

Клеймёнов Андрей Юрьевич

**РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
БЕСТАМПОНАДНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО
РАЗРЫВА**

3.1.5. Офтальмология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), г. Москва.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Казайкин Виктор Николаевич**

Официальные оппоненты:

Файзрахманов Ринат Рустамович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой глазных болезней Института усовершенствования врачей, заведующий Центром офтальмологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Володин Павел Львович, доктор медицинских наук, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в _____ на заседании диссертационного совета 68.1.010.01 при ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Одной из основных причин слабости зрения взрослого населения развитых стран мира занимает патология витреомакулярного интерфейса. Макулярный разрыв (МР) – одно из таких нарушений, которое приводит к существенному ухудшению центральной остроты зрения с частотой встречаемости 0,03% в общей популяции и до 0,33% у пациентов старше 55 лет (Бикбов М.М., 2016; Файзрахманов Р.Р., 2020; Pradhan D., 2022). Основным способом лечения данной патологии признано хирургическое вмешательство, обеспечивающее требуемые анатомические и функциональные результаты. «Золотым стандартом» лечения МР является витрэктомия с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и последующей тампонадой витреальной полости воздухом или газовой смесью (Шкворченко Д.О., 2016; Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., 2017; Vibhute G., 2022). В наиболее сложных случаях, например, при гигантских МР, рецидивах или его несмыкании, сопутствующем центральном хориосклерозе применяется силиконовая тампонада (Бикбов М.М., Алтынбаев У.Р., 2010; Белый Ю.А., 2015; Lohmann T., 2022).

Проведенный анализ литературы свидетельствует, что для представленных технологий характерны ряд недостатков и сопутствующих осложнений: при газовой тампонаде в раннем послеоперационном периоде резко снижается острота зрения, что особенно актуально при выполнении операции на лучшем или единственно видящем глазу, требуется вынужденное положение головы лицом вниз, невозможно совершать перелёты или подниматься на высоту; в позднем послеоперационном периоде чаще развивается катаракта, повышается внутриглазное давление (ВГД) и возникает глаукома. Кроме того, при использовании газовой тампонады, по данным некоторых исследований, отмечалось необъяснимое ухудшение зрительных функций в виде появления центральной скотомы и снижения периферической светочувствительности, сочетающихся уменьшением толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки (Iuliano L., 2021; Moussa G., 2023; Corbelli E., 2023). Выполнение силиконовой тампонады, в свою очередь, является фактором риска развития атрофических изменений диска зрительного нерва, кистозного макулярного отёка, развития катаракты, существует риск возникновения синдрома необъяснимого снижения центрального зрения и во всех случаях силиконовой тампонады необходимо повторное хирургическое вмешательство (Scheerlinck L., et al., 2016; Петрачков Д.В., Золотарёв А.В., Артёмов М.А., 2018; Barth T., 2023).

Осложнения, возникающие вследствие использования тампонирующих средств в послеоперационном периоде, способствовали к созданию методов лечения МР,

исключающих их применение. Так, в работе Chakrabarti M., et al. (2017) описан метод без послеоперационной тампонады витреальной полости, с широким пилингом ВПМ и формированием двух-трехслойной «макулярной пробки» из аутосыворотки и перевернутых лоскутов ВПМ. Dongqing Z. et al. (2020) для лечения МР предложили использовать аппликацию венозной крови пациента в среде солевого раствора также без тампонады витреальной полости. Описанные методы, по данным авторов, показали хорошую эффективность, но не нашли широкого распространения в практике лечения МР вследствие сложных хирургических техник и отсутствия какой-либо информации о результатах лечения (в первую очередь, функциональных) в раннем послеоперационном периоде.

Следует подчеркнуть, что на современном этапе развития офтальмологии продолжает совершенствоваться техника хирургического лечения МР. В этом направлении малоизученной остается проблема интраоперационного появления жидкости в заднем сегменте поверхности сетчатки на этапе замены инфузионного раствора на воздух, которая возникает в результате дегидратации стекловидного тела (СТ) давлением воздуха и секрции цилиарного тела (Lee W.T., 2002; Manik G., 2010). Появляющаяся жидкость приводит к размыканию краёв разрыва на заключительном этапе операции и провоцирует хирурга к её многократному удалению до достижения повторного стабильного смыкания. Процедура многократного удаления жидкости сопряжена с риском травмы пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов в фовеолярной зоне, что приводит к послеоперационным дефектам поля зрения, которые в значительной степени снижают качество жизни пациентов, поэтому, когда речь идет о достижении максимально возможных зрительных функций, данная манипуляция уже не кажется совершенно безобидной (Сдобникова С.В., 2016; Li J.N., 2019).

Перспективным дополнительным средством лечения МР явилось применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови (БоТП; Platelet Rich Plasma – PRP), концентрация тромбоцитов в которой составляет от 1200000 до 3000000/мкл (Шпак А.А., Шкворченко Д.О., 2021; Hoerauf H., 2008; D'Alterio F.M., 2022). По данным ранее проведенных фундаментальных экспериментальных исследований, наибольший стимулирующий регенерацию эффект БоТП отмечается при концентрации тромбоцитов 1000000/мкл. Важной особенностью плазмы является то обстоятельство, что при увеличении концентрации тромбоцитов выше указанного уровня её регенераторные свойства не изменяются (Marx R.E., 2001). Согласно данным клинических исследований эффективность БоТП сохраняется и при концентрации тромбоцитов от 300000 до 700000/мкл (Завьялов Ф.Н., Гончарова О.Г., 2011; Арсютов Д.Г., 2018). В БоТП выделяются две фракции – лейко-тромбоцитарный слой (L-PRP) и чистую плазму (P-PRP), состав

которых разнороден. В ряде работ подробно исследована и доказана эффективность лечения МР при использовании лейко-тромбоцитарного слоя, свойства же чистой фракции БоТП изучены в меньшей степени, особенно в части клинического применения. Потенциально данная фракция также может быть использована в хирургии МР, что требует научного и практического подтверждения (Шкворченко Д.О., 2021; Малюгин Б.Э., 2023).

Таким образом МР является социально значимым заболеванием, лечение которого требует дальнейшего совершенствования в контексте разработки новых технологий, направленных на снижение послеоперационных осложнений и повышение зрительных функций.

Цель работы – научно обосновать и разработать технологию хирургического лечения макулярного разрыва без послеоперационной тампонады витреальной полости.

Основные задачи работы:

1. Клинически и экспериментально оценить целесообразность многократного удаления внутриглазной жидкости, образующейся на поверхности сетчатки во время витрэктомии на этапе обмена солевого раствора на воздух.
2. Разработать метод хирургического лечения макулярного разрыва без тампонады витреальной полости.
3. Оценить анатомические результаты применения разработанного метода хирургического лечения макулярного разрыва без тампонады витреальной полости в раннем (первые сутки) и позднем (до 22 -х месяцев) послеоперационном периодах.
4. Провести анализ клинической и функциональной эффективности разработанной технологии хирургического лечения макулярного разрыва без тампонады в сравнении с традиционным хирургическим лечением с газовой тампонадой витреальной полости.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:

1. Разработана технология хирургического лечения макулярного разрыва без послеоперационной тампонады витреальной полости, включающая в себя однократное удаления внутриглазной жидкости с поверхности сетчатки в зоне разрыва с последующей аппликацией богатой тромбоцитами плазмы, обеспечивающая (по сравнению с традиционным методом на основе применения газовой тампонады) существенно более высокую клиническую эффективность, что подтверждается статистически значимым уменьшением вероятности возникновения послеоперационных осложнений и сокращением периода функциональной реабилитации.

2. Многократное удаление («высушивание») внутриглазной жидкости с поверхности сетчатки с целью устойчивой интраоперационной фиксации краёв разрыва к подлежащим оболочкам не повышает анатомический успех операции и является фактором риска нарушения анатомо-морфологических структур, что подтверждается результатами клинико-функционального и анатомо-топографического анализа клинических и экспериментальных (на кадаверном свином глазу) исследований и определяет целесообразность однократного удаления, обеспечивающего минимизацию травматизации сетчатки в процессе оперативного вмешательства.

Научная новизна работы

Впервые в офтальмологической практике разработан метод хирургического лечения макулярного разрыва без тампонады витреальной полости в послеоперационном периоде (Патент РФ №2698633 приоритет от 27.12.2018).

Клинически и экспериментально (путем расчёта объёмно-скоростных показателей) доказана нецелесообразность многократного удаления («высушивания») внутриглазной жидкости, образующейся в объеме 24,3 мкл/мин на поверхности сетчатки во время витрэктомии на этапе обмена солевого раствора на воздух.

Установлена клинико-анатомическая (смыкание МР в 100% случаев) и функциональная ($МКОЗ = 0,2 \pm 0,02$ отн.ед в первые сутки после операции и $МКОЗ = 0,5 \pm 0,05$ отн.ед в отдаленном периоде наблюдения) эффективность предложенного метода хирургического лечения макулярного разрыва без тампонады витреальной полости.

Доказано, что разработанный метод (по сравнению с традиционным) обеспечивает существенное сокращение периода функциональной реабилитации ($МКОЗ = 0,2 \pm 0,02$ отн.ед в первые сутки после операции по сравнению с $МКОЗ = 0,02 \pm 0,01$ отн.ед, $p < 0,001$) и минимизацию вероятности развития катаракты в послеоперационном периоде (0% по сравнению с 36,4%, $p < 0,001$ соответственно).

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании основных механизмов положительного воздействия разработанной технологии проведения витрэктомии у пациентов с макулярным разрывом.

Практическая значимость работы заключается в разработке медицинских рекомендаций по практическому применению разработанной бестампонадной технологии проведения витрэктомии у пациентов с макулярным разрывом.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный подход к оценке результатов, основанный на применении клинико-функциональных и анатомо-топографических показателей зрительной системы.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (240 пациентов), проведения клинико-экспериментального исследования, а также применении современных методов статистической обработки.

Внедрение работы

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА (г. Москва), внедрены в практическую деятельность АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза».

Апробация и публикация материалов исследования

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих научных конференциях и симпозиумах: XYP Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2019» (Сочи, 2019); XIX Международном конгрессе «EURORETINA» (Париж, 2019); XII Съезде офтальмологов России (Москва, 2020); Международной конференция «Восток-Запад» (Уфа, 2021,2022); XIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Уфа, 2022), « I Дальневосточном офтальмологическом саммите» (Владивосток, 2022), «XV Российском общенациональном офтальмологическом форуме» (Москва, 2022).

Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (22.03.2023 г.).

Материалы диссертации представлены в 4-х научных работах, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах. По теме диссертационной работы получено 3 патента РФ (№ 2698633, № 2754805, № 2773204).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 118 листах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 202 источника, из которых 57 отечественных и 145 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клиническая часть работы, включающая отбор, обследование, проведение витреоретинальных операций и послеоперационное наблюдение пациентов проводилась в АО Екатеринбургский Центр МНТК «Микрохирургия глаза». Экспериментальная часть (исследование и расчёт объёма внутриглазной жидкости, с целью определения целесообразности «высушивания» сетчатки во время витрэктомии на этапе обмена инфузионного раствора на воздух) выполнялась совместно с ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» Уральского отделения Российской академии наук.

Первым этапом проведения работы являлось экспериментально-клиническое исследование скорости образования внутриглазной жидкости на поверхности сетчатки во время проведении витрэктомии на этапе обмена инфузионного солевого раствора на воздух для обоснования кратности её удаления (высушивания) при хирургии макулярного разрыва.

Исследование включало в себя сравнительный клинико-функциональный и анатомо-топографический анализ результатов лечения при различной кратности «высушивания» (клиническая часть) и расчёт геометрических размеров объёма внутриглазной жидкости, образующейся во время витрэктомии на поверхности сетчатки, с последующим сопоставлением полученных данных с размерами макулярного разрыва (экспериментальная часть).

Клиническая часть. Под наблюдением находились пациенты со следующими критериями включения в исследование: сквозной МР, подтвержденный на ОКТ, отсутствие в анамнезе и на момент обследования альтернативных заболеваний сетчатки, прозрачные оптические среды. Критерии исключения – ранее оперированные МР, МР травматической этиологии, глаукома, воспалительные заболевания глаза, соматические заболевания в стадии обострения, аллергические реакции к используемым фармакологическим препаратам. В данном направлении работы был проведён проспективный анализ лечения 120 пациентов

(120 глаз), прооперированных по поводу МР. По способу выполнения этапа высушивания сетчатки все пациенты были разделены на две группы:

Первую группу (основную) составили 60 глаз (60 пациентов), в которых на этапе замены инфузионного раствора на воздух перед аппликацией БоТП в зоне МР выполнялось однократное удаление ВГЖ («высушивание») с поверхности сетчатки.

Вторую группу (контрольную) составили 60 глаз (60 пациентов), в которой на этапе замены инфузионного раствора на воздух перед аппликацией БоТП выполнялось многократное «высушивание» сетчатки с целью достижения интраоперационного смыкания краёв разрыва и их фиксации к подлежащим оболочкам воздухом. Предоперационный статус в группах пациентов не различался по всем характеристикам (таблица 1).

Таблица 1 - Предоперационная клиническая характеристика пациентов исследуемых групп, $M \pm m$

Характеристика	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)
Возраст (лет)	69,5±1,2	70 ±1,09
Пол (мужчин/женщины)	16 (26,6 %) / 44 (73,4%)	12 (20%) / 48 (80 %)
Длительность МР (мес)	9,66±2,26	9,78±3,0
ПЗО (мм)	23,2±0,14	23,3±0,18
Артифакция	8 (13,3%)	14 (23,3%)
Факия	52 (86,7%)	46 (76,7%)
Диаметр МР в узкой части(мкм)	504,5± 23,4	496,43±25,7
Базовый диаметр (мкм)	935,1±75,2	994,87±69,95
Острота зрения (с корр)	0,14 ± 0,02	0,18±0,03
ВГД (Pi), (мм рт.ст.)	13,88±0,75	14,13±0,72

Примечание: по всем характеристикам $p > 0,05$ между основной и контрольной группами

Удаляемую с поверхности сетчатки жидкость у пациентов 2-й группы собирали в пробирки – по 4 забора у каждого пациента с 5-минутным интервалом от начала первого «высушивания». Собранные объёмы жидкости измерялись (в мкл), полученные данные являлись основой дальнейших математических расчётов их геометрических размеров.

В результате клинико-функционального и анатомо-топографического анализа результатов лечения при использовании различной кратности удаления ВГЖ было выявлено, что через 1 год после операции МР были сомкнуты в обеих группах в 100% случаев, при этом МКОЗ в основной группе (однократное «высушивание» сетчатки) составила 0,45-0,9 (0,69±0,08) отн.ед., а в контрольной – 0,2-0,6 (0,42±0,05) отн.ед. ($p < 0,01$).

Результаты оптической когерентной томографии у пациентов обеих групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Данные послеоперационного ОКТ в группах, число глаз (в % от общего числа глаз)

Данные ОКТ	Основная группа n=60	Контрольная группа n=60	Уровень значимости
Правильный профиль сетчатки	56 (93,3%)	22 (36,7%)	p<0,01
Деформация профиля сетчатки	4 (6,7%)	37 (61,7%)	p<0,001
Эпимакулярный фиброз	0	1 (1,6%)	p>0,05

Полученные данные свидетельствуют, что в 1-й группе у 56-и пациентов (93,3%) отмечался относительно правильный профиль сетчатки, наблюдалось незначительное истончение наружного ядерного слоя, единичные дефекты слоя фоторецепторов и прерывистость эллипсоидной зоны фоторецепторов и наружной пограничной мембраны, деструкция комплекса «пигментный эпителий-мембрана Бруха», незначительное секторальное истончение внутренних слоев нейроретина. У 4-х пациентов (6,7%) определялась сглаженность фовеолярного профиля.

По данным ОКТ у пациентов 2-й группы относительно правильный профиль сетчатки отмечался у 22-х пациентов (36,7%), деформация, распространяющаяся на фовеолярную ямку, включая смещение фовеа, нарушение сегментации, дефекты слоя фоторецепторов и наружной пограничной мембраны, истончение комплекса «пигментный эпителий-мембрана Бруха» – у 37-и пациентов (61,7%), эпимакулярный фиброз с тангенциальными тракциями – в одном случае (1,6%).

Экспериментальная часть. Для определения формы и объёма ВГЖ, образующегося на поверхности сетчатки, на кадаверном свином глазу было исследовано смачивание поверхности сетчатки тем объёмом жидкости, который был получен во время операции, и далее измерен краевой угол смачивания. Измерение краевого угла смачивания и высоты капли жидкости проводилось методом фотографирования сидячей капли с последующей компьютерной обработкой данных (рисунок 1).

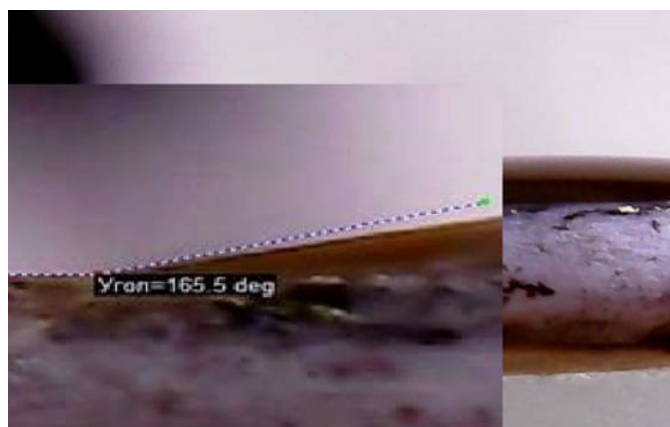


Рисунок 1 - Измерение краевого угла смачивания и высоты капли жидкости

Далее из формулы объёма шарового сегмента были рассчитаны радиус и диаметр этих капель. Средняя скорость образования ВГЖ оказалась равной 24,3 мкл/мин. и представляла из себя сумму объёмов жидкости, образующейся при секреции цилиарного тела (ЦТ) и дегидратации стекловидного тела (СТ). При этом объём образующейся жидкости в течение 20 минут постепенно уменьшался, суммарно на 61,2 % за этот период, что, вероятнее всего, было связано с уменьшением воды в СТ в результате его дегидратации воздухом (Таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика динамики появления ВГЖ на поверхности сетчатки: объём ВГЖ, образующийся в течение 5-минутного интервала, и время появления ВГЖ (сек) в зоне макулярного разрыва после высушивания, $M \pm m$

Время забора ВГЖ (мин) n=60	Объём ВГЖ (мкл) n=60	Время появления ВГЖ (сек) n= 60
5	172±1,38	5,8±0,15
10	148±1,43	6,7±0,18
15	98,3±1,27	7,6±0,25
20	66,7±1,38	9,9±0,24

В результате проведенных измерений было выявлено, что жидкость на поверхности сетчатки формировалась в виде капли высотой (h), равной, 1,5 мм. Из полученных данных объёма и высоты по следующей формуле был вычислен диаметр капли: $V = \pi h^2 (R - \frac{1}{3} h)$. Для расчета был взят минимальный объём ВГЖ, т.е. оптимальный для хирургии МР, полученный во время последнего – 4-го забора. Суммарный диаметр образующейся капли ВГЖ в течение уже первой минуты четвёртого 5-минутного интервала составил 3,59 мм, а в течение четвёртого 5-минутного интервала после начала высушивания на поверхности сетчатки $\geq 17,98$ мм, что значительно превышает размеры макулярного разрыва, встречающиеся в реальной клинической практике (рисунок 2).

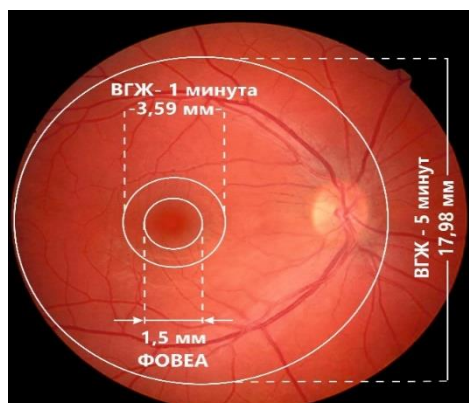


Рисунок 2 - Визуальная оценка капли, образующейся на поверхности сетчатки в течение 1-й минуты и всего четвёртого 5-минутного интервала в соотношении с размером фовеа (1,5 мм)

В результате проведенного исследования достаточно очевидно, что многократное удаление ВГЖ с поверхности сетчатки с целью устойчивой интраоперационной фиксации краёв разрыва к подлежащим оболочкам не повышает анатомический успех операции, а приводит к нарушению анатомо-морфологической структуры сетчатки, что является фактором риска снижения зрительных функций в отдалённом периоде наблюдения. Результаты данного клинико-экспериментального исследования явились основой при разработке технологии с использованием бестампонадного метода лечения МР. Процедура «высушивания» сетчатки стала проводиться однократно и в течение 5-7 секунд, сопровождалась аппликацией в область разрыва БоТП, в том числе для блокирования доступа ВГЖ к краям разрыва.

Экспериментальное исследование свойств богатой тромбоцитами плазмы и прилегающих к ней фракций крови

Поскольку разрабатываемая технология лечения МР включала в себя применение БоТП, которая состоит из 2 фракций – ЛТС (L-PRP) и чистой фракции (P-PRP), в рамках данной работы было проведено экспериментальное исследование их свойств (Выписка из протокола №8 заседания Локального этического комитета ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ от 17 октября 2014 г.).

Для анализа плазмы использовалась пробирка Ycelbio-Kit, для исследования клеточного состава были взяты 30 образцов БоТП у 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин). Возраст пациентов составил от 57 до 82 лет ($69,0 \pm 1,2$ года). В полученных образцах после центрифугирования определялась концентрация тромбоцитов и лейкоцитов. Плазму получали согласно протоколам производителя. Производилось двукратное

центрифугирование крови доноров: 3200-3400/мин в течение 4 минут на центрифуге СМ-6М (ELMI, Латвия). Оценку количества тромбоцитов и лейкоцитов в полученной БоТП проводили автоматически непосредственно в пробирке на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Sysmex Europe GmbH, Германия).

После центрифугирования образовывались 2 основные фракции крови: плазма и эритроцитарный слой (рисунок 3).

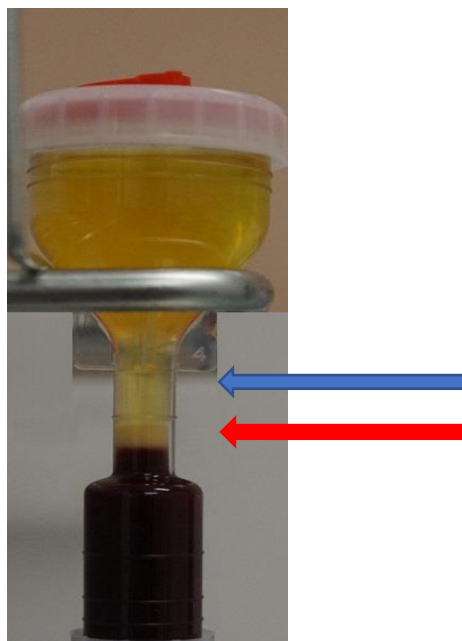


Рисунок 3 - Фракции крови в пробирке Yseelbio-Kit после центрифугирования: P-PRP - чистая богатая тромбоцитарная плазма (синяя стрелка) и L-PRP - богатая тромбоцитами и лейкоцитами плазма (красная стрелка)

В самую верхнюю часть пробирки перемещалась бедная тромбоцитами плазма, в узкой части пробирки собиралась плазма богатая тромбоцитами, в нижней части – эритроцитарный слой. Исследованию подверглись уровни P-PRP и L-PRP, а именно – определялась концентрация тромбоцитов и лейкоцитов, поскольку эти показатели являлись наиболее важными и значимыми при хирургии МР. После центрифугирования пробирки были получены следующие результаты (таблицы 4 и 5).

Таблица 4 - Показатели концентрации тромбоцитов, $M \pm m \cdot 10^3 / \text{мкл}$

Концентрация тромбоцитов		
ОАК n=30	P-PRP- чистая обогащенная тромбоцитарная плазма (n= 30)	L-PRP - обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами плазма (n=30)
215,85 ± 9,23	2600,4±329,9	6555,8±506,7

Таблица 5 - Показатели концентрации лейкоцитов, $M \pm m \cdot 10^3 / \text{мкл}$

Концентрация лейкоцитов		
ОАК n=30	P-PRP- чистая обогащенная тромбоцитарная плазма (n= 30)	L- PRP- обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами плазма (n=30)
5,58±0,29	1,49±0,58	99,3±38,1

Представленные в таблицах 4,5 результаты свидетельствуют, что концентрация тромбоцитов в P-PRP составила от 702 до 5681 $\times 10^3 / \text{мкл}$ ($2600,4 \pm 329,9$), в L-PRP – от 1995 до 9989 $\times 10^3 / \text{мкл}$ ($6555,8 \pm 506,7$, $p < 0,001$), при этом в общем анализе крови концентрация тромбоцитов варьировала от 140 до 285 $\times 10^3 / \text{мкл}$ ($215,85 \pm 9,23$). Концентрация тромбоцитов менее 1 млн/мкл в P-PRP наблюдалась в 2-х случаях (10%) и равнялась: $702 \cdot 10^3 / \text{мкл}$ и $707 \cdot 10^3 / \text{мкл}$ соответственно. Концентрация лейкоцитов в P-PRP составила от 0,02 до 7,08 $\times 10^3 / \text{мкл}$ ($1,49 \pm 0,58$), в L-PRP (ЛТС) – от 6,12 до 494,69 $\times 10^3 / \text{мкл}$ ($99,3 \pm 38,1$), в ОАК – от 3,83 до 7,73 $\times 10^3 / \text{мкл}$ ($5,58 \pm 0,29$). Таким образом, концентрация лейкоцитов в P-PRP оказалась существенно ниже по сравнению с L-PRP ($p < 0,01$). Увеличение концентрации тромбоцитов в БотП по сравнению с исходным уровнем в ОАК составило: в P-PRP в 2,6-27 раз ($11,6 \pm 1,5$), в L-PRP (ЛТС) – в 7,6-47,5 раза ($29,2 \pm 2,3$). Концентрация лейкоцитов от исходного уровня в ОАК в слое P-PRP снизилась в 0,9-671 раза ($200,3 \pm 60,2$), а в L-PRP (ЛТС) увеличилась в 1,6-93,3 раза ($28,1 \pm 9,8$). Проведенный корреляционный анализ показателей тромбоцитов и лейкоцитов в ОАК и БотП (P-PRP и L-PRP) показал низкий уровень статистических связей ($R < 0,25$) и указывает на независимость этих показателей.

Из полученных выше данных следует, что фракция P-PRP содержит достаточную для эффективного лечения МР концентрацию тромбоцитов (более 700000 клеток в мкл) и значительно более низкую, по сравнению с L-PRP, концентрацию лейкоцитов, что свидетельствует о возможном её применении в хирургии МР.

Изложенные данные клинико-экспериментального исследования свойств БотП учитывались при разработке новой технологии лечения макулярного разрыва.

Клиническая оценка хирургического лечения макулярного разрыва без послеоперационной тампонады витреальной полости

В представленном этапе работы был проведён проспективный анализ лечения 120 пациентов (120 глаз), прооперированных по поводу МР с февраля 2018 по декабрь 2020 гг. в АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза».

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемого метода: В 1-ю группу (основную) вошли пациенты, прооперированные с применением разработанного бестампонадного метода (60 пациентов, 60 глаз).

Во 2-ю группу (контрольную) включили пациентов, прооперированных по стандартной (традиционной) методике с использованием газа SF6 20% (60 пациентов, 60 глаз). Достоверных различий в предоперационном статусе обеих групп выявлено не было. Предоперационная характеристика групп наблюдения представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Предоперационная клиническая характеристика пациентов, исследуемых группы, $M \pm m$

Характеристика	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)
Возраст (лет)	69,92±1,23	66,41±2,21
Пол (мужчины/женщины)	11 (18,3%) / 49 (81,7%)	12 (20%) / 48 (80 %)
Длительность МР (мес)	15,5 ± 2,8	14,1 ± 3,0
ПЗО (мм)	23,11± 0,15	23,7±0,24
Артифакция	10 (16,6%)	16 (26,6%)
Факия	50 (83,4%)	44 (73,4%)
Диаметр МР в узкой части (мкм)	558,5± 50,9	446,43±32,37
Диаметр МР в узкой части (мкм) до 250 мкм	10 (16,6%)	6 (10%)
Диаметр МР в узкой части (мкм) 250-400 мкм	12 (20%)	10 (16,6%)
Диаметр МР в узкой части (мкм) более 400 мкм	28 (46,6%)	30 (50%)
Диаметр МР в узкой части (мкм) более 600 мкм	10 (16,6%)	14 (23,4%)
Базовый диаметр (мкм)	989,04±57,24	951,27±102,95
Толщина сетчатки в центре (мкм)	403,67±28,91	404,14±21,88
Толщина парафовеа (мкм)	383,4±17,48	355,86±13,39
Макулярный объём (мм ³)	7,66±0,23	7,76±0,17
Острота зрения (с корр)	0,11±0,02	0,16±0,02
ВГД (Pi), (мм рт.ст.)	15,76±0,64	13,73±0,72

Примечание: по всем характеристикам $p > 0,05$ между основной и контрольной группами

Критериями для включения пациентов в исследование явились: сквозной МР, подтвержденный на ОКТ, отсутствие ранее выполненных хирургических вмешательств на сетчатке, прозрачные оптические среды.

Критериями исключения из проводимого исследования служили: ранее оперированный МР, травма глаза в анамнезе, дистрофические заболевания макулярной области, сопутствующая глаукома, соматические заболевания в стадии обострения, аллергические реакции к используемым фармакологическим препаратам.

Офтальмологическое обследование включало в себя стандартные и специальные диагностические методы, среди которых спектральная оптическая когерентная томография на аппарате RTVue-100 XR (Optovue, США).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлена в программе Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Подавляющее большинство выборочных данных согласовались с нормальным распределением согласно критерию Колмогорова-Смирнова, поэтому рассчитывались среднее значение показателей и его ошибка ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий - двусторонний t- критерий Стьюдента. Критический уровня достоверности (p) при проверке статистических гипотез принимали равными 0,05 ($p < 0,05$) с учетом оценки возможного $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Техника разработанного метода. У всех пациентов в основной группе выполнялась стандартная 3-портовая витрэктомия 25-27G, передние слои стекловидного тела сохранялись, производилось выделение задней гиалоидной мембраны, прокрашивание и удаление ВПМ вокруг макулярного разрыва. Затем производилась замена инфузионного раствора на воздух при помощи экстраузионной канюли без контакта с краями разрыва выполнялось однократное пассивное «высушивание» сетчатки, после чего канюлей 25/27G с пластиковым наконечником 38/41G в зону макулярного дефекта производилась аппликация БоТП в количестве 0,05-0,1 мл. Капля БоТП сначала выдерживалась в течение 2 минут до образования плёнки фибрина, затем на неё выполнялась инъекция 0,5-1 мл жидкого ПФОС с 3-х минутной экспозицией, в течение которой фибрин прижимался к сетчатке. По истечении этого срока ПФОС пассивно удалялось, и операция завершалась заменой воздуха в витреальной полости на сбалансированный солевой раствор (BSS). Оперативное лечение завершалось в среде BSS.

Техника традиционного метода. Все этапы хирургического лечения в контрольной группе совпадали с основной группой до момента аппликации БоТП на область МР, после аппликации БоТП операция сразу завершалась заменой воздуха на газ сульфургексафторид SF₆ 20%.

Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения макулярного разрыва при использовании разработанной и традиционной хирургических технологий

В обеих группах хирургическое лечение было выполнено без интраоперационных осложнений. Во основной группе полное смыкание МР в отдалённом послеоперационном периоде наблюдалось у всех 60 пациентов, в контрольной группе – в 59 из 60 ($p>0,05$). Дальнейший анализ показал, что пациенты основной группы не предъявляли субъективных жалоб, свойственных для газовой тампонады, у них не наблюдались осложнения как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде, они не нуждались в соблюдении вынужденного положения головы или тела. Отсутствие газовой тампонады в раннем послеоперационном периоде не сказалось на привычном образе жизни, пациенты могли самостоятельно себя обслуживать, что было особенно актуально в 4-х случаях (6,6%), когда операции выполнялись на лучше видящем глазу. Кроме того, 5 пациентов (8,3%) из основной группы, благодаря отсутствию газа в полости глаза, смогли воспользоваться авиатранспортом уже на следующий день после операции. У пациентов контрольной группы в раннем послеоперационном периоде в 2-х случаях (3,4%) была выявлена офтальмогипертензия (39 и 41 мм рт.ст.) и в 2-х случаях (3,4%) десцеметит, в отдалённом периоде в 16-и случаях сформировалась катаракта (36,4%). В основной группе помутнение хрусталика не наблюдалась ни в одном случае ($p<0,001$). Срок развития катаракты в контрольной группе составил от 2 до 11 месяцев (в среднем, $5,7\pm 2,7$ мес.).

Продолжительность операции в основной группе варьировала от 20 до 27 минут ($24,24\pm 0,33$ мин.), в контрольной – от 15 до 22 минут ($18,2\pm 0,44$ мин.). Увеличение длительности операции на 6 минут (на 33%, $p<0,001$) в основной группе было связано с дополнительными манипуляциями на сетчатке, необходимыми для возможного завершения операция без использования тампонады витреальной полости. Результаты динамики МКОЗ в обеих группах представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Динамика МКОЗ в группах за период наблюдения, $M\pm m$, отн.ед.

Срок наблюдения	Острота зрения		Уровень значимости
	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)	
До операции	$0,11\pm 0,02$	$0,16\pm 0,02$	$p>0,05$
1 сутки	$0,2\pm 0,02$	$0,02\pm 0,01$	$p<0,001$
3 месяца	$0,33\pm 0,04$	$0,36\pm 0,06$	$p>0,05$
1 год	$0,5 \pm 0,05$	$0,43\pm 0,07$	$p>0,05$

Основным и достоверно значимым отличием эффективности лечения в представленных группах явилась МКОЗ в первые сутки после операции: у пациентов основной группы она составляла от 0,08 до 0,35 ($0,2 \pm 0,02$) отн.ед., в контрольной - от 0,005 до 0,15 ($0,02 \pm 0,01$) отн.ед. ($p < 0,001$). В большинстве случаев пациенты основной группы сразу после операции (уже в первые часы) имели зрение, приближенное к предоперационному, при этом в 1-е после операции сутки в 73,3% случаев МКОЗ превышало предоперационный уровень. У пациентов контрольной группы время восстановления остроты зрения составило от 7 до 12 ($9,2 \pm 0,3$) суток, при этом срок полной абсорбции газа составил от 20 до 26 ($23,1 \pm 0,3$) суток. Острота зрения в отдалённом периоде наблюдения в обеих группах не отличалась: в основной – от 0,3 до 0,7 ($0,5 \pm 0,05$) отн.ед., в контрольной – от 0,15 до 0,6 ($0,43 \pm 0,07$) отн.ед. ($p > 0,05$).

Таким образом, предлагаемая технология хирургического лечения МР без послеоперационной тампонады витреальной полости обеспечивает (по сравнению с традиционной) существенно более высокие клинико-функциональные и анатомо-топографические результаты в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Практическое применение разработанной технологии обеспечит, с нашей точки зрения, повышение уровня оказания офтальмологической помощи пациентам с МР.

ВЫВОДЫ

1. Результаты сравнительного клинического и экспериментального исследования хирургического лечения макулярного разрыва указывают на целесообразность однократного удаления (по сравнению с многократным) внутриглазной жидкости (ВГЖ), образующейся на поверхности сетчатки во время витрэктомии на этапе обмена солевого раствора на воздух, что доказывается (на фоне полного смыкания разрыва) существенным снижением вероятности деформации профиля макулы (6,7% по сравнению с 61,7%, $p < 0,001$), а также достижением послеоперационной МКОЗ ($0,69 \pm 0,08$ отн.ед. по сравнению с $0,42 \pm 0,05$ отн.ед., $p < 0,01$) и объясняется высокими (24,3 мкл/мин) объемно-скоростными показателями образования ВГЖ.
2. Разработан, апробирован и внедрен метод хирургического лечения макулярного разрыва, отличающийся тем, что после замены солевого раствора на воздух в области разрыва выполняется дозированная (0,05-0,1 мл) аппликация богатой тромбоцитами плазмы с краткосрочной (3 минуты) компрессией её жидким ПФОС (в объёме 1-1,5 мл) и последующей заменой воздуха на сбалансированный солевой раствор.

3. Разработанный бестампонадный метод хирургического лечения макулярных разрывов (при величинах размера в его узкой части $558,5 \pm 50,9$ мкм (от 100 до 932 мкм) и в базовой $989,0 \pm 57,2$ мкм (от 599 до 1710 мкм) обеспечивает анатомический успех в 100% случаев с первых суток после операции и на протяжении всего периода наблюдения (от 1 до 22 месяцев).

4. Практическое применение бестампонадного метода хирургического лечения макулярных разрывов обеспечивает (по сравнению с традиционным хирургическим методом с газовой тампонадой) существенное, статистически значимое сокращение периода функциональной реабилитации ($МКОЗ=0,2 \pm 0,02$ отн.ед. в первые сутки после операции по сравнению с $МКОЗ=0,02 \pm 0,01$ отн.ед., $p < 0,001$) и минимизацию вероятности развития катаракты в послеоперационном периоде (0% по сравнению с 36,4%, $p < 0,001$) соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хирургии макулярного разрыва во время витрэктомии на этапе обмена солевого раствора на воздух удаление внутриглазной жидкости, с поверхности сетчатки следует проводить однократно, пассивно и без контакта канюли с тканью сетчатки. После однократного высушивания сетчатки в течение 5-7 сек. в зону разрыва выполняется дозированная аппликация богатой тромбоцитами плазмы, что позволяет блокировать доступ ВГЖ к краям разрыва, предупреждает их отслоение, способствует лучшей адгезии образующегося сгустка БоТП и повышает его эффективность.

2. При проведении витрэктомии по поводу макулярного разрыва без использования послеоперационной тампонады витреальной полости важным этапом является аппликация жидкого ПФОС на поверхность БоТП в объеме 1-1,5 мл с последующей экспозицией 3 мин., что дополнительно усиливает адгезию образующегося сгустка БоТП к сетчатке и повышает концентрацию активных компонентов плазмы в проекции макулярного разрыва для дальнейшей регенерации и его смыкания.

3. В хирургии макулярного разрыва при использовании пробирки Yceelbio-Kit возможно применение обеих фракций БоТП – лейко-тромбоцитарного слоя (L-PRP) и слоя чистой богатой тромбоцитами плазмы (P-PRP).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Клейменов, А.Ю.** Хирургическое лечение макулярного разрыва без тампонады витреальной полости / А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов // **Офтальмология.** -2019.-Т.16, №4.- С.449–453. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-449-453>. * (К-2)

2. **Клейменов, А.Ю.** К вопросу о необходимости «высушивания» сетчатки при хирургии макулярного разрыва / А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин, М.Б. Матевосян, Г.В. Чашин [и др.] // **Офтальмология.** – 2020. – Т.17, №3S.- С.572–576. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-572-576>. * (К-2)
3. **Клейменов, А.Ю.** Отдаленные функциональные и анатомические результаты хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов без использования послеоперационной тампонады витреальной полости/ А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов // **Российский офтальмологический журнал.** – 2022.-Т.15, №2.- С.30-36. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-30-36>. * (К-2)
4. **Клейменов, А.Ю.** Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения сквозных макулярных разрывов с применением и без применения послеоперационной газовой тампонады витреальной полости / А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин, М.А. Липина// **Офтальмохирургия.** - 2022.- №2.- С.6–14. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-2-6-14>. * (К-2)

Примечания:

*- публикации в изданиях, включенных в международную базу цитирования Scopus;

(К-2) – категория журнала по коэффициенту научной значимости в базе данных RSCI.

ПАТЕНТЫ РФ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Клейменов А.Ю.,** Казайкин В.Н., Новоселова Т.Н. Патент Российской Федерации № 2698633 «Способ хирургического лечения макулярных разрывов сетчатки» приоритет от 27 декабря 2018. Выдан 28.08.2019.
2. **Клейменов А. Ю.,** Казайкин В. Н., Липина М. А. Патент Российской Федерации №2754805 «Способ формирования фовеолярного фрагмента внутренней пограничной мембраны при хирургическом лечении макулярного разрыва», приоритет от 18.11.2020. Выдан 07.09.2021.
3. **Клейменов А. Ю.,** Пономарев В. О., Казайкин В. Н., Дутлякова А. Д. Патент Российской Федерации № 2773204 «Способ хирургического лечения макулярных разрывов сетчатки», приоритет от 07.05.2021. Выдан 31.05.2022.

Список сокращений

БоТП – богатая тромбоцитами плазма крови
 ВПМ – внутренняя пограничная мембрана
 ВГЖ – внутриглазная жидкость
 ДЗН – диск зрительного нерва
 МР – макулярный разрыв
 МКОЗ – максимальная корригируемая острота зрения
 ОАК – общий анализ крови
 ПФОС – перфторорганическое соединение
 СОКТ – спектральная оптическая когерентная томография
 СТ – стекловидное тело
 СМ – силиконовое масло
 ЛТС – лейко-тромбоцитарный слой
 ACP – Autologous Conditioned Plasma
 BSS - balanced salt solution
 G – Gauge (гейдж)
 P-PRP - pure-platelet-rich plasma
 L-PRP - leucocyte-platelet-rich plasma
 PRP – Platelet Rich Plasma