

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛОЕВ СЕТЧАТКИ ПОСЛЕ ПИЛИНГА ВНУТРЕННЕЙ ПОГРАНИЧНОЙ МЕМБРАНЫ В ХИРУРГИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЭПИРЕТИНАЛЬНОГО ФИБРОЗА

Богданова В.А.<sup>1,2</sup>, Павловский О.А.<sup>1</sup>, Э.Д. Босов Э.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: violbogdanova@gmail.com;

<sup>2</sup>Глазная клиника «Био Абсолют», Москва

**Аннотация.** Эпиретинальный фиброз характеризуется образованием тонкой прозрачной пленки, появляющейся непосредственно над макулой. Важно отметить, что по причине общего старения населения проблема диагностики и лечения эпиретинального фиброза за последние годы приобретает все большее значение. На данный момент общепризнанным эффективным методом лечения эпиретинального фиброза является хирургическое вмешательство. Однако результаты (как морфологические, так и функциональные) зависят от подходов к хирургии. Целью исследования является изучение структурных изменений слоев сетчатки после пилинга внутренней пограничной мембраны при хирургии идиопатического эпиретинального фиброза. В исследование были включены 69 пациентов (69 глаз) с идиопатическим эпиретинальным фиброзом. Было проведено ретроспективное исследование с изучением документации на базе центра офтальмологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова в период с 2021 по 2023 годы. Средняя толщина сетчатки во внутреннем кольце уменьшилась с  $420,2 \pm 55,7$  до  $361,5 \pm 26,8$  мкм. Общая толщина сетчатки достоверно уменьшилась как в носовом, так и в височном внутренних полях после операции ( $p < 0,001$ ). В настоящем исследовании наблюдались утолщение носовой парафовеальной зоны и истончение височных внутренних слоев сетчатки, что выражается различными анатомическими изменениями, вызванными пилингом внутренней пограничной мембраны. Анализ толщины каждого слоя и сектора сетчатки выявил различные изменения в структурах.

**Ключевые слова:** идиопатический эпиретинальный фиброз (иЭРФ), внутренняя пограничная мембрана (ВПМ), сетчатка, витреоретинальная хирургия, мембранопилинг, центральная толщина сетчатки.

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF RETINAL LAYERS AFTER PEELING OF THE INNER BOUNDARY MEMBRANE IN SURGERY FOR IDIOPATHIC EPIRETINAL FIBROSIS

Bogdanova V.A.<sup>1</sup>, Pavlovskij O.A.<sup>1</sup>, Bosov E.D.<sup>1</sup>

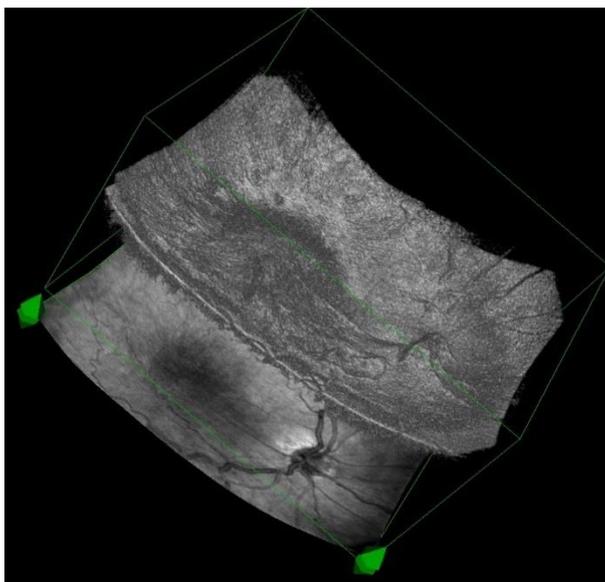
<sup>1</sup>N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, e-mail: violbogdanova@gmail.com;

<sup>2</sup>Eye clinic «Bio Absolute», Moscow

**Annotation.** Epiretinal fibrosis is characterized by the formation of a thin transparent film appearing directly above the macula. It is important to note that due to the general aging of the population, the problem of diagnosis and treatment of Epiretinal fibrosis has become increasingly important in recent years. At the moment, surgical intervention is a generally recognized effective method of treating Epiretinal fibrosis. However, the results, both morphological and functional, depend on the approaches to surgery. The aim of the study is to study the structural changes in the retinal layers after peeling of the inner limiting membrane during surgery for idiopathic epiretinal fibrosis. The study included 69 patients (69 eyes) with idiopathic epiretinal fibrosis. A retrospective study was conducted with the study of documentation on the basis of the Center of Ophthalmology of the NMHC named after N.I. Pirogov from the period from 2021 to 2023. The average thickness of the retina in the inner ring decreased from  $420.2 \pm 55.7$  to  $361.5 \pm 26.8$  microns. The total thickness of the retina significantly decreased in both the nasal and temporal internal fields after surgery ( $p < 0.001$ ). In the present study, thickening of the nasal parafoveal zone and thinning of the temporal inner layers of the retina were observed, which is reflected by various anatomical changes caused by peeling of the inner limiting membrane. Analysis of the thickness of each layer and sector of the retina revealed various changes in the structures.

**Keywords:** internal limiting membrane (ILM), idiopathic epiretinal fibrosis (iERF), retina, vitreoretinal surgery, membranopilling, central retinal thickness.

Идиопатический эпиретинальный фиброз (иЭРФ) характеризуется разрастанием мембраны на поверхности сетчатки (рис. 1). Встречаемость варьируется от 2 до 34% в зависимости от ряда факторов, в частности от возраста и этнической принадлежности [1]. Патогенетический механизм формирования иЭРФ имеет неизвестную этиологию и может быть идиопатическим или вторичным по отношению к другим заболеваниям глаз, травме или предшествующим внутриглазным операциям. Витреоектомия и удаление иЭРФ с пилингом или без внутренней пограничной мембраны (ВПМ) являются золотым стандартом хирургического лечения данной патологии [2]. ВПМ представляет собой прозрачную структуру толщиной около 10 мкм, образованную базальной мембраной клеток Мюллера сетчатки и состоящую в основном из коллагеновых волокон, гликозаминогликанов, ламинина и фибронектина, которые отвечают за биохимические свойства сетчатки [1]. Базовая роль клеток Мюллера в патогенезе процесса заключается в стягивании мембраны. Данный тип клеток способен продуцировать  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -ГМА), который участвует в сокращении мембран и вырабатывает различные коллагены. Формирование иЭРФ идет за счет пролиферации, миграции и трансдифференцировки клеток Мюллера. Кроме того, образование и сокращение иЭРФ усиливаются за счет активации гиалоцитов, расположенных на остатках кортикального стекловидного тела. Этот процесс также усиливается различными факторами роста, способствующими клеточной пролиферации и дифференцировке миофибробластов. В ряде наблюдений ВПМ рассматривается как каркас для клеточной пролиферации, по которому глиальные клетки могут мигрировать для дальнейшего создания тангенциальной сократительной силы [2, 3]. На данный момент ведущим подходом в хирургии иЭРФ является полное удаление ВПМ с целью профилактики развития повторного нарастания мембраны и исключения тангенциального воздействия на сетчатку. В ряде работ было высказано предположение, что тотальный пилинг ВПМ в макулярной зоне эффективен в снижении риска рецидива иЭРФ за счет устранения областей, где клетки способны к пролиферации [1, 2, 4]. Именно по этой причине пилинг ВПМ признан эффективным вариантом лечения глаз с иЭРФ.



*Рис. 1. Идиопатический эпиретинальный фиброз*

Тем не менее, в ряде исследований описывается, что пилинг ВПМ может вызвать необратимые изменения со стороны сетчатки, включая послеоперационный отек слоев нервных волокон сетчатки (особенно в центральной зоне), значительное истончение в зоне височного перипапиллярного пучка слоя нервных волокон, а также диссоциацию слоев волокон диска зрительного нерва [4, 5, 6]. Важно отметить, что после удаления ВМП целостность центральной зоны сетчатки значительно снижается, это свидетельствует о том, что ВМП является структурой, которая способствует биохимической прочности сетчатки [7, 8]. Большинство процессов рассматриваются как вторичные изменения, возникающие в результате нарушения аксонального транспорта и изменения сократительной способности в нервных слоях из-за апоптотической и атрофической дегенерации. Однако механизм и связанные с ним факторы этих процессов окончательно не известны.

В настоящее время благодаря возможностям оптической когерентной томографии (ОКТ) есть возможность независимого измерения толщины каждого слоя сетчатки, как объективно, так и количественно.

### **Цель исследования**

В настоящем исследовании авторы изучали структурные изменения слоев сетчатки в глазах после пилинга ВПМ при хирургическом лечении иЭРФ с целью детально рассмотреть изменения со стороны сетчатки для выстраивания тактики хирургического лечения иЭРФ.

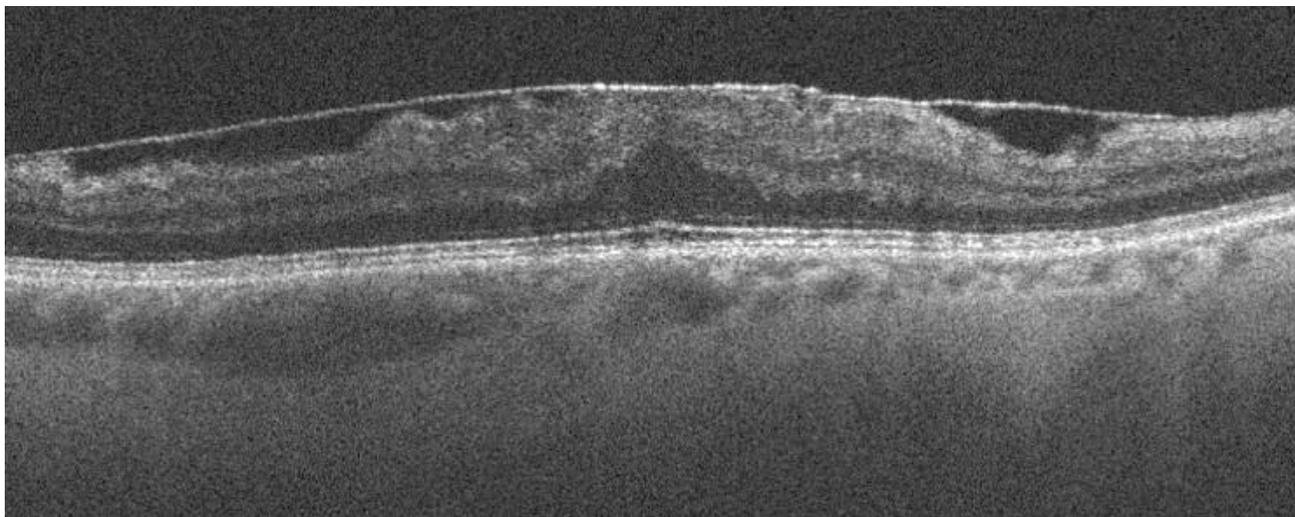
### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 69 пациентов (69 глаз) с иЭРФ. Было проведено ретроспективное интервенционное исследование с изучением документации на базе центра офтальмологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова в период с 2021 по 2023 годы. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, предоставили письменное информированное согласие.

Критериями включения являлись наличие эпиретинальной мембраны с фиксацией в фовеолярной ямке, которая была подтверждена по данным ОКТ, наличие субъективных симптомов, характерных для данной патологии, целостность субфовеолярного соединения внутренних и наружных слоев сетчатки, артификация, отсутствие в анамнезе витреоретинального вмешательства.

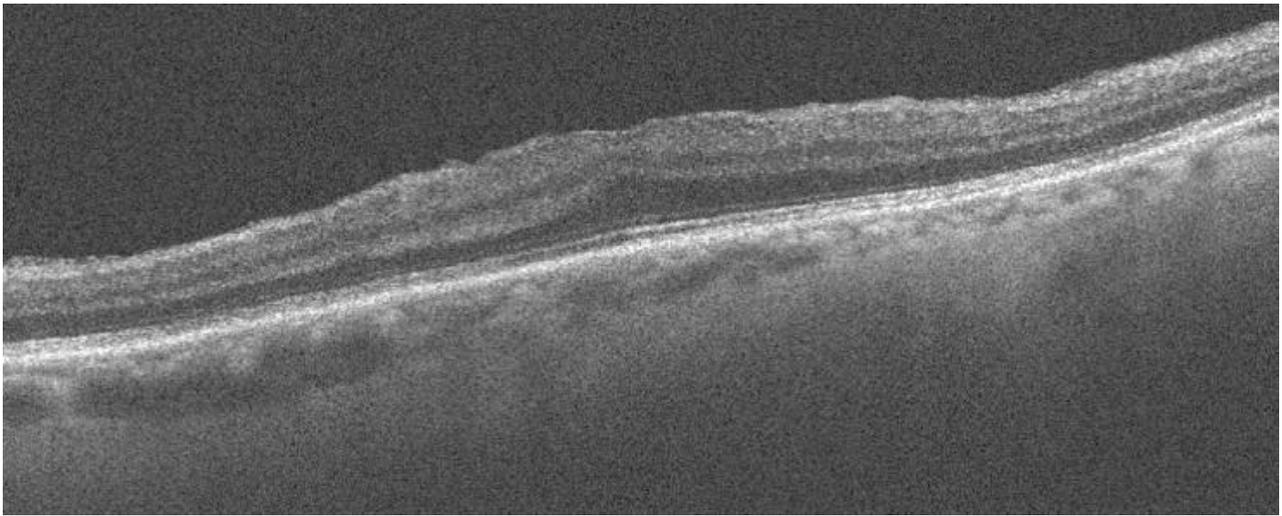
В ходе наблюдения были исключены глаза с миопией высокой степени, пациенты с глаукомой или заболеванием зрительного нерва, глаза с любой патологией макулы, кроме иЭРФ, которая может оказывать влияние на толщину сетчатки, пациенты со значительным нарушением прозрачности зрительных сред.

Операции выполняли по стандартной 3-портовой методике 25 G. Проводили послойное удаление волокон стекловидного тела с постепенным продвижением к заднему полюсу в центральном отделе, затем вводили краситель для визуализации задней гиалоидной мембраны, производили индукцию задней отслойки стекловидного тела, следующим этапом выполняли прокрашивание иЭРФ и удаление мембраны с помощью пинцета (рис. 2). Проводили дополнительное окрашивание на предмет оценки наличия ВПМ, при сохранении мембраны производили ее удаление с помощью пинцета (рис. 3).



*Рис. 2. Идиопатический эпиретинальный фиброз до операции*

Было проведено стандартное офтальмологическое обследование до лечения и через 6 месяцев после витреоретинального вмешательства. На контрольных осмотрах пациентам выполнялись визометрия с определением МКОЗ, биомикроскопия, непрямая офтальмоскопия, ОКТ. SOLIX OPTOVUE (США) был использован для сканирования макулярной области, ее отдельных слоев и секторов до операции и повторно через 6 месяцев после хирургического лечения.



*Рис. 3. Идиопатический эпиретинальный фиброз после операции*

Для анализа слои сетчатки были разделены на слои: ганглиозных клеток (GCL), внутренний плексиформный слой (IPL), внутренний ядерный слой (INL), внешний плексиформный слой (OPL), внешний ядерный слой (ONL) и слой фоторецепторов (PhR). Программное обеспечение прибора автоматически рассчитало среднюю толщину сетчатки каждого слоя сетчатки в каждом стандартном поле сетчатки центрального, верхнего, височного, нижнего и назального квадрантов внутреннего и наружного колец. Диаметр внутреннего кольца, в котором детально исследовались слои, составлял 3 мм.

Изменения до и после операции в каждом слое сетчатки сравнивали с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Соотношение между височной и носовой частями (TNR) определялось как отношение толщины сетчатки в височном квадранте внутреннего кольца к толщине носового квадранта внутреннего кольца. Корреляции между послеоперационным TNR всей сетчатки и любыми другими влияющими переменными оценивали с помощью корреляции Пирсона. Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS Statistics версии 23, со значением  $p < 0,05$ , указывающим на статистическую значимость.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Средний возраст пациентов составил  $65,9 \pm 8,3$  года, 45 пациентов (65,2%) были женского пола. Средняя толщина сетчатки во внутреннем кольце уменьшилась с  $420,2 \pm 55,7$  до  $361,5 \pm 26,8$  мкм. Размер пилинга ВПМ составил 2–3 диаметра диска (ДД) в 52 глазах (75,4%) и  $>3$  ДД в 17 глазах (24,6%).

Общая толщина сетчатки достоверно уменьшилась как в носовом, так и в височном внутренних полях после операции ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Слои сетчатки IPL и OPL показали истончение ( $p < 0,001$  и  $0,002$  соответственно) и темпоральных полей ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Толщина GCL височного поля достоверно уменьшилась ( $p < 0,001$ ), а в назальном поле наблюдалась пограничная значимость параметра ( $p = 0,05$ ) (табл. 1). В свою очередь, слой INL

в назальном поле достоверно увеличился с  $49,7 \pm 7,5$  до  $55,1 \pm 8,9$  мкм ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). В ONL также наблюдалось утолщение в назальных участках с  $75,5 \pm 17,6$  до  $86,3 \pm 14,8$  мкм ( $p < 0,001$ ), однако величина височного истончения была не значимой ( $p = 0,81$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Результаты сравнения параметров сетчатки

	Назальный участок			Темпоральный участок		
	До операции	Через 6 месяцев	p	До операции	Через 6 месяцев	p
Общая толщина	$425,5 \pm 56,17$	$390,7 \pm 30,8$	$< 0,001$	$414,5 \pm 60,7$	$336,4 \pm 27,8$	$< 0,001$
Слой ганглиозных клеток (GCL)	$58,5 \pm 7,0$	$57,0 \pm 9,1$	0,05	$56,6 \pm 45,0$	$21,4 \pm 18,0$	$< 0,001$
Внутренний плексиформный слой (IPL)	$49,1 \pm 6,7$	$45,5 \pm 6,5$	0,001	$50,2 \pm 8,5$	$34,7 \pm 6,0$	$< 0,001$
Внутренний ядерный слой (INL)	$49,7 \pm 7,5$	$55,1 \pm 8,9$	$< 0,001$	$50,1 \pm 8,9$	$44,1 \pm 7,7$	$< 0,001$
Внешний плексиформный слой (OPL)	$39,4 \pm 6,9$	$33,7 \pm 8,4$	0,002	$38,1 \pm 5,5$	$32,3 \pm 4,9$	$< 0,001$
Внешний ядерный слой (ONL)	$75,5 \pm 17,6$	$86,3 \pm 14,8$	$< 0,001$	$80,8 \pm 14,8$	$80,1 \pm 13,5$	$< 0,001$
Слой фоторецепторов (PhR)	$77,1 \pm 2,8$	$77,8 \pm 1,9$	$< 0,060$	$79,3 \pm 1,4$	$80,3 \pm 0,8$	0,080

По сравнению с предоперационным TNR послеоперационное значение было достоверно ниже в общей толщине сетчатки ( $p < 0,001$ ), GCL ( $p < 0,001$ ), IPL ( $p < 0,001$ ), INL ( $p < 0,001$ ) и ONL ( $p = 0,002$ ), в слое OPL ( $p = 0,30$ ) и PhR ( $p = 0,17$ ) не было обнаружено достоверной разницы (табл. 1). Важно отметить, что не было выявлено корреляции между TNR и возрастом ( $p = 0,77$ ), полом ( $p = 0,38$ ), длительностью симптомов ( $p = 0,61$ ), толщиной сетчатки до операции ( $p = 0,970$ ) или изменениями остроты зрения ( $p = 0,63$ ). Глаза с размером пилинга

более 3 ДД ВПМ продемонстрировали значительно более низкий TNR ( $p=0,033$ ), чем глаза с меньшим размером пилинга ВПМ.

Анализ толщины каждого слоя сетчатки выявил различные изменения в каждом из слоев. Снижение GCL, IPL и OPL наблюдалось как в назальном, так и в височном полях, в то время как INL и ONL показали утолщение назального сектора и истончение височного поля. Эти результаты могли быть вызваны удалением тракции из-за иЭРФ индукцией перераспределения нервных волокон к внутренним секторам сетчатки после пилинга ВПМ [8, 9, 10]. Следовательно, интратретинальные изменения могут возникать из-за тракции сетчатки и лежащих в ее основе анатомических нарушений [11]. ВПМ является базальной мембраной клеток Мюллера, поэтому было высказано предположение, что удаление ВПМ вызывает глиальный апоптоз из-за нарушения клеточных пластинок Мюллера и может быть ответственно за истончение внутренней части сетчатки [2]. Потеря структурной поддержки в результате пилинга ВПМ и истончения слоев нервных волокон, а также изменения сократительной способности сетчатки может привести к утолщению назальных секторов и истончению височного парафовеального поля после хирургического лечения.

Также важно отметить, что не было выявлено достоверных изменений со стороны PhR слоя. Кроме того, не было выявлено корреляции между TNR и другими факторами, включая предоперационную толщину сетчатки или результат зрительных функций. Клиническая значимость изменений TNR или носового смещения внутренней сетчатки пока не установлена. Для выяснения клинической значимости таких изменений необходимы дополнительные исследования, изучающие функцию сетчатки с помощью электроретинографии, а также исследования с длительным периодом наблюдения и большим числом участников.

### **Выводы**

В настоящем исследовании проводился детальный анализ толщины слоев и секторов сетчатки. В результате наблюдались утолщение носовой парафовеальной зоны и истончение височных внутренних слоев сетчатки, что выражается различными анатомическими изменениями, вызванными пилингом ВПМ. Также было выявлено, что на изменение структуры слоев сетчатки может влиять большой размер пилинга ВПМ, в то время как корреляции между длительностью течения и проявлениями клинических признаков иЭРФ с улучшением зрительных функций обнаружено не было.

Для определения наиболее щадящих и эффективных современных подходов к хирургии идиопатического эпиретинального фиброза необходимо продолжать изучать и проводить анализ отдельных слоев и структур сетчатки в отдаленном послеоперационном периоде.

### **Список литературы**

1. Yank Ö, Aydın Ellialtıođlu P, Demirel S, Batiođlu F, Özmert E. Retinal Vascular Tortuosity Index Change after Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery: Does Internal Limiting Membrane Peeling Affect Retinal Vascular Tortuosity? // *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 20. № 13 (4). P. 797. DOI: 10.3390/diagnostics13040797.
2. Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Шишкин М.М., Ларина Е.А. To peel or not to peel? Сохранение ВПМ в хирургии макулярных разрывов. Уфа: Башкирская энциклопедия, 2022. 104 с.
3. Li K.V., Flores-Bellver M., Aparicio-Domingo S., Petrash C., Cobb H., Chen C., Canto-Soler M.V., Mathias M.T. A Surgical Kit for Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Transplants: Collection, Transportation, and Subretinal Delivery // *Front Cell Dev Biol*. 2022. Vol. 18. № 10. P. 813538. DOI: 10.3389/fcell.2022.813538.
4. Park H.Y., Yang J.Y., Park H.S., Kim H. Incidence and risk factors of progressive nasal inner nuclear layer thickening after surgical peeling of epiretinal membrane // *Sci Rep*. 2022. Vol. 10. № 12 (1). P. 7643. DOI: 10.1038/s41598-022-11609-7.
5. Zhang B., Dong X., Sun Y. Effect of internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane // *Heliyon*. 2023. Vol. 25. № 9 (3). P. e14079. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14079.
6. Sborgia A., Niro A., Pastore V., Albano V., Boscia G., Piepoli M., Di Pardo C., Accurso Tagano L., Zerbinati M., Landini L., Pignataro M.G., Petruzzella G., Donghia R., Alqahtani A.S., Coassin M., Dell'Omo R., Boscia F., Alessio G., Sborgia G. Biofeedback Training after Successful Inverted Internal Limiting Membrane (ILM)-Flap Technique for High Myopic Macular Hole // *J. Clin Med*. 2023. Vol. 9. № 12 (16). P. 5188. DOI: 10.3390/jcm12165188.
7. Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Богданова В.А., Ваганова Е.Е., Сехина О.Л. Морфофункциональные особенности пигментного эпителия сетчатки в норме и при возрастной макулярной дегенерации // *Офтальмохирургия*. 2023. № 3. С. 106-111. DOI: 10.25276/0235-4160-2023-3-106-111.
8. Bae K.W., Kim D.I., Hwang D.D. Long-Term Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness after Vitrectomy for Epiretinal Membrane Using Optical Coherence Tomography Images. *Life (Basel)*. 2023. Vol. 24. № 13 (9). P. 1804. DOI: 10.3390/life13091804.
9. Pichi F., Lembo A., Morara M., Veronese C., Alkabes M., Nucci P., Ciardella A.P. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling // *Int. Ophthalmol*. 2014. Vol. 34 (2). P. 437-446. DOI: 10.1007/s10792-013-9831-6.
10. Богданова В.А., Павловский О.А., Босов Э.Д., Лукиных М.А. Морфофункциональные результаты хирургии идиопатического эпиретинального фиброза с сохранением и удалением

внутренней пограничной мембраны // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2023. Т. 18, № S1. С. 73-75. DOI: 10.25881/20728255\_2023\_18\_4\_S1\_73.

11. Ikeda T., Nakamura K., Sato T., Kida T., Oku H. Involvement of Anoikis in Dissociated Optic Nerve Fiber Layer Appearance // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 9. № 22 (4). P. 1724. DOI: 10.3390/ijms22041724.