

ПРЕИМУЩЕСТВА И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЭПИРЕТИНАЛЬНЫХ МЕМБРАН

В.Д. Захаров¹, С.А. Борзенко^{1,2}, С.В. Колесник¹, И.М. Горшков¹, А.И. Колесник¹, В.И. Шестопалов³, А.В. Миридонова¹, Д.С. Островский^{1,4}

¹ ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

³ Глазной институт Баскома Палмера, Университет Майямы, Майямы, штат Флорида

⁴ ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Для цитирования: Захаров В.Д., Борзенко С.А., Колесник С.В., и др. Преимущества и клиничко-морфологические результаты раннего хирургического лечения идиопатических эпиретинальных мембран // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1–2. – С. 70–79. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.70-79>

Поступила: 21.01.2019

Одобрена: 28.02.2019

Принята: 18.03.2019

■ Хирургическое лечение идиопатического эпиретинального фиброза обеспечивает стабилизацию зрительных функций, способствует уменьшению метаморфопсий и обеспечивает постепенное восстановление макулярной анатомии. Однако пациенты с низкой предоперационной остротой зрения не всегда довольны функциональными результатами операции. Причиной этого зачастую становится хроническое тракционное воздействие на ткань сетчатки и персистенция кистозного макулярного отека. Поэтому актуальным остается определение наиболее оптимальных сроков хирургического лечения. **Цель работы** — провести сравнение морфофункциональных результатов лечения идиопатического эпиретинального фиброза на разных стадиях пролиферативного процесса для определения оптимальных сроков оперативного вмешательства. **Материалы и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование образцов идиопатических эпиретинальных мембран (иЭРМ) у 60 пациентов (60 глаз), разделенных на 3 группы в зависимости от исходной остроты зрения, выявлены особенности морфологического состава мембран по мере прогрессирования пролиферативного процесса. Полученные данные сопоставляли с анатомо-функциональными результатами хирургического лечения (МКОЗ, данными оптической когерентной томографии). **Результаты.** Иммуногистохимическое исследование показало, что с течением времени по мере прогрессирования пролиферативного процесса происходят пролиферация и трансдифференцировка различных типов клеток в миофибробластоподобные с гиперпродукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Клинически это сопровождается значительными изменениями области витреомакулярного интерфейса: сморщиванием макулярной области с развитием характерного симптомокомплекса, возникновением кистозного макулярного отека, дезорганизацией слоев сетчатки. В результате на поздних стадиях мембраны представляют собой коллагеноволоконный остов с небольшим количеством клеточных элементов или их отсутствием, плотно фиксированный к внутренней пограничной мембране. Скорость восстановления остроты зрения и степень регресса макулярного отека соответствуют тяжести пролиферативных изменений в макулярной области. Чем раньше проведено хирургическое лечение, тем быстрее происходит восстановление анатомического статуса слоев сетчатки в центральной зоне и зрительных функций. **Выводы.** Проведенный анализ клиничко-функциональных результатов хирургического лечения иЭРМ на разных стадиях пролиферативного процесса показал эффективность раннего оперативного вмешательства при данной патологии

■ **Ключевые слова:** хирургическое лечение; пролиферативный процесс; идиопатическая эпиретинальная мембрана; глиальные клетки; миофибробластоподобные клетки; коллаген.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL OUTCOMES AND BENEFIT OF EARLY IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANES SURGERY

V.D. Zakharov¹, S.A. Borzenok^{1,2}, S.V. Kolesnik¹, I.M. Gorshkov¹, A.I. Kolesnik¹, V.I. Shestopalov³, A.V. Miridonova¹, D.S. Ostrovsky^{1,4}

¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia;

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³ The Bascom Palmer Eye Institute University of Miami School of Medicine, Miami, FL, USA;

⁴ The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

▪ Surgical treatment of iERM improves or stabilizes visual acuity (VA), decreases metamorphopsia, and restores macular anatomy. Nevertheless patients with low preoperative VA do not enjoy complete recovery after membrane removal. Limited restoration of the VA in these patients can be due to chronic traction of retina, vascular leakage and persistent cystoid macular edema. All these factors restrict the restoration of macular anatomy and function. **Objective.** The purpose is to investigate the functional, structural and morphological outcomes of iERM surgical treatment in different proliferation phase. **Materials and methods.** 60 patients were divided into 3 groups: 1 group — patients with VA 0.7–0.9; 2 group — patients with VA 0.3–0.6; 3 group with VA 0.1–0.3. Idiopathic ERM/ILM samples from vitrectomy were analyzed for glial acidic fibrillary protein (GFAP), cellular retinaldehyde-binding protein (CRALBP), α -SMA, vimentin, CD65 and type II, IV, VI collagen using flat-mount immunohistochemistry. **Results.** We observed transdifferentiated retinal Muller cells and astrocytes in myofibroblast-like phenotype which induced tissue contraction. In the course of time membranes demonstrated rough extratrecellular matrix component combination. These membranes had strong adhesion to ILM and were removed in the unique block during vitrectomy. An improvement of postoperative best-corrected visual acuity (BCVA), as well as a decrement in central foveal thickness (CFT) was observed in all groups, maximum after 1 year of observation. Postoperative BCVA was better in patients with satisfactory preoperative VA. Comparative analysis of the three groups showed a significant improvement in BCVA and CFT in the first group. These patients have very little macular damage resulting in good recovery of the macular function. **Conclusions.** We conclude that vitrectomy for early symptomatic iERM is beneficial in preserving excellent vision. Early intervention may prevent the evolvement of non-reversible damage to the outer retina. It is a safe procedure associated with a lower chance of surgical difficulty during ERM/ILM peeling.

▪ **Keywords:** idiopathic epiretinal membrane; early surgery; proliferative process; glial cells; miofibroblast-like cells; collagen.

Введение

На сегодняшний день соединительная ткань привлекает внимание все большего количества исследователей ввиду поиска возможностей и разработки различных методов управления ее ростом и развитием с целью предотвращения различных патологических состояний. К одному из таких патологических состояний относится фиброз. Данный процесс развивается как универсальный патофизиологический ответ на повреждение тканей и характеризуется разрастанием и уплотнением соединительной ткани, что постепенно приводит к нарушению функции органа [5].

В офтальмологии фиброзные изменения центральной области сетчатки начали описывать с 1930-го г., когда впервые выявили вызванную эпиретинальной мембраной (ЭРМ) складчатость в макулярной зоне [3]. Известно, что ЭРМ сопутствуют большому числу различных глазных заболеваний — это так называемые «вторичные» ЭРМ. Мембраны, которые развиваются без сопутствующей патологии, называют идиопатическими [3, 4].

Идиопатическая эпиретинальная мембрана (иЭРМ) — довольно распространенная патология органа зрения. По структуре она представляет собой пролиферативные образования, которые развиваются в области контакта стекловидного тела с внутренней поверхностью сетчатки [1]. По мере прогрессирования за-

болевания клинически значимые ЭРМ, ввиду их способности к сокращению, приводят к искривлению поверхности витреомакулярного интерфейса, что в свою очередь способствует развитию различной степени макулярного функционального синдрома, проявляющегося в снижении остроты зрения, метаморфопсиях, наличии или отсутствии центральной скотомы. Метаморфопсии в большинстве случаев становятся причиной первичных жалоб пациентов и одним из основных поводов для обращения к врачу, а также — одним из показаний к лечению.

Следует отметить, что в настоящее время не существует эффективных средств и способов консервативного лечения, которые в состоянии остановить прогрессирование пролиферативного процесса и констрикцию формирующихся ЭРМ. В этой связи хирургическое удаление иЭРМ остается основным и наиболее эффективным методом устранения тракционного воздействия на сетчатку [1, 8, 10]. Данную операцию в настоящее время выполняют микроинвазивным доступом с использованием ультратонких инструментов калибра 25–27 Gauge, с удалением эпиретинальной и внутренней пограничной мембран и применением для их визуализации биосовместимых красителей [14, 18,23].

Одним из нерешенных вопросов остается определение сроков оперативного вмеша-

тельства. До недавнего времени хирургическое лечение иЭРМ выполнялось только при значительном снижении остроты зрения [16]. Однако не всегда после оперативного вмешательства пациенты и доктора были удовлетворены полученными результатами. По мнению некоторых исследователей, это может быть связано со структурными изменениями зоны витреомакулярного интерфейса, которые выражаются в задержке и незаконченности восстановления ее морфологии и функции после удаления ЭРМ и ВПМ [3, 11], причиной чего зачастую является хроническое тракционное воздействие на ткань сетчатки и персистенция кистозного макулярного отека. Также в результате длительного существования мембраны в области витреомакулярного интерфейса происходит постепенное сморщивание поверхности макулы и дезорганизация слоев сетчатки. Постепенное изменение ее качественного состава приводит к утолщению сетчатки, образованию сращений ЭРМ и ВПМ. В результате за счет плотной адгезии иЭРМ и ВПМ у данной категории пациентов интраоперационно может также происходить повреждение слоя нервных волокон, что приводит к дефектам в поле зрения [9, 11, 20, 21]. Кроме того, функциональный прогноз операции напрямую зависит от степени сохранности линий соединения наружных и внутренних частей фоторецепторов [23]. Это также связано с высоким количеством и степенью зрелости коллагеновых структур мембран, обеспечивающих высокую степень адгезии к поверхности сетчатки и деструкцию структурных элементов витреомакулярного интерфейса [2]. Поэтому в настоящее время ведется активное изучение морфологического состава мембран и измененных ВПМ, чтобы понять патогенетические механизмы формирования иЭРМ и степени вызываемых ими нарушений в различные фазы пролиферативного процесса.

Тем не менее, несмотря на обширный арсенал диагностических исследований области витреомакулярного интерфейса и на детально разработанную технологию оперативного вмешательства при данной патологии и достаточно высокий клинический эффект в контексте анатомического восстановления поврежденных структур глаза, конечный функциональный результат, по мнению ряда офтальмохирургов, далеко не всегда удовлетворяет врача и пациента. Многие авторы пытаются найти причину низких функциональных результатов хирургического лечения иЭРМ с помощью морфологического анализа структур витреомакулярной области. Данные последних экспериментальных исследований суще-

ственно меняют взгляд на патогенетические механизмы эпиретинального фиброза (ЭРФ) и смещают акценты в сторону хирургической стратегии лечения данной патологии. На сегодняшний день отмечается роль клеточных субпопуляций миофибробластов/фибробластов в формировании иЭРМ, проводятся исследования молекулярных медиаторов идиопатического ЭРФ, что служит импульсом для разработки новых диагностических и прогностических критериев заболевания. В этой связи актуальным направлением с целью повышения клинической эффективности оперативного вмешательства при иЭРМ стало изучение морфологического состава мембран в зависимости от стадии фиброзирования и адекватное прогнозирование результатов операции с учетом оптимального выбора сроков ее проведения.

Цель исследования — провести сравнение морфофункциональных результатов лечения идиопатического эпиретинального фиброза на разных стадиях пролиферативного процесса для определения оптимальных сроков оперативного вмешательства.

Материалы и методы

Исследование проведено у 60 пациентов (60 глаз) с диагнозом иЭРМ. Отбор пациентов проводился сплошным методом, из выборки были исключены больные с сопутствующей патологией (катаракта, глаукомой, диабетической ретинопатией, миопией, увеитом, центральными помутнениями роговицы и т. д.), при появлении жалоб на наличие метаморфопсий. Все пациенты были разделены на 3 равные группы по 20 пациентов в каждой в зависимости от исходной максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ): первая группа имела МКОЗ от 0,9–0,7 н/к; вторая — от 0,7 до 0,3 н/к; третья — от 0,2 до 0,05 н/к. Возраст пациентов — от 40 до 76 лет. Пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее определение МКОЗ, офтальмометрию, тонометрию, периметрию, биометрию, В-сканирование, а также оптическую когерентную томографию и микропериметрию до операции и в сроки — 1 сутки и 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Пациентам была выполнена стандартная трехпортовая 25–27 Gauge хромовитректомия. Контрастирование ЭРМ и ВПМ проводили с использованием красителя membrane blue dual (DORC, Нидерланды). С помощью эндовитреального пинцета проводили удаление ЭРМ и внутренней пограничной мембраны (ВПМ). Во время проведения процедуры

пилинга обращали внимание на то, как происходило удаление мембран: послойно или единым блоком. Заканчивали операцию введением в витреальную полость газозвдушной смеси без наложения швов.

Далее проводили иммуногистохимическое исследование удаленных образцов. Для этого образец мембраны был помещен в пробирку с 2,0 мл 4% параформальдегида в 0,1 М фосфатного буфера (pH 7,5) при температуре +4 °С. Через 4 часа его переносили в пробирку с 2,0 мл физиологического раствора. Образцы мембран толщиной 2–3 мкм фиксировали на предметном стекле с адгезивным (полилизинным) покрытием Thermo scientific (США). Отмывали мембраны по стандартной методике. После чего проводили окрашивание первичными антителами: анти-GFAP, anticellular retinaldehyde-binding protein antibody (CRALBP; Müller cell marker, UW55), CD45, α -SM актин в разведении 1 : 100, коллаген IV типа 1 : 200, коллаген VI типа 1 : 250 (Abcam, UK). Далее проводили окрашивание вторичными антителами Goat anti-Mouse IgG H&L Козье поликлональное вторичное антитело к мыши (Alexa Fluor®594) в разведении 1 : 250 (номер по каталогу ab150116), Goat anti-Rabbit IgG H&L Козье поликлональное вторичное антитело к кролику Alexa Fluor®488 в разведении 1 : 250 (номер по каталогу ab150077). Данные образцы исследовали на конфокальном сканирующем микроскопе FLUOVIEW FV10i (OLYMPUS Corporation, Япония).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием программ Excel и R. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в формате $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены в формате $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана, Q_{25} , Q_{75} — нижний и верхний квартили. Для сравнения данных с нормальным распределением между группами использовали t -критерий Стьюдента. Для сравнения данных с отличным от нормального распределения до и после операции использовали критерий Уилкоксона. Статистически достоверными признавали различия, при которых уровень достоверности составлял $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты отмечали улучшение остроты зрения и уменьшение жалоб на метаморфопсии в послеоперационном периоде. В первой

группе уже через месяц после проведенного лечения у пациентов происходило стремительное снижение жалоб вплоть до 6-го месяца; во второй группе отмечали постепенное уменьшение жалоб до 6–12-го месяца; в третьей — жалобы снижались к 6–9-му месяцу, у 14 пациентов сохранялись в течение всего периода наблюдения.

У пациентов первой группы с МКОЗ от 0,7 до 0,9 во время хирургического вмешательства ЭРМ были удалены с поверхности сетчатки отдельно от ВПМ в 19 случаях. Это было обусловлено меньшей степенью адгезии данных мембран с ВПМ и сетчаткой и подтверждено данными иммуногистохимического исследования. У одного пациента с острой зрения 0,6 мембраны удалялись частично единым блоком, что свидетельствует об их спаянности. Острота зрения улучшалась уже в течение первого месяца после лечения, максимальных значений достигала к 6–12 месяцам наблюдений и составила 0,9 (0,8; 1,0); 1,0 (0,9; 1,0) соответственно. В течение года происходило постепенное снижение толщины сетчатки, и к 12 месяцам она составляла в среднем $311,2 \pm 34,57$ мкм.

В образцах мембран данной группы были выявлены глиальные клетки, которые были представлены клетками Мюллера и астроцитами. Иммуногистохимический маркер глиальных клеток сетчатки — глиальнокислый фибриллярный протеин (GFAP), клеточный ретинальдегид, связывающий протеин (CRALBP) и виментин. Во всех исследуемых образцах преобладали GFAP-позитивные астроциты и клетки Мюллера, в 18 случаях были обнаружены CRALBP-позитивные клетки Мюллера, в 9 — выявлены глиальные клетки, экспрессирующие виментин, который является оптимальным маркером ранних этапов трансформации клеток (рис. 1). Его появление указывает на перестройку цитоскелета клетки, влекущую за собой последующее изменение ее функции. В небольшом количестве встречались ядра других типов клеток (макрофаги, гиалоциты, лейкоциты), коллаген II типа, фибронектин. Также в образцах был обнаружен α -SMA — маркер дифференцировки гладкой мускулатуры и активированных фибробластов. Его наличие подтверждает переход данных клеток в мезенхимальный фенотип, а именно в фибробластоподобный, показывая начало пролиферативного процесса (см. рис. 1). Клетки, экспрессирующие α -SMA, проявляют сократительную активность, обуславливая сморщивание самой мембраны и объясняя появление жалоб у пациентов на метаморфопсию при относительно высокой МКОЗ.

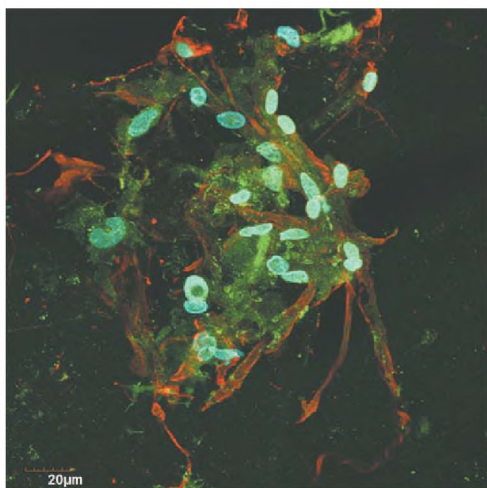


Рис. 1. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны. Иммунофлуоресцентное окрашивание: α-SM актин (зеленое свечение), виментин (красное свечение), ядерная ДНК (Hoehst, синее свечение). Единичные миофибробластоподобные клетки, экспрессирующие данные маркеры. Увеличение $\times 600$

Fig. 1. Fragment of the removed epiretinal membrane. Immunofluorescent staining: α-SM actin (green glow), vimentin (red glow), nuclear DNA (Hoehst, blue glow). Single myofibroblast-like cells expressing these markers. Increase $\times 600$

Во второй группе также наблюдалось постепенное и плавное повышение остроты зрения в течение всего периода наблюдения в среднем до 0,67 (0,55; 0,85). При этом лишь двум пациентам по истечении 12 месяцев наблюдения удалось достичь максимальной остроты зрения. Важен тот факт, что достоверное повышение остроты зрения, в сравнении со значением до лечения, достигнуто на 1 месяц после операции лишь у 50 % пациентов из данной группы.

При иммуногистохимических исследованиях у данных пациентов выявлено значительное увеличение клеток, экспрессирующих α-SMA (рис. 2). Также в образцах обнаружены спирально измененные глиальные клетки, что свидетельствует о начальных контрактивных процессах в ЭРМ, клетки, экспрессирующие виментин, активные гиалоциты и коллаген IV типа. В 15 случаях в небольшом количестве выявлен также коллаген VI типа, который представлял собой диффузную тонковолокнистую сеть (рис. 3). Также были выявлены места контакта данной сети с ВПМ. Подобные мембраны удалялись в большинстве случаев с поверхности сетчатки единым блоком с ВПМ, что говорит о более плотной адгезии данных структур, ввиду значительных изменений клеточных элементов ЭРМ и самой ВПМ, и гиперпродукции компонентов экстрацел-

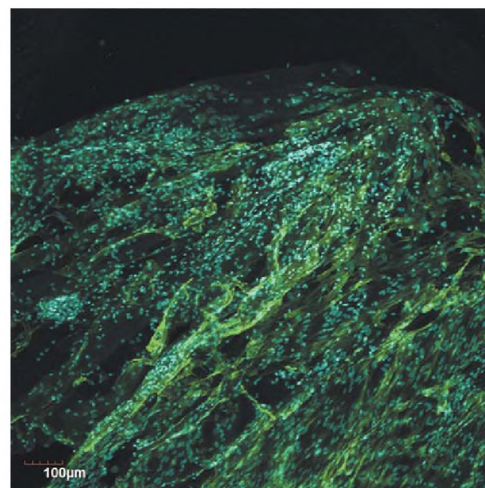


Рис. 2. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны. Иммунофлуоресцентное окрашивание: α-SM актин (зеленое свечение), ядерная ДНК (Hoehst, синее свечение). Прогрессирование патологического процесса. Значительное количество миофибробластоподобных клеток, экспрессирующих α-SM актин. Увеличение $\times 100$

Fig. 2. Fragment of the removed epiretinal membrane. Immunofluorescent staining: α-SM actin (green glow), nuclear DNA (Hoehst, blue glow). The progression of the pathological process. Significant number of myofibroblast-like cells expressing α-SM actin. Increase $\times 100$

люлярного матрикса. Нарастание в зонах фиброза гладкомышечного актина говорит о повышении пула трансдифференцированных клеток, что свидетельствует о прогрессировании патологического процесса. Клинически это проявляется нарастанием жалоб на искажение зрения и прогрессирующим снижением остроты зрения.

В третьей группе происходило менее прогрессивное повышение остроты зрения, при этом к 3 месяцу наблюдения МКОЗ достигала значения 0,35 (0,3; 0,55). На дальнейших сроках наблюдения отмечали постепенное повышение показателей зрения с последующей стабилизацией на уровне 0,4 (0,3; 0,6).

В образцах третьей группы превалировали коллаген IV и VI типов, выявлены активные гиалоциты и α-SM актина, а также отсутствовали астроциты и клетки Мюллера (рис. 4). Количество клеток, экспрессирующих α-SMA, снижалось. Подобные мембраны имели еще более плотную связь с сетчаткой и ВПМ, чем у пациентов второй группы, представляя собой конгломерат трансдифференцированных клеток и компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В результате их удаляли с поверхности сетчатки единым блоком, и почти во всех случаях они имели один или несколько участков сращения. В 17 случаях подобные мембраны имели настолько плот-

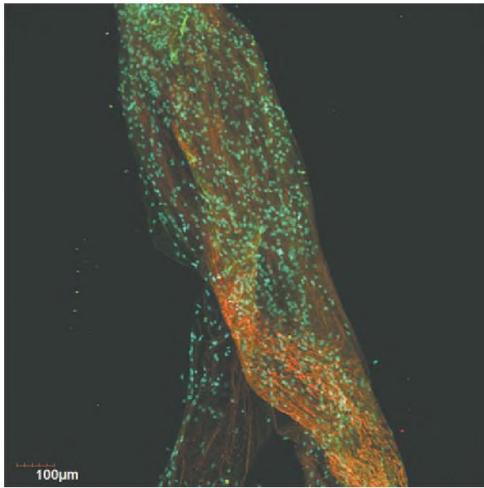


Рис. 3. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны. Иммунофлуоресцентное окрашивание: коллаген VI (зеленое свечение), коллаген IV (красное свечение), ядерная ДНК (Hoehst, синее свечение). Появление экспрессии коллагена IV типа. Увеличение $\times 100$

Fig. 3. Fragment of the removed epiretinal membrane. Immunofluorescent staining: collagen VI (green glow), collagen IV (red glow), nuclear DNA (Hoehst, blue glow). Expression of collagen type IV. Increase $\times 100$

ную фиксацию к сетчатке, что удаление таких участков могло привести к ее значительному повреждению. Поэтому в данных местах проводили обрезание остатков ЭРМ витреотомом. Выявленные изменения мембран свидетельствовали об окончании процессов пролиферации, а также о полном трансдифференцировании глиальных и других типов клеток в миофибробластоподобные на завершающих этапах фиброгенеза, что проявлялось в грубых анатомо-функциональных нарушениях.

При сравнении показателей толщины сетчатки в центральной зоне в трех группах пациентов по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) происходило ее постепенное уменьшение в течение всего периода наблюдения. Однако в третьей группе отмечено наименее прогрессирующее восстановление профиля сетчатки. На 12-м месяце наблюдения отмечалась статистически значимая разница в показателях толщины центральной зоны сетчатки между первой, второй и третьей группами, которая составила $311,2 \pm 34,57$ мкм, $370,8 \pm 41,46$ мкм и $371,60 \pm 33,94$ мкм соответственно ($p < 0,05$). При сравнении показателей светочувствительности (СЧ) было установлено, что в первой группе наблюдался более выраженный рост показателей СЧ на протяжении всего периода наблюдения.

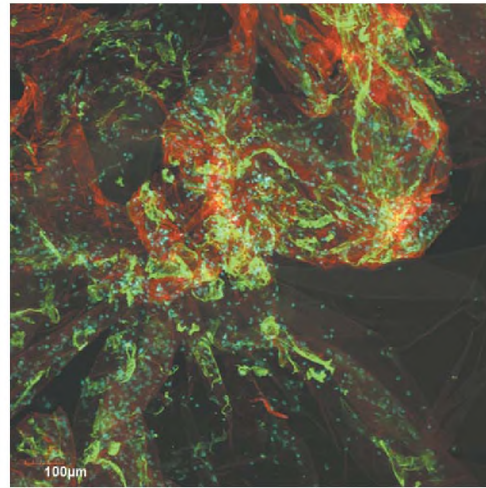


Рис. 4. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны. Иммунофлуоресцентное окрашивание: коллаген VI (зеленое свечение), коллаген IV (красное свечение), ядерная ДНК (Hoehst, синее свечение). Превалирующая экспрессия коллагенов VI, IV. Увеличение $\times 100$

Fig. 4. Fragment of the removed epiretinal membrane. Immunofluorescent staining: collagen VI (green glow), collagen IV (red glow), nuclear DNA (Hoehst, blue glow). The prevailing expression of collagens VI, IV. Increase $\times 100$

Обсуждение

Согласно результатам многочисленных исследований, после проведенного хирургического лечения иЭРФ у 50 % прооперированных пациентов происходит увеличение МКОЗ на 20 % и более. Около 10 % не отмечают улучшения остроты зрения [7, 13, 15]. При этом необходимо отметить, что дооперационная МКОЗ зачастую составляет не выше 0,4–0,5 н/к. Также у данных пациентов длительно сохраняются жалобы, а для максимального восстановления функций необходимо около 12–24 месяцев [12, 19, 22]. Согласно данным проведенного нами исследования, подобные результаты могут быть получены при проведении лечения на поздних стадиях пролиферативного процесса.

Известно, что функциональный прогноз операции зависит от исходной предоперационной остроты зрения, давности жалоб пациента, дооперационного анатомического статуса фoveи и всех слоев макулярной области. Замечено, что чем выше предоперационная МКОЗ, тем выше острота зрения в послеоперационном периоде [23]. Неполное восстановление остроты зрения у пациентов с предоперационно низкими функциями свидетельствует о незаконченном анатомическом восстановлении макулярной области. Это про-

исходит ввиду хронического тракционного синдрома, который приводит к последующей дистрофии макулы из-за постоянного сосудистого ликеджа. Персистирующий кистозный макулярный отек также ограничивает восстановление макулярной анатомии и функции.

С целью выявления корреляции между анатомо-функциональными показателями в до- и послеоперационном периодах и степенью морфологических изменений центральной зоны сетчатки у пациентов с различной остротой зрения нами были проведены иммуногистохимические исследования удаленных во время хирургического вмешательства образцов ЭРМ/ВПМ.

Согласно полученным результатам, на ранних стадиях образцы содержат большее количество неизмененных клеток и меньше компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Подобные мембраны легче удаляются с поверхности сетчатки и отдельно от ВПМ, а пациенты значительно быстрее восстанавливают зрительные функции. Обнаружение α -SM актина свидетельствует о том, что исходные клетки начинают синтезировать сократительные волокна и проявлять свойства фибробластоподобных клеток. Именно им принадлежит одна из ведущих ролей в процессе фиброзного преобразования макулярной области сетчатки. По мере прогрессирования патологического процесса отмечено увеличение продукции маркеров глиальных клеток и α -SM актина с вовлечением все большего количества клеток в процесс трансдифференцирования. Эти изменения выявлены в основном у пациентов второй группы. Во время витрэктомии у пациентов этой группы ЭРМ чаще удаляются с поверхности макулы единым блоком с ВПМ, что связано с более выраженными морфологическими изменениями обеих мембран, зрительные функции восстанавливаются медленнее и зачастую не достигают максимальных значений. По данным ОСТ, у подобных пациентов может сохраняться персистирующий макулярный отек, препятствующий повышению остроты зрения. Именно длительно существующий массивный макулярный отек приводит к гибели фоторецепторных клеток и впоследствии обуславливает необратимую потерю остроты зрения. Полученные результаты свидетельствуют о значительном вовлечении сетчатки в пролиферативный процесс с наличием необратимых интратретинальных изменений, препятствующих ее анатомо-функциональному восстановлению после проведенного лечения.

На этапе практически полной дифференцировки клеток происходит снижение экс-

прессии α -SM актина, что было выявлено у пациентов третьей группы. Отсутствие у пациентов данной группы исходных клеток и обнаружение у них большого количества компонентов экстрацеллюлярного матрикса в виде коллагена IV и VI типов говорят о завершении процесса ремоделирования ткани. ЭРМ у этих пациентов также удаляются единым блоком с ВПМ. Кроме того, в результате грубых морфологических изменений как на поверхности, так и внутри сетчатки, они имеют места сращения с данной оболочкой и могут быть удалены с ее поверхности не полностью. В результате у данных пациентов наблюдаются низкие зрительные функции даже после 12 месяцев послеоперационного наблюдения.

Полученные результаты подтверждают, что ключевой момент в процессе формирования и прогрессирования ЭРМ — их трансдифференциация в фибробластоподобные клетки (миофибробласты), которые проявляют сократительные свойства, способствуя сморщиванию мембраны и натяжению сетчатки. Кроме того, увеличивающийся пул этого вида клеток приводит к гиперпродукции коллагена, в то время как катаболизм продуктов ЭЦМ замедляется. Это вызывает дальнейшее усиление симптомов у пациента, а именно прогрессирование снижения остроты зрения и увеличение метаморфозий.

Сравнительный анализ послеоперационных функциональных результатов показал, что скорость восстановления остроты зрения и степень регресса макулярного отека соответствуют тяжести пролиферативных изменений в макулярной области. Согласно полученным в нашем исследовании данным, четко прослеживается взаимосвязь сроков оперативного вмешательства и полученных анатомо-функциональных результатов. Повышение остроты зрения после операции было достигнуто во всех группах. Однако значительно быстрее восстановление функций происходило у пациентов первой группы. Во второй группе МКОЗ не достигала максимальных значений, даже по истечении всего периода наблюдения, а в третьей группе отмечалась тенденция к наиболее низкой остроте зрения в течение всех 12 месяцев наблюдения. При этом уменьшение толщины сетчатки коррелировало с функциональными результатами и достигало минимальных значений также через год после лечения.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что морфофункциональные нарушения, вызванные иЭРМ, необратимы и зачастую зависят не столько от техники хирургического сопровождения, сколько от сроков его про-

ведения. С этой точки зрения раннее выполнение хирургического вмешательства представляется более рациональным, так как может предотвратить развитие необратимых повреждений сетчатки в макулярной области и способствовать более быстрому восстановлению зрительных функций.

Выводы

1. Раннее хирургическое вмешательство обеспечивает удаление патологической ткани без излишнего травматического воздействия на сетчатку за счет минимальной адгезии эпиретинальной и внутренней пограничной мембран.
2. Прогрессирование пролиферативного процесса выражается в массивной трансдифференцировке клеток в миофибробластоподобные и сопровождается гиперпродукцией компонентов ЭЦМ, коррелирует с функциональными изменениями и постепенно приводит к грубому анатомическому повреждению всех слоев сетчатки, обуславливая низкие результаты после проведенного лечения.
3. Чем раньше проведено хирургическое лечение, тем быстрее происходит восстановление и анатомического статуса слоев сетчатки в центральной зоне, и зрительных функций.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-315-00357.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Балашевич Л.И., Байбородов Я.В., Жоголев К.С. Хирургическое лечение патологии витреомакулярного интерфейса. Обзор литературы в вопросах и ответах // Офтальмохирургия. – 2015. – № 2. – С. 80–85. [Balashevich LI, Bayborodov YV, Zhogolev KS. Surgical treatment of the vitreo-macular interface pathology. Review of the foreign literature in questions and answers. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015;(2):80-85. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2015-2-80-86>.
2. Горшков И.М., Колесник С.В., Шестопалов В.И., Миридонова А.В. Клинико-морфологические особенности клеточного состава идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с различной остротой зрения // Офтальмохирургия. – 2017. – № 2. – С. 6–10. [Gorshkov IM, Kolesnik SV, Shestopalov VI, Miridonova AV. Clinical and morphological

features of cells implicated in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane formation in patients with different visual acuity. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;(2):6-10. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-2-6-11>.

3. Качалина Г.Ф., Дога А.В., Касмынина Т.А., Куранова О.И. Эпиретинальный фиброз: патогенез, исходы, способы лечения // Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С. 108–110. [Kachalina GF, Doga AV, Kasmyrnina TA, Kuranova OI. Epiretinal fibrosis: pathogenesis, outcomes, treatment methods. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013;(4):108-110. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2013-4-108-110>.
4. Куранова О.И. Изучение эффективности микроимпульсного лазерного воздействия длиной волны 577 нм при макулярном отеке после хирургического удаления идиопатической эпиретинальной мембраны: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. [Kuranova OI. Izuchenie effektivnosti mikroimpul'snogo lazernogo vozdeystviya dlinoy volny 577 nm pri makulyarnom oteke posle khirurgicheskogo udaleniya idiopaticheskoy epiretinal'noy membrany. [dissertation] Moscow; 2014. (In Russ.)]
5. Шкурупий В.А., Ким Л.Б., Ковнер А.В., Черданцева Л.А. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний. // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 75–85. [Shkuru-piy VA, Kim LB, Kovner AV, Cherdantseva LA. Connective tissue and the problems of its pathological conditions. *Bulletin of Siberian medicine*. 2017;16(4):75-85. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-75-85>.
6. Chang WC, Lin C, Lee CH, et al. Vitrectomy with or without internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179105>.
7. Chuang L-H, Wang N-K, Chen Y-P, et al. Comparison of visual outcomes after epiretinal membrane surgery. *Taiwan J Ophthalmol*. 2012;2(2):56-59. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2012.03.002>.
8. Dawson SR, Shunmugam M, Williamson TH. Visual acuity outcomes following surgery for idiopathic epiretinal membrane: an analysis of data from 2001 to 2011. *Eye (Lond)*. 2014;28(2):219-224. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.253>.
9. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1415-1420. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.02.023>.
10. Khokhar AR, Rab KF, Akhtar HU. Management of macular pucker. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13(12):701-703. <https://doi.org/12.2003/JCPSP.701703>.
11. Kim CY, Lee JH, Lee SJ, et al. Visual field defect caused by nerve fiber layer damage associated with an internal limiting lamina defect after uneventful epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol*.

- 2002;133(4):569-571. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01361-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01361-7).
12. Lee JW, Kim IT. Outcomes of idiopathic macular epiretinal membrane removal with and without internal limiting membrane peeling: a comparative study. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(2):129-134. <https://doi.org/10.1007/s10384-009-0778-0>.
 13. Lee PY, Cheng KC, Wu WC. Anatomic and functional outcome after surgical removal of idiopathic macular epiretinal membrane. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011;27(7):268-275. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2011.02.001>.
 14. Liu H, Zuo S, Ding C, et al. Comparison of the Effectiveness of Pars Plana Vitrectomy with and without Internal Limiting Membrane Peeling for Idiopathic Retinal Membrane Removal: A Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2015;2015:974568. <https://doi.org/10.1155/2015/974568>.
 15. Moisseiev E, Davidovitch Z, Kinori M, et al. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane in elderly patients: surgical outcomes and visual prognosis. *Curr Eye Res.* 2012;37(1):50-54. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.614373>.
 16. Rahman R, Stephenson J. Early surgery for epiretinal membrane preserves more vision for patients. *Eye (Lond).* 2014;28(4):410-414. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.305>.
 17. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, et al. Current Trends about Inner Limiting Membrane Peeling in Surgery for Epiretinal Membranes. *J Ophthalmol.* 2015;2015:671905. <https://doi.org/10.1155/2015/671905>.
 18. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, et al. Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology.* 2009;116(7):1370-1376. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.01.024>.
 19. Song SJ, Kuriyan AE, Smiddy WE. Results and prognostic factors for visual improvement after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Retina.* 2015;35(5):866-872. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000406>.
 20. Spaide RF. "Dissociated optic nerve fiber layer appearance" after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. *Retina.* 2012;32(9):1719-1726. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182671191>.
 21. Tadayoni R, Paques M, Massin P, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology.* 2001;108(12):2279-2283. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00856-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00856-9).
 22. Thompson JT. Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual acuity. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:97-103.
 23. Tsilimbaris MK, Tsika C, Kontadakis G, Giarmoukakis A. Surgical Management of Epiretinal Membrane. In: *Advances in Eye Surgery.* Ed. by P.A. Pacheco. IntechOpen; 2016. <https://doi.org/10.5772/60513>.

■ Информация об авторах

Валерий Дмитриевич Захаров — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва. E-mail: info@mntk.ru.

Сергей Анатольевич Борзенко — доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И. Евдокимова», Москва. E-mail: mdborzenok@yandex.ru.

Светлана Валерьевна Колесник — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва. E-mail: svkolesnik83@gmail.com.

Илья Михайлович Горшков — кандидат медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва. E-mail: soul@rambler.ru.

Антон Игоревич Колесник — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва. E-mail: doc_ant@mail.ru.

■ Information about the authors

Valeriy D. Zakharov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia. E-mail: info@mntk.ru.

Sergey A. Borzenok — Doctor of Medical Sciences, Head of the Center for Fundamental and Applied Biomedical Problemse S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Professor of the Department of Eye Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. E-mail: mdborzenok@yandex.ru.

Svetlana V. Kolesnik — Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia. E-mail: svkolesnik83@gmail.com.

Ilya M. Gorshkov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia. E-mail: soul@rambler.ru.

Anton I. Kolesnik — Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia. E-mail: doc_ant@mail.ru.

Валерий Иванович Шестопалов — кандидат медицинских наук, профессор офтальмологии Глазного института Баскома Палмера, Университет Майямы, Майямы, штат Флорида, США. E-mail: VShestopalov@med.miami.edu.

Анна Владимировна Миридонова — аспирант отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва. E-mail: Miridonova.anna@mail.ru.

Дмитрий Сергеевич Островский — лаборант Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, аспирант Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии, Москва. E-mail: dmitriy.ostrovskiy@gmail.com.

Valery I. Shestopalov — PhD, Professor of Ophthalmology at The Bascom Palmer Eye Institute University of Miami School of Medicine, Miami, Fl, USA. E-mail: VShestopalov@med.miami.edu.

Anna V. Miridonova — Postgraduate, Department of Vitreoretinal Surgery and Eye Diabetes, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia. E-mail: miridonova.anna@mail.ru.

Dmitriy S. Ostrovsky — Laboratory assistant of the Center for Fundamental and Applied Biomedical Problems, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Postgraduate student of the Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia. E-mail: dmitriy.ostrovskiy@gmail.com.