

На правах рукописи

ЛЫСКИН ПАВЕЛ ВЛАДИМИРОВИЧ

**МИКРОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИТРЕОМАКУЛЯРНОЙ
ТРАКЦИИ МЕТОДОМ ЭНЗИМНОГО ВИТРЕОЛИЗИСА
С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОЛЛАГЕНАЗЫ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научный консультант: **Захаров Валерий Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Казайкин Виктор Николаевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»

Куликов Алексей Николаевич – главный офтальмолог Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры офтальмологии в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

Файзрахманов Ринат Рустамович – доктор медицинских наук, заведующий Центром офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Защита диссертации состоится 5 февраля 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д. 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

Автореферат разослан «___» _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.А. Мушкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Витреомакулярный тракционный синдром или витреомакулярная тракция (ВМТ) – патологическое состояние, при котором происходит задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ) с сохранением его фиксации к фовеальной сетчатке. При прогрессировании ЗОСТ тракционное воздействие приводит к деформации и отеку фовеа (Gass J.D., Norton E.W., 1966; Irvine A.R., 1953; Jaffe N.S., 1967; Reese A.V. et al., 1970). В начальной фазе заболевания возникают метаморфопсии и ухудшение центрального зрения. В дальнейшем ВМТ может приводить к развитию макулярного отверстия (МО) и необратимой утрате центрального зрения. Сочетание ВМТ с эпиретинальным фиброзом (ЭРФ) считается более сложным для лечения патологическим состоянием (Chatziralli I. et al., 2016; Haller J.A. et al., 2015).

В мировой практике наравне с эндовитреальной хирургией применяют интравитреальное введение протеолитического фермента окриплазмина (препарат JETREA, Бельгия). По утверждению производителя, препарат разрушает белки: ламинин и фибронектин, обуславливающие адгезию СТ к сетчатке, и устраняет ВМТ (De Smet M.D. et al., 2009; Foos R.Y., 1972; JETREA Highlights of Prescribing Information, 2019). Риск развития осложнений после проведения интравитреальной инъекции минимален в сравнении с объемным хирургическим вмешательством (Jackson T.L., et al. 2013; Stein J.D. et al., 2009). В отечественной практике эта технология недоступна в связи с отсутствием регистрации препарата.

В российской практике для лечения витреоретинальной патологии используется протеолитический фермент бактериальной коллагеназы «Коллализин». Препарат разрешен для интравитреального применения (приказ Минздрава СССР от 04.08.1983 № 914) и узко специфичен к коллагену (Даниличев В.Ф., 1983, 1996, 2002; Письменская В.А., 2016; Mańkowska A. et al., 2006). Интравитреальное введение бактериальной коллагеназы для

лечения витреоретинальной патологии предложено Даниличевым В.Ф. в 1996 году. В 2006 году Запускаловым И.В. применено интравитреальное введение коллагеназы в хирургическом лечении пациентов с сахарным диабетом. В том же 2006 году Запускаловым И.В. и Назаренко К.А. предложен метод лечения пролиферативной диабетической ретинопатии путем интравитреального введения коллагеназы уже без последующего проведения субтотальной витрэктомии. В 2010 году Лозинской О.Л. показана возможность применения коллагеназы в хирургическом лечении макулярных отверстий. В 2016 году Письменской В.А. показана возможность деструкции эпиретинального СТ человека с помощью коллагеназы при хирургическом лечении отслойки сетчатки. Несмотря на длительное клиническое применение фермента, исследований воздействия бактериальной коллагеназы на структуры СТ и сетчатку человека до настоящего времени не проводилось. Не исследована цитотоксичность бактериальной коллагеназы в широком диапазоне доз и экспозиций в аспекте дальнейшего расширения показаний к ее применению.

Для определения перспективы применения коллагеназы в лечении ВМТ необходимы исходные данные о микроструктуре витреоретинальных взаимоотношений центральной области сетчатки, механизме витреоретинальной адгезии (ВРА), позволяющие обосновать возможность применения коллагенолитических ферментов.

Для обоснования применения бактериальной коллагеназы для лечения ВМТ необходимо изучение микроструктуры витреоретинального контакта и уточнение механизма ВРА. При подтверждении основной роли коллагеновых структур в обеспечении ВРА целесообразно изучение воздействия бактериальной коллагеназы на коллагеновые внутриглазные структуры. Подтверждение и уточнение протеолитического эффекта воздействия бактериальной коллагеназы на коллагеновые структуры глаза человека послужит объективным обоснованием возможности ее применения в клинике для лечения ВМТ.

Цель исследования

Разработка технологии микроинвазивного лечения витреомакулярной тракции методом энзимного витреолизиса с применением бактериальной коллагеназы отечественного производства.

Задачи исследования

1. На основании электронно-микроскопических исследований уточнить микроструктуру витреоретинального интерфейса и механизма витреоретинальной адгезии центральной зоны сетчатки глаза человека в аспекте применения бактериальной коллагеназы.

2. На основании экспериментальных исследований с использованием сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии изучить воздействие бактериальной коллагеназы на различные структуры стекловидного тела и сетчатки глаза человека, определить начальную пороговую дозу и экспозицию бактериальной коллагеназы.

3. В эксперименте *in vitro*, на культуре фибробластов с использованием клеточной модели доза-эффект зависимости исследовать цитотоксичность препарата бактериальной коллагеназы «Коллализин» в расширенном диапазоне дозы и экспозиции, определить безопасную в аспекте цитотоксичности дозу препарата.

4. Разработать технологию атравматичного микроинвазивного лечения витреомакулярной тракции с применением препарата бактериальной коллагеназы отечественного производства.

5. Изучить клинические, анатомические и функциональные результаты лечения витреомакулярной тракции по разработанной технологии, доказать ее эффективность и безопасность.

6. Выявить побочные эффекты и осложнения, развивающиеся после лечения витреомакулярной тракции по разработанной технологии. Определить показания и противопоказания к ее применению.

7. Сравнить анатомическую и функциональную эффективность разработанной технологии с традиционно применяемым хирургическим лечением витреомакулярной тракции.

8. Разработать новый алгоритм лечения витреомакулярной тракции, позволяющий повысить зрительные функции у излеченных пациентов.

Научная новизна

1. Впервые разработана технология микроинвазивного лечения витреомакулярной тракции с применением препарата отечественного производства, изучены в клинике ее эффективность, побочные эффекты и осложнения, определены показания и противопоказания к ее применению.

2. Разработан новый алгоритм лечения витреомакулярной тракции с учетом разработанной технологии, позволяющий повысить зрительные функции у излеченных пациентов.

3. Впервые на основании проведенных экспериментальных исследований уточнена микроструктура витреоретинального контакта и механизм витреоретинальной адгезии в центральной зоне сетчатки человека.

4. Впервые в результате проведенных экспериментальных исследований изучена микроструктура механизма витреоретинальной адгезии, выявлено, что витреоретинальная адгезия происходит опосредовано между тонким слоем стекловидного тела на поверхности сетчатки и кортикальным стекловидным телом и обуславливается взаимным переплетением новообразованных коллагеновых волокон стекловидного тела, синтезируемых гиалоцитами эпиретинального и кортикального стекловидного тела, обоснована возможность применения коллагенолитических ферментов для устранения витреомакулярной тракции.

5. Впервые в результате экспериментальных исследований проведено исследование воздействия бактериальной коллагеназы на отдельные коллагеновые фибриллы стекловидного тела глаза человека, эпиретинальное стекловидное тело, внутреннюю пограничную мембрану, интравитреальные

структуры, клетки ретинального пигментного эпителия, показана возможность растворения бактериальной коллагеназой коллагеновых структур стекловидного тела.

6. Впервые в эксперименте определена начальная пороговая доза и экспозиция бактериальной коллагеназы.

7. Впервые в эксперименте *in vitro* на культуре фибробластов исследована цитотоксичность бактериальной коллагеназы в расширенном диапазоне дозы и экспозиции в аспекте интравитреального применения, определена безопасная, в аспекте цитотоксичности, дозировка препарата.

Практическая значимость

Результаты работы имеют прикладное и фундаментальное значение и могут быть использованы как практикующими врачами, так и широким кругом исследователей в различных областях офтальмологии и медицины. В частности, могут быть применены в следующих практических и научных областях:

1. В области практической офтальмологии разработанная технология микроинвазивного лечения может быть применена для лечения как изолированной витреомакулярной тракции, так и сочетанной с эпиретинальным фиброзом и макулярным отверстием, вместо традиционно применяемого объемного хирургического вмешательства, с проведением факоэмульсификации хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы, субтотальной витрэктомии, удалении внутренней пограничной мембраны сетчатки, тем самым существенно снижая хирургический риск, операционную травму и соответственно повышая перспективу более высокого функционального результата. К практической значимости может быть отнесено и многократное снижение совокупной стоимости проводимого лечения, в сравнении с традиционно применяемым.

2. Полученные данные о микроструктуре витреоретинального контакта могут быть использованы для совершенствования хирургической техники витреоретинальных вмешательств.

3. Полученные результаты работы способствуют расширению знаний об анатомии и физиологии стекловидного тела и витреоретинального контакта глаза человека и могут быть использованы для дальнейших исследований в этой области.

4. Результаты экспериментальных и токсикологических исследований бактериальной коллагеназы могут быть использованы для совершенствования существующих методик лечения с ее применением и для расширения показаний к применению бактериальной коллагеназы.

5. Полученные результаты исследований микроструктуры витреоретинальных взаимоотношений могут быть использованы в лекционных курсах по анатомии, гистологии и нормальной физиологии глаза человека.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная технология микроинвазивного лечения витреомакулярной тракции, заключающаяся в интравитреальном введении раствора бактериальной коллагеназы канюлей через порт калибра 27G, установленный в проекции плоской части цилиарного тела, позволяет без применения объемного хирургического вмешательства, включающего фактоэмульсификацию хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы, субтотальную витрэктомию, удаление внутренней пограничной мембраны, излечивать витреомакулярную тракцию, в том числе сочетанную с макулярным отверстием и эпиретинальным фиброзом.

2. Витреоретинальная адгезия происходит опосредованно по границе кортикального и эпиретинального стекловидного тела, при этом основным компонентом, обеспечивающим адгезию, является взаимное переплетение новообразованных коллагеновых волокон стекловидного тела между эпиретинальным и кортикальным стекловидным телом.

3. Отечественный протеолитический препарат бактериальной коллагеназы «Коллализин» обладает высокой протеолитической специфичностью к коллагеновым фибриллам стекловидного тела, не оказывает протеолитического воздействия на фоторецепторы и клетки пигментного листка сетчатки, лизирует волокна стекловидного тела в области фиксации витреомакулярной тракции и обеспечивает ее устранение.

Внедрение в практику

Разработанные методики внедрены в практику головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и его филиалов. Результаты работы включены в лекционный курс на кафедре глазных болезней в ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова» Минздрава России и тематических циклов повышения квалификации врачей-офтальмологов Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Научно-практических конференциях с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2002, 2007-2010, 2012, 2013, 2018, 2019; Уфа, 2022; Казань, 2023); Научно-практической конференции «Неотложная помощь, реабилитация и лечение осложнений при травмах органа зрения и чрезвычайных ситуациях» (Санкт-Петербург, 2003); Всероссийском офтальмологическом семинаре-«круглом столе «Макула»» (Ростов-на-Дону, 2010, 2018, 2023); Научно-практической конференции «Реабилитация пациентов с далеко зашедшей пролиферативной ретинопатией» (Москва, 2015); Пролиферативный синдром в биологии и медицине (Москва, 2016); Пироговском офтальмологическом форуме

(Москва, 2018, 2021, 2022); Научно-практической конференции «Заболевания органа зрения» (Сочи, 2019); Greek Vitreoretinal Society (Athens , 2006); ААО (Chicago 2010, Las-Vegas, 2015); 10th Euretina congress (Paris, 2010); 14th Euretina congress (London, 2014); 19th Euretina congress (Paris, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, из них 16 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и/или в журналах, индексируемых в международной базе Scopus Web of Science; получено 6 патентов РФ на изобретения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 282 листах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 93 рисунками. Библиографический указатель содержит 64 российских и 220 зарубежных источников.

Работа выполнена на базе отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Клиническая часть исследования выполнена на базе отдела витреоретинальной хирургии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Оптическую когерентную томографию проводили в отделе клиничко-функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России (зав. отделом, д.м.н., проф. Шпак А.А.), Отделении витреоретинальной хирургии и диабета глаза (заведующий отделением, к.м.н. Горшков И. М.), отделении функциональной диагностики (заведующая кабинетом клиничко-функциональной диагностики, к.м.н. Узунян Д.Г.).

Анатомические и экспериментальные исследования произведены с использованием донорских глаз, после забора из них материала для трансплантации, предоставленных глазным тканевым банком Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством д.м.н., проф. Борзенка С.А. Сканирующая электронная микроскопия выполнена в Общефакультетской лаборатории электронной микроскопии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Заведующий лабораторией Давидович Г.Н., ведущий инженер лаборатории электронной микроскопии Богданов А.Г.).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы экспериментальных и клинических исследований

Работа содержит три части исследований: исследование микроструктуры области витреоретинального контакта в аспекте изучения механизма ВРА, экспериментальные и клинические исследования.

Исследования микроструктуры витреоретинальных взаимоотношений в аспекте применения бактериальной коллагеназы отечественного производства для устранения ВМТ проведены с применением метода сканирующей и электронной микроскопии.

1. Изучение микроструктуры внутренней пограничной мембраны (ВПМ) – на десяти донорских глазах от пяти доноров возраста 43-45 лет;
2. Изучение микроструктуры витреоретинальных взаимоотношений в центральных отделах сетчатки – на шестнадцати донорских глазах от восьми доноров. Возраст доноров 45-50 лет;
3. Изучение клеточной микроструктуры витреоретинального контакта – на восемнадцати донорских глазах от девяти доноров. Возраст доноров 30-40 лет;

4. Изучение механизма ВРА – на восемнадцати донорских глазах от девяти доноров. Возраст доноров 30-40 лет.

Исследование воздействия бактериальной коллагеназы на СТ человека, область витреоретинального контакта и интравитреальные структуры проведены с применением метода сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии.

1. Изучение воздействия препарата коллагеназы на отдельные коллагеновые фибриллы СТ проведено на СТ на десяти донорских глазах пяти доноров в возрасте 40-42 лет;

2. Изучение воздействия коллагеназы на эпиретинальное СТ и ВПМ проведено на шестнадцати глазах от восьми доноров в возрасте 40-42 лет;

3. Определение начальной пороговой дозы и изменения эффекта воздействия в зависимости от дозы препарата проведено на тридцати глазах от пятнадцати доноров возраста 45-50 лет;

4. Изучение воздействия коллагеназы на интравитреальные структуры проведено на восемнадцати глазах от девяти доноров возраста 43-54 лет;

5. Изучение цитотоксичности коллагеназы в расширенном диапазоне дозы и экспозиции в аспекте интравитреального применения проведено с использованием фармакокинетической модели доза-эффект зависимости на культуре фибробластов мыши линии NIH 3T3.

Группы пациентов для клинических исследований сформированы на добровольных началах, в соответствии с положениями Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1996, 2002).

В клиническое исследование вошли 130 пациентов (130 глаз). Среди пролеченных пациентов 124 женщины (95,3%) и 6 мужчин (4,7%). Средний возраст составил $66,79 \pm 7,25$ лет. Были сформированы две группы пациентов с ВМТ – основная (исследуемая) и контрольная с тремя подгруппами в каждой (изолированная ВМТ, ВМТ, сочетанная с МО, ВМТ, сочетанная с ЭРФ). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту, исходным анатомическим параметрам глаз и патологическому

процессу как в целом в группе, так и в подгруппах. Пациентам основной группы проводилось лечение с применением разработанной технологии микроинвазивного лечения ВМТ, пациентам контрольной группы – традиционное хирургическое лечение (факоэмульсификация хрусталика с имплантацией ИОЛ в капсульный мешок, трехпортовая микроинвазивная субтотальная витрэктомия инструментами калибра 25 G. Во всех случаях проводили удаление ВПМ в макулярной области, в случаях ВМТ, сочетанной с МО, после удаления ВПМ выполняли газовую тампонаду витреальной полости).

Методы пред- и послеоперационного обследования включали: авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, периметрию, эхобиометрию, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию, спектральную оптическую когерентную томографию, микропериметрию, фотографирование глазного дна.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel, «Биостатистика», предназначенной для медицинских и биологических исследований. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Нормально распределенные показатели приведены в формате $M \pm \sigma$, где M – среднее значение показателя, а σ – стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $t \geq 2$. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Корреляционный анализ с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена (r) выполняли для определения характера взаимоотношений между изучаемыми переменными. Для интерпретации величин коэффициента корреляции применяли таблицу Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования

микроструктуры витреоретинальных взаимоотношений

По результатам исследований микроструктуры витреоретинального контакта глаза человека показано, что ВПМ макулярной области имеет отчетливую мембранную структуру, в фовеоле ВПМ наиболее тонкая, толщиной 0,25 мкм, поверхность ВПМ моноструктурна, без признаков пор и признаков вплетения волокон СТ в ВПМ. На поверхности центральных отделов сетчатки определен тонкий слой эпиретинального СТ. Толщина обнаруженного эпиретинального СТ составляет 5 мкм. Эпиретинальный слой СТ со стороны ВПМ образован в основном короткими, тонкими, плотно организованными волокнами СТ. Его поверхностный слой, обращенный в сторону витреальной полости, образован наибольшими по толщине и протяженности волокнами, имеющими рыхлую организацию. Волокна имеют вид «жемчужных нитей», по совокупности признаков такого рода волокна возможно отнести к новообразованным. По мере приближения к ВПМ волокна эпиретинального СТ уменьшаются по толщине, длине, а плотность их организации увеличивается. Слой «эпиретинального СТ» более прочно соединен с поверхностью сетчатки, нежели с кортикальным СТ и остается на поверхности сетчатки после удаления основного СТ.

На основании полученных данных в концепцию механизма ВРА предложено введение дополнительного компонента – «эпиретинального СТ», которое более прочно связано с поверхностью сетчатки, нежели с кортикальным СТ. Показано, что адгезия кортикального СТ происходит не между кортикальным СТ и ВПМ, а между кортикальным и эпиретинальным СТ. На поверхности эпиретинального СТ зарегистрирован монослой полиморфных клеток, форма которых варьирует от шарообразной до звездчатой, размер – от 3 до 90 мкм, плотность расположения – от 166 до 24468 на 1 мм². Выявлено, что клетки на поверхности эпиретинального СТ

производят новообразованные коллагеновые волокна СТ. Зарегистрированный прижизненный синтез новообразованных коллагеновых волокон СТ гиалоцитами эпиретинального СТ в глазу взрослого человека дает основание часть пула гиалоцитов эпиретинального СТ отнести к фибробластам – клеткам, продуцирующим соединительно тканые волокна, в данном случае – коллагеновые волокна СТ.

При изучении микроструктуры витреоретинальной адгезии впервые выявлено, что адгезия между кортикальным СТ и сетчаткой происходит опосредованно через слой эпиретинального СТ, и обусловлена взаимным переплетением густой сети коллагеновых волокон кортикального и эпиретинального СТ, имеющих признаки новообразованного коллагена. Новообразованные волокна СТ с высоким содержанием протеогликанов синтезированы фибробластами эпиретинального стекловидного тела. Сеть из новообразованных волокон СТ является границей между эпиретинальным и кортикальным СТ и обеспечивает их адгезию. Основываясь на анализе полученных результатов, стало возможным выделить следующие компоненты витреоретинального интерфейса: ВПМ, эпиретинальное СТ, гиалоциты эпиретинального СТ, синтезирующие сеть новообразованных волокон СТ, протеогликаны, кортикальное СТ.

Полученные данные позволили предложить новую концепцию механизма ВРА: на поверхности сетчатки находится тонкий, 5-микронный слой эпиретинального СТ, синтезируемый гиалоцитами. Гиалоциты, находящиеся на поверхности эпиретинального СТ, синтезируют новообразованные волокна СТ, которые взаимно переплетаются с эпиретинальным и кортикальным СТ, обеспечивая тем самым ВРА. Эпиретинальное СТ постоянно обновляется гиалоцитами, производящими волокна СТ и, попутно, протеогликаны. Благодаря обилию фибробластов, их концентрация в эпиретинальном СТ поддерживается на высоком уровне и тем самым обеспечивает наиболее прочную адгезию между эпиретинальным СТ и сетчаткой. Контакт между эпиретинальным и кортикальным СТ опосредован

сетью новообразованных волокон СТ, имеющих «рыхлую» пространственную организацию, что может обуславливать менее прочное соединение. Таким образом, формирование ЗОСТ (либо интраоперационное отделение СТ) происходит по границе между кортикальным и эпиретинальным СТ, оно имеет более прочное соединение с ВПМ и остается на поверхности сетчатки после ЗОСТ. Механизм возникновения ЗОСТ может быть обусловлен возрастным апоптозом гиалоцитов эпиретинального СТ, приводящим к постепенному прекращению синтеза новообразованных волокон СТ, обеспечивающих соединение и адгезию кортикального и эпиретинального СТ.

Результаты исследований показывают, что основным компонентом, обеспечивающим ВРА, являются коллагеновые волокна СТ, и при развитии ВМТ они будут являться основным компонентом в развитии патологического состояния, что обосновывает возможность применения коллагенолитических ферментов для устранения ВМТ. Бактериальная коллагеназа отечественного производства может рассматриваться как оптимальный препарат для лечения ВМТ в российской практике.

Исследование воздействия препарата бактериальной коллагеназы «Коллализин» на структуры стекловидного тела и сетчатку

В эксперименте впервые показано воздействие бактериальной коллагеназы на фибриллы СТ человека на микроструктурном уровне. Зарегистрирован эффект деструкции коллагеновых фибрилл до их фрагментов – олигопептидов, эффект раскручивания тройной спирали коллагеновой фибриллы СТ. Обнаружен эффект каплевидной агрегации фрагментов разрушенных фибрилл СТ. Выявлено, что в результате локального воздействия коллагеназа оказывает эффект «разрезания» фибрилл СТ.

Воздействие коллагеназы на эпиретинальные структуры вызывало неполное растворение и деструкцию эпиретинального СТ. При исследовании воздействия коллагеназы на интравитреальные структуры и ретинальный пигментный эпителий выявлено, что бактериальная коллагеназа не оказывает

видимого протеолитического воздействия на интравитреальные структуры, в частности слой нервных волокон, нейросенсорный слой сетчатки и на слой ретиального пигментного эпителия.

Экспериментально подтверждена узкая специфичная протеолитическая направленность бактериальной коллагеназы. Результаты исследований показали возможность интравитреального использования бактериальной коллагеназы в лечении витреоретиальной патологии.

Определение начальной пороговой коллагенолитической дозы и исследование цитотоксичности коллагеназы в расширенном диапазоне дозы и экспозиции

Начальная пороговая доза воздействия препарата бактериальной коллагеназы «Коллализин» на эпиретиальное СТ при кратковременном воздействии составила 1 КЕ на 1 мл. Исследование с применением фармакокинетической модели доза-эффект зависимости цитотоксической реакции на препарат «Коллализин» показало полное отсутствие цитотоксичности при дозировке препарата 15 КЕ/100 мкл (150 КЕ/1 мл), нарастание цитотоксической реакции до незначительной при дозировке в 30 КЕ/ 100 мкл (300 КЕ/ 1 мл), увеличение реакции до нерезкой при увеличении дозировки от 40 до 120 КЕ/ 100 мкл (от 400 до 1200 КЕ/1 мл) и отсутствие дальнейшего нарастания ответной клеточной реакции несмотря на увеличение дозы и экспозиции.

По совокупности экспериментальных и токсикологических исследований возрастающих доз коллагеназы и экспозиции установлено, что дозировка препарата от 1 до 5 КЕ на витреальную полость находится далеко за пределами опасности токсического воздействия на ткани глаза, т. к. доза препарата в 5 КЕ 160 раз меньше безопасной токсической дозы и может рассматриваться, как ориентир для применения препарата в клинической практике для лечения ВМТ.

ТЕХНОЛОГИЯ МИКРОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИТРЕОМАКУЛЯРНОЙ ТРАКЦИИ И КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПО РАЗРАБОТАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Технология лечения витреомакулярной тракции методом однопортового интравитреального введения препарата в фовеолярную область макулы разработана в соответствии с инструкцией производителя для интравитреального применения препарата бактериальной коллагеназы «Коллализин» по способу введения и дозировке препарата. Для интравитреального применения производителем рекомендовано введение 1 КЕ препарата, растворенного в 0,2 мл физиологического раствора.

Важным условием, при разработке технологии, было обеспечение гарантированного доставления раствора бактериальной коллагеназы непосредственно к макулярной поверхности сетчатки, для создания ее максимальной концентрации и наиболее эффективного воздействия на ВМТ, с одновременной минимизацией потенциального риска ятрогенного воздействия на сетчатку.

Техника введения препарата

После анестезии, в проекции плоской части цилиарного тела устанавливается порт 27 калибра оснащенный силиконовым клапаном. Порт устанавливается с предварительным смещением конъюнктивы и формированием туннельного двухходового канала. Для предупреждения повышения ВГД после введения раствора коллагеназы создается предварительная дозированная гипотония путем дренирования внутриглазной жидкости через клапан порта. Через порт в витреальную полость вводится канюля с силиконовым кончиком, одетая на шприц, содержащий раствор коллагеназы. Канюля позиционируется в ретролентальном пространстве на

расстоянии 5-7 мм от задней поверхности хрусталика по его центру, после чего с помощью системы визуализации OFFISS (позволяет обеспечить высокое качество интраоперационной визуализации витреальной полости и центральной сетчатки без введения дополнительного эндоосветителя через дополнительный порт) канюля подводится непосредственно к фовеа на расстояние 0,3-0,5 мм и производится медленное введение препарата. Затем канюлю и порт извлекают с одновременным защипыванием склеры в области вкола браншами конъюнктивального пинцета на 60 секунд. После вмешательства пациенту рекомендуется положение «лежа на спине» в течение 30 минут.

Анализ клинико-функциональных результатов лечения витреомакулярной тракции по разработанной технологии

В основную группу вошло 65 случаев ВМТ. Были сформированы три анализируемые подгруппы: О1 – изолированная ВМТ; О2 – ВМТ, сочетанная с МО; О3 – ВМТ, сочетанная с сопутствующим ЭРФ. Оценка эффективности лечения проводилась как в общей группе в целом, так и в отдельных подгруппах. Анализ клинических результатов проводили по следующим критериям: устранение ВМТ, излечение пациента, изменение остроты зрения, побочные эффекты и осложнения. Показатели, не выходящие за пределы средних нормальных значений, подробному анализу не подвергали.

Возраст пациентов в среднем составил $66,7 \pm 7,5$ лет. Из них 63 женщины, 2 мужчин. ПЗО глаза варьировала от 19,90 до 24,98 мм. Во всех случаях ВГД в среднем составило $17,95 \pm 2,12$ мм рт. ст. Протяженность ВМТ варьировала от 50 до 3100 мкм и в среднем составила $451,5 \pm 598,7$ мкм. Число случаев с сопутствующим МО – 26. Диаметр МО составил от 50 до 545 мкм. Число случаев с сопутствующим ЭРФ – 12. МКОЗ до лечения в среднем составила $0,46 \pm 0,21$.

Результаты в основной исследуемой группе пациентов в целом Анализ эффективности устранения ВМТ

Эффективность методики анализировали по результату устранения ВМТ. В исследуемую группу не вошли 3 пациента, у которых произошло спонтанное разрешение ВМТ в течение 3 месяцев «карантинного» наблюдения. Анализируемая группа составила 62 клинических случая. Положительным результатом считали устранение ВМТ. В случаях сочетания ВМТ с МО устранение ВМТ с сохранением МО расценивали как положительный результат устранения тракции. Кроме результата устранения ВМТ, в основной группе анализировали изменение МКОЗ, зависимость эффективности применяемой методики от протяженности фиксации ВМТ, возраста и длины глаза.

После лечения устранение ВМТ в основной группе произошло в 48 случаях (77,4%). В 14 случаях (22,6%) ВМТ устранить не удалось. После лечения МКОЗ возросла по сравнению с исходной и в среднем составила $0,66 \pm 0,26$. Зарегистрировано достоверное увеличение МКОЗ. Прибавка МКОЗ в среднем составила $0,20 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Расчет достоверности различий между МКОЗ до и после лечения осуществляли через определения t-критерия Стьюдента. В анализируемую группу входили все случаи, в том числе те, где не удалось устранить ВМТ, и в которых устранение ВМТ не сопровождалось закрытием МО. В некоторых случаях сочетания ВМТ с МО, после устранения ВМТ с сохранением МО отмечалось некоторое увеличение диаметра МО, что сопровождалось умеренным снижением остроты зрения по отношению к исходной МКОЗ.

Из 62 случаев полного излечения удалось добиться в 37 случаях (59,7%). К полному излечению отнесены случаи устранения ВМТ и закрытия МО при его изначальном наличии. В этих случаях была исследована прибавка МКОЗ. В среднем МКОЗ до лечения у этих пациентов составила $0,49 \pm 0,22$, после лечения – $0,80 \pm 0,18$. Прибавка МКОЗ в среднем составила $0,31 \pm 0,19$ ($p < 0,05$).

При проведении корреляционно-регрессионного анализа в основной группе в целом не было выявлено достоверного влияния протяженности ВМТ,

длины глаза и возраста на исход лечения. В связи с этим подробный анализ вышеуказанных параметров в подгруппах не проводили.

Анализ результатов лечения в подгруппе пациентов с изолированной ВМТ

В анализируемую подгруппу О1 вошло 24 случая изолированной ВМТ, 3 случая саморазрешения ВМТ были исключены из анализируемой подгруппы. Положительным считался результат устранения ВМТ. Протяженность ВМТ варьировала от 59 до 3100 мкм и в среднем составила $407,8 \pm 619,9$ мкм. В результате лечения произошло разрешение ВМТ в 16 случаях (66,7%), в 8 случаях (33,3%) не удалось достигнуть положительного результата.

МКОЗ до лечения в среднем составила $0,48 \pm 0,23$, после лечения – $0,69 \pm 0,22$. В среднем прибавка МКОЗ составила $0,21 \pm 0,19$. Выявлено достоверное увеличение остроты зрения после лечения ($p < 0,05$).

Анализ результатов лечения в подгруппе ВМТ, сочетанной с макулярным отверстием

В анализируемую подгруппу О2 вошло 26 случаев ВМТ, сочетанных с МО. Протяженность ВМТ варьировала от 50 до 1603 мкм и в среднем составила $285,2 \pm 291,3$ мкм. Диаметр МО варьировал от 50 до 545 мкм и в среднем составил $221,5 \pm 125,9$ мкм. Исходная МКОЗ в среднем составила $0,42 \pm 0,22$.

Положительным считался результат излечения пациентов, сопровождающийся устранением ВМТ и закрытием МО. В 24 случаях (92,3%) удалось достичь устранения ВМТ. В 2 случаях ВМТ не устранена (7,7%). В 13 случаях (50%) устранение ВМТ сопровождалось закрытием МО.

МКОЗ после лечения в среднем составила $0,61 \pm 0,31$, прибавка МКОЗ – в среднем $0,18 \pm 0,27$.

В случаях с полным излечением МКОЗ до лечения в среднем составила $0,50 \pm 0,25$, после лечения – $0,86 \pm 0,16$. Прибавка МКОЗ в среднем составила $0,36 \pm 0,23$. В указанных случаях выявлено достоверное повышение остроты

зрения после лечения ($p < 0,05$). Корреляционно-регрессионный анализ показал отсутствие зависимости между диаметром МО и исходом лечения. Использование предложенной методики показало 50% эффективность излечения ВМТ, сочетанного с МО размером до 545 мкм.

Анализ результатов лечения в подгруппе ВМТ, сочетанной с эпиретинальным фиброзом

В исследуемую подгруппу ОЗ вошло 12 случаев ВМТ, сочетанных с ЭРФ. Положительным результатом считалось устранение ВМТ. В 8 случаях (66,7%) удалось добиться устранения ВМТ. В 4 (33,3%) случаях разрешения ВМТ не произошло. Протяженность ВМТ варьировала от 243 до 2370 мкм и в среднем составила $1081,1 \pm 695,1$ мкм. МКОЗ до лечения в среднем составила $0,52 \pm 0,14$, после лечения – $0,68 \pm 0,21$. В среднем прибавка МКОЗ составила $0,16 \pm 0,21$. Выявлено достоверное повышение остроты зрения после лечения ($p < 0,05$).

В излечившихся случаях МКОЗ до лечения в среднем составила $0,55 \pm 0,17$, после лечения – $0,78 \pm 0,20$. Прибавка МКОЗ в среднем составила $0,23 \pm 0,12$. Выявлено достоверное повышение остроты зрения после лечения ($p < 0,05$).

Анализ эффективности предлагаемой технологии показал, что она позволяет устранить ВМТ в 77,4% случаев. Эффективность применяемой технологии не зависит от возраста пациентов, длины глаза и протяженности фиксации ВМТ. В анализируемой группе пациентов удалось достигнуть полного излечения в 59,7% случаев. В случаях комбинации ВМТ с МО эффективность составила 50,0% полного излечения. При этом не установлено зависимости между эффективностью лечения и диаметром МО. В случаях изолированной ВМТ и ВМТ, сочетанной с ЭРФ, эффективность составила 66,7% полного излечения.

Анализ частоты и характера побочных эффектов и осложнений, определение показаний и противопоказаний к проведению лечения по разработанной технологии

К побочным эффектам отнесены проявления, которые разрешались самостоятельно, не требовали дополнительного лечения и проходили бесследно. К осложнениям – проявления, вызывающие риск снижения исходной остроты зрения и требующие активного лечения. К побочным эффектам были отнесены: кровоизлияние в области инъекции, боль, светобоязнь, слезотечение, ощущение инородного тела в глазу, помутнение СТ, кратковременное снижение исходной остроты зрения, петехиальные кровоизлияния на сетчатке, субъективное изменение цветовосприятия, повышение ВГД свыше 23 мм рт. ст.

К осложнениям отнесены: развитие и прогрессирование ЭРФ, формирование разрывов сетчатки, развитие иридо-хрусталиковой синехии, смещение иридо-хрусталиковой диафрагмы кпереди.

Зарегистрированы типичные проявления последствий процедуры интравитреальной инъекции. В 10% случаев отмечена умеренная боль в области инъекции, которая проходила в течение 1-3 дней и не требовала дополнительного лечения. Светобоязнь отмечена в 4,6% случаев в течение 1-2 дней. Слезотечение и ощущение инородного тела в глазу в течение 1-2 дней после инъекции зарегистрированы в 7,7% случаев.

К специфическим проявлениям отнесены помутнение СТ и петехиальные кровоизлияния на сетчатке. Помутнение СТ отмечено в 27,7% случаев. Степень помутнения не превышала средней выраженности. разрешалось самостоятельно в течение 7-14 дней без последствий. Петехиальные кровоизлияния на поверхности сетчатки зарегистрированы в 15,4% случаев, резорбировались самостоятельно без лечения в течение 7-14 дней. Структурных изменений в сетчатке методом оптической когерентной томографии (ОКТ) не выявлено ни в одном случае.

Повышение ВГД не зарегистрировано ни в раннем, ни в отдаленном периоде наблюдения, ни в одном случае не было развития или прогрессирования помутнения хрусталика и ЭРФ. Также не зафиксировано случаев разрывов сетчатки и смещения иридо-хрусталиковой диафрагмы.

В 4,6% случаев зарегистрировано формирование иридо-хрусталиковой спайки, которое было купировано назначением инстилляции мидриатиков и НПВС в течение 2 дней. Анализ побочных эффектов и осложнений продемонстрировал безопасность разработанной технологии.

Определение показаний и противопоказаний

Показания к применению разработанной технологии: ВМТ, приводящая к деформации макулярного профиля, метаморфопсии и снижению МКОЗ. ВМТ, сочетанная с МО или с ЭРФ. Протяженность фиксации ВМТ может быть до 3100 мкм, диаметр МО – до 545 мкм. Методика не имеет возрастных ограничений.

Противопоказаниями являются любые заболевания, сопровождающиеся воспалительными процессами и повышением проницаемости сосудов, пролиферативная диабетическая ретинопатия, острые и хронические вирусные инфекции, острые бактериальные инфекции, увеиты, острые иридоциклиты, низкая комплаэнтность пациента, помутнение оптических сред глаза, не позволяющее провести ОКТ, глаукома, острые и хронические нарушения кровообращения, сопутствующие соматические воспалительные и аутоиммунные заболевания, заболевание крови или иные состояния, проявляющиеся повышенной патологической проницаемостью сосудистого русла, психические расстройства, алкогольная и наркотическая зависимость.

Анализ результатов лечения по традиционной технологии в контрольной группе

В контрольную группу вошло 65 случаев ВМТ. Возраст пациентов в среднем составил $66,85 \pm 7,04$ лет. Из них 61 женщина, 4 мужчин. ПЗО глаза варьировала от 21,13 до 24,81 мм. ВГД в среднем составило $17,82 \pm 2,15$ мм рт. ст. Протяженность ВМТ варьировала от 100 до 2100 мкм и в среднем составила $470,43 \pm 355,16$ мкм. Число случаев с сопутствующим МО – 26. Диаметр МО составил от 80 до 530 мкм. Число случаев с сопутствующим ЭРФ – 12. МКОЗ

до лечения варьировала в среднем составила $0,39 \pm 0,16$. Основная и контрольная группы были полностью сопоставимы по полу, возрасту, протяженности ВМТ и количеству случаев, что позволило проводить сравнение статистических показателей как в общем в группах, так и в подгруппах изолированной ВМТ, ВМТ с МО и ВМТ с сопутствующим ЭРФ.

Анализ эффективности устранения витреомакулярной тракции

Эффективность методики анализировали по результату устранения ВМТ. Анализируемая группа составила 65 клинических случаев. При сочетании ВМТ с МО устранение ВМТ с сохранением МО расценивали как положительный результат устранения тракции. Кроме результата устранения ВМТ в контрольной группе, как и в основной, анализировали изменение МКОЗ.

После лечения устранение ВМТ в контрольной группе в целом произошло во всех 65 случаях (100%). После лечения МКОЗ возросла по сравнению с исходной и в среднем составила $0,58 \pm 0,19$. Прибавка МКОЗ – в среднем $0,19 \pm 0,09$. Зарегистрировано достоверное увеличение МКОЗ ($p < 0,05$).

Из 65 случаев полного излечения удалось добиться в 64 случаях (98,5%). К полному излечению отнесены случаи устранения ВМТ и закрытия МО при его изначальном наличии. Через 1 месяц после лечения МКОЗ в этих случаях составила $0,59 \pm 0,18$; прибавка МКОЗ – $0,20 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

Анализ результатов лечения в контрольной подгруппе пациентов с изолированной ВМТ

В анализируемую подгруппу К1 вошло 27 случаев изолированной ВМТ. Положительным считался результат устранения ВМТ. Протяженность ВМТ варьировала от 100 до 2100 мкм и в среднем составила $465,96 \pm 372,96$ мкм. В результате лечения произошло разрешение ВМТ в 27 случаях (100%).

МКОЗ до лечения варьировала от 0,1 до 0,7 и в среднем составила $0,40 \pm 0,18$. После лечения МКОЗ варьировала от 0,1 до 1,0, в среднем – $0,60 \pm 0,21$. В среднем прибавка МКОЗ $0,20 \pm 0,07$. Было отмечено достоверное увеличение МКОЗ после лечения ($p < 0,05$).

Анализ результатов лечения в контрольной подгруппе витреомакулярной тракции, сочетанной с макулярным отверстием

В анализируемую подгруппу К2 вошло 26 случаев ВМТ, сочетанных с МО. Протяженность ВМТ варьировала от 120 до 910 мкм и в среднем составила $358,62 \pm 159,92$ мкм. Диаметр МО варьировал от 80 до 530 мкм и в среднем составил $278,12 \pm 121,83$ мкм. Исходная МКОЗ варьировала от 0,1 до 0,7 и в среднем составила $0,36 \pm 0,14$. МКОЗ после лечения – в среднем $0,53 \pm 0,19$, прибавка МКОЗ – в среднем $0,16 \pm 0,08$.

Полное излечение было достигнуто в 25 из 26 случаев. МКОЗ после лечения у излеченных пациентов составила $0,55 \pm 0,17$. Прибавка МКОЗ у излеченных пациентов – $0,18 \pm 0,09$.

Анализ результатов лечения в контрольной подгруппе витреомакулярной тракции, сочетанной с эпиретинальным фиброзом

В исследуемую подгруппу К3 вошло 12 случаев ВМТ, сочетанных с ЭРФ. Положительным результатом считалось устранение ВМТ. Во всех 12 случаях (100%) удалось добиться устранения ВМТ. Протяженность ВМТ варьировала от 100 до 1970 мкм и в среднем составила $722,75 \pm 497,93$ мкм. МКОЗ до лечения варьировала от 0,2 до 0,6 и в среднем составила $0,42 \pm 0,12$. После лечения МКОЗ в среднем составила $0,61 \pm 0,13$, прибавка МКОЗ – в среднем $0,18 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Сравнение анатомических и функциональных результатов основной и контрольной групп

Сравнение проводили по полученному результату устранения ВМТ, достижению полного излечения после проведенного лечения и изменению остроты зрения в группах в целом. В основной исследуемой группе удалось достичь устранения ВМТ в 77,4%. Полного излечения удалось достичь в 59,7%. Исходная МКОЗ составила $0,66 \pm 0,26$, прибавка МКОЗ в основной группе – $0,20 \pm 0,21$. В контрольной группе результат устранения ВМТ был достигнут в 100% случаев, полное излечение достигнуто в 98,5%. Исходная

МКОЗ составила $0,58 \pm 0,19$, прибавка МКОЗ в контрольной группе – $0,19 \pm 0,09$. При сравнении изменения функциональных результатов прибавки МКОЗ основной и контрольной групп не выявлено достоверных различий. Острота зрения в сравниваемых группах увеличилась практически одинаково.

Сравнение анатомических и функциональных результатов в подгруппах с изолированной ВМТ

Сравнение проводили по полученному анатомическому результату и изменению остроты зрения после лечения. В подгруппе О1 основной группы устранение ВМТ достигнуто в 66,7% случаев, исходная острота зрения составила $0,69 \pm 0,22$, прибавка МКОЗ – $0,21 \pm 0,19$. В подгруппе К1 контрольной группы устранение ВМТ достигнуто в 100%. Исходная острота зрения составила $0,60 \pm 0,21$, прибавка МКОЗ – $0,20 \pm 0,07$. При сравнении изменения прибавки МКОЗ в основной и контрольной подгруппах с изолированной ВМТ, не выявлено достоверных различий.

Сравнение анатомических и функциональных результатов в подгруппах ВМТ, сочетанной с макулярным отверстием

Сравнивали результат устранения ВМТ, результат полного излечения (устранение ВМТ и закрытие МО) и изменение остроты зрения в подгруппах до и после лечения. В подгруппе О2 основной группы устранение ВМТ достигнуто в 92,3% случаев. Полное излечение произошло в 50% случаев. Исходная острота зрения в подгруппе О1 составила $0,61 \pm 0,31$, прибавка МКОЗ после лечения – $0,18 \pm 0,27$. В подгруппе К2 контрольной группы устранение ВМТ достигнуто в 100% случаев, полное излечение – в 96,2%. Исходная острота зрения в подгруппе составила $0,53 \pm 0,19$, прибавка МКОЗ после лечения – $0,16 \pm 0,08$. Статистически значимых различий в прибавке МКОЗ в сравниваемых подгруппах не выявлено.

Сравнение анатомических и функциональных результатов в подгруппах с ВМТ, сочетанной с эпиретинальным фиброзом

Сравнение проводили по полученному анатомическому результату и изменению остроты зрения после лечения. В подгруппе О3 основной

устранение ВМТ достигнуто в 66,7% случаев, исходная острота зрения составила $0,68 \pm 0,21$, прибавка МКОЗ – $0,16 \pm 0,21$. В подгруппе К3 контрольной группы устранение ВМТ достигнуто в 100% случаев. Исходная острота зрения составила $0,61 \pm 0,13$, прибавка МКОЗ – $0,18 \pm 0,05$. Прибавка МКОЗ после лечения в сравниваемых подгруппах не имела статистически значимых достоверных различий.

Сравнение остроты зрения в излечившихся случаях

Отдельно проведено сравнение изменения остроты зрения в случаях полного излечения в основной и контрольных группах и соответственно в сформированных по особенностям патологического процесса подгруппах. Сравнение проводили по параметрам МКОЗ и прибавки МКОЗ после проведенного лечения.

В основной исследуемой группе полное излечение достигнуто 59,7% случаев. МКОЗ составила $0,80 \pm 0,18$, ее прибавка – $0,31 \pm 0,19$. В контрольной группе полное излечение достигнуто в 98,5% случаев, МКОЗ составила $0,59 \pm 0,18$, ее прибавка – $0,20 \pm 0,08$. При сравнении выявлено достоверное увеличение МКОЗ и ее прибавки в основной группе пациентов по отношению к контрольной ($p < 0,05$).

В подгруппе О1 основной группы с изолированной ВМТ излечение достигнуто в 66,7% случаев, МКОЗ после лечения составила $0,76 \pm 0,17$, прибавка МКОЗ – $0,30 \pm 0,15$. В подгруппе К1 контрольной группы излечение достигнуто в 100% случаев, МКОЗ составила $0,60 \pm 0,21$, ее прибавка – $0,20 \pm 0,07$. При сравнении выявлена статистически значимая более высокая МКОЗ и ее прибавка в подгруппе О1 основной группы.

В подгруппе О2 основной группы пациентов с ВМТ, сочетанной с МО, полное излечение произошло в 50% случаев, МКОЗ после лечения составила $0,86 \pm 0,16$, ее прибавка – $0,36 \pm 0,23$. В подгруппе К2 контрольной группы полное излечение произошло в 96,2% случаев, МКОЗ составила $0,55 \pm 0,17$, прибавка – $0,19 \pm 0,09$. При сравнении также выявлена статистически значимая более высокая МКОЗ и ее прибавка в подгруппе О2 основной группы ($p < 0,05$).

В подгруппе ОЗ основной группы пациентов с ВМТ, сочетанной с ЭРФ, излечение достигнуто в 66,7% случаев, МКОЗ после лечения составила $0,78 \pm 0,20$, ее прибавка – $0,23 \pm 0,12$. В подгруппе КЗ контрольной группы излечение достигнуто в 100% случаев, МКОЗ составила $0,61 \pm 0,13$, ее прибавка – $0,18 \pm 0,05$. При сравнении выявлена статистически значимая более высокая острота зрения и ее прибавка в результате лечения у пациентов подгруппы ОЗ в основной группе ($p < 0,05$).

При сравнении остроты зрения излечившихся случаев в основной и контрольной группах было обнаружено достоверное более высокое увеличение МКОЗ после лечения как в основной исследуемой группе пациентов, так и в ее подгруппах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Проведено сравнение двух методик лечения ВМТ: разработанной методики микроинвазивного лечения с использованием интравитреального введения бактериальной коллагеназы и применяемой в настоящее время хирургической методики, заключающейся в проведении факоэмульсификации хрусталика с имплантацией ИОЛ, субтотальной витрэктомии, удалении эпиретинальной и внутренней пограничной мембраны сетчатки.

При сравнении выявлено, что применение хирургического метода лечения позволяет получить практически гарантированный анатомический результат лечения ВМТ, близкий к 100%. Применение разработанной методики микроинвазивного лечения позволяет добиться излечения пациентов с ВМТ в 66,7% случаев, при лечении пациентов с ВМТ, сочетанной с МО, – в 50% случаев.

При сравнении функциональных результатов у полностью излечившихся пациентов выявлено, что методика микроинвазивного лечения ВМТ позволяет получать более высокие функциональные результаты как в общих сравниваемых группах, так и в отдельных подгруппах, нежели применение хирургического вмешательства. Более высокая функциональная эффективность разработанной методики микроинвазивного лечения ВМТ

показывает целесообразность возможного изменения существующей тактики лечения таких пациентов. При лечении пациентов с ВМТ первым этапом может быть проведено микроинвазивное лечение. В случае отсутствия положительного результата вторым этапом может быть произведено хирургическое вмешательство.

Алгоритм лечения витреомакулярной тракции

На основании полученных результатов микроинвазивного лечения ВМТ по разработанной технологии целесообразным является предложение нового алгоритма лечения таких пациентов. Предлагаемый алгоритм основывается на ниже приводимых предпосылках.

Витреомакулярная тракция – это патологическое состояние незавершенной ЗОСТ, при котором сохраняется фиксация СТ к сетчатке в макулярной области с постоянным тракционным воздействием на нее со стороны СТ. В результате перманентного тракционного воздействия происходит патологическое изменение профиля сетчатки с возможным формированием в ней кистозных полостей. Кроме того, под сетчаткой могут формироваться полости, заполненные внутриглазной жидкостью. В результате нарушения нормальной архитектуры нейросенсорного аппарата развиваются различной степени метаморфопсии и снижение остроты зрения. Степень метаморфопсии и уровень снижения остроты зрения пропорциональны изменению нормального анатомического профиля сетчатки и интратетинальных структур. Определяется прямая зависимость между протяженностью ВМА в области тракции и силой тракционного воздействия.

Нередко ВМТ приводит к формированию МО либо может сочетаться с ЭРФ. Вариабельность ВМТ чрезвычайно разнообразна: изолированная ВМТ, сочетанная с МО или с ЭРФ. Патологическое состояние может сохраняться годами, вместе с этим всегда существует вероятность самостоятельного разрешения патологического состояния. В целом ряде случаев у пациента с ВМТ может быть высокая острота зрения в сочетании с различной степени

метаморфозиями. При сопутствующем ВМТ макулярном отверстии, как правило, не возникает сомнений выбор тактики лечения. Определение подхода к лечению ВМТ, сочетанной с минимальными изменениями профиля сетчатки и высокой остротой зрения, может быть затруднительно. Несмотря на высокую результативность современной витреоретинальной хирургии всегда существует риск развития осложнений и соответственно ухудшения исходного состояния пациента вплоть до необратимого ухудшения зрения.

При принятии решения о тактике лечения пациента с ВМТ необходимо минимизировать риск перехода изолированной ВМТ в ВМТ, сочетанную с МО, и вместе с этим по возможности избежать хирургического лечения ВМТ в случаях с высокой остротой зрения. Для этого важным является определение состояния ВМТ, при которой выжидательная тактика не будет потенциально опасной в аспекте утяжеления исходного состояния.

Критерием потенциально неопасной, в аспекте формирования МО, ВМТ является формирование кистозной полости сетчатки непосредственно под ВПМ, когда не затрагиваются нижележащие слои сетчатки. Такого рода ВМТ не угрожает развитием МО, т. к. при усилении тракции возможен только локальный отрыв ВПМ в зоне адгезии СТ и не произойдет формирование сквозного МО. У пациентов с такой ВМТ, как правило, высокая острота зрения, и необходимость лечения будет обусловлена только степенью метаморфозии, испытываемой пациентом.

Предлагаемый алгоритм основывается на полученных результатах лечения с использованием разработанной технологии микроинвазивного лечения ВМТ. Разработанная технология позволяет устранять ВМТ в 77,4% случаев у пациентов с протяженностью фиксации ВМТ до 3100 мкм, сопутствующим МО диаметром до 545 мкм и у пациентов с ВМТ, сочетанной с ЭРФ. В случаях изолированной ВМТ эффективность лечения составляет 66,7%, лечение ВМТ, сочетанной с МО, эффективно в 50% случаев, ВМТ, сочетанной с ЭРФ – в 66,7%. Результативность применяемой технологии

показывает, что она может быть использована как методика первого этапа лечения пациентов с ВМТ.

Алгоритм лечения

Определение показаний к проведению лечения. Обязательным условием является подтверждения диагноза ВМТ с использованием метода ОКТ. Показанием к проведению лечения являются жалобы пациента на метаморфозии, либо сочетание ВМТ с МО. Отсутствие жалоб пациента на метаморфозии является противопоказанием к проведению лечения, в таких случаях рекомендуется регулярное динамическое наблюдение с контролем динамики на основании данных ОКТ, данных остроты зрения и жалоб пациента.

Определение противопоказаний к проведению лечения. Проведение лечения по разработанной технологии противопоказано в случаях невозможности выполнения ОКТ пациенту. Низкая комплаентность пациента, т. к. лечение предполагает обязательное регулярное динамическое наблюдение за пациентом. Сопутствующая тяжелая психосоматическая патология, сахарный диабет, хронический увеит, прочие заболевания, требующие проведения витреоретинального хирургического вмешательства. Относительным противопоказанием является наличие псевдо-экссфолиативного синдрома. При лечении пациентов с данным синдромом у врача должна иметься возможность безотлагательного проведения хирургического вмешательства в случае необходимости, т. к. у таких пациентов существует повышенный риск полной ЗОСТ со смещением иридохрусталиковой диафрагмы кпереди и развитием вторичной гипертензии.

Сопутствующая катаракта, при которой возможно проведение ОКТ, не является противопоказанием для лечения ВМТ по предложенной технологии. При разрешении тракции хирургическое лечение катаракты проводится в плановом порядке. Если разрешения тракции не произошло, то хирургическое лечение катаракты проводят одновременно с витреоретинальным вмешательством.

Определение сроков лечения. От исходного состояния ВМТ зависит планирование лечения. Пациентов можно разделить на две группы: пациенты, которым требуется предварительное динамическое наблюдение и пациенты, которым предполагается плановое лечение.

Лечение с предварительным динамическим наблюдением. Производится в случаях изолированной ВМТ или ВМТ, сочетающейся с ЭРФ, при которых нет выраженных изменений во внутренних и внешних слоях сетчатки, а также угрозы формирования МО или ламеллярного МО при отсутствии подтвержденного анамнеза, указывающего на наличие ВМТ в предшествующие 3 месяца.

В таких случаях проводится предварительное динамическое наблюдение за пациентом с ежемесячным контролем ОКТ в течение трех месяцев в расчете на возможное самостоятельное разрешение ВМТ. При отсутствии положительной динамики пациенту предлагается проведение лечения. В случаях регистрации положительной динамики в период 3-месячного наблюдения в виде уменьшения протяженности фиксации ВМТ, выправлении профиля сетчатки в сторону нормального, срок наблюдения рекомендуется продлить еще на три месяца. При отсутствии положительной динамики пациенту рекомендуется проведение лечения.

Плановое лечение без предварительного динамического наблюдения. К плановому лечению должны быть отнесены случаи ВМТ, сочетанные с МО, т. к. существует риск увеличения диаметра МО со временем. Случаи с угрозой развития МО и случаи с высокой тракционной дислокацией сетчатки с формированием в ней множественных кистозных полостей, что является признаком длительно существующего процесса, сопровождающегося выраженным нарушением микроструктуры центральной сетчатки, также не требуют предварительного динамического наблюдения.

Оценка результата лечения. Осуществляется через 1 месяц после проведения лечения по данным ОКТ и визометрии. К полностью излечившимся следует относить пациентов, у которых произошло разрешение

тракции с восстановлением макулярного профиля и закрытием макулярного отверстия в случаях наличия такового. Следует обратить внимание на то, что устранение ВМТ не всегда дает немедленное улучшение зрения. В случаях ВМТ с исходно выраженным тракционным компонентом, для которых характерно наличие множественных интравитреальных кист, либо скопление жидкости в субретинальном пространстве, до полного восстановления микроструктуры макулярной сетчатки и улучшения зрения может пройти до 6 месяцев.

К неизлеченным следует отнести случаи, в которых не произошло разрешения ВМТ, и случаи ВМТ, сочетанной с МО, в которых произошло устранение ВМТ, но не закрылось МО. При отсутствии положительного результата пациенту предлагается проведение витреоретинального хирургического вмешательства.

Особенности планирования хирургического лечения. При планировании хирургического вмешательства пациентам, у которых не удалось достичь положительного результата, следует учитывать среднестатистическую результативность технологии микроинвазивного лечения ВМТ.

Технология позволяет достичь излечения изолированной ВМТ и ВМТ, сочетанной с ЭРФ, в 66,7% случаев и в 50% случаев ВМТ, сочетанной с МО. При отсутствии результата лечения в случаях изолированной ВМТ предполагается проведение планового хирургического лечения. Более тщательно следует подходить к планированию лечения пациентов с ВМТ, сочетанной с МО. (При проведении лечения ВМТ, сочетанной с МО, произошло устранение ВМТ во всех случаях, но в половине случаев не произошло закрытия МО). При планировании лечения таких пациентов необходимо учесть, что в половине случаев не произойдет закрытия МО. Соответственно необходимым является обеспечение возможности проведения хирургического лечения таких пациентов в возможно более короткие сроки с целью минимизации риска увеличения диаметра отверстия со временем.

Использование нового алгоритма лечения пациентов с ВМТ позволит избежать проведения объемного витреоретинального хирургического вмешательства у существенной части таких пациентов и в оптимальные сроки обеспечить хирургическое лечение тем, кому оно будет необходимо.

Схема алгоритма лечения представлена на Рисунке 1.

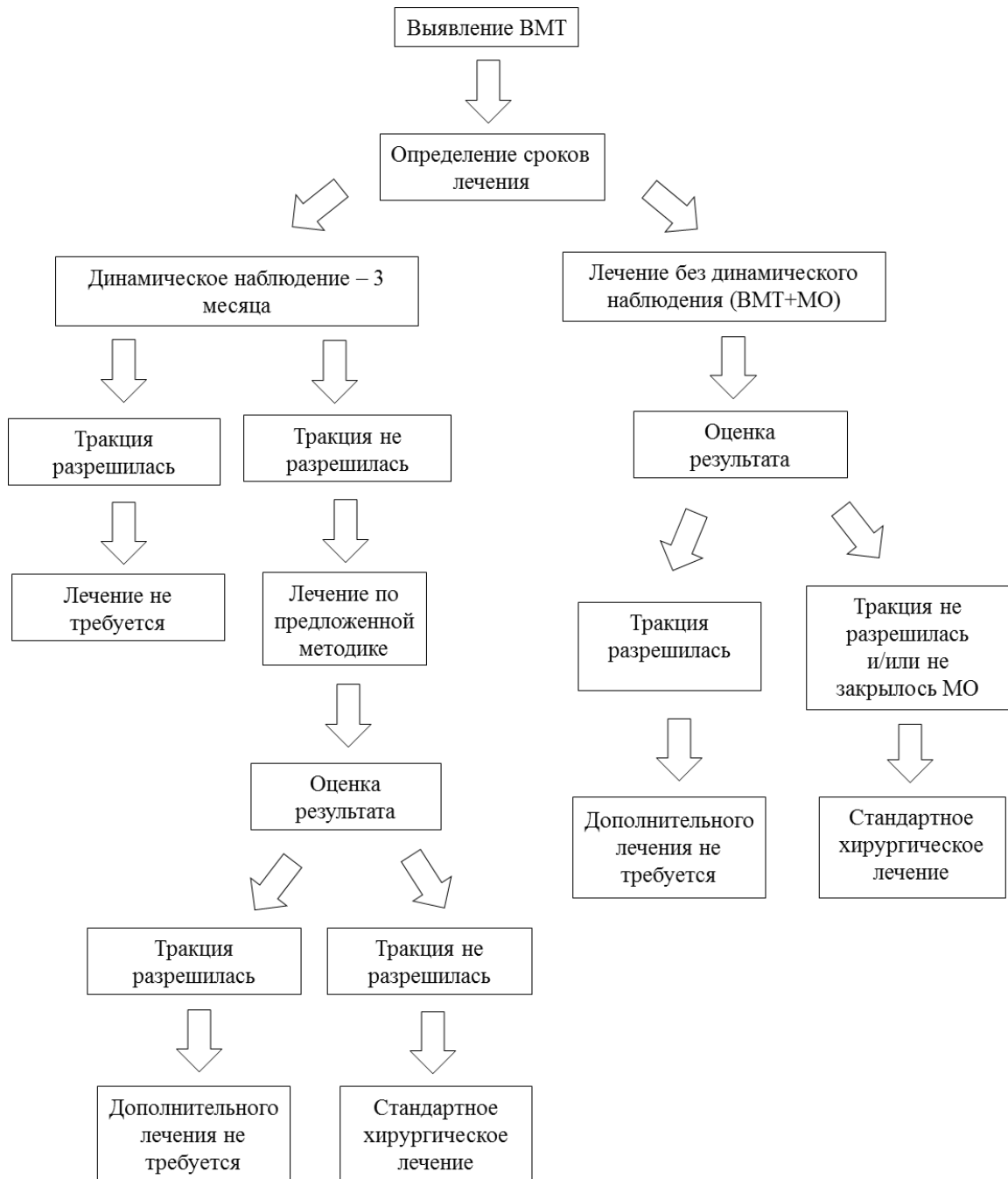


Рисунок 1 – Схема алгоритма лечения ВМТ

Разработанный алгоритм основан на анализе результатов лечения ВМТ по разработанной технологии микроинвазивного атравматичного лечения ВМТ и сравнении полученных результатов с результатами лечения, полученными при использовании традиционной хирургии.

Разработанная технология позволяет излечивать пациентов с ВМТ в 60% случаев от общего числа пролеченных пациентов в группе. При этом достигается достоверное повышение остроты зрения (прибавка МКОЗ $0,20 \pm 0,21$) в общей группе, куда входят не излечившиеся случаи. Результаты лечения ВМТ с применением традиционной хирургии показали существенно большую анатомическую эффективность излечения в 98,5% с достоверным повышением остроты зрения (прибавка МКОЗ $0,19 \pm 0,09$) с учетом не излечившихся случаев.

Сравнение общих групп пациентов показало, что улучшение зрения после лечения было практически одинаковым в сравниваемых группах. Это указывает на равноценность разработанной микроинвазивной методики и традиционного хирургического лечения в аспекте анализа совокупных результатов прибавки МКОЗ в группах, с учетом излеченных и неизлеченных случаев. Аналогичными были результаты сравнения прибавки МКОЗ по сформированным подгруппам основной и контрольной групп. Прибавка МКОЗ была практически одинаковой в сравниваемых группах и подгруппах, несмотря на то что разработанная технология микроинвазивного лечения показала меньшую анатомическую эффективность – 60%, против 98,5% эффективности традиционной хирургии.

Сравнение остроты зрения в излеченных случаях выявило следующие различия: прибавка МКОЗ у излеченных пациентов в основной группе, пролеченной с применением микроинвазивной технологии, превышала прибавку МКОЗ в контрольной ($0,31 \pm 0,19$ – основная группа; $0,20 \pm 0,08$ – контрольная группа). Аналогичными оказались результаты лечения в сравниваемых подгруппах. Наибольшими были различия в подгруппах пациентов с ВМТ, сочетанной с МО (прибавка МКОЗ $0,36 \pm 0,23$ – подгруппа

основной группы; прибавка МКОЗ $0,19 \pm 0,09$ – подгруппа контрольной группы). Разработанная технология показала более высокую функциональную эффективность у излеченных пациентов в сравнении с традиционным подходом.

Использование нового алгоритма лечения ВМТ с применением разработанной технологии микроинвазивного атравматического лечения, где разработанная технология применяется первым этапом, дает перспективу получения более высоких функциональных результатов у 60% пациентов с ВМТ в сравнении с традиционным хирургическим лечением.

ВЫВОДЫ

1. Уточнена микроструктурная организация витреоретинального интерфейса центральной зоны сетчатки: внутренняя пограничная мембрана, на поверхности которой находится эпиретинальный слой стекловидного тела толщиной 5 мкм, гиалоциты, расположенные на поверхности эпиретинального слоя стекловидного тела, синтезирующие новообразованные коллагеновые фибриллы стекловидного тела и гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, фибронектин), образующие каркасное соединение с кортикальным стекловидным телом. В механизме формирования витреоретинальной адгезии ведущая роль принадлежит постоянно синтезируемой гиалоцитами каркасной сети новообразованных коллагеновых фибрилл, расположенной между эпиретинальным и кортикальным стекловидным телом.

2. Бактериальная коллагеназа способна растворять отдельные фибриллы стекловидного тела, эпиретинальное стекловидное тело и не оказывает деструктивного воздействия на интравитреальные структуры и клетки ретинального пигментного эпителия. Начальная пороговая коллагенолитическая доза бактериальной коллагеназы в эксперименте составляет 1 КЕ/1 мл с экспозицией в 20 минут.

3. При исследовании цитотоксичности препарата бактериальной коллагеназы «Коллализин» в расширенном диапазоне дозы и экспозиции в эксперименте *in vitro* на культуре фибробластов показано полное отсутствие цитотоксичности при дозировке препарата 15 КЕ/100 мкл (150 КЕ/1 мл), нарастание цитотоксической реакции до незначительной при дозировке в 30 КЕ/100 мкл (300 КЕ/1 мл), увеличение реакции до нерезкой при увеличении дозировки от 40 до 120 КЕ/100 мкл (от 400 до 1200 КЕ/1 мл) и отсутствие дальнейшего нарастания ответной клеточной реакции, несмотря на увеличение дозы. Максимальная безопасная, в аспекте цитотоксичности, доза препарата бактериальной коллагеназы составляет 15 КЕ/100 мкл (150 КЕ/1 мл) при условии длительной экспозиции в 24 часа.

4. Разработанная технология микроинвазивного лечения витреомакулярной тракции заключается в интравитреальном введении раствора 1 КЕ препарата бактериальной коллагеназы «Коллализин» в 0,2 мл сбалансированного солевого раствора; введение производится через склеральный порт калибра 27 G, установленный в проекции плоской части цилиарного тела, канюлей с силиконовым кончиком, позиционируемой в фовеолярной области на расстоянии 0,3-0,5 мм от фовеолы под визуальным контролем; препарат медленно вводится в фовеолярную область с последующим извлечением канюли и порта с одновременным зажимыванием и придавливанием склеры в месте прокола браншами конъюнктивального пинцета на 1 минуту.

5. Разработанная технология позволяет безопасно излечивать пациентов с изолированной витреомакулярной тракцией протяженностью до 3100 мкм с эффективностью 66,7% с прибавкой максимально скорректированной остроты зрения $0,21 \pm 0,19$; витреомакулярной тракцией с макулярным отверстием диаметром до 545 мкм с эффективностью 50% и прибавкой максимально скорректированной остроты зрения $0,18 \pm 0,27$; витреомакулярной тракцией, сочетанной с эпиретинальным фиброзом, с

эффективностью 66,7% и прибавкой максимально скорректированной остроты зрения $0,16 \pm 0,21$.

6. Применяемой технологии свойственны неспецифические и специфические побочные эффекты. Неспецифические побочные эффекты обусловлены манипуляцией: кровоизлияния под конъюнктиву, переходящие болевые ощущения, плавающие включения в стекловидном теле в течение первых суток, кратковременное повышение внутриглазного давления. Специфические побочные эффекты связаны с коллагенолитическим воздействием препарата, приводящим к повышению проницаемости сосудов сетчатки, развитию петехиальных кровоизлияний на поверхности сетчатки и временному помутнению стекловидного тела. К осложнениям отнесены проявления, требующие дополнительного лечения: развитие иридохрусталиковой спайки (4,6%), купируемое инстилляцией мидриатиков. Показанием к лечению с применением разработанной технологии является витреомакулярная тракция, сопровождающаяся метаморфопсией. Противопоказанием – невозможность проведения оптической когерентной томографии, некомплаентность пациента, тяжелая сопутствующая психосоматическая патология, острые воспалительные заболевания, сахарный диабет, хронический увеит, прочие заболевания, требующие проведения витреоретинального хирургического вмешательства, нарушения свертываемости крови.

7. Сравнение эффективности разработанной технологии с традиционной хирургией показало меньшую (77,4%) эффективность устранения витреомакулярной тракции, чем в контрольной группе (100%) и меньшую эффективность излечения (59,7%) по сравнению с эффективностью традиционной хирургии (98,5%). При сравнении функциональных результатов выявлено, что максимально скорректированная острота зрения и ее прирост достоверно не различаются ($p > 0,05$) при анализе всех (излечившихся и не излечившихся) случаев основной и контрольной групп, и достоверно выше ($p < 0,05$) в основной группе при сравнении излечившихся случаев.

Эффективность разработанной технологии показывает меньшую анатомическую, но более высокую функциональную эффективность в излеченных случаях в сравнении с применяемым в настоящее время хирургическим методом.

8. Новый алгоритм лечения витреомакулярной тракции заключается в применении разработанной технологии первым этапом лечения, при этом производится определение тактики и сроков лечения в зависимости от исходных клинических особенностей пациента, с оптимизацией тактики и сроков последующего хирургического лечения для случаев, в которых не удалось добиться положительного результата после проведения лечения по разработанной технологии. Применение алгоритма позволяет повысить зрительные функции у излеченных пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная технология микроинвазивного лечения ВМТ может быть рекомендована к практическому применению в офтальмологических лечебных учреждениях, располагающих офтальмологической операционной с наличием возможностями проведения однопортового интравитреального введения препаратов в витреальную полость. Процедура может производиться квалифицированным витреоретинальным хирургом. Офтальмологический мониторинг проводится путем осмотра передних отделов глаза с использованием щелевой лампы, глазного дна – методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии с использованием конденсорной линзы, результат лечения оценивается с применением ОКТ. Эффект от лечения оценивается через 1 месяц после введения препарата. В случае отсутствия эффекта от лечения предлагается проведение витреоретинального вмешательства. Тактический подход к лечению осуществляется в соответствии с разработанным алгоритмом лечения.

2. Методика микроинвазивного лечения ВМТ может быть использована в клинической практике в случаях ВМТ с протяженностью фиксации до 3000 мкм, в том числе при сопутствующем МО диаметром до 500мкм и сопутствующем ЭРФ. Методика может применяться как первый этап лечения ВМТ.

3. Ввиду специфической особенности бактериальной коллагеназы повышать проницаемость сосудов сетчатки необходимо исключить дополнительный риск кровотечения из ретинальных сосудов и исключить применение антикоагулянтов, антиагрегантов, либо иных препаратов, увеличивающих риск кровотечения, в течение двух недель с момента начала лечения. Пациенты, использующие антикоагулянты и антиагреганты, требуют повышенного внимания в раннем периоде после начала лечения.

4. Противопоказаниями к использованию технологии являются сахарный диабет, нарушение свертываемости крови, сопутствующие воспалительные заболевания и общее соматическое состояния, не позволяющие пациенту своевременно и регулярно проходить обследование после начала лечения.

5. Планирование хирургического вмешательства при отсутствии результата от применения разработанной технологии необходимо проводить с учетом среднестатистической результативности технологии микроинвазивного лечения ВМТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в т.ч. индексируемых в международной базе Scopus и/или Web of Science:

1. Tikhonovich M., Gavrilova S., **Lyskin P.**, Ioyleva E. Expression of cyclooxygenases and trophic and growth factors in epiretinal membranes at late stages of proliferative vitreoretinopathy // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology. – 2016. – Vol. 254. – № 11. – P. 2277-2279.

2. **Лыскин П.В.**, Письменская В.А. Интраоперационное применение коллалазина в хирургическом лечении витреоретинальной патологии // Офтальмохирургия. – 2001. – № 3. – С. 38-42.

3. Тахчиди Х.П., **Лыскин П.В.**, Лозинская О.Л., Шипунова А.В., Письменская В.А, Перова Н.В., Кайшева А.Л., Леонтьева М.Р., Богданов А.Г. Ферментная витрэктомия в лечении идиопатических макулярных разрывов // Офтальмохирургия. – 2010. – № 1. – С. 19-24.

4. Тихонович М.В., **Лыскин П.В.**, Иойлева Е.Э., Давыдова М.П., Гаврилова С.А. Экспрессия ростовых, трофических и провоспалительных факторов в эпиретинальных мембранах пациентов с тяжелой формой пролиферативной витреоретинопатии // Офтальмохирургия. – 2015. – № 4. – С. 36-42.

5. **Лыскин П.В.**, Захаров В.Д., Згоба М.И. Антитезисы к тезису о фибронектине и ламинине как основных компонентах, обеспечивающих витреоретинальную адгезию // Российская детская офтальмология. – 2018. – № 4. – С. 27-32. DOI: 10.25276/2307-6658-2018-4-27-32.

6. Згоба М.И., **Лыскин П.В.**, Макаренко И.Р. Бактериальная коллагеназа в лечении витреоретинальной патологии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 953-956.

7. **Лыскин П.В.**, Захаров В.Д., Шпак А.А., Згоба М.И. Микроинвазивное нехирургическое лечение витреомакулярной тракции // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 846-849.

8. **Лыскин П.В.**, Захаров В.Д., Перова Н.В., Лозинская О.Л., Згоба М.И. Моделирование цитотоксического воздействия препарата «коллалазин» в различных концентрациях на культуре фибробластов мышцы линии NIH 3T3 в условиях *in vitro* // Российская детская офтальмология. – 2018. – № 4. – С. 33-37. DOI: 10.25276/2307-6658-2018-4-33-37.

9. **Лыскин П.В.**, Захаров В.Д., Згоба М.И. Микроанатомия внутренней пограничной мембраны // Офтальмохирургия. – 2019. – № 1. – С. 39-43. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-1-39-43.

10. **Лыскин П.В.,** Захаров В.Д., Шпак А.А., Згоба М.И., Макаренко И.Р. Результаты нехирургического лечения витреомакулярной тракции с применением бактериальной коллагеназы // Офтальмохирургия. – 2019. – № 3. – С.72-77. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-3-72-77.

11. **Лыскин П.В.** Микроанатомия витреоретинальных взаимоотношений макулярной и парамаккулярной областей // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100. – № 4. – С. 595-600. DOI: 10.17816/KMJ2019-595.

12. **Лыскин П.В.** Воздействие клостридиальной коллагеназы на эпиретинальные структуры глаза человека // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 1. – С. 34-38. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-1-34-38.

13. **Лыскин П.В.,** Згоба М.И. Витреомакулярная тракция. Теоретические и практические аспекты лечения // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 1. – С. 43-51. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-1-43-51.

14. **Лыскин П.В.** Новые данные о механизме витреоретинальной адгезии и задней отслойке стекловидного тела человека // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 2. – С. 57-62. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-2-57-62.

15. **Лыскин П.В.** Клеточная микроанатомия витреоретинального контакта. Морфофункциональная идентификация клеток эпиретинального стекловидного тела. Синтез коллагена в стекловидном теле взрослого человека // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 2. – С. 52-56. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-2-52-56.

16. **Лыскин П.В.,** Макаренко И.Р. Технология лечения витреомакулярной тракции методом однопортового интравитреального введения коллагеназы в фовеолярную область // Российский офтальмологический журнал. – 2022. – Т. 15. – № 4. – С. 131-138. DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-131-138.

Статьи и тезисы в других изданиях:

1. **Лыскин П.В.**, Захаров В.Д., Письменская В.А. Хирургическое лечение осложненных отслоек сетчатки с предоперационным и интраоперационным использованием коллагенолитического фермента коллалазина // Неотложная помощь, реабилитация и лечение осложнений при травмах органа зрения и чрезвычайных ситуациях: Научно-практическая конференция. – С-Петербург, 2003. – С. 171-181.

2. Лозинская О.Л., **Лыскин П.В.**, Назарян М.Г., Тахчиди Х.П., Захаров В.Д. Ферментная деструкция внутренней пограничной мембраны сетчатки в хирургическом лечении макулярного разрыва // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2007: Сб. науч. статей. – М., 2007. – С. 141-144.

3. **Лыскин П.В.** Первичная механическая и биохимическая витрэктомия в бесциркляжной хирургии отслойки сетчатки. // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2007: Сб. науч. статей. – М., 2007. – С. 145-148.

4. Тахчиди Х.П., **Лыскин П.В.**, Лозинская О.Л., Шипунова А.В., Письменская В.А., Кайшева А.Л., Перова Н.В., Егорова В.А. Ферментная витрэктомия в лечении идиопатических макулярных разрывов // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2009: Сб. науч. статей. – М., 2009. – С. 166-168.

5. **Лыскин П.В.**, Захаров В.Д., Письменская В.А. Микроанатомия витреоретинальных взаимоотношений в аспекте практической хирургии // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2010: Сб. науч. статей. – М., 2010. – С. 97-98.

6. **Лыскин П.В.**, Письменская В.А., Лозинская О.Л. Применение ферментного препарата «коллалазин» в хирургическом лечении отслойки сетчатки // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2010: Сб. науч. статей. – М., 2010. – С. 99-101.

7. **Лыскин П.В.** Некоторые аспекты микроанатомии внутренней пограничной мембраны и витреоретинальных взаимоотношений // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2013: Сб. тезисов. – М., 2013. – С. 126-128.

8. **Лыскин П.В.** Некоторые нюансы анатомии стекловидного тела в аспекте практической хирургии // Всероссийский семинар — «круглый стол Макула-2010», 4-й: Сборник материалов конференции. – Ростов-на-Дону, 2010.

9. **Лыскин П.В.** Теория пролиферативной витреоретинопатии в аспекте современных исследований морфофункционального витреоретинального интерфейса // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2012: Сб. науч. статей. – М., 2012. – С. 117-120.

10. **Лыскин П.В.,** Лозинская О.Л. Ферментный «пилинг» внутренней пограничной мембраны в хирургии макулярных отверстий // Всероссийский семинар — «круглый стол Макула-2014», 6-й: Сборник материалов конференции. – Ростов-на-Дону, 2014.

11. **Лыскин П.В.,** Захаров В.Д., Шпак А.А., Згоба М.И. Микроинвазивное нехирургическое лечение витреомакулярной тракции // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 236-237.

12. Каримов А.И., **Лыскин П.В.,** Згоба М.И., Макаренко И.Р. Хирургическое лечение макулярных отверстий без пилинга внутренней пограничной мембраны // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 137-139.

13. **Лыскин П.В.,** Захаров В.Д., Шпак А.А., Згоба М.И. Нехирургическое лечение витреомакулярной тракции // Всероссийский семинар — «круглый стол Макула-2018», 8-й: Сборник материалов. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 304-316.

14. Макаренко И.Р., **Лыскин П.В.** Аспекты лечения макулярных отверстий без пилинга внутренней пограничной мембраны // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 4. – С. 169-172.

15. **Лыскин П.В.**, Макаренко И.Р. Хирургическое лечение макулярных отверстий без пилинга ВПМ // Всероссийский семинар — «круглый стол Макула-2023», 9-й: Материалы конференции. – Ростов-на-Дону, 2023.

16. Tahkhchidi K., **Lyskin P.** Mechanical and enzyme vitrectomy in retinal detachment surgery // Final program Greek vitreoretinal society: Abstracts. – Athens, 2006. – P. 136.

17. **Lyskin P.** Enzyme-assisted vitrectomy for idiopathic macular hole treatment // AAO MEACO Congress: Abstracts. – Chicago, 2010. – P. 221.

18. **Lyskin P.**, Lozinskaya O. Enzyme-assisted vitrectomy for treatment of idiopathic macular hole // Euretina congress, 10th: Abstracts. – Paris, 2010. – P. 37.

19. **Lyskin P.**, Lozinskaya O., Kazimirova E. Some aspects of vitreoretinal relationships microanatomy in terms of practical surgery // Euretina congress, 10th: Abstracts. – Paris, 2010. – P. 62.

20. **Lyskin P.**, Lozinskaya O. Normal self-renewal of human vitreous fibrils as a result of the synthesizing activity // Euretina congress, 14th: Abstracts. – London, 2014. – P. 62.

21. **Lyskin P.**, Shpak A.A., Kazimirova E., Lozinskaya O.L. Anatomical and visual outcomes following novel collagenolytic enzyme treatment for pharmacological vitreolysis in symptomatic vitreomacular traction syndrome // AAO 2015 Annual Meeting: Final program. – Las Vegas: American Academy of Ophthalmology, 2015. – pp. 223.

22. **Lyskin P.**, Makarenko I., Zgoba M. Perspective for the treatment of macular holes without peeling of the inner limiting membrane // Euretina congress, 19th: Free papers. – Paris, 2019.

23. **Lyskin P.**, Arbukhanova P. Microinvasive non-surgical treatment of vitreomacular traction // Euretina congress, 19th: Free papers. – Paris, 2019.

Патенты РФ на изобретения

1. **Лыскин П.В.**, Лозинская О.Л. Способ проведения субтотальной витрэктомии. – Патент РФ 2303424, заявл. 2005132024/14 от 18.10.2005; опубл. 27.07.2007. – Бюл. № 21.

2. **Лыскин П.В.** Способ лечения отслойки сетчатки. – Патент РФ 2260412, заявл. № 2004109539/14 от 31.03.2004; опубл. 20.09.2005. – Бюл. № 26.

3. **Лыскин П.В.** Способ лечения отслойки сетчатки. – Патент РФ 2231344, заявл. № 2002132925/14 от 09.12.2002; опубл. 27.06.2004. – Бюл. № 18.

4. **Лыскин П.В.**, Захаров В.Д., Малюгин Б.Э., Письменская В.А. Способ проведения субтотальной витрэктомии. – Патент РФ 2238066, заявл. № 2002129334/14 от 05.11.2002; опубл. 27.04.2004. – Бюл. № 12.

5. **Лыскин П.В.** Способ лечения витреомакулярного тракционного синдрома. – Патент РФ 2619991, заявл. № 2016105454 от 18.02.2016; опубл. 22.05.2017. – Бюл. № 15.

6. **Лыскин П.В.**, Макаренко И.Р. Способ хирургического лечения макулярных отверстий. – Патент РФ 2695622, заявл. № 2018145819 от 24.12.2018; опубл. 24.07.2019. – Бюл. № 21.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление

ВМТ – витреомакулярная тракция

ВРА – витреоретинальная адгезия

ЗОСТ – задняя отслойка стекловидного тела

ИОЛ – интраокулярная линза

КЕ – коллагенная единица

МКОЗ – максимально корригируемая острота зрения

МО – макулярное отверстие

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ОКТ – оптическая когерентная томография

СТ – стекловидное тело

ЭРФ – эпиретинальный фиброз

Биографические данные

Лыскин Павел Владимирович родился в 1961 году в городе Нея Костромской области. В 1984 году окончил лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института имени Семашко. После окончания института с 1984 по 1989 гг. работал врачом-терапевтом в Петрово-Дальневской участковой больнице. В 1989 году был принят на должность врача-офтальмолога поликлиники МНТК «Микрохирургия глаза». В 1991 году перешел на должность врача-офтальмолога отдела витреоретинальной хирургии МНТК «Микрохирургия глаза». Работает в том же подразделении по настоящее время. В 1996 году под руководством профессора Захарова Валерия Дмитриевича успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Новые хирургические методы лечения тяжелых отслоек сетчатки: аллоретинопластика и комбинированная аллоретинопексия». С 2000 по 2001 год занимал должность заведующего отделением витреоретинальной хирургии ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» Минздрава России. С 2001 по 2017 год работал в должности врача-офтальмолога отделения витреоретинальной хирургии ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» Минздрава России. С 2017 года по настоящее время работает в должности научного сотрудника отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России. Автор 89 научных публикаций и 17 патентов РФ на изобретение. Является членом Общества офтальмологов России, Европейской ассоциации витреоретинальных хирургов, Американской академии офтальмологии