

Результаты нехирургического лечения витреомакулярной тракции с применением бактериальной коллагеназы

П.В. Лыскин, В.Д. Захаров, А.А. Шпак, М.И. Згоба, И.Р. Макаренко

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

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить эффективность разработанного метода нехирургического лечения витреомакулярной тракции (ВМТ) различной протяженности с применением препарата бактериальной коллагеназы отечественного производства.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 65 случаев ВМТ протяженностью от 20 до 3100 мкм. ВМТ была в 22 случаях изолированной, а в 43 случаях – осложненной макулярным отверстием (МО) (29 глаз) или эпиретинальным фиброзом (14 глаз).

Результаты. В 3 случаях (4,6%) в течении трех месяцев после установления диагноза произошло самопроизвольное разрешение тракции с восстановлением макулярного профиля. В 48 случаях (73,9%)

было достигнуто устранение ВМТ после лечения. На 14 глазах (21,5%) ВМТ устранить не удалось. В 15 случаях после лечения удалось добиться не только устранения ВМТ, но и закрытия МО. На 9 глазах удалось добиться разрешения ВМТ и эпиретинального фиброза с улучшением остроты зрения.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали, что разработанная методика нехирургического лечения ВМТ может быть методом выбора в лечении как изолированной, так и осложненной ВМТ.

Ключевые слова: витреомакулярная тракция, ферментный витреолизис, бактериальная коллагеназа. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. 2019;3:72–77.

ABSTRACT

Results of vitreomacular traction non-surgical treatment using bacterial collagenase

P.V. Lyskin, V.D. Zakharov, A.A. Shpak, M.I. Zgoba, I.R. Makarenko

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

Purpose. To study the efficacy of a developed method of non-surgical treatment of vitreomacular traction (VMT) using the bacterial collagenase.

Material and methods. The study group included 65 cases of VMT with a length from 20 to 3100 μm . The VMT was isolated in 22 cases, and it was complicated in 43 cases: by macular hole (29 eyes) or epiretinal fibrosis (14 eyes).

Results. In 3 cases (4.6%) within three months after the diagnosis there was a spontaneous resolution of traction with the restoration of the macular profile. In 48 cases (73.9%) an elimination of VMT after the treatment was achieved. In 14 cases (21.5%) VMT could not be eliminated.

In 15 cases it was possible to achieve not only the elimination of VMT, but also the closure of macular hole. In 9 cases, it was possible to achieve the resolution of VMT and epiretinal fibrosis with the improved visual acuity.

Conclusion. The obtained results showed that the developed method of non-surgical treatment of VMT can be the method of choice in the treatment of both isolated and complicated VMT of any length.

Key words: vitreomacular traction, enzyme vitreolysis, bacterial collagenase. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:72–77.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения витреомакулярной тракции (ВМТ) является хирургическое вмешательство с применением

витрэктомии. Проведение витрэктомии наравне с быстрым и практически гарантированным результатом имеет и свои недостатки. Степень хирургического риска пропорциональна объему хирургического вмешательства. Результаты мета-

анализа публикаций, посвященных витрэктомии, выполненной только по поводу ВМТ, показали относительно высокую частоту осложнений [1]. Из интраоперационных ос-



ложений зарегистрированы интравитреальные петехиальные геморрагии в 5,6%, возникновение периферических разрывов сетчатки в 1,6% случаев. В послеоперационном периоде отмечено развитие катаракты (34,7% случаев), эпиретинальной мембраны в макулярной области (5,71%), отслойки сетчатки (4,85%), рецидива эпиретинальной мембраны (1,44%), кистозного макулярного отека (1,72%), синдрома Ирвина-Гасса (1,44%), сквозного макулярного отверстия (1,44%), изменений в ретинальном пигментном эпителии (1,15%). За исключением развития катаракты, суммарная частота послеоперационных осложнений составляла 20,9%, в том числе около 5% приходилось на долю отслойки сетчатки. В современной российской хирургической практике интравитреальные вмешательства проводятся на высоком технологическом уровне, соответствующем общемировым стандартам. Тем не менее, приводимый анализ послеоперационных осложнений показывает, что частота и разнообразие осложнений, возникающих после витрэктомии, вызывает определенную настороженность и подвигает к поиску и использованию менее инвазивных методов лечения ВМТ, особенно если у пациента исходно высокая острота зрения.

Преимущества нехирургического лечения ВМТ очевидны. Несопоставимы материальные затраты на проведение хирургического лечения с затратами на амбулаторно производимую интравитреальную инъекцию. Кроме того, нельзя не отметить существенно меньший риск возникновения интра- и послеоперационных осложнений. Именно этими фактами обусловлен общемировой интерес к микроинвазивному нехирургическому лечению ВМТ. В настоящее время в зарубежной практике активно применяется технология лечения ВМТ интравитреальным введением окриплазмينا. Указанный препарат, получаемый с использованием генно-модифицирующих технологий, представляет собой усечен-

ную часть человеческого плазмина, в котором оставлена только активная протеолитическая часть белка. По мнению производителей окриплазмин за счет протеолитической активности разрушает белки, обеспечивающие связь стекловидного тела с поверхностью сетчатки (ламинин и фибронектин), кроме того, имеются упоминания о том, что окриплазмин может разрушать коллаген стекловидного тела [2]. В результате разрушения связи стекловидного тела с поверхностью сетчатки происходит задняя отслойка стекловидного тела и устранение тракционного воздействия, что и дает лечебный эффект. Однако в отечественной практике применение окриплазмина невозможно, так как отсутствует его регистрация для применения на территории РФ.

В связи с актуальностью и высоким интересом к нехирургическому лечению ВМТ, был разработан метод нехирургического лечения ВМТ с применением интравитреального введения бактериальной коллагеназы отечественного производства [3, 4].

Бактериальная коллагеназа утверждена для применения в клинической практике для лечения широкого спектра патологических состояний, в том числе для интравитреального введения в 1983 г. [5].

В 2016 г. в аспекте интравитреального применения бактериальной коллагеназы в хирургическом лечении отслойки сетчатки Письменской В.А. показана возможность безопасного интравитреального применения препарата в дозе 30 KE и экспозиции 10 минут [6]. Исследование цитотоксичности препарата в широком диапазоне дозы и экспозиции, произведенные в 2018 г., показали, что дозировка препарата до 15 KE / 100 мкл (150 KE / 1 мл) не несет в себе потенциальной опасности токсического воздействия на биологические ткани при максимальной экспозиции. Доза в 30 KE / 100 мкл (300 KE / 1 мл) может оказать незначительное токсическое воздействие на окружающие ткани при условии максимальной экспозиции, которая составила 24 часа [7].

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность разработанного метода нехирургического лечения ВМТ различной протяженности с применением препарата бактериальной коллагеназы отечественного производства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 63 пациента (65 глаз), из них 61 – женщины, 2 – мужчины. Возраст пациентов составил от 44 до 83 лет (средний возраст $66,9 \pm 5,5$ года). Длина глаза была в диапазоне от 19,90 до 24,98 мм (среднее значение $23,01 \pm 1,62$ мм). В 7 случаях (10,7%) глаза были артериальными.

Всем пациентам были проведены общие и специальные методы обследования. Острота зрения была от 0,1 до 1,0 (среднее значение $0,49 \pm 0,08$). Внутриглазное давление находилось в пределах нормальных значений ($17,8 \pm 2,4$ мм рт.ст.). Во всех случаях ВМТ была диагностирована методом оптической когерентной томографии (ОКТ). Длительность существования ВМТ была от 3 до 24 мес. Протяженность ВМТ варьировала от 20 до 3100 мкм.

После предварительной пробы на переносимость препарата за 48 часов до лечения пациентам проводилась инъекция 0,1 мл раствора бактериальной коллагеназы, содержащей 5 KE (клостридиальных единиц) фермента.

Предварительно раствор приготавливали с использованием сбалансированного солевого раствора BSS. Методика введения аналогична инъекции ингибиторов ангиогенеза.

Пациентам было рекомендовано применение раствора пиклоксидина в виде глазных капель в течение

Для корреспонденции:

Лыскин Павел Владимирович,
канд. мед. наук, науч. сотрудник
ORCID ID: 0000-0002-5189-322X
E-mail: plyskin@yahoo.com

5 дней после процедуры. Контрольный осмотр выполняли в первый, третий и седьмой дни после процедуры. Оценку результатов проводили через 1 мес. после инъекции по данным максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и ОКТ.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10. Показатели приведены в формате $M \pm \sigma$, где: M – среднее значение показателя, σ – стандартное отклонение. Все показатели имели нормальное распределение. Количественные показатели сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 65 случаев ВМТ. В 3 случаях (4,6%) произошло самопроизвольное разрешение тракции с восстановлением макулярного профиля. В 48 случаях (73,9%) было достигнуто устранение ВМТ после лечения. В 14 случаях (21,5%) ВМТ устранить не удалось.

В 22 случаях, в том числе в 3 случаях, где произошло самопроизвольное разрешение ВМТ, наблюдалась изолированная ВМТ, в 43 случаях наблюдалась осложненная ВМТ. В связи с этим нами была проведена оценка эффективности предлагаемой методики у пациентов с осложненной ВМТ для определения возможности применения бактериальной коллагеназы у таких пациентов.

В 29 случаях (44,6%) ВМТ сочеталась с МО с минимальным диаметром от 50 до 545 мкм. Из них в 15 случаях (51,7%) после лечения удалось добиться не только устранения ВМТ, но и закрытия МО (диаметр от 100 до 545 мкм), в 12 случаях (41,4%) удалось добиться устранения тракции, но без закрытия МО (диаметр от 50 до 350 мкм). В 2 случаях (6,9%) не удалось достигнуть устранения тракции

и соответственно закрытия МО (диаметр 230 и 530 мкм).

В 14 случаях (21,5%) витреомакулярная тракция сочеталась с эпиретинальным фиброзом. Из них в 9 случаях (64,3%) удалось добиться разрешения ВМТ и эпиретинального фиброза с улучшением остроты зрения. После лечения пациенты не предъявляли жалоб на метаморфопии и зрительный дискомфорт. В 5 случаях (35,7%) не отмечено разрешения ВМТ и эпиретинального фиброза.

Полученные данные показывают, что предлагаемая методика может быть использована не только в случаях изолированной ВМТ, но и в осложненных случаях, при сочетании с МО или эпиретинальным фиброзом. При этом в ряде случаев удается добиться излечения обоих патологических комбинаций, не прибегая к хирургическому лечению.

Проводили оценку МКОЗ до лечения и не ранее чем через 1 мес. после. У всех пациентов МКОЗ до лечения составила в среднем $0,48 \pm 0,23$, после лечения $0,65 \pm 0,25$. В среднем МКОЗ повысилась на $0,17 \pm 0,21$ ($p < 0,001$).

Была исследована возможная взаимосвязь между протяженностью фиксации СТ к сетчатке в макулярной области и исходом лечения. В 48 случаях, где удалось добиться разрешения ВМТ, протяженность фиксации СТ к сетчатке в макулярной области варьировала от 20 до 3100 мкм и в среднем составила $581,2 \pm 419,5$ мкм. В 14 случаях, где после лечения ВМТ сохранилась, протяженность фиксации варьировала от 100 до 1500 мкм и в среднем составила $446,3 \pm 361,3$ мкм. Различия в протяженности фиксации между двумя группами статистически не значимы ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии влияния протяженности ВМТ на исход лечения. Был проведен регрессионный анализ влияния протяженности ВМТ на исход лечения. Корреляционная связь слабая положительная ($r = 0,04$). Статистическая значимость коэффициента корреляции низкая ($p > 0,05$), что опровергает возможное предположение о влиянии протяженности

фиксации СТ в макулярной области на исход лечения.

В некоторых случаях наблюдались побочные эффекты. В 19 случаях (27,7%) наблюдалось помутнение стекловидного тела, которое полностью проходило к моменту контрольного осмотра без дополнительного лечения. В 17 случаях (26,2%) были отмечены петехиальные кровоизлияния в сетчатке, которые также рассасывались в течение месяца после проведенного лечения и не требовали специальной терапии. В 4 (6,2%) случаях развилась асептическая воспалительная реакция, приведшая к образованию иридохрусталиковых синехий. Этим пациентам дополнительно назначали инстилляцию мидриатика и противовоспалительную терапию, что приводило к купированию побочного эффекта.

В 3 случаях (4,6%) после успешного разрешения витреомакулярной тракции произошло смещение стекловидного тела кпереди с развитием вторичной внутриглазной гипертензии. Этим пациентам было проведено хирургическое лечение: витрэктомия с лентэктомией и имплантацией интраокулярной линзы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с отсутствием аналогичных методик лечения ВМТ в отечественной практике возможным было сравнение эффективности лечения с аналогичной зарубежной методикой. По данным различных исследователей эффективность лечения ВМТ с применением окриплазмана колеблется в довольно широких пределах от 26,5% [8] до 71% [9]. Рандомизированные мультицентровые исследования демонстрируют следующую результативность: MIVI-TRUST – 26,5% [8], OASIS – 41,7% [10, 13]; ORBIT – 45,8% [11, 13]; нерандомизированное исследование OVID-I – 47,4% [12, 13]. Разброс показателей результативности объясняется различными критериями отбора пациентов [13]. Рекомендации по отбору пациентов с ВМТ для получения максимальной

результативности лечения предложены William E. Smiddy [14]: «для достижения максимальной результативности, в случае наличия макулярного отверстия, оно должно быть минимального размера, ВМТ короткой протяженности, желательное отсутствие сопутствующей эпиретинальной мембраны, желательное факичный пациент женского пола. Пациенты с большими макулярными отверстиями, обширной ВМТ, сопутствующими эпиретинальными мембранами больше подходят для проведения им витрэктомии». Противопоказанием к применению окриплазмина является сочетание ВМТ с эпиретинальным фиброзом, при котором, по мнению производителей, применение препарата мало или неэффективно. К настоящему времени в Европе и Америке произведено более 25000 лечебных процедур, на основании анализа которых показана ограниченная эффективность препарата в лечении ВМТ. В России применение препарата невозможно из-за отсутствия регистрации к применению.

Применение бактериальной коллагеназы показало более высокую эффективность (73,9%) по сравнению с окриплазмином. При этом препарат возможно применять при любой протяженности ВМТ, сопутствующих эпиретинальному фиброзу или макулярном отверстии диаметром до 550 мкм. Таким образом, применение бактериальной коллагеназы может быть методом выбора в лечении ВМТ, в том числе в случаях сочетания с эпиретинальным фиброзом или макулярным отверстием.

Полученные результаты иллюстрируются клиническими примерами.

Клинический пример 1. Пациентка Н., 68 лет, обратилась с жалобами на появление искажений при рассматривании предметов правым глазом около 18 мес. назад. МКОЗ 0,8. Длина передне-задней оси глаза 22,69 мм. Центральное и периферическое поле зрения без особенностей. При биомикроскопии изменений не обнаружено. По данным ОКТ выявлено

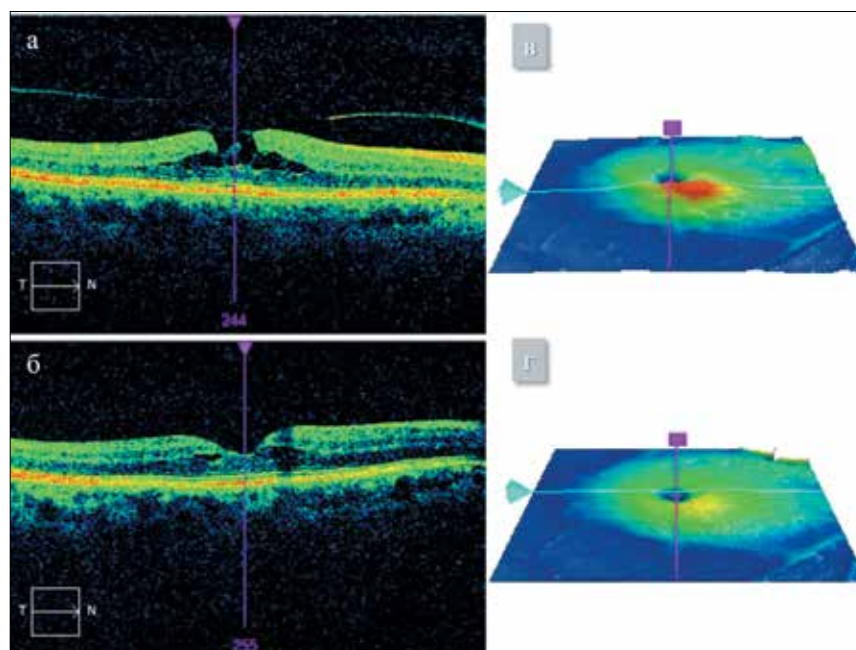


Рис. 1. ОКТ сетчатки пациентки Н. до (а, в) и после лечения (б, г). Слева – горизонтальные сканы сетчатки (а, б), справа – карты толщины сетчатки (в, г)

Fig. 1. Patient N., female, OCT of the retina before (a, b) and after treatment (b, d). Left – horizontal retinal scans (a, b), right – retinal thickness maps (b, d)

на ВМТ протяженностью 1603 мкм с формированием ламеллярного МО (рис. 1а, в). Проведено интравитреальное введение раствора бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. При осмотре на 1, 3, 5 и 7 дни после лечения жалоб не предъявляла, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ и сетчатка без особенностей. Через 1 мес. после лечения пациентка отметила улучшение зрения, исчезновение искажений предметов. МКОЗ 0,9. Глаз спокоен, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка без особенностей. По данным ОКТ выявлено устранение ВМТ, макулярный профиль практически полностью восстановлен, сохраняются 2 небольшие интравитреальные кисты (рис. 1б, г).

Клинический пример 2. Пациентка Т., 70 лет. Жалобы на искажения букв и контуров предметов, снижение остроты зрения на правый глаз. МКОЗ 0,3. Глаз артефакичный, длина оси 22,34 мм. Офтальмоскопически особенностей не выявлено. По данным ОКТ обнаружена ВМТ протяженностью около 3000 мкм, фик-

сация многофокусная, вызывающая обширную деформацию сетчатки в фoveальной области (рис. 2а). Было проведено интравитреальное введение раствора бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. В ранние сроки наблюдения осложнений или побочных явлений не выявлено. Пациентка жалоб не предъявляла. Через 1 мес. после лечения пациентка отметила улучшение зрения, исчезновение метаморфопсии. МКОЗ 0,6. Офтальмоскопически патологических изменений не выявлено. По данным ОКТ: устранение ВМТ с сохранением интравитреальной кисты в макулярной области сетчатки (рис. 2б). При динамическом наблюдении через 2 мес. отмечено уменьшение интравитреальной кисты и улучшение МКОЗ до 0,7 (рис. 2в). При осмотре через 11 мес. жалоб нет, офтальмоскопически глаз без особенностей. МКОЗ 0,8. По данным ОКТ макулярный профиль полностью восстановился (рис. 2г).

Клинический пример 3. Пациент Н., 72 лет, обратился с жалобами на ухудшение зрения на правый глаз. Глаз фа-

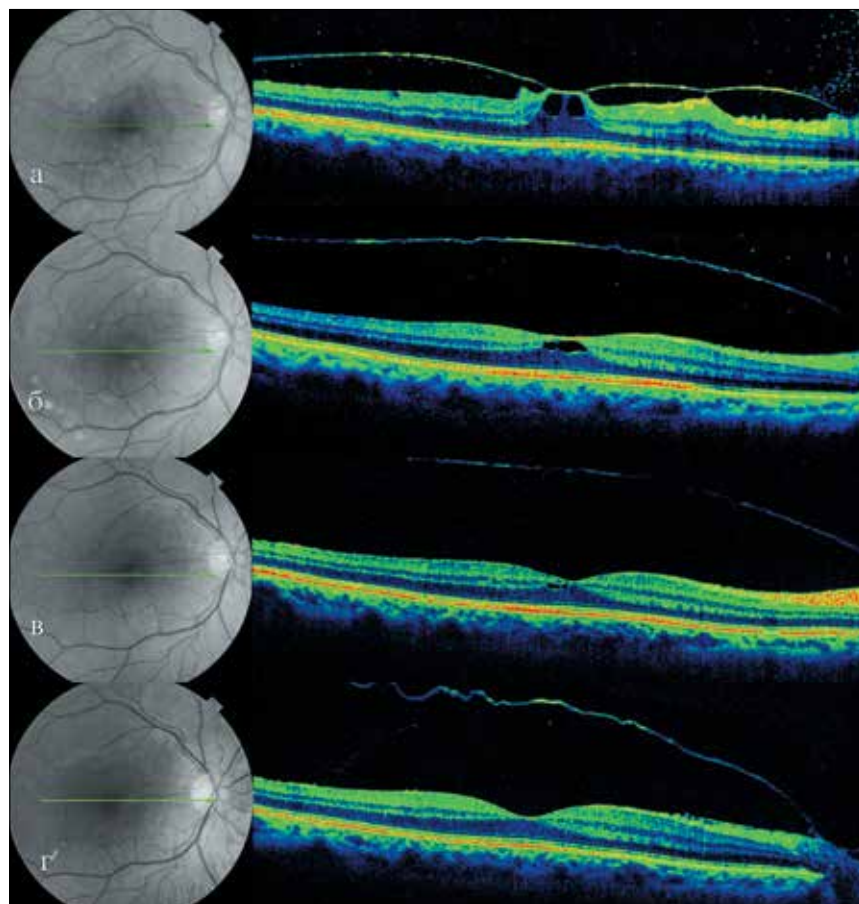


Рис. 2. Пациентка Т. ОКТ макулярной области правого глаза в динамике: а) до лечения: ВМТ с многофокусной фиксацией; б) через 1 мес. от начала лечения; в) через 2 мес.; г) через 11 мес.

Fig. 2. Patient T, female, OCT of the right eye's macular area in dynamics: а) before treatment: VMT with multifocus fixation; б) 1 month from the beginning of treatment; в) 2 months; д) 11 months

кичный. МКОЗ 0,3. Передние отделы без особенностей. Начальная сенильная катаракта. Среды прозрачны. При офтальмоскопии глазного дна определяется атрофия пигментного листка, множественные друзы. По данным ОКТ диагностирована витреомакулярная тракция протяженностью 411 мкм, деформация макулы, отек сетчатки и формирование микрокист сетчатки в зоне патологической фиксации СТ. Наравне с изменениями в сетчатке зарегистрирована отслойка хориоидеи в проекции макулы, характерная для субретинальной неоваскулярной мембраны (рис. 3а). Наравне с ВМТ у пациента выявлена сопутствующая СНМ. Произведена интравитреальная инъекция бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. На следующий день жалоб не предъ-

являет. При осмотре среды прозрачны, петехиальные кровоизлияния в макулярной области и у ДЗН. Через семь дней на ОКТ-сканограмме зарегистрированы положительные изменения. Уменьшилась протяженность и плотность фиксации ВМТ, степень тракционной деформации макулы. Микрокровоизлияния без отрицательной динамики (рис. 3б). При осмотре через 2 мес. от начала лечения пациент отметил улучшение остроты зрения. МКОЗ 0,4. Офтальмоскопически кровоизлияния резорбировались. По данным ОКТ ВМТ устранена, макулярный профиль близок к нормальному, интравитреальные кисты отсутствуют, полость в субхориоидальном пространстве существенно уменьшилась (рис. 1в). При осмотре через 5 мес. от начала лечения паци-

ент отмечает дальнейшее улучшение зрения. МКОЗ 0,6. Офтальмоскопически дополнительных патологических изменений не выявлено. По данным ОКТ профиль макулярной области соответствует норме, за исключением ОКТ признаков имеющихся друз (рис. 3г). За время наблюдения лечение антивазопролиферативными препаратами не проводилось. Признаков прогрессирования СНМ нет.

Клинический пример 4. Пациентка У., 64 года. Предъявляла жалобы на ухудшение зрения левого глаза около полугода. МКОЗ 0,2. Глаз факичный, ось 23,14 мм. Периферическое поле зрения соответствует норме. Офтальмоскопически в макулярной области выявлено отверстие. По данным ОКТ выявлена ВМТ протяженностью 267 мкм и макулярное отверстие диаметром 233 мкм (рис. 4а). Проведено интравитреальное введение раствора бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. На протяжении недели после лечения жалоб нет, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка без особенностей. Через 1,5 мес. после лечения пациентка отметила улучшение зрения. МКОЗ 0,75. ВГД 18 мм рт.ст. Глаз спокоен, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка без особенностей. По данным ОКТ выявлено устранение ВМТ с восстановлением макулярного профиля сетчатки и закрытием макулярного отверстия (рис. 4б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интравитреальное введение бактериальной коллагеназы – эффективный нехирургический способ лечения ВМТ, позволяющий более чем в 70% случаев обеспечить устранение ВМТ с улучшением зрительных функций. Помимо устранения ВМТ, удается добиться закрытия МО, ассоциированных с ВМТ в 50% случаев и разрешения эпиретинального фиброза в 64% случаев. Предлагаемая методика может быть использована как метод выбора или методика первого этапа в лечении ВМТ.

ЛИТЕРАТУРА

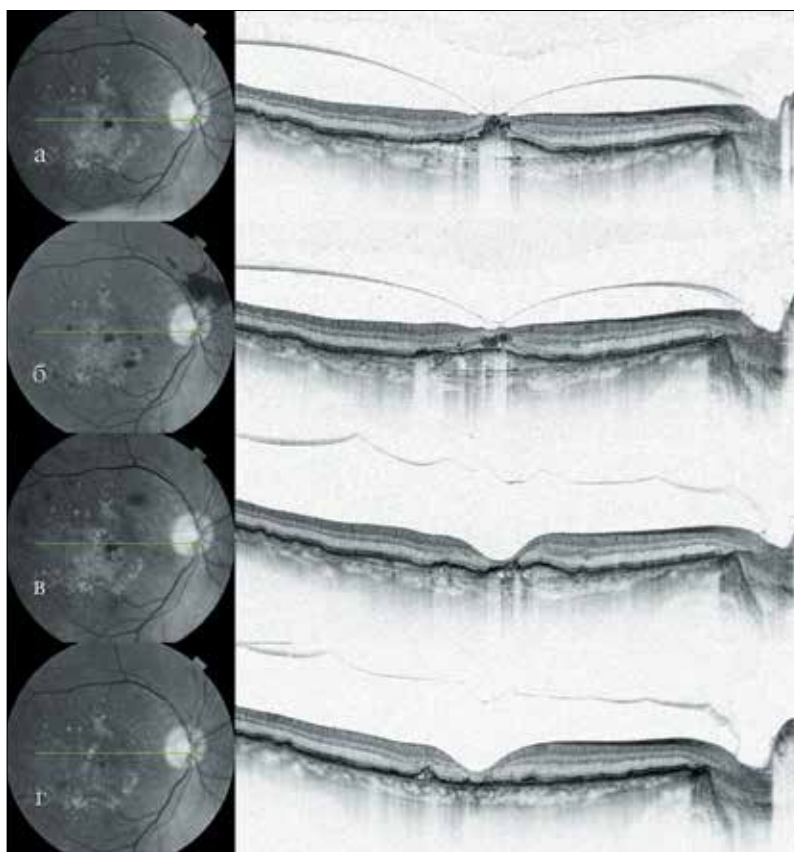


Рис. 3. ОКТ-сканогаммы пациента Н. до и после лечения: а) ОКТ макулярной области до лечения; б) через 7 дней после лечения; в) через 2 мес. от начала лечения; ВМТ устранена, макулярный профиль приблизился к нормальному; г) через 5 мес. от начала лечения, произошло восстановление профиля макулы, ОКТ признаки наличия друз

Fig. 3. OCT scans of patient N., male, before and after treatment: а) OCT of the macular area before treatment; б) 7 days after the treatment; в) 2 months after the treatment; VMT is eliminated, the macular profile is close to a normal one; д) 5 months after the treatment, there was a restoration of the macular profile, drusen

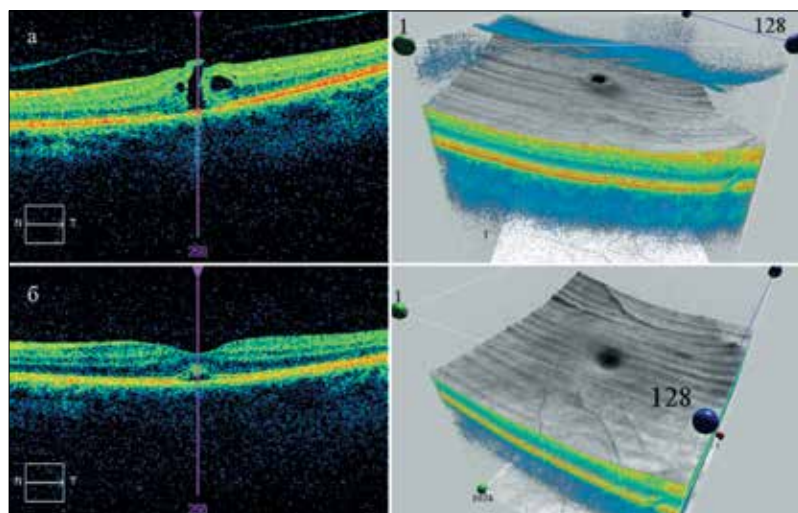


Рис. 4. ОКТ-сканогамма (слева) и 3D-реконструкция поверхности макулярной области сетчатки (справа) до (а) и после (б) лечения

Fig. 4. OCT-scan (left) and 3D reconstruction of the macular retinal surface (right) before (а) and after (б) treatment

1. Jackson TL, Nicod E, Angelis AGrimaccia F, Prevost AT, Simpson AR, Kanavos P. Pars plana vitrectomy for vitreomacular traction syndrome: A systematic review and metaanalysis of safety and efficacy. *Retina*. 2013;33(10): 2012–2017. doi:10.1097/IAE.0b013e3182a6b3e2.

2. Highlights of Prescribing Information – FDA. <http://jetrea.com/JETREAPrescribingInformation.pdf>. Ссылка активна на 14.08.2019 (Accessed August, 14.2019).

3. Патент РФ № 2619991. Бюл. 2017; 15. Лыскин П.В. Способ лечения витреомаккулярного тракционного синдрома. Доступно по: http://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Ссылка активна на 14.08.2019. [Patent RUS № 2619991. Byul. 2017;15. Lyskin PV. Sposob lecheniya vitreomakulyarnogo trakttsionnogo sindroma. Accessed August, 14.2019 (In Russ.).]

4. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Шпак А.А., Згоба М.И. Микроинвазивное нехирургическое лечение витреомаккулярной тракции. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018;14(4): 846–849. [Lyskin PV, Zakharov VD, Shpak AA, Zgoba MI. Mikroinvazivnoe nekhirurgicheskoe lechenie vitreomakulyarnoi trakttsii. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2018;14(4): 846–849 (In Russ.).]

5. Приказ Минздрава СССР от 04.08.1983 г. № 914 «О разрешении к медицинскому применению новых лекарственных средств, и стандартов, применяемых при анализе лекарственных средств». Ссылка активна на 14.08.2019. [Prikaz Minzdava SSSR ot 04.08.1983 № 914 «O razreshenii k meditsinskomu primeneniyu novykh lekarstvennykh sredstv, i standartov, primenyaemykh pri analize lekarstvennykh sredstv. Accessed August, 14.2019. (In Russ.).] <http://base.garant.ru/4174662>.

6. Письменская В.А. Применение коллагеназы в хирургическом лечении отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016. [Pis'menskaya VA. Primenenie kollagenazy v khirurgicheskome lechenii otstoi ki setchatki, oslozhnennoi proliferativnoi vitreoretinopatiei (dissertation). M.; 2016 (In Russ.).]

7. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Перова Н.В., Лозинская О.Л., Згоба М.И. Моделирование цитотоксического воздействия препарата «Коллизин» в различных концентрациях на культуре фибробластов мыши линии nih 3T3 в условиях invitro. Российская детская офтальмология. 2018;4: 33–37. [Lyskin PV, Zakharov VD, Perova NV, Lozinskaya OL, Zgoba MI. Simulation of the cytotoxic effect of the «Collalysine» medicine in different concentrations on the culture of mouse fibroblasts of the NIH 3T3 line in vitro. Russian ophthalmology of children. 2018;4: 33–37 (In Russ.).]

8. Stalmans P, Benz M.S., Gandorfer A, and MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(7): 606–615. doi:10.1056/NEJMoA1110823.

9. Maier M, Abraham S, Frank C, Feucht N, Lohmann CP. Ocriplasmin as a treatment option for symptomatic vitreomacular traction with and without macular hole. First clinical experiences. *Ophthalmologie* 2015;112(12): 990–994. doi:10.1007/s00347-015-0073-z.

10. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. *Ophthalmology* 2016;123(10): 2232–47. doi:10.1016/j.opthta.2016.06.043.

11. Joondeth BC. The Jetrea Landscape at 6 Years. A cost-effective treatment option with good outcomes in select patient populations. *Retinal Physician*. 2018;15: 50–2, 54–8.

12. Tadayoni R, Carr DC, Zhao Z. The ocriplasmin for vitreomacular traction intravitreal injection decisions (OVID-I) trial: full study results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57: 40–45. doi:10.1167/iows.16-19210.

13. Joondeth BC. The Jetrea Landscape at 6 Years. A cost-effective treatment option with good outcomes in select patient populations. *Retinal Physician*. 2018;15: 50–2, 54–8.

14. Smiddy William E. Patient Selection for Ocriplasmin Treatment of Patients with VMT. The honeymoon is over, but the marriage is stable. *Retinal Physician*. 2015;12: 19, 20, 22.

Поступила 29.03.2019