

Витреоретинальный тракционный синдром на фоне окклюзии вен сетчатки

*Кафедра офтальмологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова
e-mail: TULTCEVA@yandex.ru*

Реферат

Задняя отслойка стекловидного тела является следствием изменений в макромолекулярной структуре стекловидного геля. В результате сжижения, сочетающегося с изменениями во внеклеточном матриксе витреоретинального интерфейса, происходит отслоение ЗГМ стекловидного тела от внутренней пограничной пластинки сетчатки. Усиленное сжижение стекловидного тела без адекватного ослабления витреоретинальной адгезии приводит к аномальной отслойке задней гиалоидной мембраны (ЗГМ).

Фармакологический витреолизис является новым, многообещающим направлением в витреоретинальной хирургии и, в конечном счете, может являться профилактикой осложнений, связанных с перенесенной окклюзией вен сетчатки.

Ключевые слова: экстрафовеальная витреальная тракция, витреоретинальная тракция, макулярный отек, окклюзия центральной вены сетчатки, окклюзия ветви центральной вены сетчатки, оптическая когерентная томография.

Tultseva S. N.

The vitreoretinal tractional syndrome against the background of retinal vein occlusions

*Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University
e-mail: TULTCEVA@yandex.ru*

Abstract

Posterior vitreous detachment is the consequence of changes in the vitreous gel macromolecular structure. As a result of liquefaction, going together with alterations in the extracellular matrix at the vitreoretinal interface, the posterior vitreous cortex detaches from the retinal internal limiting membrane. Increased gel liquefaction that exceeds the degree of vitreoretinal adhesion weakening results in anomalous PVD.

Pharmacologic vitreolysis is a promising new method to improve vitreoretinal surgery results and, eventually, to prevent vein occlusion related complications.

Keywords: extrafoveal vitreous traction, vitreoretinal traction, macular edema, central retinal vein occlusion, branch retinal vein occlusion, optical coherence tomography.

Введение

В патогенезе макулярного отека многих сосудистых заболеваний сетчатки (диабетическая ретинопатия, окклюзии вен сетчатки, возрастная макулярная дегенерация сетчатки) большую роль играет витреоретинальное взаимоотношение. Патологический витреомакулярный интерфейс, по мнению ряда авторов, поддерживает хроническое асептическое воспаление в макулярной области, препятствует нормальной диффузии кислорода. Также патологический витреоретинальный контакт обеспечивает увеличение концентрации проангиогенных цитокинов в преретинальном пространстве, увеличивая риск развития неоваскулярных осложнений, и является одной из главных причин хронизации макулярного отека [18].

Задняя отслойка гиалоидной мембраны является результатом дегенеративных изменений стекловидного тела, в основном связанных с прогрессирующим процессом его сжижения и ослаблением базальной витреоретинальной адгезии. В норме полная отслойка задней гиалоидной мембраны стекловидного (ПОЗГМ) тела наблюдается в пожилом возрасте и у лиц, имеющих осевую миопию. Морфологические исследования показали, что если до 40 лет ПОЗГМ имеет лишь 25 %, то в период между 80 и 90 годами — более 85 % населения. Это связано с уменьшением количества коллагена, являющегося «остовом» стекловидного тела [5, 27–33]. Дополнительными факторами, приводящими к разжижению стекловидного тела, являются высокое потребление витамина В6 и менопауза. Доказан факт регуляции синтеза и

метаболизма протеингликанов стекловидного тела половыми гормонами (в частности, высоким содержанием эстрогена). Также патологическое разжижение стекловидного тела часто встречается у пациентов с врожденным нарушением метаболизма коллагена. К ним относятся синдромы Марфана, Элерса–Данло и Стиклера [34].

Стекловидное тело на 98 % состоит из воды. Макромолекулы коллагена и гиалуроновой кислоты придают ему трехмерную структуру. От количества гиалуроновой кислоты напрямую зависит вязкость стекловидного тела. В периферической части в норме содержится коллаген 2-го типа (60–75 %), в связи с этим «кора» имеет большую прочность и плотность. В остальных отделах присутствует небольшое количество коллагена IX типа (25 %), коллагена V/XI типа (10–25 %), фибриллина и оптицина [20]. Прозрачность СТ обеспечивается тремя барьерами, которые в норме не пропускают клеточные элементы. Это стенки ретинальных капилляров, внутренняя пограничная мембрана сетчатки (задерживает молекулы 10–15 нм) и кортикальный слой стекловидного тела.

В качестве «биоклея», обеспечивающего тесную связь задней гиалоидной мембраны стекловидного тела и сетчатки, выступают фибронектин, ламинин и коллаген IV типа. Наиболее прочная витреоретинальная адгезия наблюдается в области фовеа (площадь — 500 мкм), по границе экстрафовеальной зоны (площадь — 1500 мкм), у края ДЗН, по ходу крупных ретинальных сосудов и в области базиса [6, 7, 17].

Задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ), связанная с возрастными изменениями, как правило, начинается с перифовеальной зоны. Постепенно прогрессируя, она захватывает витреопапиллярную зону и в завершающей стадии — базис СТ [8, 37]. Этому предшествует процесс постепенного разжижения стекловидного тела и адекватное ослабление витреоретинального контакта. Осложненные ЗОСТ встречаются в глазах с ускоренным разжижением стекловидного тела, которое произошло до ослабления витреоретинальной адгезии. Чаще всего это наблюдается при диабетической и посттромботической ретинопатии [30, 33]. Предполагается, что острые сосудистые катастрофы «запускают» процесс ускоренного разжижения стекловидного тела, причем вначале это наблюдается вблизи пораженной сосудистой ветви или у ДЗН. Сопровождающий любое тромбозомическое заболевание перефлебит, экссудация обеспечивают условия более плотного витреоретинального контакта в зоне поражения, что, в конечном счете, и приводит к формированию витреоретинальной тракции.

Экспериментальные исследования, выполненные Akiba J., Ueno N., Chakrabarti B. (1993); Kakehashi A., Ueno N., Chakrabarti B. (1994) показали, что вероятной причиной быстрого разжижения стекловидного тела при сосудистой патологии сетчатки могут быть элементы крови (в частности, трансглутаминаза и фибронектин) и деполимеризация гиалуроновой кислоты, вызванная действием свободных радикалов [2, 3, 15]. Однако это является только предположением,

точные причины ускоренного сжижения стекловидного геля при окклюзии вен сетчатки неизвестны.

Исследования Kado M., Jaklh A. E., Yoshida A. et al. (1990) доказали факт влияния венозной ретинальной окклюзии на состояние стекловидного тела. Авторы сообщают, что при первичном осмотре больных с окклюзией вен сетчатки частота встречаемости полной отслойки ЗГМ составляла 39,3 % случаев и не отличалась от группы контроля, состоящей из лиц соответствующего возраста. Однако спустя 6 месяцев эта цифра увеличилась до 58,5 %, а через год — до 69,6 %. Частота отслоек ЗГМ у лиц, перенесших окклюзию вен ЦВС, через год после тромбозомического эпизода значительно превышала группу контроля ($p=0,009$). Авторы обращают внимание на то, что при первичном исследовании отслойка ЗГМ значительно чаще наблюдалась у больных с ишемическим типом окклюзии ($p=0,04$). Наличие витреомакулярной адгезии практически всегда сопровождалось хроническим макулярным отеком, что дало основание исследователям констатировать наиважнейшую роль витреомакулярной адгезии в патогенезе хронического макулярного отека после окклюзии ретинальных вен [14].

Следует отметить, что разжижение стекловидного тела характерно не для всех сосудистых заболеваний сетчатки, а только для венозных окклюзий, увеита и диабетической ретинопатии. Работа Hikichi T., Fujio N., Trempe C. L. (1994), выполненная по дизайну, схожему с описанным выше исследованием, показала, что при окклюзии центральной артерии сетчатки изначально полную отслойку ЗГМ имел 52 % больных и 50 % пациентов группы контроля. Спустя год лишь у двух пациентов из обеих групп наблюдалась спонтанная отслойка стекловидного тела [10].

Физиологические «люки» между внутренней пограничной мембраной (ВПМ) сетчатки и задней гиалоидной мембраной стекловидного тела вокруг диска зрительного нерва (ДЗН) и областью анатомической макулы, патологические витреоретинальные дефекты по ходу сосудистых пучков способствуют выходу и накоплению цитокинов в стекловидной полости. При тромбозе ретинальных вен концентрация этих веществ в стекловидном теле увеличивается в несколько раз и напрямую зависит от степени ишемии сетчатки. Скопление цитокинов в стекловидном теле приводит к пролиферации фибрилл и ЗГМ с образованием эпимакулярной сумки, которая связана со структурами ВПМ сетчатки. Отсутствие отслойки ЗГМ, формирование витреомакулярной тракции не только обуславливает персистенцию макулярного отека, но и увеличивает риск развития неоваскулярных осложнений.

Akiba J., Kado M., Kakehashi A., Trempe C. L. (1991) провели ретроспективный анализ данных 60 пациентов, перенесших ишемическую окклюзию центральной вены сетчатки. При первичном осмотре у 44 % больных имелась полная отслойка ЗГМ стекловидного тела, у оставшихся она отсутствовала или была частичной. В течение последующих 43 месяцев у 38 % больных, не имевших отслойки ЗГМ, развилась неоваскуляризация сетчатки или ДЗН.

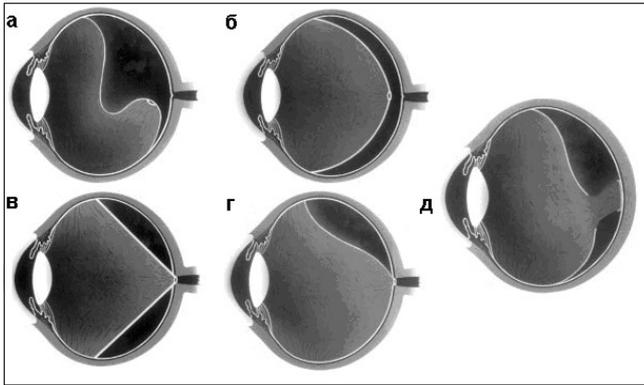


Рис. 1. Виды отслоек задней гиалоидной мембраны стекловидного тела

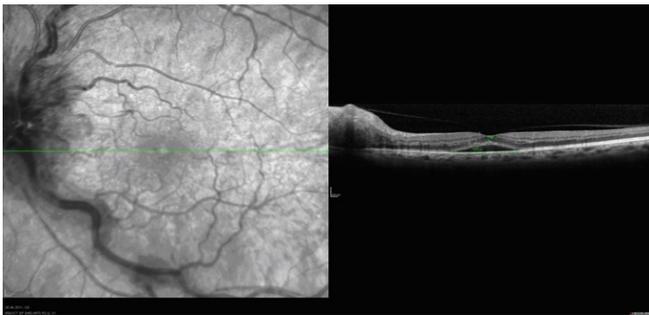


Рис. 2. Данные ОКТ пациента с витреофовеальной тракцией на фоне неишемической окклюзии ЦВС

В группе пациентов, имевших полную отслойку стекловидного тела, неоваскулярных осложнений отмечено не было ни в одном случае [1]. Это дает основание предполагать, что процесс разжижения стекловидного тела и полное его отслоение играет важную роль в предупреждении неоваскуляризации заднего отрезка глазного яблока и является естественным «защитным механизмом».

Современная классификация подразделяет заднюю отслойку стекловидного тела на полную, частичную и патологическую отслойку ЗГМ с витреоретинальной тракцией. Классификация, предложенная Kakehashi A., Kado M., Akiba J. в 1997 г. предлагает делить полную отслойку ЗГМ на два вида: сопровождаемая коллапсом стекловидного тела (рис. 1, а) и отслойка ЗГМ без коллапса (рис. 1, б). Первый вариант полной отслойки характерен для старческой отслойки ЗГМ и отслойки, сопровождающей осевую миопию. Второй вариант наиболее часто встречается у больных, перенесших увеит и окклюзию ЦВС. Увеличение концентрации компонентов крови и наличие «воспалительных» клеток, по мнению авторов, вызывают «усадку» стекловидного тела без выраженного его разжижения. Частичную отслойку ЗГМ (ЧОЗГМ), согласно имеющимся морфологическим изменениям, предлагается подразделять на ЧОЗГМ с уплотнением задней гиалоидной коры и фиксацией ЗГМ к сетчатке в двух точках: базис СТ, ДЗН, сосудистые аркады, макулярная область (рис. 1, в) и ЧОЗГМ без уплотнения коры стекловидного тела (рис. 1, г). В последнюю группу также включен вариант отслойки ЗГМ с наличием витреомакулярного контакта через круглый дефект в ЗГМ (рис. 1, д) [16]. Эта патология впервые была описана Jaffe N. S. (1967) [12], подтверждена

фотографиями и видеосъемками Kakehashi A. et al. (1997) [16]. Данный тип отслоения ЗГМ часто путают с полной отслойкой, однако отмечено, что подобное состояние почти всегда осложняется макулярным разрывом и преретинальным фиброзом [11].

Возможность выполнения оптической когерентной томографии сетчатки в режиме 3D позволила выявить больше разновидностей частичной отслойки ЗГМ. При локальном прикреплении ЗГМ в области «вершины» отека сетчатки тракцию называют «монофокальной», при прикреплении в двух и более участках — «мультифокальной». В свою очередь, по локализации витреоретинальной тяги первую можно подразделить на витреофовеальную (рис. 2), экстрафовеальную (рис. 3) и витреопапиллярную (рис. 4).

По данным Ophir A., Trevino A., Martinez M. R. (2010), при различных типах окклюзий вен сетчатки наиболее часто (в 40,9 % случаев) встречается экстрафовеальная монофокальная витреоретинальная тракция [23]. Такой тип тракции характерен для больных, перенесших окклюзию височных ветвей ЦВС [13]. Наличие витреопапиллярной тракции, по мнению Rumelt S., Karatas M., Pikkell J. (2003), значительно ухудшает прогноз заболевания и часто является причиной неуспешного консервативного и некоторых видов хирургического лечения (декомпрессионная нейротомия, эндоваскулярный тромболитизис путем канюлирования и инфузии препаратов рТАП в ЦВС) [26].

Диабетический макулярный отек, наоборот, более часто сопровождается витреофовеальным тракционным компонентом [24, 25, 38].

Спонтанное разъединение витреомакулярного контакта наблюдается крайне редко (в 1 случае из 22) и сочетается с быстрым разрешением макулярного отека.

Единственными способами устранения тракций является витрэктомия с удалением задней гиалоидной мембраны стекловидного тела и энзимный витреолизис. Основным преимуществом лекарственного витреолизиса перед витрэктомией является полное устранение витреоретинального контакта без повреждения ЗГМ и ВПМ. Это достигается благодаря гидролизу гликопротеинов, выполняющих роль «биоклея» в витреоретинальном пространстве (ламинин, фибронектин), и разжижению стекловидного тела за счет воздействия на коллаген II типа.

Лекарственный витреолизис был впервые предложен J. Sebag в 1998 г. [30]. Термин «витреолизис» подразумевает использование экзогенных веществ для изменения биохимических и биофизических свойств макромолекул стекловидного тела, обеспечивающих его гелеобразное состояние, а также ослабление витреоретинальной адгезии. Целями лекарственного витреолизиса являются разжижение стекловидного тела и стимуляция его полного отслоения от сетчатки. Важно отметить, что успех лекарственного витреолизиса зависит от одномоментности воздействия на два эти фактора. Разжижение стекловидного тела без достаточного ослабления витреоретинального контакта может не предупредить, а, наоборот, спрово-

воцировать аномальную отслойку ЗГМ и вызвать витреоретинальные тракции.

Все препараты, используемые с целью обеспечения фармакологического витреолизиса, можно подразделить на две большие группы: ферментативные и неферментативные. Ферментативные, в свою очередь, подразделяются на специфические и неспецифические. К неспецифическим энзимам относят плазмин, микроплазмин, диспазу, тканевой и урокиназный активатор плазминогена. К специфическим энзимам относят хондроитиназу, гиалуронидазу, коллагеназу.

В настоящее время наиболее часто для витреолизиса используются гиалуронидаза (Vitrase®, *ISTA Pharmaceuticals*), натокиназа (Subtisilin NAT®), коллагеназа, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, плазмин и микроплазмин (Trombogenic®). Три последних препарата относятся к группе тромболитиков.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (АКТИЛИЗЕ) — не прямой тромболитик (активирует плазминоген — предшественник плазмينا) с молекулярным весом 70 000 Да. Используется в офтальмологии «off label».

Микроплазмин — прямой тромболитик, созданный также с помощью генной инженерии. Представлен модифицированной молекулой плазмينا с молекулярным весом 29 000 кДа и проходит III фазу клинических исследований. Основным преимуществом перед рТАП является низкий молекулярный вес, обеспечивающий большую биодоступность препарата. В нашей стране на сегодняшний день нет опыта использования микроплазмина. Это связано с отсутствием препарата на фармакологическом рынке.

Опыт использования препаратов рТАП при различных патологических состояниях органа зрения богат и исчисляется десятилетиями. Разработаны оптимальные способы введения тромболитика, определены дозы для интравитреального введения, не вызывающие токсического воздействия на сетчатку оболочку [36].

Экспериментальные исследования доказали, что введение в стекловидное тело даже небольших доз рТАП (25 мкг) в 100 % случаев приводит к полной отслойке ЗГМ в глазах подопытных животных. Повидимому, этот эффект связан с резким повышением концентрации плазмина в стекловидном теле. Концентрация других веществ (гиалуроновой кислоты, транслутаминазы, витронектина) после введения рТАП не меняется [9].

Chen W., Huang X., Ma X-W. (2007) использовали для стимуляции отслойки ЗГМ у подопытных животных генерированный микроплазмин. С целью генерации они использовали микроплазминоген, инкубированный при $t=37^{\circ}\text{C}$ в течение 40 мин с препаратом рТАП. Молярное соотношение было 200:1. Данные показали, что за указанное время активируется 80 % микроплазминогена. Полная отслойка ЗГМ без морфологических изменений сетчатки была получена в 87,5 % случаев. Адекватной дозой активированного микроплазминогена являлась доза в 1,5 ЕД [4].

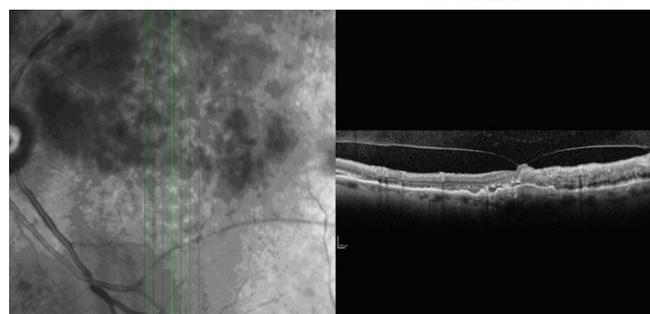


Рис. 3. Данные ОКТ пациента с экстрафовеальной витреоретинальной тракцией на фоне ишемической окклюзии верхневисочной ветви ЦВС

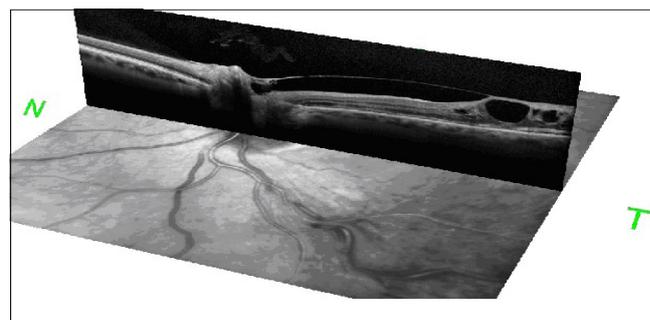


Рис. 4. Данные ОКТ пациента с витреопапиллярным тракционным синдромом на фоне ишемической окклюзии нижневисочной ветви ЦВС

В настоящее время опубликовано несколько статей, свидетельствующих о положительном влиянии препаратов рТАП на витреоретинальные взаимоотношения у пациентов с окклюзией вен сетчатки. Lam H. D. и Blumenkranz M. S. (2002) предложили вводить препарат рТАП в преретинальное пространство у ДЗН перед выполнением витректомии пациентам с витреопапиллярной и эпипапиллярной адгезией ЗГМ [19]. Murakami T., Takagi H., Ohashi H. et al. (2006–2007) описывают хороший эффект от интравитреального введения препарата. Однократное интравитреальное введение рТАП в 16 из 24 глаз вызвало полную отслойку ЗГМ. Эффект витреолизиса сопровождался полной резорбцией макулярного отека и улучшением зрительных функций [21, 22]. Suzuma K., Murakami T., Watanabe D. et al. (2009), также используя препарат рТАП, получили отслойку ЗГМ у 64 % больных с различными вариантами окклюзии вен сетчатки. Однако авторы обратили внимание на то, что сочетание посттромботической и диабетической ретинопатии значительно снижает эффективность данной терапии [35].

К сожалению, исследования, посвященные этой теме, немногочисленны и не дают полного представления о влиянии рТАП на витреоретинальные взаимоотношения при окклюзионном поражении вен сетчатки. Однако общие свойства препарата — способность вызывать быстрый и безопасный тромболитический эффект, ускорение рассасывания интравитреальных геморрагий и стимуляция отслойки ЗГМ стекловидного тела, обеспечивающая снижение риска неоваскулярных осложнений и ускоряющая резорбцию макулярного отека, делают этот препарат препаратом выбора.

Литература

1. Akiba, J. Role of the vitreous in posterior segment neovascularization in central retinal vein occlusion / J. Akiba [et al] // *Ophthalmic. Surg.* — 1991. — № 22. — P. 498–502.
2. Akiba, J. Molecular mechanisms of posterior vitreous detachment / J. Akiba, N. Ueno, B. Chakrabarti // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1993. — № 31. — P. 408–412.
3. Chattopadhyaya, D. Metal ion-catalyzed liquefaction of vitreous by ascorbic acid: role of radicals and radical ions / D. Chattopadhyaya [et al] // *Ophthalmic. Res.* — 1992. — № 24. — P. 1–7.
4. Chen, W. Enzymatic vitreolysis with recombinant microplasminogen and tissue plasminogen activator / W. Chen [et al] // *Eye.* — 2007. — Aug. — P. 3.
5. Foos, R. Y. Posterior vitreous detachment / R. Y. Foos // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* — 1972. — № 76. — P. 480–497.
6. Gandorfer, A. Pharmacologic vitreolysis / A. Gandorfer // *Dev. Ophthalmol.* — 2007. — № 39. — P. 149–156.
7. Gandorfer, A. Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction / A. Gandorfer [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — № 139. — P. 638–652.
8. Gass, J. D. M. Stereoscopic atlas of macular diseases. — P. diagnosis and treatment / J. D. M. Gass. — 4th ed. — 1997. — P. 904–951.
9. Hesse, L. Induction of posterior vitreous detachment in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy / L. Hesse [et al] // *Exp. Eye. Res.* — 2000. — № 70. — P. 31–39.
10. Hikichi, T. The vitreous in retinal arterial occlusions / T. Hikichi, N. Fujio, C. L. Trempe // *Retina.* — 1994. — № 14 (4). — P. 335–337.
11. Hirokawa, H. Role of vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis / H. Hirokawa [et al] // *Arch. Ophthalmol.* — 1986. — № 101. — P. 166–169.
12. Jaffe, N. S. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus / N. S. Jaffe // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1967. — № 71. — P. 642–652.
13. Johnson, T. M. Branch retinal vein occlusion associated with vitreoretinal traction / T. M. Johnson, C. W. Vaughn, B. M. Glaser // *Can. J. Ophthalmol.* — 2006. — № 41. — P. 600–602.
14. Kado, M. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion / M. Kado [et al] // *Ophthalmic. Surg.* — 1990. — № 21 (8). — P. 544–549.
15. Kakehashi, A. Molecular mechanism of photochemically induced posterior vitreous detachment / A. Kakehashi, N. Ueno, B. Chakrabarti // *Ophthalmic. Res.* — 1994. — № 26. — P. 51–59.
16. Kakehashi, A. Variations of posterior vitreous detachment / A. Kakehashi [et al] // *Br. J. Ophthalmol.* — 1997. — № 81 (7). — P. 527–532.
17. Kishi, S. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment / S. Kishi, C. Demaria, K. Shimizu // *Int. Ophthalmol.* — 1986. — № 9. — P. 253–260.
18. Krebs, I. Posterior Vitreomacular Adhesion. — P. A Potential Risk Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration / I. Krebs [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2007. — № 144 (5). — P. 741–746.
19. Lam, H. D. Treatment of central retinal vein occlusion by vitrectomy with lysis of vitreopapillary and epipapillary adhesions, subretinal peripapillary tissue... / H. D. Lam, M. S. Blumenkranz // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — № 134. — P. 609–611.
20. Le Goff, M. M. Adult vitreous structure and postnatal changes / M. M. Le Goff, P. N. Bishop // *Eye.* — 2008. — № 22. — P. 1214–1222.
21. Murakami, T. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion / T. Murakami [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — № 142 (2). — P. 318–320.
22. Murakami, T. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular... / T. Murakami [et al] // *Retina.* — 2007. — № 27 (8). — P. 1031–1037.
23. Ophir, A. Vitreous traction and epiretinal membranes in diabetic macular oedema using spectral-domain optical coherence tomography / A. Ophir [et al] // *Eye.* — 2010. — № 24. — P. 1545–1553.
24. Ophir, A. Extrafoveal vitreous traction associated with diabetic diffuse macular oedema / A. Ophir, A. Trevino, S. Fatum // *Eye.* — 2010. — № 24. — P. 347–353.
25. Ophir, A. Extrafoveal vitreous traction associated with branch retinal vein occlusion / A. Ophir, A. Trevino, M. R. Martinez // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2010. — № 20 (4). — P. 733–739.
26. Rumelt, S. Optic disc traction syndrome associated with central retinal vein occlusion / S. Rumelt [et al] // *Arch. Ophthalmol.* — 2003. — № 121. — P. 1093–1097.
27. Sebag, J. Age-related changes in human vitreous structure / J. Sebag // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1987. — № 225. — P. 89–93.
28. Sebag, J. Age-related differences in the human vitreoretinal interface / J. Sebag // *Arch. Ophthalmol.* — 1991. — № 109. — P. 966–971.
29. Sebag, J. Anomalous posterior vitreous detachment. A unifying concept in vitreoretinal disease / J. Sebag // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2004. — № 242. — P. 690–698.
30. Sebag, J. Pharmacologic vitreolysis / J. Sebag // *Retina.* — 1998. — № 18. — P. 1–3.
31. Sebag, J. The vitreous-structure, function, and pathobiology / J. Sebag. — N.-Y.: Springer-Verlag, 1989.
32. Sebag, J. Vitreous — from biochemistry to clinical relevance / J. Sebag // *Duane's foundations of clinical ophthalmology. Vol. 1. Ch. 16.* — Philadelphia, Pennsylvania: P. Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
33. Sebag, J. Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy / J. Sebag [et al] // *Arch. Ophthalmol.* — 1992. — № 110. — P. 1472–1476.
34. Snead, M. P. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome / M. P. Snead, J. R. W. Yates // *J. Med. Genet.* — 1999. — № 36. — P. 353.
35. Suzuma, K. Intravitreal tissue plasminogen activator for treatment of central retinal vein occlusion associated with diabetic retinopathy / K. Suzuma [et al] // *Nihon. Ganka. Gakkai. Zasshi.* — 2009. — № 113 (4). — P. 492–497.
36. Tagami, M. Impact of intravitreal injection of tissue plasminogen activator on full-field electroretinogram in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusion / M. Tagami [et al] // *Ophthalmologica.* — 2011. — № 226 (2). — P. 81–6.
37. Wilkinson, C. P. Retinal Detachment / C. P. Wilkinson, T. A. Rice, R. Michels. — 2nd ed. — St. Louis, 1990. — P. 30–34.
38. Yamamoto, S. Morphological and functional analyses of diabetic macular oedema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2001. — № 239. — P. 96–101.