r^2}{r_s^2} \right]$$

где $T(r, Z, t)$ - превышение температуры над физиологической нормой (37°C);

где $C_p(Z)$, $\rho(Z)$, $\kappa(Z)$, - теплоемкость, плотность и теплопроводность соответственно;

$Q(t)$ - зависимость от времени интенсивности поглощаемого излучения;

q - объемная мощность тепловыделения;

k и s - показатели поглощения и рассеяния;

$F^{(k)}$ - функция, определяемая скоростями конвекции в радиальном V и осевом U направлениях;

R_{i-1} и E_{i-1} - радиус пятна по уровню $exp(-1)$ и облученность на оси лазерного Гауссового пучка на границе раздела с предыдущим слоем.

При расчетах диаметр облучаемой области в плоскости пигментного эпителия был принят равным - 100 мкм, радиальное распределение облученности - Гауссовым, длина волны излучения - 577 нм (длина облучения обусловлена

наличием установки «IRIDEX IQ 577» (IRIDEX Corporation, Mountain View, США)). С учетом среднего возраста пациентов, включенных в диссертационное исследование ($64,7 \pm 9,6$ лет, $M \pm \sigma$) и обычных оптических потерь в переднем отрезке глаза [170, 172] мощность излучения, поглощаемая в ХПК, принята равной 0,035 Вт. В этом случае при радиусе пучка $R = 50$ мкм облученность тканей в плоскости ВПМ составляет - $E \approx 4,5 \cdot 10^6$ Вт/м². Форма импульса лазерного излучения (в уравнении она определяет функцию $Q(t)$) принята прямоугольной.

3.2.2 Динамика формирования и дальнейшая эволюция температурного поля при облучении сетчатки лазерным импульсом

По результатам расчета распределения температуры на оси лазерного пучка ($r = 0$) $T(Z) = 0,05$ - кривая 1 (Рисунок 2) отражает уровень нагрева тканей (функция $T(Z, r=0)$) к моменту окончания лазерного импульса. При этом, усреднённый показатель оптического поглощения РПЭ для излучения длины волны желтого спектра - $k_{РПЭ}$ имеет порядок $3 \cdot 10^{-4} \text{ м}^{-1}$. В этом случае, примерно 30% энергии падающего излучения поглощается пигментными гранулами РПЭ, далее 70% распространяется в капиллярный слой и хороидею, поглощается гемоглобином крови, вызывая адекватный нагрев тканей.

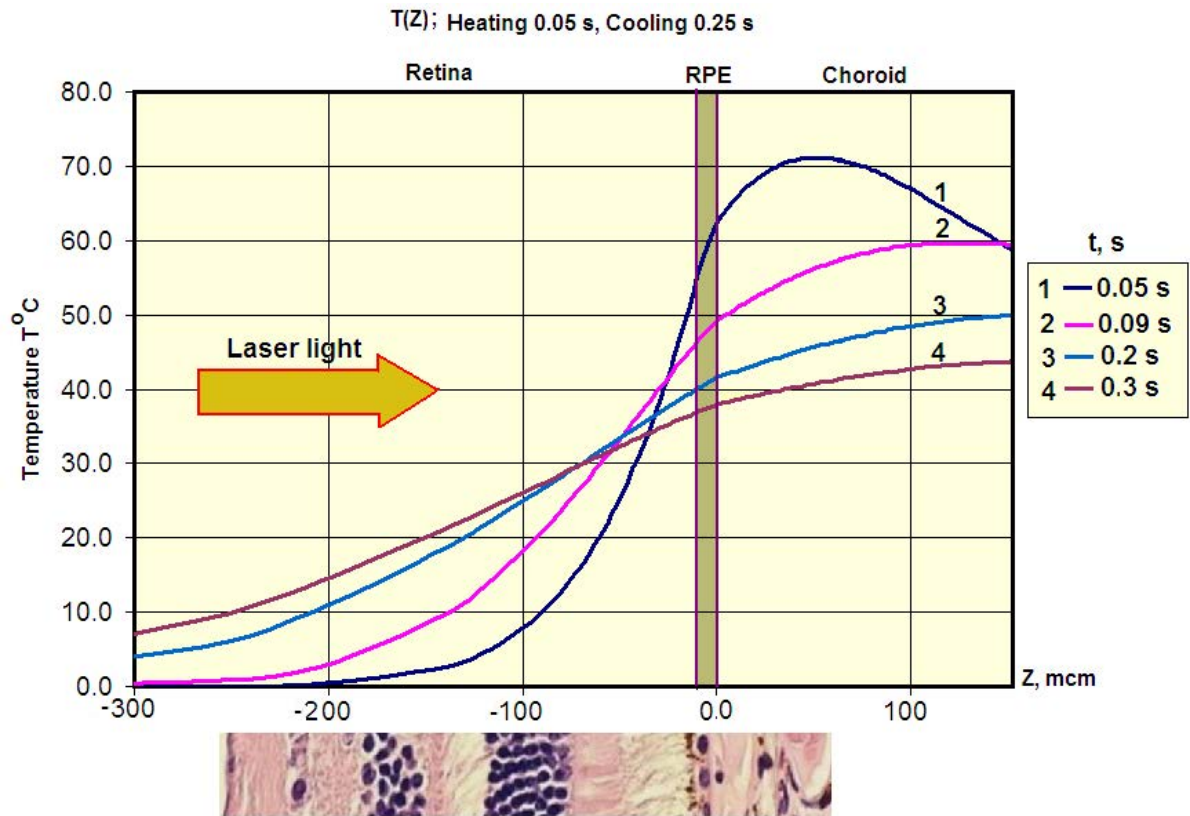


Рисунок 2 - Зависимость нагрева тканей сетчатки от длительности импульса. Координаты Z ($r=0$) толщины ХРК к моменту окончания импульса излучения, $t = 0.05$ с (1) и в процессе остывания через 0.09 с (2), 0.2 с (3) и 0.3 с (4) от начала облучения.

В прилежащей к РПЭ области хороидеи создается зона повышенного нагрева, превышающего температуру РПЭ. Эта область является своеобразным буфером, обеспечивающим направленное распространение теплового фронта к внутренним слоям нейроэпителия. При этом, она не только препятствует отводу тепловой энергии от РПЭ в сторону хороидеи, но и осуществляет «подпитку» направленного к внутренним областям нейроэпителия потока тепла. Из анализа последовательности зависимостей $T(Z)$ $t=0,09$, $t=0,2$, $t=0,3$ (Рисунок 2) при остывании, в рассматриваемых условиях, тепловой фронт достигает ВПМ примерно, через 0,3 с после начала облучения. В дальнейшем, процесс остывания продолжается несколько секунд и стимулирует, таким образом, фототермическую стимуляцию процессов регенерации всех структурных элементов нейроэпителия.

Также, необходимо отметить, что относительно невысокий (в частности, по сравнению с k_i зеленой области спектра) показатель поглощения излучения $k_{\text{РПЭ}}$ снижает критичность лучевой стойкости тканей глазного дна к индивидуальной степени пигментации пациентов. Это качество крайне важно для современной офтальмохирургии, с учетом отсутствия поглощения желтой линии спектра макулярными пигментами.

На Рисунке 3 представлена динамика нагрева и остывания тканей $T(t, Z, r=0)$ в отдельных слоях сетчатки вблизи оси лазерного пучка, согласно физической модели (Рисунок 1) [12]. На графике отражены области, соответствующие определенному, доминирующему оптотермическому воздействию излучения на ткани сетчатки.

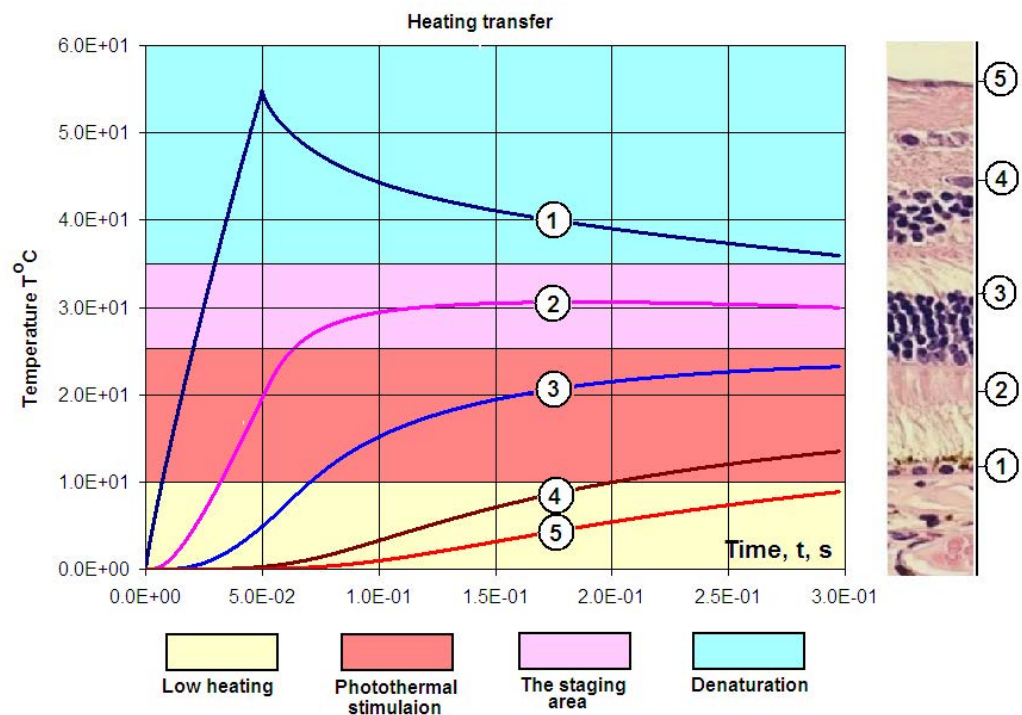


Рисунок 3 - Динамика нагрева и остывания $T(t, Z_i, r=0)$ в зонах сетчатки, соответствующих Z_i . 1 — ретинальный пигментный эпителий (0.0 мкм), 2 — линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (60 мкм), 3 — наружный ядерный слой (110 мкм), 4 — внутренний ядерный слой (200 мкм), 5 — внутренняя пограничная мембрана (260 мкм).

По результатам исследований Желтова Г.И. [12, 48] выяснено, что импульсный нагрев в течение 0,05 с, примерно, на 35°C выше физиологической нормы приводит к термической коагуляции белков РПЭ и сенсорной сетчатки. Расчетная степень коагуляции (доля белковых молекул, необратимо поврежденных в результате нагревания) при этом имеет порядок 70%. Указанное значение температуры для рассматриваемых условий называется пороговым. Повышение температуры над пороговым значением усугубляет необратимые деструктивные изменения тканей. Область нагрева тканей, расположенная выше пороговой температуры, определена термином «denaturation» (Рисунок 3).

Импульсный нагрев тканей в интервале от 10 до 25°C не вызывает необратимых изменений структуры тканей. При этом имеет место терапевтическое воздействие, включающее стимуляцию регенеративных процессов в тканях сетчатки. Эта область определена термином «Photothermal stimulation» (Рисунок 3).

Промежуточный интервал импульсного нагрева 25-35°C - характеризуется конкуренцией деструктивных и репаративных процессов. Любые оценки степени доминирования одного из этих процессов могут иметь не более чем оценочный характер. Математическое моделирование не обеспечивает приемлемой точности этих оценок. Указанная область названа «промежуточной» («The staging area») (Рисунок 3).

Таким образом, при выбранных энергетических режимах облучения сетчатки модель прогнозирует коагуляцию тканей РПЭ (Рисунок 3, Кривая 1) и локальную или частичную коагуляцию сенсорной сетчатки.

Наиболее эффективное терапевтическое фототермическое действие излучения на ткани реализуется в области наружного и внутреннего ядерного слоев и захватывает частично внутренний сетчатый и ганглионарный слои. Также необходимо отметить, что длительность терапевтического нагрева указанных областей определяется процессом остывания тканей в облучаемой области. Время остывания в данном случае во много раз превышает длительность непосредственного лазерного воздействия и имеет порядок нескольких секунд. В

области сетчатки, близкой к ВПМ и формирующейся ЭРМ, вероятность эффективной фототермической стимуляции существенно снижается (Рисунок 3). Это обстоятельство практически исключает непосредственную фотостимуляцию роста ЭРМ.

Для иллюстрации радиального распределения температуры в рассматриваемых условиях приведены изотермы для 10, 25 и 35°C в плоскости r, Z (Рисунок 4), при этом выбранные интервалы температур соответствуют данным, отображенным на Рисунке 3.

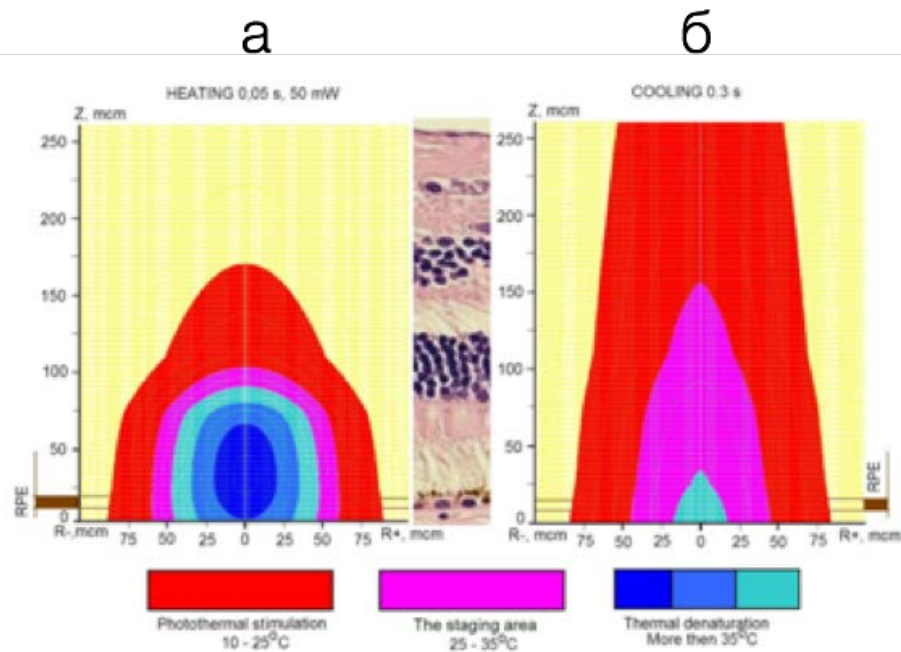


Рисунок 4 - Распределение уровня нагрева (а) и уровня остывания (б) тканей сетчатки $T(r,Z)$ в сагиттальной плоскости к моменту окончания лазерного импульса $t=0,05$, с и при остывании для $t=0,3$ с.

Таким образом, уменьшение длительности импульса до 0,03 с сдвигает область эффективной фототермической стимуляции ближе к внутреннему ядерному слою. Увеличение длительности импульса до 0,07 с, наоборот, углубляет зону терапевтического нагрева, охватывает ЭРМ и может непосредственно стимулировать ее рост. Таким образом, обоснованным выбором длительности

лазерного импульса при мощности лазерного воздействия 50 мВт является $t=0,05$ с.

Таким образом, на основе биофизического анализа отклика тканевых структур хориоретинального комплекса на непрерывное лазерное излучение был разработан клинический протокол: длина волны 577 нм, мощность лазерного излучения 50 мВт, длительность лазерного импульса 0,05 сек, диаметр пятна 100 мкм, расстояние между лазерными аппликатами 150 мкм.

Учитывая механизм действия низкоэнергетического лазерного излучения на ткани ХРК, для увеличения клинического эффекта у пациентов с начальными стадиями иЭРМ дополнительно к лазерной коагуляции по типу «решетки» вторым этапом может быть использовано СМЛВ.

3.3 Требования к энергетическим параметрам субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия

Длительность микроимпульса. Известно [13], что с уменьшением длительности лазерного микроимпульса, селективность воздействия на клетки РПЭ увеличивается, а область повреждения становится меньше. Минимально возможная длительность импульса, доступная на лазерной установке «IRIDEX IQ 577» (IRIDEX Corporation, Mountain View, США), составляет 50 мкс.

Длительность пакета микроимпульсов. Основываясь на мировом опыте лечения различных патологий макулярной зоны, в основном, в клинической практике используется длительность пакета микроимпульсов от 10 до 200 мс. С целью исключения процесса накопления температуры в структуре ХРК необходимо использовать минимальную длительность пакета импульсов. В нашей работе изначально была выбрана длительность пакета 30 мс, как минимально возможная и используемая в клинической практике на предложенной лазерной установке.

Мощность лазерного воздействия. Для выполнения лазерного воздействия в макулярной зоне была использована минимально возможная мощность на лазерной установке «IRIDEX IQ 577» (IRIDEX Corporation, Mountain View, США) - 50 мВт.

Диаметр лазерного аппликата. При работе в центральной зоне диаметр лазерного аппликата, как и в выполнении первого этапа лечения-лазерной коагуляции по типу «решетки», был выбран 100 мкм.

Скважность (рабочий цикл). Рядом мировых исследований определено [109, 115, 136], что селективность лазерного воздействия сохраняется при условии использования небольшого диаметра лазерного пятна и скважности, не превышающей 5%. В данной исследовательской работе был использован рабочий цикл равный 4,7%.

Расстояние между лазерными аппликатами. Лазерные аппликаты наносились по всей поверхности ЭРМ с расстоянием 150 мкм.

3.2.1 Анализ термомеханического действия микроимпульсного лазерного излучения на структуры сетчатки

Воздействие коротких импульсов сопровождается генерацией механических (акустических) колебаний. Для импульсов длительностью 50 мкс, мощности лазерного излучения 50 мВт, с использованием длины волны желтого спектра, амплитуда колебаний имеет порядок десятых долей бар (1 бар \approx 1 атм). При этом, порог механического (кавитационного) разрушения биоткани имеет порядок 30-40 бар [136, 182].

При мощности лазера 50 мВт и длительности лазерного импульса 50 мкс нагрев на оси лазерного пучка в самой горячей точке РПЭ не превышает 0,15°C. При частоте следования 1000 Гц следующий короткий импульс прибывает через 10^{-3} с (1 мс). В промежутке между импульсами клетки РПЭ не остывают полностью и от импульса к импульсу происходит накопление нагрева. За период 0,03 с

формируется постоянная составляющая нагрева - 2°C. Нагрев и остывание для структур сетчатки идут по законам, аналогичным непрерывной лазерной коагуляции (Рисунок 2 - 4), однако, в данном случае, нагрев в 20 раз ниже.

Таким образом, представленные энергетические параметры лазерного излучения позволяют получить достаточно «легкое» термическое и механическое воздействие на ткани ХРК. При этом фотостимулированное нарушение нативной структуры нейросенсорной сетчатки полностью исключено. Терапевтический эффект СМЛВ обусловлен термомеханическим воздействием низкоинтенсивного излучения с представленными энергетическими параметрами.

На сегодняшний день имеются данные экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность неоднократного применения СМЛВ, по отношению к структурам нейросенсорной сетчатки, в лечении диабетического макулярного отека [5, 9], центральной серозной хориоретинопатии [22], макулярного отека после удаления ЭРМ [25] и удаления хрусталика [8]. На основе иммуногистологических и морфологических исследований тканей ХРК до и после неоднократного воздействия СМЛВ, в ходе эксперимента, определен минимально безопасный интервал применения СМЛВ - 1 месяц. Клиническая эффективность применения СМЛВ у пациентов с диабетическим макулярным отеком показала положительный результат с использованием 3-х сеансов с интервалом в 1 месяц [5].

По результатам научно-обоснованного анализа биофизического отклика ретинальных структур на СМЛВ был разработан клинический протокол: мощность излучения 50 мВт, длительность микроимпульса 50 мкс, длительность пакета микроимпульсов 30 мс, скважность 4,7%, диаметр пятна 100 мкм, расстояние между аппликатами 150 мкм. Основываясь на литературных данных экспериментальных и клинических работ, пациентам с начальными стадиями иЭРМ вторым этапом было решено проведение СМЛВ.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

Данная глава посвящена решению следующих задач:

1. Диагностическая оценка мультимодального подхода в изучении динамики клинико-морфологических изменений витреоретинального интерфейса и функционального состояния сетчатки у пациентов с начальными стадиями иЭРМ.
2. Оценка клинико-морфологических и морфофункциональных результатов лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ в группе с использованием разработанной комбинированной лазерной технологии в сравнении с лазерной коагуляцией по типу «решетки». В качестве контрольной группы изучались пациенты с естественным течением иЭРМ.

С использованием стандартных методов исследования и методов мультимодального диагностического комплекса обследованы 92 пациента (92 глаза).

При проведении биомикроскопии переднего отрезка глаза патологии не выявлено ни в одном из случаев. Артефакция выявлена у 25-ти пациентов (27%) - признаки формирования вторичной катаракты (наличие фиброза капсулы хрусталика или шаров Адамюка-Эльшнига) отсутствовали у всех пациентов; у 51-го пациента (55%) обнаружены признаки начальных помутнений в кортикальных слоях хрусталика; у 16-ти пациентов (17%) визуализировался прозрачный хрусталик.

На основании использования мультимодального подхода в диагностике иЭРМ с применением офтальмоскопии, мультиспектрального лазерного сканирования сетчатки («MultiColor™»), а также модернизированной классификации ЭРФ на основе СОКТ и ОКТ-А в режиме «En Face» (Lumbroso V., 2013) пациенты были разделены стадии: 0-я и 1-я стадии.

Были выявлены наиболее информативные клинико-морфологические данные пациентов с **0-й стадией** иЭРМ:

- при офтальмоскопии глазного дна у пациентов в макулярной зоне на поверхности сетчатки визуализировалась полупрозрачная мембрана с «целлофановым» отблеском без признаков «ретиального сморщивания»;
- при мультиспектральном исследовании в режиме «MultiColor™» в макулярной зоне выделялись очаговые слабовыраженные желто-зеленые фокусы от поверхности ЭРМ, складчатость сетчатки, и тракционный компонент при этом отсутствовал;
- по данным СОКТ на томограммах ретинальной поверхности визуализировалась полоса гиперрефлективности, частично или полностью слитая с ВПМ. Во всех исследуемых случаях была зарегистрирована ЗОСТ, фовеолярный профиль был не изменен;
- при исследовании ОКТ-А в режиме «En Face» на ретинальной поверхности отмечались единичные диффузные очаги фиброза, «ретиальная складчатость» отсутствовала.

Наиболее информативные клинико-морфологические данные пациентов с **1-ой стадией** иЭРМ:

- при офтальмоскопии глазного дна у пациентов в центральной зоне определялась «целлофановая» мембрана с тонкими радиальными складками на поверхности сетчатки;
- при мультиспектральном исследовании в режиме «MultiColor™» в макулярной зоне отмечался выраженный желто-зеленый рефлекс от поверхности ЭРМ, выявляющий ее площадь и границы, также наблюдались единичные складки сетчатки с невыраженной тракцией;
- по данным СОКТ на поверхности сетчатки отмечалось наличие линии гиперрефлективности, которая частично/полностью была слитая с ВПМ. Во

всех исследуемых случаях была зарегистрирована ЗОСТ, фовеолярный профиль был «сглажен»;

- на ОКТА томограммах в режиме «En Face» визуализировались: «ретиная звездчатость» и множественные «бляшки» с единичными радиальными складками сетчатки.

Основываясь на полученных данных основным морфологическим параметром для количественной оценки результатов лечения, был принят показатель центральной толщины сетчатки (ЦТС) в макулярной зоне по данным СОКТ. Для количественной оценки функционального состояния макулярной зоны у пациентов с иЭРМ в представленной работе нами были приняты следующие показатели: некорригированная острота зрения (НКОЗ), максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) и центральная светочувствительность (СЧ) сетчатки по данным компьютерной микропериметрии.

Таким образом, основываясь на полученных данных нами был составлен алгоритм мультимодального подхода для оценки количественных и качественных показателей течения иЭРМ включающих в себя:

Количественные морфофункциональные показатели:

- визометрия, с определением НКОЗ и МКОЗ;
- компьютерная микропериметрия, с определением средней величины центральной СЧ сетчатки;
- спектральной оптической когерентной томографии, с определением ЦТС.

Качественные клинко-морфологических показатели:

- офтальмоскопия, с определением снижения/усиления «целлофанового» блеска, «ретиная складчатости» и изменения площади ЭРМ;
- мультиспектральное лазерное сканирование сетчатки, с использованием различных фильтров, для выполнения оценки площади, «плотности» фиброзных очагов, границ и тракционного компонента ЭРМ;

- спектральная оптическая когерентная томография, с определением наличия/отсутствия ЭРМ на поверхности ВПМ, изменения фовеолярного профиля;
- оптическая когерентная томография-ангиография в режиме «En face», с выявлением основных структурных изменений витреоретинального интерфейса при ЭРМ: наличие «бляшек», «ретиальной звездчатости», «диффузной складчатости сетчатки».

4.1 Характеристика пациентов группы контроля

Группу контроля составили 30 пациентов (30 глаз) с иЭРМ, при этом 0-я стадия иЭРМ была выявлена у 11-ти пациентов (11 глаз) - 36,6%, 1-я стадия у 19-ти пациентов (19 глаз) - 63,3%. Гендерная и возрастная характеристика пациентов представлена в разделе 2.1.

При первичном обследовании ($M \pm m$): средняя НКОЗ составила $0,64 \pm 0,04$, средняя МКОЗ равна $0,87 \pm 0,02$, средняя центральная СЧ сетчатки составила $27,1 \pm 0,27$ дБ, средняя толщина сетчатки в центральной зоне составила $301,4 \pm 8,19$ мкм.

4.1.1 Клинико-функциональные результаты динамического наблюдения пациентов с начальными стадиями идиопатической эпиретинальной мембраны в группе контроля

Анализ клинико-функциональных результатов пациентов с естественным течением пролиферативного процесса выявил достоверное снижение значения средней НКОЗ с 3-го месяца динамического наблюдения, с последующим его плавным снижением до окончания всего срока ($p < 0,05$) (Таблица 2, Рисунок 5). Аналогичная картина отмечалась при анализе средней МКОЗ - достоверное снижение было выявлено на всех сроках наблюдения, по сравнению с исходным ($p < 0,05$) (Таблица 3, Рисунок 5).

Таблица 2 - Динамика показателя средней НКОЗ у пациентов с иЭРМ в группе контроля, $M \pm m$

Срок наблюдения	НКОЗ	p-level
результаты первичного обследования	0,64±0,04	
3 месяца	0,63±0,04*	0,04
6 месяцев	0,6±0,04*	0,000
1 год	0,56±0,04*	0,000
2 года	0,53±0,04*	0,000
3 года	0,48±0,04*	0,000
4 года	0,45±0,05*	0,000
5 лет	0,43±0,05*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

Таблица 3 - Динамика показателя средней МКОЗ у пациентов с иЭРМ в группе контроля, $M \pm m$

Срок наблюдения	МКОЗ	p-level
результаты первичного обследования	0,87±0,02	
3 месяца	0,85±0,02*	0,01
6 месяцев	0,85±0,02*	0,01
1 год	0,82±0,03*	0,003
2 года	0,8±0,03*	0,001
3 года	0,75±0,03*	0,000
4 года	0,7±0,03*	0,000
5 лет	0,68±0,04*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

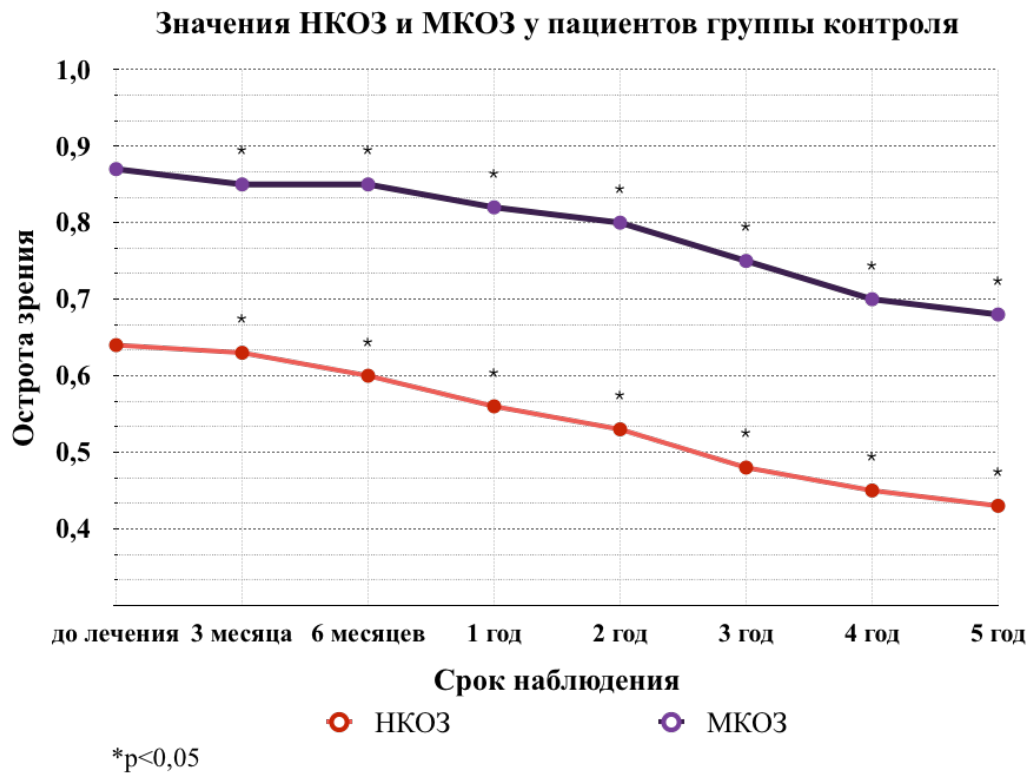


Рисунок 5 - Показатели средней НКОЗ и средней МКОЗ у пациентов группы контроля.

При оценке данных компьютерной микропериметрии показатель средней СЧ сетчатки в центральной зоне статистически значимо снижался в сроки наблюдения от 3-х месяцев до 5 лет ($p < 0,05$) (Таблица 4, Рисунок 6).

Таблица 4 - Динамика показателя средней центральной СЧ сетчатки у пациентов с иЭРМ в группе контроля, $M \pm m$

Срок наблюдения	Средняя светочувствительность сетчатки, дБ	p-level
результаты первичного обследования	27,1±0,27	
3 месяца	26,8±0,28*	0,004
6 месяцев	26,6±0,29*	0,000
1 год	26,2±0,3*	0,000
2 года	26±0,3*	0,000
3 года	25,7±0,32*	0,000
4 года	25,5±0,35*	0,000
5 лет	25,4±0,34*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$)

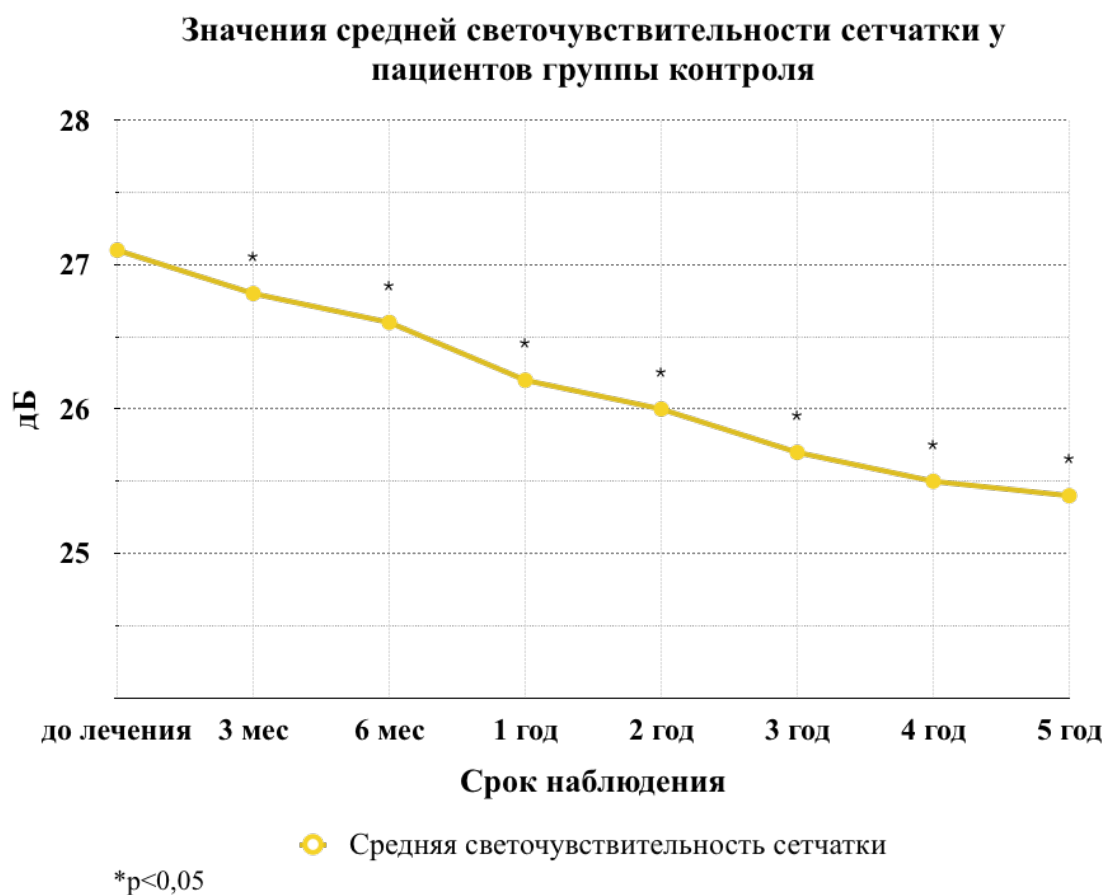


Рисунок 6 - Динамика показателя средней центральной светочувствительности сетчатки в центральной зоне у пациентов группы контроля

Анализ ОКТ томограмм пациентов с естественным течением пролиферативного процесса выявил увеличение показателя средней ЦТС сетчатки уже с 3-го месяца наблюдения. Такая динамика сохранялась до окончания всего периода наблюдения.

Достоверное увеличение показателя средней ЦТС выявлено на всех сроках наблюдения ($p < 0,05$) (Таблица 5, Рисунок 7).

Таблица 5 - Динамика показателя средней ЦТС у пациентов с иЭРМ в группе контроля, $M \pm m$

Срок наблюдения	Средняя центральная толщина сетчатки, мкм	p-level
результаты первичного обследования	301,4±8,19	
3 месяца	308,8±8,22*	0,001
6 месяцев	316,6±7,87*	0,000
1 год	323,6±7,96*	0,000
2 года	331,5±8,94*	0,000
3 года	338,1±9,0*	0,000
4 года	345,9±8,7*	0,000
5 лет	349,7±8,9*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

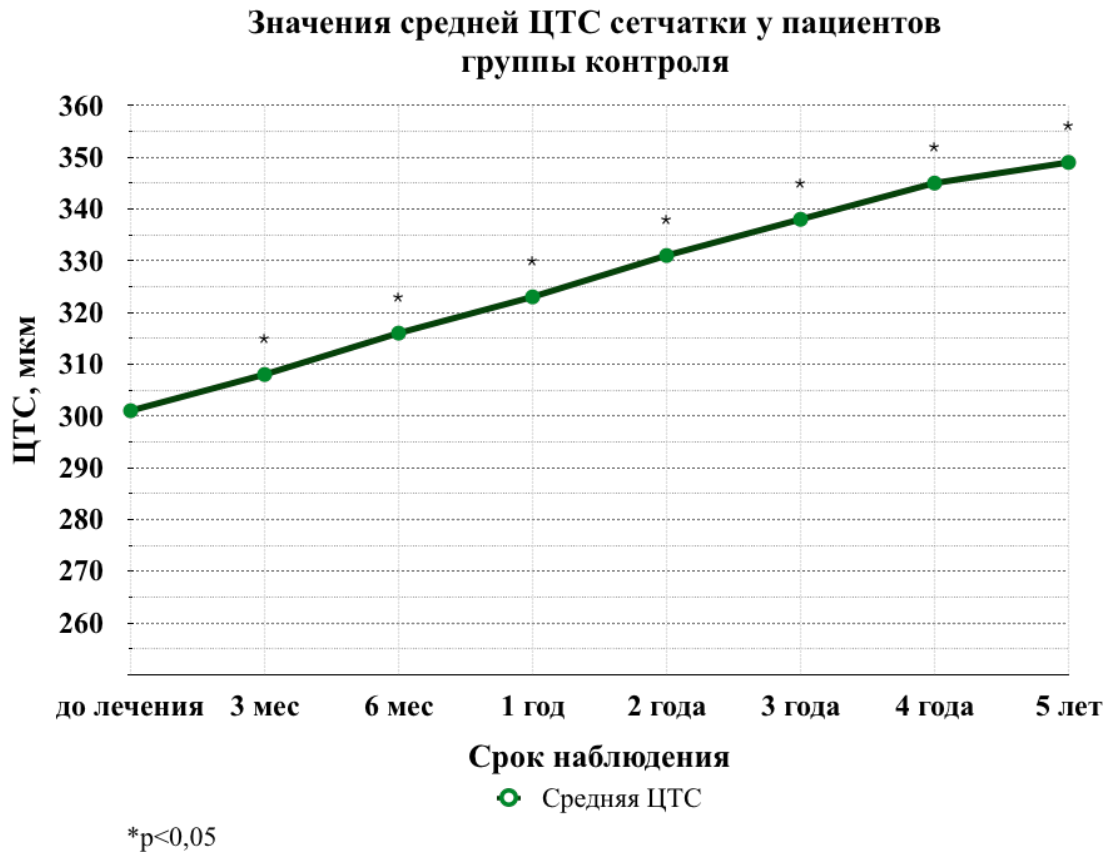


Рисунок 7 - Динамика показателя средней толщины сетчатки в центральной зоне у пациентов группы контроля

Таким образом, исходя из полученных результатов клинко-функциональных исследований пациентов с естественным течением иЭРМ (0-я и 1-я стадии) отмечается:

1. Постепенное снижение морфофункциональных показателей: средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки в отдаленном периоде наблюдения и плавным увеличением основного морфологического показателя – средней ЦТС;
2. В отношении структур нейросенсорной сетчатки отмечались следующие клинко-морфологические изменения:
 - **при офтальмоскопии** обнаруживалось постепенное усиление «целлофанового» блеска с формированием «ретиальной складчатости»;
 - **при мультиспектральном исследовании** в режиме «MultiColor™» визуализировался выраженный желто-зеленый рефлекс от поверхности ЭРМ;

в динамическом наблюдении отмечалось увеличение границ, площади и «плотности» иЭРМ;

- **по данным СОКТ** на ретинальной поверхности визуализировалась полоса гиперрефлективности, плотно спаянная с ВПМ. В 52% случаев к 5-му году наблюдения зарегистрировано изменение фовеолярного профиля (отсутствие фовеолярного профиля);
- **при исследовании ОКТ-А** в режиме «En face» у всех пациентов отмечался переход «диффузных очагов фиброза» в фиброзные «бляшки» с множеством «ретиальных складок».

Анализируя полученные данные мультимодальной диагностики через 5 лет динамического наблюдения за пациентами с естественным течением начальных стадий (0-я и 1-я стадии) иЭРМ были получены следующие клинимоρφологические изменения: стабилизация фиброзного процесса в 43,3% случаев, прогрессирование иЭРМ в 56,7% случаев.

Полученные результаты могут быть проиллюстрированы следующим клиническим примером.

Клинический пример

Больной М., 53 лет. Жалобы на постепенное снижение остроты зрения правого глаза в течение последних 2-х лет. К офтальмологу пациент не обращался, лечение не получал.

Диагноз: OD Идиопатическая эпиретинальная мембрана, 0-я стадия.

При первичном обследовании: НКОЗ составила 0,8, МКОЗ - 1,0. Офтальмоскопически на ретинальной поверхности в центральной зоне визуализировались единичные очаги фиброза с «целлофановым» блеском. По

данным мультиспектрального исследования в режиме «MultiColor™» в центральной зоне сетчатки в желто-зеленом цвете определялись единичные очаги иЭРМ (Рисунок 8а), при исследовании глазного дна в монохроматическом зеленом и синем фильтрах в центральной зоне сетчатки определялись границы, «плотность» и площадь ЭРМ (Рисунок 8б, в). Среднее значение средней центральной СЧ сетчатки составило 28,5 дБ (Рисунок 8г). При анализе ОКТ томограммы: в макулярной зоне на поверхности ВПМ определяется линия гиперрефлексивности (соответствующая ЭРМ), фовеолярный профиль сглажен, толщина сетчатки в макулярной зоне - 232 мкм (Рисунок 8д). При анализе томограммы ОКТ-А в режиме «En Face» (10x10° сканов) на ретинальной поверхности визуализировались «диффузные фиброзные очаги» (рисунок 8 е).

Данному пациенту не проводилось консервативное и лазерное лечение.

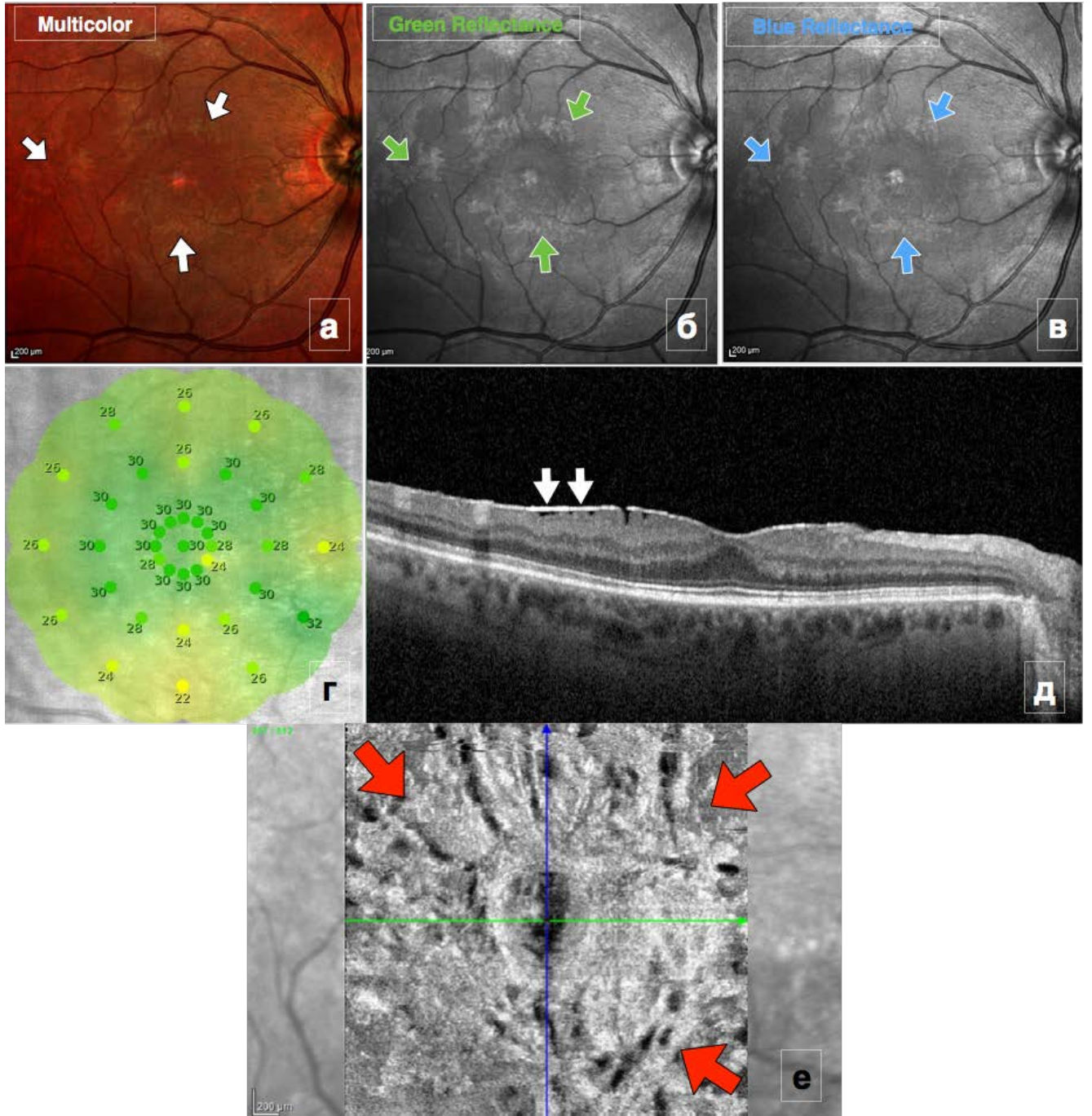


Рисунок 8 - Пациент К., 50 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 0-я стадия. Первичное обследование: (а) снимок глазного дна в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне в желто-зеленом цвете визуализируются единичные очаги фиброза (белая стрелка); снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне определяются границы, «плотность» и площадь фиброзных очагов (синяя и зеленая стрелка); (г) - компьютерная микропериметрия макулярной зоны: средняя величина СЧ - 28,5 дБ, (д) - по данным СОКТ в центральной зоне на поверхности ВПМ определяется линия

гиперрефлективности, соответствующая ЭРМ (белая стрелка), фовеолярный профиль сглажен, толщина сетчатки в макулярной зоне - 232 мкм; (е) - в режиме «En Face» ОКТ-А (10x10° сканов) на ретинальной поверхности визуализируются «диффузные фиброзные очаги» (красная стрелка)

На контрольном осмотре через 2 года НКОЗ составила 0,5, МКОЗ - 0,7. При офтальмоскопии на глазном дне в центральной зоне сетчатки отмечалось усиление «целлофанового» блеска. При мультиспектральном исследовании в режиме «MultiColor™» в центральной зоне сетчатки было отмечено увеличение площади распространения и «плотности» фиброзных очагов (Рисунок 9а); при использовании монохроматических фильтров в центральной зоне также определялось увеличение «плотности» и площади распространения ЭРМ (Рисунок 9б, в). По данным компьютерной микропериметрии средняя центральная СЧ сетчатки уменьшилась до 26,5 дБ (Рисунок 9г). При анализе ОКТ томограммы - в центральной зоне на поверхности ВПМ определяется линия гиперрефлективности, соответствующая ЭРМ, фовеолярный профиль отсутствует, толщина сетчатки в макулярной зоне увеличилась до 248 мкм (Рисунок 9д). При анализе данных ОКТ-А в режиме «En Face» (20 x 20° сканов) на ретинальной поверхности в центральной зоне сетчатки определяются «диффузные очаги фиброза» с ретинальной складчатостью и единичными фиброзными «бляшками» (Рисунок 9е).

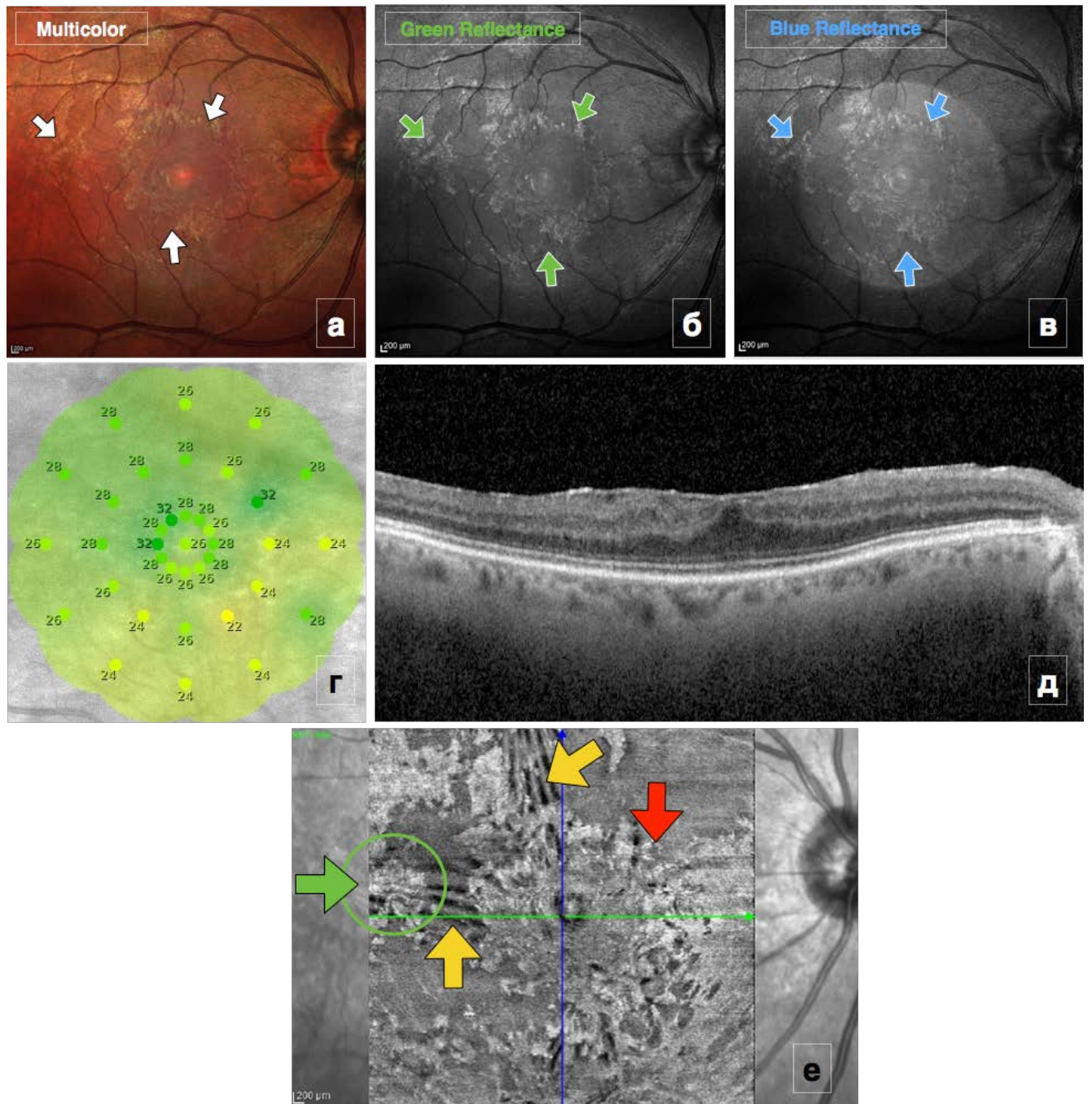


Рисунок 9 - Пациент К., 50 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 0-я стадия. Через 2 года динамического наблюдения: (а) снимок глазного дна в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне в желто-зеленом цвете определяется увеличение площади распространения и «плотности» фиброзных очагов (белая стрелка); снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне определяется увеличение «плотности» и площади распространения фиброзных очагов (синяя и зеленая стрелка); (г) - компьютерная микропериметрия макулярной зоны: средняя величина СЧ снизилась до 26,5 дБ,

(д) - по данным СОКТ в центральной зоне на поверхности ВПМ определяется линия гиперрефлексивности, соответствующая ЭРМ, фовеолярный профиль отсутствует, ЦТС в макулярной зоне увеличилась до 248 мкм, (е) в режиме «En Face» ОКТ-А (20x20° сканов) на ретинальной поверхности центральной зоны визуализируются «диффузные очаги фиброза» (красная стрелка), «ретинальная складчатость» (желтая стрелка) и единичная фиброзная «бляшка» (зеленая стрелка)

На контрольном осмотре через 5 лет: НКОЗ составила 0,3, МКОЗ - 0,5. При офтальмоскопии визуализируется увеличение площади распространения ЭРМ с усилением «целлофанового» блеска. При мультиспектральном исследовании центральной зоны сетчатки в режиме «MultiColor™» в желто-зеленом цвете определяется увеличение площади распространения и «плотности» ЭРМ в динамическом наблюдении (Рисунок 10а); в монохроматических синем и зеленом фильтрах отмечается увеличение «плотности» и площади распространения фиброзных очагов в динамическом наблюдении (Рисунок 10б, в). Средняя центральная СЧ сетчатки уменьшилась до 25,3 дБ (Рисунок 10г). При анализе ОКТ томограммы - в центральной зоне на поверхности ВПМ определяется линия гиперрефлексивности, полностью слитая с ВПМ, фовеолярный профиль отсутствует, ЦТС увеличилась до 251 мкм (Рисунок 10д). При анализе данных ОКТ-А в режиме «En Face» (20x20° сканов) на ретинальной поверхности в динамическом наблюдении отмечается увеличение «плотности» и площади ЭРМ с сохранением ретинальной складчатости и единичных «бляшек» (Рисунок 10е).

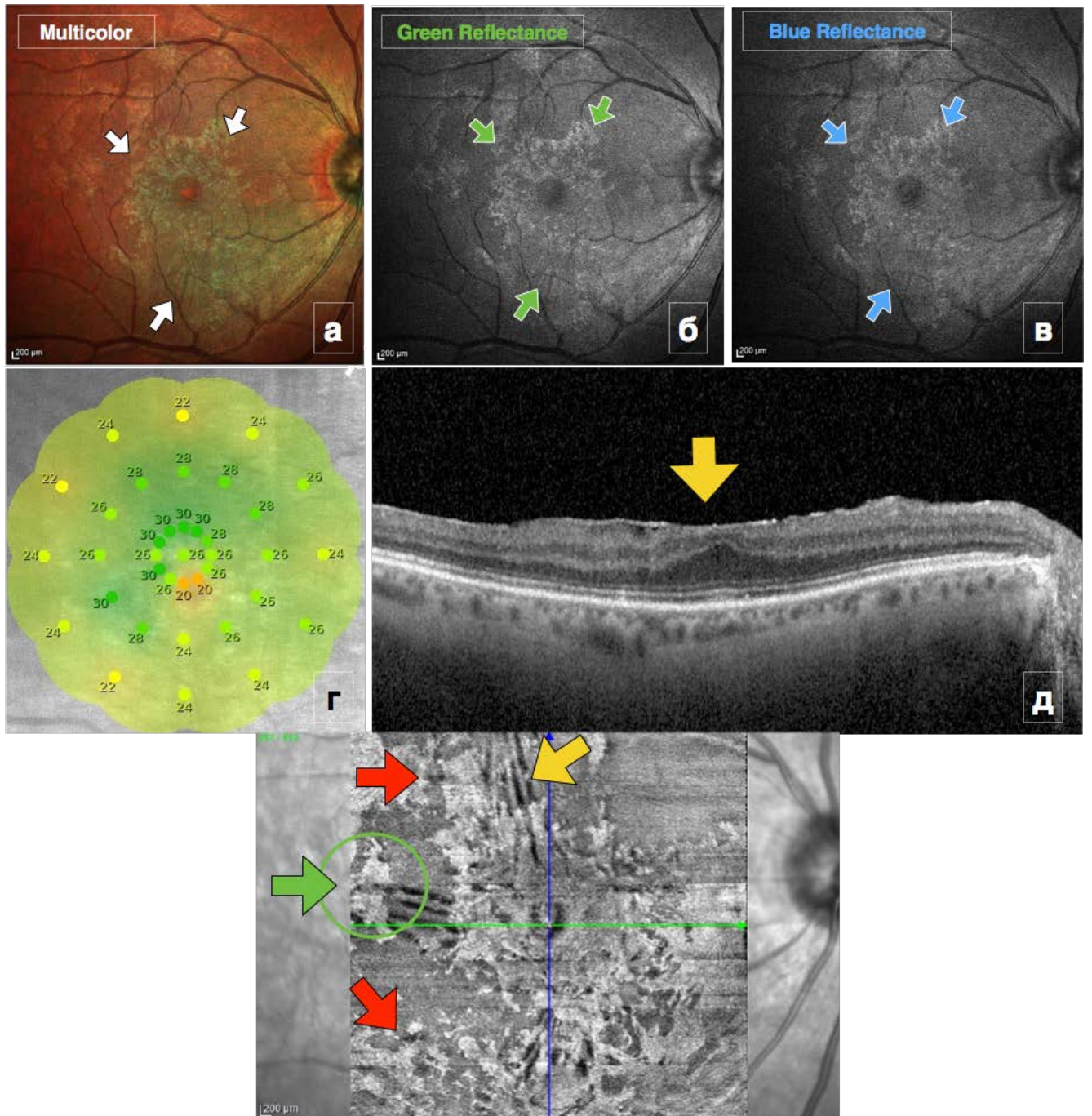


Рисунок 10 - Пациент К., 50 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 0-я стадия. Через 5 лет динамического наблюдения: (а) снимок глазного дна в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне сетчатки в желто-зеленом цвете определяется увеличение площади распространения и «плотности» ЭРМ в динамическом наблюдении (белая стрелка); снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне определяется увеличение «плотности» и площади распространения фиброзных очагов в динамическом наблюдении (синяя и зеленая стрелка); (г) – по данным компьютерной

микропериметрии средняя величина СЧ снизилась до 25,3 дБ, (д) - по данным СОКТ в макулярной зоне на поверхности ВПМ определяется линия гиперрефлективности, соответствующая ЭРМ, фовеолярный профиль отсутствует (желтая стрелка), ЦТС увеличилась до 251 мкм, (е) - в режиме «En Face» ОКТ-А (20 x 20°сканов) на ретинальной поверхности в динамическом наблюдении отмечается увеличение «плотности» и площади распространения ЭРМ (красная стрелка), ретинальная складчатость (желтая стрелка) и фиброзная «бляшка» (зеленая стрелка) сохраняются

4.2 Характеристика пациентов группы сравнения

Группу сравнения составили 30 пациентов (30 глаз), при этом 0-я стадия иЭРМ была выявлена у 19-ти пациентов (19 глаз) - 63%, 1-я стадия у 11-ти пациентов (11 глаз) - 36%. Гендерная и возрастная характеристика пациентов представлена в разделе 2.1.

При первичном обследовании ($M \pm m$): средняя НКОЗ у пациентов группы сравнения составила $0,44 \pm 0,04$, средняя МКОЗ - $0,86 \pm 0,02$, средняя центральная СЧ сетчатки составила $26,3 \pm 0,28$ дБ, средняя толщина сетчатки в центральной зоне – $292,4 \pm 11,3$ мкм.

4.2.1 Методика проведения лазерной коагуляции по типу «решетки» в группе сравнения

Лазерное лечение в группе сравнения проводилось на установке «IRIDEX IQ 577» (IRIDEX Corporation, Mountain View, США) с длиной волны излучения 577 нм, которая позволяет работать как в непрерывном, так и в микроимпульсном режимах. Лазерное лечение проводилось в амбулаторных условиях. После достижения медикаментозного мидриаза 1% раствором тропикамида производилась инстилляционная анестезия передней поверхности глазного яблока

0,5% раствором проксиметакаина. Затем на глаз устанавливалась контактная операционная линза Reichel – Mainster 1X, с последующим проведением лазерного лечения.

Лазерная коагуляция по типу «решетки» проводилась по разработанному протоколу: лазерные аппликаты наносились по всей поверхности ЭРМ, исключая аваскулярную зону, со следующими энергетическими параметрами - длина волны 577 нм, мощность 50 мВт, длительность импульса 0,05 сек, диаметр пятна 100 мкм, расстояние между лазеркоагулятами 150 мкм (Таблица 6).

Таблица 6 - Разработанные энергетические параметры лазерной коагуляции по типу «решетки»

Энергетические параметры	Лазерная коагуляция по типу «решетки»	
	Длина волны (нм)	577
	Диаметр пятна (мкм)	100
	Мощность излучения (мВт)	50
	Длительность импульса (мс)	50
	Количество аппликатов	60-90

4.2.2 Клинико-функциональные результаты лечения пациентов с иЭРМ в группе сравнения

В группе сравнения значение средней НКОЗ достигло статистически значимого увеличения уже после проведения лазерной коагуляции, однако с 3-го месяца динамического наблюдения до окончания срока исследования было выявлено плавное снижение показателя. Статистически достоверное снижение показателя средней НКОЗ зарегистрировано в сроки наблюдения от 12-ти месяцев до 5-ти лет (Таблица 7, Рисунок 11). Схожая картина наблюдалась при анализе показателя средней МКОЗ - статистически значимое увеличение значения наблюдалось после проведения лазерной коагуляции по типу «решетки». Однако,

в сроки наблюдения от 12-ти месяцев, было выявлено статистически достоверное плавное снижение показателя средней МКОЗ до окончания всего срока наблюдения (Таблица 8, Рисунок 11).

Таблица 7 - Динамика показателя средней НКОЗ у пациентов с иЭРМ в группе сравнения, $M \pm m$

Срок наблюдения	НКОЗ	p-level
до лечения	0,44±0,04	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	0,48±0,04*	0,003
3 месяца	0,47±0,04*	0,02
6 месяцев	0,47±0,04*	0,02
1 год	0,43±0,04	0,32
2 года	0,42±0,04*	0,03
3 года	0,42±0,05*	0,03
4 года	0,42±0,05*	0,03
5 лет	0,41±0,05*	0,01

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

Таблица 8 - Динамика показателя средней МКОЗ у пациентов с иЭРМ в группе сравнения, $M \pm m$

Срок наблюдения	МКОЗ	p-level
до лечения	0,86±0,02	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	0,89±0,02*	0,002
3 месяца	0,86±0,02	0,57
6 месяцев	0,85±0,02	0,57
1 год	0,83±0,03*	0,002
2 года	0,81±0,03*	0,000
3 года	0,78±0,03*	0,000
4 года	0,76±0,03*	0,000
5 лет	0,73±0,03*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

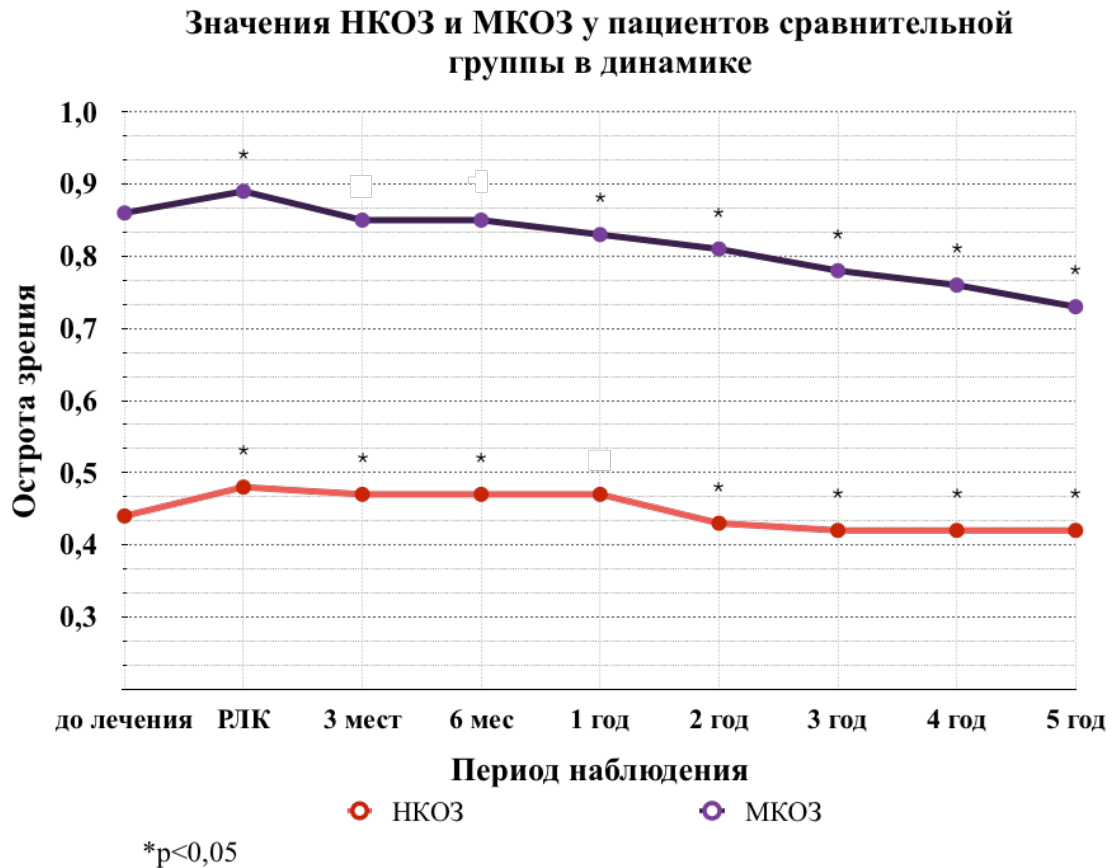


Рисунок 11 - Значения средней НКОЗ и средней МКОЗ у пациентов группы сравнения

По данным компьютерной микропериметрии показатель средней центральной СЧ сетчатки не имел статистически значимых различий в первый год наблюдения, однако, в сроки наблюдения от 2-х лет отмечается тенденция к плавному снижению значения до окончания всего срока наблюдения (Таблица 9, Рисунок 12).

Таблица 9 - Динамика показателя средней центральной СЧ сетчатки у пациентов с иЭРМ в группе сравнения, $M \pm m$

Срок наблюдения	Средняя светочувствительность сетчатки, дБ	p-level
до лечения	26,3±0,28	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	26,6±0,34	0,16
3 месяца	26,6±0,3	0,07
6 месяцев	26,5±0,3	0,1
1 год	26,2±0,28	0,2
2 года	25,9±0,27*	0,01
3 года	25,7±0,3*	0,001
4 года	25,6±0,31*	0,000
5 лет	25,5±0,32*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

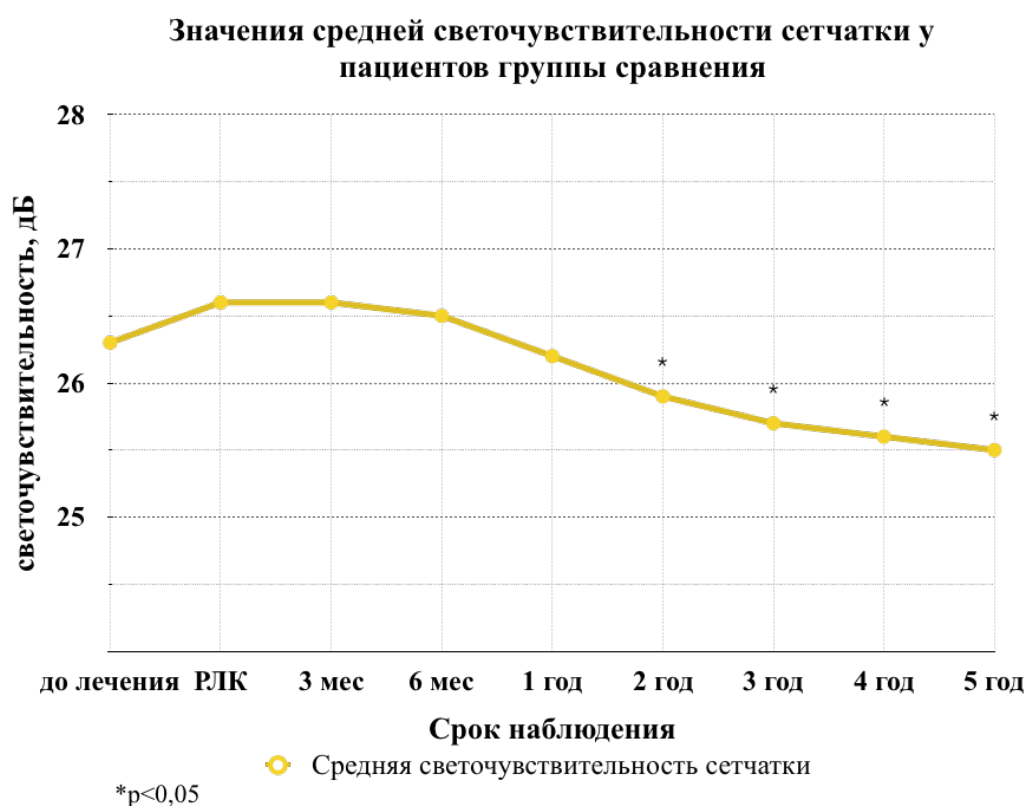


Рисунок 12 - Значения средней центральной СЧ сетчатки у пациентов группы сравнения

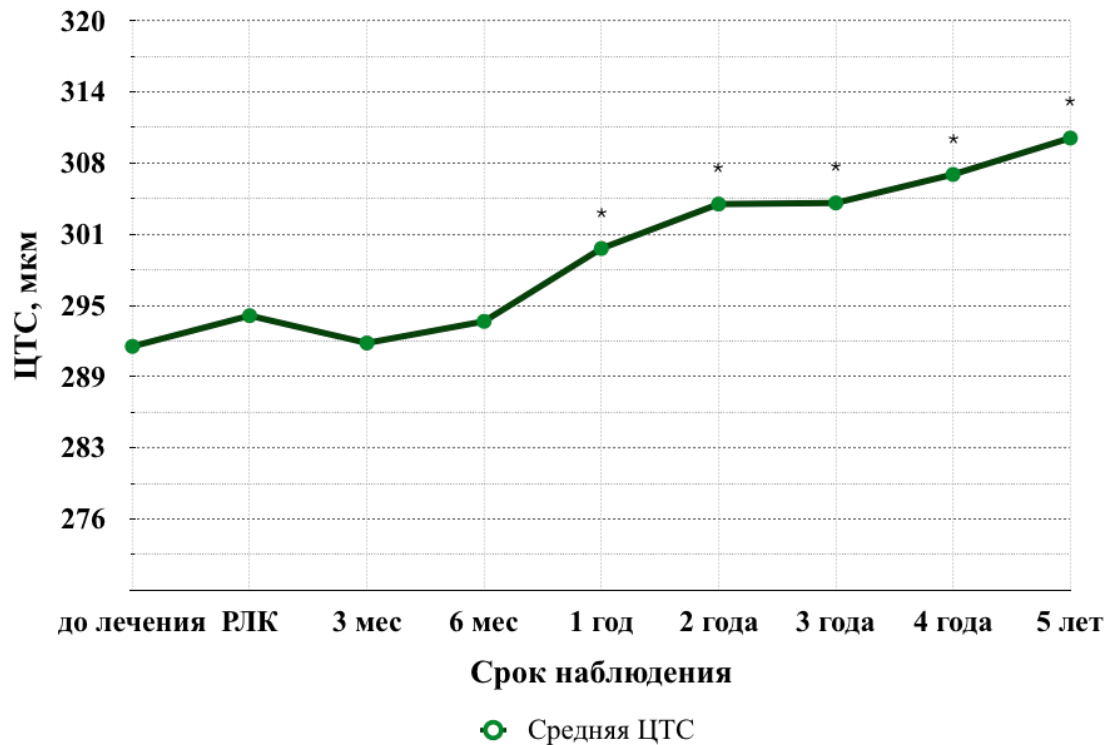
При анализе показателя средней ЦТС в первые 6 месяцев наблюдений статистически значимых различий, от исходных значений, не выявлено. Однако, в период от 12 месяцев до 5 лет наблюдения прослеживается статистически значимое увеличение показателя средней ЦТС (Таблица 10, Рисунок 13).

Таблица 10 - Динамика центральной толщины сетчатки у пациентов с иЭРМ в группе сравнения, $M \pm m$

Срок наблюдения	Средняя центральная толщина сетчатки, мкм	p-level
до лечения	292,4±11,3	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	294,1±11,6	0,14
3 месяца	291,7±11,6	0,82
6 месяцев	293,6±11,8	0,13
1 год	300±12*	0,02
2 года	303,9±11,8*	0,000
3 года	304±11,6*	0,000
4 года	306,5±11,5*	0,000
5 лет	309,7±11,6*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

Значения средней ЦТС сетчатки у пациентов группы сравнения



*p<0,05

Рисунок 13 - Показатель средней центральной толщины сетчатки у пациентов группы сравнения

Таким образом, исходя из полученных результатов клинико-функциональных исследований лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ (0-я и 1-я стадии) с использованием лазерной коагуляции по типу «решетки» отмечается кратковременный положительный результат, соответствующий:

1. Повышению морфофункциональных показателей (средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки) и стабилизации основного морфологического показателя – средней ЦТС, сопровождающегося регрессом фиброзных очагов в зоне постановки лазерных коагулятов в сроки наблюдения до 3-х месяцев. Однако, с 6-го месяца клинического наблюдения отмечалась тенденция к плавному снижению морфофункциональных показателей (средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки) и плавному увеличению значения средней ЦТС до окончания срока наблюдения - 5 лет.

2. В отношении структур нейросенсорной сетчатки выявлены следующие клинико-морфологические изменения:

- **при офтальмоскопии** в сроки наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев обнаруживалось уменьшение «целлофанового» блеска в зонах лазерной коагуляции. В сроки наблюдения от 12-ти месяцев до 5-ти лет офтальмоскопически на глазном дне визуализировалось постепенное усиление «целлофанового» блеска в зонах лазерной коагуляции с формированием «ретиальной складчатости» и увеличением границ распространения фиброзного процесса;
- **при мультиспектральном исследовании** в сроки наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев в режиме «MultiColor™» в зонах лазерной коагуляции было выявлено ослабление желто-зеленого рефлекса от поверхности ЭРМ (частичная инволюция фиброзных очагов). В сроки наблюдения от 12-ти месяцев до 5-ти лет при мультиспектральном исследовании отмечался выраженный желто-зеленый рефлекс от поверхности ЭРМ; в динамическом наблюдении отмечалось усиление рефлекса в зонах постановки лазерных коагулятов с увеличением границ, «плотности» и площади иЭРМ;
- **по данным СОКТ** на томограммах ретиальной поверхности в сроки наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев визуализировалась полоса гиперрефлективности, плотно спаянная с ВПМ. В 43% случаев к 5 году наблюдения зарегистрировано изменение фовеолярного профиля;
- **при исследовании ОКТА** в режиме «En face» в сроки наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев в 40% случаев отмечалось уменьшение диаметра «бляшек» с радиальными складками, в 50% случаев была выявлена стабилизация фиброзных изменений, в 10% случаев определялись новые очаги фиброза в виде «ретиальной звездчатости». В сроки наблюдения от 12-ти месяцев до 5-ти лет при исследовании ОКТА-А в режиме «En face» у всех пациентов был выявлен переход «диффузных очагов фиброза» в плотные фиброзные «бляшки» с множеством «ретиальных складок».

Анализируя полученные данные мультимодальной диагностики лечения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ, с использованием лазерной коагуляции по типу «решетки» через 5 лет динамического наблюдения были получены следующие клиничко-морфофункциональные изменения: стабилизация фиброзного процесса в 53,4% случаев, прогрессирование иЭРМ в 46,6% случаев.

Полученные результаты могут быть проиллюстрированы следующим клиническим примером.

Клинический пример.

Больной С., 56 лет. Жалобы на постепенное снижение остроты зрения правого глаза в течение последнего года. К офтальмологу пациент не обращался, лечение не получал.

Диагноз: OD Идиопатическая эпилетинальная мембрана, 0-я стадия.

При первичном обследовании: НКОЗ составила 0,1, МКОЗ равна 1,0. Офтальмоскопически на ретинальной поверхности в макулярной зоне визуализировался «целлофановый блеск» (соответствующий ЭРМ). По данным мультиспектрального исследования в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне сетчатки в желто-зеленом цвете определялись единичные «диффузные очаги фиброза» с «ретинальной складчатостью» (Рисунок 14а). В монохроматических синем и зеленом фильтрах в центральной зоне сетчатки определялись границы, «плотность» и площадь распространения фиброзных очагов (Рисунок 14б, в). По данным компьютерной микропериметрии центральной зоны средняя величина центральной СЧ сетчатки составила 27,8 дБ (Рисунок 14г). При анализе сканов сетчатки на СОКТ определялась линия гиперрефлексивности (соответствующая

ЭРМ) частично слитая с ВПМ; фовеолярный профиль сохранен, толщина сетчатки в центральной зоне составила 239 мкм (Рисунок 14д). По данным ОКТ-А в режиме «En face» (10 x 10° сканов) в центральной зоне сетчатки определялись «диффузные фиброзные очаги» с единичными «ретиальными складками» (Рисунок 14е).

Пациенту была проведена лазерная коагуляция по типу «решетки» с длиной волны 577 нм по разработанному протоколу (Таблица 6).

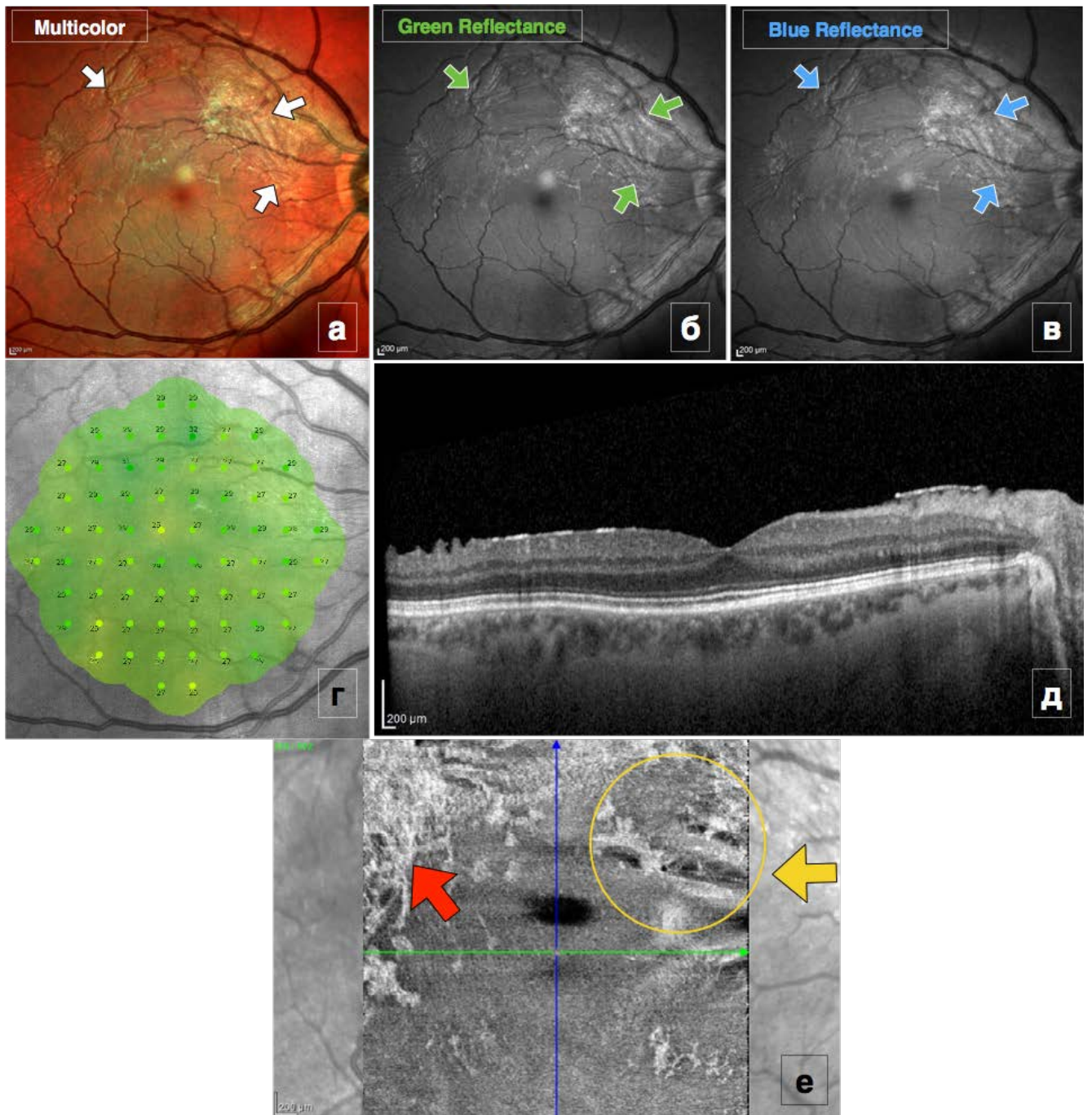


Рисунок 14 - Пациент К., 50 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 0-я стадия. Первичное исследование: (а) снимок глазного дна в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне сетчатки в желто-зеленом цвете определяются единичные «диффузные очаги фиброза» с «ретиальной складчатостью» (белая стрелка); снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки определяются границы, «плотность» и площадь фиброзных очагов (синяя и зеленая стрелка); (г) - компьютерная микропериметрия макулярной зоны: средняя величина центральной СЧ сетчатки - 27,8 дБ, (д) - по

данным СОКТ: на поверхности ВПМ определяется линия гиперрефлексивности, соответствующая ЭРМ, фовеолярный профиль сохранен, толщина сетчатки в макулярной зоне - 239 мкм; (е) - в режиме «En Face» ОКТ-А (10 x 10° сканов) на ретинальной поверхности определяются «диффузные фиброзные очаги» (красная стрелка) с единичными «ретиальными складками» (желтая стрелка).

Через 3 месяца после выполнения лазерной коагуляции по типу «решетки» была выявлена положительная динамика: НКОЗ составила 0,3, МКОЗ -1,0. При офтальмоскопии в зонах постановки лазерных коагулятов отмечалось ослабление «целлофанового» блеска. При мультиспектральном исследовании в режиме «MultiColor™» в зонах лазерной коагуляции определяются участки ослабления желто-зеленого рефлекса (участки инволюции фиброзных очагов) и участки развития новых очагов фиброза вне зон лазерной коагуляции (Рисунок 15а). Анализ монохроматических снимков в зеленом и синем фильтрах выявил снижение «плотности» фиброзных очагов в зонах лазерной коагуляции и появление новых фиброзных очагов (вне зон лазерной коагуляции) (Рисунок 15б, в). Показатель средней центральной СЧ сетчатки увеличился до 28,2 дБ (Рисунок 15г). По данным СОКТ на поверхности ВПМ определяется линия гиперрефлексивности (ЭРМ), фовеолярный профиль сохранен, толщина сетчатки в центральной зоне - 237 мкм (рисунок 15д). В режиме «En Face» ОКТ-А (10 x 10° сканов) на ретинальной поверхности определяется площадь «диффузных очагов фиброза» и единичные «ретиальные складки» (Рисунок 15е).

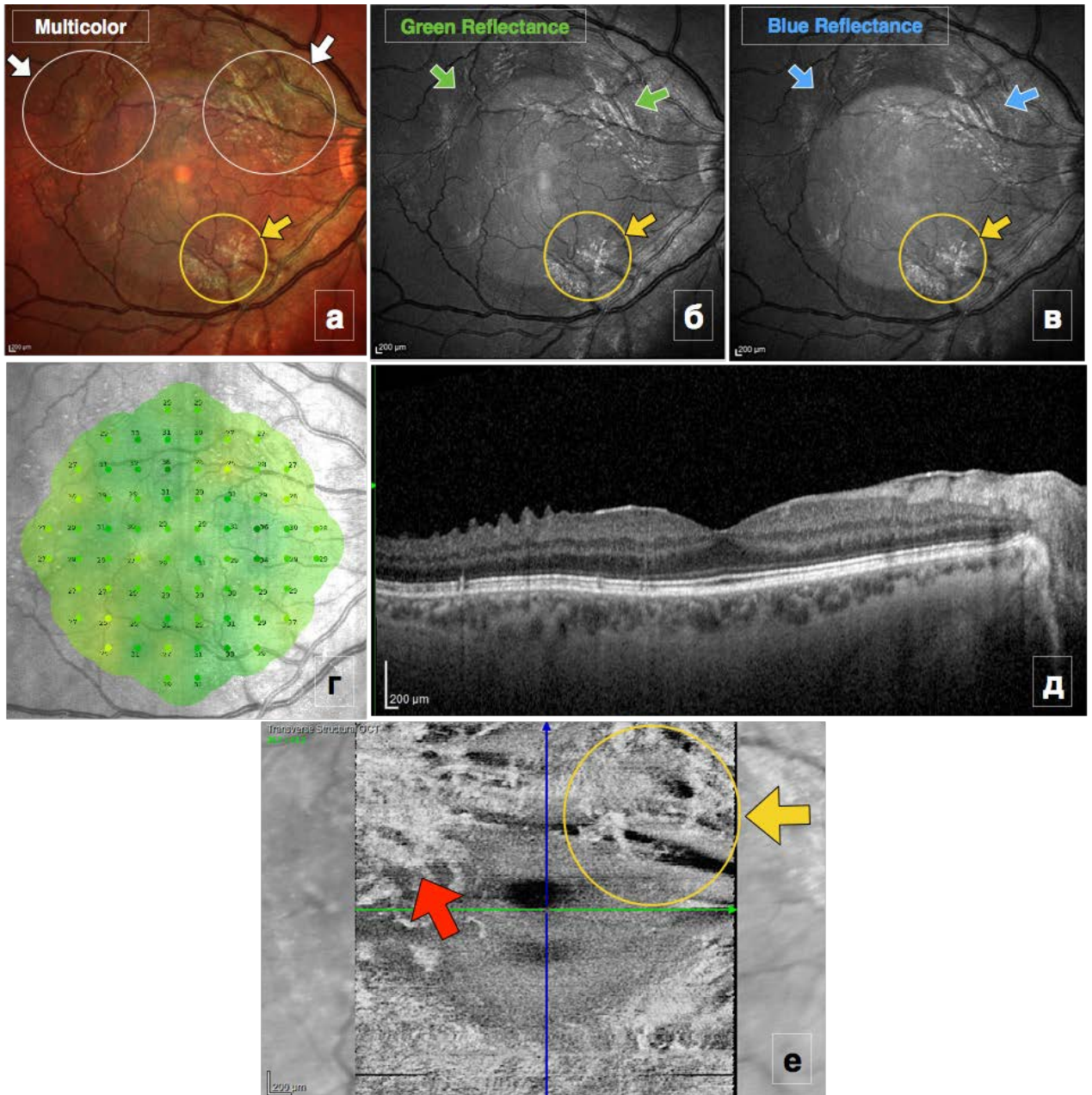


Рисунок 15 - Пациент С., 56 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 0-я стадия. Через 3 месяца после лазерного лечения: (а) - по данным мультиспектрального исследования в режиме «MultiColor™» в зонах лазерной коагуляции определяются участки ослабления желто-зеленого рефлекса (участки инволюции фиброзных очагов) (белая стрелка) и участки развития новых очагов фиброза вне зон лазерной коагуляции (желтая стрелка); снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки отмечается снижение «плотности» фиброзных очагов в зонах лазерной коагуляции (синяя и зеленая стрелка) и появление новых фиброзных очагов – вне зон лазерной коагуляции

(желтая стрелка); (г) - средняя центральная СЧ сетчатки увеличилась до 28,2 дБ; (д) - по данным СОКТ определяется линия гиперрефлексивности (ЭРМ), фовеолярный профиль сохранен, толщина сетчатки в центральной зоне - 237 мкм; (е) - в режиме «En Face» ОКТ-А (10 x 10° сканов) на ретинальной поверхности определяется площадь «диффузных очагов фиброза» (красная стрелка) и единичные «ретинальные складки» (желтая стрелка)

На контрольном осмотре через 2 года после выполнения лазерной коагуляции по типу «решетки» отмечается отрицательная динамика. НКОЗ составила 0,2, МКОЗ снизилась до 0,9. Офтальмоскопически выявлено усиление «целлофанового» блеска в зонах постановки лазерных коагулятов, увеличение площади распространения ЭРМ. При мультиспектральном исследовании в режиме «MultiColor™» на фоне лазерных коагулятов определяются участки усиления желто-зеленого рефлекса (активация фиброзных очагов) от поверхности ЭРМ, участки развития новых очагов фиброза в зонах вне лазерной коагуляции (Рисунок 16а). Анализ монохроматических снимков в зеленом и синем фильтрах выявил увеличение «плотности» фиброзных очагов в зонах лазерной коагуляции и вне зон лазерной коагуляции (Рисунок 16б, в). По данным компьютерной микропериметрии показатель средней центральной СЧ сетчатки уменьшился до 27,7 дБ (Рисунок 16г). По данным СОКТ фовеолярный профиль сохранен, толщина сетчатки в центральной зоне - 238 мкм (Рисунок 16д). При анализе сканов ОКТ-А в режиме «En face» (10 x 10° сканов) было отмечено усиление «ретинальной складчатости» с формированием фиброзной «бляшки» и увеличением «плотности» ЭРМ (Рисунок 16е).

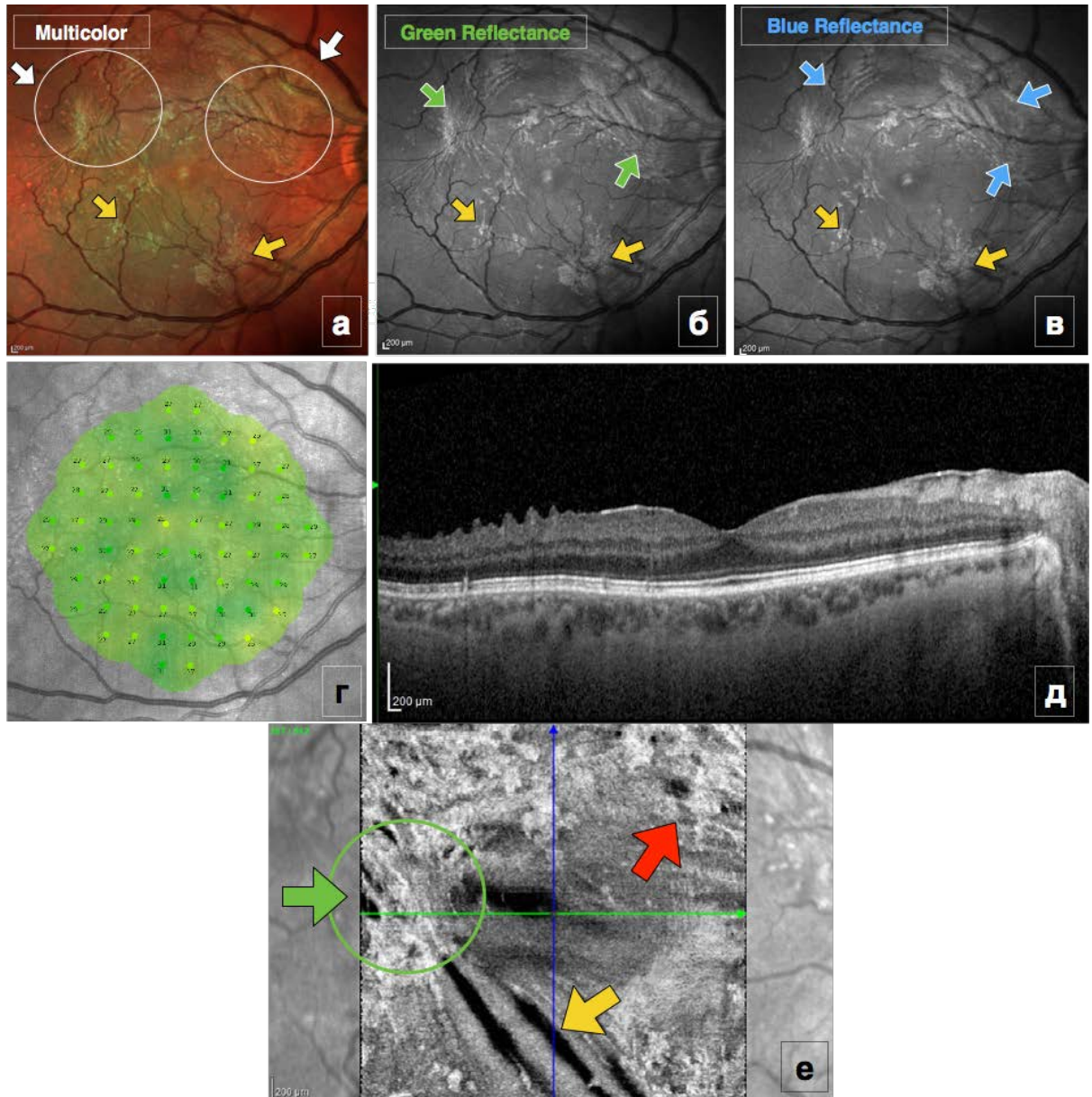


Рисунок 16 - Пациент С., 56 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 0-я стадия. Через 2 года динамического наблюдения: (а) - в режиме «MultiColor™» на фоне лазерных коагулятов определяются участки усиления желто-зеленого рефлекса (активация фиброзных очагов) от поверхности ЭРМ (белая стрелка), участки развития новых очагов фиброза вне зон лазерной коагуляции (желтая стрелка); снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки визуализируется увеличение «плотности» фиброзных очагов в зонах постановки лазерных коагулятов (синяя и зеленая стрелка) и вне зон лазерной коагуляции (желтая стрелка); (г) - средняя центральная СЧ сетчатки уменьшилась до 27,7 дБ; (д) - по данным СОКТ фовеолярный профиль сохранен,

толщина сетчатки в центральной зоне - 238 мкм; (е) - на ОКТ-А в режиме «En face» (10 x 10° сканов) отмечается усиление «ретиальной складчатости» (желтая стрелка) с формированием фиброзной «бляшки» (зеленая стрелка) и увеличение «плотности» ЭРМ (красная стрелка)

На контрольном осмотре через 5 лет после выполнения лазерной коагуляции по типу «решетки» выявлено снижение зрительно-функциональных показателей - НКОЗ составила 0,1, МКОЗ - 0,7. При офтальмоскопическом исследовании в макулярной зоне отмечено увеличение площади распространения фиброза и усиление «целлофанового» блеска. При мультиспектральном исследовании в режиме «MultiColor™» на фоне лазерных коагулятов в динамике отмечается усиление желто-зеленого рефлекса от поверхности сетчатки (участки активации ЭРМ) и участки развития новых очагов фиброза вне зон лазерной коагуляции (Рисунок 17а). При анализе монохроматических снимков в зеленом и синем фильтрах было выявлено увеличение «плотности» фиброзных очагов в зонах постановки лазерных коагулятов, а также увеличение «плотности» ЭРМ вне зон лазерной коагуляции (Рисунок 17б,в). По данным компьютерной микропериметрии показатель средней центральной СЧ сетчатки уменьшился до 26,9 дБ (Рисунок 17г). По данным СОКТ фовеолярный профиль сохранен, толщина сетчатки в центральной зоне - 237 мкм (Рисунок 17д). На ОКТ-А в режиме «En face» (10 x 10° сканов) было обнаружено увеличение «плотности» фиброзной «бляшки» с сохранением «ретиальной складчатости» и увеличением «плотности» ЭРМ в динамическом наблюдении (Рисунок 17е).

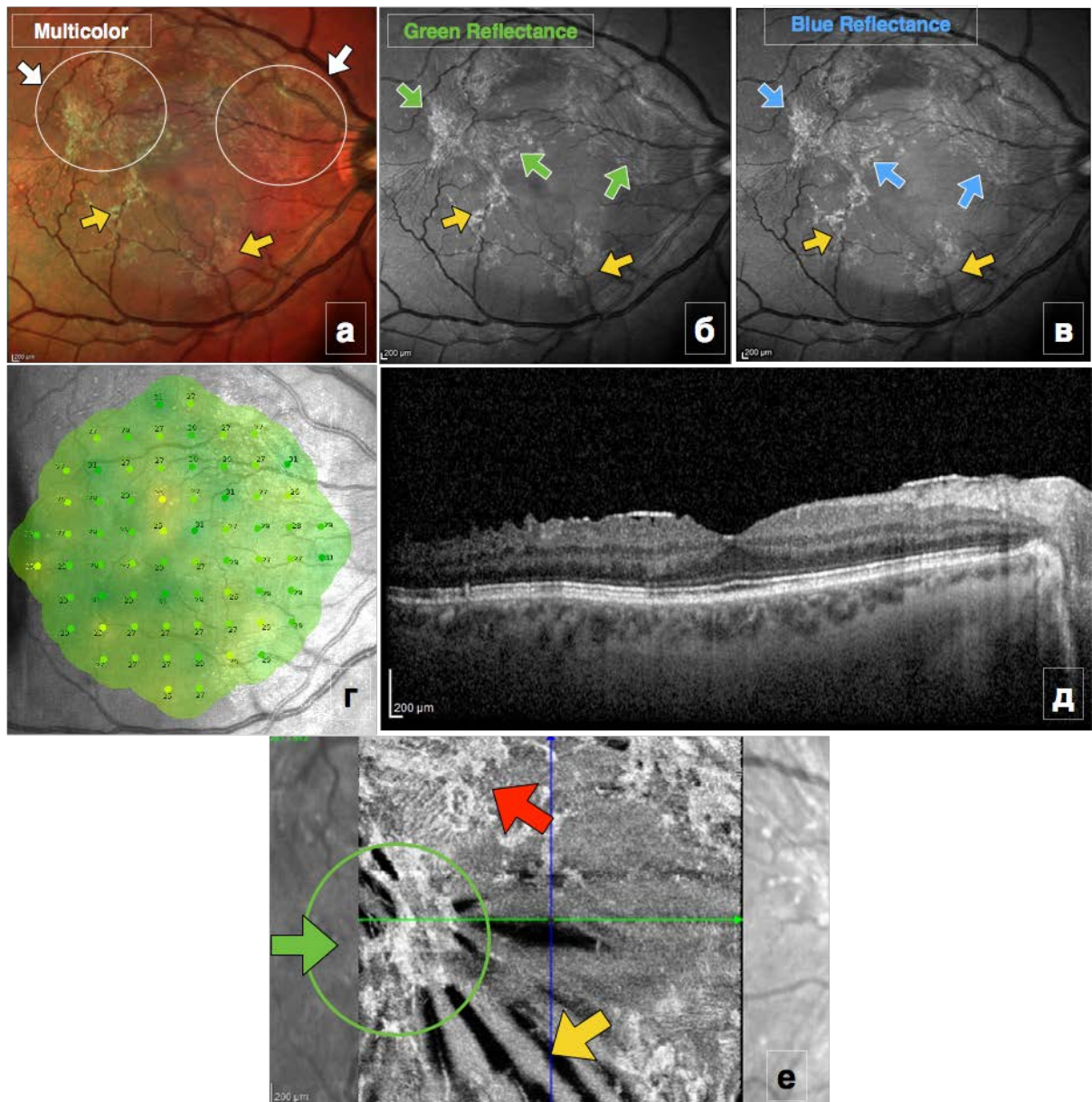


Рисунок 17 - Пациент С., 56 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 0-я стадия. Через 5 лет динамического наблюдения: (а) - по данным мультиспектрального исследования в режиме «MultiColor™» на фоне лазерных коагулятов в динамике отмечается усиление желто-зеленого рефлекса от поверхности сетчатки (участки активации ЭРМ) (белая стрелка) и участки развития новых очагов фиброза вне зон лазерной коагуляции (желтая стрелка); снимки глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах отражают увеличение «плотности» фиброзных очагов в зонах постановки лазерных коагулятов (синяя и зеленая стрелка), а также увеличение «плотности» ЭРМ вне зон лазерной коагуляции (желтая стрелка); (г) - средняя центральная СЧ сетчатки уменьшилась до 26,9 дБ; (д) - по данным

СОКТ фовеолярный профиль сохранен, толщина сетчатки в центральной зоне – 237 мкм (белая стрелка); (е) - в режиме «En face» ОКТ - А (10 x 10° сканов) отмечается увеличение «плотности» фиброзной «бляшки» (зеленая стрелка) с сохранением «ретиальной складчатости» (желтая стрелка) и увеличением «плотности» ЭРМ в динамическом наблюдении (красная стрелка)

4.3 Результаты первичного осмотра пациентов основной группы

В данной группе насчитывалось 32 пациента (32 глаза) с начальными стадиями иЭРМ, при этом 0-я стадия иЭРМ была выявлена у 20-ти пациентов (20 глаз) - 62%, 1-я стадия у 12-ти пациентов (12 глаз) - 37%. Гендерная и возрастная характеристика пациентов представлена в разделе 2.1.

При обследовании основной группы получены следующие предоперационные показатели ($M \pm m$): средняя НКОЗ составила $0,45 \pm 0,05$, средняя МКОЗ - $0,9 \pm 0,02$, средняя центральная СЧ сетчатки равна $26,3 \pm 0,29$ дБ, средняя толщина сетчатки в центральной зоне - $282,8 \pm 8,3$ мкм.

4.3.1 Методика проведения технологии комбинированного лазерного лечения в основной группе

Комбинированное лазерное лечение в основной группе проводилось на установке «IRIDEX IQ 577» (IRIDEX Corporation, Mountain View, США), которая позволяет работать как в непрерывном, так и в микроимпульсном режимах; длина волны - 577 нм. Лазерное лечение проводилось в амбулаторных условиях. После достижения медикаментозного мидриаза 1% раствором тропикамида производилась инстилляционная анестезия передней поверхности глазного яблока 0,5% раствором проксиметакаина. Далее на глаз устанавливалась контактная операционная линза Reichel – Mainster 1X, с последующим проведением лазерного лечения по разработанному протоколу: первым этапом лечения проводилась

лазерная коагуляция сетчатки по типу «решетки» по всей поверхности эпиретинальной мембраны, исключая аваскулярную зону, со следующими энергетическими параметрами: длина волны 577 нм, мощность 50 мВт, длительность импульса 0,05 сек, диаметр пятна 100 мкм, расстояние между лазеркоагулятами 150 мкм.

Через 2 недели проводился второй этап комбинированного лазерного лечения - СМЛВ с представленными энергетическими параметрами: длина волны 577 нм, длительность пакета 30 мс, длительность микроимпульса 50 мкс, скважность 4,7%, диаметр пятна 100 мкм, мощность 50 мВт (Таблица 11). Лазерные аппликаты наносились по всей поверхности мембраны, исключая аваскулярную зону.

Таблица 11 - Разработанные энергетические параметры комбинированной лазерной технологии

Энергетические параметры	Лазерная коагуляция по типу «решетки»	
	Длина волны (нм)	577
	Диаметр пятна (мкм)	100
	Мощность излучения (мВт)	50
	Длительность микроимпульса (мкс)	50
	Количество аппликатов	60-90
	Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие	
	Длина волны (нм)	577
	Диаметр пятна (мкм)	100
	Мощность излучения (мВт)	50
	Длительность микроимпульса (мкс)	50
	Длительность пакета микроимпульсов (мс)	30
	Скважность (%)	4,7

Так как эффект от лазерной коагуляции по типу «решетки» сохранялся в течение 3-х месяцев, с последующим развитием рецидива фиброзного процесса, было принято решение о проведении в основной группе в течение этих 3-х месяцев дополнительного лечения в виде дополнительных сеансов СМЛВ в течение 3-х

месяцев, с общепринятым интервалом в 1 месяц. Таким образом, пациентам основной группы проводилось дополнительно три сеанса СМЛВ с кратностью 1 месяц.

В ходе исследования мы наблюдали несколько пациентов, которые по разным причинам получили менее 3-х сеансов СМЛВ. У этих пациентов был выявлен кратковременный положительный результат, что еще раз убедило нас о целесообразности дополнительной лазерной стимуляции на протяжении 3-х месяцев наблюдения в виде 3-х сеансов СМЛВ с кратностью в 1 месяц.

4.3.2 Клинико-функциональные результаты лечения пациентов с иЭРМ в основной группе.

Анализ морфофункциональных результатов основной группы показал резкий рост показателя средней НКОЗ уже после проведения 1 этапа лазерного лечения. После выполнения 3-х сеансов СМЛВ достоверное увеличение показателя средней НКОЗ наблюдалось в сроки с 3-го по 12-ый месяцы наблюдения, в последующем с сохранением максимальных значений до окончания всего срока наблюдения (Таблица 12, Рисунок 18).

Схожая картина наблюдалась при анализе данных средней МКОЗ - увеличение показателя отмечалось после проведения 2-х сеансов СМЛВ. Наиболее максимальные значения средней МКОЗ достигнуты к сроку 3-х месяцев от начала лечения, с дальнейшей стабилизацией показателя (Таблица 13, Рисунок 18). На всех сроках наблюдения значения средней НКОЗ и средней МКОЗ достоверно отличались от исходных показателей ($p < 0,05$).

Таблица 12 - Динамика значения средней НКОЗ у пациентов основной группы,
M±m

Срок наблюдения	НКОЗ	p-level
до лечения	0,45 ± 0,05	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	0,5 ± 0,05*	0,006
1 сеанс СМЛВ	0,55±0,05*	0,008
2 сеанс СМЛВ	0,55±0,05*	0,0006
3 сеанс СМЛВ	0,57±0,05*	0,0004
3 месяца	0,57±0,05*	0,0004
6 месяцев	0,59±0,05*	0,0001
1 год	0,61±0,05*	0,000
2 года	0,61±0,05*	0,000
3 года	0,6±0,05*	0,000
4 года	0,61±0,05*	0,000
5 лет	0,61±0,05*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений (p<0,05).

Таблица 13 - Динамика значения средней МКОЗ у пациентов основной группы,
M±m

Срок наблюдения	МКОЗ	p-level
до лечения	0,9 ± 0,02	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	0,93 ± 0,02	0,1
1 сеанс СМЛВ	0,93±0,01	0,07
2 сеанс СМЛВ	0,94±0,01*	0,02
3 сеанс СМЛВ	0,95±0,01*	0,01
3 месяца	0,95±0,01*	0,01
6 месяцев	0,95±0,01*	0,01
1 год	0,95±0,01*	0,01
2 года	0,95±0,01*	0,01
3 года	0,95±0,01*	0,01
4 года	0,95±0,01*	0,01
5 лет	0,95±0,01*	0,01

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений (p<0,05).

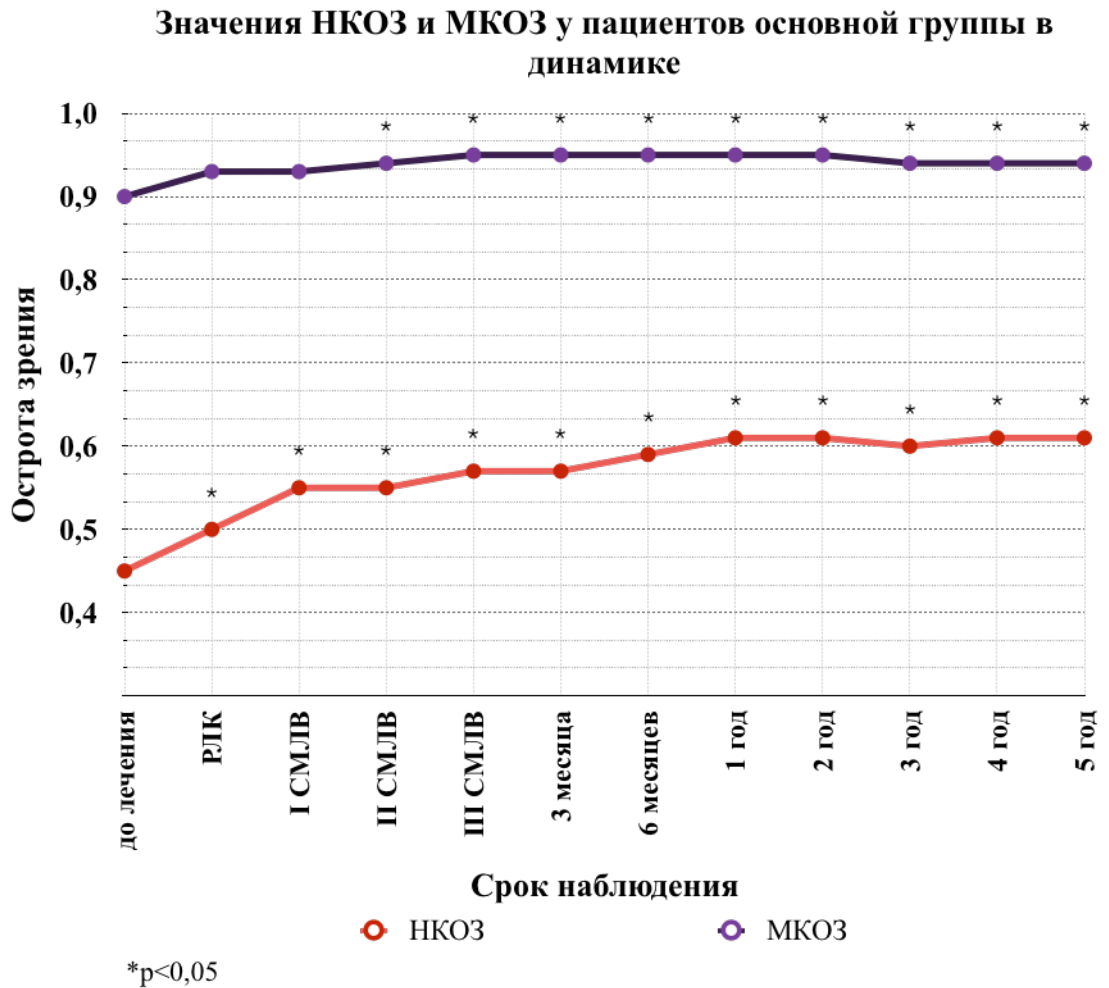


Рисунок 18 - Динамика показателей средней НКОЗ и средней МКОЗ у пациентов основной группы

При анализе средней центральной СЧ сетчатки выявлено статистически значимое увеличение показателя уже после проведения 2-го сеанса СМЛВ с постепенным увеличением значений в сроки с 3-го по 6-й месяцы наблюдения и последующей стабилизацией до окончания всего срока исследования - 5 лет (Таблица 14, Рисунок 19).

Таблица 14 - Динамика показателя средней центральной СЧ сетчатки у пациентов основной группы, $M \pm m$

Срок наблюдения	Средняя светочувствительность сетчатки, дБ	p-level
до лечения	26,3±0,29	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	26,6±0,3	0,17
1 сеанс СМЛВ	26,6±0,27	0,21
2 сеанс СМЛВ	26,8±0,27*	0,03
3 сеанс СМЛВ	26,9±0,28*	0,005
3 месяца	27,0±0,26*	0,001
6 месяцев	27,1±0,26*	0,001
1 год	27,1±0,25*	0,001
2 года	27,1±0,26*	0,001
3 года	27,1±0,26*	0,001
4 года	27,1±0,26*	0,001
5 лет	27,1±0,26*	0,001

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).



Рисунок 19 - Динамика значения средней центральной СЧ сетчатки у пациентов основной группы

При оценке динамики средней ЦТС наблюдалось плавное снижение показателя, однако, достоверное различие, от исходных значений, было достигнуто к 3-х летнему сроку наблюдения с последующей его стабилизацией (Таблица 15, Рисунок 20).

Таблица 15 - Динамика показателя средней ЦТС у пациентов основной группы,
M±m

Срок наблюдения	Средняя толщина центральной зоны сетчатки, мкм	p-level
до лечения	282,8±8,3	
после выполнения лазеркоагуляции по типу «решетки»	283,9±8,6	0,42
1 сеанс СМЛВ	283,1±8,6	0,86
2 сеанс СМЛВ	279,7±8,5	0,14
3 сеанс СМЛВ	280,6±8,2	0,18
3 месяца	277,6±7,5	0,18
6 месяцев	277,5±7,5	0,17
1 год	277,7±7,8	0,18
2 года	277,1±7,3	0,13
3 года	274,9±7,3*	0,03
4 года	274,9±7,4*	0,03
5 лет	275,1±7,4*	0,03

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).



Рисунок 20 - Динамика показателя средней ЦТС сетчатки у пациентов основной группы

Таким образом, исходя из полученных результатов клинико-функциональных исследований лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ (0-я и 1-я стадии), с использованием разработанного протокола комбинированного лазерного воздействия отмечается высокая эффективность разработанной технологии, которая отражается:

1. В увеличении морфофункциональных показателей: средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки после выполнения комбинированного лазерного лечения, с последующей их стабилизацией до окончания всего периода наблюдения; на всем сроке наблюдения выявлено плавное снижение значения средней ЦТС с последующей его стабилизацией;

2. В отношении структур нейросенсорной сетчатки выявлены следующие клинимоρφологические изменения:

- **по данным офтальмоскопии** в течение всего периода наблюдения отмечалось постепенное уменьшение «целлофанового» блеска в зонах лазерной коагуляции сетчатки (инволюция ЭРМ);
- **по данным мультиспектрального исследования** в режиме «MultiColor™» выявлено снижение желто-зеленого рефлекса от поверхности ЭРМ (инволюция ЭРМ).
- **по данным СОКТ** на ретинальной поверхности в течение всего периода наблюдения визуализировалась полоса гиперрефлексивности, плотно/частично слитая с ВПМ. В течение всего периода наблюдения отмечалось плавное уменьшение показателя средней ЦТС в макулярной зоне. К 5-му году наблюдения у 4-х пациентов из 12-ти (33%) с 1-ой стадией ЭРМ зарегистрировано формирование фовеолярного профиля.
- **по данным ОКТ-А** в режиме «En face» в динамическом наблюдении у пациентов с 0-й стадией иЭРМ при «диффузном фиброзе» у 17-ти пациентов из 20-ти (85%) отмечалось уменьшение границ и снижение «плотности» ЭРМ, в 15% случаев изменений не зарегистрировано. При анализе ОКТ-А в режиме «En face» у 5-ти пациентов из 12-ти (41%) с 1-й стадией ЭРМ выявлено уменьшение диаметра «бляшек», в 59% случаев изменений не выявлено.

Анализируя полученные данные мультимодальной диагностики лечения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ, с использованием разработанной комбинированной лазерной технологии через 5 лет динамического наблюдения были получены следующие клинимоρφофункциональные изменения: стабилизация фиброзного процесса в 75% случаев, прогрессирование иЭРМ - 12,5% и регресс иЭРМ в 12,5% случаев.

Полученные результаты могут быть проиллюстрированы следующим клиническим примером.

Клинический пример.

Пациент И., 68 лет. Жалобы на постепенное снижение остроты зрения правого глаза в течение последних двух лет. К офтальмологу пациент не обращался, лечение не получал.

Диагноз: OD Идиопатическая эпилетинальная мембрана, 1-я стадия.

При первичном обследовании: НКОЗ составила 0,6, МКОЗ равна 1,0. Офтальмоскопически на ретинальной поверхности в центральной зоне определялась «целлофановая» мембрана. По данным мультиспектрального исследования в режиме «MultiColor™» в центральной зоне в желто-зеленом цвете визуализировались единичные «диффузные очаги фиброза» (Рисунок 21а), снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (Рисунок 21б) и синем (Рисунок 21в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки определяются границы, «плотность» и площадь фиброзных очагов. Средняя центральная СЧ сетчатки по данным компьютерной микропериметрии составила 26,3 дБ (Рисунок 21 г). При анализе ОКТ сканов - на ретинальной поверхности мембраны определялась линия гиперрефлективности, полностью слитая с ВПМ; фовеолярный профиль сглажен, толщина сетчатки в макулярной зоне составила 257 мкм (Рисунок 21 д). В режиме «En face» ОКТ-А на ретинальной поверхности отмечались «диффузные очаги фиброза» с участками («окнами») его отсутствия (Рисунок 21е).

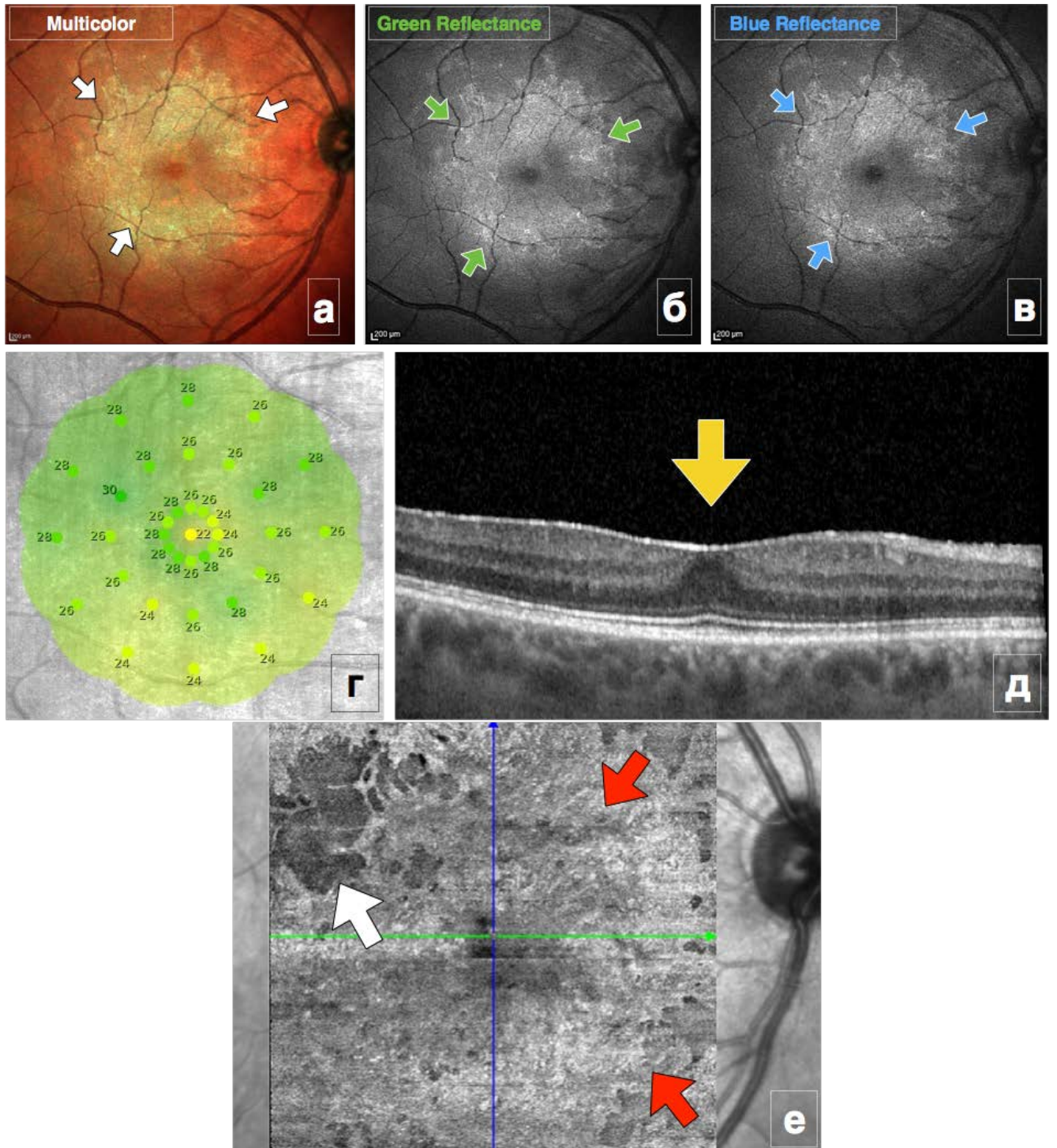


Рисунок 21 - Пациент И., 68 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 1 -я стадия. Первичное исследование: (а) снимок глазного дна в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне в желто-зеленом цвете визуализируются единичные «диффузные очаги фиброза» (белая стрелка); снимки глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки определяются границы, «плотность» и площадь фиброзных очагов (синяя и зеленая стрелка); (г) - компьютерная микропериметрия макулярной зоны: средняя величина

центральной СЧ сетчатки - 26,3 дБ; (д) - СОКТ на ретинальной поверхности мембраны определяется линия гиперрефлексивности, полностью слитая с ВПМ; фовеолярный профиль сглажен (желтая стрелка), толщина сетчатки в центральной зоне составила 257 мкм; (е) - в режиме «En face» ОКТ-А (20 x 20°сканов) на ретинальной поверхности визуализируются «диффузные очаги фиброза» (красная стрелка) с участками («окнами») его отсутствия (белая стрелка)

Пациенту было проведено лазерное лечение с использованием комбинированной лазерной технологии по разработанному протоколу (Таблица 11).

Через 3 месяца после проведения комбинированной лазерной технологии: НКОЗ составила 0,8, МКОЗ равна 1,0. При офтальмоскопии на ретинальной поверхности центральной зоны выявлено уменьшение «целлофанового» блеска от поверхности ЭРМ, слабопигментированные лазерные коагуляты по всей поверхности ЭРМ, исключая аваскулярную зону. По данным мультиспектрального исследования в режиме «MultiColor™» в центральной зоне наблюдается снижение «плотности» и интенсивности желто-зеленого рефлекса от поверхности и границ ЭРМ (Рисунок 22а). Снимки глазного дна в монохроматическом зеленом (Рисунок 22б) и синем (Рисунок 22в) фильтрах отражают снижение «плотности» ЭРМ, также в синем фильтре (Рисунок 22в) определяется участок отсутствия фиброзного очага (частичная инволюция мембраны). Средняя центральная СЧ сетчатки по данным компьютерной микропериметрии увеличилась до 26,5дБ (Рисунок 22г). При анализе ОКТ сканов - на ретинальной поверхности мембраны определяется линия гиперрефлексивности, полностью слитая с ВПМ, фовеолярный профиль сглажен, толщина сетчатки в макулярной зоне незначительно снижена до 253 мкм (Рисунок 22д). В режиме «En face» ОКТ-А (20 x 20°сканов) на ретинальной поверхности в динамическом наблюдении отмечается уменьшение «плотности» «диффузных очагов фиброза» и увеличение «окон» (Рисунок 22е).

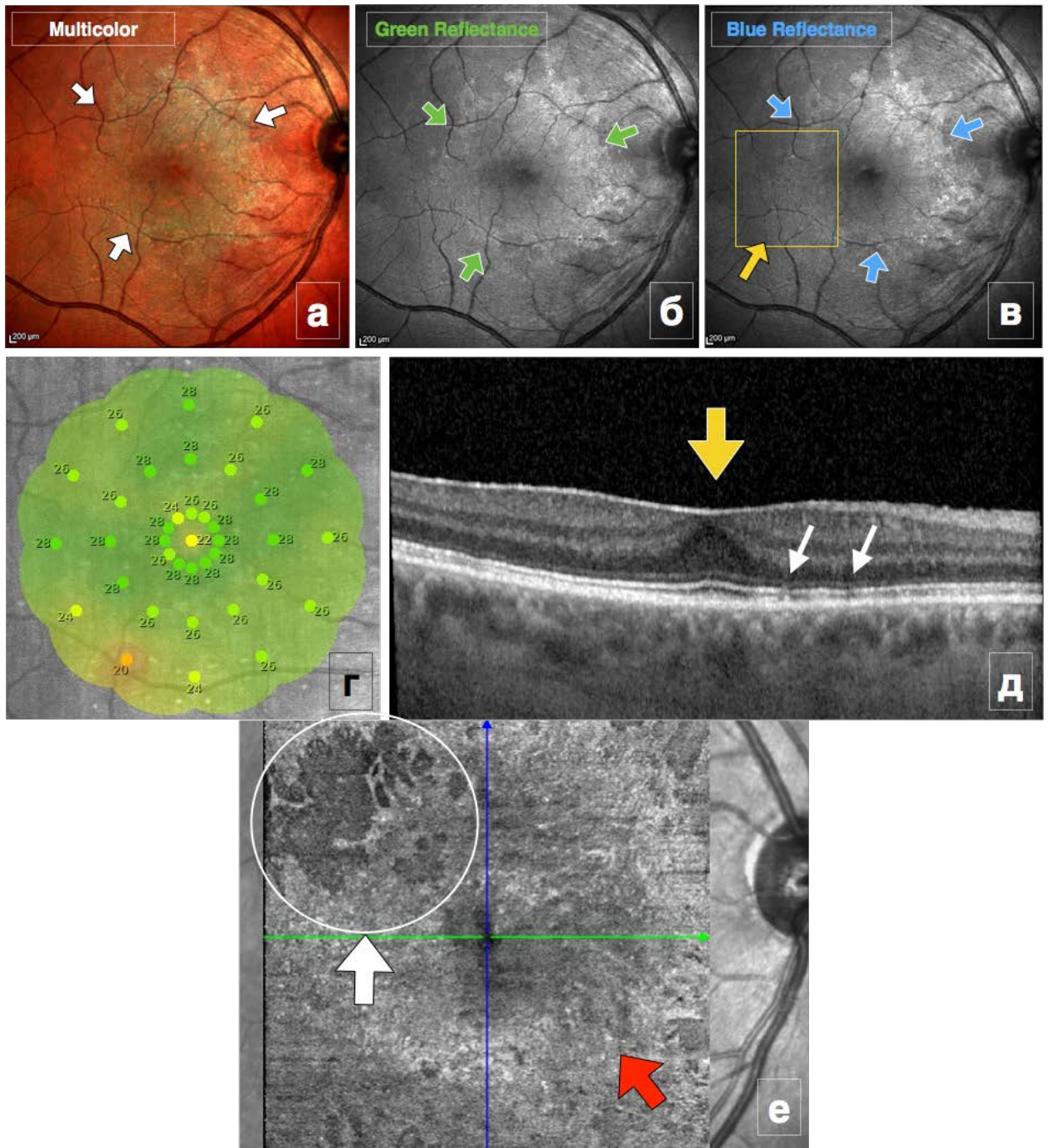


Рисунок 22 - Пациент И., 68 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 1-я стадия. Через 3 месяца динамического наблюдения: (а) снимок глазного дна в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне наблюдается снижение «плотности» и интенсивности желто-зеленого рефлекса от поверхности и границ ЭРМ (белая стрелка); снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки отмечается снижение «плотности» ЭРМ (синяя и зеленая стрелка); (в) снимок глазного дна в синем фильтре – участок отсутствия фиброзного очага (частичная инволюция мембраны) (желтая стрелка);

(г) - компьютерная микропериметрия макулярной зоны: средняя величина центральной СЧ сетчатки увеличилась до 26,5 дБ; (д) - СОКТ на ретинальной поверхности мембраны определяется линия гиперрефлексивности, полностью слитая с ВПМ, фовеолярный профиль сглажен (желтая стрелка), толщина сетчатки в центральной зоне незначительно снижена до 253 мкм. На скане ОКТ белой стрелкой обозначены лазерные коагуляты, архитектура ретинальных слоев остается неизменной; (е) - в режиме «En face» ОКТ-А (20 x 20°сканов) на ретинальной поверхности в динамическом наблюдении отмечается уменьшение «плотности» «диффузных очагов фиброза» (красная стрелка) и увеличение «окон» (белая стрелка)

На контрольном осмотре через 5 лет после проведения комбинированной лазерной технологии: НКОЗ составила 0,8, МКОЗ равна 1,0. При офтальмоскопии на ретинальной поверхности центральной зоны выявлено отсутствие «целлофанового» блеска, слабопигментированные лазерные коагуляты, исключая аваскулярную зону. По данным мультиспектрального исследования в режиме «MultiColor™» в центральной зоне желто-зеленый рефлекс от поверхности ЭРМ отсутствует (полная инволюция ЭРМ) (Рисунок 23а), снимок глазного дна в монохроматическом зеленом (Рисунок 23б) и синем (Рисунок 23в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки фиброзные очаги не определяются (полная регрессия ЭРМ). Средняя центральная СЧ сетчатки по данным компьютерной микропериметрии увеличилась до 26,6 дБ (Рисунок 23г). При анализе ОКТ сканов на ретинальной поверхности определяется полоса гиперрефлексивности, полностью слитая с ВПМ, формирование фовеолярного профиля, толщина сетчатки в макулярной зоне снизилась до 246 мкм (Рисунок 23д). При анализе сканов ОКТ-А в режиме «En face» (20 x 20°сканов) на ретинальной поверхности отмечается уменьшение «плотности» «диффузных очагов фиброза» (красная стрелка) и увеличение размеров «окон» (Рисунок 23е).

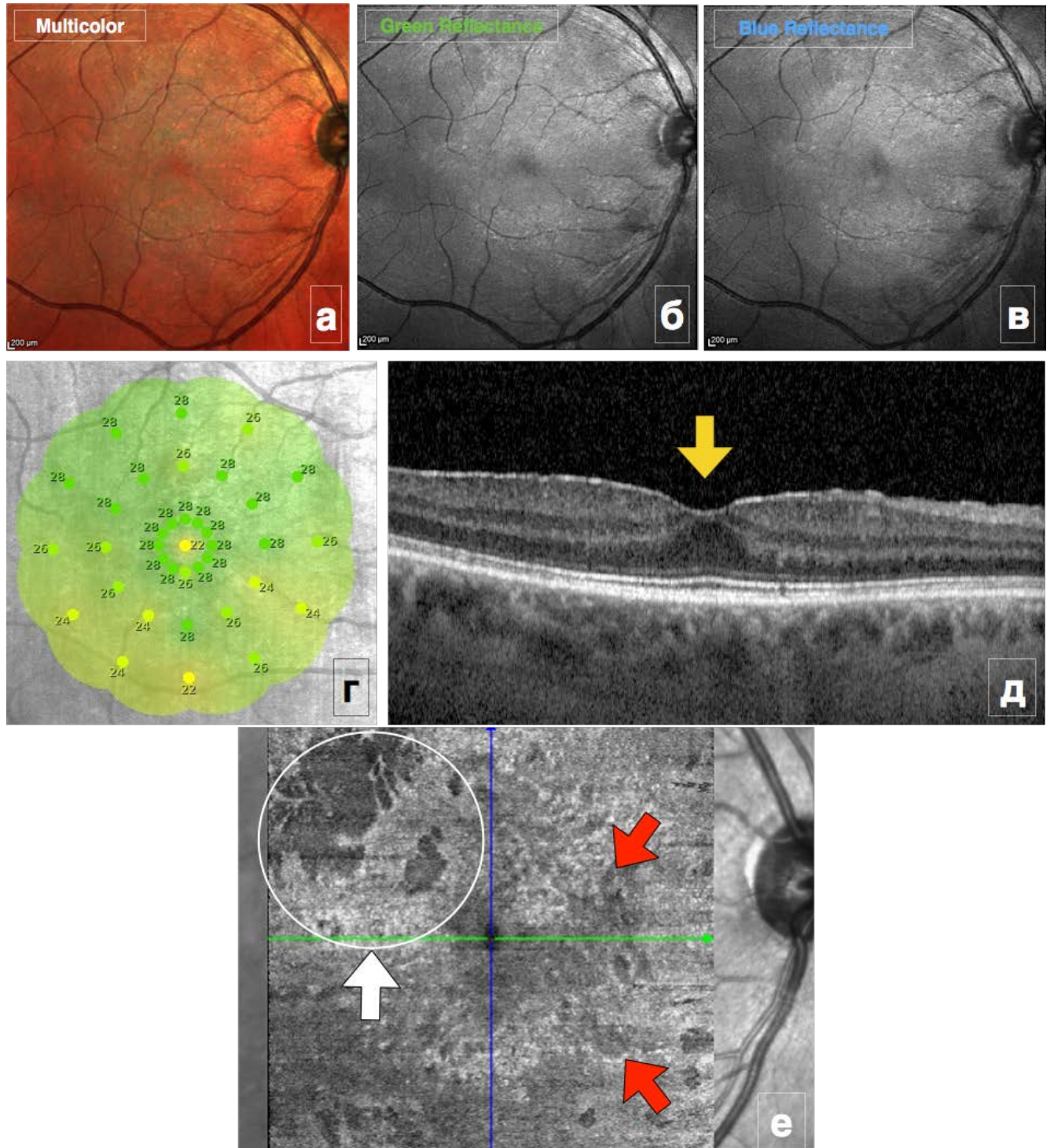


Рисунок 23 - Пациент И., 68 лет. Диагноз: идиопатическая ЭРМ, 1-я стадия. Через 5 лет динамического наблюдения: (а) - снимок глазного дна в режиме «MultiColor™» - в центральной зоне желто-зеленый рефлекс от поверхности ЭРМ отсутствует (полная инволюция ЭРМ); снимки глазного дна в монохроматическом зеленом (б) и синем (в) фильтрах - в центральной зоне сетчатки фиброзные очаги

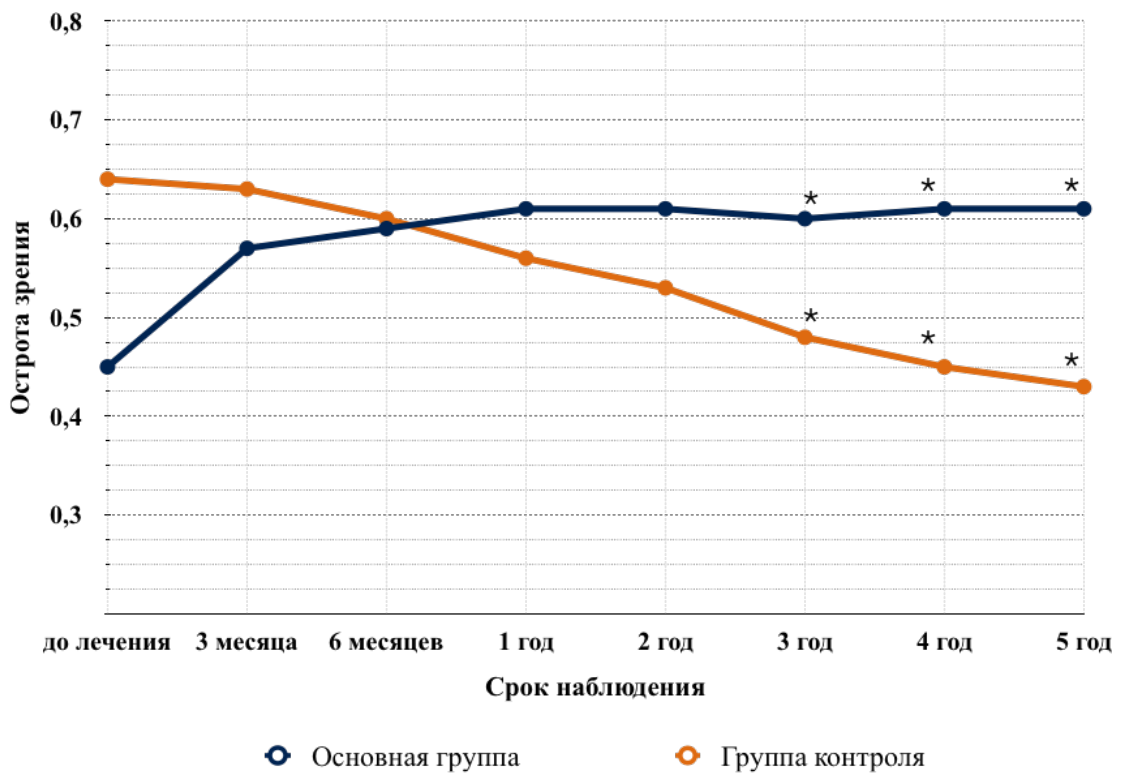
не определяются (полная регрессия ЭРМ); (г) - компьютерная микропериметрия: средняя величина центральной СЧ сетчатки увеличилась до 26,6 дБ; (д) - СОКТ: на ретинальной поверхности определяется полоса гиперрефлективности, полностью слитая с ВПМ, формирование фовеолярного профиля (желтая стрелка), толщина сетчатки в макулярной зоне снизилась до 246 мкм; (е) ОКТ-А в режиме «En face» (20 x 20° сканов) на ретинальной поверхности отмечается уменьшение «плотности» «диффузных очагов фиброза» (красная стрелка) и увеличение размеров «окон» (белая стрелка).

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

5.1 Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов технологии комбинированного лазерного лечения и наблюдения за естественным течением пролиферативного процесса

Анализ показателя средней НКОЗ не выявил статистически значимых различий между двумя группами в течение 2-х летнего периода наблюдения. Однако, в основной группе отмечается выраженная тенденция к увеличению значения средней НКОЗ в сроки от 3 - х до 12 месяцев наблюдения. В то же время, в контрольной группе положительной динамики показателя средней НКОЗ не выявлено, определяется тенденция к плавному снижению значения в сроки от 3-х месяцев до 5 лет. С 3-х летнего периода наблюдений разница между группами достоверна ($p < 0,05$) (Таблица 16, Рисунок 24).

Динамика НКОЗ у пациентов основной и контрольной групп



* $p < 0,05$

Рисунок 24 - Динамика показателя средней НКОЗ у пациентов основной и контрольной групп

До начала исследования статистически значимых различий показателя средней МКОЗ между двумя группами не выявлено. Однако, начиная с 3-х месяцев наблюдения отмечается статистически достоверная разница между группами ($p < 0,05$). При этом, в основной группе наблюдается плавное увеличение значения средней МКОЗ с 3-х месяцев наблюдения с последующей стабилизацией показателя. В то время как в группе контроля с 3-х летнего периода наблюдения выявлено резкое снижение показателя средней МКОЗ с дальнейшим его плавным снижением до окончания всего срока наблюдения (Таблица 16, Рисунок 25).

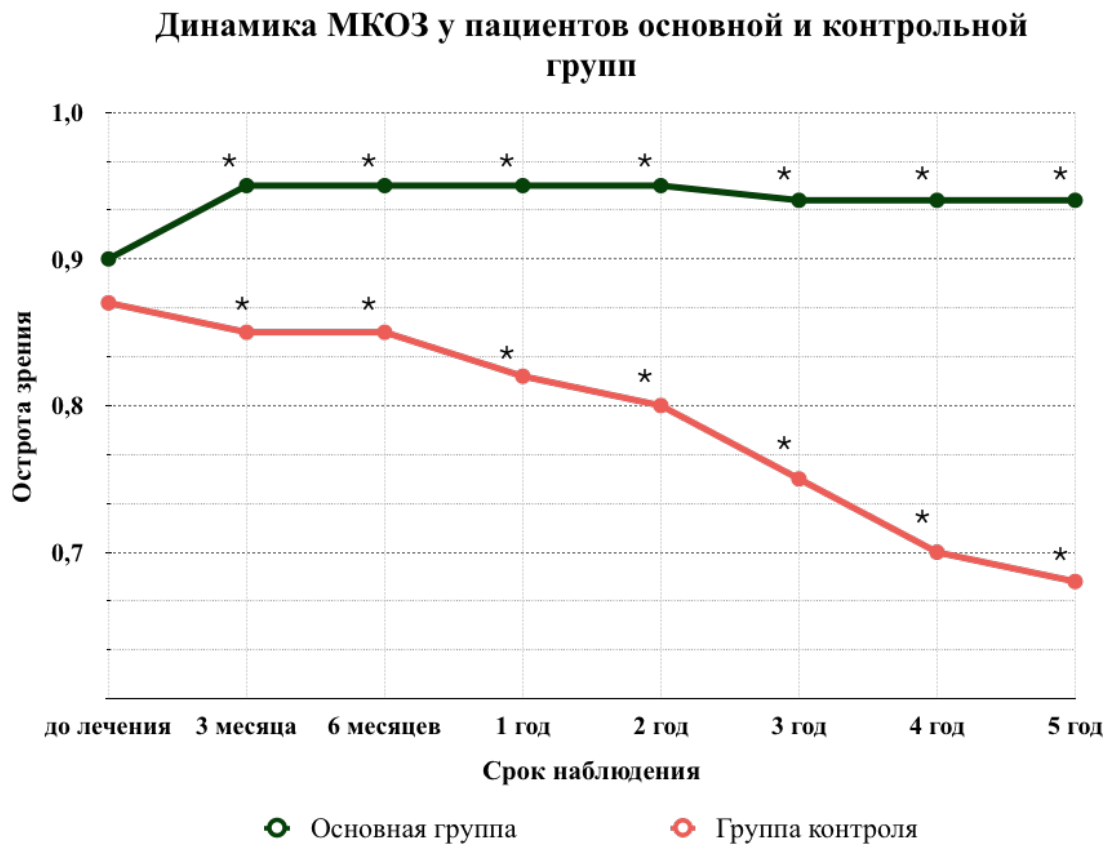


Рисунок 25. Динамика показателя средней МКОЗ у пациентов основной и контрольной групп

По данным компьютерной микропериметрии показатель средней центральной СЧ сетчатки в макулярной зоне не имел статистически достоверных различий до начала исследования ($p > 0,05$). В основной группе в период наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев отмечается резкий рост показателя средней центральной СЧ сетчатки с последующей его стабилизацией до 5 летнего срока наблюдения. В то же время, в группе контроля отмечается плавная тенденция к снижению значения средней центральной СЧ сетчатки с 3-х до 5 летнего периода наблюдения.

С 12-ти месяцев наблюдения выявлена статистически значимая разница между двумя группами (Таблица 16, Рисунок 26).

Динамика средней светочувствительности сетчатки основной и контрольной группах

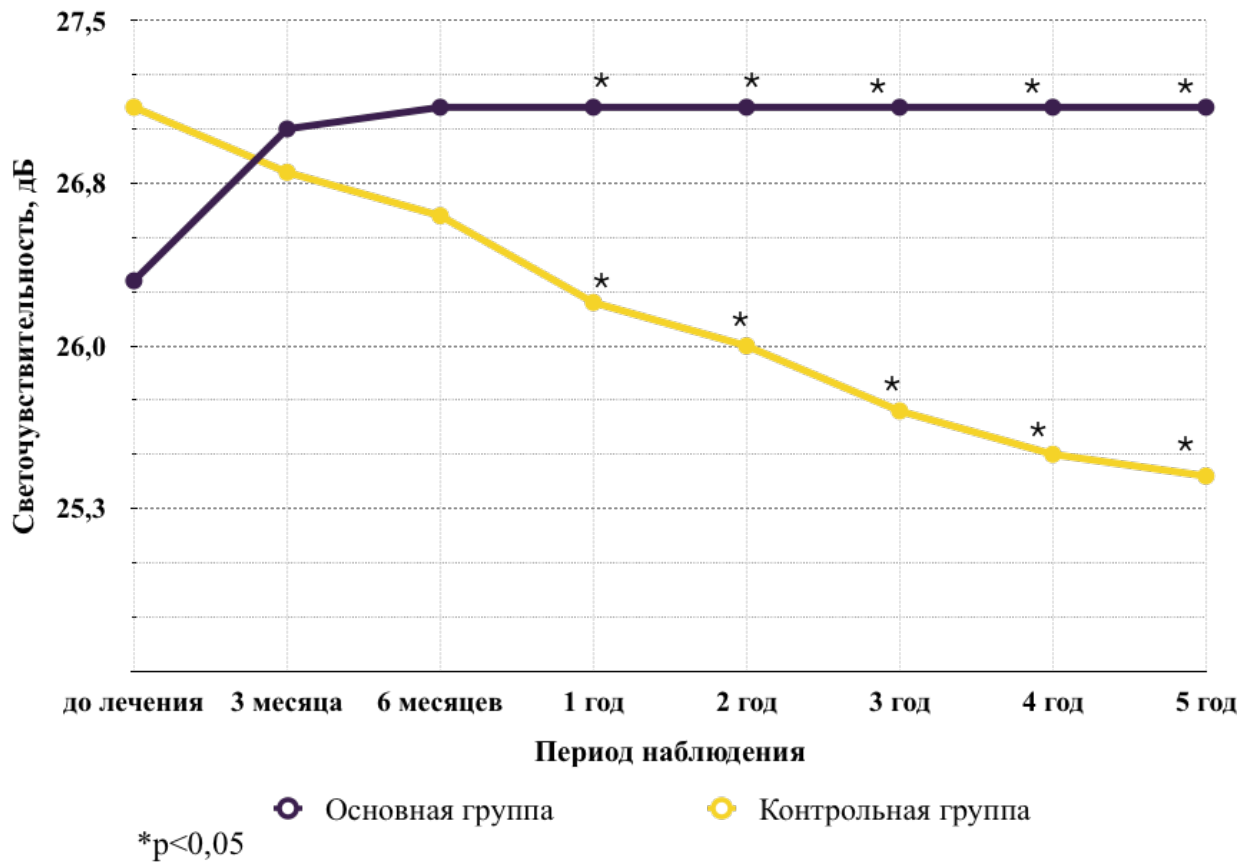


Рисунок 26 - Динамика показателя средней центральной СЧ сетчатки у пациентов основной и контрольной групп

Анализ ОКТ сканов центральной толщины сетчатки выявил статистически достоверную разницу между двумя группами в период наблюдения - 3 -х месяцев ($p < 0,05$). При этом, в основной группе отмечается тенденция к плавному снижению показателя средней ЦТС до 3-х лет, с последующей его стабилизацией. В то время как в группе контроля с 6-ти месяцев наблюдения отмечена тенденция к увеличению значения средней ЦТС до окончания всего периода наблюдения. С 3-х месяцев наблюдения выявлена статистически значимая разница между двумя группами (Таблица 16, Рисунок 27).

Динамика центральной толщины сетчатки по данным ОКТ в основной и контрольной группах

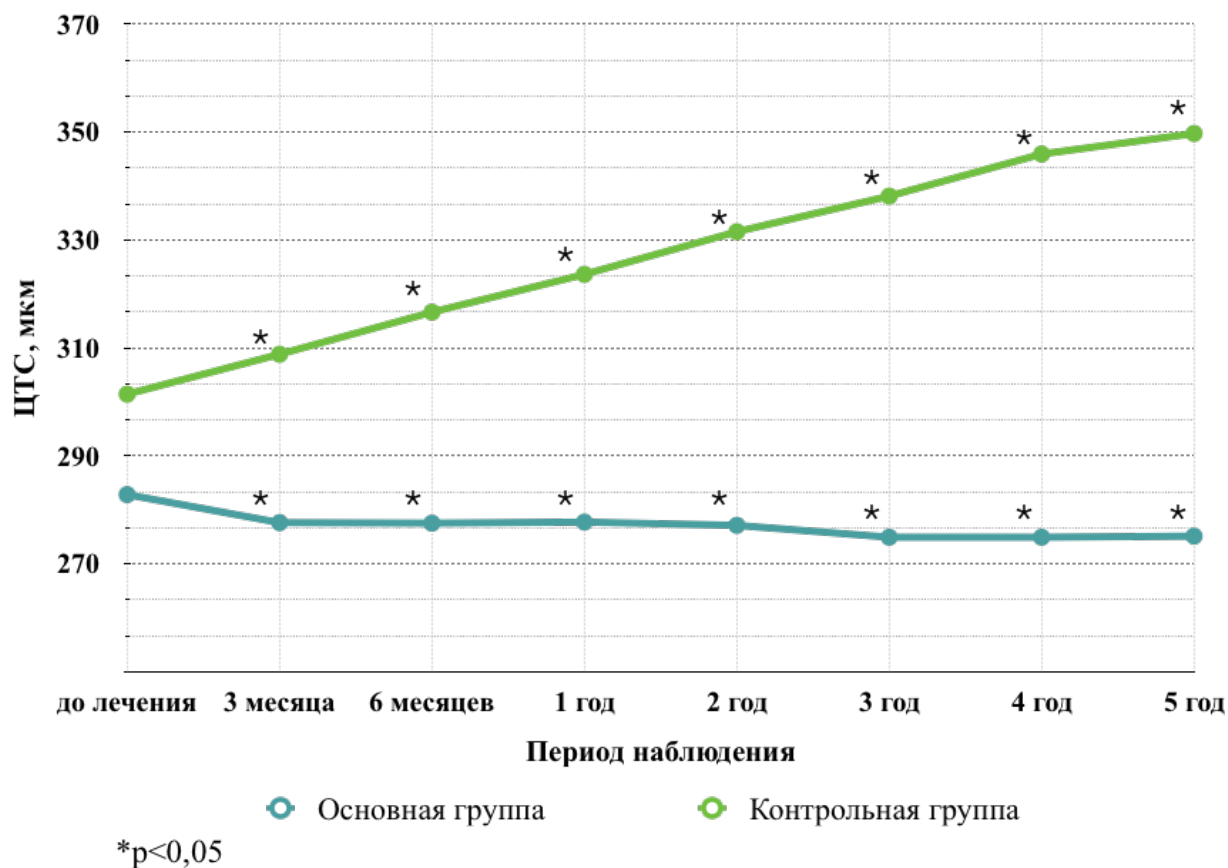


Рисунок 27 - Динамика показателя толщины сетчатки в центральной зоне у пациентов основной и контрольной групп

Таблица 16 - Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов у пациентов основной и контрольной групп, М±m

Срок наблюдения	Основная группа	Группа контроля	p-level
Средняя некорригированная острота зрения			
результаты первичного обследования	0,45 ± 0,05	0,64±0,04	0,004
3 месяца	0,57±0,05*	0,63±0,04*	0,35
6 месяцев	0,59±0,05*	0,6±0,04*	0,87
1 год	0,61±0,05*	0,56±0,04*	0,43
2 года	0,61±0,05*	0,53±0,04*	0,21
3 года	0,6±0,05*	0,48±0,04*	0,04
4 года	0,61±0,05*	0,45±0,05*	0,02
5 лет	0,61±0,05*	0,43±0,05*	0,01

Средняя максимально корригированная острота зрения			
результаты первичного обследования	0,9±0,02	0,87±0,02	0,45
3 месяца	0,95±0,01*	0,85±0,02*	0,003
6 месяцев	0,95±0,01*	0,85±0,02*	0,003
1 год	0,95±0,01*	0,82±0,03*	0,0008
2 года	0,95±0,01*	0,8±0,03*	0,0003
3 года	0,94±0,01*	0,75±0,03*	0,000
4 года	0,94±0,01*	0,7±0,04*	0,000
5 лет	0,94±0,01*	0,68±0,04*	0,000
Средняя светочувствительности сетчатки в центральной зоне, дБ			
результаты первичного обследования	26,3±0,29	27,1±0,27	0,04
3 месяца	27,0±0,26*	26,8±0,28*	0,6
6 месяцев	27,1±0,26*	26,6±0,28*	0,2
1 год	27,1±0,25*	26,2±0,3*	0,02
2 года	27,1±0,26*	26±0,3*	0,007
3 года	27,1±0,26*	25,7±0,32*	0,001
4 года	27,1±0,26*	25,5±0,35*	0,000
5 лет	27,1±0,26*	25,4±0,34*	0,000
Средняя толщина сетчатки в центральной зоне, мкм			
результаты первичного обследования	282,8 ±8,3	301,4±8,19	0,11
3 месяца	277,6±7,5	308,8±8,22*	0,006
6 месяцев	277,5±7,5	316,6±7,87*	0,000
1 год	277,7±7,8	323,6±7,96*	0,000
2 года	277,1±7,3	331,5±8,94*	0,000
3 года	274,9±7,3*	338,1±9,0*	0,000
4 года	274,9±7,3*	345,9±8,7*	0,000
5 лет	275,1±7,4*	349,7±8,9*	0,000

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе сравнительного анализа клинко-морфофункциональных результатов лазерного лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ и результатов исхода заболевания при естественном течение

пролиферативного процесса (иЭРМ) показал, что разработанная комбинированная лазерная технология является эффективным и безопасным методом лечения. Естественное течение пролиферативного процесса с течением времени приводит к снижению зрительно-функциональных показателей и нарушением архитектоники сетчатки, что сопровождается увеличением толщины сетчатки в центральной зоне с изменением фовеолярного профиля.

5.2 Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения лазерной коагуляции по типу «решетки» и наблюдения за естественным течением пролиферативного процесса

Анализ показателя средней НКОЗ у пациентов двух групп выявил статистически значимую разницу в период наблюдения от 3-х до 12-ти месяцев ($p < 0,05$). При этом в группе сравнения отмечается кратковременное увеличение значения средней НКОЗ в период от 3-х до 6-ти месяцев. В то время как в группе контроля на всем периоде наблюдения сохраняется тенденция к плавному снижению показателя средней НКОЗ. В период наблюдения от 2-х до 5 лет статистически значимых различий между двумя группами не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 17, Рисунок 28).

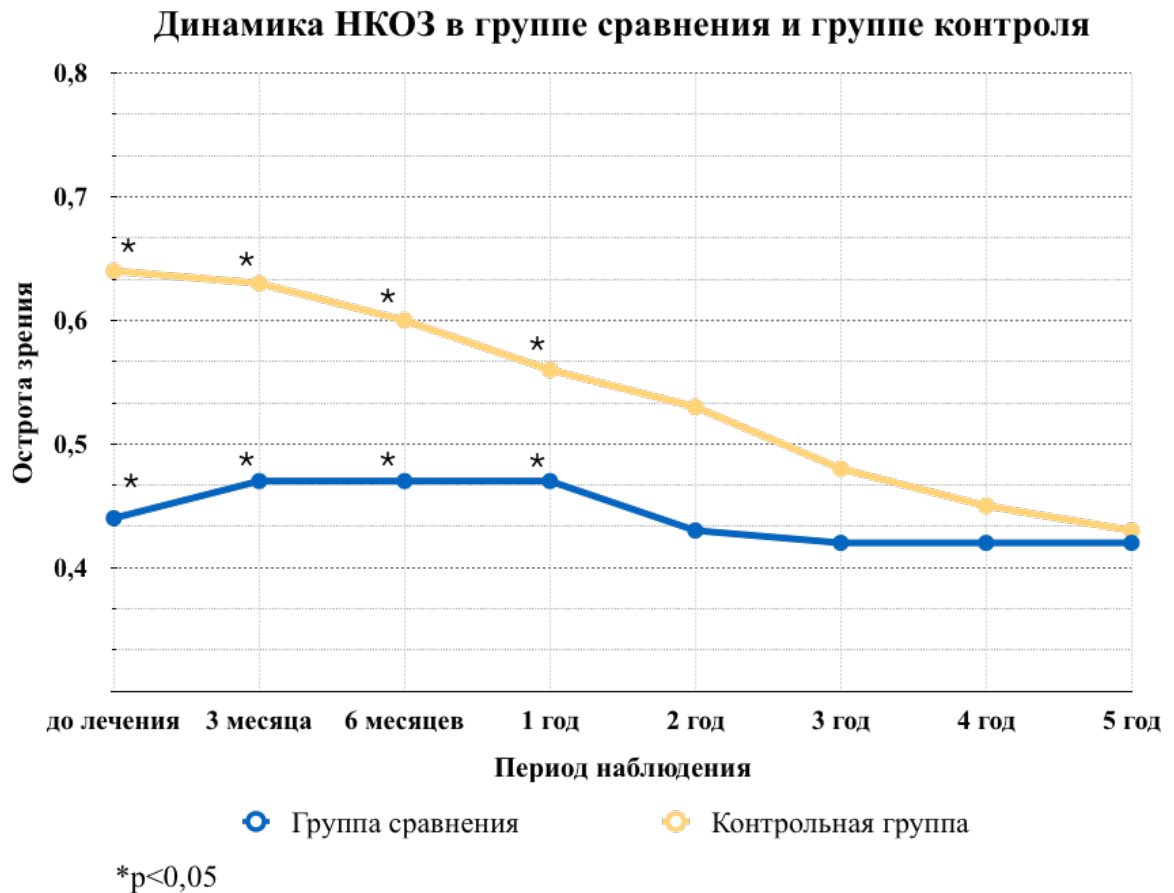


Рисунок 28 - Сравнительный анализ показателя средней НКОЗ у пациентов сравнительной и контрольной групп

Сравнительный анализ значений средней МКОЗ не выявил статистически значимых различий между двумя группами на всем протяжении динамического наблюдения ($p > 0,05$). При этом, и в группе сравнения, и в группе контроля наблюдается тенденция к плавному снижению показателей с 12-ти месяцев до окончания всего срока исследования (Таблица 17, Рисунок 29).

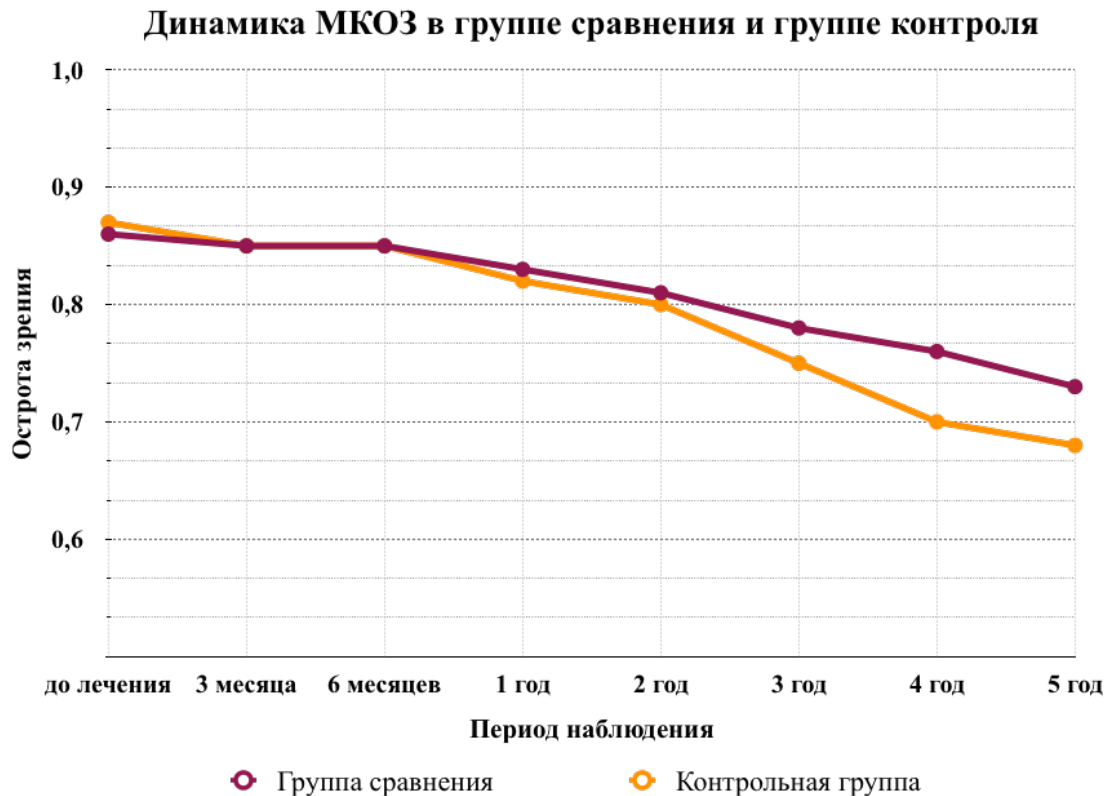


Рисунок 29 - Сравнительный анализ средней МКОЗ у пациентов сравнительной и контрольной групп

Анализ данных компьютерной микропериметрии не выявил статистически значимых различий показателей средней центральной светочувствительности сетчатки между двумя группами на всем протяжении исследования ($p > 0,05$). Однако, в группе сравнения в сроки от 3-х до 6-ти месяцев наблюдается кратковременное увеличение показателя средней центральной СЧ сетчатки, с последующим снижением его до окончания всего срока наблюдения - 5 лет.

В группе контроля на всех сроках наблюдения отмечается тенденция к снижению показателя средней центральной СЧ сетчатки (таблица 17, Рисунок 30).

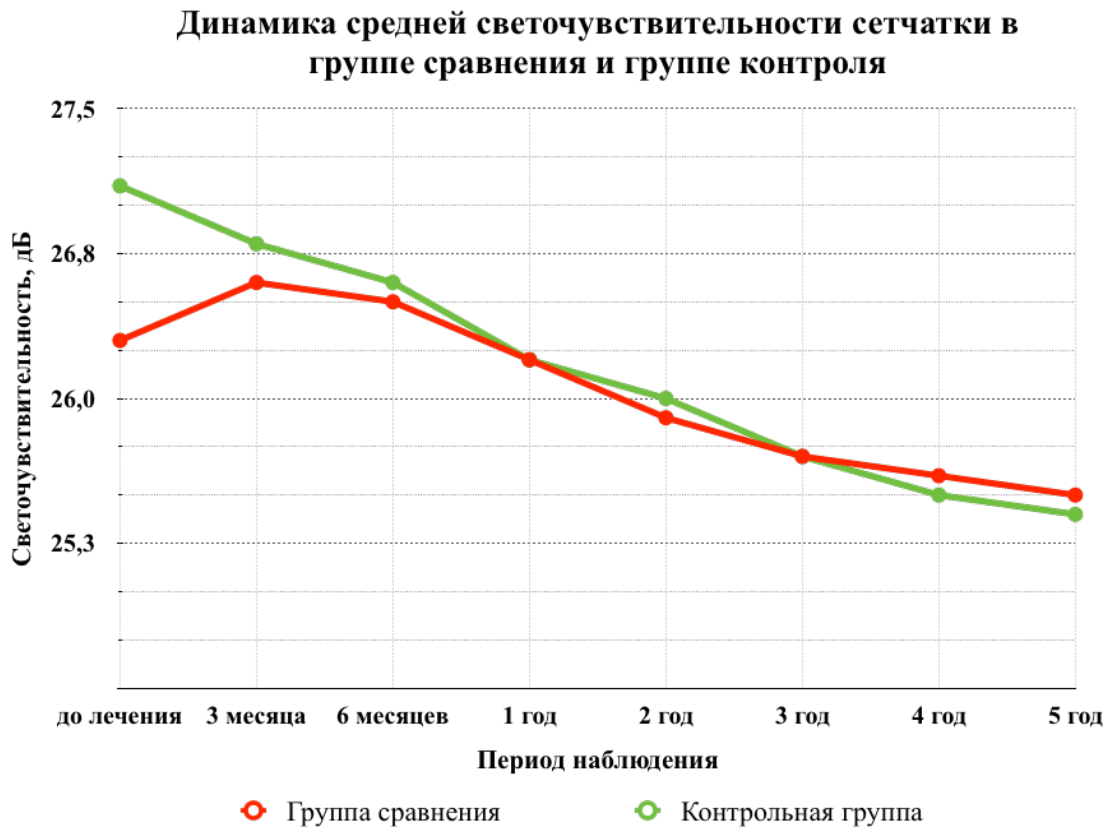


Рисунок 30 - Сравнительный анализ показателя средней центральной светочувствительности сетчатки у пациентов сравнительной и контрольной групп

Сравнительный анализ ОКТ сканов центральной толщины сетчатки двух групп не выявил статистически значимых изменений в период наблюдения от 3-х месяцев до 2-х лет ($p > 0,05$). Однако, в группе сравнения в период от 3-х до 6-ти месяцев наблюдается незначительное снижение показателя средней ЦТС, с последующим плавным его увеличением до окончания всего периода исследования. В то же время, в группе контроля на всем протяжении исследования сохраняется тенденция к плавному увеличению показателя средней ЦТС. В сроки наблюдения от 3-х до 5-ти лет выявлена статистически значимая разница между двумя группами (Таблица 17, Рисунок 31).

**Динамика центральной толщины сетчатки по данным в
группе сравнения и группе контроля**

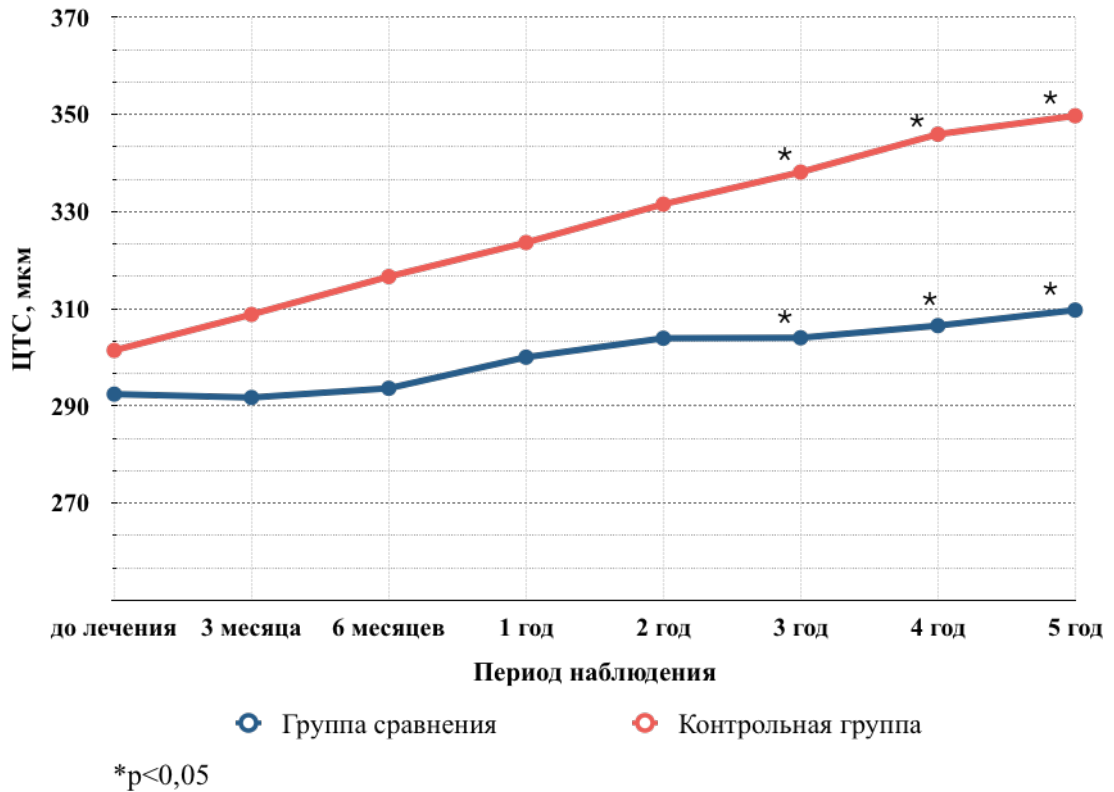


Рисунок 31 - Сравнительный анализ показателей средней ЦТС у пациентов сравнительной и контрольной групп

Таблица 17. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов пациентов группы сравнения и группы контроля, $M \pm m$

Срок наблюдения	Группа сравнения	Группа контроля	p-level
Средняя некорригированная острота зрения			
результаты первичного обследования	0,44±0,04	0,64±0,04	0,0008
3 месяца	0,47±0,04*	0,63±0,04*	0,006
6 месяцев	0,47±0,04*	0,6±0,04*	0,02
1 год	0,43±0,04	0,56±0,04*	0,02
2 года	0,42±0,04*	0,53±0,04*	0,05
3 года	0,42±0,05*	0,48±0,04*	0,35
4 года	0,42±0,05*	0,45±0,05*	0,67
5 лет	0,41±0,05*	0,43±0,05*	0,77

Средняя максимально корригированная острота зрения			
результаты первичного обследования	0,86±0,02	0,87±0,02	0,72
3 месяца	0,86±0,02	0,85±0,02*	0,72
6 месяцев	0,85±0,02	0,85±0,02*	1
1 год	0,83±0,03*	0,82±0,03*	0,81
2 года	0,81±0,03*	0,8±0,03*	0,81
3 года	0,78±0,03*	0,75±0,03*	0,48
4 года	0,76±0,03*	0,7±0,04*	0,23
5 лет	0,73±0,03*	0,68±0,04*	0,32
Средняя светочувствительности сетчатки в центральной зоне, дБ			
результаты первичного обследования	26,3±0,28	27,1±0,27	0,04
3 месяца	26,6±0,3	26,8±0,28*	0,62
6 месяцев	26,5±0,3	26,6±0,28*	0,81
1 год	26,2±0,28	26,2±0,3*	1,0
2 года	25,9±0,27*	26±0,3*	0,8
3 года	25,7±0,3*	25,7±0,32*	1,0
4 года	25,6±0,31*	25,5±0,35*	0,83
5 лет	25,5±0,32*	25,4±0,34*	0,83
Средняя толщина сетчатки в центральной зоне, мкм			
результаты первичного обследования	292,4±11,3	301,4±8,19	0,52
3 месяца	291,7±11,6	308,8±8,22*	0,23
6 месяцев	293,6±11,8	316,6±7,87*	0,11
1 год	300±12*	323,6±7,96*	0,11
2 года	303,9±11,8*	331,5±8,94*	0,06
3 года	304±11,6*	338,1±9,0*	0,02
4 года	306,5±11,5*	345,9±8,7*	0,008
5 лет	309,7±11,6*	349,7±8,9*	0,008

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

Таким образом, сравнительный анализ полученных клинимо-морфофункциональных результатов лазерного лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ и результатов исхода заболевания при естественном течении

пролиферативного процесса продемонстрировал кратковременный положительный эффект лазерной коагуляции по типу «решетки» в сроки наблюдения до 3-х месяцев. При оценке морфофункциональных показателей между группами выявлены статистически значимые изменения средней НКОЗ в сроки до 12 месяцев и средней ЦТС в сроки наблюдения от 3-х до 5-ти лет. При сравнительном анализе показателей средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки между двумя группами статистически значимых различий не наблюдается на всех сроках наблюдения. Оценка ОКТ томограмм показала значительное «замедление» прогрессирования пролиферативного процесса на поверхности сетчатки в группе пациентов, где была проведена лазерная коагуляция по типу «решетки» (по данным офтальмоскопии, мультиспектрального исследования, ОКТ-А в режиме «En face» и СОКТ), в отличие от группы с естественным течением заболевания.

5.3 Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения лазерной коагуляции по типу «решетки» и комбинированной лазерной технологии.

Анализ показателей средней НКОЗ у пациентов двух групп выявил статистически значимую разницу в период наблюдения от 12-ти месяцев ($p < 0,05$). При этом в основной группе наблюдается достоверное увеличение показателя средней НКОЗ в сроки с 3-го по 12-ый месяцы наблюдения, с последующим сохранением его максимальных значений до окончания всего срока наблюдения. В то же время в группе сравнения выявлено кратковременное увеличение показателя средней НКОЗ в период наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев, с последующим плавным снижением до окончания всего срока наблюдения. В период наблюдения от 12-ти месяцев до 5 лет разница между группами достоверна ($p < 0,05$) (Таблица 18, Рисунок 32).

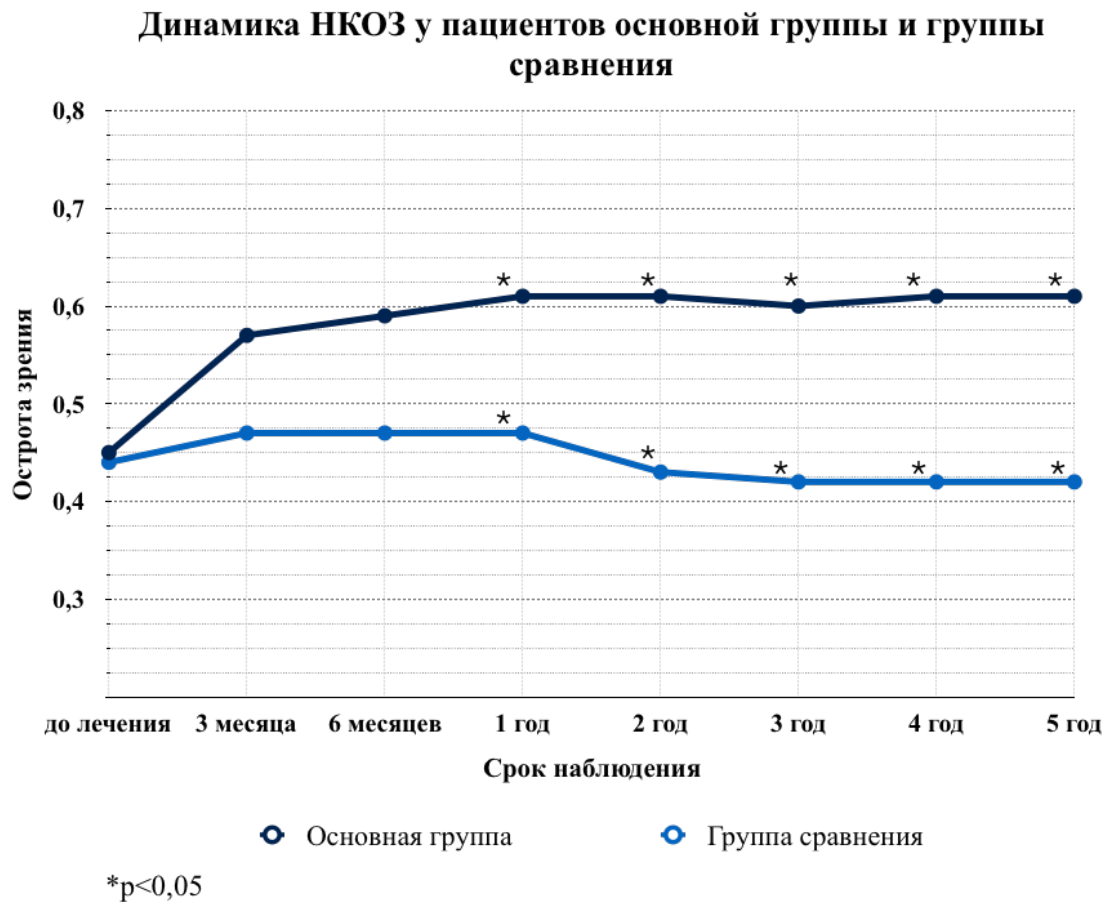


Рисунок 32 - Сравнительный анализ НКОЗ у пациентов основной группы и группы сравнения

Сравнительный анализ показателей средней МКОЗ показал статистически значимые различия между двумя группами в сроки наблюдения от 3-х месяцев ($p < 0,05$). При этом, в основной группе наблюдается увеличение значения средней МКОЗ с 3-х месяцев наблюдения, с последующей его стабилизацией. В то время как в группе сравнения отмечается тенденция к плавному снижению показателя с 12-ти месяцев до окончания всего срока исследования (Таблица 18, Рисунок 33).

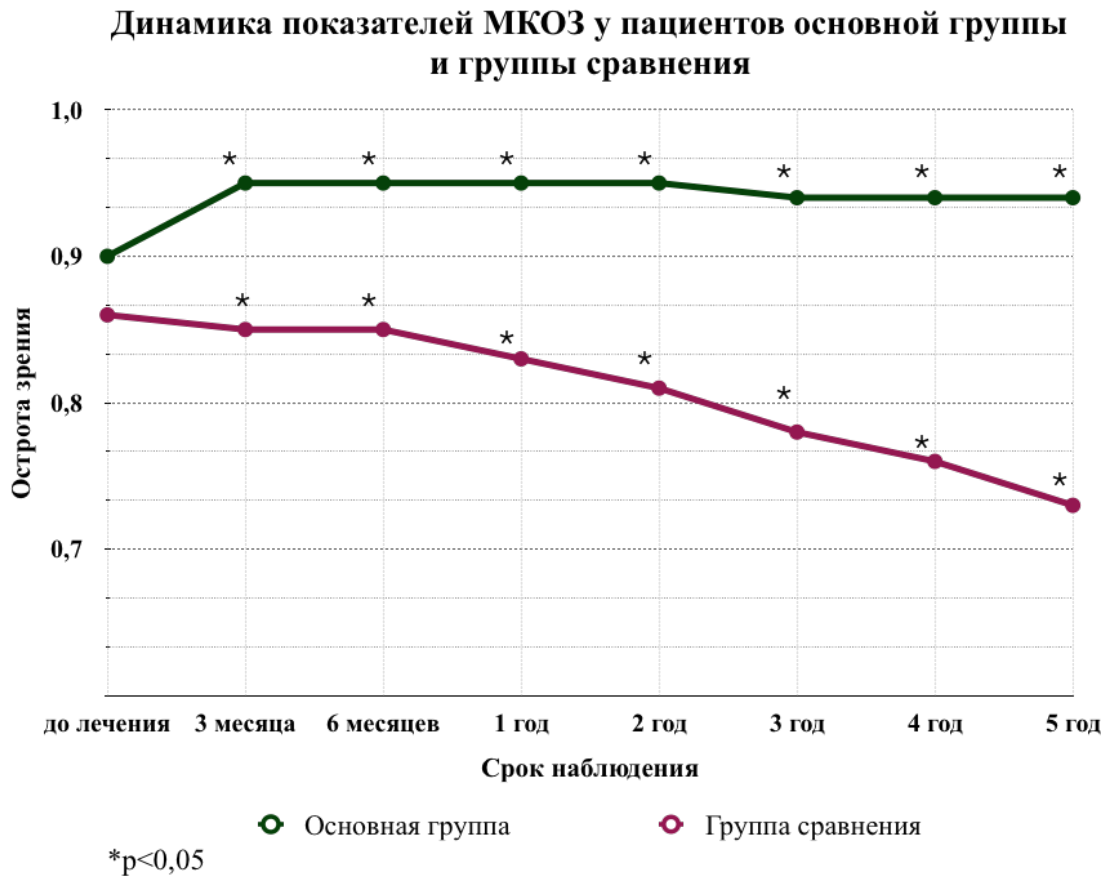


Рисунок 33 - Сравнительный анализ показателя средней МКОЗ у пациентов основной группы и группы сравнения

Анализ данных компьютерной микропериметрии не выявил статистически значимых различий показателей средней центральной СЧ сетчатки между двумя группами в сроки наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев ($p > 0,05$). Однако, в основной группе в сроки наблюдения от 3-х до 6-ти месяцев наблюдается увеличение показателя средней центральной СЧ сетчатки с последующей его стабилизацией до окончания всего срока наблюдения. В то же время в группе сравнения в сроки от 3-х до 6-ти месяцев наблюдается кратковременное увеличение показателя средней центральной СЧ сетчатки, с последующим снижением до окончания всего срока наблюдения - 5 лет. В период наблюдения от 12-ти месяцев до 5 лет разница между группами достоверна ($p < 0,05$) (Таблица 18, Рисунок 34).

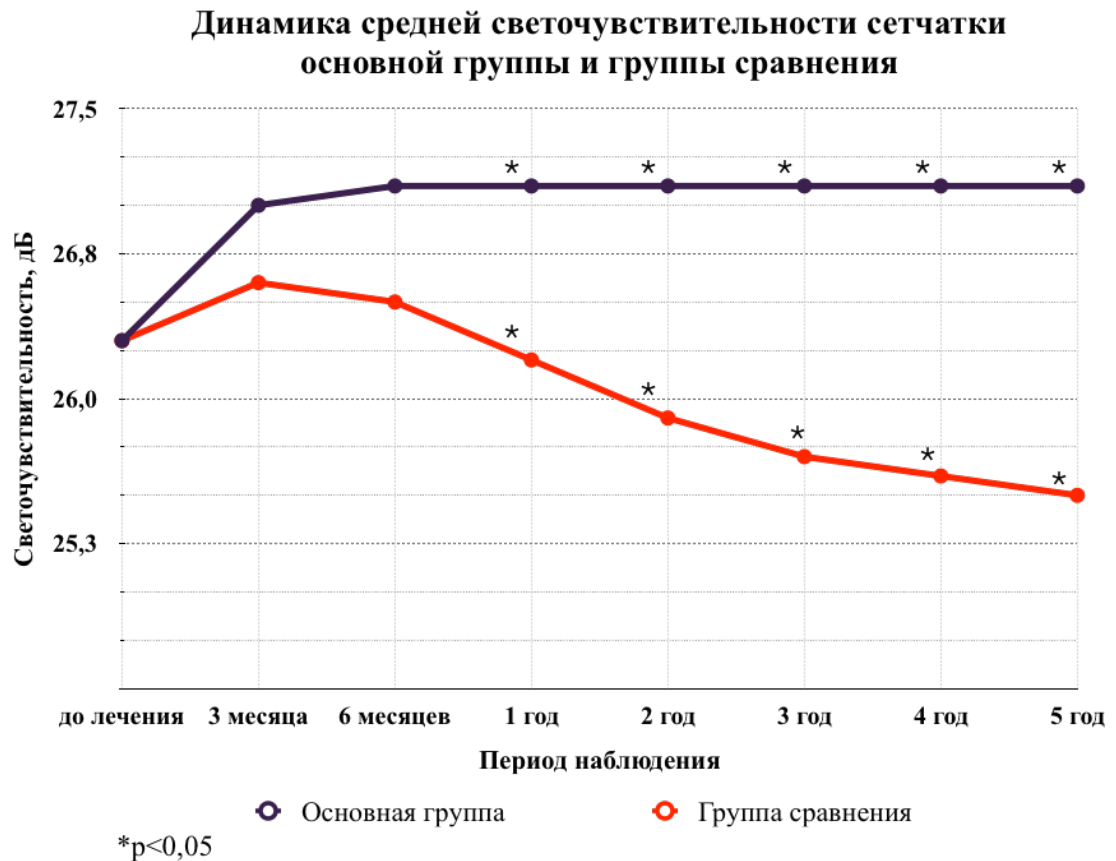


Рисунок 34 - Сравнительный анализ показателя средней центральной светочувствительности сетчатки у пациентов основной группы и группы сравнения

Сравнительный анализ ОКТ сканов центральной толщины сетчатки двух групп не выявил статистически значимых изменений в период наблюдения от 3-х месяцев до 2-х лет ($p > 0,05$). В основной группе отмечается тенденция к плавному снижению значения средней ЦТС в сроки наблюдения до 3-х лет, с последующей его стабилизацией. В то же время, в группе сравнения в период от 3-х до 6-ти месяцев наблюдается незначительное и кратковременное снижение показателя средней ЦТС, с последующим плавным его увеличением до окончания всего периода исследования. Статистически значимая разница показателя средней ЦТС между группами достоверна в период наблюдения от 3-х до 5-ти лет ($p < 0,05$) (Таблица 18, Рисунок 35).

Динамика центральной толщины сетчатки по данным ОКТ в основной группе и группе сравнения

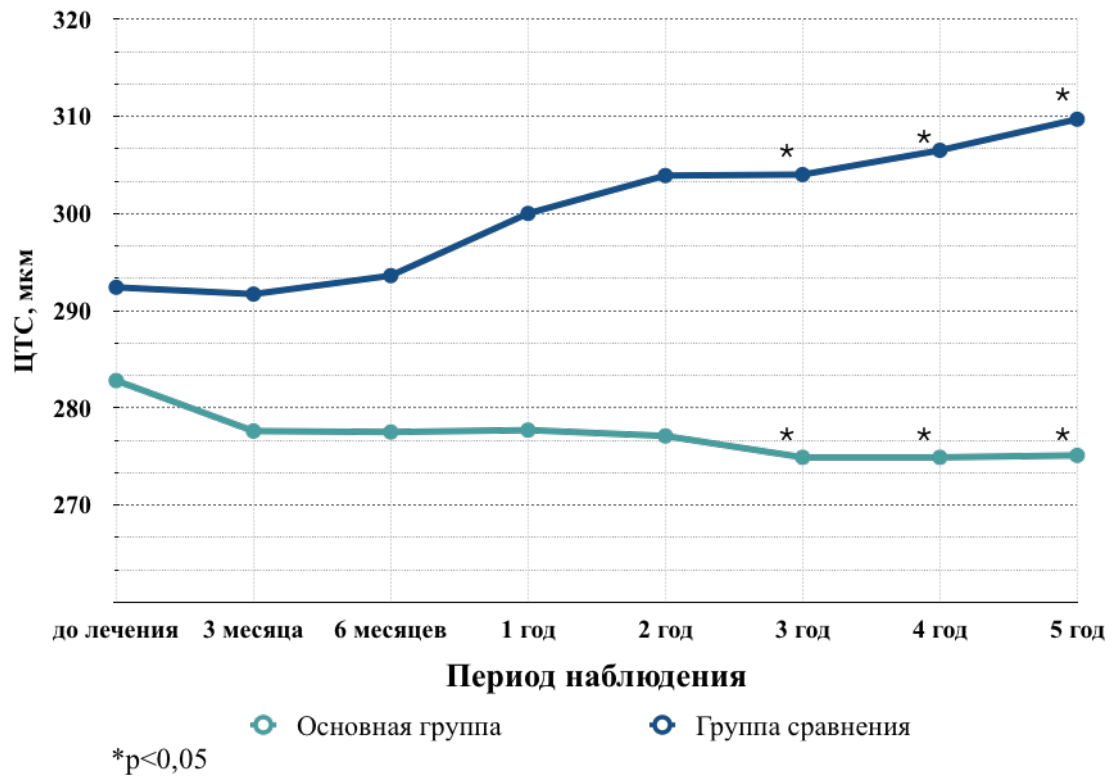


Рисунок 35 - Сравнительный анализ показателя средней центральной толщины сетчатки у пациентов основной группы и группы сравнения

Таблица 18 - Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов пациентов основной группы и группы сравнения, $M \pm m$

Срок наблюдения	Основная группа	Группа сравнения	p-level
Средняя некорригированная острота зрения			
результаты первичного обследования	0,45 ± 0,05	0,44±0,04	0,86
3 месяца	0,57±0,05*	0,47±0,04*	0,1
6 месяцев	0,59±0,05*	0,47±0,04*	0,1
1 год	0,61±0,05*	0,43±0,04	0,01
2 года	0,61±0,05*	0,42±0,04*	0,01
3 года	0,6±0,05*	0,42±0,05*	0,01
4 года	0,61±0,05*	0,42±0,05*	0,01
5 лет	0,61±0,05*	0,41±0,05*	0,01

Средняя максимально корригированная острота зрения			
результаты первичного обследования	0,9±0,02	0,86±0,02	0,28
3 месяца	0,95±0,01*	0,86±0,02	0,006
6 месяцев	0,95±0,01*	0,85±0,02	0,006
1 год	0,95±0,01*	0,83±0,03*	0,001
2 года	0,95±0,01*	0,81±0,03*	0,000
3 года	0,94±0,01*	0,78±0,03*	0,000
4 года	0,94±0,01*	0,76±0,03*	0,000
5 лет	0,94±0,01*	0,73±0,03*	0,000
Средняя светочувствительности сетчатки в центральной зоне, дБ			
результаты первичного обследования	26,3±0,29	26,3±0,28	0,88
3 месяца	27,0±0,26*	26,6±0,3	0,33
6 месяцев	27,1±0,26*	26,5±0,3	0,29
1 год	27,1±0,25*	26,2±0,28	0,02
2 года	27,1±0,26*	25,9±0,27*	0,006
3 года	27,1±0,26*	25,7±0,3*	0,002
4 года	27,1±0,26*	25,6±0,31*	0,000
5 лет	27,1±0,26*	25,5±0,32*	0,000
Средняя толщина сетчатки в центральной зоне, мкм			
результаты первичного обследования	282,8 ±8,3	292,4±11,3	0,54
3 месяца	277,6±7,5	291,7±11,6	0,31
6 месяцев	277,5±7,5	293,6±11,8	0,25
1 год	277,7±7,8	300±12*	0,12
2 года	277,1±7,3	303,9±11,8*	0,05
3 года	274,9±7,3*	304±11,6*	0,03
4 года	274,9±7,3*	306,5±11,5*	0,01
5 лет	275,1±7,4*	309,7±11,6*	0,01

Примечание: *данные статистически значимо отличаются от исходных значений, t-критерий Стьюдента для повторных измерений ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе сравнительного анализа клинико-функциональных результатов лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ, с использованием двух лазерных методик: комбинированное лазерное лечение и лазерная коагуляция

по типу «решетки», выявлено, что разработанная комбинированная лазерная технология является более эффективным и безопасным методом лечения.

Лазерная коагуляция по типу «решетки» продемонстрировала кратковременный положительный эффект с увеличением морфофункциональных показателей (средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки и «торможением» ЭРФ в сроки наблюдения до 3-х месяцев, с последующим прогрессированием фиброзного процесса (по данным офтальмоскопии, мультиспектрального исследования и СОКТ). В то же время применение комбинированной лазерной технологии позволило добиться максимальных зрительно-функциональных показателей в сроки наблюдения до 3-х месяцев (средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки) с последующей их стабилизацией до окончания всего срока наблюдения, что сопровождалось плавным снижением показателя средней ЦТС и частичной инволюцией иЭРМ (по данным офтальмоскопии и мультиспектрального исследования).

В данной работе нами также был проведен сравнительный анализ лазерного лечения в клинических подгруппах по 0-й и 1-й стадиям иЭРМ (Gass, 1976), который не показал принципиальных отличий выявленных закономерностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

иЭРМ — это медленно прогрессирующая патология витреоретинального интерфейса, приводящая к снижению зрительных функций и качества жизни пациентов [155].

На сегодняшний день не разработано эффективного и безопасного метода консервативной терапии, направленного на «торможение» клеточной пролиферации при начальных стадиях формирования ЭРМ. Наиболее принятой тактикой ведения пациентов с иЭРМ является динамическое наблюдение за естественным течением пролиферативного процесса. В дальнейшем, при появлении жалоб у пациентов с иЭРМ и значительном снижении зрительно-функциональных показателей в качестве основного метода лечения применяется витреоретинальное хирургическое вмешательство [14, 117, 142]. Тем не менее, несмотря на свои возможности, данный метод лечения обладает рядом недостатков. Во-первых, в результате пиллинга ВПМ происходит механическое повреждение клеток Мюллера, приводящее к патологическим изменениям биомеханической прочности сетчатки и неполному восстановлению зрительных функций в послеоперационном периоде [109, 172, 179]. Во-вторых, пиллинг ВПМ - технически сложная манипуляция, которая может приводить к осложнениям: травматическому повреждению сетчатки эндовитреальными инструментами, интравитреальным кровоизлияниям в зонах захвата ВПМ, рискам кровотечения в интра- и послеоперационном периодах [18]. В-третьих, по наблюдениям различных авторов, в отдаленном послеоперационном периоде в 16,5% случаев присутствует риск повторного развития ЭРФ [161]. В-четвертых, данный вид лечения применим только при наличии выраженных клинических симптомов, связанных с изменением или снижением зрительно-функциональных показателей [155].

С появлением лазерных технологий в офтальмологической практике появилась возможность лечения транссудативных и пролиферативных заболеваний на ранних этапах развития патологического процесса.

Преимуществами лазерного лечения являются широта терапевтического диапазона, атравматичность и комфортность при выполнении как для врача, так и для пациента [34]. Лазерная коагуляция макулярной зоны активно применяется в лечении таких заболеваний как: диабетическая ретинопатия, сопровождающаяся формированием диабетического макулярного отека [6], неэкссудативная («сухая») и экссудативная («влажная») формы возрастной макулярной дегенерации [34], макулярный разрыв [15].

Основным лечебным эффектом лазерной коагуляции по типу «решетки» в макулярной зоне является формирование хориоретинальной спайки, обеспечивающей «укрепление» биомеханической прочности ретинальных структур и активизацию барьерной и насосной функции РПЭ. Однако, «жесткая» лазерная коагуляция имеет ряд негативных последствий, связанных с необратимым термическим повреждением структур нейросенсорной сетчатки: появление центральных скотом, снижение остроты зрения, усиление пролиферативного процесса. Несмотря на это, правильно подобранные энергетические режимы лазерного излучения обеспечивают получение лечебного эффекта при минимальном повреждающем воздействии на структуры хориоретинального комплекса.

СМЛВ является эффективным, безопасным и многократно повторяемым методом лечения различных макулопатий. СМЛВ обладает более селективным воздействием на клетки РПЭ. Основным терапевтическим эффектом СМЛВ является стимуляция клеток РПЭ, с выработкой противовоспалительных и ангиогенных факторов [6]. Эффективность и безопасность СМЛВ в лечении различных макулопатий доказана во многих зарубежных и отечественных экспериментально-клинических исследованиях. Однако, выбор энергетических параметров лазерного излучения и клиническая эффективность лечения СМЛВ во многом зависит от активности и вида патологического процесса, а также исходного состояния макулярной зоны сетчатки.

Таким образом, необходимость дальнейшего развития и совершенствования существующих лазерных технологий, направленных на «торможение» пролиферативного процесса, определило **цель настоящего исследования** - разработать технологию комбинированного лазерного лечения начальных стадий развития иЭРМ, оценить ее клиническую эффективность и безопасность.

Для решения поставленной цели предстояло изучить морфо-функциональное состояние витреоретинального интерфейса до и после лазерного лечения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ; на основе математического моделирования обосновать и оптимизировать энергетические параметры лазерного излучения двух технологий: лазерной коагуляции по типу «решетки» и СМЛВ для лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ; на основании результатов математического моделирования разработать прокол комбинированного лазерного лечения, включающего в себя лазерную коагуляцию по типу «решетки» и СМЛВ, и оценить ее безопасность с использованием современных методов исследования; провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения пациентов с комбинированной лазерной технологией, лазерной коагуляцией по типу «решетки» и естественным течением пролиферативного процесса, и оценить ее клиническую эффективность с использованием современных методов диагностики; разработать практические рекомендации к применению разработанной лазерной технологии.

Физико-математическое обоснование энергетических параметров лазерного излучения проводилось совместно с доктором физико-математических наук, главным научным сотрудником Государственного научного учреждения Института физики им. Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, г. Минск - Желтовым Георгием Ивановичем.

При выборе параметров непрерывного лазерного излучения (лазерная коагуляция по типу «решетки») для воздействия в центральной зоне сетчатки изначально был использован диапазон минимальных энергетических параметров с длиной волны желтого спектра - 577 нм. На основе анализа биофизического

отклика тканей хориоретинального комплекса на непрерывное лазерное излучение был разработан протокол со следующими энергетическими параметрами: мощность излучения - 50 мВт, длительность лазерного импульса 0,05 сек, диаметр лазерного аппликата - 100 мкм, расстояние между лазерными аппликатами 150 мкм.

Для увеличения клинического эффекта за счет использования терапевтического низкоэнергетического лазерного воздействия, пациентам с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ вторым этапом было предложено проведение СМЛВ.

На сегодняшний день имеются данные экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность неоднократного применения СМЛВ, по отношению к структурам нейросенсорной сетчатки, в лечении диабетического макулярного отека [5, 9], центральной серозной хориоретинопатии [22], макулярного отека после удаления ЭРМ [25] и удаления хрусталика [8]. На основе иммуногистологических и морфологических исследований тканей ХРК до и после неоднократного воздействия СМЛВ в ходе эксперимента определен минимально безопасный интервал применения СМЛВ - 1 месяц. Клиническая эффективность применения СМЛВ у пациентов с диабетическим макулярным отеком показала положительный результат с использованием 3-х сеансов с интервалом в 1 месяц [5].

По результатам научно-обоснованного анализа биофизического отклика ретинальных структур на СМЛВ был разработан клинический протокол: мощность излучения 50 мВт, длительность микроимпульса 50 мкс, длительность пакета микроимпульсов 30 мс, скважность 4,7%, диаметр пятна 100 мкм, расстояние между аппликатами 150 мкм. Основываясь на данных экспериментальных работ [5,8,9,22,25] пациентам с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ было предложено проведение 3-х сеансов СМЛВ с интервалом в 1 месяц.

Клиническая часть исследования включала в себя анализ клинико-функциональных показателей 92 пациентов (92 глаза) с иЭРМ. Критериями отбора

в исследование являлись пациенты с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ и отсутствие состояний, затрудняющих визуализацию глазного дна. Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на три клинические группы, в зависимости от предполагаемой тактики ведения.

Основная группа включала 32 пациента (32 глаза) с начальными стадиями иЭРМ, средний возраст пациентов $64 \pm 8,0$ лет ($M \pm \sigma$). Лечение в данной группе проводилось с применением разработанной комбинированной лазерной технологии.

Группа сравнения включала 30 пациентов (30 глаз) с начальными стадиями иЭРМ, средний возраст пациентов $63,9 \pm 7,7$ лет ($M \pm \sigma$). Лечение в данной группе проводилось с использованием лазерной коагуляции по типу «решетки» по разработанному протоколу.

Группу контроля составили 30 пациентов (30 глаз) с начальными стадиями иЭРМ, средний возраст пациентов $66,2 \pm 12,6$ лет ($M \pm \sigma$). Тактика ведения пациентов данной группы включала динамическое наблюдение за естественным течением иЭРМ (без лазерного и консервативного лечения).

Изучение клинической эффективности разработанной комбинированной лазерной технологии и лазерной коагуляции по типу «решетки» проводилось на основе сравнительного анализа с группой пациентов с естественным течением пролиферативного процесса.

В группе контроля было выявлено медленное снижение зрительно-функциональных показателей в течение всего периода наблюдения ($M \pm m$): средняя НКОЗ снизилась с $0,64 \pm 0,04$ до $0,43 \pm 0,05$, средняя МКОЗ с $0,87 \pm 0,02$ до $0,68 \pm 0,04$, средняя центральная СЧ сетчатки с $27,1 \pm 0,27$ дБ до $25,4 \pm 0,34$ дБ и было отмечено увеличение показателя средней ЦТС с $301,4 \pm 8,19$ мкм до $349,7 \pm 8,9$ мкм. По данным мультимодальной диагностики через 5 лет динамического наблюдения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ стабилизация фиброзного процесса отмечается в 43,3% случаев, а прогрессирование иЭРМ в 56,7% случаев.

Результаты лечения пациентов группы сравнения с применением лазерной коагуляции по типу «решетки» продемонстрировали кратковременный

положительный эффект сроком до 3-х месяцев наблюдения с увеличением ($M \pm m$): средней НКОЗ (с $0,44 \pm 0,04$ до $0,47 \pm 0,04$), средней центральной СЧ сетчатки (с $26,3 \pm 0,28$ дБ до $26,6 \pm 0,3$ дБ), стабилизации МКОЗ (с $0,86 \pm 0,02$ до $0,86 \pm 0,02$), уменьшением средней ЦТС (с $292,4 \pm 11,3$ мкм до $291,7 \pm 11,6$ мкм). С 12-го месяца наблюдения отмечалась тенденция к увеличению среднего значения ЦТС (с 300 ± 12 мкм до $309,7 \pm 11,6$ мкм через 5 лет наблюдений) со снижением морфофункциональных показателей до окончания всего срока наблюдения - через 5 лет: средняя НКОЗ - $0,41 \pm 0,05$, средняя МКОЗ - $0,73 \pm 0,03$, средняя центральная СЧ сетчатки - $25,5 \pm 0,32$ дБ. По данным мультимодальной диагностики через 5 лет динамического наблюдения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии) иЭРМ после выполнения лазерной коагуляции по типу «решетки» стабилизация фиброзного процесса отмечается в 53,4% случаев, прогрессирование иЭРМ в 46,6% случаев.

В основной группе показатель средней НКОЗ ($M \pm m$) увеличивался с 3-го по 12-ый месяцы наблюдения после использования комбинированной лазерной технологии, с последующей его стабилизацией до окончания всего срока наблюдения (с $0,45 \pm 0,05$ от начала лечения до $0,61 \pm 0,05$ через 5 лет наблюдений). Значение средней МКОЗ ($M \pm m$) имело тенденцию к плавному увеличению в сроки наблюдения от 3-х месяцев с последующей стабилизацией показателя (с $0,9 \pm 0,02$ от начала лечения до $0,95 \pm 0,01$ через 5 лет наблюдений). Динамика средней центральной СЧ сетчатки ($M \pm m$) имела статистически значимое увеличение показателя в сроки с 3-го по 6-й месяцы наблюдения, с последующей стабилизацией до окончания всего срока исследования (с $26,3 \pm 0,29$ дБ до лечения до $27,1 \pm 0,26$ дБ через 5 лет наблюдений). Оценка динамики средней ЦТС показала плавное снижение значения в сроки от 3-х месяцев до 2-х лет наблюдения, при этом достоверное снижение, в отличие от исходных значений, достигнуто в 3-х летний срок наблюдения (с $282,8 \pm 8,3$ мкм до начала лечения до $275,1 \pm 7,4$ мкм через 5 лет наблюдений). По данным мультимодальной диагностики через 5 лет динамического наблюдения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии)

иЭРМ в основной группе достигнут положительный результат в 87,5 % случаев (в 12,5 % отмечался регресс идиопатической эпиретинальной мембраны, в 75% случаев - стабилизация фиброзного процесса), прогрессирование эпиретинального фиброза было выявлено в 12,5%.

Для оценки клинического эффекта двух лазерных технологий: лазерной коагуляции по типу «решетки» и разработанной комбинированной лазерной технологии был проведен сравнительный анализ клинико-морфофункциональных результатов с группой контроля - динамическим наблюдением за естественным течением пролиферативного процесса (иЭРМ).

В ходе сравнительного анализа морфофункциональных результатов лазерного лечения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1 я стадии) иЭРМ и результатов исхода заболевания при естественном течении пролиферативного процесса показал, что разработанная комбинированная лазерная технология является эффективным и безопасным методом лечения. Естественное течение пролиферативного процесса с течением времени приводит к снижению морфофункциональных показателей и значительному прогрессированию фиброзного процесса на поверхности сетчатки (по данным офтальмоскопии, мультиспектрального исследования, ОКТ-А в режиме «En face») с нарушением ее архитектоники, что сопровождается увеличением толщины сетчатки в центральной зоне с изменением фовеолярного профиля (по данным СОКТ).

Сравнительный анализ полученных клинико-морфофункциональных результатов лазерного лечения пациентов с начальными стадиями (0-я и 1 я стадии) иЭРМ и результатов исхода заболевания при естественном течении пролиферативного процесса продемонстрировал кратковременный положительный эффект лазерной коагуляции по типу «решетки» в сроки наблюдения до 3-х месяцев. При оценке морфофункциональных показателей между группами выявлены статистически значимые изменения средней НКОЗ в сроки до 12 месяцев и средней ЦТС в сроки наблюдения от 3-х до 5-ти лет. При сравнительном анализе показателей средней МКОЗ и средней центральной СЧ

сетчатки между двумя группами статистически значимых различий не наблюдается на всех сроках наблюдения. Оценка ОКТ томограмм показала значительное «замедление» прогрессирования пролиферативного процесса на поверхности сетчатки в группе пациентов, где была проведена лазерная коагуляция по типу «решетки» (по данным офтальмоскопии, мультиспектрального исследования, ОКТ-А в режиме «En face» и СОКТ), в отличие от группы с естественным течением заболевания.

В ходе сравнительного анализа клинико-морфофункциональных результатов лазерного лечения пациентов с начальными стадиями иЭРМ, с использованием комбинированной лазерной технологии и лазерной коагуляции по типу «решетки» выявлено, что разработанная комбинированная лазерная технология является более эффективным и безопасным методом лечения. Лазерная коагуляция по типу «решетки» продемонстрировала кратковременный положительный эффект с увеличением морфофункциональных показателей (средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки) и «торможением» фиброза (стабилизация показателя средней ЦТС) в сроки наблюдения до 3-х месяцев, с последующим прогрессированием фиброзного процесса, что подтверждается анализом оценки клинико-морфологических показателей (по данным офтальмоскопии, мультиспектрального исследования, ОКТ-А в режиме «En face» и СОКТ). В то же время применение комбинированной лазерной технологии позволило добиться максимальных морфофункциональных показателей в сроки наблюдения до 3-х месяцев (средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки) с последующей их стабилизацией до окончания всего срока наблюдения, что сопровождалось плавным снижением показателя средней ЦТС в сроки наблюдения до 3-х лет с его последующей стабилизацией и частичной инволюцией ЭРМ (по данным офтальмоскопии, мультиспектрального исследования, ОКТ-А в режиме «En face» и СОКТ).

ВЫВОДЫ

1. Разработанный алгоритм мультимодального подхода в оценке динамики течения фиброзного процесса позволил выявить основные количественные морфофункциональные изменения: некорригированная острота зрения (НКОЗ), максимально корригированная острота зрения (МКОЗ), центральная светочувствительность (СЧ) сетчатки, центральная толщина сетчатки (ЦТС), а также качественные клинко-морфологические признаки (по данным офтальмоскопии – определение снижения/усиления «целлофанового» блеска, «ретиальной складчатости» и изменения площади эпиретиальной мембраны (ЭРМ); мультиспектрального исследования - оценка площади, «плотности» фиброзных очагов, границ и тракционного компонента ЭРМ; спектральной оптической когерентной томографии - определение наличия/отсутствия ЭРМ на поверхности ВПМ, изменения фовеолярного профиля; оптической когерентной томографии-ангиографии в режиме «En face» - выявление основных структурных изменений витреоретиального интерфейса при ЭРМ: наличие «бляшек», «ретиальной звездчатости», «диффузной складчатости сетчатки») для динамического наблюдения за пациентами с начальными стадиями (0-я и 1-я стадии по классификации Gass JDM) идиопатической эпиретиальной мембраны.

2. На основании физико-математического моделирования выявлены оптимальные диапазоны лазерных энергетических параметров, минимизирующих повреждения структур хориоретиального комплекса и активизирующих восстановительные биологические процессы. Разработана комбинированная лазерная технология, состоящая из лазерной коагуляции по типу «решетки» с длиной волны 577 нм, мощность 50 мВт, длительность лазерного импульса 0,05 сек, диаметр лазерного аппликата 100 мкм, расстояние между лазерными аппликатами 150 мкм, длина волны 577 нм и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с длиной волны 577 нм, длительность пакета 30 мс,

длительность микроимпульса 50 мкс, скважность 4,7%, диаметр пятна 100 мкм, мощность 50 мВт.

3. Естественное течение пролиферативного процесса сопровождается снижением морфофункциональных показателей на всех сроках динамического наблюдения: средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки, при этом отмечалось увеличение показателя средней ЦТС, что сопровождалось изменением клинико-морфологических показателей, выражающихся в прогрессировании фиброзного процесса на ретинальной поверхности. По данным мультимодальной диагностики через 5 лет динамического наблюдения отмечена стабилизация фиброзного процесса в 43,3% случаев и прогрессирование идиопатической эпиретинальной мембраны в 56,7% случаев.

4. Применение лазерной коагуляции по типу «решетки» в лечении пациентов с начальными стадиями идиопатической эпиретинальной мембраны показало кратковременный положительный результат, соответствующий повышению морфофункциональных показателей: средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки в сроки наблюдения до 3-х месяцев и снижению основного морфологического показателя - средней ЦТС, что сопровождалось изменением клинико-морфологических показателей, выражающихся регрессом фиброзных очагов в зоне постановки лазерных коагулятов. С 6-го месяца клинического наблюдения отмечалась тенденция к увеличению значения средней ЦТС с последующим развитием рецидива фиброзного процесса, что сопровождалось в динамике плавным снижением морфофункциональных показателей (средней НКОЗ, средней МКОЗ и средней центральной СЧ сетчатки) и изменением клинико-морфологических показателей, выражающихся в прогрессировании фиброзного процесса на ретинальной поверхности. По данным мультимодальной диагностики через 5 лет динамического наблюдения пациентов с начальными стадиями идиопатической эпиретинальной мембраны после

выполнения лазерной коагуляции по типу «решетки» стабилизация фиброзного процесса отмечается в 53,4% случаев, прогрессирование иЭРМ в 46,6% случаев.

5. Разработанная комбинированная лазерная технология лечения пациентов с начальными стадиями идиопатической эпилетинальной мембраны показала стойкий положительный клинический результат, выражающийся в увеличении морфо-функциональных показателей: НКОЗ (в среднем с $0,45 \pm 0,05$ до $0,61 \pm 0,05$), МКОЗ (в среднем с $0,9 \pm 0,02$ до $0,94 \pm 0,01$), центральной СЧ сетчатки (в среднем с $26,3 \pm 0,29$ дБ до $27,1 \pm 0,26$ дБ), а также уменьшения ЦТС (в среднем с $282,8 \pm 8,3$ мкм до $275,1 \pm 7,4$ мкм), что сопровождалось улучшением клинимо-морфологических показателей. По данным мультимодальной диагностики через 5 лет динамического наблюдения пациентов с начальными стадиями идиопатической эпилетинальной мембраны после выполнения комбинированной лазерной технологии достигнут положительный результат в 87,5 % случаев (в 12,5 % отмечался регресс идиопатической эпилетинальной мембраны, в 75% случаев - стабилизация фиброзного процесса), прогрессирование эпилетинального фиброза было выявлено в 12,5%.

6. Сравнительный анализ результатов разработанной комбинированной лазерной технологии лечения начальных стадий идиопатической эпилетинальной мембраны и общепринятой тактики ведения пациентов с эпилетинальным фиброзом (наблюдение за естественным течением фиброзного процесса) показал ее значительную эффективность (положительной результат предложенной лазерной технологии составил 87,5%, при естественном течении эпилетинального фиброза - 43,3%). При этом отмечалось статистически достоверное увеличение морфофункциональных показателей (средней НКОЗ, средней МКОЗ, средней центральной СЧ сетчатки) и уменьшения ЦТС, а также качественных клинимо-морфологических признаков течения идиопатической эпилетинальной мембраны.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более эффективного и полноценного обследования пациентов с эпиретинальной мембраной необходимо проведение комплексного мультимодального обследования, включающего в себя: СОКТ, ОКТ-А режиме «En face», мультиспектральное лазерное сканирование сетчатки («MultiColor™») с использованием различных фильтров (Blue-, Green-, Infrared Reflectance) и компьютерную микропериметрию, с целью получения качественных и количественных клинико-морфофункциональных показателей для динамического наблюдения за течением фиброзного процесса.
2. Для оценки динамики течения иЭРМ необходимо использовать следующие количественные морфофункциональные показатели: НКОЗ, МКОЗ, центральную СЧ сетчатки и ЦТС.
3. Для оценки динамики течения иЭРМ необходимо использовать следующие качественные клинико-морфологические признаки:
 - определение снижения/усиления «целлофанового» блеска и изменения площади ЭРМ по данным офтальмоскопии;
 - оценка площади, границ и тракционного компонента ЭРМ по данным мультиспектрального лазерного сканирования сетчатки, с использованием различных фильтров;
 - определение наличия/отсутствия ЭРМ на поверхности ВПМ, изменения фовеолярного профиля и изменения показателя ЦТС по данным СОКТ;
 - выявление основных структурных изменений витреоретинального интерфейса при ЭРМ: наличие «бляшек», «ретиальной звездчатости», «диффузной складчатости сетчатки» по данным ОКТ-А в режиме «En face»
 - определение центральной СЧ сетчатки по данным компьютерной микропериметрии.
4. Разработанная эффективная и безопасная технология комбинированного лазерного лечения начальных стадий (0-я и 1-я стадии) иЭРМ позволяет получить

максимальный положительный результата в 87,5% случаев (стабилизация фиброзного процесса в 75% и регресс иЭРМ в 12,5%).

5. Данные компьютерной микропериметрии (центральная СЧ сетчатки) необходимо использовать для оценки безопасности проводимого лазерного лечения, которые в сочетании с основными клинико-морфофункциональными показателями (НКОЗ, МКОЗ и ЦТС), доказывают его эффективность.

6. Применение лазерной коагуляции по типу «решетки» не рекомендуется в качестве монотерапии в связи с ее кратковременной клинической эффективностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α -SMA - alpha-smooth muscle actin (α -гладкомышечный актин)

bFGF - фактор роста фибробластов

CRALBP - клеточный ретинальдегид-связывающий белок

GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок

HGF - фактор роста гепатоцитов

NGF - фактор роста нервов

PDR - pigment disorder reticulate (ретикулярные пигментные расстройства)

PEGF - (pigment epithelium derived factor)- пигментный фактор эпителиального происхождения

PVR - poliovirus receptor (рецептор полиовируса)

TGF- α,β - трансформирующий фактор роста

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

ВКМ - внеклеточный матрикс

ВПМ - внутренняя пограничная мембрана

ГАГ - гликозаминогликаны

ГКС - глюкокортикостероиды

ЗГМ - задняя гиалоидная мембрана

ЗОСТ - задняя отслойка стекловидного тела

иЭРМ - идиопатическая эпиретинальная мембрана

МКОЗ - максимально скорректированная острота зрения

НКОЗ - некорректированная острота зрения

НПМ - наружная пограничная мембрана

ОКТ-А - оптическая когерентная томография - ангиография

РПЭ - ретинальный пигментный эпителий

СМЛВ - субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие

СОКТ - спектральная оптическая когерентная томография

СЧ - светочувствительность

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФАГ - флюоресцентная ангиография

ХРК - хориоретинальный комплекс

ЦТС - центральная толщина сетчатки

ЭРФ - эпиретинальный фиброз

ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, А.А. ОКТ-ангиография: количественная и качественная оценка микрососудистого русла заднего сегмента глаза / А.А. Александров, Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, А.Ш. Загидуллина и др. // Катарактальная и рефракционная хирургия. — 2015. — №. 3. — С. 4-9.
2. Артемьева, О.В. Проллиферативная витреоретинопатия: современные представления об этиологии и патогенезе / О.В. Артемьева, А.Н. Самойлов, С.В. Жернаков // Вестник офтальмологии. — 2014. — №. 3. — С. 67-71.
3. Балашова, Л.М. Патогенетические факторы развития пролиферативной витреоретинопатии при дистрофической отслойке сетчатки / Л.М. Балашова, Н.С. Зайцева, Е.О. Саксонова // Проллиферативный синдром в офтальмологии: Международная науч.-практ. конф., 1-я: Тез. докл. — М., 2000. — С. 12-13.
4. Бойко, Э.В. Морфологические изменения структур глаза при моделировании пролиферативной витреоретинопатии и наличии экстраокулярного очага хронической инфекции / Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, Е.А. Рябоус, С.В. Лепнева // Вестник офтальмологии. — 2010. — №. 4. — С. 25-30.
5. Буряков, Д.А. Оценка безопасности повторных сеансов субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия при лечении диабетического макулярного отека / Д.А. Буряков, Г.Ф. Качалина, Е.К. Педанова, Л.А. Крыль // Современные технологии в офтальмологии. — 2015. — №. 3. — С. 19-21.
6. Буряков, Д.А. Технология комбинированного лазерного лечения диабетического макулярного отека: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Д.А. Буряков — Москва, 2016. — 25 с.
7. Водовозов, А.М. Световые рефлексы глазного дна: атлас / А. М. Водовозов. - М.: Медицина, 1980. — 224 с.
8. Володин, П.Л. Способ лазерного лечения макулярного отека, возникающего после операции по поводу удаления хрусталика / П.Л. Володин, Е.В. Иванова // Патент РФ №2668707, 2018. Бюл. № 28.

9. Гацу, М.В. Комплексная система функционально сберегающих лазерхирургических технологий лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки: автореферат дис. ...докт. мед.наук: 14.00.08 / М.В. Гацу — Москва, 2008. — 50 с.
10. Горшков, И. М. Клинико-морфологические особенности клеточного состава идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с различной остротой зрения / И.М. Горшков, С.В. Колесник, В.И. Шестопапов и др. // Современные технологии в офтальмологии. — 2016. — №. 1. — С. 61.
11. Гундорова, Р. А. Травмы глаза / Р.А. Гундорова, А.А. Малаев, А.М. Южаков. — М.: Медицина, 1986. — 364 с.
12. Желтов, Г.И. Воздействие интенсивного оптического излучения на ткани глаз: исследования и приложения: дис. ... д-ра физ.-мат. наук: 01.04.05 / Г.И. Желтов. — Минск, 1996. — 92 с.
13. Желтов, Г.И. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы / Г.И. Желтов, Г.С. Романов, О.Г. Романов и др. // Новое в офтальмологии. — 2012. — №. 3. — С.37
14. Захаров, В.Д. Клинико-экспериментальная оценка раннего хирургического лечения идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с начальными признаками патологического процесса / В.Д. Захаров, С.А. Борзенков, И.М. Горшков и др. // Современные технологии в офтальмологии. — 2018. — №1. — С. 127-130.
15. Иванишко, Ю.А. Лазерные методы лечения заболеваний макулярной области сетчатки: автореф. дис. . д-ра мед. наук: 14.00.08 / Ю.А. Иванишко. — Москва, 1994. — 54 с.
16. Желтов, Г.И. Биофизика деструктивного действия надпорогового лазерного излучения на ткани глазного дна // МАКУЛА 2006 : материалы науч.-практ. конф. II Всерос. семинара. — Ростов-на-Дону, 2006. — С. 71-85.

17. Канюков, В.Н. Гистозэквивалент биопластического материала в офтальмологии / В.Н. Канюков, А.А. Стадников, О.М. Трубина и др. – М.: Офтальмология, 2014. — С.59-66
18. Каримов, А.И. Хирургическое лечение макулярных отверстий без пилинга внутренней пограничной мембраны/ А.И. Каримов, П.В. Лыскин, М.И. Згоба и др. // Современные технологии в офтальмологии. — 2018. — №. 4. — С.137-139.
19. Карслоу, Г. Теплопроводность твердых тел / Г. Карслоу, Д. Егер. — М.: Наука, 1964. — С. 264-267.
20. Качалина, Г.Ф. Эпиретинальный фиброз: патогенез, исходы, способы лечения / Г.Ф. Качалина, А.В. Дога, Т.А. Касмынина, О.И. Куранова / Офтальмохирургия – 2013.– №. 4.– С. 108-110.
21. Качалина, Г.Ф. Лазерное лечение трансудативной макулопатии, вызванной наличием эпиретинальной мембраны / Г.Ф. Качалина, Т.А. Касмынина, Е.В. Иванова и др. // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. - 2012: Сб. тезисов / ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 2012. – С. 94-96.
22. Клепинина, О.Б. Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие длиной волны 577 нм при лечении центральной серозной хориоретинопатии: дис. ... к-та мед. наук: 14.01.07 / О.Б. Клепинина. – Москва, 2014. – 143 с.
23. Краснов, М.М. Электронно-микроскопическое изучение тканей глазного дна при лазеркоагуляции / М.М. Краснов, П.И. Сапрыкин, П.П. Доронин и др. //Вестник офтальмологии. — 1973. — №. 2. — С. 9-12.
24. Кривошеина, О.И. Клеточные механизмы развития пролиферативной витреоретинопатии (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / О.И. Кривошеина. – Томск, — 2004. – 251 с.
25. Куранова, О.И. Изучение эффективности микроимпульсного лазерного воздействия длиной волны 577 нм при макулярном отеке после хирургического удаления идиопатической эпиретинальной мембраны: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / О.И. Куранова. — Москва, 2014 — 25 с.
26. Куранова, О.И. Клинический случай безоперационного отделения

- эпиретинальной мембраны после проведенной периферической лазеркоагуляции и субпороговой клинической лазеркоагуляции макулярной зоны сетчатки / О.И. Куранова // Современные технологии в офтальмологии. — 2014. — №. 1. — С.69-71.
27. Ламброзо, Б. Оптическая когерентная томография. Практическое руководство / Б. Ламброзо, М. Рисполи. — М.: БИНОМ, 2014. — С. 11
28. Линник, Л.А. энергетических порогов лазерокоагуляции тканей сетчатки с возрастом больных / Л.А. Линник, Г.И. Желтов, В.Н. Глазков и др. // Офтальмологический журнал. — 1988. — № . 6. — С. 355-358.
29. Мглинец, В.А. Генетические основы образования, строения и функции стекловидного тела / В. А. Мглинец // Успехи современной биологии. — 2016. — Т. 136. — №. 2. — С. 143-155.
30. Норман, К.С. Экспериментальное обоснование использования миниплазмينا с целью индукции задней отслойки стекловидного тела: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.07 / К.С. Норман. — Москва, 2012. — 100 с.
31. Пономарева, Е.Н. Идиопатическая эпиретинальная мембрана: определение, классификация, современные представления о патогенезе / Е.Н. Пономарева, А.А. Казарян // Вестник офтальмологии. — 2014. — №. 3. — С. 72-76.
32. Родин, С.С. Факторы риска послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии при регматогенной отслойке сетчатки / С.С. Родин, Н.И. Назаренко, Г.В. Левицкая // Проллиферативный синдром в офтальмологии. — М., 2000. — С. 13-14.
33. Сдобникова, С. В. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии / С.В. Сдобникова, Н.К. Мазурина, Г.Е. Столяренко // Российский медицинский журнал. — 2002. — Т. 3. — №. 3. — С. 99-105.
34. Стрижкова, А.В. Применение различных видов лазерной энергии в лечении возрастной макулярной дегенерации / А.В. Стрижкова // Клиническая офтальмология. — 2005. —Т. 6. — №. 1. — С. 7-9.

35. Танковский, В.Э. Вазопротиферация при тромбозах ретинальных вен / В.Э. Танковский, О.В. Мизерова // Протиферативный синдром в офтальмологии. - Москва, 2000. — С. 20-21.
36. Тахчиди, Х.П. Сравнительная харктеристика влияния фактора пигментного эпителия (PEDF) и Авастина на органотипические культуры сетчатки / Х.П. Тахчиди, Н.А. Гаврилова, Н.И. Ланевская и др. // Офтальмохирургия. — 2009. — №. 4. — С. 45-49.
37. Травкин, А.Г. Травматический гемофтальм и клеточная протиферация в формировании соединительнотканых шварт / А.Г. Травкин, А.Д. Ромашенко // В кн.: Мат-лы 2-й Междунар. конф. «Протиферативный синдром в офтальмологии». — М., 2002. — С. 16-17.
38. Федорук, Н.А. Морфологические и гистохимические особенности субпорогового лазерного воздействия на структуры хориоретинального комплекса / Н.А. Федорук, А.А. Федоров, А.В. Большунов // Вестник офтальмологии. — 2013. — №. 5. — С.73-81.
39. Федорук, Н.А. Патоморфологические и гистохимические проявления взаимодействия лазерного излучения с тканями хориоретинального комплекса (обзор литературы) / Н.А. Федорук, А.А. Федоров, А.В. Большунов // Вестник офтальмологии. — 2009. — №. 3. — С. 61- 64.
40. Шурыгина, И.А. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани / И.А. Шурыгина // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — Т. 110. — №. 3. — С. 8-12.
41. Abe, R. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites / R. Abe, S.C. Donnelly, T. Peng // The Journal of Immunology. — 2001. — Vol. 166. — №. 12. — P. 7556-7562.
42. Algreve, P.V. Panretinal photocoagulation aggravates experimental proliferative vitreoretinopathy / P.V. Algreve // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. — 1990. — Vol. — 228. — №. 5. — P.461- 466.
43. Alkabes M. En face optical coherence tomography of inner retinal defects after

- internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole / M. Alkabes, C. Salinas, L. Vitale // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2011. — Vol. 52. — №. 11. — P. 8349-8355.
44. Appiah, A.P. Secondary causes of premacular fibrosis / A.P. Appiah // *Ophthalmology*. — 1989. — Vol. 96. — №. 3. — P. 389-392.
45. Arroyo, J.G. Retinal distortion and cottonwool spots associated with epiretinal membrane contraction / J.G. Arroyo, A.R. Irvine // *Ophthalmology*. — 1995. — Vol. 102. — №. 4. — P. 662-668.
46. Aydin, R. Evaluation of inner segment/outer segment junctions in different types of epiretinal membranes / R. Aydin, E. Karahan, M. Kaya // *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. — 2016. — Vol.79. — №. 5. — P.319–322.
47. Balazs, E.A. Physiology of the vitreous body: Importance of the vitreous body in retina surgery with special emphasis on reoperation / E.A. Balazs // Ed. C.L. Schepens. St. Louis: The C.V. Mosby Comp., 1960. — P. 29–48.
48. Barnes, F.S. Biological Damage Resulting from Thermal Pulses / F.S. Barnes // In: Wolbarsht ML, Ed. *Laser Application in Medicine and Biology*. Ntw York: Plenum Press, 1984. — P. 205-222.
49. Bellhorn, M.B. Ultrastructure and clinicopathologic correlation of idiopathic preretinal macular fibrosis / M.B. Bellhorn, A.H. Friedman, G.N. Wise, P. Henkind // *American Journal of Ophthalmology*. — 1975. — Vol. 79. — №. 3. — P. 366–373.
50. Bellini, A. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses / A. Bellini, S. Mattoli // *Laboratory Investigation*. — 2007. — Vol. 87. — №. 9. — P. 858-870.
51. Behzadian, M. A. Angiostatic role of astrocytes: suppression of vascular endothelial cell growth by TGF-beta and other inhibitory factor(s) / M.A. Behzadian, X.L. Wang, B. Jiang, R.B. Caldwell // *Glia*. — Vol. 15. — №. 4. — P. 480 - 490.
52. Bishop, P.N. Structural macromolecules and supramolecular organization of the vitreous gel / P.N. Bishop // *Progress in Retinal and Eye Research*. — 2000. — Vol. 19. — №. 3. — P. 323–344.

53. Bringmann, A. Involvement of Muller glial cells in epiretinal membrane formation / A. Bringmann, P. Wiedemann // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. - 2009. - Vol. 247. - №. 7. - P. 865–883.
54. Bu, S.C. Idiopathic epiretinal membrane / S.C. Bu, R. Kuijer, X. Li et. all. // *Retina*. — 2014. — Vol. 34. — №. 12. — P. 2317–2335.
55. Bu, S.C. The Ultrastructural Localization of Type II, IV, and VI Collagens at the Vitreoretinal Interface / S.C. Bu, R. Kuijer, R.J. van der Worp et. all. // *PLoS ONE*. — Vol. 10. — №. 7. — P. e0134325.
56. Byer, N.E. Spontaneous disappearance of early postoperative preretinal traction / N.E. Byer // *Archives of Ophthalmology*. — 1973. — Vol. 90. — №. 2. — P. 133-135
57. Campagnoli, T.R. Idiopathic epiretinal membrane management and prognosis: a review / T.R. Campagnoli, W.E. Smiddy // *Expert Review of Ophthalmology*. — Vol. 10. — №. 6. — P. 549 –561.
58. Campochiaro, P. A. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy / P. A. Campochiaro // *Archives of Ophthalmology*. — 1997. — Vol. 115. — P. 407-408.
59. Charteris, D.G. Intraretinal and periretinal pathology in anterior proliferative vitreoretinopathy / D.G. Charteris, J. Downie, G.W. Aylward // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. — 2007. — Vol. 245. — №. 1. — P. 93–100.
60. Chen, Y.S. Localisation of vascular endothelial growth factor and its receptors to cells of vascular and avascular epiretinal membranes / Y.S. Chen, S. F. Hackett, C.L. Schoenfeld et. all. // *British Journal of Ophthalmology*. — Vol. 81. — №. 10. — P. 919–926.
61. Cho, K.H. Inner-retinal irregularity index predicts postoperative visual prognosis in idiopathic epiretinal membrane / K.H. Cho, S.J. Park, J.H. Cho // *American Journal of Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 168. — P.139–149.
62. Dal Vecchio, M. Microperimetric Assesment after Epiretinal Membrane Surgery: 4-Year Follow-Up / M. Dal Vecchio, C. Lavia, M. Nassisi et. all. // *Journal of Ophthalmology*. — 2016. DOI:10.1155/2016/7030791.

63. Duker, J.S. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole / J.S. Duker, P.K. Kaiser, S. Binder // *Ophthalmology*. — 2013. — Vol.120. — №. 12. — P. 2611-2619.
64. Eisner, G. Gross anatomy of the vitreous body (author's transl) / G. Eisner // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. — 1975. — Vol. 193. — №. 1. — P. 33 - 56.
65. Fang, I.M. Correlation between visual acuity changes and optical coherence tomography morphological findings in idiopathic epiretinal membranes / I.M. Fang, C.C. Hsu, L.L. Chen // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 254. — №. 3. — P. 437–444.
66. Foos, R.Y. Vitreoretinal juncture—simple epiretinal membranes / R.Y. Foos // *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. — 1974. — Vol. 189. — №. 4. — P. 231–250.
67. Foos R.Y. Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous/ R.Y. Foos// *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 1977. —Vol. 16. — №. 5. — P. 416-422
68. Fraser-Bell, S. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: The Blue Mountains Eye Study / S. Fraser-Bell, M. Guzowski, E. Rochtchina et. all. // *Ophthalmology*. — 2003. — Vol. 110. — №. 1. — P. 34–40.
69. Friedlander, M. Fibrosis and diseases of the eye / M. Friedlander // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2007. —Vol. 117. — №. 3. — P. 576-586.
70. Gabbiani, G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction / G. Gabbiani, G.B. Ryan, G. Maine // *Experientia*. — 1971. — Vol. 27. — №. 3. — P. 549–550.
71. Gandorfer, A. Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery / A. Gandorfer, C. Haritoglou, R. Scheler R. et. all. // *Retina*. — 2012. — Vol. 32. — №. 3. —P. 477–485.
72. Gandorfer, A. Pores of the inner limiting membrane in flat-mounted surgical specimens / A. Gandorfer, R. Schumann, R. Scheler // *Retina*. — 2011. — Vol. 31. —

№. 5. - P. 977–981.

73. Gao, X. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation / X. Gao, D. Xing // *Journal of Biomedical Science*. — 2009. — Vol. 16. — №. 1. - P. 1-16.

74. Gass, J.D.M. Atlas of Macular Diseases / J.D.M. Gass // 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2012. - Vol. 1. - P. 672-674.

75. Gass, J.D.M. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment / J.D.M. Gass// St-Louis; Washington; Toronto : The C.V. Mosby Company, 1987. - Vol. 2. - P. 693–695.

76. George, B. Extracellular matrix proteins in epiretinal membranes and in diabetic retinopathy / B. George, S. Chen, V. Chaudhary // *Current Eye Research*. — 2009. — Vol. 34. — №. 2. — P.134–144.

77. Glaser, B.M. Demonstration of vasoproliferative activity from mammalian retina / B.M. Glaser, P.A. D'Amore, R.S. Michels et. all. // *The Journal of Cell Biology*. — 1980. — Vol. 84. — №. 2. — P. 298–304

78. Green, W. Retinal and periretinal proliferations / W. Green // Philadelphia: WB Saunders Company. — 1996.

79. Green, W.R. Vitreoretinal interface / W.R. Green, J. Sebag // In: Ryan SJ, ed. *Retina*. Elsevier, Mosby. — 2006. — Vol.3. — P.1921-1991.

80. Greven, C.M. Epiretinal membrane release and posterior vitreous detachment / C.M. Greven, M.M. Slushe, R.G. Weaver // *Ophthalmology*. — 1988. — Vol. 95. — №. 7. — P. 902–905

81. Harada, C. The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes: involvement of signal transduction in glial cells / C. Harada, Y. Mitamura, T. Harada // *Progress in Retinal and Eye Research*. — Vol. 25. — №. 2. — P. 149–164.

82. Hashimoto, N. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis / N. Hashimoto, H. Jin, T. Liu // *Journal of Clinical Investigation*. — 2004. —Vol. 113. — №. 2. — P. 243–252.

83. Hata, Y. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal

- glial cells promotes in vitro angiogenesis / Y. Hata, K. Nakagawa, T. Ishibashi // *Virchows Archiv.* — Vol. 426. — №. 5. — P. 479–486.
84. Heegaard, S. Structure of the human vitreoretinal border region / S. Heegaard // *Ophthalmologica.* — 1994. — Vol.208. — №. 2. — P.82-91.
85. Heiferman, M. En Face OCT Imaging in Retinal Disorders / M. Heiferman, J. Simonett, A. Fawzi // *Retinal Physician.* — 2015. — Vol. 12. — P. 45–48, 50.
86. Hikichi, T. Relationship between premacular cortical vitreous defects and idiopathic premacular fibrosis / T. Hikichi, M. Takahashi, C.L. Trempe et. all. // *Retina.* — Vol. 15. - №. 5. — P. 413– 416.
87. Hinz, B. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity / B. Hinz, G. Celetta, J.J. Tomasek // *Molecular Biology of the Cell.* — 2001. — Vol. 12. — №. 9. — P. 2730–2741.
88. Hinz, B. Fibrosis: recent advances in myofibroblast biology and new therapeutic perspectives / B. Hinz, G. Gabbiani // *F1000 Biology Reports.* — 2010. — Vol. 2. — P. 78.
89. Hinz, B. The myofibroblast: one function, multiple origins / B. Hinz, S.H. Phan, V.J. Thannickal // *The American Journal of Pathology.* — 2007. — Vol.170. — №. 6. — P. 1807–1816.
90. Hiscott, P.S. The role of inflammation in the development of epiretinal membranes / P.S. Hiscott, W.G. Unger, I. Grierson et. all. // *Current Eye Research.* — 1988. — Vol. 7. — №. 9. — P. 877- 892.
91. Hosoda, Y. Foveal photoreceptor deformation as a significant predictor of postoperative visual outcome in idiopathic epiretinal membrane surgery / Y. Hosoda, S. Ooto, M. Hangai // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* — 2015. — Vol. 56. — №. 11. — P. 6387–6393.
92. Iannetti, L. Role of the intravitreal growth factors in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane / L. Iannetti, M. Accorinti, R. Malagola // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* — 2011. — Vol. 52. — №. 8. — P. 5786–5789.
93. Iwanoff, A. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges / A.

- Iwanoff A // *Archiv für Ophthalmologie*. — 1865. — Vol. 15. — №. 2. — P. 135–170.
94. Jablonski, M.M. Pigment epithelium-derived factor supports normal development of photoreceptor neurons and opsin expression after retinal pigment epithelium removal / M.M. Jablonski, J. Tombran-Tink, D.A. Mrazek et. all. // *Journal of Neuroscience*. — 2000. — Vol. 20. — №. 1. — P. 7149-7157.
95. Joe, S.G. Inner-retinal layer thickness is the major determinant of visual acuity in patients with idiopathic epiretinal membrane / S.G. Joe, K.S. Lee, J.Y. Lee // *Acta Ophthalmologica*. — 2013. — Vol. 91. — №. 3. — P. 242– 243.
96. Joshi, M. Inflammatory mechanisms of idiopathic epiretinal membrane formation / M. Joshi, S. Agrawal, J.B. Christoforidis // *Mediators of Inflammation*. — 2013. — Vol. 2013. — P. 192582.
97. Kadonosono, K. Perifoveal microcirculation in eyes with epiretinal membranes / K. Kadonosono, N. Itoh, E. Nomura // *British Journal of Ophthalmology*. — 1999. — Vol. 83. — №. 12. — P. 1329—1331.
98. Kalluri, R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E.G. Neilson // *Journal of Clinical Investigation*. — 2003. — Vol. 112. — №. 12. — P. 1776-1784.
99. Kim, J.H. Structural and functional predictors of visual outcome of epiretinal membrane surgery / J.H. Kim, Y.M. Kim, E.J. Chung // *American Journal of Ophthalmology*. — 2012. — Vol. 153. — №. 1. — P. 103–110.
100. Kim, J. Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane / J. Kim, K.M. Rhee, S.J. Woo // *American Journal of Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 150. — №. 5. — P. 701–709.
101. Kampik, A. Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome / A. Kampik // *Retina*. — Vol. 32. — №. 8. — P 194–198.
102. Kenawy, N. Does the presence of an epiretinal membrane alter the cleavage plane during internal limiting membrane peeling? / N. Kenawy, D. Wong, T. Stappler // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117. — №. 2. — P. 320–323.

103. Kinoshita, T. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery/ T. Kinoshita, H. Imaizumi, U. Okushiba // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2012. — Vol. 53. — №. 7. — P. 3592–3597.
104. Kishi, S. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment / S. Kishi, C. Demaria, K. Shimizu // *International Ophthalmology*. — 1986. — Vol. 9. — №. 4. — P.253–260.
105. Kishiand S. Posterior precortical vitreous pocket / S. Kishiand, K. Shimizu // *Archives of Ophthalmology*. — 1990. — Vol. 108. — №. 7. — P. 979–982.
106. Klein, R. The epidemiology of epiretinal membranes / R. Klein, B.E. Klein, Q. Wang // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. — 1994. — Vol. 92. — P. 403-430
107. Kohno, R.I. Possible contribution of hyalocytes to idiopathic epiretinal membrane formation and its contraction / R.I. Kohno, Y. Hata, S. Kawahara // *British Journal of Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 93. — №. 8. — P.1020–1026.
108. Kritzenberger, M. Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes / M. Kritzenberger, B. Junglas, C. Framme // *Histopathology*. — 2011. — Vol. 58. — №. 6. — P. 953–965.
109. Kumagai, K. Retinal thickness after vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular hole and epiretinal membrane / K. Kumagai, N. Ogino, M. Furukawa // *Clinical Ophthalmology*. — 2012. — Vol. 6. — P. 679-688.
110. Lanzetta, P. Theoretical bases of non- ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation / P. Lanzetta, G. Dorin, A. Pirracchio et. all. // *Seminars in Ophthalmology*. — 2001. — Vol. 16. — № 1. — P. 8-11.
111. Lee, E.K. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness after epiretinal membrane surgery: a spectral-domain optical coherence tomography study / E.K. Lee, H.G. Yu // *Ophthalmology*. — 2014. — Vol. 121. — №. 8. — P.1579–1587.
112. Lee, H.J. Thickness of the macula, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer in the epiretinal membrane: the repeatability study of optical coherence tomography / H.J.

Lee, M.S. Kim, Y.J. Jo et. all. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2015. — Vol. 56. — №. 8. — P. 4554–4559.

113. Lee, J.H. Correlation between Uncorrected Visual Acuity and Macular Distortion in Idiopathic Epiretinal Membrane Patients / J.H. Lee, S.P. Park // *Korean Journal of Ophthalmology*. — 2017. — Vol. 31. — №. 6. — P. 508–513.

114. Liu, H. Identification of the antivasopermeability effect of pigment epithelium-derived factor and its active site / H. Liu, J.G. Ren, W.L. Cooper W.L. et all. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2004. — Vol. 101. — №. 17. — P. 6605-6610.

115. Lumbroso, B. *Clinical OCT En Face Atlas* / B. Lumbroso, D. Huang, A. Romano et. all. // Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013. — P. 355–366.

116. Luttrull, J.K. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity / J.K. Luttrull, S.H. Sinclair // *Retina*. — 2014. — Vol. 34. — №. 10. — P. 2010-2020.

117. Mazit, C. Assessment of macular profile using optical coherence tomography after epiretinal membrane surgery / C. Mazit, F. Scholtes // *Journal Français D'Ophthalmologie*. — 2008. — Vol.31. — №. 7. — P.667-672.

118. McCarty, D. Prevalence and associations of epiretinal membranes in the visual impairment project / D. McCarty, B. Mukesh, V. Chikani et. all. // *American Journal of Ophthalmology*. — 2005. — Vol.140. — №. 2. — P. 288-294.

119. McDonald, H.R. Idiopathic epiretinal membranes / H.R. McDonald, T.M. Aaberg // *Seminars in Ophthalmology*. —1986. — Vol.1. — P. 189-195.

120. McDonald, H.R. Macular epiretinal membranes / H.R. McDonald, R.N. Johnson, A. Everett et. all. // Stephen J.R. *Retina*. — 2005. — Vol. 3. — Section 4. — Chapter 147. — P. 2509-2527.

121. McLeod, D. Age-related cellular proliferation at the vitreoretinal juncture / D. McLeod, P.S. Hiscott, I. Grierson // *Eye*. — 1987. — Vol. 1. — №. 2. — P. 263–281.

122. Mehrad, B. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease / B. Mehrad, M.D. Burdick, D.A. Zisman // *Biochemical and Biophysical*

- Research Communications. — 2007. — Vol. 353. — №. 1. — P. 104-108.
123. Messner, K.H. Spontaneous separation of preretinal macular fibrosis / K.H. Messner // *American Journal of Ophthalmology*. — 1977. — Vol. 83. — №. 1. — P. 9–11.
124. Midena, E. Microperimetry and Multimodal Retinal Imaging / E. Midena. — 2014. — P. 143-156. DOI: 10.1007/978-3-642-40300-2
125. Mills, P. Preretinal macular fibrosis / P. Mills // *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. — 1980. — Vol. 99. — №. 1. — P. 50-53.
126. Minchiotti, S. Human idiopathic epiretinal membranes express NGF and NGF receptors / S. Minchiotti, B. Stampachiacchiere, A. Micera // *Retina*. — Vol. 28. — №. 4. — P. 628-637.
127. Mitchell, P. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia / P. Mitchell, W. Smith, T. Chey // *Ophthalmology*. — 1997. — Vol. 104. — №. 6. — P. 1033-1040.
128. Moeller, A. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis / A. Moeller, S.E. Gilpin, K. Ask // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2009. — Vol. 179. — №. 7. — P. 588-594.
129. Moisseiev, J. Effect of ocriplasmin on the management of macular holes: assessment of the clinical relevance of ocriplasmin / J. Moisseiev, I. Moroz, G. Katz // *JAMA Ophthalmology*. — 2014. — Vol. 132. — №. 6. — P. 709–713.
130. Nakashima, T. Lung bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells enhance pulmonary fibrosis / T. Nakashima, T. Liu, H. Yu // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2013. — Vol. 188. — №. 8. — P. 976–984.
131. Nakazawa, T. Attenuated glial reactions and photoreceptor degeneration after retinal detachment in mice deficient in glial fibrillary acidic protein and vimentin / T. Nakazawa, M. Takeda, G.P. Lewis // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2007. — Vol. 48. — №. 6. — P.2760 - 2768.
132. Newsome, D.A. Vitreous body collagen. Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes / D.A. Newsome, T.A. Linsenmayer, R.L.Trelstad // *The Journal of Cell Biology*. —1976. — Vol. 71. — №. 1. — P. 59-67.

133. Oberstein, S.Y. Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration / S.Y. Oberstein, J. Byun, D. Herrera // *Molecular Vision*. — 2011. — Vol. 17. — P. 1794 - 1805.
134. Ohsawa, K. Microglia/macrophage-specific protein Iba1 binds to fimbrin and enhances its actin-bundling activity / K. Ohsawa, Y. Imai, Y. Sasaki et. all. // *Journal of Neurochemistry*. — 2004. — Vol. 88. — №. 4. — P. 844-856.
135. Okada, M. Histological and immunohistochemical study of idiopathic epiretinal membrane / M. Okada, N. Ogino, M. Matsumura et. all. // *International Journal of Ophthalmic Research*. — 1995. — Vol. 27. — №. 2. — P. 118-128.
136. Oraevsky, A.A. Pulsed laser ablation of soft tissues, gels, and aqueous solutions at temperatures below 100 degrees C / A.A. Oraevsky, S.L. Jacques, R.O. Esenaliev R.O. et. all. // *Lasers in Surgery and Medicine*. — 1996. — Vol. 18. — № 3. — P. 231-240.
137. Osterlin, S. The synthesis of hyaluronic acid in the vitreous. III. In vivo metabolism in the owl monkey / S. Osterlin // *Experimental Eye Research*. — 1968. — Vol. 7. — №. 4. P. 524-533.
138. Pang, I.H. Pigment epithelium-derived factor protects retinal ganglion cells / I.H. Pang, H. Zeng et all. // *BMC Neuroscience*. —2007. — Vol. 8. — P. 11-15.
139. Pankratov, M. Pulsed delivery of laser energy in experimental thermal retinal photocoagulation / M. Pankratov // *Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*. —1990. — Vol. 1202. — P. 205-213.
140. Pastor J.C. Proliferative vitreoretinopathy: an overview / J.C. Pastor // *Survey of Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 43. — P. 3-18.
141. Patronas, M. A Review of vitreoretinal interface pathology / M. Patronas, A. Kroll, P. Lou P. et. all. // *International Ophthalmology Clinics*. — 2009. — Vol. 49. — №. 1.- P. 133-143.
142. Pichi, F. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling / F. Pichi, A. Lembo, M. Morara et. all. // *International Ophthalmology*. — 2013. — Vol.34. — №. 2. — P.437-446.

143. Pierru, A. Spontaneous separation of epiretinal membrane: Reports of 3 cases / A. Pierru, J.-P. Heligon, G. Gendron et. all. // *Journal français d'ophtalmologie*. — 2016. — Vol. 39. — №. 1. — P. 20-25.
144. Phillips, R.J. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis / R.J. Phillips, M.D. Burdick, K. Hong // *Journal of Clinical Investigation*. — 2004. — Vol.114. — №. 3. — P. 438-446.
145. Ponsioen, T.L. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface - a dynamic process / T.L. Ponsioen, J.M. Hooymans, L.I. Los // *Progress in Retinal and Eye Research*. — 2010. — Vol. 29. — №. 6. — P. 580–595.
146. Postlethwaite, A.E. Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis / A.E. Postlethwaite, H. Shigemitsu, S. Kanangat // *Current Opinion in Rheumatology*. — 2004. — Vol. 16. — №. 6. — P. 733-738.
147. Powell, D.W. Myofibroblasts: paracrine cells important in health and disease / D.W. Powell // *Transactions of the American clinical and climatological association*. — 2000. — Vol. 111. — P. 271-293.
148. Ray, S. Spontaneous peeling of epiretinal membrane associated with Nd: YAG laser injury / S. Ray, T. Topping, L.H. Young // *Archives of Ophthalmology*. — 2001. — Vol. 119. — №. 1. — P. 137-139.
149. Reichenbach, A. *Glio-Neuronal Interactions in Retinal Development* / A. Reichenbach, A. Germer, A. Bringmann // N.-Y.: Springer, — 1998.
150. Reichenbach, A. Müller Cells in the Healthy and Diseased Retina / A. Reichenbach, A. Bringmann // *Progress in Retinal and Eye Research*. — 2010. — Vol. 25. — №. 4. — P. 397-424.
151. Restori, M. Imaging the vitreous: optical coherence tomography and ultrasound imaging / M. Restori // *Eye*. — 2008. — Vol. 22. — №. 10. — P. 1251-1256.
152. Robert, P. *The Extracellular Matrix: an Overview* / P. Robert // *Current Protocols in Cell Biology*. — 2012. — P.10.1.1-10.1.16

153. Roth, A.M. Surface wrinkling retinopathy in eye enucleated at autopsy / A.M. Roth, R.Y. Foos // *Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. — 1971. — Vol. 75.— P. 1047-1059.
154. Sakamoto T. Hyalocytes: essential cells of the vitreous cavity in vitreoretinal pathophysiology? / T. Sakamoto, T. Ishibashi // *Retina*. — 2011. — Vol.31. — №. 2. — P. 222–228.
155. Shao-Chong, B.U. Idiopathic epiretinal membrane / B.U. Shao-Chong, K. Roel, L.I. Xiao-Rong // *Retina*. — 2014. — Vol. 34. — P. 2317-2335.
156. Schatz, H. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema / H. Schatz, D. Madeira, H.R. McDonald et. all. // *Archives of Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 109. — №. 11. — P. 1549-1551.
157. Shu, D.Y. Myofibroblast transdifferentiation: The dark force in ocular wound healing and fibrosis / D.Y. Shu, F.J. Lovicu // *Progress in Retinal and Eye Research*. — 2017. — Vol. 60. — P. 44-65.
158. Sebag, J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreoretinal disease / J. Sebag // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 242. — №. 8. — P. 690-698.
159. Sebag J. Molecular biology of pharmacologic vitreolysis / J. Sebag // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. — 2005. — Vol. 103. — P.473-494.
160. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis / J. Sebag // *Retina*. — 1998. — Vol 18. — №. 1. — P. 1-3.
161. Semeraro, F. Current Trends about Inner Limiting Membrane Peeling in Surgery for Epiretinal Membranes / F. Semeraro, F. Morescalchi, S. Duse et. all. // *Journal of Ophthalmology*. — 2015. — Vol. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/671905>.
162. Singh, R.P. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome / R.P. Singh, A. Li, R. Bedi // *British Journal of Ophthalmology*. — 2014. — Vol. 98. — №. 3. — P.356-360.

163. Sliney, D. Safety with Lasers and Other Optical Sources / D. Sliney, M. Wolbarsht // Plenum Press: N.Y. And London, 1966. — P. 521-561.
164. Smiddy, W.E. Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation / W.E. Smiddy, A.M. Maguire, W.R. Green // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96. — №. 6. — P. 811-820.
165. Snead, D.R. Hyperconvolution of the inner limiting membrane in vitreomaculopathies / D.R. Snead, N. Cullen, S. James // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. — 2004. — Vol. 242. — №. 10. — P. 853-862.
166. Speca, S. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis / S. Speca, I. Giusti, F. Rieder et. all. // World Journal of Gastroenterology. — 2012. — Vol. 18. — №. 28. — P. 3635-3661.
167. Stalmans, P. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes / P. Stalmans, M.S. Benz, A. Gandorfer // The New England Journal of Medicine. — 2012. — Vol. 367. — №. 7. — P.606–615.
168. Stavri, G.T. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: synergistic interaction with hypoxia / G.T. Stavri, I.C. Zachary, J.F. Martin et. all. // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — №. 1. — P. 11-14.
169. Steele, F.R. Pigment epitheliumderived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family / F.R. Steele, G.J. Chader, L.V. Johnson et. all. // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1993. — Vol. 90. — P. 1526-1530.
170. Stevenson, W. Epiretinal membrane: optical coherence tomography-based diagnosis and classification / W. Stevenson, C. Prospero Ponce, D. Agarwal et. all. // Clinical Ophthalmology. — 2016. — Vol. 10. — P. 527-534.
171. Summers, K.D. Spontaneous separation of epiretinal membranes / K.D. Summers, L.M. Jampol, M.F. Goldberg, F.U. Huamonte // Archives of Ophthalmology. — 1980. — Vol. 98. — №. 2. — P. 318-320.

172. Tari, S.R. Functional and structural measurements for the assessment of internal limiting membrane peeling in idiopathic macular pucker / S.R. Tari, O. Vidne-Hay, V.C. Greenstein et. all. // *Retina*. — 2007. — Vol. 27. — №. 5. — P. 567-572.
173. Theodorus, P. Human retinal Müller cells synthesize collagens of the vitreous and vitreoretinal interface in vitro / P. Theodorus, J. Marja, J. Roelofje et. all. // *Molecular Vision*. — 2008. — Vol. 14. — P. 652-660.
174. Tomasek, J.J. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling / J.J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. — 2002. — Vol. 3. — №. 5. — P. 349-363.
175. Tombran-Tink, J. PEDF: a pigment epithelium derived factor with potent neuronal differentiating activity / J. Tombran-Tink, G.G. Chader, S.V. Johnson // *Experimental Eye Research*. — 1991. — Vol. 53. — P. 411-414.
176. Tsunoda, K. Selective abnormality of cone outer segment tip line in acute zonal occult outer retinopathy as observed by spectral-domain optical coherence tomography / K. Tsunoda, K. Fujinami, Y. Miyake // *Archives of Ophthalmology*. — 2011. — Vol. 129. — №. 8. — P. 1099-1101.
177. Van der Slot-Verhoeven, A.J. The type of collagen cross-link determines the reversibility of experimental skin fibrosis / A.J. Van der Slot-Verhoeven, E.A. Van Dura, J. Attema // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2005. — Vol. 1740. — №. 1. — P. 60-67.
178. Wise, G.N. Macular changes after venous obstruction / G.N. Wise // *Archives of Ophthalmology*. — 1957. — Vol. 58. — №. 4. — P. 544-557.
179. Wolf, S. Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects / S. Wolf, U. Schnurbusch, P. Wiedemann // *Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 111. — №. 2. — P. 238-243.
180. Wu, J.J. Type III collagen, a fibril network modifier in articular cartilage / J.J. Wu, M.A. Weis, L.S. Kim, D.R. Eyre // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2010. — Vol. 285. — №. 24. — P. 18537-18544.
181. Yagi, T. Macular microcirculation in patients with epiretinal membrane before and

- after surgery / T. Yagi, K. Sakata, H. Funatsu et. all. // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. — 2012. — Vol. 250. — №. 6. — P. 931-934.
182. Zheltov, G.I. Low-threshold cavitation in water using IR laser pulse trains / V.A. Lisinetskiy, A.S. Grabchikov, V.A. Orlovich // Applied Optics. — 2008. — Vol. 47. — №. 20. — P. 3549-3554.
183. Zhao, F. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens / F. Zhao, A. Gandorfer, C. Haritoglou // Retina. — 2013. — Vol.33. — №. 1. — P. 77-88.
184. Zhang, K. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. A combined immunohistochemical and in situ hybridization study / K. Zhang, M.D. Rekhter, D. Gordon // The American Journal of Pathology. — 1994. — Vol. 145. — №. 1. — P.114–125.