

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»**

На правах рукописи

Клеймёнов Андрей Юрьевич

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

3.1.5. Офтальмология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Казайкин Виктор Николаевич

Москва - 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I Современные представления о хирургическом лечении макулярного разрыва (обзор литературы)	11
1.1. Этиология, теории патогенеза, классификации макулярного разрыва .	11
1.2. Клинические проявления и методы диагностики макулярного разрыва	13
1.3. Хирургическое лечение макулярного разрыва	16
1.3.1. Хирургическое лечение макулярного разрыва без тампонады витреальной полости в послеоперационном периоде	22
1.4. Применение богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярного разрыва	24
1.4.1. Применение других вспомогательных средств на основе аутокрови в хирургии макулярного разрыва	29
1.4.2. Процедура получения богатой тромбоцитами плазмы крови.....	30
1.5. Применение жидких ПФОС в медицине	31
1.5.1. Применение жидких ПФОС в витреоретинальной хирургии	32
1.6. Резюме.....	33
ГЛАВА II Материалы и методы клинического исследования.....	36
2.1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов	36
2.2. Инструментальные методы исследования анатомического и функционального состояния органа зрения	40
2.3. Предоперационная подготовка пациента	41
2.4. Обработка операционного поля	42
2.6. Методы статистического анализа результатов лечения	43
ГЛАВА III Экспериментально-клиническое исследование скорости образования внутриглазной жидкости на поверхности сетчатки во время проведения витрэктомии на этапе обмена солевого раствора на воздух для обоснования кратности её удаления (высушивания) при хирургии макулярного разрыва.....	44
3.1. Клинико-функциональный и анатомо-морфологический анализ перманентного образования внутриглазной жидкости на поверхности сетчатки.....	45

3.2. Экспериментальное изучение объемно-скоростных показателей внутриглазной жидкости, образующейся на поверхности сетчатки во время хирургии макулярного разрыва	52
ГЛАВА IV Экспериментальное изучение свойств плазмы, обогащенной тромбоцитами, и прилегающих к ней фракций крови, применительно к хирургии макулярного разрыва	57
ГЛАВА V Клиническая оценка хирургического лечения макулярного разрыва. Результаты исследования	65
5.1. Традиционная хирургическая технология с использованием послеоперационной газовой тампонады витреальной полости	65
5.2. Разработанная хирургическая технология без послеоперационной тампонады витреальной полости.....	66
5.3. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения макулярного разрыва при использовании разработанной и традиционной хирургических технологий	71
5.4. Показания для применения разработанной технологии лечения макулярного разрыва без тампонады витреальной полости	77
5.5. Клинические примеры.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Одной из основных причин слабовидения 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 [8,48,123]. 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 [49,52,88]. В наиболее сложных случаях, например, при гигантских МР, рецидивах или его несмыкании, сопутствующем центральном хориосклерозе применяется силиконовая тампонада [8,25,189].

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 [184, 190,191]. 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 [34,122,193].

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. описан метод без послеоперационной тампонады витреальной полости, с широким пилингом ВПМ и формированием двух-трехслойной «макулярной пробки» из аутосыворотки и перевернутых лоскутов ВПМ [83]. Dongqing Z. et al. (2020) для лечения МР предложили использовать аппликацию венозной крови пациента в среде солевого раствора также без тампонады витреальной полости [69]. 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 секреции цилиарного тела [67,135]. 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 [13,80].

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 [52,157,166]. 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 [5]. 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 [21].

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 удаление 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 ($\text{МКОЗ} = 0,2 \pm 0,02$ отн.ед в первые сутки после операции и $\text{МКОЗ} = 0,5 \pm 0,05$ 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 ($\text{МКОЗ} = 0,2 \pm 0,02$ отн.ед в первые сутки после операции по сравнению с $\text{МКОЗ} = 0,02 \pm 0,01$ 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.

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

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, 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: ХУП 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 литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 202 источника, из которых 57 отечественных и 145 иностранных источников.

ГЛАВА I Современные представления о хирургическом лечении макулярного разрыва (обзор литературы)

1.1. Этиология, теории патогенеза, классификации макулярного разрыва

Макулярный разрыв (МР) является дефектом фовеолярной сетчатки глаза на всю толщину от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до внешнего сегмента фоторецепторного слоя и является частой причиной потери центрального зрения [37]. Впервые его описал Кнарр Н. в 1869 году у пациента после удара глаза тупым предметом, и некоторое время МР связывали именно с предшествующей травмой глаза [132]. В 1900 году Kuhnt Н. предложил теорию, что МР может возникать и без травмы - формироваться на фоне кистозной макулярной дегенерации. Причина атравматических изменений макулярной области в виде округлого отверстия до сих пор остается не вполне ясной. Для обозначения данных состояний в 1907 г. Coats G. ввёл понятие «идиопатический макулярный разрыв» (ИМР) [87]. Развитие ИМР прямо пропорционально возрасту, поэтому рост продолжительности жизни людей в развитых странах делает проблему диагностики и лечения ИМР все более актуальной. Распространенность ИМР, по данным разных литературных источников, составляет 3 случая на 10000, чаще после 55 лет - 3-3,3 случая на 1000, а пик приходится в возрасте 60 лет и старше. При МР 1-й стадии до 50% случаев возможен регресс заболевания, при 2-й стадии - до 5% случаев. Во 2-й стадии разрыв прогрессирует до стадии 3 и 4, сопровождаясь ухудшением зрения (до 70% случаев). ИМР встречается у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин [15,140, 162, 168, 177,181]. В 70 годах 19 века появились первые предположения о роли витреомакулярного тракционного синдрома в формировании макулярного разрыва [175].

В современной офтальмологии, в большинстве случаев, пользуются классификацией, разработанной Gass J.D. (1988), где ведущую роль в

патогенезе ИМР отводят витреоретинальным тракциям. На основе теории. Gass J. D. была сформирована классификация макулярных разрывов, чаще всего используемая в клинической практике. ИМР в данной классификации разделены на 4 стадии: стадия 1а - появление желтого пятна в фовеоле с уменьшением глубины центральной ямки, стадия 1б - образование желтого кольца в фовеоле с исчезновением нормального фовеолярного рефлекса, стадия 2 - характеризуется формированием сквозного дефекта сетчатки диаметром менее 400 мкм с прикреплением задней гиалоидной мембраны к поверхности сетчатки, при стадии 3 - сквозной дефект сетчатки увеличивается в диаметре и становится более 400 мкм, прикрепление задней гиалоидной мембраны сохраняется, стадия 4 - это сквозной дефект сетчатки диаметром более 400 мкм с полностью отслоившейся от поверхности сетчатки задней гиалоидной мембраной [128]. Данная классификация является несколько субъективной, так как основана на биомикроскопических и гистологических исследованиях. По мере развития офтальмологии и появления новых диагностических методов обследования пациента, одним из которых является оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного яблока, стали разрабатываться новые классификации МР [134].

По данным ОКТ Алпатовым С.А. с соавт. в 2000 году была предложена классификация, которая включает разделение МР на предразрыв, ламеллярный разрыв и сквозной разрыв. Также включает в себя наличие или отсутствие витреомакулярных тракций (ВМТ) и изменение сетчатки в виде отека - диффузного, мелкокистозного и крупнокистозного [1].

Шпак А.А. и Огородникова С.Н. (2009) высказали предположение, что основной причиной формирования ИМР является тангенциальные тракции в результате сморщивания эпиретинальных мембран (ЭРМ). Эту теорию подтверждают данные о высокой частоте ЭРМ на глазах с ИМР, а также на

парных глазах пациентов при отсутствии какой-либо патологии макулярной области [55].

В классификацию, опубликованную The International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group (Duker J. S. et al. 2013 г) вошли следующие заболевания: витреомакулярная адгезия (ВМА), витреомакулярная тракция (ВМТ), макулярный разрыв на всю толщину (МРВТ), ламеллярный разрыв (ЛР), макулярный псевдоразрыв (МПР). МРВТ делится на первичный и вторичный: первичный вследствие ВМТ, вторичные - в результате предшествующих заболеваний: тупой травмы, высокой миопии, макулошизиса, макулярных телеангиоэктазий 2 типа, возрастной макулярной дегенерацией, сопровождающейся хориоидальной неоваскуляризацией [129].

По размеру ширины узкой части МР делятся на: малые (≤ 250 мкм), средние (250 - 400 мкм) и большие (>400 мкм). По наличию витреомакулярной тракции выделяют МР с наличием ВМТ и без ВМТ (по классификации Gass J. D. - это МР 4-й стадии независимо от размера) [112].

1.2. Клинические проявления и методы диагностики макулярного разрыва

Основными симптомами МР являются снижение центральной остроты зрения, метаморфопсии, фотопсии и, как следствие, прогрессирование заболевания - центральная скотома [119,174,187].

На сегодняшний день существует ряд технологий, использующихся для обследования витреоретинального интерфейса. Базовым по-прежнему остаётся непрямая офтальмоскопия на щелевой лампе с использованием высокодиптрийных асферических и дубльасферические линзы от 50 до 132 диоптрий, или с использованием контактных диагностических линз - трехзеркальной линзы (Гольдмана, Mainster) и 4-зеркальной линзы (гониоскоп Ван-Бойнингена). Также возможно проведение офтальмоскопии при помощи непрямого бинокулярного налобного офтальмоскопа. Чаще всего для

проведения такой офтальмоскопии используются линзы оптической силой от 15,20,30 диоптрий [56].

Важным субъективным диагностическим методом является тест Амслера, при котором пациенты отмечают искривление срединных линий или выпадение поля зрения в зоне фиксационной метки на ранних стадиях МР [64,65]. В более поздних стадиях искривления могут иметь хаотичный характер. Тест Вотцке-Аллена заключается в направлении очень узкой вертикальной полосы света через фовеа, используя бесконтактную или контактную высокодиптрийную диагностическую линзу при биомикроскопии. При наличии макулярного разрыва пациенты отмечают сужение или прерывание в наблюдаемой полоске света [108]. По данным литературы, некоторые авторы используют более специфичные м-диаграммы (M-CHARTS™, Inami & Co., Лимитед., Токио, Япония) для количественной оценки метаморфопсии в вертикальном и горизонтальном направлениях [101,174]. Дополнительным тестом может быть проецирование гелий-неонового лазерного пятна диаметром 50 мкм на центр предполагаемого МРВТ. Пациент с МРВТ не будет воспринимать лазерный луч.

Одним из функциональных методов исследования, позволяющим количественно определить центральную дифференциальную пороговую светочувствительность сетчатки является компьютерная периметрия. Однако, при значительном снижении остроты зрения пациенты имеют нестабильную или парафовеолярную точку фиксации, поэтому результаты исследования могут являться не достоверными.

Количественную оценку порога световой чувствительности в центральном поле зрения, определять точку фиксации и стабильность фиксации позволяет микропериметрия. Прибор автоматически осуществляет компенсацию движений глаза и напрямую не зависит от особенностей фиксации пациента, что обеспечивает точное проецирование стимула на

заранее определенный участок сетчатки. Повторное автоматическое исследование определяет порог светочувствительности сетчатки в тех же точках, что и при первичном исследовании, что делает возможным детальное изучение патологического процесса в динамике или динамику функционального восстановления сетчатки после хирургии макулярного разрыва [32,48, 139,142,185].

Для визуализации состояния задних слоёв СТ, в частности, задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) успешно применяется ультразвуковая диагностика (B-scan) - двухмерное исследование, позволяющее выявить заднюю отслойку стекловидного тела (ЗОСТ), провести дифференциальную диагностику ЗОСТ с отслойкой сетчатки, определить наличие ВМТ.

Основным методом диагностики МР, который осуществляет непосредственную регистрацию разрыва, в настоящее время является оптическая когерентная томография (ОКТ). Метод позволяет качественно оценить наиболее важные структурные характеристики МР - размер, высоту края разрыва, толщину сетчатки, витреоретинальное взаимодействие и т.д. Первые упоминания об ОКТ датированы 1991 годом. Широко в офтальмологической практике стал использоваться с 1997. В 2002 году был разработан и введен в практику новый метод спектральной ОКТ (СОКТ) (Wojtkowski M. et al.). Метод СОКТ позволяет сканировать участки глазного дна с увеличенной в десятки раз скоростью и обладает более высокой разрешающей способностью. Современные приборы СОКТ позволяют получить до 130000 А-сканов за 1 секунду. Все современные методы диагностического обследования дополняют друг друга и дают возможность более детально изучить функциональные и структурные нарушения сетчатки при МР [43,61, 69,137].

В дополнение ко всем методам диагностики МР для оценки функциональных нарушений сетчатки при МР и прогнозировании

эффективности его лечения может использоваться мультифокальная электроретинография (мЭРГ). Электроретинография (ЭРГ) - метод диагностики состояния сетчатки, который заключается в регистрации биоэлектрических импульсов в ответ на световое раздражение. Электроретинограмма (процедура полного поля) захватывает электрические ответы от всей сетчатки, поэтому с ее помощью возможно определение только обширных повреждений её функции. Мультифокальная ЭРГ (мфЭРГ) - это электрофизиологическое исследование, которое позволяет оценить фокальные области сетчатки. В 1992 году Sutter E.E. описал этот метод, как использование шаблона, состоящего из определённого числа маленьких черных и белых шестиугольников, которые мерцают в рандомизированной последовательности. Он позволяет объективно оценивать макулярную область, функционально картируя центральную сетчатку путём выбора электрических ответов в нескольких местах сетчатки макулярной области [176]. Известные исследования этого метода не выявили прямой зависимости между диаметром МР и функциональными нарушениями сетчатки [57,139,167].

1.3. Хирургическое лечение макулярного разрыва

До появления в офтальмологической практике витреоретинальной техники МР считался неизлечимым. По данным некоторых исследований спонтанное разрешение ИМР в первой стадии может происходить в 30-50 % случаев. Самопроизвольное закрытие может также произойти при 2-й или 3-й стадии, это встречается относительно редко - менее чем в 5% случаев [106,152 173,180,201].

По данным ретроспективных исследований у 3-7% пациентов был обнаружен двусторонний МР при первичной явке, в то время как у 11-12% развился МР на другом глазу в течение 2-3 лет (Bronstein M.A. et al.) [79].

Первые попытки лечения МР проводились методом лазеркоагуляции сетчатки вокруг разрыва с целью предотвращения увеличения МР в диаметре и профилактики развития отслойки сетчатки. Но, как показала практика, данная методика не привела к улучшению функционального результата. В результате лазеркоагуляции происходила атрофия фоторецепторов и, как следствие, снижение остроты зрения и увеличение центральной скотомы. В настоящее время данная методика не используется [169].

Впервые витрэктомия была описана в 1971 году Machemer В. 1991 г. Kelly N.E. и Wendell R.T. показали эффективность в лечении МР с помощью проведения витрэктомии, удаления задних гиалOIDных слоев стекловидного тела, иссечения эпиретинальных мембран и газовой тампонадой с обязательным последующим положением пациента лицом вниз в течении 2-х недель. Положительный анатомический эффект был достигнут в 60% случаев [89]. На следующих этапах развития хирургии для улучшения визуализации отслоения и удаления задних гиалOIDных слоев стекловидного тела было предложено окрашивание его с помощью триамцинолона ацетонида (Triamcinolone acetonide) [60,131]. Впервые удаление ВПМ было описано при удалении ЭРМ и расценивалось, как осложнение хирургии при работе с витреоретинальным интерфейсом. В начале 1990-х годов появились первые работы по изучению пилинга ВПМ при макулярной патологии, в большинстве случаев макулорексис использовался при массивных суб-ВПМ кровоизлияниях [147]. Целенаправленное удаление ВПМ в хирургии ИМР впервые описано Eckardt K. et al. в 1997 г. [165]. Манипуляция проводилась для улучшения анатомических и функциональных результатов, которые достигались в результате нескольких причин:

- ВПМ способствует тангенциальной тракции по краям МР и играет роль платформа, на которой пролиферируют глиальные клетки.

- Удаление ВПМ повышает эластичность ткани макулярной зоны, что делает сетчатку более мобильной и улучшает анатомический успех [89].

Существует мнение, что травматизация сетчатки при выполнении пилинга ВПМ вызывает развитие глиоза в зоне макулярного разрыва. Глиоз оказывает центроостремительное тракционное воздействие на края МР и способствует его закрытию [81,200]

Классический пилинг ВПМ представляет собой следующие действия: после отслаивания и удаления задних слоев стекловидного тела, надрывают ВПМ с помощью специального витреального пинцета с височной стороны сверху или снизу от фовеолы, затем проводят механическое отделение мембраны от подлежащей поверхности сетчатки. Размер удалённой ВПМ составляет 1-2 диаметра диска зрительного нерва. [81,98,120]. Позже для облегчения данной процедуры ряд авторов предложили свои инструменты, такие, как скрепер Тано для инициирования пилинга, специальная петля, оснащенная зубцами для деликатного удаления ВПМ, которая сконструирована с возможностью проникновения в ВПМ не более 85% её толщины. Появились цанговые пинцеты со специальной формой кончиков для деликатного захвата ультратонкой ткани. Все эти приспособления предназначены для исключения или минимизации травмы нейроэпителия - проводящей зрительный импульс ткани. [95,103,133,190]

Для повышения эффективности хирургического лечения МР в настоящее время предложены различные модификации удаления ВПМ. В 2009г. группой исследователей был предложен метод, при котором диаметр удаляемой зоны ВПМ рассчитывался в зависимости от диаметра МР, измеренного посредством ОКТ [31,126]. Michalewska Z. et al. для закрытия МР представили различные модификации инвертированного лоскута ВПМ [73,126]. В 2015г. была предложена методика поэтапного формирования фрагмента ВПМ, или «лепестковая» техника, которая подразумевала под собой формирование вокруг

разрыва лоскута в виде лепестков без отрыва от края разрыва, оставляя интактный участок около 1 мм, чтобы избежать хирургического повреждения указанной зоны [25]. В исследовании Rizzo S. et al. (2018) при использовании техники перевернутого лоскута ВПМ доля закрытия МР составила 91,93%, при обычном пилинге ВПМ - 78,75%, из них: в группе пациентов с МР ≥ 400 мкм процент закрытия МР, с применением техники перевернутого лоскута ВПМ составил 95,6%, при обычном пилинге ВПМ - 78,6%, среди пациентов с ПЗО ≥ 26 мм процент закрытия МР, с применением техники перевернутого лоскута ВПМ составил 88,4%, при обычном пилинге ВПМ - 38,9% [124].

В 2019 был разработан метод хирургического лечения МР с частичным сохранением ВПМ в фовеолярной зоне [49]. В ряде экспериментальных работ были описаны попытки удаления ВПМ с помощью YAG-лазера, в которых отмечали трудности точной фокусировки лазерного луча на поверхности сетчатки и нестабильность результатов абляции [153].

Полное или частичное удаление ВПМ вокруг МР является сложной манипуляцией и для лучшей визуализации предлагали окрашивать ее различными красителями. Одними из первых для окрашивания ВПМ стали «зеленые» красители: Indocyanin Green, Infracyanine Green, Fast green, Light Green SF. Эти красители оказались эффективным, но приводили к повреждению пигментного эпителия и частичной атрофии зрительного нерва, поэтому не нашли широкого применения «в практической хирургии» [97,122]. Более популярными стали «синие» красители: Evans Blue, Chicago Blue, Bromophenol Blue, Aniline Blue, Trypan Blue, Membrane Blue, Membrane Blue Duel, ILM Blue, Brilliant Blue, поскольку имели минимальную токсичность для сетчатки и зрительного нерва [77,78, 100,111].

В современных исследованиях говорится о снижении остроты зрения и появлении дефектов поля зрения в сроки от 18 до 36 мес. после операции в результате так называемой диссоциации слоя нервных волокон сетчатки,

которая развивается вследствие удаления ВПМ. Это связывают с тем, что удаление ВПМ неизбежно приводит к нарушению микроархитектуры слоя нервных волокон (СНВ) сетчатки. Поверхность сетчатки в пределах пилинга ВПМ деформируется и неравномерно истончается. В этой связи авторы исследования считают, что процедуру пилинга ВПМ следует рассматривать как потенциально опасную и говорят о необходимости к сужению показаний к пилингу ВПМ. [18,91]. Для решения этого вопроса был предложен метод фармакологического витреолизиса при помощи окриплазмина 2,5 (препарат для интравитреального введения «Jetrea», Alcon), лицензированный в Европе и США для лечения больных с МР менее 400 мкм. В исследовании Stalmans P. et al. после инъекции препарата наблюдалась полная отслойка задней гиаловидной мембраны в 26,5% случаев и закрытие МР - в 40,6% случаев. [102]. Другим способом устранения патологической витреомакулярной адгезии при МР является использование ферментов, расщепляющих компоненты ВПМ. В экспериментальном исследовании 2007 г. группой авторов была показана эффективность бактериальной коллагеназы в расщеплении структур ВПМ [50].

Другим направлением хирургического лечения макулярного разрыва стали варианты аутоотрансплантации лоскутов различных структур глазного яблока на область разрыва. Так, Chen S. предложил перенос передней и задней капсул хрусталика. Метод использовался для лечения оперированных рецидивирующих МР - при артрафии выделялся фрагмент задней капсулы, в факических глазах - фрагмент передней капсулы во время комбинированной хирургии, с последующей их трансплантацией на область макулы. Преимущество метода, по мнению автора, состояло в относительно большей толщине трансплантата. Его недостатки - лоскут задней капсулы «сворачивался» сразу после выделения, затрудняя манипуляции с ним, и, кроме того, лоскут не всегда полностью заполнял зону разрыва. Передняя же капсула

не сворачивалась и более надежно фиксировалась на поверхности сетчатки. [82].

С 2016 года активно развивается техника аутологичной трансплантации (АТ) сетчатки. Техника была впервые проведена у пациента с рецидивирующим МР на миопическом глазу, включала в себя трепанацию лоскута на периферии сетчатки с последующим его перемещением в зону МР и тампонадой газом или силиконовым маслом [114]. Позже АТ сетчатки стала применяться для лечения больших МР [71,141]. Эта техника, по мнению авторов, способствовала интеграции нервной ткани и восстановлению поврежденной сетчатки [116].

Альтернативными и менее травматичными модификациями хирургии МР являются методы с применением адъювантных веществ в области разрыва: аутологичной сыворотки, цельной венозной крови, плазмينا и богатой тромбоцитами плазмы крови (БоТП) [62,104,117]. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (БоТП), при контакте с повреждённой тканью индуцирует дегрануляцию тромбоцитов с выделением биологически активных веществ, в том числе факторов роста, стимулирующих регенеративные процессы, что обеспечивает дополнительные условия для смыкания разрыва [99,166]. В 1993 году впервые в лечении МР было представлено применение биологических адъювантов с использованием трансформирующего фактора роста $\beta 2$ (Lansing et al.) [183]. С 1995 года Gaudric A. et al. применили богатую тромбоцитами плазму крови (БоТП) [38]. Содержащийся в ней тромбоцитарный концентрат является источником множества факторов роста (ФР), включая тромбоцитарный (PDGF- Platelet-derived growth factor), трансформирующий (TGF- β - Transforming growth factor beta), тромбоцитный эпидермальный (PDEGF- Platelet derived epidermal growth factor), эпидермальный (EGF- Epidermal growth factor), фибробластический (FGF - Fibroblast growth factor), сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF- Vascular endothelial growth

factor), инсулиноподобный фактор роста -1 (IGF- Insulin-like growth factor 1) [159]. Все эти факторы обладают хемо- и цитотаксическими свойствами, способствующими пролиферации клеточных элементов, а плазма крови стимулирует образование фибриновой сетки с хорошими адгезивными свойствами, что сводит вероятность механического смещения клеточной матрицы к минимуму - эта особенность БоТП даёт дополнительный положительный эффект при восстановлении тканей сетчатки в зоне разрыва [59]. Применение БоТП обеспечило успех макулярной хирургии в 92-97%, а оперативное вмешательство, как правило, заканчивается эндотампонадой газовой смесью, в редких случаях силиконовым маслом [150].

В настоящее время в офтальмологической практике применяются две методики приготовления плазмы для хирургии МР: БоТП (PRP - platelet-rich plasma) и АСР (autologous conditioned plasma), отличающиеся способами забора крови, центрифугирования, количеством тромбоцитов, лейкоцитов и фракции эритроциты. Методики оперативного лечения с использованием БоТП и АСР технически сходны: после проведения стандартной 3-х портовой витрэктомии, окрашивания и пилинга ВПМ и обмена жидкости на воздух, на зону МР наносится капля плазмы, полученная по одной из методик. В послеоперационном периоде рекомендуется позиционирование пациента лицом вниз от нескольких часов до трех суток [2,14,41,53,170].

1.3.1. Хирургическое лечение макулярного разрыва без тампонады витреальной полости в послеоперационном периоде

В 2017 году Chakrabarti M. et al. впервые представили метод хирургии МР без послеоперационной тампонады, при этом авторы использовали технику перевернутого широкого лоскута ВПМ и последующую аппликацию аутосыворотки. Метод является трудоёмким и технически сложным, поскольку все манипуляции с лоскутом выполняются в солевом растворе, что обязательно

сопровождается его нестабильностью и избыточной подвижностью, аутосыворотка, наложенная поверх лоскута, по мере своей ретракции способна оказывать тракционное воздействие и отрывать лоскут от подлежащей сетчатки с последующим размыканием краёв разрыва, но, тем не менее, авторами при его использовании достигнуты хорошие анатомические результаты. Средняя острота зрения до операции составила 6/60 (Snellen), средняя острота зрения после операции в отдаленном периоде 6/18 (Snellen) [86]. Dongqing Z. et al. (2020) также отметили хорошую эффективность лечения МР без послеоперационной тампонады. Они предложили наносить венозную аутокровь на область МР в среде солевого раствора. Конечно, возникает вопрос, насколько плотным получается контакт крови с «неподсушенной» сетчаткой, поскольку между аутокровью и сетчаткой постоянно присутствует водная среда, препятствуя их прочному взаимодействию. Так же, выполняемый авторами статьи, широкий пилинг ВПМ размером два диаметра ДЗН может приводить к травматизации слоёв сетчатки с развитием атрофическими изменений. Средняя острота зрения до операции составила 20/155 (Snellen), средняя острота зрения после операции в отдаленном периоде 20/53 составила (Snellen). Смыкание МР наблюдалось во всех представленных случаях [70].

Методы без использования тампонады при хирургии МР крайне редко встречаются в литературе, известные из них вызывают вопросы по технике выполнения и анатомическим результатам, к сожалению, в этих работах отсутствует информация о функциональных результатах лечения в первые сутки после операции, но сама идея не использовать тампонаду после операции перспективна и представляет высокий интерес для сокращения сроков реабилитации.

1.4. Применение богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярного разрыва

Богатая тромбоцитами плазма (БоТП) определяется как концентрат, богатый тромбоцитами, с более высоким их содержанием по сравнению с цельной кровью. [144,154]. В норме количество тромбоцитов в крови находится в пределах 150-350 тыс/мкл. В проведенных исследованиях было показано, что регенераторный эффект БоТП следует ожидать, если концентрация тромбоцитов в ней составляет от 700000 до 1000000/ мкл. При меньшей концентрации, по некоторым данным, стимулирующее воздействие на регенерационные процессы в тканях снижается или не проявляется, в то же время до сих пор не было доказано, что увеличение концентрации тромбоцитов свыше 1000000/мкл приводит к дальнейшему ускорению регенерации [11,110,143].

БоТП является частью собственной крови пациента, её преимуществом является отсутствие риска парентеральной передачи ВИЧ инфекции, вирусного гепатита или возникновение иммунных реакций. Известно, что использование собственной крови для лечения различных заболеваний началось в древние времена, т. е. с момента зарождения медицины [7]. В 1905 году хирург Август Бир провел первый эксперимент по использованию аутогемотерапии для лечения переломов, создавая искусственные гематомы [35]. Факторы роста тромбоцитов впервые были обнаружены профессорами R. Levi-Montalcini и S. Cohen. В 1986 году ученые были награждены Нобелевской премией «в знак признания их открытий, имеющих фундаментальное значение для понимания механизмов регуляции роста клеток и органов» [23]. В настоящий момент использование БоТП является одним из успешных направлений тканевой инженерии и клеточной терапии в медицине. Офтальмология не стала исключением, где БоТП активно применяется в хирургии сетчатки и переднего отрезка глаза.

В офтальмологии применение БоТП впервые упоминалось Raques M. при хирургическом лечении идиопатического макулярного разрыва [23,92]. Gaudric A. et al. был предложен метод закрытия МР с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами в 1995 году [72]. В 2000 году группой авторов было представлено исследование, в котором был проведен сравнительный анализ эффективности лечения МР с витрэктомией и аппликацией БоТП с тампонадой газом SF6 (1 группа) и газом C3F8 (2 группа). Анатомический результат через 3 месяца после операции в 1-й группе составил 93,5%, во 2-й группе - 96,7%. Окончательная острота зрения в обеих группах значимо не различалась [148]. García-Arumí J. et al. (2001) проводили пилинг ВПМ перед введением БоТП у пациентов с миопией высокой степени, получив закрытие МР у 87,5% глаз [186]. Опыт применения БоТП без удаления ВПМ был представлен в 2005 году Cheung C.M.G. et al. Результатами данной работы явилось закрытие МР в 98% случаев [66]. Engelmann K. et al. (2015) провели исследование зависимости объема БоТП на результаты хирургического лечения МР. Авторы пришли к выводу, что объем БоТП не имеет положительного влияния на исход операции. Лабораторная часть исследования показала, что тромбоцитарный фактор роста (PDGF) увеличивал перемещение и пролиферацию клеток пигментного эпителия [93]. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А. (2016) представили свои результаты лечения МР. По мнению авторов повышение эффективности лечения первичного МР могло быть связано с тем, что фибриновый компонент БоТП удерживал тромбоциты в зоне разрыва. После образования сгустка начинался процесс ретракции, его уплотнение и закрепление. Формирующаяся фибриновая матрица являлась аутологичным биосовместимым 3D-каркасом, который способствовал нормальной клеточной инфильтрации моноцитов, фибробластов и других клеток, играющих важную роль в заживлении ран [24].

Использование богатой тромбоцитами плазмы (БотП) получило широкое распространение в хирургии МР. Качественный состав БотП разнороден у всех пациентов и не всегда может соответствовать необходимому для регенерации клеток сетчатки. Насколько он может отличаться от требуемого и критично ли это отличие для качественной хирургии - вопрос, требующий ответа, особенно для хирургов, постоянно занимающихся данной патологией глаза. В современной литературе представлено большое количество классификаций БотП в зависимости от её клеточного состава и способа изготовления [160]. Одной из наиболее простых и понятных из них является классификация БотП, предложенная Dohan Ehrenfest D.M. et al. [40], основанная на содержании клеток (тромбоцитов и лейкоцитов) и характеристике молекулы фибрина. В этой классификации выделяют 4 основных группы:

1. Чистая обогащенная тромбоцитарная плазма (P-PRP). Продукты этой группы имеют низкую вязкость и практически лишены лейкоцитов. Концентрация тромбоцитов в данной плазме в 2-3 раза выше от первоначального содержания в крови.

2. Обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами плазма (L-PRP). Группа препаратов плазмы имеет более высокую концентрацию тромбоцитов (трёх-, четырёхкратно превосходящую начальную концентрацию в крови) и большее количество лейкоцитов. Именно для заготовки этих препаратов плазмы существует наибольшее количество систем, позволяющих минимизировать обработку образцов крови и максимально стандартизировать получаемый субстрат. В эту группу входит оригинальная система для заготовки плазмы Ycellbio-Kit (Ю. Корея).

3. Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF). Препараты фибрина с повышенным содержанием тромбоцитов, практически не содержат лейкоцитов и имеют активированный фибриноген с фибриновой сетью высокой плотности.

4. Обогащенный тромбоцитами и лейкоцитами фибрин (L-PRF). Препараты фибрина с повышенным содержанием тромбоцитов и лейкоцитов, имеющих активированный фибриноген с высокой плотностью фибриновой сети.

Регенераторное действие БоТП зависит от количества и качества содержащихся в ней тромбоцитов [144]. В исходном, не активированном виде, тромбоциты представляют собой двояковыпуклые диски диаметром 2-3 мкм, не имеющие ядра. В них отсутствует синтез белка, и они не могут делиться и расти. За счет своего маленького размера тромбоциты свободно проходят сквозь стенки капилляров [27]. Образуются тромбоциты в костном мозге в процессе отшнуровывания от мегакариоцитов и циркулируют в кровотоке в течение 7-10 суток, затем разрушаются в селезенке [74].

В тромбоцитах различают гиаломер и грануломер. Гиаломер - это зона под мембраной, содержащая сократительные миофиламенты (актин, миозин и тропомиозин), грануломер - зона с органеллами, гранулами и гликогеновыми везикулами. Различают секреторные гранулы трех типов.

Альфа-гранулы содержат митогенные и хемотаксические факторы роста, к ним относятся тромбоцитарные факторы роста (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), фактор роста эпителия (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1 и IGF-2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующие факторы роста (TGF- β 1 и TGF- β 2), фактор IV тромбоцитов, лизосомальные ферменты, протеины из плазмы крови, которые попадают туда с помощью системы канальцев внутри тромбоцита: фибриноген (фактор I), проакцелерин (фактор V), антигемофильный глобулин А (фактор VIII), антигепариновый фактор PF4, бета-тромбоглобулин, тромбоспондин, фибронектин, фактор Виллебранда.

Бета - гранулы содержат аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ), гуанозиндифосфат (ГДФ), серотонин, ионы кальция и неорганический фосфат.

Гамма-гранулы (лизосомы) содержат кислую фосфатазу, р-глюкуронидазу, катепсин, кислые гидролазы (бета-гексозаминидаза, бета-глюкоронидаза, бета-арабинозидаза, бета-глицерофосфатаза, бета-галактозидаза, арилсульфатаза, гепариназа). В тромбоцитах содержится большое количество тромбоксан-синтазы, которая превращает арахидоновую кислоту клеточных мембран в тромбоксаны [6]. Механизм действия БоТП заключается в том, что тромбоциты участвуют в регенерации тканей за счёт факторов роста и других активных молекул (хемокинов, арахидоновой кислоты, фибриногена и фибрина). В основе этих эффектов лежит синергичное взаимодействие с местными клетками, обуславливающее специфические реакции пролиферации, клеточной миграции и синтез экстрацеллюлярного матрикса [96].

Кроме тромбоцитов в состав БоТП входят и лейкоциты, которые могут способствовать модуляции воспаления и активации тромбоцитов, тем самым усиливая механизм восстановления тканей. С одной стороны, лейкоциты могут снизить вероятность инфекции и модуляции воспалительной реакции [158]. С другой стороны, они могут оказывать вредное воздействие на ткани, приводя к усилению воспаления и более грубому рубцеванию [146]. Эти негативные эффекты в значительной степени обусловлены нейтрофилами и включают в себя высвобождение свободных радикалов кислорода, катаболических цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП) и интерлейкина В, которые разрушают ткани [195].

1.4.1. Применение других вспомогательных средств на основе аутокрови в хирургии макулярного разрыва

В 2015 г. Арсютов Д.Г. с соавт. опубликовал опыт применения АСР (аутокрови) в лечении больших и «гигантских» макулярных разрывов. АСР (Autologous Conditioned Plasma- аутологичная кондиционированная плазма) - это тип плазмы с меньшим по сравнению со стандартной БотП количеством тромбоцитов и практически лишённой лейкоцитов, получаемой методом центрифугирования в запатентованном двойном шприце. Количество тромбоцитов составляет от 300×10^3 до 600×10^3 /мкл, лейкоцитов $0-0,2 \times 10^3$ /мкл) [5]. В отдаленном периоде после операции (1-36 мес.) полностью блокированный разрыв был диагностирован у 16 пациентов (43%), остаточный разрыв отмечали у 21 пациента (57%) [4].

В 2021 году группой авторов из Южной Кореи были представлено исследование, целью которого было сравнить анатомические и функциональные результаты хирургического лечения МР с или без аппликации АСР у пациентов с рецидивирующими МР, МР большого диаметра (> 400 мкм) и МР с высокой близорукостью (ПЗО $> 25,5$ мм). Смыкание МР было достигнуто у 47 участников (79,7%) в группе без аппликации АСР и у 52 (89,7%) в группе с аппликацией АСР. Значимых отличий в остроте зрения в отдаленном послеоперационном между группами исследуемых выявлено не было. [188]

Sánchez-Ávila R.M., Robayo-Esper C.A. et.al (2022) опубликовали результаты хирургического лечения МР с использованием мембраны полученной из плазмы, богатой факторами роста (PRGF membrane - Plasma rich in growth factors). Плазма, богатая фактором роста (PRGF) - это тип плазмы, обогащенной белками и циркулирующими факторами роста. Полученная из PRGF мембрана, помещалась в макулярный разрыв под пузырь ПФОС, хирургию заканчивали газовой тампонадой (C3F8) или тампонадой силиконовым маслом (1300 cs). В работу были включены рефрактерные МР

(отсутствие закрытия после операции), рецидивирующие МР (рецидив через 3 месяца после операции) и МР с диаметром в узкой части более 400 мкм. Анатомическое закрытие МР составило было 87,5%, улучшение остроты зрения в 75% случаев [156].

1.4.2. Процедура получения богатой тромбоцитами плазмы крови

Технология получения БоТП включает в себя забор крови у пациента, который выполняется с использованием специальных пробирок и антикоагулянта, и последующее одно или двухэтапное центрифугирование в течение 4 минут с использованием различных систем. Аутологичная БоТП готовится только из цельной несвернувшейся венозной крови, которую набирают из вены пациента до начала операции. В качестве антикоагулянта используются АСD-А (Anticoagulant Citrate Dextrose Solution, раствор цитратного гемоконсерванта с декстрозой) и цитрат натрия, например, раствор гемоконсерванта «Глюгисир» содержащий декстрозу и цитрат натрия (ОАО «Синтез», Россия).

Не рекомендуются к применению:

- Гепарин, который препятствует высвобождению факторов роста БоТП,
- Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭТА), способная повредить мембрану тромбоцита.

Для получения БоТП в офтальмологии используют системы:

- YCELLBIO-KIT (Южная Корея) - РУ № РЗН 2014/2149 ОТ 08.12.2014.
- Arthrex ACP® (Германия) - РУ № ФСЗ 2012/12123 от 04.05.2012
- «Стерильная пробирка АРМ» (Россия) - РУ № РЗН 2020/12091 от 30.09.2020
- Endoret®-PRGF® (Испания) - РУ РЗН 2014/1995 от 07.11.2014

Наиболее широкое применение из них в настоящее время получила пробирка Ycellbio-Kit, преимуществами которой явились простота применения, безопасность и высокая концентрация тромбоцитов в образце получаемой БоТП по сравнению с аналогичными системами.

1.5. Применение жидких ПФОС в медицине

Перфторорганические соединения (ПФОС) - это бесцветные и не имеющие запаха фторорганические соединения, состоящие только из связей углерода и фтора. Стабильность связей углерод-фтор делает эти жидкости биологически инертными [19,20,76]. Из-за высокой молекулярной массы ПФОС являются высокоплотными жидкостями с удельным весом 1,3-2,1 г/см³, вследствие наличия низких межмолекулярных сил обладают низкой вязкостью. Жидкие ПФОС (перфтороктан и перфтордекалин) имеют показатель преломления близкий к показателю преломления сбалансированного солевого раствора ($n=1,3194$ и $n = 1,335$ соответственно), имеют немного более высокую температуру кипения по сравнению с водой (110-140°), не смешиваются с большинством неорганических и органических растворителей. Эти физические и химические свойства делают их весьма полезными интраоперационными вспомогательными средствами в витреоретинальной хирургии.

ПФОС были впервые разработаны в 1970-х годах как возможные заменители эритроцитов из-за их способности растворять относительно большое количество кислорода и углекислого газа [113,172]. В 1979 г. был зарегистрирован плазмозаменяющий препарат с газотранспортной функцией без гемоглобина Fluosol-DA (Green Cross Corporation, Япония). С 1983 г. препарат начали использовать в США в качестве плазмозаменяющего. В 1989 г. одобрен Федеральным Агентством (FDA, США) по надзору за качеством фармпрепаратов и продуктов питания [46]. В настоящее время разработано большое количество плазмозамещающих препаратов на основе ПФОС,

основными из которых являются: Oxygent (США), LiquiVent (США), Therox (США), Emulsion II (Китай), Перфторан (Россия).

1.5.1. Применение жидких ПФОС в витреоретинальной хирургии

Применение жидких ПФОС в офтальмологии было впервые предложено в экспериментальном исследовании в 1982 г. [115]. В 1984 г. была подтверждена возможность их использования для послеоперационного замещения стекловидного тела [85]. В 1984 г. Zimmerman N.J. и Faris D. сообщили об интраоперационной эффективности ПФОС для репозиции экспериментально отслоенной сетчатки [202]. На начальных этапах в офтальмологической практике ПФОС использовалось в хирургическом лечении гигантских отрывов сетчатки и выраженной пролиферации [44,45]. В настоящее время показания для жидких ПФОС расширились - они стали применяться при неосложненных отслойках сетчатки, полных вывихах хрусталика и интраокулярной линзы (ИОЛ) в полость стекловидного тела, пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной тракционной отслойкой сетчатки, эндофтальмитах, хирургии МР [12,28,33,42,51,54]. В хирургии МР жидкие ПФОС используются при выполнении различных манипуляций: в виде аппликации капли перед окрашиванием ВПМ для защиты нейроэпителия и пигментного эпителия сетчатки от токсического воздействия красителя в зоне разрыва, для предотвращения смещения лоскута и его отрыва при использовании техники перевернутого лоскута ВПМ, для сведения краёв МР в среде ПФОС с дальнейшим замещением на газовоздушную смесь или стерильный воздух [22,29,30].

Список жидких ПФОС, опробованных в офтальмологии достаточно длинный: перфтороктан, перфторпергидрофенантрен, перфтордекалин, перфторгексилотан, перфтортрибутиламин и перфтороктилбромид и др. [149]. Наиболее используемыми из них в настоящее время являются перфтордекалин

(плотность 1,91г/см³) и перфтороктан (1,76 г/см³). Степень очистки - один из важнейших факторов, определяющих стабильность ПФОС в полости глаза и переносимость сетчатки глаза - у данных соединений приближается к 100% [182]. Одной из основных теорий причины повреждающего действия ПФОС является присутствие в их составе примесей. Большинство первых экспериментальных и клинических исследований, проводившихся в середине 80-90-х гг., демонстрировало неизбежность и необратимость повреждения структур нервной ткани сетчатки при тампонаде ПФОС от 48 часов и более [17,75]. Первые образцы ПФОС содержали большое количество примесей, которые вызывали токсическое повреждение сетчатки, причём оно существенно варьировало у разных производителей, что порой вызывало негативное восприятие всей этой группы соединений [136,199]. В более поздних работах влияние ПФОС на сетчатку не наблюдалось при гораздо более длительных сроках тампонады - от 2-3 недель до 2,5 месяцев [10,161,196,198].

Таким образом, степень отрицательного воздействия ПФОС на сетчатку может быть связана со степенью очистки последних, что, соответственно, определяет безопасную длительность их пребывания в витреальной полости (ВП). Данных о токсическом повреждении сетчатки при кратковременном - интраоперационном - использовании ПФОС в литературных источниках не опубликовано.

1.6. Резюме

Из приведённых литературных данных можно сделать ряд выводов, касающихся современного положения дел в лечении макулярного разрыва.

«Золотым» стандартном хирургии МР до настоящего времени остаётся витрэктомия с применением послеоперационной газовой тампонады в различных модификациях. Анатомические и функциональные успехи операций продолжают улучшаться, но физиологические механизмы смыкания краёв

разрыва до сих пор до конца не изучены. Некоторые из новых предложенных методов направлены именно на активацию этих механизмов: развиваются техники с использованием различных вспомогательных средств (адьювантов), наиболее используемой из которых является БоТП, предложена техника перевёрнутого лоскута ВПМ, который индуцирует пролиферацию глиальных клеток и формирование каркаса для восстановления ткани в области дефекта [155,178].

Все существующие методы не лишены тех или иных недостатков. Так, газовая тампонада провоцирует развитие катаракты, повышение внутриглазного давления, формирование периферических ретинальных разрывов, существенно ограничивает мобильность пациента, особенно при монокулярном зрении, требует вынужденного положения пациента «лицом вниз». Кроме того, при газовой тампонаде в раннем послеоперационном периоде невозможны авиаперелеты и подъёмы на высоту.

Техника перевёрнутого лоскута ВПМ требует хороших мануальных навыков, не всегда технически выполнима, серьёзно зависит от степени адгезии ВПМ с подлежащим нейроэпителием и физических свойств самой ВПМ, во время формирования лоскута может произойти его спонтанный отрыв и аспирация. Кроме того, при данной методике, особенно при выраженной адгезии ВПМ, в момент её отделения возможна значительная травматизация внутренних слоёв сетчатки с последующими необратимыми атрофическими изменениями.

Послеоперационная газовая (силиконовая) тампонада витреальной полости до недавнего времени являлась неотъемлемым компонентом оперативного лечения МР. Работы Chakrabarti, Meena MS с соавт (2017) и Zhu, Dongqing MD с соавт. (2020) продемонстрировали перспективы применения бестампонадных методик, хотя предложенные ими методики весьма дискуссионны.

Таким образом, хирургия МР по-прежнему остаётся весьма актуальной темой офтальмологии и постоянно совершенствуется. Частота анатомического успеха наиболее часто варьирует в диапазоне 92-97%. Несмыкание краёв МР чаще наблюдается в миопических глазах (до 38%) [125, 127] и разрывах более 400 микрон (до 44% после 1-й операции) [36,179]. Базовым методом лечения МР в настоящее время является витрэктомия с пилингом ВМП и тампонадой витреальной полости одним из заместителей стекловидного тела (СТ) с различными вариациями. Причём тампонада витреальной полости, несмотря на недостатки, является обязательным этапом лечения МР. Всё больше возрастающая активность пациентов и стремление хирургов вернуть их к привычной жизни в максимально короткие сроки, при сохранении анатомических и функциональных результатов, стимулируют к появлению новых технологий, в том числе исключая применение тампонирующих средств в послеоперационном периоде.

ГЛАВА II Материалы и методы клинического исследования

2.1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов

Основой диссертационной работы является изучение и анализ анатомо-функциональных данных 240 пациентов (240 глаз) с диагнозом макулярный разрыв на базе АО Екатеринбургский Центр МНТК «Микрохирургия глаза».

В экспериментально-клиническое исследование скорости образования внутриглазной жидкости на поверхности сетчатки во время проведения витрэктомии были включены 120 пациентов (120 глаз), прооперированных по поводу МР. Все пациенты данного исследования были прооперированы по традиционной методике с использованием газовой тампонады витреальной полости. Характеристики групп пациентов данного исследования представлены в главе 3.

В клинико-функциональное сравнительное исследование с использованием разработанной и традиционной хирургических технологий были включены 120 пациентов (120 глаз), прооперированных по поводу МР с февраля 2018 по декабрь 2020 гг. Среди пациентов 23 мужчины (19,2%) и 97 женщин (80,8%). Длительность МР перед операцией составила от 1 до 72 месяцев ($14,1 \pm 3,0$), срок диспансерного наблюдения после операции - от 1 до 22 месяцев ($9,8 \pm 0,8$).

Критериями включения пациентов явились:

- Сквозной МР, подтвержденный на ОКТ,
- Отсутствие хирургических вмешательств на сетчатке,
- Прозрачные оптические среды

Критериями исключения из проводимого исследования служили:

- ранее оперированные МР,

- МР травматической этиологии,
- Дистрофические заболевания макулярной области,
- Глаукома,
- Соматические заболевания в стадии обострения, (гипертония, инфаркт миокарда, острая коронарная недостаточность, инсульт)
- Острые и хронические воспалительные заболевания глаза,
- Аллергические реакции к используемым фармакологическим препаратам.

До начала обследования проводили сбор анамнеза о наличии ранее проводимых хирургических вмешательств, капельном режиме, аллергических реакций, перенесённых инфекционных и наличии хронических заболеваний. У всех пациентов имелись заключения терапевта, отоларинголога и стоматолога на предмет отсутствия патологических изменений и разрешения к проведению офтальмологической операции.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемой хирургической методики:

1-я группа (60 пациентов, 60 глаз). В первой группе (основной) пациенты были прооперированы с применением оригинального разработанного метода.

2-я группа (60 пациентов, 60 глаз). Во 2-ю группу (контрольную) были включены пациенты, прооперированные по стандартной методике с использованием послеоперационной тампонады витреальной полости газом SF₆ 20%. Предоперационная клиническая характеристика сравниваемых групп пациентов представлена в таблице 1

Таблица 1 - Предоперационная клиническая характеристика пациентов 1-й и 2-й группы исследования ($M \pm m$)

Характеристика	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)
Возраст (лет)	69,92±1,23	66,41±2,21
Пол	11 мужчин (18,3%) 49 женщин (81,7%)	12 мужчин (20%) 48 женщины (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
Факия	50	44
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±0,7

Клинический статус в сравниваемых группах достоверно не различался по всем характеристикам: возрасту и полу, длине оси глаза, длительности заболевания, размеру разрыва и др. ($p > 0,05$). В основную группу вошли 11 мужчин (18,3%) и 49 женщин (81,7%), в возрасте от 57 до 84 лет ($69,92 \pm 1,23$). Макулярный разрыв (по Gass) 1 стадии наблюдался в 4 случаях (6,6%), во 2-й - в 2 (3,4%), в 3-й - в 2 (3,4%), в 4-й - в 52 (86,6%). Средний диаметр макулярного разрыва в узкой части составил от 100 до 932 мкм ($558,5 \pm 50,9$), базовый диаметр - от 599 до 1710 мкм ($989,04 \pm 57,24$), толщина сетчатки в центре - от 300 до 520 мкм ($403,67 \pm 28,91$), макулярный объём - от 7,12 до 8,36 мм³ ($7,66 \pm 0,23$). Длина передне-задней оси глазного яблока составила от 21,27 до 25,06 мм ($23,11 \pm 0,15$). Артифакция наблюдалась в 10 случаях (16,6%), факция - в 50 (83,4%). Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции составила от 0,02 до 0,25 ($0,11 \pm 0,02$), ВГД - от 8 до 22 ($15,76 \pm 0,64$) мм рт.ст., длительность МР - от 2 до 72 ($15,5 \pm 2,8$) месяцев.

В группу сравнения (контрольная группа) вошли 12 мужчин (20%) и 48 женщины (80%), в возрасте от 53 до 84 лет ($66,41 \pm 2,21$ лет). Макулярный разрыв (по Gass) 1 стадии наблюдался в 2 случае (3,4%), 3-й - в 4 (6,6%), 4-й - в 54 (90%). Средний диаметр макулярного разрыва в его узкой части составил от 194 до 755 мкм ($446,43 \pm 32,37$), базовый диаметр - от 431 до 1700 мкм ($951,27 \pm 102,95$), толщина сетчатки в центре - от 324 до 491 мкм ($404,14 \pm 21,88$), макулярный объём - от 6,93 до 8,28 мм³ ($7,76 \pm 0,17$). Длина передне-задней оси глазного яблока составила от 21,96 до 26,02 мм ($23,7 \pm 0,24$). Артифакция наблюдалась в 16 случаях (26,6%), факция - в 44 (73,4%), МКОЗ до операции составила от 0,04 до 0,4 ($0,16 \pm 0,02$), ВГД до операции - от 4 до 20 мм рт.ст. ($13,73 \pm 0,72$), длительность МР от 1 до 72 месяцев ($14,1 \pm 3,0$).

2.2. Инструментальные методы исследования анатомического и функционального состояния органа зрения

Всем пациентам до и после хирургического вмешательства на всех сроках наблюдения проводилось офтальмологическое обследование, которое включало в себя стандартные и специальные диагностические методы.

Стандартные методы:

- Авторефрактометрия проводилась на автокератометре KR 8900 (Торсон, Япония),
- Визометрия проводилась на комбайне IS-600 (Торсон, Япония) с помощью офтальмологической автоматической диагностической система CV- 5000 (фороптер, Торсон, Япония) и жидкокристаллической системой демонстрации опто типов с максимальным набором тестовых таблиц СС-100ХР (Торсон, Япония),
- Тонометрию проводили с помощью офтальмологического тонометра Icare ic 100 (Icare, Finland Oy), оснащённого системой интеллектуального позиционирования глаза,
- Периметрию проводили с использованием периметра ПНА-002 по стандартизированной методике с объектом белого цвета диаметром 3 мм,
- В-сканирование на ультразвуковом аппарате UD- 8000 (Tomey, Германия),
- Биомикроскопия проводилась на щелевой лампе SL 130 (Carl Zeiss, Германия),
- Биомикроофтальмоскопию выполнялась с помощью бесконтактных линз DOUBLE ASPHERIC 78D (VOLK, США).

Специальные офтальмологические методы.

- Спектральная оптическая когерентная томография проводилась с помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 XR (Optovue, США) с функцией ОКТ-ангиографии с режимом DualTrack, включавшего:

- трекинг - автоматическая компенсация микродвижений глаза во время съемки,
- Motion Correction Technology (MCT) - программа для дополнительной обработки изображения (обеспечивает 3D-коррекцию сканов). На полученных снимках толщина сетчатки в области фовеа определялась автоматически. Вручную замерялись: диаметр макулярного разрыва в узкой части (наименьший размер отверстия между его краями), базовый диаметр МР (между краями разрыва на уровне пигментного эпителия сетчатки).

2.3. Предоперационная подготовка пациента

Всем исследуемым пациентам за день до операции было проведено полное диагностическое обследование глаз, осмотр офтальмолога и анестезиолога. Пациенты были госпитализированы в стационар АО «ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза».

Для качественной визуализации структур глазного дна во время операции необходимо достижение максимального мидриаза у пациента, для этого за 15-20 минут до приглашения пациента в предоперационную проводили инстилляцию капель фенилэфрин 5,0 % + тропикамид 0,8% (Мидримакс, «Sentiss Pharma Pvt.Ltd.», Индия), расширяющих зрачок. Далее в предоперационной повторно выполняли инстилляцию этих же капель.

За 15 минут до вмешательства для проводниковой анестезии проводили перibuльбарную блокаду: вводили 2,0 мл р-ра левобупивакаина 0,75% (Курида АС, Норвегия) с 2 мл лидокаина 2,5% (ПАО «Биосинтез», Россия) и лидазой 4-6 УЕ. Для ее выполнения больного просили смотреть прямо перед собой, инъекцию выполняли в нижнелатеральной части нижнего века (в латеральной

трети глазной щели) вдоль нижней стенки глазницы. В этом направлении продвигали иглу на 1,5 см. Затем иглу направляли вверх и медиально по направлению к верхушке глазницы. После проведения анестезии выполнялась окулопрессия 3-5 минут. Анестезия оценивалась наличием полной акинезии глазного яблока, умеренным птозом и мидриазом. При необходимости перед операцией вводилась премедикация и внутривенное потенцирование регионарной анестезией. В ходе операций проводили мониторинг артериального давления, пульса и сатурации.

2.4. Обработка операционного поля

Обработку конъюнктивной полости проводили в следующей последовательности: анестетик оксибупрокаин (Бенокси, Unimed Pharma spol. s r.o., Республика Словения) 1-2 капли, колларгол 2% (Россия) с экспозицией 1 минута. Далее веки, ресницы, надбровные дуги, кожа скуловой области) стерильным марлевым тампоном, смоченным раствором повидон-йод 7,5% (Б. Браун Медикал АГ, Германия) или 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата (РОСБИО, Россия). Затем операционное поле укрывали стерильной одноразовой офтальмологической простыней и защитным липким слоем «Здравмедтех-М» (Россия), который накладывали на ресничный край век и брови таким образом, чтобы ресницы не попадали в операционное поле. Далее устанавливали блефаростат для расширения и фиксации век.

2.5. Аппаратура, инструментарий и материалы, применяемые во время операций

Для выполнения операций использовалось следующее оборудование:

- операционный микроскоп Leica M844 F40 (Leica MICROSYSTEMS, Германия) с мануальной широкоугольной системой EIBOS с линзами 90D и XL для бесконтактной офтальмоскопии (Möller-Wedel, Германия),

- витреоретинальная система CONSTELLATION® Vision System (Alcon, США) для выполнения витрэктомии, факоэмульсификации, эндоосвещения, подачи в витреальную полость солевого раствора, СМ и воздуха, наружной и подводной диатермии, а также для выполнения ряда других манипуляций,
- троакары со съемными клапанными канюлями 25-27 g (Alcon, США),
- интравитреальный краситель «MembraneBlue-Dual» (DORC, Нидерланды),
- перфтордекалин Пфокалин® (Бетамед, Россия) с плотностью 1,93 г/см³,
- пробирки Yceelbio-Kit (РУ № РЗН 2014/2149 от 08.12.2014).

2.6. Методы статистического анализа результатов лечения

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 ошибку ($M \pm m$). 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 $p < 0,001$.

ГЛАВА III Экспериментально-клиническое исследование скорости образования внутриглазной жидкости на поверхности сетчатки во время проведения витрэктомии на этапе обмена солевого раствора на воздух для обоснования кратности её удаления (высушивания) при хирургии макулярного разрыва

Важным компонентом предлагаемой хирургической техники является однократное высушивание сетчатки перед аппликацией БоТП в зоне МР. На этапе замены инфузионного раствора на воздух хирурги всегда сталкиваются с перманентным появлением жидкости в заднем сегменте поверхности сетчатки, которая, как правило, вызывает размыкание краёв разрыва. Разблокирование разрыва на заключительном этапе операции побуждает хирурга к повторному (многократному) её удалению, и возникает вопрос - а нужно ли так часто «сушить сетчатку»? Процедура удаления жидкости и каждое повторное смыкание краёв разрыва сопряжены с риском травмы пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов, причём весьма в значимом для зрения её сегменте [52, 65].

Целью данной клинико-экспериментальной части настоящего исследования явилось на основании физико-математических расчётов и анатомо-морфологического анализа определить целесообразность многократного удаления перманентно появляющейся ВГЖ в заднем сегменте сетчатки при хирургии МР.

Исследование состояло из двух частей: клинической и экспериментальной.

3.1. Клинико-функциональный и анатомо-морфологический анализ перманентного образования внутриглазной жидкости на поверхности сетчатки

В исследование были включены 120 пациентов (120 глаз), прооперированных по поводу МР. Все пациенты данного исследования были прооперированы по традиционной методике с использованием газовой тампонады витреальной полости. По способу выполнения этапа высушивания сетчатки были сформированы две группы:

1-я группу (основную) составили **60 глаз (60 пациентов)**, у которых на этапе замены инфузионного раствора на воздух выполнялось однократное «высушивание» сетчатки с последующей практически одномоментной (в течение 5-7 секунд) аппликацией БоТП в зону макулярного разрыва.

2-ю группу (контрольную) составили **60 глаз (60 пациентов)**, у которых на этапе замены инфузионного раствора на воздух перед аппликацией БоТП в зону МР выполнялось многократное «высушивание» сетчатки с целью достижения стабильной адаптации краёв МР.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

- сквозной МР, подтвержденный на ОКТ,
- отсутствие хирургических вмешательств на сетчатке,
- прозрачные оптические среды

Критерии исключения:

- ранее оперированные МР,
- МР травматической этиологии,
- дистрофические заболевания макулярной области,
- сопутствующая глаукома.

Предоперационная характеристика групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 - 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	16 мужчин (26,6 %) 44 женщин (73,4%)	12 мужчин (20%) 48 женщины (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 (Рi,мм рт.ст.)	13,88±0,75	14,13±0,72

В основную группу вошли 16 мужчин (26,6%) и 44 женщин (73,4%), в возрасте от 64 до 74 лет (69,5±1,2). Макулярный разрыв по стадиям распределился следующим образом (по Gass): 2-я стадия - 4 случая (6,6%), 3-я - 14 (23,3%), 4-я - 42 (70,1%). Средний диаметр макулярного разрыва в узкой части составил от 213 до 657 мкм (504,5± 23,4), базовый диаметр - от 569 до 1230 мкм (935,1±75,2). Длина передне-задней оси глазного яблока составила от 22,67 до 24,05 мм (23,2± 0,14). Артифакция наблюдалась в 8 случаях (13,3%), факия - в 52 (86,7%). Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции составила от 0,03 до 0,25 (0,14 ± 0,02) отн.ед., ВГД - от 10 до 18 (13,88±0,75) мм рт.ст., длительность МР - от 2 до 24 (9,66±2,26) месяцев.

В контрольную группу вошли 12 мужчин (20%) и 48 женщины (80%), в возрасте от 65 до 77 лет ($70 \pm 1,09$). Макулярный разрыв (по Gass) во 2-й стадии наблюдался в 6 случаях (10%), 3-й - в 8 (13,3%), 4-й - в 46 (76,7%). Средний диаметр макулярного разрыва в его узкой части составил от 235 до 696 мкм ($496,43 \pm 25,7$), базовый диаметр - от 601 до 1256 мкм ($994,87 \pm 69,95$). Длина передне-задней оси глазного яблока составила от 22,12 до 24,73 мм ($23,3 \pm 0,18$). Артифакция наблюдалась в 14 случаях (23,3%), факция - в 46 (76,7%), МКОЗ до операции составила от 0,04 до 0,3 ($0,18 \pm 0,03$) отн.ед., ВГД до операции - от 11 до 20 мм рт.ст. ($14,13 \pm 0,72$), длительность МР от 3 до 26 месяцев ($9,78 \pm 3,0$).

Клинический статус в сравниваемых группах достоверно не различался по всем характеристикам ($p > 0,05$). Срок диспансерного наблюдения в обеих группах составил от 1 до 23 месяцев ($10,01 \pm 2,78$) месяцев

Техника операции. В обеих группах проводилась стандартная 3-портовая витрэктомия 25-27G с окрашиванием и удалением внутренней пограничной мембраны в макулярной области и последующей заменой солевого раствора на воздух. Далее в первой группе с поверхности заднего сегмента сетчатки выполнялось однократное удаление ВГЖ и аппликация БоТП (с интервалом не более 10 секунд) в зоне макулярного разрыва. Во 2-й группе после завершения обмена инфузионного раствора на воздух выполнялось многократное удаление ВГЖ с поверхности сетчатки. Удаляемая жидкость при этом забиралась в пробирку, забор проводился 4-кратно с 5-минутными интервалами. Затем выполнялась аппликация БоТП в зоне разрыва. Набранный материал явился объектом для экспериментальной части данного исследования. В обеих группах операция завершалась тампонадой витреальной полости воздухом.

Результаты клинического исследования.

Все макулярные разрывы после операции к концу срока диспансерного наблюдения были сомкнуты в обеих группах. Острота зрения за этот период изменялась следующим образом: при поступлении максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) в основной группе составила от 0,03 до 0,25 ($0,14 \pm 0,02$) отн.ед., в контрольной группе - от 0,04 до 0,3 ($0,18 \pm 0,03$) отн.ед. ($p > 0,05$). Через 12 месяцев после операции МКОЗ в основной группе составила - от 0,45 до 0,9 ($0,69 \pm 0,08$) отн.ед., в контрольной группе от 0,2 до 0,6 ($0,42 \pm 0,05$) отн.ед. ($p < 0,01$) (Таблица 3).

Таблица 3 - 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	$0,14 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,03$	$p > 0,05$
1 сутки	$0,01 \pm 0,004$	$0,008 \pm 0,002$	$p > 0,05$
3 месяца	$0,36 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,04$	$p > 0,05$
1 год	$0,69 \pm 0,08$	$0,42 \pm 0,05$	$p < 0,01$

По данным ОКТ в 1-й группе у 56 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 нейроэпителия. У 4 пациентов (6,7%) определялась сглаженность фовеолярного профиля (рисунки 1, 2, 3, 4).

По данным ОКТ 2-й группы относительно правильный профиль сетчатки отмечался у 22 пациентов (36,7%), у 37 (61,7%) профиль сетчатки, включая фовеолярную ямку, был деформирован, фовеа смещена, сегментация нарушена, отмечались дефекты слоя фоторецепторов и наружной пограничной мембраны, истончение комплекса «пигментный эпителий-мембрана Бруха», у 1 пациента (1,6%) развился эпимакулярный фиброз с тангенциальными тракциями (рисунки 5, 6, 7, 8, таблица 4).

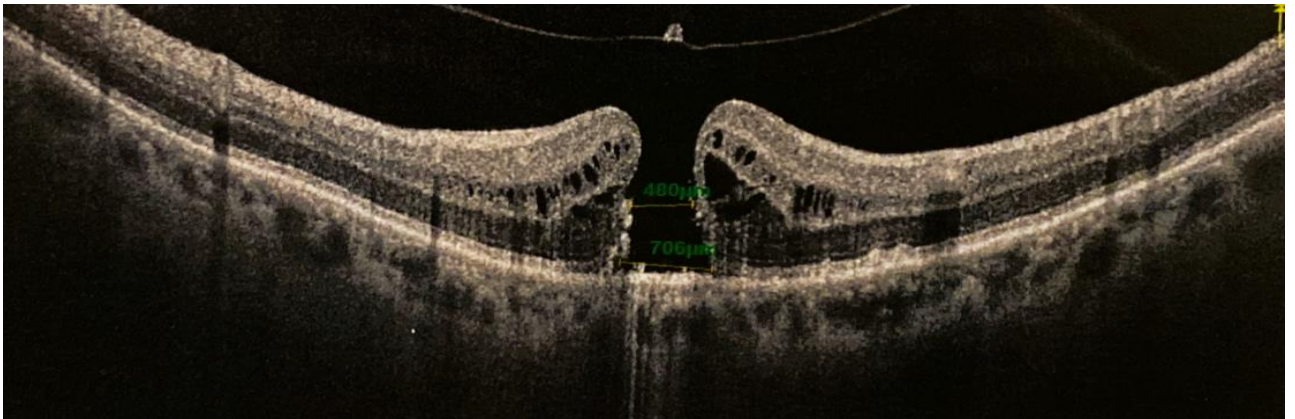


Рисунок 1 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки перед операцией (минимальный диаметр разрыва - 480 мкм, базовый диаметр - 706 мкм)

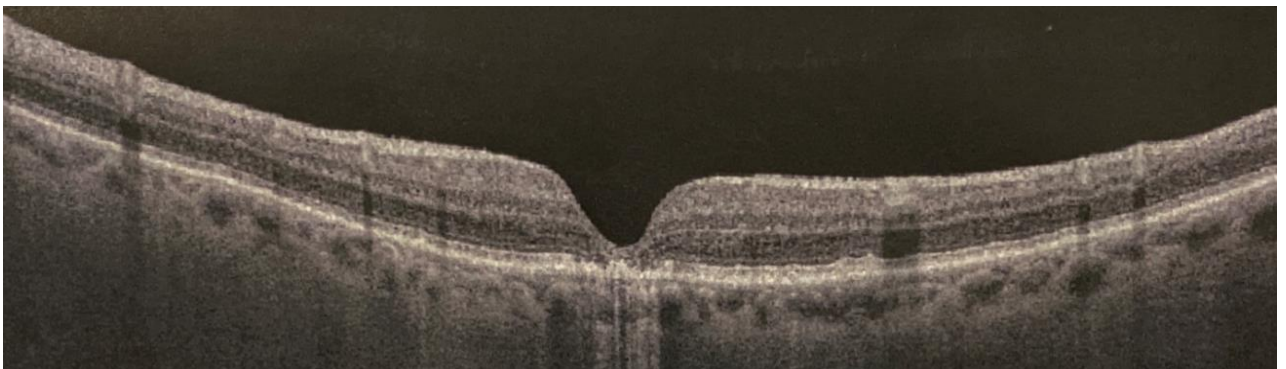


Рисунок 2 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки после операции через 12 месяцев. Макулярный профиль правильный, отмечается правильная структуризация слоев сетчатки, прерывистость эллипсоидной зоны фоторецепторов и наружной пограничной мембраны, деструкция комплекса «пигментный эпителий-мембрана Бруха»

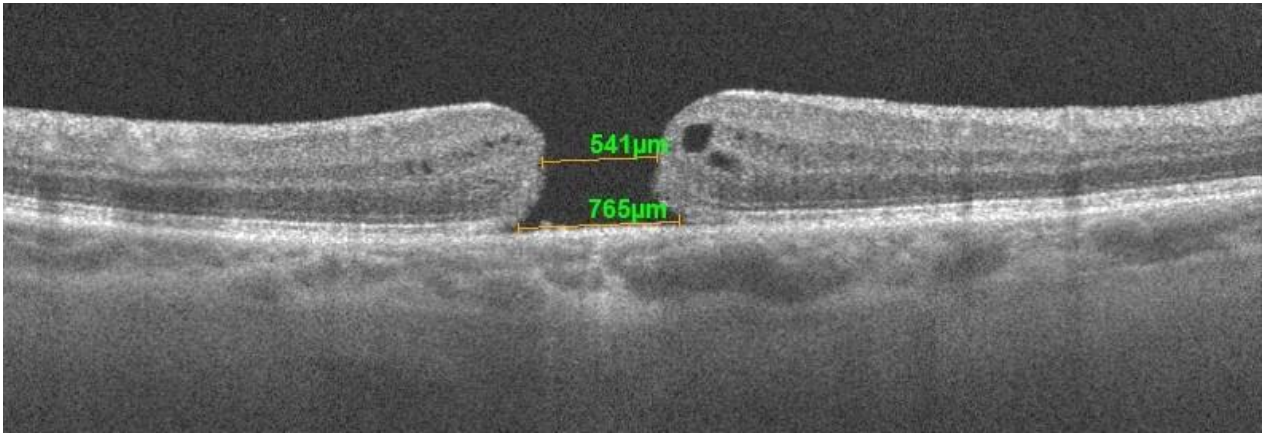


Рисунок 3 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки до операции (минимальный диаметр разрыва - 541 мкм, базовый диаметр - 765 мкм)

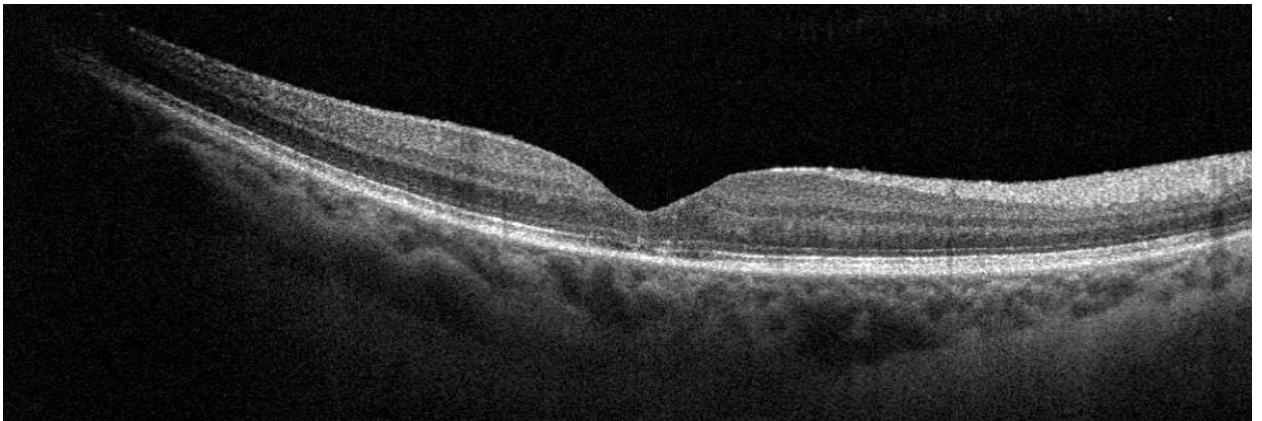


Рисунок 4 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки после операции через 12 месяцев. Макулярный профиль правильный, прерывистость эллипсоидной зоны фоторецепторов и наружной пограничной мембраны

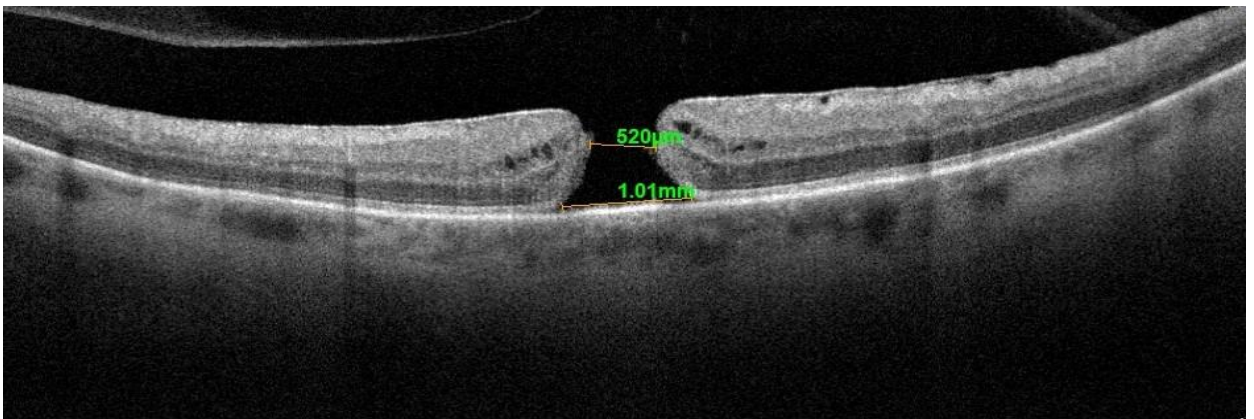


Рисунок 5 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки до операции (минимальный диаметр разрыва - 520 мкм, базовый диаметр - 1010 мкм)

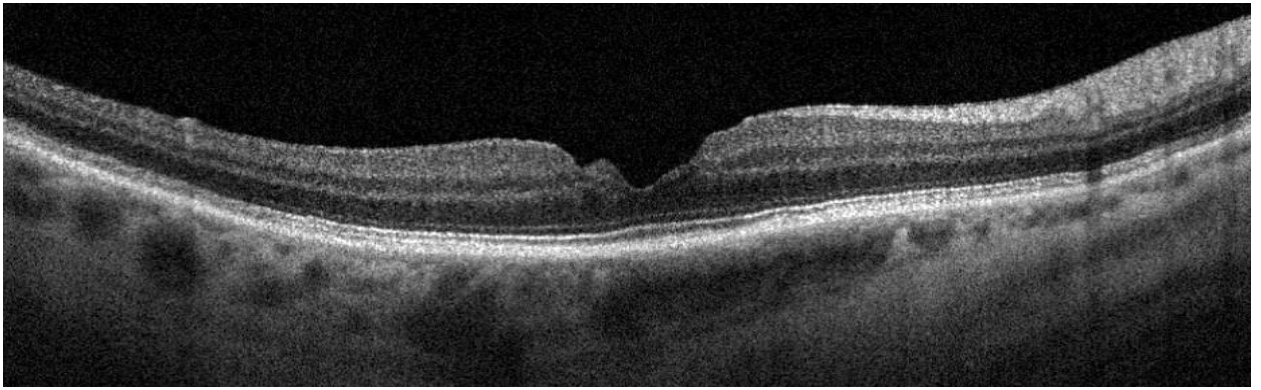


Рисунок 6 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки после операции через 12 месяцев. Профиль сетчатки деформирован, сегментация нарушена истончение наружного ядерного слоя

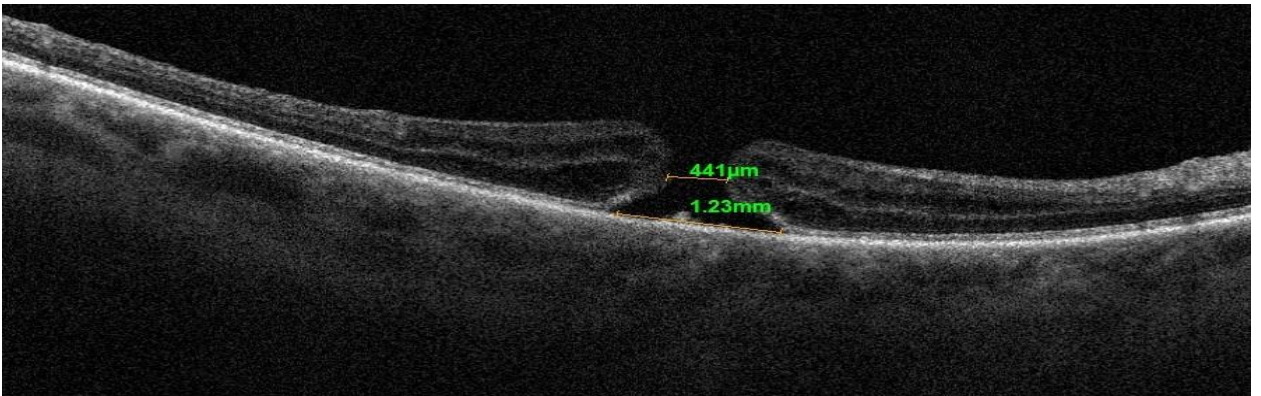


Рисунок 7 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки до операции (минимальный диаметр разрыва - 441 мкм, базовый диаметр - 1230 мкм)

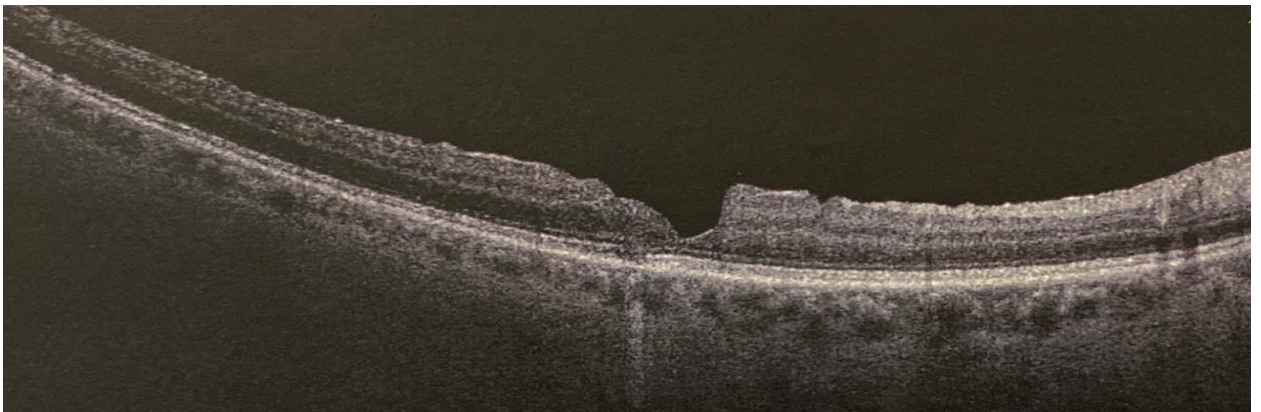


Рисунок 8 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки после операции через 12 месяцев. Профиль сетчатки деформирован, сегментация нарушена, истончение слоев, дефекты слоя фоторецепторов и наружной пограничной мембраны, истончение комплекса «пигментный эпителий-мембрана Бруха»

Таблица 4 - 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%)	$p > 0,05$

3.2. Экспериментальное изучение объемно-скоростных показателей внутриглазной жидкости, образующейся на поверхности сетчатки во время хирургии макулярного разрыва

Совместно с Институтом органического синтеза УрО РАН в эксперименте был проведен расчёт геометрических размеров капли влаги, полученной в макулярной области во время операций 2-й группы клинической части настоящего исследования, на этапе обмена инфузионного раствора на воздух. Далее производился математический расчёт объёма ВГЖ, который, по сути, представлял из себя суммарный объём жидкости, образующейся при работе цилиарного тела (ЦТ) и при дегидратации стекловидного тела (СТ). Для расчёта ВГЖ, образующейся только при работе цилиарного тела, использовались данные литературы [135].

Для определения формы и объёма капли ВГЖ, образующейся на поверхности сетчатки после обмена BSS/Воздух, на кадаверном свином глазу было исследовано смачивание поверхности сетчатки тем объёмом жидкости,

который был получен во время операции, и далее измерен краевой угол смачивания поверхности сетчатки внутриглазной жидкостью. Измерение краевого угла смачивания и высоты капли жидкости проводилось методом фотографирования сидячей капли (каплю воды помещали на горизонтальную поверхность - кадаверную сетчатку, фотографировали и изучали параметры капли) с последующей компьютерной обработкой данных (рисунок 9). Далее из формулы объёма шарового сегмента были рассчитаны радиус и диаметр этих капель.

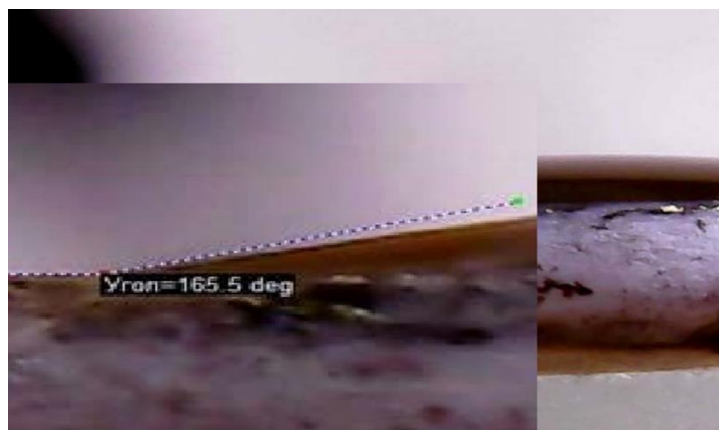


Рисунок 9 - Измерение краевого угла смачивания (θ) поверхности сетчатки внутриглазной жидкостью (Угол смачивания составил $\theta = 14,5^\circ$).

Результаты экспериментального исследования.

При анализе объёма полученного ВГЖ было выявлено динамическое изменение скорости её образования на поверхности сетчатки: в первые 5 минут объём ВГЖ составил 160-180 мкл ($172 \pm 1,38$), в следующие 5 минут - 140-160 ($148 \pm 1,43$), затем 90-110 ($98,3 \pm 1,27$) и 60-80 ($66,7 \pm 1,38$) в 3-й и 4-й 5-минутный интервалы соответственно. Средняя скорость образования ВГЖ в течение всего 20-минутного интервала составила 24,3 мкл/мин.

Общее снижение появлявшегося объёма ВГЖ в течение 20 мин составило 61,2%. Время появления первой капли ВГЖ в зоне МР также имело динамический характер: перед первым 5-минутным интервалом - 5-7 ($5,8 \pm 0,15$)

секунд, перед вторым - 5-8 ($6,7 \pm 0,18$), перед 3 и 4-м - 6-10 ($7,6 \pm 0,25$) и 8-12 ($9,9 \pm 0,24$) секунд соответственно (таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика динамики появления ВГЖ на поверхности сетчатки ($M \pm m$)

Время забора ВГЖ (интервалы, мин)	Объем ВГЖ (мкл) n=60	Время появления ВГЖ в зоне МР (сек) n= 60
5	$172 \pm 1,38$	$5,8 \pm 0,15$
10	$148 \pm 1,43$	$6,7 \pm 0,18$
15	$98,3 \pm 1,27$	$7,6 \pm 0,25$
20	$66,7 \pm 1,38$	$9,9 \pm 0,24$

Таким образом, общий объем ВГЖ, появлявшийся на поверхности сетчатки, состоял из 2 источников: в результате дегидратации периферических слоёв СТ, не удалённых во время витрэктомии и секреции ВГЖ пигментным и беспигментным эпителием цилиарного тела.

Скорость продукции водянистой влаги цилиарным телом, по данным литературы, составляет 2,5-4,0 мкл/мин, т.е. за 5 минуты объем ВГЖ из ЦТ равен 12,5-20 мкл [67]. В минуту происходит замена 3% объема задней камеры и 1% передней камеры (от 3 до 9 мл в сутки).

Таким образом, исходя из полученных во время операций объемов ВГЖ, минимальный объем внутриглазной жидкости ($V_{\min}$), выделенной при дегидратации СТ за 5 минут, составил: $V_{\min} = 60 \text{ мкл} - 20 \text{ мкл} = 40 \text{ мкл}$. Максимальный объем (за 5 минут): $V_{\max} = 180 \text{ мкл} - 12,5 \text{ мкл} = 167,5 \text{ мкл}$.

Величина краевого угла смачивания (θ), полученная методом фотографирования сидячей капли, составила $14,5^\circ$ (рисунок 9). Высота капли, состоящей только из продукции цилиарным телом, оказалась равной 2 мм.

Высота капли жидкости, состоящей из продукции цилиарным телом и дегидратации СТ: $h = 1,5$ мм.

Зная объём капли, состоящей из продукции ВГЖ цилиарным телом и дегидратации волокон стекловидного тела:

$$V = \pi h^2 \left(R - \frac{1}{3} h \right),$$

радиус и диаметр капли равен:

$$R = \frac{V}{\pi h^2} + \frac{h}{3} = \frac{60}{3.14 \cdot 1.5^2} + \frac{1.5}{3} = 8,99 \text{ мм}$$

Диаметр капли: $D = 2R = 17,98$ мм.

Диаметра капли, образующейся течение 1-й минуты четвёртого 5-минутного интервала:

$$R = 1,79$$

Диаметр капли: $D = 2R = 3,59$

Вычисление диаметра капли, состоящей из продукции ВГД цилиарным телом:

$$R = \frac{V}{\pi h^2} + \frac{h}{3} = \frac{12,5}{3.14 \cdot 2^2} + \frac{2}{3} = 1,65 \text{ мм}$$

Диаметр капли: $D = 2R = 3,3$ мм.

Визуальная оценка капли, образующейся при работе цилиарного тела и дегидратации СТ, полученных на основании расчётов настоящего исследования, представлена на рисунке 10, где 1,5 мм - диаметр фовеа, 3,59 мм - диаметр ВГЖ, образующейся течение 1-й минуты четвёртого 5-минутного интервала, 17,98 мм - объём ВГЖ образующийся при секрции ЦТ и дегидратации СТ в течение четвёртого 5-минутного интервала после начала высушивания поверхности сетчатки.

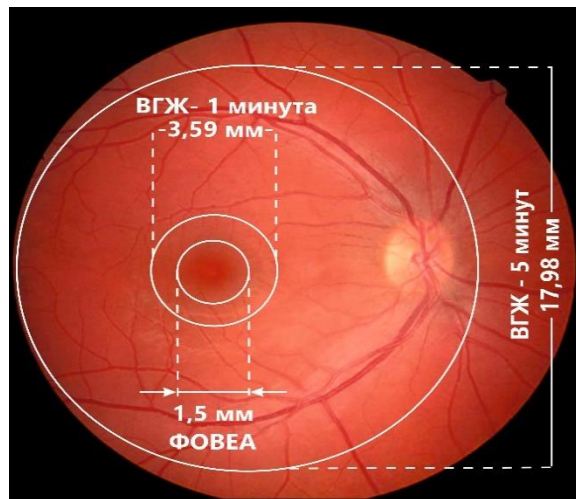


Рисунок 10 - Визуальная оценка капли, образующейся на поверхности сетчатки в течение 1-й минуты и всего четвёртого 5-минутного интервала в соотношении с размером фовеа (1,5 мм).

Резюме

1. Образование ВГЖ является постоянным процессом, а его объём при проецировании на глазное дно уже в течение 1 минуты имеет диаметр равный или превышающий разрыв макулы практически любого размера, поэтому многократное удаление ВГЖ с поверхности сетчатки во время хирургии макулярного разрыва нецелесообразно.
2. Сравнительный клинико-функциональный анализ влияния кратности удаления ВГЖ с поверхности сетчатки при хирургии макулярных разрывов показал достоверно значимое улучшение МКОЗ в отдаленном периоде при однократном высушивании сетчатки: от 0,45 до 0,9 ($0,69 \pm 0,08$) против от 0,2 до 0,6 ($0,42 \pm 0,05$) при многократном высушивании ($p < 0,01$).
3. В результате сравнительного анатомо-топографического анализа было выявлено, что кратность удаления ВГЖ с поверхности сетчатки не влияет на анатомическое смыкание макулярного разрыва, но при многократном удалении ВГЖ существенно возрастает частота нарушения профиля сетчатки и её анатомических структур в отдалённом сроке наблюдения ($p < 0,001$).

ГЛАВА IV Экспериментальное изучение свойств плазмы, обогащенной тромбоцитами, и прилегающих к ней фракций крови, применительно к хирургии макулярного разрыва

Поскольку для получения БоТП в хирургии МР наиболее широко используется пробирка Yseelbio-Kit (Южная Корея), в настоящем исследовании был проведён анализ клеточного состава БоТП, полученной после центрифугирования именно в пробирке Yseelbio-Kit (*Выпуска из протокола №8 заседания Локального этического комитета ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ от 17 октября 2014 г.*)

Анализ БоТП был выполнен у 30 пациентов (30 пробирок): 11 мужчин и 19 женщин. Возраст пациентов составил от 57 до 82 лет ($69 \pm 1,2$). Критериями исключения были прием антиагрегантов и антикоагулянтов. Плазму получали согласно протоколам производителя из крови пациентов:

- На первом этапе при подготовке БоТП к исследованию в шприц перед забором крови набирался 1,5 мл антикоагулянта (цитрат натрия).
- На втором этапе производился забор крови у пациента. Перед забором крови из шприца удалялся весь воздух, забор крови проводился плавно (не форсировано) - для предупреждения повреждения клеток крови, в случае которого плазма получается не состоятельной для применения.
- При введении собранной крови в пробирку использовалась игла 18G, кровь вводилась под углом 45 градусов.
- Для центрифугирования крови пациентов использовались воронкообразные пробирки Yseelbio-Kit (РУ № РЗН 2014/2149 от 08.12.2014). Производилось двухкратное центрифугирование: 3200-3400/мин в течение 4 минут на центрифуге CM-6M (ELMI, Латвия).

Оценка количества тромбоцитов и лейкоцитов в полученной БоТП проводилась на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Sysmex Europe GmbH, Германия), анализ плазмы в котором проводился автоматически непосредственно в пробирке. Пробоотборник анализатора помещали в пробирку на необходимый уровень исследуемой фракции крови, анализатор производил забор крови, проводил автоматический клеточный анализ с выводом результатов на экран, после чего выполнялась автоматическая промывка системы анализатора, далее проводилось исследование фракции крови на следующем уровне. Необходимый объем аспирации образцов крови для анализа у данного анализатора составлял 20 мкл, что важно для проведения данного исследования с объемом БоТП 1,2-1,35 мл.

Принцип анализа клеточного состава крови на гематологическом анализаторе:

- анализ тромбоцитов и эритроцитов выполнялся при помощи импедансного метода (принцип Культера) с гидродинамическим фокусированием потока клеток,
- анализ и дифференцирование лейкоцитов выполнялся при помощи оптического блока, принцип действия которого основан на методе проточной флуоресцентной цитометрии (цитофлуориметрия), также с использованием системы гидродинамической фокусировки.

При центрифугировании получались 2 основные (видимые) фракции крови: плазма и эритроцитарный слой. В самую верхнюю часть пробирки перемещалась бедная тромбоцитами плазма, ниже располагалась чистая богатая тромбоцитами плазма (P-PRP), в узкой части пробирки - лейко-тромбоцитарный слой богатой тромбоцитами плазмы (L-PRP), в нижней - эритроцитарный слой (рисунок 11, рисунок 12).

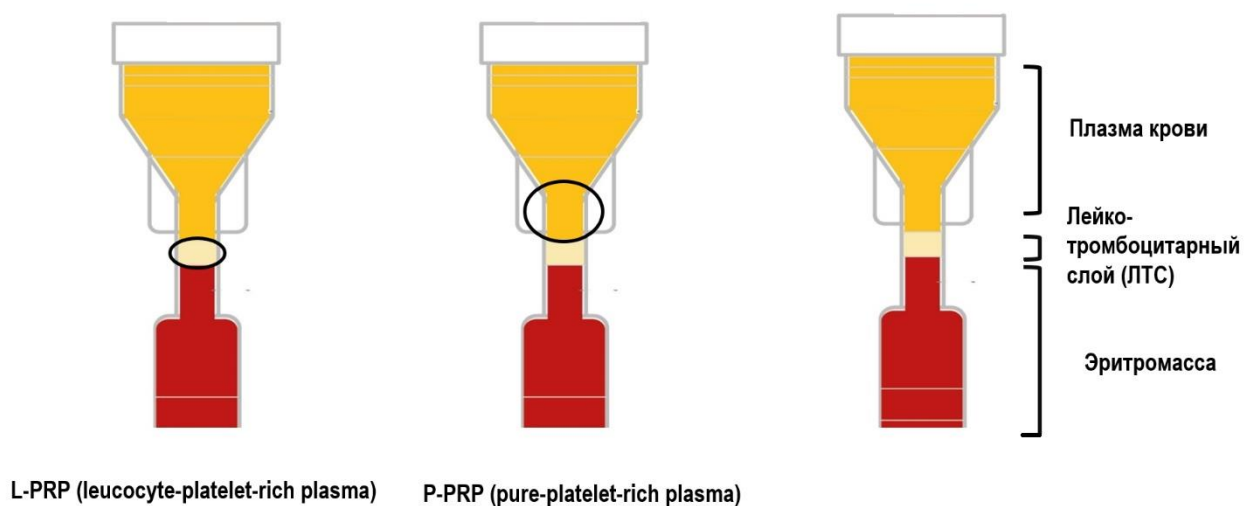


Рисунок 11 - Фракции крови в пробирке Yseelbio-Kit после центрифугирования. L-PRP - богатая тромбоцитами и лейкоцитами плазма и P-PRP - чистая богатая тромбоцитарная плазма.

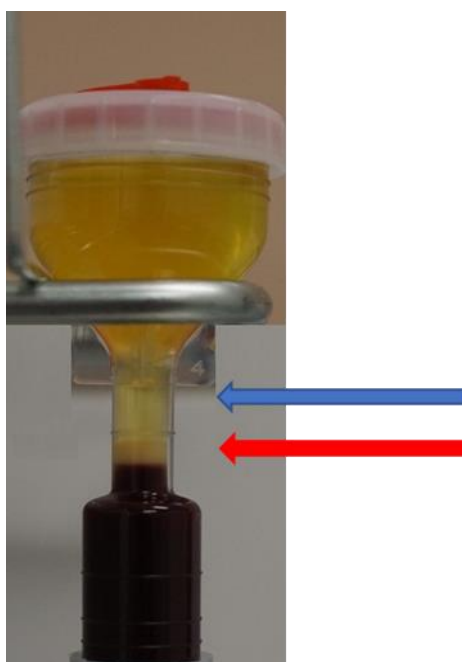


Рисунок 12 - Фракции крови в пробирке Yseelbio-Kit после центрифугирования: P-PRP - чистая богатая тромбоцитарная плазма (синяя стрелка) и L-PRP - богатая тромбоцитами и лейкоцитами плазма (красная стрелка)

Исследовался клеточный состав всех полученных фракций: концентрация тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина, гематокрит, средний объём эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, разница между максимальным и минимальным объемом клеток эритроцитов, ширина распределения эритроцитов, распределения кровяных телец в кровотоке, средний объём тромбоцитов, процент крупных тромбоцитов, тромбоцитрит, процент нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов.

Основное внимание при исследовании БоТП было уделено количественному составу тромбоцитов и лейкоцитов в P-PRP и L-PRP. Кроме того, исследовался общий анализ крови (ОАК) по всем вышеуказанным показателям с целью определения возможной корреляционной зависимости её состава и состава БоТП.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования были получены следующие показатели тромбоцитов и лейкоцитов в ОАК и БоТП:

- Концентрация тромбоцитов в ОАК составила от 140 до $285 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ($215,85 \pm 9,23$), P-PRP - от 702 до $5681 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ($2600,4 \pm 329,9$), L-PRP (ЛТС) - от 1995 до $9989 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ($6555,8 \pm 506,7$) ($p < 0,001$).
- Концентрация лейкоцитов ОАК составила от 3,83 до $7,73 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ($5,58 \pm 0,29$), P-PRP - от 0,02 до $7,08 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ($1,49 \pm 0,58$), L-PRP - $6,12-94,69 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ($99,3 \pm 38,1$) ($p < 0,01$).

Полученные показатели тромбоцитов и лейкоцитов в БоТП и ОАК представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 - Показатели концентрации тромбоцитов ($M \pm m \cdot 10^3 / \text{мкл}$)

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

Таблица 7 - Показатели концентрации лейкоцитов ($M \pm m \cdot 10^3 / \text{мкл}$)

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

Концентрация тромбоцитов меньше 1 млн/мкл в Р-PRP выявлено в 2 случаях (10%):

1. Тромбоциты - 702 $\times 10^3 / \text{мкл}$ (лейкоциты - 0,09 $\times 10^3 / \text{мкл}$)
2. Тромбоциты - 707 $\times 10^3 / \text{мкл}$ (лейкоциты - 0,06 $\times 10^3 / \text{мкл}$).

Увеличение концентрации тромбоцитов от исходного уровня в ОАК составило:

- в P-PRP увеличилось в 2,6-27 раз ($11,6 \pm 1,5$)
- в L- PRP увеличилось в 7,6-47,5 раза ($29,2 \pm 2,3$)

Концентрация лейкоцитов от исходного уровня в ОАК составило:

- в P-PRP уменьшилось в 0,9-671 раз ($200,3 \pm 60,2$)
- в L- PRP увеличилось в 1,6-93,3 раза ($28,1 \pm 9,8$)

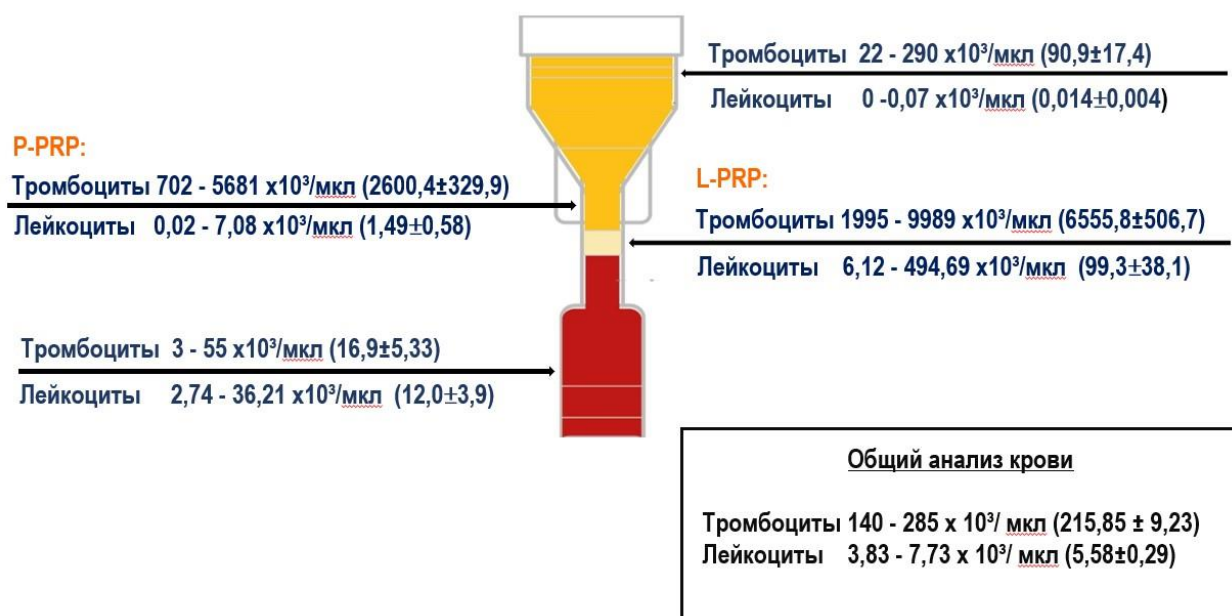


Рисунок 13 - Показатели концентрации тромбоцитов и лейкоцитов в пробирке Yseelbio-Kit после центрифугирования.

Корреляция показателей тромбоцитов и лейкоцитов в ОАК и полученных фракциях крови представлены в таблице 8

Таблица 8 - Показатели тромбоцитов и лейкоцитов в ОАК и полученных фракциях крови ($M \pm m \cdot 10^3 / \text{мкл}$)

	ОАК n=30	PPP n=30	P-PRP n=30	L-PRP n=30	Слой эритроцито в n=30
Тромбоциты	215,85 ± 9,23	90,9±17,4	2600,4± 329,9	6555,8± 506,7	16,9±5,33
Лейкоциты	5,58±0,29	0,014± 0,004	1,49±0,58	99,3±38,1	12,0±3,9

Низкий уровень статистических связей ($R < 0,25$) между количеством тромбоцитов и лейкоцитов ОАК и полученных фракциях (P-PRP и L-PRP) свидетельствует о независимости этих показателей.

Резюме

1. При использовании пробирки Ycellbio-Kit концентрация тромбоцитов в P-PRP составила от 702 до $5681 \cdot 10^3 / \text{мкл}$ ($2600,4 \pm 329,9$), в L-PRP (ЛТС) - от 1995 до $9989 \cdot 10^3 / \text{мкл}$ ($6555,8 \pm 506,7$) ($p < 0,001$), что превышает необходимую ($700000 / \text{мкл}$) для активации регенераторных процессов и, следовательно, в хирургии макулярного разрыва в качестве адьювантов могут быть использованы обе эти фракции - и P-PRP, и L-PRP (ЛТС).

2. Концентрация лейкоцитов при использовании пробирки Ycellbio-Kit в P-PRP составила от 0,02 до $7,08 \cdot 10^3 / \text{мкл}$ ($1,49 \pm 0,58$), в L-PRP (ЛТС) - от 6,12 до $494,69 \cdot 10^3 / \text{мкл}$ ($99,3 \pm 38,1$) ($p < 0,01$), что позволяет утверждать, что P-PRP является менее реактогенной для развития возможных воспалительных процессов. Хотя на сегодняшний день нет достоверных данных о наиболее оптимальном количестве лейкоцитов в плазме и их влиянии на процесс заживления при хирургии МР.

3. В результате клинико-экспериментального исследования расширились возможности для использования БоТП в лечении МР и другой патологии сетчатки, поскольку было выявлено, что в распоряжении хирурга имеется значительно больший объём плазмы, обладающий регенераторной и сократительной активностью, чем предполагалось ранее.

4. Концентрация тромбоцитов и лейкоцитов на разных уровнях БоТП не зависят от показателей ОАК ($R < 0,25$).

ГЛАВА V Клиническая оценка хирургического лечения макулярного разрыва. Результаты исследования

5.1. Традиционная хирургическая технология с использованием послеоперационной газовой тампонады витреальной полости

Оперативное лечение глаз с макулярными разрывами в контрольной группе выполнялось по стандартной методике и включало следующие этапы: сначала проводилась стандартная 3-портовая витрэктомия 25-27G. На начальном этапе в нижнем наружном секторе (ориентировочно на 3.30 часах - у левого и на 8.30 часах - у правого глаза) в 4 мм от лимба устанавливался порт для системы подачи в витреальную полость инфузионного раствора. Далее на 2.30 и 9.30 часах в 4 мм от лимба устанавливались склеральные порты для наконечника витреотома и эндоосветителя. Перед установкой портов конъюнктиву сдвигали, прокол выполняли под углом 45° с переходом в перпендикулярное положение склере, что обеспечивало самогерметизирующийся прокол. Встроенная система принудительной инфузии витреоретинальной системы CONSTELLATION® Vision System (Alcon, США) постоянно мониторирует внутриглазное давление. Система компенсирует перепады давления и обеспечивает стабильный уровень ВГД во время операции на установленном уровне 20 мм рт.ст., частота реза ножа наконечника витреотома менялась в пределах от 7500 до 10000 резов в минуту при вакууме от 50 до 650 мм рт.ст. Окрашивание ВПМ осуществляли с помощью интравитреального красителя «MembraneBlue-Dual». Полное и эффективное окрашивание ВПМ обеспечивалось входящими в его состав бриллиантовым синим G (0,125 мг) и трипановым синим (0,75 мг). Далее при помощи эндовитреального пинцета вокруг фовеолы проводилась мобилизация ВПМ методом центростремительного мембранорексиса на 360 градусов, размером 1-1,5 диаметра диска зрительного нерва. Затем производилась замена инфузионного раствора на воздух, однократное «высушивание» сетчатки при

помощи пассивной аспирации экстраузионной канюлей без контакта с краями разрыва и при подаче в витреальную полость воздуха под давлением 20-25 мм рт. ст. Механическое воздействие на сетчатку инструментом не допускалось. Далее на область МР производилась аппликация БоТП в количестве 0,05-0,1 мл. Использование канюли 25-27G (FlexTip/ PolyTip с пластиковый наконечником 38G, MedOne) позволяло наносить БоТП непосредственно в зону макулярного разрыва (аппликация практически ограничивалась зоной фовеолы, или чуть больше - при больших размерах разрыва).

Операция в контрольной группе на этом этапе сразу завершалась заменой воздуха на газ сульфургексафторид SF₆ 20%. Далее порты и ирригационная система удалялись, швы на проколы склеры не накладывались, герметизация осуществлялась только при подозрении на наружную фильтрацию шовным материалом викрил 8-0.

После вмешательства пациентам контрольной группы рекомендовалось соблюдать положение «лицом вниз» в течение 12 часов. Контрольный осмотр пациентов проводился через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

5.2. Разработанная хирургическая технология без послеоперационной тампонады витреальной полости

Оперативное вмешательство на начальных этапах проводилось по традиционной методике и включало выполнение стандартной 3-портовой 25-27G витрэктомии, окрашивание и удаление ВПМ с использованием красителя «MembraneBlue-Dual». Нативный хрусталик сохранялся во всех случаях, т.е. комбинированная хирургия не проводилась ни в одном случае. Объем витрэктомии ограничивался удалением только центральных отделов стекловидного тела - в задних и средних слоях до экваториальной зоны, с сохранением стекловидного тела на периферии и в переднем отделе - за иридохрусталиковой диафрагмой. Обязательно производилось выделение ЗГМ

от ДЗН до экваториальной зоны, для лучшей визуализации ЗГМ проводилось её контрастирование одним из красителей, после чего выполнялось окрашивание и удаление ВПМ. Перед окрашиванием внутренней пограничной мембраны на сквозной макулярный разрыв наносилась капля (около 0,05 мл) ПФОС (Пфокалин) - для защиты от возможного негативного воздействия красителя на нейроэпителий и пигментный эпителий сетчатки в зоне разрыва (рисунок 14).

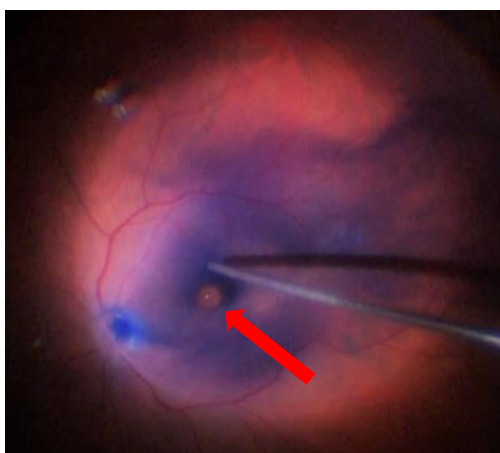


Рисунок 14 - Аппликация капли ПФОС (указана стрелкой) непосредственно в проекции МР и последующее окрашивание внутренней пограничной мембраны

Пилинг ВПМ выполнялся в размере 1-1,5 диаметра диска зрительного нерва. Далее солевой раствор замещался на воздух, при помощи экструзионной 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 (рисунок 15 и 16), что, в свою очередь, исключало в дальнейшем риски смещения или удаления образующейся плёнки.

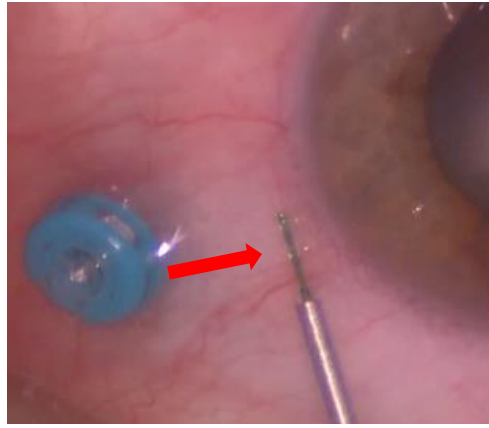


Рисунок 15 - Канюля 27g с пластиковым наконечником 38g (указан стрелкой)

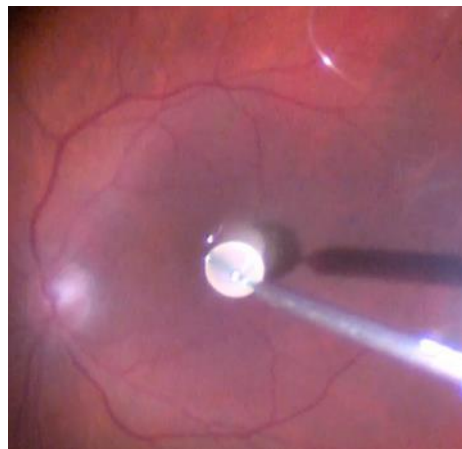


Рисунок 16 - Аппликация 1 капли (0,05 мл) БоТП в зону МР

Из богатой тромбоцитами плазмы в течение 2 минут формировалась плёнка фибрина, после чего на неё наносилось жидкое ПФОС в объёме 1-1,5 мл и удерживалось там 3 минуты (рисунок 17).

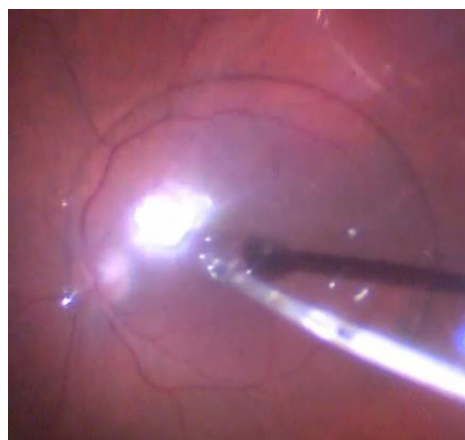


Рисунок 17 - Введение жидкого ПФОС на пленку фибрина в воздушной среде

Жидкое ПФОС усиливало адгезию фибрина с сетчаткой и «закрепляло» образующуюся “биоматрицу” в проекции разрыва. Следующим этапом при помощи экстраузионной канюли ПФОС пассивно удалялось. Удаление проводилось деликатно - во избежание тракций на разделе границы сред и отрыва фибрина с поверхности сетчатки. Это весьма важный этап операции, поскольку даже малейшая тракция могла вызывать отрыв сформировавшейся “биоматрицы” вместе с краями МР от подлежащих оболочек и нивелировать анатомический результат всей операции.

Заключительным этапом оперативного вмешательства являлась замена воздуха на сбалансированный солевой раствор (анг. balanced salt solution - BSS). Замена проводилась путём подачи инфузионного раствора в витреальную полость под низким давлением - для предупреждения нарушения адгезии плёнки фибрина в макулярной области и травматизации сетчатки, что особенно актуально после удаления ВПМ, где сетчатка более подвержена травме от гидровоздействия (рисунок 18).

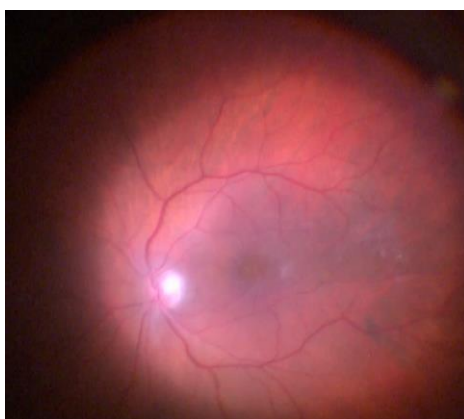


Рисунок 18 - Плёнка фибрина в проекции МР в среде солевого раствора

При периферической витреоретинальной дегенерации перед введением в витреальную полость воздуха выполнялась отграничительная лазеркоагуляция сетчатки. Далее порты и ирригационная система удалялись, швы на проколы

склеры не накладывались. Шовная герметизация осуществлялась только при наружной фильтрации или подозрении на неё шовником викрил 8-0.

Пациенты сразу после операции имели свободный режим, ограничения вводились только в тех случаях, когда во время операции по общесоматическим показаниям требовалось дополнительное потенцирование анестезии.

Резюме

1. Предложен новый метод хирургического лечения макулярного разрыва (Патент РФ №2698633), во время которого на заключительном этапе операции витреальная полость заполняется солевым сбалансированным раствором, и, таким образом, исключается послеоперационная тампонада.

2. Жидкое ПФОС, наносимое на область макулярного разрыва в объёме 0,05 мл перед окрашиванием внутренней пограничной мембраны, позволяет исключить контакт красителя с пигментным эпителием и наружными слоями сетчатки в зоне ретинального дефекта, и, таким образом, предупреждает возможное воздействие красителя на эти структуры.

3. Однократное высушивание сетчатки перед аппликацией БоТП на область макулярного разрыва, причём без контакта канюли с поверхностью сетчатки, минимизирует операционную травму и риск повреждения наиболее значимой для зрения её части. Обоснование этого тезиса представлено в Главе 3.

4. Краткосрочное оставление ПФОС на поверхности плёнки фибрина, образующейся после аппликации БоТП в зоне макулярного разрыва, в течение 3 минут усиливает адгезию фибрина с сетчаткой, увеличивает концентрацию сократительных белков и активных веществ БоТП (факторов роста), и, таким образом, создаёт дополнительные условия для регенерации ретинальной ткани и смыкания краёв разрыва.

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

Целью этой части работы явилось обоснование применения разработанного метода лечения МР без послеоперационной тампонады витреальной полости и определение показаний для его использования.

Хирургическое вмешательство в обеих группах прошло без интраоперационных осложнений. Продолжительность операции в основной группе составила от 20 до 27 минут ($24,24 \pm 0,33$), в контрольной (традиционный метод) - от 15 до 22 минут ($18,2 \pm 0,44$). Увеличение времени операции в основной группе составило около 6 ($6,12 \pm 0,37$) минут (на 33%, $p < 0,001$), что было связано с дополнительными хирургическими этапами: экспозицией БоТП и аппликацией ПФОС в зоне МР.

В первые сутки после операции все пациенты контрольной группы предъявляли жалобы на дискомфорт, связанный с низкой остротой зрения и необходимостью соблюдать вынужденное положение головы «лицом вниз». Кроме того, у пациентов этой группы в раннем послеоперационном периоде были выявлены следующие осложнения: в 1-е сутки в 2 случаях (3,4%) наблюдалась офтальмогипертензия -39 и 41 мм.рт.ст, в 2-х - десцеметит (3,4%) Среди пациентов основной группы ранние послеоперационные осложнения не выявлялись.

Полное закрытие макулярного разрыва в основной группе было достигнуто у всех 60 пациентов (100%), в контрольной - в 59 (из 60, 98,3%) ($p > 0,05$). Несмыкание разрыва у 1 пациента контрольной группы было выявлено после рассасывания газа через 1 месяц после операции. От повторного оперативного лечения пациент отказался.

У 16 пациентов контрольной группы (36,4%) в отдалённом периоде наблюдения развилась катаракта различной степени выраженности, в основной группе помутнение хрусталика не отмечалось ни в одном случае ($p < 0,001$) (таблица 9).

Таблица 9 - Послеоперационные осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде в обеих группах

Ранние п/операционные осложнения	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)	Уровень значимости
Офтальмогипертензия	0	2 (3,4%)	$p > 0,05$
Десцеметит	0	2 (3,4%)	$p > 0,05$
Поздние п/операционные осложнения			
Катаракта	0	16 (из 44, 36,4%)	$p < 0,001$
Несмыкание МР	0	1 (1,7%)	$p > 0,05$

Динамика величины ВГД пациентов обеих групп за весь срок наблюдения представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Внутриглазное давление групп за период наблюдения ($M \pm m$)

Срок наблюдения	Внутриглазное давление (мм рт.ст.)		Уровень значимости
	Основная Группа (n=60)	Контрольная Группа (n=60)	
До операции	15,76 $\pm$ 0,64	13,73 $\pm$ 0,72	$p > 0,05$
1 сутки	10,64 $\pm$ 0,46	11,28 $\pm$ 1,27	
3 месяца	15,25 $\pm$ 0,7	15,13 $\pm$ 1,17	
1 год	15,23 $\pm$ 0,79	15,14 $\pm$ 1,26	

Функциональные результаты.

В первые сутки после операции острота зрения пациентов основной группы составила от 0,08 до 0,5 ($0,2 \pm 0,02$) отн.ед. и была значительно выше, чем у пациентов контрольной группы (с газовой тампонадой), в которой острота зрения составила от 0,005 до 0,15 ($0,02 \pm 0,01$) отн.ед. ($p < 0,001$) (рисунок 19).

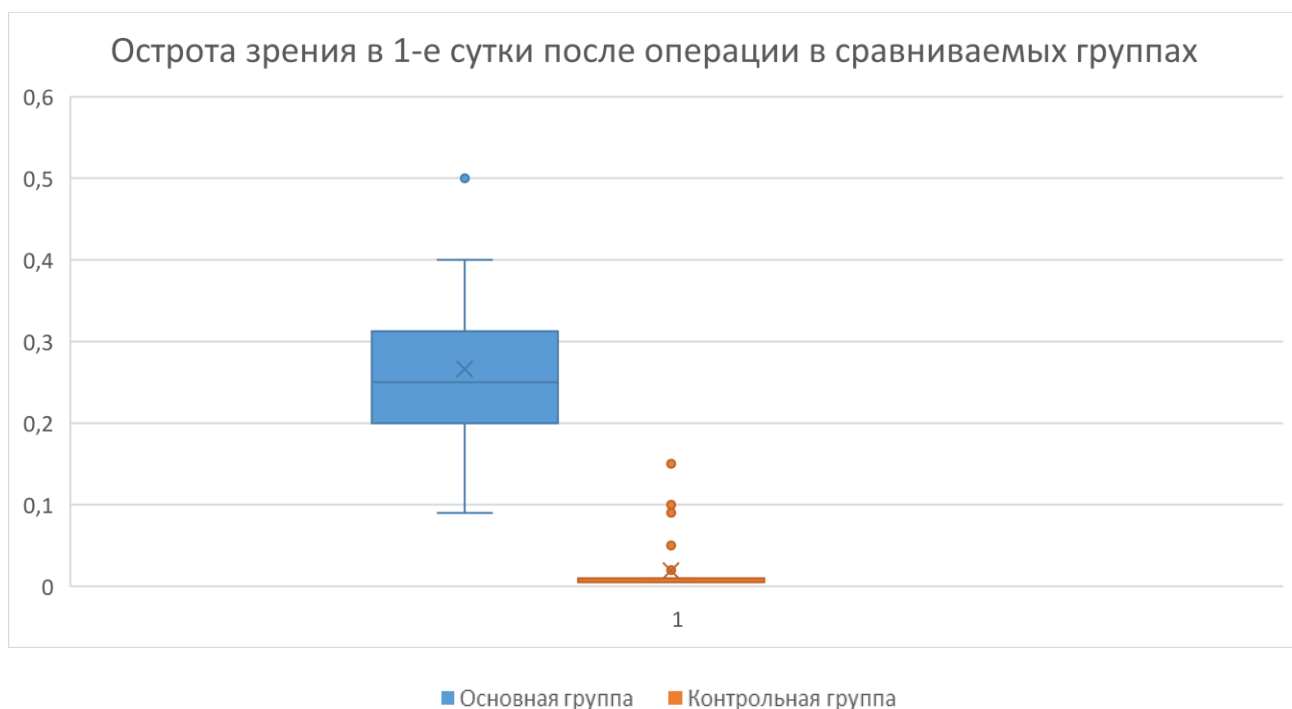


Рисунок 19 – Результаты исследования остроты зрения на 1-е сутки после операции у пациентов основной и контрольной групп

Причем, острота зрения у пациентов основной группы уже в 1-е сутки после операции была выше дооперационной или оставалась на том же уровне ($p > 0,05$) (рисунок 20).

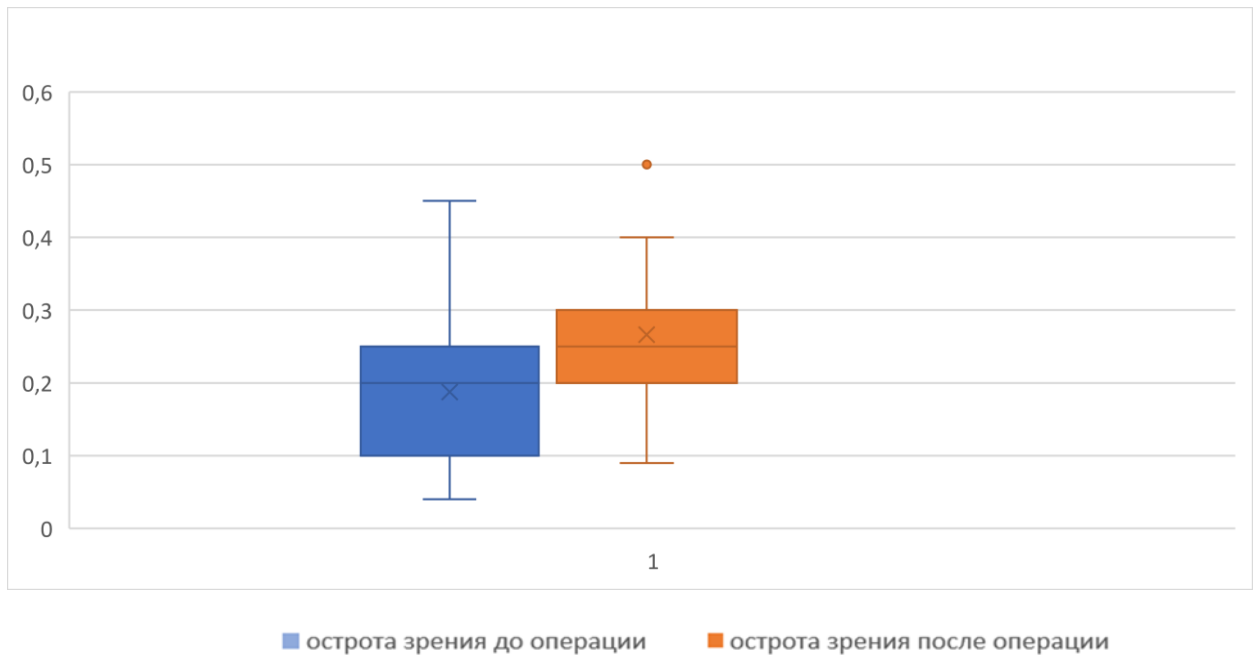


Рисунок 20 - Результаты исследования остроты зрения на 1-е сутки до и после операции у пациентов без тампонады.

Острота зрения пациентов контрольной группы в 1-е сутки после операции существенно снизилась по сравнению с дооперационным периодом ($p < 0,001$) (рисунок 21).

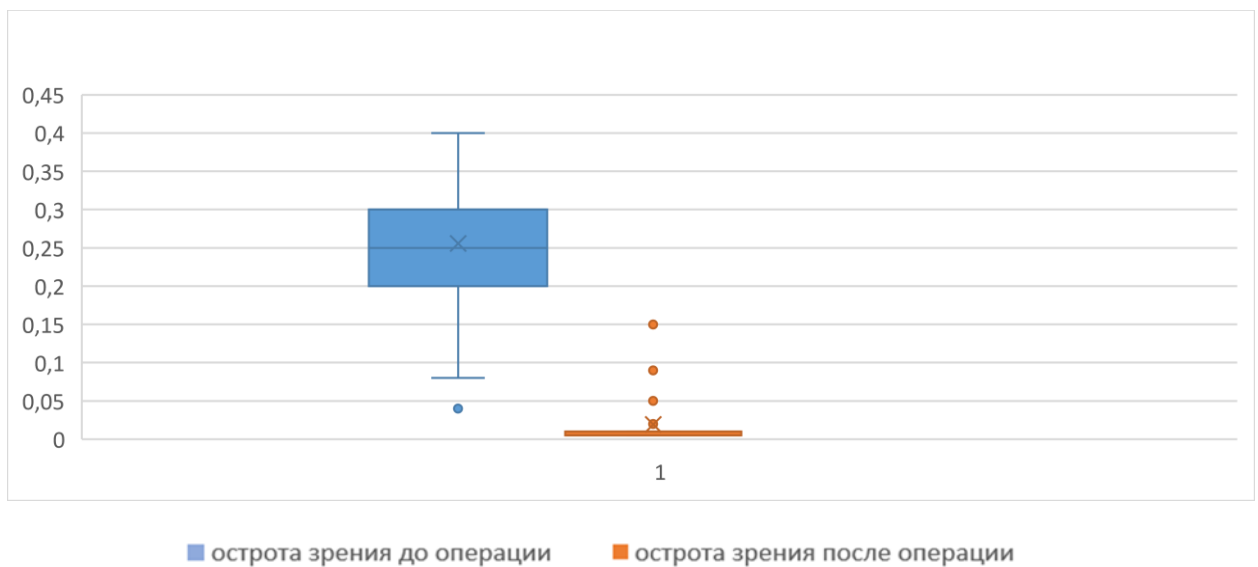


Рисунок 21 - Результаты исследования остроты зрения на 1-е сутки до и после операции у пациентов с применением газовой тампонады

Срок реабилитации центрального зрения в контрольной группе составил от 7 до 12 ($9,2 \pm 0,3$) суток, что было связано с периодом абсорбции газа в витреальной полости до момента, когда уровень нижней границы мениска газового пузыря поднимался выше оптической оси глаза при положении пациента в вертикальном положении. Время полной абсорбции газа в контрольной группе составило от 20 до 26 ($23,1 \pm 0,3$) суток.

В отдалённом периоде наблюдения показатели остроты зрения основной и контрольной групп составили от 0,3 до 0,7 ($0,5 \pm 0,05$) отн.ед и 0,15 - 0,6 ($0,43 \pm 0,07$) отн.ед. соответственно и не имели существенных различий ($p > 0,05$) (рисунок 22).

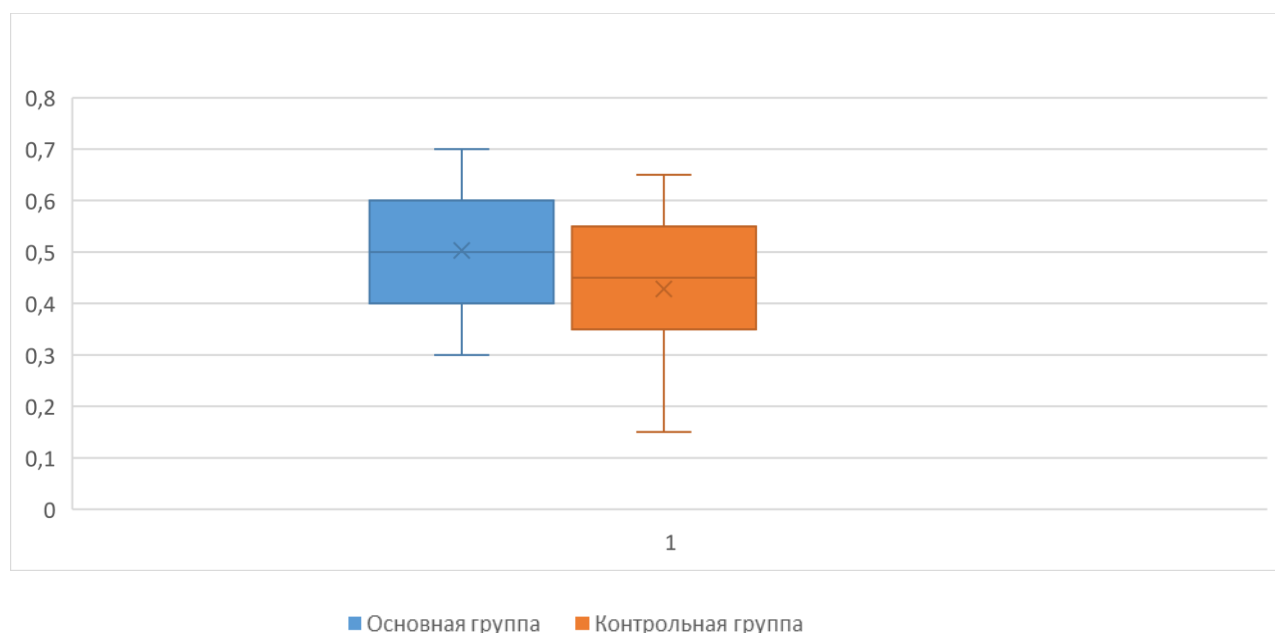


Рисунок 22 - Результаты исследования остроты зрения через 1 год после операции у пациентов основной и контрольной групп

Динамика остроты зрения в обеих группах за весь период наблюдения представлена в таблице 11.

Таблица 11 - 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

Из других особенностей послеоперационного периода следует отметить, что бестампонадный метод у 4 пациентов (6,6%) был выполнен при низкой при остроте зрения парного глаза от 0 до 0,05 (0,02 $\pm$ 0,01), и сохранение остроты зрения на оперированном глазу у этих пациентов практически никак не сказалось на привычном образе жизни в раннем послеоперационном периоде, начиная с 1-х суток. Кроме того, 5 пациентов (8,3%) из основной группы благодаря отсутствию газа в полости глаза смогли воспользоваться авиатранспортом уже на следующий день после операции (таблица 12).

Таблица 12 - Послеоперационные особенности в группах

Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)
Ни в одном случае не понадобилось вынужденное положение пациента	Затруднения и дискомфорт при соблюдении вынужденного положения “лицом вниз” и жалобы на крайне низкую остроту зрения в раннем п/оп периоде.
5 пациентов смогли улететь на следующий день после операции	Время полной абсорбции газа SF ₆ составило от 20 до 26 (23,1 $\pm$ 0,3) суток, срок реабилитации центрального зрения - от 7 до 12 (9,2 $\pm$ 0,3) суток

Резюме

1. При использовании бестампонадного метода наблюдалось существенное сокращение сроков реабилитации: пациенты уже с 1-х суток после операции имели высокую остроту зрения и быстрее возвращались к активной жизни (авиаперелёт был возможен с 1-х суток, вынужденное положение головы для сохранения прозрачности хрусталика не требовалось и пр.). Центральное зрение при использовании газовой тампонады восстанавливалось только через 7-12 ($9,2 \pm 0,3$) суток, возможность пользоваться авиатранспортом появлялась через 3 недели.

2. Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения макулярных разрывов без использования послеоперационной тампонады витреальной полости с традиционным методом на основе газовой тампонады не выявил значимых клинико-функциональных различий в отдаленном периоде наблюдения.

3. При использовании газовой тампонады хрусталик помутнел в 36,4% случаев (против 0% при разработанном методе, $p < 0,01$).

4. Недостатком представленной методики можно считать незначительное увеличение количества манипуляций на сетчатке и увеличение времени операции в среднем на 6 минут ($6,12 \pm 0,37$) (33%).

5.4. Показания для применения разработанной технологии лечения макулярного разрыва без тампонады витреальной полости

Предлагаемый в настоящем исследовании бестампонадный метод лечения МР доказал свою анатомическую эффективность и существенно сократил период реабилитации - пациенты имели остроту зрения не хуже предоперационной сразу после операции (уже в первые часы), а на следующий

после операции день она в большинстве случаев её превышала. Ни в одном случае пациентам не потребовалось вынужденное положение головы - все они были мобильны в первые часы после операции. Кроме того, во всех случаях прозрачные хрусталики оставались сохранными в течение всего периода наблюдения (до 20 месяцев).

Недостатком представленного метода можно считать увеличение времени операции в среднем на 6 минут (33%).

Исходя из вышесказанного можно выделить следующие показания для использования разработанного метода лечения макулярного разрыва без послеоперационной тампонады витреальной полости:

1. При невозможности сохранять пациентом вынужденное положение «лицом вниз», даже в течение короткого промежутка времени. К этой категории относятся пациенты с заболеванием опорно-двигательного аппарата (артриты, шейный остеохондроз и др.), с воспалительными заболеваниями суставов (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева и др.), пациенты с избыточной массой тела, пациенты старческой возрастной группы.

2. При лечении лучше видящего или единственного глаза, когда пациенту требуется сохранение мобильности, особенно при отсутствии сопровождающего в период проведения лечения.

3. При необходимости авиаперелета (невозможностью добраться до места жительства другим видом транспорта) или подъёма на высоту (в горы, или примерно на 15 этаж жилого дома и выше) в раннем послеоперационном периоде. Это связано с тем, что в условиях понижения атмосферного давления (перелет на самолете, подъем на высоту) расстояние между молекулами газа увеличивается, происходит расширение газового пузыря, которое в замкнутом пространстве приводит к существенному увеличению его давления на окружающие стенки. В глазу это проявляется значительным повышением

внутриглазного давления. Максимально допустимый объём газа, при котором пациент может безопасно путешествовать самолётом, составляет 10% от объёма витреальной полости.

4. При лечении пациентов с прозрачным хрусталиком, особенно в возрасте до 45 лет - для сохранения аккомодации.

5.5. Клинические примеры

Клинический случай 1. Пациентка Е., 72 года. Обратилась с жалобами на низкое зрение вдаль правым глазом, выраженные искажения линий и предметом перед правым глазом в течение 8 месяцев. Анамнез: травм и операций на глазах не было. Пациентке был установлен диагноз: Макулярный разрыв III стадии (по Gass), витреомакулярный тракционный синдром правого глаза.

Перед операцией МКОЗ составила 0,2 (эксцентрично). По предоперационным данным СОКТ: минимальный диаметр разрыва - 795 мкм, базовый диаметр - 1290 мкм (рисунок 23).

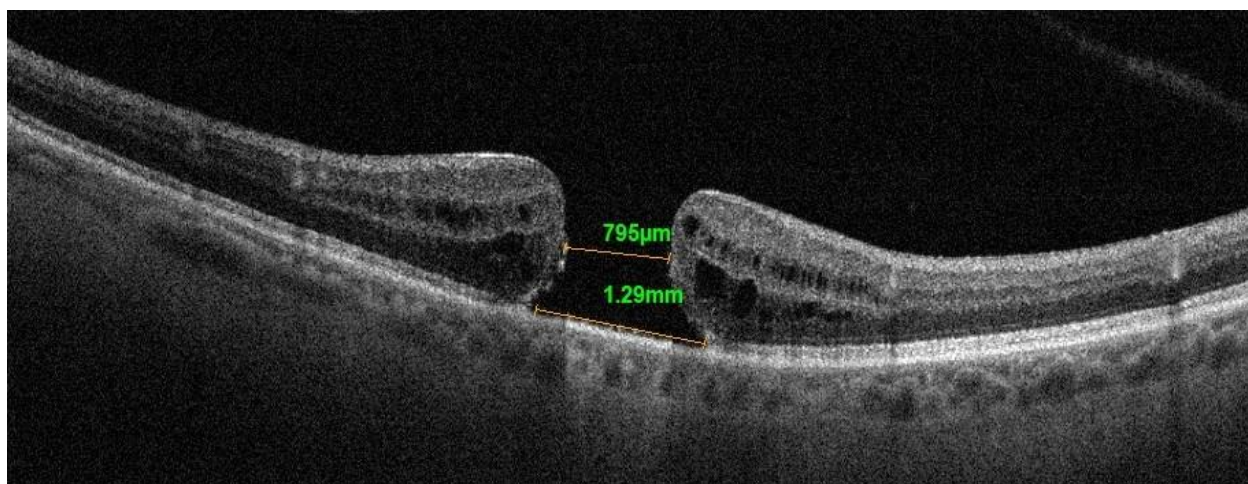


Рисунок 23 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки перед операцией.

Пациентке была выполнена субтотальная витрэктомия с применением разработанного метода без тампонады витральной полости после операции.

На 1-е сутки после операции МКОЗ составила 0,25. По данным ОКТ МР сомкнут, в фовеолярной области наблюдается гиперрефлективный материал (фибрин), без визуализации структур сетчатки (рисунок 24).

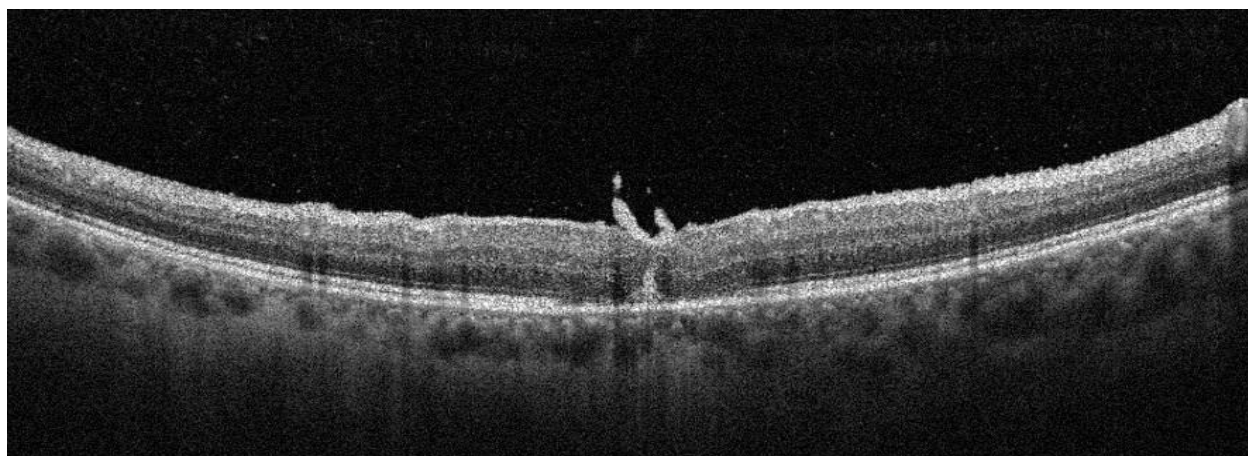


Рисунок 24 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки, первые сутки после операции

Через 1 месяц после операции МКОЗ составила 0,4. По данным ОКТ МР сомкнут, макулярный профиль сглажен, визуализируется послойное восстановление структуры сетчатки в месте операции (фовеола): комплекс «пигментный эпителий-мембрана Бруха», нечеткость структуры в зоне наружных сегментов фоторецепторов, сохранность эллипсоидной, миоидной зоны, наружного ядерного, наружного плексиформного и внутреннего ядерного слоёв, нечеткая структура внутреннего плексиформного слоя (рисунок 25).

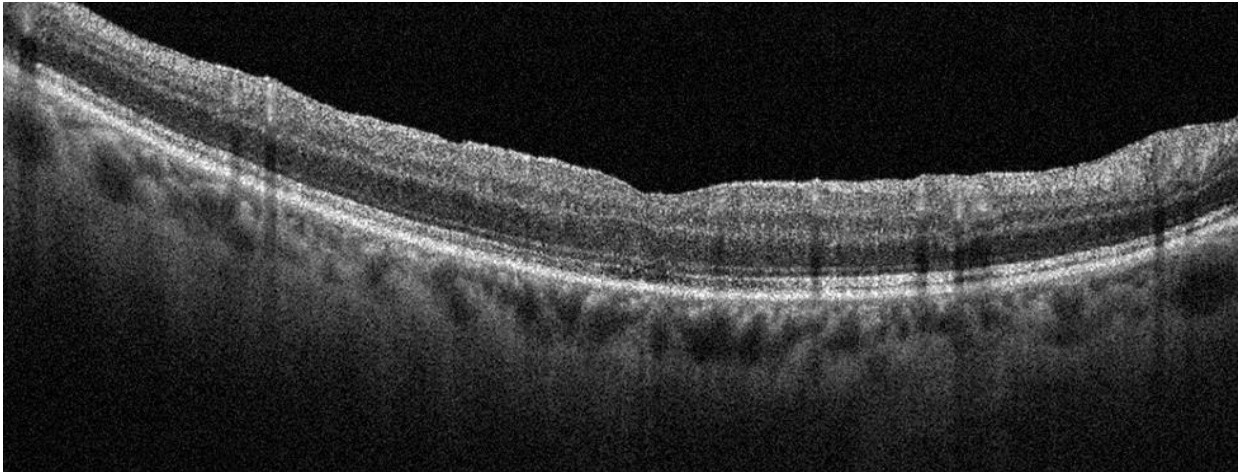


Рисунок 25 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки, 1 месяц после операции

Через 1 год после операции МКОЗ составила 0,55. По данным ОКТ разрыв сомкнут, макулярный профиль правильный, наблюдается правильная структуризация слоев сетчатки, незначительная деструкция (дефект) в эллипсоидной зоне (рисунок 26)

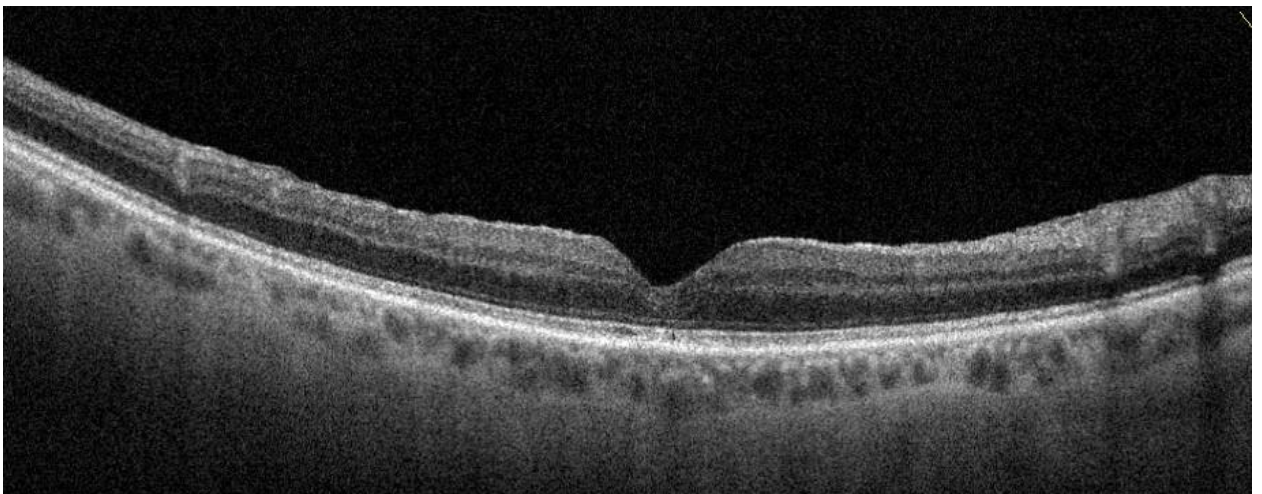


Рисунок 26 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки, 1 год после операции

Клинический случай 2. Пациент П. 63 года. Обратился с жалобами на низкое зрение вдаль и вблизи левым глазом, выраженные искажения линий и

предметов перед правым глазом в течение 24 месяцев. Анамнез: травм и операций на глазах не было. Пациенту был установлен диагноз: Макулярный разрыв IV стадии (по Gass) левого глаза

Перед операцией МКОЗ составила 0,1 (эксцентрично). По предоперационным данным СОКТ: минимальный диаметр разрыва - 580 мкм, базовый диаметр - 1200 мкм (рисунок 27).

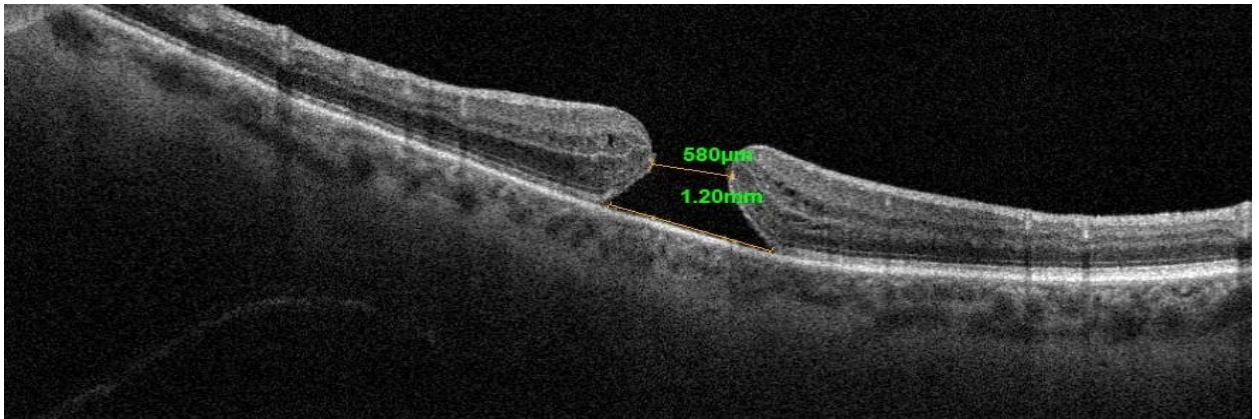


Рисунок 27 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки перед операцией

Пациенту была выполнена субтотальная витрэктомия с применением разработанного метода без тампонады витрельной полости после операции.

На 1-е сутки после операции МКОЗ составила 0,2. По данным ОКТ МР сомкнут, в макулярной области наблюдается гиперрефлективный материал (фибрин) с фиксацией к поверхности сетчатки, без визуализации структур в фовеоле (рисунок 28).

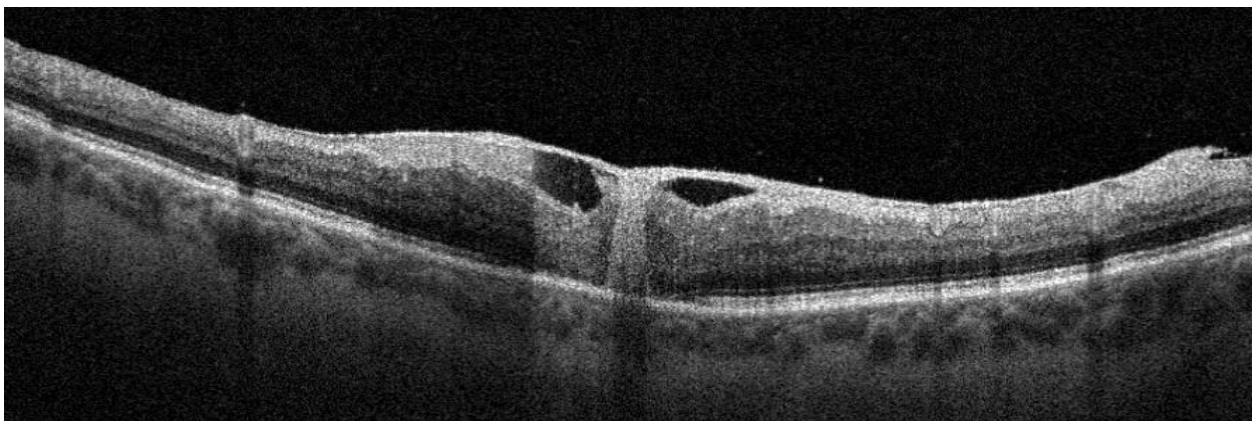


Рисунок 28 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки, первые сутки после операции

Через 1 месяц после операции МКОЗ составила 0,35. По данным ОКТ МР сомкнут, макулярный профиль правильный, отмечается правильная структуризация слоев сетчатки, неравномерная рефлективность в эллипсоидной зоне (рисунок 29).

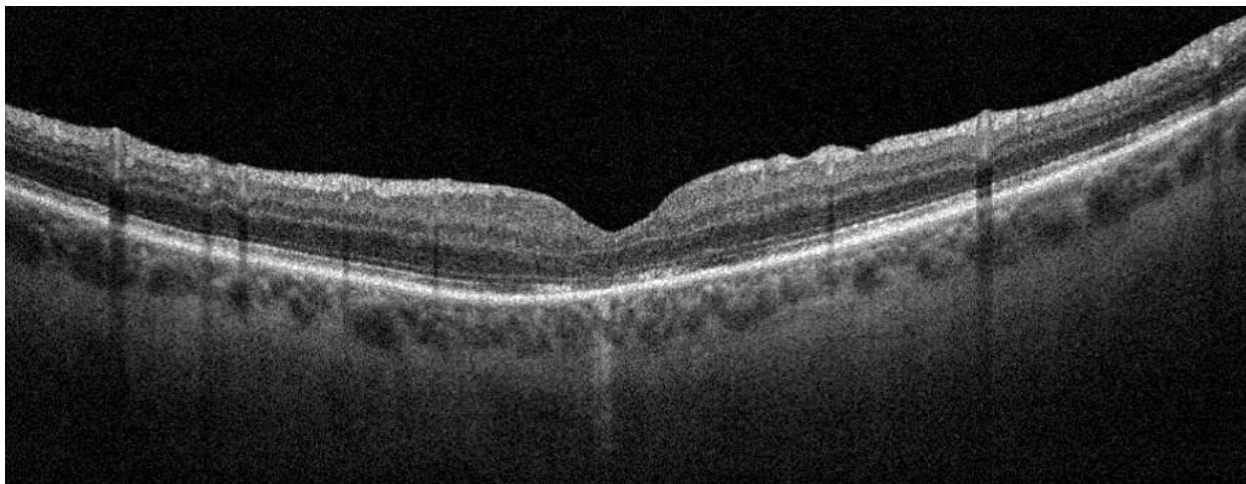


Рисунок 29 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки, 1 месяц после операции

Через 6 месяцев после операции МКОЗ составила 0,6. По данным ОКТ МР сомкнут, правильная, четкая структуризация слоев сетчатки (рисунок 30).

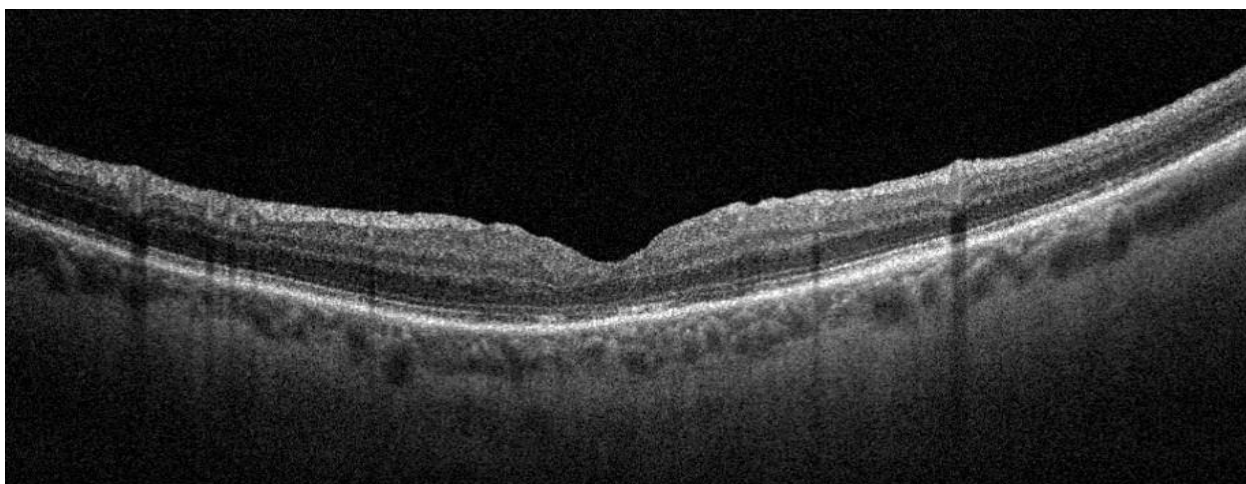


Рисунок 30 - Спектральная оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки, 6 месяцев после операции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология макулярной области сетчатки занимает одну из ведущих позиций в структуре слабовидения взрослого населения развитых стран. Одним из таких нарушений, приводящих к значительному ухудшению зрения, является макулярный разрыв (МР).

В настоящее время основные этапы хирургического лечения МР остаются неизменными: выполняется 3-портовая витрэктомия, окрашивается и удаляется ВПМ в зоне разрыва, производится обмен инфузионной жидкости на воздух или газовоздушную смесь (газ SF₆), а в некоторых случаях на силиконовое масло. Традиционная методика хирургического лечения макулярного разрыва завершается газовоздушной тампонадой снижает качество реабилитации в раннем послеоперационном периоде, поскольку сопровождается низкой остротой зрения в период рассасывания газа, невозможностью совершать авиаперелеты, имеются ограничения в подъеме на высоту (например, в лифте на 15 этаж и выше). Кроме того, при газовой тампонаде более чем в 50% случаев в течение 6 месяцев развивается катаракта, а взаимодействие газа с остатками стекловидного тела может провоцировать развитие пролиферативной витреоретинопатии, возникновение тракций и, как следствие, разрывов и отслойки сетчатки. Более того, при газовой тампонаде иногда встречается синдром необъяснимого снижения зрения: появление центральной скотомы и снижение периферической светочувствительности с уменьшением толщины внутренних слоев сетчатки (в основном слоя ганглиозных клеток).

Продолжают совершенствоваться этапы и хирургические техники непосредственно во время проведения операций по поводу МР. На этапе замены инфузионного раствора на воздух хирурги сталкиваются с постоянным появлением жидкости в заднем сегменте, которая, как правило, интраоперационно вызывает размыкание краёв разрыва, что на заключительном этапе операции вызывает дискомфорт у хирурга, и в подавляющем

большинстве случаев предпринимаются многократные попытки её удаления. Процедура многократного удаления жидкости и каждое повторное смыкание краёв разрыва сопряжены с риском травмы пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов. Кроме того, длительная подача воздуха в витреальную полость может приводить к повреждению слоя нервных волокон и образованию дефектов в поле зрения.

До недавнего времени послеоперационная тампонада витреальной полости являлась неотъемлемым компонентом оперативного лечения МР. Но появились единичные работы Chakrabarti, Meena MS с соавт. (2017) и Zhu, Dongqing MD с соавт. (2020), которые продемонстрировали перспективы применения бестампонадных методик, хотя предложенные ими техники весьма дискуссионны и не нашли широкого применения в клинической практике.

Перспективными в хирургии МР являются методы с применением вспомогательных средств: аутологичной сыворотки, цельной венозной крови, плазмينا и богатой тромбоцитами плазмы крови (БоТП). В БоТП, при контакте с повреждённой тканью индуцируется дегрануляция тромбоцитов с выделением биологически активных веществ, в том числе факторов роста, и сократительных миофиламентов, способствующих смыканию краёв разрыва и регенерации глии сетчатки в зоне разрыва. В настоящее время, применение БоТП обеспечивает успех макулярной хирургии в 92-97%.

Таким образом, хирургическое лечение макулярного разрыва по-прежнему является актуальной проблемой офтальмологии, требующее дальнейшего совершенствования операционной техники, оптимизации использования вспомогательных биоматериалов, сокращения периода реабилитации, что особенно важно для активных и работающих пациентов.

С учётом вышеизложенного целью настоящей работы явилась разработка и обоснование технологии хирургического лечения макулярного разрыва без послеоперационной тампонады витреальной полости.

Первым этапом проведения работы стало клинико-экспериментальное исследование объёмно-скоростных показателей образования ВГЖ на поверхности центрального отдела сетчатки для обоснования кратности её удаления во время выполнения операции при макулярном разрыве.

Клинико-экспериментальное исследование включало в себя расчёт геометрических размеров объёма внутриглазной жидкости, образующейся во время витрэктомии на поверхности сетчатки, с последующим сопоставлением полученных данных с размерами макулярного разрыва, и проведение анатомо-топографического анализа результатов лечения в клинических группах. 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 макулярного разрыва, выполнялось однократное удаление ВГЖ сетчатки.

Вторую группу (контрольную) составили 60 глаз (60 пациентов), в которой на этапе замены инфузионного раствора на воздух перед аппликацией БоТП в зону МР, удаление ВГЖ выполнялось многократно. Удаляемую ВГЖ собирали в пробирки - по 4 забора у каждого пациента с 5-минутным интервалом (таблица 5). Собранные объёмы жидкости измерялись, а полученные данные легли в основу дальнейших математических расчётов их формы и геометрических размеров.

Предоперационная характеристика обеих групп представлена в таблице 2. Клинический статус в сравниваемых группах достоверно не различался по всем характеристикам ($p > 0,05$).

Во время проведения эксперимента для определения формы и объёма капли ВГЖ, образующейся на поверхности сетчатки, на кадаверном свином глазу было исследовано смачивание поверхности сетчатки тем объёмом, который был получен во время операции, причем использовалась ВГЖ, собранная во время операции. Измерение краевого угла смачивания и высоты капли жидкости проводилось методом фотографирования сидячей капли с последующей компьютерной обработкой данных (рисунок 9). Далее из формулы объёма шарового сегмента были рассчитаны радиус и диаметр этих капель.

Средняя скорость образования ВГЖ оказалась равной 24,3 мкл/мин. По сути, она представляла из себя сумму объёмов жидкости, образующейся при работе цилиарного тела (ЦТ) и дегидратации стекловидного тела (СТ). При этом объём жидкости в течение 20 минут уменьшался, суммарно на 61,2 %, что, вероятнее всего, было связано с уменьшением воды в СТ в результате дегидратации воздухом. Высота объёма жидкости составила: $h = 1,5$ мм. Зная объём и высоту, был вычислен её диаметр: $V = \pi h^2(R - \frac{1}{3}h)$. Для расчёта диаметра был взят объём ВГЖ, полученный во время забора в течение четвёртого 5-минутного интервала, т.е. минимальный, и, как оптимальный, для успешного выполнения операции. Его величина в течение 1-й минуты составила 3,59 мм, в течение 5 минут $\geq 17,98$ мм, что в обоих случаях значительно превышало размеры МР из реальной клинической практики, подавляющее большинство из которых имеет диаметр менее 1 мм.

В результате анатомо-морфологического и функционального анализа результатов лечения при использовании различной кратности удаления ВГЖ было выявлено, что через 1 год после операции МКОЗ в основной группе (однократное «высушивание» сетчатки) составила 0,45-0,9 ($0,69 \pm 0,08$) отн.ед., в контрольной группе (многократное «высушивание») - 0,2-0,6 ($0,42 \pm 0,05$) отн.ед. ($p < 0,01$) (Таблица 3). По данным ОКТ через 12 месяцев после операции в

основной группе у 4 пациентов (6,7%) определялась сглаженность фовеолярного профиля, в 56 случаях (93,3%) профиль сетчатки сохранял правильную форму. У пациентов контрольной группы в 38 случаях (63,3%) наблюдалась деформация фовеолярного профиля с дефектами слоев сетчатки ($p < 0,001$).

На втором этапе работы было проведено экспериментальное исследование богатой тромбоцитами плазмы для хирургии макулярного разрыва. Для анализа плазмы использовалась пробирка Yseelbio-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 ($69 \pm 1,2$). Плазму получали согласно протоколам производителя.

Производилось двухкратное центрифугирование крови доноров: 3200-3400/мин в течение 4 минут на центрифуге CM-6M (ELMI, Латвия). Оценку количества тромбоцитов и лейкоцитов в полученной БоТП проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Sysmex Europe GmbH, Германия). После центрифугирования образовывались 2 основные фракции крови: плазма и эритроцитарный слой. В самую верхнюю часть пробирки перемещалась бедная тромбоцитами плазма, в узкой части пробирки собиралась плазма богатая тромбоцитами, в нижней части - эритроцитарный слой (рис.11, рис.12). Во время исследования наибольшее внимание уделялось изучению чистой БоТП (P-PRP) и её лейко-тромбоцитарного слоя (L-PRP). В результате были получены следующие результаты:

1) 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 $9989 \times 10^3/\text{мкл}$ ($6555,8 \pm 506,7$). Основываясь на результаты известных фундаментальных исследований, можно предположить, что концентрация тромбоцитов в обеих фракциях в равной степени достаточна при интраоперационном применении для регенерации ткани сетчатки и для стягивания краёв разрыва (более 700000 клеток в мкл).

2) 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 $494,69 \times 10^3/\text{мкл}$ ($99,3 \pm 38,1$) ($p < 0,01$).

В общем анализе крови концентрация тромбоцитов варьировала от 140 до $285 \times 10^3/\text{мкл}$ ($215,85 \pm 9,23$), лейкоцитов - от 3,83 до $7,73 \times 10^3/\text{мкл}$ ($5,58 \pm 0,29$), что слабо коррелирует с показателями в обеих исследованных фракциях БоТП (P-PRP и L-PRP) и указывает на их независимость ($R < 0,25$).

Полученные данные объёмно-скоростных показателей образования ВГЖ на поверхности сетчатки и клинико-экспериментального исследования свойств БоТП были использованы для дальнейшей разработки бестампонадной технологии лечения макулярного разрыва.

Клиническая оценка хирургического лечения макулярного разрыва при применении бестампонадной технологии и традиционной газовой тампонады.

В настоящей части 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».

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

Критериями исключения служили: ранее оперированный МР, травма глаза в анамнезе, дистрофические заболевания макулярной области, сопутствующая глаукома, соматические заболевания в стадии обострения, психические заболевания, воспалительные заболевания глаза, наличие наркотической или алкогольной зависимости, аллергические реакции к используемым фармакологическим препаратам.

Все пациенты были разделены на две группы:

В 1-ю группу (основную) вошли пациенты, прооперированные с применением оригинального разработанного метода (60 пациентов, 60 глаз).

Во 2-ю группу (контрольную) были включены пациенты, прооперированные по стандартной (традиционной) методике с использованием газа SF₆ 20% (60 пациентов, 60 глаз).

В основную группу вошли 11 мужчин (18,3%) и 49 женщин (81,7%), в возрасте от 57 до 84 лет ($69,92 \pm 1,23$). Диаметр макулярного разрыва в узкой части составил от 100 до 932 мкм ($558,5 \pm 50,9$), базовый диаметр - от 599 до 1710 мкм ($989,04 \pm 57,24$). Длина передне-задней оси глазного яблока составила от 21,27 до 25,06 мм ($23,11 \pm 0,15$). Артифакция наблюдалась в 10 случаях (16,6%), факция - в 50 (83,4%). МКОЗ до операции составила от 0,02 до 0,25 ($0,11 \pm 0,02$) отн.ед., ВГД - от 8 до 22 ($15,76 \pm 0,64$) мм рт.ст., длительность МР - от 2 до 72 ($15,5 \pm 2,8$) месяцев.

В группу сравнения (контрольная группа) вошли 12 мужчин (20%) и 48 женщины (80%), в возрасте от 53 до 84 лет ($66,41 \pm 2,21$ лет). Диаметр макулярного разрыва в узкой части составил от 194 до 755 мкм ($446,43 \pm 32,37$), базовый диаметр - от 431 до 1700 мкм ($951,27 \pm 102,95$). Длина передне-задней оси глазного яблока составила от 21,96 до 26,02 мм ($23,7 \pm 0,24$). Артифакция наблюдалась в 16 случаях (26,6%), факция - в 44 (73,4%), МКОЗ до операции составила от 0,04 до 0,4 ($0,16 \pm 0,02$) отн.ед., ВГД до операции - от 4 до 20 мм рт.ст. ($13,73 \pm 0,72$), длительность МР от 1 до 72 месяцев ($14,1 \pm 3,0$). Срок наблюдения от 1 до 22 ($9,2 \pm 0,7$) месяцев.

Достоверных различий в предоперационном статусе обеих групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Стандартное офтальмологическое обследование выполнялось на основе визометрии, тонометрии, офтальмоскопии и биомикроскопии хрусталика,

стекловидного тела, сетчатки, а также оптической когерентной томографии (ОКТ, томограф RTVue-100, 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 ошибку ($M \pm m$). 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 собственного 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, на который затем выполнялась инъекция 0,5-1 мл жидкого ПФОС с 3 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.

Техника традиционного метода. Все этапы хирургического лечения в контрольной группе совпадали с основной группой до 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.

Хирургическое лечение в обеих группах было выполнено без интраоперационных осложнений. Полное смыкание МР в отдалённом послеоперационном периоде в основной группе наблюдалось у всех 60 пациентов, в контрольной группе - в 59 из 60 ($p > 0,05$).

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 никак не сказалось на привычном образе жизни, они могли самостоятельно себя обслуживать, что было особенно актуально в 4 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 была выявлена офтальмогипертензия 39 и 41 мм рт.ст. (2 случая, 3,4%) и десцеметит (2 случая, 3,4%). Кроме того, в отдалённом периоде наблюдения в 16 случаях сформировалась катаракта (36,4%), срок развития которой составил от 2 до 11 месяцев ($5,7 \pm 2,7$). В основной группе помутнение хрусталика не наблюдалась ни в одном случае ($p < 0,001$).

Функциональные результаты лечения. Основным и достоверно значимым отличием эффективности лечения представленных технологий явились

показатели МКОЗ в первые сутки после операции: у пациентов основной группы она составила 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, а на следующие после операции сутки в 73,3 % оно превышало предоперационный уровень. У пациентов контрольной группы время реабилитации остроты зрения составило от 7 до 12 ($9,2 \pm 0,3$) суток, а 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, разработанная технология оперативного лечения МР, обеспечивает (по сравнению с традиционной) сокращение периода функциональной реабилитации, снижение вероятности возникновения частоты послеоперационных осложнений, высокие клинико-функциональные и анатомо-топографические результаты в раннем и отдаленном послеоперационном периоде вследствие совершенствования этапов операции. Практическое внедрение разработанной технологии в клиническую практику обеспечит 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 объеме 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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БоТП - богатая тромбоцитами плазма крови
ВПМ - внутренняя пограничная мембрана
ВГЖ - внутриглазная жидкость
ЗГМ - задняя гиалоидная мембрана
ЗОСТ - задняя отслойка стекловидного тела
ИМР - идиопатический макулярный разрыв
мкм - микрометр (микрон)
МКОЗ - максимальная корригируемая острота зрения
МР - макулярный разрыв
МРВТ - макулярный разрыв на всю толщину
ОАК - общий анализ крови
ОКТ - оптическая когерентная томография
ПФОС - перфторорганическое соединение
СОКТ - спектральная оптическая когерентная томография
СТ - стекловидное тело
ЦТ - цилиарное тело
ЭРМ - эпиретинальная мембрана
G - Gauge (гейдж)
ДЗН - диск зрительного нерва
PRP - Platelet Rich Plasma
ACP - Autologous Conditioned Plasma
СМ - силиконовое масло
ЛТС - лейко-тромбоцитарный слой
PDGF - Platelet-derived growth factor
TGF- β - Transforming growth factor beta
PDEGF - Platelet derived epidermal growth factor
EGF - Epidermal growth factor
FGF - Fibroblast growth factor
VEGF - Vascular endothelial growth factor
IGF - Insulin-like growth factor
PRGF - Plasma rich in growth factors

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алпатов, С.А. Классификация идиопатических макулярных разрывов сетчатки/ С.А. Алпатов, А.Г.Щуко, В.В. Малышев // Сибирский медицинский журнал. -2004.- Т.6, №47.- С. 56-59.
2. Анализ богатой тромбоцитами плазмы, полученной различными способами/ Р. Р. Файзрахманов [и др.] // Medline. ru. - 2019. - Т.20, №.2. - С. 363-372.
3. Анализ молекулярных и биологических аспектов применения PRP- и АСР-терапии/ Е.А. Крупина [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2020.- Т. 15, № 3.- С. 80-85.
4. Арсютлов Д.Г. Хирургическая тактика при лечении больших и гигантских макулярных разрывов / Д.Г. Арсютлов // Современные технологии в офтальмологии. - 2015. - №1. - С.19-20.
5. Арсютлов, Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащённой тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным и периферическими разрывами/ Д.Г.Арсютлов // Acta Biomedica Scientifica. - 2019. - Т. 4, №4.- С.61-65.
6. Аутологичная плазма, обогащённая тромбоцитами: что это и для чего? / В.Л. Медведев [и др.]// Вестник урологии. - 2020.- Т.8, №2.- С.67-77.
7. Болдырева, О.В. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в медицинской практике/ О.В. Болдырева, С.Г. Вахрушев, Л.А. Торопова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5.
8. Выбор способа интраоперационного закрытия идиопатического макулярного разрыва большого диаметра/ М.М. Бикбов [и др.] //Офтальмохирургия. -2010.-№1.- С.25-28.

9. Жигулин, А.В. Эффективность силиконовой тампонады в хирургическом лечении макулярных разрывов большого диаметра/ А.В. Жигулин, А.Ю. Худяков, Я.Б. Лебедев // Офтальмохирургия. - 2013.-№ 1.- С.39-41
10. Жмурик, Д.В. Экспериментальное исследование влияния кратковременной тампонады перфторорганическими соединениями на биоэлектрическую функциональную активность сетчатки глаза кролика / Д. В. Жмурик [и др.] // Офтальмологический журнал. - 2014. - Т. 456, № 1. - С. 86-92.
11. Завьялов, Ф. Н., Результаты применения аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы у больных, перенесших операции на среднем ухе / Ф.Н.Завьялов, О. Г. Гончарова // Вестник оториноларингологии. -2011.- № 1.- С. 28-30.
12. Захаров, В.Д. Витреоретинальная хирургия / В.Д.Захаров. - Москва, 2003.- 175 с.
13. Изменения поля зрения после витреомакулярной хирургии - критерий качества лечения/ С.В. Сдобникова [и др.] // Вестник офтальмологии. - 2013. - №5. - С. 114-126.
14. Использование аутологичной кондиционированной плазмы в сочетании с гидродиссекцией хориоретинальных соединений при хирургическом лечении сквозных макулярных разрывов большого диаметра/ И.В.Ласькова [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. - 2020. - №1. - С.190-193.
15. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Под ред. Еричева В.П. Wroclaw: Elsevier Urban & Partner, 2009. - 944с.
16. Либман, Е.С. Современные позиции клинико-социальной офтальмологии/ Е.С. Либман [и др.] // Вестник офтальмологии. - 2004. - №1. - С. 10 - 12.
17. Лыскин, П.В. Перфторорганические соединения для тампонады витреальной полости / П. В. Лыскин, В. Д. Захаров, Е. Г. Казмирова // Офтальмохирургия. - 2014. - № 3. - С. 86-92.

18. Лыскин, П.В. Дополнительные аспекты пилинга внутренней пограничной мембраны сетчатки/ П.В. Лыскин, И.Р. Макаренко // Российская детская офтальмология. - 2020.- № 1
19. Маевский, Е. И. Биологические эффекты фторуглеродов и проксанолов / Е. И. Маевский // Перфторированные углеводы в биологии и медицине - 1980: сб. науч. ст. / НИИ Пушинский научный центр РАН. - М., 1980. - С. 76-81.
20. Макаров, К. Н. Новые перспективные материалы для витреоретинальной хирургии / К. Н. Макаров, Л. Т. Ланцева, Д. О. Шкворченко, Ю. А. Белый // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине: тез. докл. науч.-практ. конф. - СПб., 1999. - С. 54-55.
21. Малюгин,Б.Э. Отдаленные результаты хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом, с использованием богатой тромбоцитами плазмы крови/ Б.Э.Малюгин, Д.О. Шкворченко, А.Г.Хурдаева // Вестник офтальмологии. - 2023. - Т.139, №2. - С.6-10.
22. Методика поэтапного формирования фрагмента внутренней пограничной мембраны в хирургическом лечении больших идиопатических макулярных отверстий/ Ю. А. Белый [и др.] // Вестник офтальмологии. -2016.-№1.- С. 23-30.
23. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии / Е.В. Федосеева [и др.] // Офтальмология. -2018. - Т.15, №4. - С.388-393.
24. Наш первый опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов/ Д.О. Шкворченко [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. - 2016. - №1. - С. 245-246.
25. Новая методика формирования фрагмента внутренней пограничной мембраны в хирургическом лечении больших идиопатических макулярных разрывов / А.Ю. Белый [и др.] // Офтальмология. - 2015. - Т. 12, №4. - С. 27-31.

26. Новая методика формирования фрагмента внутренней пограничной мембраны в хирургическом лечении больших идиопатических макулярных разрывов / Ю.А.Белый [и др.] // Офтальмология. - 2015.- Т.12, №4.- С.27-33
27. Пантелеев, М.А., Свешникова А.Н. Тромбоциты и гемостаз/ М.А. Пантелеев, А.Н. Свешникова// Онкогематология. - 2014.-Т.9, №2.- С.65-73.
28. Патент 2 394 537 Российская Федерация, МПК8 А 61 F 9/007 Способ удаления вывихнутого хрусталика из стекловидного тела / Бикбов М.М., Алтынбаев Урал Рифович, Чернов Михаил Сергеевич, патентообладатель Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», заявл. 31.12.2008, опубл. 20.07.2010.
29. Патент 2 536 607 Российская Федерация, МПК8 А 61 F 9/007 Способ хирургического лечения макулярного разрыва с применением интравитреального красителя/ Уласевич О.А., патентообладатель Закрытое акционерное общество "Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза" (RU), заявл. 09.10.2013, опубл. 27.12.2014.
30. Патент 2 667 622 Российская Федерация, МПК8 А 61 F 9/007 Способ хирургического лечения сквозных макулярных разрывов/ Петрачков Д.В., Замыцкий П.А., Золотарев А.В., патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заявл. 07.02.2017, опубл. 21.09.2018
31. Патент РФ № 2409332 Российская Федерация, МПК8 А61F 9/007 Способ хирургического лечения макулярных разрывов. / Балашевич Л.И., Байбородов Я.В., патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи", заявл.27.01.2009, опубл. 10.08.2010

32. Педанова, Е.К. Микропериметрия в оценке функционального состояния и комплексном прогнозировании результатов хирургического лечения пациентов с идиопатическим макулярным разрывом: автореф. дис. соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.01.07/ Педанова Елена Константиновна. - Москва, 2009. - 23 с.
33. Перфторорганические соединения как инструмент пролонгированного действия при тяжелых формах витреоретинальной патологии/ Р.Л. Трояновский [и др.] // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине: Всеармейская научная конференция: тез докладов - Санкт-Петербург, 1999. - С. 91-93.
34. Петрачков, Д.В. Необъяснимое снижение остроты зрения, ассоциированное с силиконовой тампонадой/ Д.В.Петрачков, А.В.Золотарёв, М.А. Артёмов//Современные технологии в офтальмологии. - 2018. - №1. - С.276-278.
35. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике/ Е.Е. Ачкасов [и др.] // Биомедицина. - 2013.- № 4. - С.46-59.
36. Самойлов, А.Н. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов большого диаметра в зависимости от способа тампонады витреальной полости / А.Н.Самойлов, Т.Р.Хайбрахманов, Г.А. Фазлеева // Международный студенческий научный вестник. - 2017. - № 4.- С.993-995
37. Самойлов, А.Н. Идиопатический макулярный разрыв: история и современное состояние проблемы/ А.Н. Самойлов [и др.] // Вестник офтальмологии. - 2017.- Т.133, №6.- С.131-137.
38. Современные подходы к хирургическому лечению сквозных идиопатических макулярных разрывов большого диаметра (обзор литературы)/ В.Д. Захаров [и др.] // Практическая медицина. - 2018. - Т.3, №18. - С. 64-70.

39. Сравнение показателей получаемой разными способами аутоплазмы, используемой для лечения пациентов с макулярным разрывом/ Е.М. Попов [и др.] // Офтальмологические ведомости. - 2021. - Т. 14, № 4.- С. 27-34.
40. Сравнение показателей получаемой разными способами аутоплазмы, используемой для лечения пациентов с макулярным разрывом / Е.М.Попов [и др.] // Офтальмологические ведомости. - 2021.- Т. 14, № 4.- С. 27-34.
41. Сравнение ранних результатов лечения больших сквозных макулярных разрывов при использовании различных хирургических методик/ Д.В. Петрачков [и др.] //Офтальмология. - 2021.- Т.18, №3S.- С.681-687.
42. Сравнение ранних результатов лечения больших сквозных макулярных разрывов при использовании различных хирургических методик / Д.В.Петрачков [и др.] // Офтальмология- 2021.- Т.18, №3S. - С.681-687.
43. Сравнительный анализ качества автоматического послойного сегментирования в варианте нормы оптических когерентных томографов DRIOCT и Retinascan-3000/ М.М. Бикбов [и др.] // Офтальмология. 2017. - Т. 14, № 2. - С. 147- 154.
44. Тахчиди, Х.П. Казайкин В.Н., Сосновских Р.В. Проблемы и перспективы применения перфторуглеродов и силиконовых масел в лечении отслойки сетчатки/ Х.П.Тахчиди, В.Н. Казайкин, Р.В.Сосновских // Новое в офтальмологии. - 2000. - № 1. - С. 50-53.
45. Тахчиди, Х.П. Применение перфтордекалина в хирургическом лечении отслоек сетчатки, осложненных пролиферативной витреоретинопатией / Х.П. Тахчиди, В.Н. Казайкин // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника): Сб. науч. тр. - Пущино, 1995 - С. 238-243.
46. Токарев, Ю. П. Разработка современных проблем гематологии и трансфузиологии в США / Ю. П. Токарев, Н. И. Кочетыгов, В. А. Германов // Проблемы гематологии. - 1981. - № 11.- С. 56-60.
47. Файзрахманов, Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной

клинической практике/ Р.Р. Файзрахманов // Российский офтальмологический журнал. - 2019. - Т.2, №12. - С. 97-105.

48. Файзрахманов, Р.Р. Использование микропериметрии для определения функциональных параметров сетчатки у пациентов с рецидивом макулярного разрыва/ Р.Р. Файзрахманов, Е.А. Ларина, О.А. Павловский // Клиническая офтальмология. - 2020.- Т.20, №2.- С.51-55

49. Файзрахманов, Р.Р. Способ закрытия макулярных разрывов с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны. / Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский, Е.А. Ларина // Вестник офтальмологии. - 2020.- Т.136,31.- С.73-79.

50. Ферментная деструкция внутренней пограничной мембраны сетчатки в хирургическом лечении макулярного разрыва/ О.Л. Лозинская [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2007». - Москва, 2007. - С. 141-144.

51. Фролычев, И. А. Экспериментальное обоснование этапного лечения послеоперационных эндофтальмитов с применением перфторорганического соединения с растворами антибактериальных препаратов: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.07 / Фролычев Иван Александрович. - Москва, 2019. - 170 с.

52. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови/ Д.О. Шкворченко [и др.] // Офтальмохирургия. - 2017.- №3.- С.27-30.

53. Чупров, А.Д. Опыт хирургического лечения макулярных разрывов с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) (первые клинические результаты)/ А.Д. Чупров, Е.А. Ломухина, А.Н. Казеннов // Практическая Медицина. - 2017.- Т. 09, № 17.- С. 247-249.

54. Шишкин, М.М. Настоящее и будущее перфторуглеродных соединений в витреоретинальной хирургии / М.М. Шишкин, А.Н.Куликов // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и

клинической медицине: Всеармейская научная конференция: тез докладов - Санкт-Петербург, 1999 - С. 106-107.

55. Шпак, А.А. Роль спектральной оптической когерентной томографии в выявлении эпиретинальных мембран при односторонних идиопатических разрывах/А.А. Шпак, С.Н. Огородникова // Вестник офтальмологии - 2009.- №4.-С.18-21.

56. Щуко, А.Г. Лазерная хирургия сосудистой патологии глазного дна / А.Г. Щуко. - Москва, 2014. - 256 с.

57. Электрофизиологические показатели сетчатки при идиопатическом макулярном отверстии/ И.А. Ронзина [и др.] // Вестник офтальмологии. - 2016.- № 6.- С. 93-100

58. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery/ Y. Oshima [et al.] // Ophthalmology. - 2010.-V.117, №1.- P.93-102

59. A biologic tissue adhesive for vitreoretinal surgery/ D.J. Coleman [et al.] // Retina. - 1988.- V. 8, №4.- P.250-256.

60. A comparison of the effectiveness of four biostains in enhancing visualization of the vitreous/ S. Guo [et al.] // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. -2006.-V43, №5.- P281-284.

61. A study of macular hole formation by serial spectral optical coherence tomography/ Z. Michalewska [et al.] // Clin Exp Ophthalmol. - 2009.-V.37, №4.- P.373-383.

62. Adjuvant methods in macular hole surgery: intraoperative plasma-thrombin mixture and postoperative fluid-gas exchange/ M. Blumenkranz [et al.] // Ophthalmic Surg Lasers. - 2001.- V.32, №3.- P.198-207.

63. Adjuvant methods in macular hole surgery: intraoperative plasma-thrombin mixture and postoperative fluid-gas exchange/ M. Blumenkranz [et al.] // Ophthalmic Surg Lasers. - 2001.- V.32, №3.-P.198-207.

64. Amsler, M. Earliest symptoms of diseases of the macula / M. Amsler // British Journal of Ophthalmology. - 1953. - N 37. - P. 521-537
65. Amsler, M. L'examen qualitatif de la fonction maculaire / M. Amsler // Ophthalmologica. - 1947. - N 114. - P. 248-261.
66. Anatomical success rate of macular hole surgery with autologous platelet without internal-limiting membrane peeling/ C.M.G. Cheung [et al.] // Eye. - 2005. - Vol.19, № 11. - P.1191-1193.
67. Aqueous Humor Dynamics: A Review/ G. Manik [et al.] // Open Ophthalmol J.-2010.- V.4.- P.52-59
68. Arcuate Retinotomy for the Repair of Large Macular Holes/ S.Charles [et al.] // Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. -2013.- V.44, №1.- P.69-72
69. Assessing the ability of preoperative quantitative spectral-domain optical coherence tomography characteristics to predict visual outcome in idiopathic macular hole surgery / N.Mehta [et al.] //Retina. -2021.- V.41, №1.- P.29-36.
70. Autologous blood clot covering instead of gas tamponade for macular holes/ Dongqing Zhu [et al.] // Retina. - 2020 - V. 40, № 9. - P.1751-1756
71. Autologous neurosensory retinal free flap treatment for a large macular hole/ R.Lazić [et al.] // Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. - 2018. - V.49, №9. - P.89-92.
72. Autologous platelet concentrates for the treatment of full-thickness macular holes/ A. Gaudric [et al.] // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. - 1995. - Vol. 233, № 9. - P. 549-554.
73. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes / Y. Morizane [et al.] // Am J Ophthalmol. - 2014. -V.157, №4.- P. 861-869.
74. B. van der Loo. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes /B. van der Loo, J.F. Martin// Arterioscler Thromb Vasc Biol.- 1999.-Vol.19, №3- P.672-679.

75. Berglin, L. Retinal detachment and degeneration in response to subretinal perfluorodecalin in rabbit eyes / L. Berglin, J. Ren, P. V. Algvere // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 1993. - V. 231, № 4. - P. 233-237.
76. Bourke, R. D. Perfluorocarbon heavy liquids / R. D. Bourke, R. J. Cooling // Austral. New Zealand J. Ophthalmol. - 1995. - Vol. 23. - P. 165-171.
77. Brilliant blue g-assisted internal limiting membrane peeling for macular hole: a systematic review of literature and meta-analysis / K. Azuma [et al.] // Retina. - 2016.- V. 36, №5.- P. 851-858.
78. Brilliant blue G-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery/ P. Naithani [et al.] // Indian J Ophthalmol. - 2011.- V.59, №2.-P.158-160.
79. Bronstein, M.A.Fellow eyes with macular holes/ M.A. Bronstein, C.L. Trempe, H.M. Freeman // Am J Ophthalmol.- 1981.-№92.- P.757-761.
- 80.Characteristics of central visual field defect after macular hole surgery/ J.N.Li [et al.] // Int. J. Ophthalmol. - 2019. – V.12, №3. - P.451– 456.
81. Chatziralli, I.P. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery, why, when, and how? / I.P. Chatziralli, P.G. Theodossiadis, D.H.W Steel // Retina. - 2018.-V.38, №5.-P.870-882.
82. Chen, S.N. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies/ S.N. Chen, C.M.Yang // Retina. - 2016.- V.36, №1.- P.163-170.
83. Chen, S.N. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies/ S.N. Chen, C.M. Yang // Retina. - 2016.- V.36, №1.- P.163-170.
84. Christensen, U.C.Visual loss after use of intraocular silicone oil associated with thinning of inner retinal layers/ U.C. Christensen, M. la Cour. // Acta Ophthalmol. -2012.- V.90, №8.-P.733-737.
85. Clark L.C. Jr. Description U.S. Patent № 4 490 351, Dec.25, 1984.

86. Closing macular holes with "macular plug" without gas tamponade and postoperative posturing/ M. Chakrabarti [et al.] //Retina. - 2017.- V.37, №3.-P.451-459.
87. Coats, G. The pathology of macular holes / G. Coats // Royal London Ophthalmol. Hosp. Rep.- 1907.- Vol. 17.- P. 69-96.
88. Commentary: Macular hole surgery - A tweak here and there. / G. Vibhute [et al.] // Indian J. Ophthalmol. -2022. -V.70, №1. - P.186 -187.
89. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery/ F.Morescalchi [et al.] //Surv Ophthalmol. - 2017.- V.62, №1.- P.58-69.
90. Double arcuate relaxing retinotomy for a large macular hole/ M.Karacorlu [et al.] // Retinal Cases Brief Reports. - 2019.- V.13, №2.- P.167-170.
91. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling/ F. Pichi [et al.] // Int Ophthalmol. - 2014. - V. 34, №2. - P.437-446.
92. Effect of autologous platelet concentrate in surgery for idiopathic macular hole: results of a multicenter, double-masked, randomized trial. Platelets in Macular Hole Surgery Group /M. Paques [et al.] // Ophthalmology. - 1999. - V.106, №5.- P.932-938.
93. Effect of autologous platelet concentrates on the anatomical and functional outcome of late-stage macular hole surgery: A retrospective analysis/ K. Engelmann [et al.] // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. - 2015. - Vol. 58, № 11-12. - P. 1289-1298.
94. Effect of infusion air pressure on visual field defects after macular hole surgery/ A.Hirata [et al.] // Am J Ophthalmol. -2000.- V.130, №5.-P.611-616.
95. Effect of internal limiting membrane abrasion on retinal tissues in macular holes/ D.R. Almeida [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci.- 2015.- V.56, №5.- P.2783-2789.
96. Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels/ L, Weiser [et al.] // Tissue Eng. - 1999.- Vol.5, №6.- P.533–544.

97. Effects of indocyanine green on the retina and retinal pigment epithelium in a porcine model of retinal hole/ M.P. Czajka [et al.] // Retina. -2004.-V.24.-275-282.
98. Effets à long terme du pelage de la membrane limitante interne sur la sensibilité et l'anatomie rétinienne lors de la chirurgie des trous maculaires [Long-term functional and anatomical effects after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling]/ F.Tortuyaux [et al.] // J Fr Ophtalmol. -2021.-V.44, №4.-P.523-530.
99. Efficacy of autologous platelets in macular hole surgery/ A. Konstantinidis [et al.] // Clin Ophthalmol. - 2013.- V. 7.- P.745-750.
100. Efficacy of different doses of dye-assisted internal limiting membrane peeling in idiopathic macular hole: a systematic review and network meta-analysis/ SS.Li [et al.] // Int Ophthalmol. - 2021.- V.41, №3.- P.1129-1140.
101. Eiko, Arimura. Quantification of metamorphopsia in a macular hole patient using M-CHARTS/ Arimura Eiko [et al.] // Acta Ophthalmol Scand.-2007.-V.85, №1.- P.55-59.
102. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes/ P. Stalmans [et al.] //N Engl J Med.- 2012.- V. 367, № 7. P. 606-615.
103. Evaluation of the Morphology of Ganglion Cell Complex and Functional Outcomes after Internal Limiting Membrane Peeling with Macular Abrasion in Idiopathic Macular Hole / A. Imburgia [et al.] // J Ophthalmol. - 2020.-V.2020.- 8891057.
104. Ezra, E. For the macular hole study group. Surgery for idiopathic full-thickness macular hole. Two-year results of randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Moorfields macular hole study group report No.1/ E.Ezra, Z.J. Gregor // Arch Ophathlmol.- 2004. -V.122, №2.- P.224-236.
105. Ezra, E. For the macular hole study group. Surgery for idiopathic full-thickness macular hole. Two-year results of randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Moorfields macular hole study

- group report No.1/ E. Ezra, Z.J. Gregor // Arch Ophathlmol. - 2004.-V.122, №2.- P.224-236.
106. Ezra, E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis/ E. Ezra // Br J Ophthalmol. - 2001.- V.85, №1.- P.102-108.
107. Fine, S.L. Vitreous surgery for macular hole in perspective. Is there an indication/ S.L. Fine // Arch Ophthalmol. -1991.- V.109, №5.-P.635-636.
108. Fischer, C. Importance of the Watzke-Allen test in diagnostics and staging of macular holes/ C. Fischer, J. Callizo // Ophthalmologe. - 2016. - Vol.113, № 2. - P.152-155.
109. Floryan, K.M. Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients/ K.M. Floryan, W.J. Berghoff // AORN J.- 2004.- V. 80, №4.- P.668-674.
110. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel / J.E. Fernandez-Barbero [et al.] // Clin. Oral Implants Res. - 2006. - Vol. 17, N.6. - P.687-693.
111. Functional outcome of trypan-blue assisted macular pucker surgery: A prospective, randomized, comparative trial/ C. Haritoglou [et al.] // Am J Ophthalmol. -2004.- V.138.-P.1-5.
112. Gass, J.D. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole/ J.D. Gass // Am J Ophthalmol. -1995.-V.119, №6.- P.752-759
113. Geyer, R.P. “Bloodless” rats through the use of artificial blood substitutes/ R.P. Geyer // Fed Proc.-1975.- V. 34, №6.- P.1499-505.
114. Grewal, D.S. Autologous neurosensory retinal free flap for closure of refractory myopic macular holes/ D.S. Grewal, T.H. Mahmoud // JAMA Ophthalmol. - 2016.- V.134.- P.229-230.
115. Haidt,S.J. Liquid perfluorocarbon replacement of the eye/ S.J. Haidt, L.C. Jr. Clark, J. Ginsberg// Invest. Ophthalmol. Vis. Sc. - 1982. - Vol. 22 (suppl.). - P. 223.

116. Human amniotic membrane plug to promote failed macular hole closure/ T.Caporossi [et al.] // Sci Rep.-2020.- V.10, № 1.-18264.
117. Human autologous serum for the treatment of full-thickness macular holes/ P.E. Liggett [et al.] // Ophthalmology. - 1995. - V.102, №7.- P.1071- 1076.
118. Human autologous serum for the treatment of full-thickness macular holes/ P.E. Liggett [et al.] //Ophthalmology. - 1995.- V.102, №7.- P.1071-1076.
119. Ichikawa, Y. Metamorphopsia and tangential retinal displacement after epiretinal membrane surgery/ Y.Ichikawa, Y.Imamura, M.Ishida // Retina.- 2017.- V.37, № 4.-P.673-679.
120. Imamura, Y. Retinal thinning after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole/ Y. Imamura, M. Ishida // Jpn J Ophthalmol. -2018.-V.62.- №2.-P.158-162.
121. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of unexplained visual loss after intraocular silicone oil for macula-on retinal detachment/ L.M. Scheerlinck [et al.] // Retina. - 2016. - V. 36, № 2. -P. 342-350
122. Indocyanine green effect on cultured human epiretinal pigment epithelial cells: Implication for macular hole surgery/ B.D. Sippy [et al.] //Am J Ophthalmol. - 2001.- V.132.- P.433-435.
123. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery / D. Pradhan [et al.] // Ger. Med. Sci. - 2022. – V.20, №2. - P.1-15.
124. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes / S. Rizzo [et al.] // Retina. - 2018 -V.38 -P. S73-S78
125. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes / S. Rizzo [et al.] // Retina. -2018 - V. 38, № 1.- P.73-78
126. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes/ Z.Michalewska [et al.] // Ophthalmology. - 2010.- V.117, №10.-P.2018-2025.

127. Inverted internal limiting membrane flap technique versus complete internal limiting membrane removal in myopic macular hole surgery/ M.Mete [et al.] // Retina. - 2017. - V. 37, №10. - P.1923-1930
128. Johnson, R.N. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention/ R.N. Johnson, J.D. Gass // Ophthalmology. - 1988.-V. 95.- P. 917-924.
129. Kaiser PK, Binder S, The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole/ J.S. Duker [et al.] // Ophthalmology. - 2016.-V.120.- P.2611-2619.
130. Kelly, N.E.Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study/ N.E. Kelly, R.T. Wendel // Arch Ophthalmol. - 1991. -Vol. 109, №5. - P. 654-659.
131. Kimura, H. Triamcinolone acetonide-assisted peeling of the internal limiting membrane/ H.Kimura, S. Kuroda, M. Nagata // Am J Ophthalmol. - 2004.-V.137, №1.-P.172-173.
132. Knapp, H. Ueber isolirte zerreissungen der aderhaut in folge von traument auf dem augapfel/ H.Knapp // Arch Augenheilk.-1869.-V.1.-P.6-29.
133. Kuhn, F. The Tano Diamond Dusted Membrane Scraper: indications and contraindications / F. Kuhn, V. Mester, A. Berta // Acta Ophthalmol Scand.- 1998.- V.76, №6.- P.754-755.
134. La Cour, M. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment/ M.La Cour ,J. Friis //Acta Ophthalmol Scand.-2002.- V.80.- P.579-587.
135. Lee W.T. The eye: basic sciences in practice / W.T. Lee. - Philadelphia, 2002.- 192 p.
136. Liang, C. Tolerance of extended-term vitreous replacement with perfluorooctane and perfluoroperhydrophenanthrene mixture (phenoctane) / C. Liang, G. A. Peyman // Retina. - 1999. - Vol. 19, № 3. - P. 230-237.

137. Lindtjørn, B. Optical coherence tomography features and risk of macular hole formation in the fellow eye/ B.Lindtjørn, J. Krohn, V.A. Forsaa // BMC Ophthalmol.- 2021.- V. 21, № 1.-P. 351
138. Long-Term Safety and Efficacy of Siluron2000 with Pars Plana Vitrectomy in the Treatment of Patients with Severe Vitreoretinopathy and Chronic Macular Holes/ P.Arjmand [et al.] // Clin Ophthalmol. -2021.- V.2, №15.-P.4373-4379.
139. Macular function assessment by multifocal electroretinogram and microperimetry in macular hole and correlation with visual acuity/ D.Daleena [et al.] // Nepal J Ophthalmol. -2020. -V.12, №23.- P.7-16.
140. Macular Hole in Myopic Eyes: A Narrative Review of the Current Surgical Techniques/ C. De Giacinto [et al.] // J. Ophthalmol. - 2019.-V. 2019.- P.1-10
141. Management of refractory large macular hole with autologous neurosensory retinal free flap transplantation/ Y.C. Chang [et al.] // Retina. - 2020.- V.40, №11.- P.2134-2139.
142. Markowitz, S.N. Microperimeters and microperimetry: new technology in ophthalmology with far-reaching applications/ S.N. Markowitz //Can J Ophthalmol. - 2013.- V.48.- P.347-348.
143. Marx, R. Dental and craniofacial applications of plateletrich plasma / R. Marx, A. Garg. - Carol Stream: Quintessence Publishing Co, Inc., 2005. - 221 P.
144. Marx, R. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. Marx // Implant Dent. - 2001. - №10. - P. 225-228
145. Marx, R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use/ R.E.Marx // J Oral Maxillofac Surg.- 2004.- V.62,№4.-P.489-496.
146. McCarrel,T.M.Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy/ T.M. McCarrel, T.Minas , L.A.Fortier// J Bone Joint Surg Am.- 2012.-Vol.94, №19.-P.1-8.
147. Morris, R. Hemorrhagic macular cyst / R. Morris, F. Kuhn, C.D. Witherspoon // Ophthalmology. - 1994. -Vol.1, №101. - P.1.

148. Mulhern, M.G. Visual and anatomical success with short-term macular tamponade and autologous platelet concentrate/ M.G. Mulhern, A. Cullinane, P.E. Cleary // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 238, № 7. - P. 577-583.
149. Nabib, M. Experimental evaluation of perfluorophenanthrene as a high specific gravity vitreous substitute. A preliminary report/ M.Nabib , G.A.Peyman ,L.C. Clark // Ophthalmic Surg. -1989. - V.20, №4 -P.286-293.
150. Outcome of autologous platelet concentrate and gas tamponade compared to heavy silicone oil tamponade in persistent macular hole surgery/ F. Schaub [et al.] //Eur J Ophthalmol. - 2021.- V. 31, №2.- P. 664-672.
151. Perfluoro-n-octaneassisted single-layered inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole surgery/ M.K.Shin [et al.] // Retina. -2014.- V.34, №9.-P.1905-1910
152. Petropoulos, I.K. Spontaneous closure of macular hole: one-year follow-up with spectral-domain optical coherence tomography/ I.K. Petropoulos, M.A. Matter, P.M. Desmangles // Klin Monbl Augenheilkd.- 2009.-V.226,№4.-P.363-364.
153. Photoablation of inner limiting membrane and inner retinal layers using the Erbium: YAG-laser: An in vitro study / Hans Hoerau [et al.] //Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. - 2006.- V. 38, №1.- P. 52-61.
154. Pietrzak, W. Scientific foundations platelet rich plasma: biology and new technology / W. Pietrzak, B. Eppley // J. Craniofac. Surg. - 2005. - Vol. 16, № 6. - P. 1043- 1054.
155. Plasma Rich in Growth Factors in Macular Hole Surgery/ R.M. Sánchez-Ávila [et al.] // Clin Pract. - 2022.- V.12, №1.- P.57-69.
156. Plasma Rich in Growth Factors in Macular Hole Surgery/ R.M. Sánchez-Ávila [et al.] // Clin. Pract. -2022.-V.12.- P.57-69.
157. Platelet-rich plasma and macular hole surgery: A clue to their mode of action and the influence of anti-platelet agents/ F. M. D'Alterio [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. -2023. - V.33, №4. - P.111– 114.

158. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study/ S. H. Saad [et al.] // Int Wound J.- 2011.- Vol.8.- P.307-312.
159. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications/ T.E. Foster [et al.] // Am J Sports Med. - 2009.- V. 37, №11.- P.2259-2272.
160. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020/ P. Everts [et al.] // Int J Mol Sci.-2020.-V21, №20.-7794.
161. Postoperative perfluoro-n-octane tamponade for primary retinal detachment repair/ R. Rush [et al.] // Retina. - 2012. - Vol. 32-P. 1114- 1120.
162. Rahimy, E. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: a systematic review and meta-analysis/ E. Rahimy, C.A. McCannel // Retina. -2016.- V. 36.- P.679-687.
163. Recalcitrant Macular Hole Closure by Autologous Retinal Transplant Using the Peripheral Retina/ K. Yamada [et al.] //Clin Ophthalmol. -2020.-V.14.- 2301-2306.
164. Reis, R. Management of Stage IV Macular Holes: When Standard Surgery Fails/ R. Reis, N. Ferreira, A. Meireles // Case Rep Ophthalmol.2012.- V.3, №2.- P.240-250.
165. Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings [in German] / C. Eckardt [et al]. // Ophthalmologe. - 1997. - Vol. 94. - P. 545-551.
166. Results of vitrectomy and the no-touch-technique using autologous adjuvants in macular hole treatment/ H. Hoerauf [et al.] // Int Ophthalmol. - 2001.- V. 24, №3.- P.151-159.
167. Role of Multifocal Electroretinography in the Diagnosis of Idiopathic Macular Hole/ R.Tuzson [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.-2010.- V.51, №3.- P.1666-1670.
168. Schachar, A.P. Ryan's Retina / A. P. Schachar. - Elsevier, 2018.- 2213-2227 p.

169. Schocket, S.S. Laser treatment of macular holes/ S.S. Schocket // Ophthalmology. - 1988. - Vol. 95, № 5. - P. 574-582.
170. Shpak, A.A. Surgical treatment of macular holes with and without the use of autologous platelet-rich plasma/ A.A. Shpak, D.O. Shkvorchenko, E.A. Krupina // Int Ophthalmol. - 2021.- V. 41, №3.- P.1043-1052.
171. Silicone Oil-Related Visual Loss/ H.H. Ghoraba [et al.] // Ophthalmologica. - 2017. - № 238. - P. 59-67
172. Sloviter, H.A. Perfluoro compounds as artificial erythrocytes/ H.A. Sloviter // Fed Proc.-1975.- V.34, №6.- P.1484-1487.
173. Spontaneous closure of small full-thickness macular holes: Presumed role of Müller cells/ A. Bringmann [et al.] // Acta Ophthalmol.- 2020.- V.98, №4.- P.447-456.
174. Square grid deformation analysis of the macula and postoperative metamorphopsia after macular hole surgery/ Sun Ho Park [et al.] // Retina. -2021. - V. 41, №5.- P. 931-939.
175. Steel, D.H. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment/ D.H. Steel, A.J. Lotery // Eye (Lond). -2013.-V.1.- P.1-21.
176. Sutter, E.E. Noninvasive Testing Methods: Multifocal Electrophysiology. / E.E. Sutter // Encyclopedia of the Eye. Oxford: Academic Press. - 2010.- Vol. 3.- P.142-160.
177. Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study/ J.R. Evans [et al.] // Eye (Lond).- 1998.- V.12.-P.256-259.
178. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique/ Z. Michalewska // Retina. - 2015 - V. 35, № 9 - P. 1844-1850.
179. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: a comparative study/Z. Michalewska [et al.] // Retina. - 2015. - V. 35, № 9. - P. 1844-1850.

180. The analysis of spontaneous closure mechanisms and regeneration of retinal layers of a full-thickness macular hole/ K.Morawski [et al.] // Retina. - 2016 - V. 36, № 11. - P.2132-2139.
181. The current surgical management of large, recurrent, or persistent macular holes/ A.L.C. Tam [et al.] // Retina. - 2018.-V. 38, №7.- P. 1263-1275
182. The effect of chemical stability and purification of perfluorocarbon liquids in experimental extended-term vitreous substitution/ M. Velikay [et al.] // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. - 1995- V.233, №1. -P.26-30.
183. The effects of pars plana vitrectomy and transforming growth factor-beta 2 without epiretinal membrane peeling on full-thickness macular holes/ M.B. Lansing [et al.] // Ophthalmology. -1993.- V. 100.- P. 868-872
184. The long-term outcome of eyes with unexplained visual loss after gas tamponade for macula-on retinal detachment/ E. Corbelli [et al.] // Retin Cases Brief Rep. -2023. - V.10. - P.1097.
185. The oasis mp-1 substudy/ R. Sadda [et al.] // Retina. - 2019. - V. 39, № 2 - P. 319-330.
186. The role of vitreoretinal surgery in the management of myopic macular hole without retinal detachment/ J.García-Arurí [et al.] // Retina. - 2001. - Vol. 21, № 4. - P. 332-338.
187. The visual performance and metamorphopsia of patients with macular holes/ Y.Saito [et al.] // Arch Ophthalmol. - 2000.-V.118, № 1.-P.41-46.
188. Therapeutic Efficacy ofAutologous Platelet Concentrate Injection on Macular Holes with High Myopia, Large Macular Holes, or Recurrent Macular Holes: A Multicenter Randomized Controlled Trial/ M.Kim [et al.] // J. Clin. Med. 2021.- V.10, № 12.- P.2727.
189. Treatment of persistent macular holes with heavy silicone oil/ T.Lohmann [et al.] //Retina. - 2022. - V.42, №12. - P. 2258-2266.
190. Uchida, A. Analysis of Retinal Architectural Changes Using Intraoperative OCT Following Surgical Manipulations with Membrane Flex Loop in the

- DISCOVER Study/ A. Uchida, S.K. Srivastava, J.P. Ehlers // Invest Ophthalmol Vis Sci.- 2017.-V.58, №9.- P.3440-3444.
191. Unexplained visual loss after gas tamponade for macular-on retinal detachment: Incidence and Clinical Characterization/ L. Iuliano [et al.] // Retina. - 2021.- V.41, №5.- P.957-964.
192. Unexplained visual loss after primary pars-plana-vitreectomy with silicone oil tamponade in fovea-sparing retinal detachment/ T.Barth [et al.] // BMC Ophthalmol. - 2023. – V.25. – P.75.
193. Unexplained visual loss in retinal detachment repair: comparing gas, silicone oil and heavy silicone oil by multivariable regression/ G.Moussa [et al.] // Int. J. Retina Vitreous. - 2023. - V.9, №1. - P.1-10.
194. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole/ T. L.Jackson [et al.] // Ophthalmology. - 2013.- V.120, №3.-P.629-634.
195. Update on platelet-rich plasma/ J.M. DeLong [et al.] // Curr Orthop Pract.- 2011.- Vol.22.-P.514-523.
196. Use of perfluorohexyloctane as a long-term internal tamponade agent in complicated retinal detachment surgery / B.Kirchhof [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2002- Vol. 133, № 1- P.95-101.
197. Ventre, L. Human Amniotic Membrane Plug to Treat Persistent Macular Hole/ L.Ventre, P.Marolo, M. A. Reibaldi // Ophthalmol.-2020.- V.11,№2.- P. 442-447.
198. Vitrectomy with short term postoperative tamponade using perfluorocarbon liquid for giant retinal tears/ M. Sirimaharaj [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2005. - V.89. - P. 1176-1179.
199. Winter, M. Failure of potassium siphoning by Muller cells: a new hypothesis of perfluorocarbon liquid-induced retinopathy / M. Winter [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2000. - Vol. 41, № 1. - P. 256-261.

200. Wong J., Belliveau M. Anatomical and visual outcomes of macular hole surgery with short-duration 3-day face-down positioning/ D.Almeida [et al.] // Retina. - 2012. - Vol. 32, №3. - P. 506-510.
201. Yüksel, M. Spontaneous Closure of Large Full-Thickness Macular Hole in a Patient with Degenerative Myopia: Case Report/ M.Yüksel, H.B. Özdemir, M. Hasanreisioğlu // Turk J Ophthalmol.-2021.- V.51,№3.- P.184-187.
202. Zimmerman, N.J. The use of N-perfluorocarbon amines in complicated retinal detachments/ N.J.Zimmerman, D. Faris // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1984. - Vol. 25 (suppl.). - P. 258.