

УДК 617.735-007.281

Лікування регматогенного відшарування сітківки: з минулого у майбутнє

М. Ю. Кронгауз, лікар-офтальмолог; **І. О. Насінник**, канд. мед. наук;
Н. В. Пасєчнікова, член-кор. НАМН України, доктор мед. наук, професор

ДУ "Інститут очних
хвороб і тканинної терапії
ім. В.П.Філатова
НАМН України";
Одеса (Україна)

E-mail: mashakrongauz@gmail.com

Ключові слова:

вітректомія, силіконова олія,
газова тампонада, регматогенне
відшарування сітківки, гідрогель,
віскохірургія

Регматогенне відшарування сітківки (РВС) є важким захворюванням, яке потенційно може привести до сліпоти. Тракція, яка виникає при патологічній фіксації склоподібного тіла (СТ) до ділянок дегенерації сітківки і при відшаруванні задньої гіалоїдної мембрани, призводить до формування розривів сітківки і подальшому її відшаруванню. Підхід до лікування РВС змінювався з роками: від термокаутерізації (J. Gonin, 1920) до сучасної вітректомії (R. Machemer, 1973). Удосконалення вітректомії йде в трьох основних напрямках: розробці більш досконалих інструментів, пошуку нових оперативних методик і нових тампонуєчих речовин. Всі тампонуєчі речовини, які застосовують при вітректомії, мають свої переваги та недоліки. Тому в світі активно йде пошук нових рішень для мінімізації згубного впливу тампонуєчих речовин на тканини ока, що зробить реабілітаційний період комфортнішим для пацієнта. В останні десятиліття активно досліджується можливість застосування гідрогелю в якості замінильника склоподібного тіла, яке було видалено при вітректомії (Widder, 1960, Balazs, 1972, Malson, 1985). Balazs розробив препарат «Healon» - перший комерційно доступний біомедичний продукт гіалуроната натрію, призначений для використання в офтальмохірургії. Препарат створювався як замітник СТ, але знайшов застосування в хірургії катаракти і став родоначальником віскоеластиків. Дослідження можливості застосування гідрогелю з метою тампонади вітреальної порожнини тривають донині.

Причини і механізми розвитку РВС

Регматогенне відшарування сітківки (РВС) є важким захворюванням, яке потенційно може призвести до сліпоти [1, 2, 3]. Частота розвитку РВС коливається від 6,3 до 17,9 випадків на 100 000 населення і в 7,26% вражає обидва ока [1, 3]. РВС зустрічається частіше у чоловіків (~60%) [4]. У 84% випадків вражає людей працездатного віку (вікові групи 20-29 років та 65-69 років) [3, 4].

Регматогенне відшарування сітківки тісно пов'язано з відшаруванням задньої гіалоїдної мембрани (ЗГМ) скловидного тіла (СТ), яка під дією певних факторів може відділятися від внутрішньої прикордонної мембрани (ВПМ) сітківки [5]. Скловидне тіло складається на 98-99% з води, гіалуронової кислоти (ГК) і різних типів колагену [6,7, 8]. Під час процесу відшарування ЗГМ змінюються реологічні властивості гелю СТ, зменшується кількість гіалоцитів у кортикальних шарах СТ, порушується баланс гіалуронової кислоти, а це в свою чергу призводить до розрідження і фракціонування СТ, і як результат – знижуються адгезивні властивості кортикального шару СТ [9]. Гіалуронова кислота має високу осмотичну активність

і здатна утримувати воду в співвідношенні 1:4000 по відношенню до власної маси [8, 10]. Через зменшення її концентрації у скловидному тілі, дефіцит об'єму СТ заповнюється малов'язкою рідиною, а також рідкою частиною розчиненого кортикального шару СТ, які заповнюють ретровітреальний простір [11].

При патологічній фіксації СТ до ділянок дегенерації сітківки, тракція, яка виникає під час відшарування ЗГМ, призводить до формування розривів сітківки [12]. Через розриви сітківки в субретинальний простір проникає малов'язка рідина з СТ і відшаровує сенсорний шар сітківки від пігментного (ПЕС) [13]. При відшаруванні сітківки порушуються механізми (гидростатичний, онкотичний тиск та активний транспорт), які у нормі забезпечують контакт між шарами паличок і колбочок, підлягаючим пігментним епітелієм та судинною оболонкою [4].

Розвивається гіпоксія і ішемія фоторецепторів сітківки, у макулі індукується апоптоз колбочок [14], а сила гравітації та активні рухи очима сприяють розпо-

всюдженню субретинальної рідини і подальшому поширенню відшарування сітківки [13].

Чинниками, які сприяють розвитку РВС є: вік (від 40 до 80 років), міопія (40-82%), афакія (30-50%), артіфакія (до 10%), травми ока (20-30%), синільний ретиношизис, розриви сітківки в анамнезі, РВС на другому оці (від 0,3 до 30%), синдром Марфана, синдром Стиклера, ряд вітреоретинальних дегенерацій (у 20-30% – «решітчаста», рідше – «інесподібна» та «слід равлика») [1, 3, 12].

Методи лікування РВС

Сучасні методи лікування РВС так чи інакше спрямовані на усунення одного з найважливіших патогенетичних факторів – закриття дефектів сітківки шляхом формування хоріоретинального зрощення [15]. J. Gonin у 1920 році запропонував робити розріз склери та судинної оболонки, з наступною термокаутеризацією країв розриву та формуванням на цьому місці рубцевої тканини [16]. Ускладнення термокаутеризації, які іноді траплялися, стали поштовхом до пошуку нових методів та тактик лікування РВС. В 1931 році Н. Weve та Н. Safar розробили методику діатермокоагуляції навколо проекції розриву сітківки на склеру з подальшим дренаванням субретинальної рідини. Частота прилягання сітківки після даної процедури досягала 70% [17]. Діатермокоагуляційний метод, що застосовувався G. Lindner і W. Safar, не вимагав ні визначення величини розриву сітківки, ні точної локалізації, оскільки весь «підозрілий» сектор відокремився бар'єром хоріоретинальних зрощень [15, 17]. Однак сам дефект залишався незаблокованим і знову починав пропускати рідину в субретинальний простір, що призводило до рецидиву відшарування сітківки [15]. Подальші пошуки були направлені на підсилення цього бар'єру. Для цього було вирішено механічно наблизити склеру та судинну оболонку до сітківки шляхом секторального пломбування різноманітними матеріалами, що формувало вал вдавлення, який разом з коагуляцією мав не дати поширитися відшаруванню сітківки. Але розташований на передньому краю пломби розрив міг продовжувати пропускати рідину в субретинальний простір, що призводило до рецидиву відшарування сітківки з наступним проривом бар'єру з коагулятів [15, 17]. В 1953 С. Scherens розширив бар'єр з сегментарного до кругового пломбування. Так з'явилася методика циркулярного вдавлення склери. За допомогою шовкової стрічки, яка була затянута навколо очного яблука, створювалась нова «зубчаста лінія», яка відокремлювала всі візуалізовані та скриті дефекти периферії сітківки, але це не виключало можливість рецидиву відшарування сітківки, якщо розрив був розташований центральніше валу [15]. Далі ця методика удосконалювалась, розриви сітківки розташовували на широкій круглій пломбі, частота прилягання сітківки після такої операції складала 78-80% [15,17]. Проте, проаналізувавши віддалені результати оперативних втручань за 15 років, I. Kreissig и E. Simander довели, що частота рецидивів після сег-

ментарного пломбування не перевищувала кількість рецидивів після кругового [15]. Крім цього використання циркулярного пломбування може призвести до ряду ускладнень пов'язаних зі здавленням очного яблука: ішемії заднього полюса, підвищенню внутрішньоочного тиску, дистрофічним змінам склери та збільшенню довжини очного яблука [15,18], а дренавання субретинальної рідини в 15,6% може ускладнюватися гемофтальмами, в 8% – відшаруванням судинної оболонки, защемленням скловидного тіла та сітківки ока [15, 17]. Подальший розвиток методики циркулярного пломбування включав в себе пошуки більш біологічно інертних матеріалів для самої пломби та нових методик для створення міцної адгезії. Таким чином виникла модифікація E. Custodis, яка включала криопексію та локальне вдавлення склери силіконовою губкою, що дозволяло досягнути прилягання сітківки в 79,8-92,6% випадків [15, 19].

У 1938 році зародилася інтраокулярна хірургія лікування РВС. В. Rosengren ввів в середину ока повітря, яке мало тампонувати розрив після діатермокоагуляції склери та дренавання субретинальної рідини, однак повітря дуже швидко абсорбувалося (1,5-3 доби) і достатньо міцне хоріоретинальне зрощення не встигало сформуватися [15, 18]. В 1967 році Н. Lincoff удосконалив техніку газової тампонади, змінивши повітря на сульфургексафторид, який збільшувався в об'ємі в 1,9 разів. Ця технологія дозволила Hilton et al. у 1986 році використати ін'єкцію газу, який розширюється при не ускладнених відшаруваннях сітківки, що отримало назву пневморетинопексія [15]. З 1980 року для цієї методики стали використовувати перфторетан, який мав більш довгий період полувиведення у 10-12 діб [15,20]. Однак і цей метод мав ряд ускладнень: в 4% випадків сприяв виникненню проліферативної вітреоретинопатії (ПВР), яка зустрічається у 5-10% випадків РВС, при чому при гігантських розривах у 16-41%), у 15% призводить до виникнення нових розривів, а разом з цим у 23-38% призводить до рецидиву відшарування сітківки [20]. В 1971 році R. Machemer був описаний новий метод оперативного лікування РВС – вітректомія. Вважалося, що з видаленням скловидного тіла буде усунута проблема вітреоретинальних тракцій та проліферації [21].

Суть методу вітректомії полягає у видаленні патологічно зміненого скловидного тіла, розправленні сітківки, блокуванні розриву сітківки і тампонаді вітреальної порожнини силіконовим маслом або газоповітряною сумішшю [22]. За даними різних авторів, ефективність вітректомії складає 69,7-94%. А. Агуа et al. провели мета-аналіз результатів хірургічного лікування РВС методами епісклерального пломбування (1579 випадків) та вітректомії (457 випадків) та комбінації цих методів (194 випадків) і прийшли до висновку, що вітректомія та комбінований метод забезпечують краще анатомічне прилягання сітківки і вищу вірогідність отримати високі зорові функції [23].

Тампонуючі речовини: більш ніж сторічний пошук ідеальної речовини

Пошуки найбільш відповідного замітника видаленому скловидному тілу йдуть вже більше сторіччя.

Спершу Кларк у 1900 р. під час операції по екстракції катаракти почав заміщувати СТ 0,75% розчином натрію хлориду. Завдяки своїй доступності 0,9% фізіологічний розчин став найпопулярнішим замітником СТ, однак тампонуючою властивістю він майже не володіє через низьку в'язкість та повне розсмоктування протягом першої доби (1962 р. Winder) [24]. У 1911 р. Ohm вперше ввів стерильне повітря у вітреальну порожнину, а потім вивільняв субретинальну рідину за допомогою ретиномії [25]. Arruga H. у 1934 р. згідно з концепцією Gonin про необхідність закриття ретинального розриву, вперше поєднав тампонаду вітреальної порожнини повітрям з блокуванням країв розриву. Rosengren B. в 1938 р. акцентував увагу на необхідність вимушеного положення голови пацієнта обличчям вниз. Іващенко К.М. в 1966 р. довів, що резорбція повітряної бульбашки в СТ відбувається протягом 72-144 годин [2, 24].

Norton E. вперше почав використовувати замість повітря газ, який в 5 разів важчий за повітря – гексафторид сірки (SF₆). SF₆ хімічно інертний, нетоксичний з коефіцієнтом розширення в порожнині ока (КРП) – 1,9, персистенція в порожнині ока – 7 діб [26]. Перфторвуглецеві гази типу CF₄, C₂F₆, C₄F₈ і т.д. з'явилися в кінці 70-х, а в широку практику були введені Lincoff H. з початку 80-х років хімічно інертні, не токсичні гази з КРП від 1,9 до 5,0, з періодом напіввиведення від 6 до 45 діб [27].

У 1962 році Cibis P. запропонував використовувати у якості тампонуючого матеріалу силіконове масло (СМ), а саме полідіметілполісілоксан. СМ за рахунок високої в'язкості, поверхневого натягу підходить для блокування розривів більшості локалізацій. Однак навіть сучасні високоочищені СМ містять домішки (неполімеризовані мономерні діметілсілоксанів, низькомолекулярні циклосілоксани, хімічні реактивні ОН-групи, іони важких металів, залишки каталізаторів), які можуть викликати різні ускладнення. В разі потрапляння СМ у передню камеру розвивається кератопатія. Haidt S.J. с соавт. у 1982 вперше використали перфторорганічні речовини (ПФОР) у якості тампонуючого агента, але отримали незворотні зміни у всіх тканинах ока, ймовірно через механічне «здавлювання» сітківки [28]. Разом з тим, з кінця ХХ ст. почалися розробки рідких ПФОР, які володіють більшою питомою вагою, в'язкістю та поверхневим натягом і підходять для короткочасної тампонади вітреальної порожнини (наприклад, перфторполіетер (Eckardt S., 1991), ДК-164 (Витреопресс), 1994). ПФОР тяжчі за воду тому надійно адаптують сітківку до підлягаючих тканин, тим самим забезпечуючи формування міцного хоріоретинального зрощення та ефективно тампонують розриви сітківки. Однак, як і їх попередники, сучасні ПФОР є

біологічно активними сполуками. Вони утворюють на поверхні сітківки плівку, що міцно зростається з сітківкою, яку механічно видалити майже неможливо, і повністю вивести ПФОР з ока вкрай важко [29, 30]. Один з альтернативних способів тампонування вітреальної порожнини був запропонований Gao Q. (2008, 2013). Він запропонував використовувати складне капсульне склоподібне тіло (СКСТ), яке складалося з тонкої силіконової капсули, дренажної трубки і клапана, що заповнюється фізіологічним розчином або силіконовим маслом, для тампонади вітреальної порожнини. СКСТ вводиться через розріз склери у 1,5 мм і так само виводиться. В експерименті на кроликах протягом восьми тижнів ознак внутрішньоочної запальної реакції не було виявлено [31, 32].

Weber в кінці ХІХ сторіччя вперше запропонував для лікування відшарування сітківки замінювати СТ на донорське (гомологічне або гетерологічне) [33]. На початку ХХ сторіччя цю ідею розвивали Dutschmann (1895, 1906, 1926), який вводив СТ кролика, а згодом і телят в вітреальну порожнину людини, і Cutler N. L. (1946) [31, 33, 34]. Shafer (1976) використовував спеціально оброблене людське скловидне тіло для лікування РВС, в експерименті на 200 людях. Донорське СТ вводилося через голку 18G через pars plana і переважно в ранньому післяопераційному періоді ставало мутним, достатньо швидко піддавалося біодеградації. Через 2-5 днів трансплантоване СТ ставало більш прозорим. Післяопераційний увеїт розвивався в 3,5% випадків. Katzin та Blum (1947) провели вперше задокументований експеримент на 24 кроликах з використанням контрольної групи; період спостереження був 6 місяців. Піддослідним тваринам видалалося власне СТ і вводилося СТ кролика-донора. Найчастішим ускладненням (20 з 24) у тварин було помутніння СТ [31].

У 1928 р. Hegner запропонував використовувати спинномозкову рідину (СМР) для заміщення СТ. А в середині ХХ сторіччя Стукалов С.Є. довів, що спинномозкова рідина має ряд переваг перед ауто-гомо-гетеротрансплантованим СТ та фізіологічним розчином, але низька в'язкість та труднощі пов'язані з отриманням та зберіганням СМР обмежують використання СМР у клініці [24, 33]. У 1958 році Balazs запропонував гіпотезу, згідно якої у ході операції по усуненню відшарування сітківки видалене скловидне тіло можна було б замінити на гіалуронову кислоту (ГК) [35, 36, 37]. В той самий час Widder у 1960 та Hruby у 1961 роках почали експериментувати з ГК, вперше виділеною з очей великої рогатої худоби. Згідно роботам Widder, при імплантації у вітреальну порожнину 80% ГК залишалися там протягом восьми днів [24, 33]. Наступні десять років Hruby (1959, 1961, 1963), Castren (1964), Balazs (1972), Бордюгова Г.Г. (1966) продовжують експериментувати з ГК. В 1960 р. розробляють препарат Луроніт-ГК 0,2%. Луроніт в експерименті вводився ендовітреально на моделі посттравматичної втрати СТ. Однак препарат до клінічних випробувань так і не дій-

Таблиця 1. Фізичні властивості різних тампонуєчих рідин

Властивості	Група тампонуєчих речовин						
	Стерильне повітря (для 1дм ³)	Інертні гази	Сольові речовини	Перфтор-органічні речовини	Легкі силіконові масла	Важкі силіконові масла	Гідрогелі
Представники класу	Стерильне повітря	C3F8	BSS+ (глутатіон, глюкоза, NaHCO ₃)	C8F18	Охалне 1300 (полідиметил-силіоксан)	Охалне HD (полідиметил-силіоксан+фторированный олефин)	Healon (1,0% гіалуронат натрія)
Питома вага [кг/м ³]	1,293 0°C	8,17 г/л	1030	1754	980	1020	
Молярна маса [г/моль]	28,96 0°C	188,02	≈18,015	438,06	25 000	50 000	799,6
В'язкість [мПа.с]	0,172 при 20°C	0,125 при 0°C	0,902 при 25°C	6900 сСт при 25°C	1000 1300 сСт	3300 при 25°C 3800 сСт	150 000
Рефракційний індекс	1,0002926	1,221	1,35	1,27	1,40	1,40	1,33
Поверхневий натяг [Н/м]		0,07	≈ 0,068 при 20°C	1,698 27,2°C	0,05	0,04	Не має

шов, через неможливість усунути велику кількість білкових фракцій, які робили речовину не прозорою [24, 37]. В 1977 р. з'являється препарат Healon (Pharmacia) – полімер на основі 1% гіалуронату натрію, який залишався в ВП до двох тижнів, однак ефективну пролонговану тампонаду він не міг забезпечити [37, 38]. Tomas Malson, Bengt L. Lindqvist у 1985 р., в експерименті на кроликах, після вітректомії в вітреальну порожнину тварин імплантували гідрогель гіалуронової кислоти (ГТК) в різних концентраціях (тонкодисперсний ГТК з вмістом твердих речовин від 0,1 до 2,5 мас.%) або гелеві глобули (з вмістом твердих речовин від 10 до 50 мас.%) для введення яких було необхідно робити розріз 6 мм [39]. Однак через його гідрофільність процес набухання ГТК був недостатньо контрольованим, разом з складністю в використанні призвело до того, що до клінічних випробувань ГТК так і не дійшов [40].

Недоліки тампонуєчих речовин

У сучасних тампонуєчих речовин існує ряд недоліків. При тампонаді вітреальної порожнини силіконовим маслом можлива поява перисиліконової проліферації, прогресування катаракти, емульгації силіконового масла, а також необхідність повторного оперативного втручання з метою його видалення [41]. Проникнення частинок силікону в структури кута передньої камери ока порушує відтік внутрішньоочної рідини, що веде до вторинної офтальмогіпертензії [42], а в 4-40% розвивається вторинна глаукома [19, 64]. Силіконове масло, яке було введено в порожнину ока, проникає майже в усі його оболонки, викликаючи в них явища хронічного запалення, що призводить до значних дистрофічних змін [44].

Недоліком газової та повітряної тампонади є необхідність збереження вимушеного положення голови

тривалий час, що викликає труднощі у пацієнтів з загальносоматичною патологією, відсутність предметного зору при об'ємі газової бульбашки більше 45%, прискорення катарактогенезу, труднощі в блокуванні нижніх розривів сітківки і також складність проведення лазеркоагуляції в ранньому післяопераційному періоді [45]. До відносних недоліків газової тампонади слід віднести тимчасові протипоказання до підйому на значну висоту і авіаперельотів [46]. Також існує ризик розвитку первинної відкритокутової глаукоми після вітректомії [47].

Удосконалення вітректомії на сьогоднішній день проходить у трьох основних напрямках: розробці більш досконалих інструментів, пошуку нових оперативних методик та нових тампонуєчих речовин [8, 18, 48, 49].

Гідрогелі

Гідрогелі це колоїдні гелі, в яких середовищем є вода. Ці полімерні матеріали, які підтримують чітку тривимірну структуру, були першими біоматеріалами, призначеними для використання в організмі людини [50,51]. Колоїдні гідрогелі являють собою суміш середовища (води) і дисперсної фази, яка поглинула деяку частину цього середовища. Це дає нам напівтвердий желеподібний матеріал з певною (зазвичай досить невеликою) напругою пластичної течії і властивостями, проміжними між властивостями розчину і властивостями тонкодисперсної суспензії. Поглинання води і кінетика гідрогеля можуть контролюватися за рахунок вибору хімічної структури, ступеня зшивання і спінування. Залежно від цільового кінцевого застосування, поглинання води може бути від десятих відсотку до збільшення обсягу в кілька сотень разів [49].

Таблиця 2. Переваги та недоліки різних тампонуєчих речовин

Група тампонуєчих речовин	Повітря	Інертні гази	Сольові речовини	Перфтор-органічні речовини	Легкі силіконові масла	Важкі силіконові масла	Гідрогелі
Представники класу		SF6, C2F6, C3F8	BSS, BSS+	Перфлюорон, пертордекалін	Охане 1300	Охане HD, Densiron 68, 68 LV, HWS 46-3000	Healon
Тампонуєчі властивості	+	++	-	++++	+++	+++	++ ?
Визиває незворотні патологічні зміни в тканинах ока	-	-	-	+	+	+	? -
Сприяння катарактогенезу	+	+	-	-	-	-	-
Біодеградація	1,5-3 доби	6-80 діб	Протягом 1 доби	-	-	-	?
Необхідність виведення оперативним шляхом	-	-	-	+	+	+	-
Можливість розширюватися в об'ємі	+	+	-	-	-	-	+ ?
Можливість післяопераційної офтальмогіпертензії	+	+	-	-	-	-	+ ?
Можливість розвитку вторинної глаукоми	-	-	-	+	+	+	-
Необхідність дотримуватись вимушеного положення голови обличчям до низу	+	+	+	+	+	-	-
Вплив на рефракцію ока	Vis = pr.l.certae	Vis = pr.l.certae	не впливає	?	"r +5,5 - +7,6 D" на факічних очах і "r - 6,0 - 7,0 D" на афакічних, де "r" своя рефракція пацієнта		не впливає

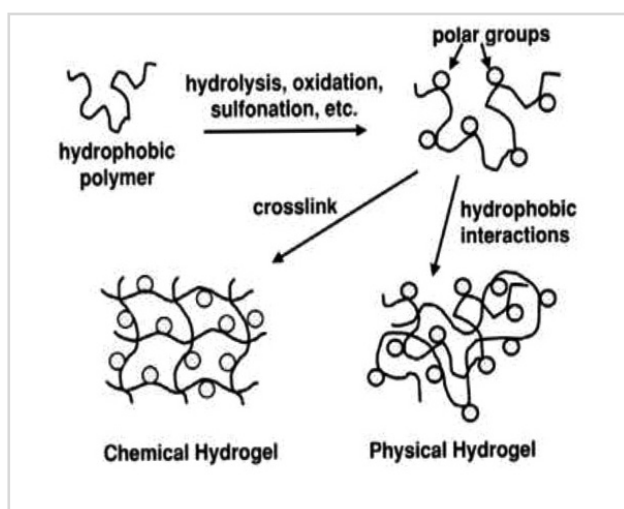


Рисунок 1. Типи зшивання, адаптовані A.S.Hoffmann, "Advanced Drug Delivery Reviews" [53], малюнок зліва – хімічні гідрогелі, справа – фізичні гідрогелі.

Класифікація гідрогелів

За походженням гідрогелі (ГГ) можна поділити на натуральні полімери та їх похідні, синтетичні полімери та комбіновані (натуральні + синтетичні). Натуральні полімери в свою чергу можна поділити на аніонні (гіалуронова кислота, пектин, хондроєтин сульфат), катіонні (хітозан), амфіпатичні (колаген, хітин, фібрин) та нейтральні (декстран, агароза). Група синтетичних полімерів надзвичайно різноманітна, наприклад, полієфіри: поліетиленгліколь – полімолочна кислота (PEG-PLA-PEG) або гідрогель полі (N-ізопропілакриламід-со-акрилової кислоти (P(NIPAAm-co-AAc) з додаванням зшиваючих агентів. Комбіновані полімери являють собою сполучення натуральних з синтетичними полімерами (н: колаген-акрилат, альгінат-акрилат) [49]. Гідрогелі можуть бути хімічно стабільними, але можуть і розпадатися, переходячи в розчин. Такі гелі називають оборотними, фізичними гелями, гелями другого роду. В цьому випадку сітка гідрогелю закріплена за рахунок переплетення молекул і / або іонних, водневих зв'язків і гідрофобних взаємодій. Гідрогелі першого роду – незворотні, або

Таблиця 3. Класифікація гідрогелей (ГГ)

За методом підготовки	За бічними групами	За фізичною структурою	За походженням	За типом зшивання	За вмістом води	За хімічною стабільністю
Гомополімерні	Нейтральні (неіонні)	Аморфні	Природні	Фізично схрещенні	Низьковуглецеві (20-50%)	Які піддаються біодеградації
Сополімерні	Іонні	Напів-кристалічні	Сентетичні	Хімічно зшиті	Середні порошкоподібні (50-90%)	Які не піддаються біодеградації
Деякі полімерних	-	Водневі	-	-	Високолеговані (90-99,5%)	-
IPN або ГГ на основі взаємо проникної полімерної мережі [180]	-	-	-	-	Суперабсорбуючі (> 99,5%)	-

хімічні, гелі є ковалентно зшиті сітки. Подібно фізичним гідрогелям, хімічні гідрогелі не гомогенні [52].

З кінця минулого сторіччя, в офтальмології гелі, які використовуються під час оперативних втручань, прийнято називати віскоеластиками. В 1979 році Ballazs навіть запропонував термін «віскохірургія», яким називав маніпуляції, при яких використовують віскоеластичний розчин для захисту клітин від механічної травми, підтримки або створення просторів в тканинах, розшарування або оголення тканинних поверхонь. А з 2000х в англійській літературі вкорінився новий термін - Ophthalmic Viscoelastic Device (OVD) – офтальмологічне віскоеластичне пристосування, що підкреслює широту функцій віскоеластика в хірургії. Згідно однієї з перших класифікацій віскоеластика прийнято поділяти на дисперсні або адгезивні (з меншою в'язкістю) і когезивні (з більшою в'язкістю). Умовною межею між ними є молекулярна маса в 1 млн дальтон [35].

Гіалуронова кислота

ГК зустрічається у всьому організмі в різній концентрації в залежності від типу тканини, що однозначно підкреслює важливу біологічну роль ГК, а разом з тим і вказує на значний потенціал використання у клінічній практиці [55]. ГК передає велику кількість механічних та біологічних сигналів навколишнім клітинам та тканинам [56], впливає на клітинну адгезію, міграцію та розповсюдження нервового імпульсу [57]. Необхідні для цього біофізичні властивості ГК [55] можуть бути змодельовані *in vivo* [58]. Специфічні до ГК рецептори на поверхнях клітин (CD44, CD168 та інші) дозволяють організму регулювати концентрацію ГК у позаклітинному матриці та всередині клітини шляхом її синтезу, організації та деградації [57,59,60] в присутності ферменту гіалуронидази [8, 10].

ГК широко використовується в медицині: як лубрикант для внутрішньосуставного введення при лікуванні остеоартриту, в косметології – у якості філерів для контурної пластики [55]. Перший біомедичний продукт гіалуроната натрію «Healon», розроблений у 1970 роках, як вже було зазначено, був призначений для

використання в хірургії ока [37, 38]. Однак перші ГГ мали недостатньо контрольований ступінь набухання [31, 39, 59], через деякий час ставали більш мутними за рахунок накопичення у них білкових структур [24] та деякі з них (поліалкілідний гідрогель (Bio-Alcamid®), полівінілпіролідон (PVP)) мали достатньо токсичний вплив на структури ока піддослідних тварин [61, 62].

На сьогоднішній день існує вже десятки віскоеластиків на основі ГК, які активно використовуються в офтальмології: в операціях з приводу катаракти – для підтримки об'єму передньої камери ока, протекції ендотелію рогівки; та глаукоми – у якості дренажних імплантів [54, 63]. В експериментальних роботах ГГК планують використовувати у якості інтравітреальної системи контрольованого вивільнення медикаментів [63, 64] або мезенхімальних стовбурових клітин [65]. Також багато експериментальних наукових робіт присвячено розробці методики використання гідрогелей у якості заміника склоподібного тіла. Дослідники експериментують не тільки зі складовими гідрогелями, а і з методами їх стабілізації [31, 62, 66, 67]. Деякі з цих типів гідрогелей вже мали нагоду бути протестованими у якості заміників склоподібного тіла в експериментах *in vivo* та *in vitro* [32, 34, 68, 69].

Згідно Su WY (2010) та його співавторів, які досліджували окислену гіалуронову кислоту (oxi-HA) зшити з дігідрозидом адипінової кислоти (ADH) *in vitro* та при введенні в вітриальну порожнину кроликів, гідрогель oxi-HA/ADH мав достатню прозорість (1.3420 – 1.3442) на момент імплантації і не показав значних патологічних біологічних реакцій з боку ПЕС та рогівки кроликів протягом 3 тижнів [66]. Зокрема, H. Barth (2014, 2016) з співавторами досліджували біологічний вплив зшитого гідрогелю ретикулярного гіалуроната натрію (РГН) на експланти сітківки дорослих щурів. Дослідники довели, що РГН не змінює морфологію сітківки, відзначали деяке підвищення регуляції гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) і активацію клітин Мюллера [61, 68, 70].

Schnichels S. (2016) з соавторами в експерименті на 24 кроликах досліджували тампонуючі властивості високо біосумісних тіолірованих зшитих гідрогелів гіалуронової кислоти (1% і 2,2%). Тіолвісні сополімери були введені у вигляді водного розчину в вітреальну порожнину, де при фізіологічній температурі жорсткий компонент миттєво утворював гель. Після окислення два компонента утворювали дисульфідні поперечні зв'язки і стабільний оборотний гідрогель здатний забезпечити необхідний осмотичний тиск для прилягання сітківки. При моделюванні відшарування сітківки з розривом у 73,3% прооперованих експериментальних тварин було отримано морфологічне прилягання сітківки після вітректомії протягом 4х тижнів; ВОТ і морфологічна структура сітківки були нормальними [69].

Kaі Januschowski (2019) з співавторами досліджували біофізичні властивості 1% гідрогелю на основі тіольованої ГК, зокрема його вплив на ВОТ (на енуклеюваних очах свиней) та токсичність (на ізольованих експлантах сітківки великої рогатої худоби). І хоча отримані дослідниками результати на моделі *ex vivo* можуть бути інтерпретовані як задовільні, час експозиції гідрогелю не перевищував 24 годин, тому автори зазначають необхідність тестування створеного ними ГГ в експериментах *in vivo* [71].

Заключення

ГГК мати всі шанси стати новою групою тампонуючих речовин, які будуть використовуватися у вітреоретинальній хірургії. Вони мають гарну біосумісність з тканинами ока та завдяки трьохвимірній структурі і контрольованому ступеню набухання – можуть утримувати сітківку доки не сформується міцна хоріоретинальна спайка [62, 72]. Разом з тим, досі недостатньо вивчені залежна активність і реактивність ГГК до світла, тиску та електричних полів, взаємодія ГГ з тканинами ока, препаратами, які можуть бути введені в вітреальну порожнину, лазерним випромінюванням або іншими хімічними речовинами та фізичними подразниками [73, 74].

Література

- Mitry D., Charteris D., Fleck B., Campbell H., Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol.* 2010 Jun 9; 94(6):678–6.
- Захаров В.Д. Хирургия отслойки сетчатки : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 31.08.59 / МНТК «Микрохирургия глаза». Москва, 1985. 30 с.
- Османов Р.Э. Распространенность регматогенной отслойки сетчатки в тамбовской области. *Вестник ТГУ.* 2015. Т. 20. №6. С. 1666-1668.
- Park SJ, Choi NK, Park KH, Woo SJ. Five year nationwide incidence of rhegmatogenous retinal detachment requiring surgery in Korea. *PLoS One.* 2013 Nov 13; 8(11): e80174.
- Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye.* 1992 Nov 1; 6, 541–552.
- Simone D, Caprani SM, Airaghi G, et al. Vitreous Substitutes: The Present and the Future. *BioMed Research International.* 2014 May 4; 2014, 12.
- Вит В.В. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт, 2010. 664 с.
- Balazs EA, Laurent TC, Laurent UBG. Studies on the structure of the vitreous body. VI. Biochemical changes during development. *J. Biol. Chem.* 1959 Feb; 234(2):422–8.
- Sebag J. The Vitreous — Structure, Function, and Pathology. N.Y.: Springer; 1989. 289 p.
- Hench L, Jones J. Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering. 1 ed. London: Woodhead Publishing; 2005. 304 p.
- Бойко Э.В., Мальцев Д.С., Суетов А.А. Отслойка задней гиалоидной мембраны: понятие, распространенность, классификации, клиника и возможные причины. *Офтальмологические ведомости.* 2009. Т. 2. №3. С. 39-47.
- Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия: монография. Москва: Москва, 2003. 164 с.
- Lin T, Mieler WF. Management of primary rhegmatogenous RD [Internet]. Chicago: Rev.Ophthalmol.Online; 2008 July 15.
- Arroyo JG, Yang L, Bula D, Chen DF. Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment. *Am.J. Ophthalmol.* 2005 Apr.; 139(4): 605 5.
- Галимова А.Б. Эволюция подходов к хирургическому лечению регматогенной отслойки сетчатки. *Офтальмологические ведомости.* 2011. Т. 4. №3. С. 70-77 .
- Румянцева А.Ф. Глазная хирургия: монография. Киев: Госмедиздат УССР, 1957. 388 с.
- Крейссиг И. Развитие хирургии отслойки сетчатки: как все начиналось, и что мы делаем сейчас (часть I). *Русский медицинский журнал.* 2007. Т.8. №4. С. 163–167.
- Kreissig I. A Practical Guide to Minimal Surgery for Retinal Detachment, Volume 1: Diagnostics, Segmental Buckling without Drainage, Case Presentations. 1st ed. New York: 1st ed. Thieme; 2000. 300 p.
- Ahmadieh H, Moradian S. et al. Anatomic and visual outcomes of sclera buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic and aphakic retinal detachments. *Ophthalmology.* 2005 Aug;112(8):1421–4.
- Lincoff H, Coleman J, Kreissig I. et al. The perfluorocarbon gases in the treatment of retinal detachment. *Ophthalmology.* 1983 May;90(5):546–5.
- Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971 May;75(4):813–7.
- Schneider E, Schneider E, Geraets R, Johnson M. Pars plana vitrectomy without adjuvant procedures for repair of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Retina.* 2012 Feb; 32(2):213–6.
- Arya AV, Emerson JW, Engelbert M, Hagedorn C, Adelman RA. Surgical management of pseudophakic retinal detachment: A meta-analysis. *Ophthalmology.* 2006 Oct;113(10):1724–8.
- Малаяцкий И.А. Клинико-функциональное обоснование технологии микроинвазивного хирургического лечения рецидива отслойки сетчатки в нижнем сегменте в период тампонады витреальной полости силиконовым маслом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 31.08.59 / МНТК «Микрохирургия глаза». Москва, 2015. 25 с.
- Рожко Ю.И. та ін. Эффективность экстрасклеральной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с пневморе-

- тинопексией сульфургекафторидом (SF6). Российская офтальмология онлайн. 2009. URL: article.aspx. (дата обращения: 13.11.2019).
26. **Norton EWD, Aeberg T, Fung W, Curtin VT.** Giant retinal tears. I. Clinical management with intravitreal air. *Am. J. Ophthalmol.* 1969; 68(6):1011-10.
 27. **Lincoff A, Kriessig I.** Intravitreal behavior of perfluorocarbons. *Dev. Ophthalmol.* 1981; 2: 17-6.
 28. **Sandner D, Engelmann K.** First experiences with high-density silicone oil (Densiron) as an intraocular tamponade in complex retinal detachment. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006 May; 244(5): 609-10.
 29. **Жмурик Д.В.** Влияние тридцатидневной тампонады перфторорганическими соединениями на биоэлектрическую функциональную активность и структуру сетчатки глаза кролика. *Офтальмологический журнал.* 2016 ; 1(468): 58-7.
 30. **Лыскин П.В., Казимирова Е.Г., Перепухов А.М.** Физико-химические аспекты бинарной тампонады (ПФОС и СМ) полости стекловидного тела. *Офтальмохирургия.* 2014. № 1. С. 64-67.
 31. **Kleinberg TT, Tzekov RT, Stein L, Ravi N, Kaushal S.** Vitreous substitutes: a comprehensive review. *Survey of Ophthalmology.* 2011 May 24;56(4):300-23.
 32. **Gao Q, Mou S, Ge J, et al.** A new strategy to replace the natural vitreous by a novel capsular artificial vitreous body with pressure-control valve. *Eye.* 2008 Apr;22(3):461-8.
 33. **Лепарская Н.Л.** Роль пролиферативной витреоретинопатии в патогенезе, клинике и лечении травматической отслойки сетчатки (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 31.08.59 / МНТК «Микрохирургия глаза». Москва, 2005. 174 с.
 34. **Cutler N.L.** Transplantation of human vitreous: a preliminary report. *Arch Ophthalmol.* 1946 June; 35(6):615-8.
 35. **Петров С.Ю., Мазурова Ю.В., Асламазова А.Э. и др.** Применение вискоэластиков в офтальмохирургии. *Национальный журнал глаукома.* 2016. Т. 15. № 1. С. 97-104.
 36. **Balazs E.A.** Physical chemistry of hyaluronic acid. *Federation proceedings.* 1958 Dec; 17(4):1086-7.
 37. **Balazs EA, Freeman MI, Kloti R, Meyer-Schwickerath G, Regnault F, Sweeney DB.** Hyaluronic acid and replacement of vitreous and aqueous humor. *Mod Probl Ophthalmol.* 1972; 10(3):21.
 38. **Miller D, Stegmann R.** Healon. A guide to its use in ophthalmic surgery. – USA: Lohn Wiley & Sons; 1983. 234 p.
 39. **Malson T, Lindqvist BL,** inventors; PHARMACIA AB., assignee. Gel of crosslinked hyaluronic acid for use as a vitreous humor substitute. United States patent US 4716154A. 1984 Jan 08.
 40. **Suri S, Banerjee R.** In vitro evaluation of in situ gels as short term vitreous substitutes. *J Biomed Mater Res A.* 2006 Dec 1;79(3):650–14.
 41. **Inoue M, Iriyama A, Kadonosono K et al.** Effects of perfluorocarbon liquids and silicone oil on human retinal pigment epithelial cells and retinal ganglion cells. *Retina.* 2009 May;29(5):677-4.
 42. **Ichhpujani P, Jindal A, Katz J.** Silicon oil induced glaucoma: A review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Dec;247(12):1585-8. .
 43. **Ahmadieh H, Moradian S. et al.** Anatomic and visual outcomes of sclera buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic and aphakic retinal detachments: six-month follow-up results of a single operation--report no. 1. *Ophthalmology.* 2005 Aug;112(8):1421-8.
 44. **Соловьева Е.П.** Распределение силикона в тканях глаза после витректомии с замещением силиконовым маслом. *Офтальмологические ведомости.* 2012. Т. 5. №1. С. 18-21.
 45. **Sigler EJ, Randolph JC, Charles S, Calzada JI.** Intravitreal fluorinated gas preference and occurrence of rare ischemic postoperative complications after pars plana vitrectomy: a survey of the American Society of Retina Specialists. *J Ophthalmol.* 2012 Sep 11; 2012:230596-5.
 46. **Lincoff H, Weinberger D, Stergiu P.** Air travel with intraocular gas. II. Clinical considerations. *Arch. Ophthalmol.* 1989 Jun;107(6):907-3.
 47. **Malucelli G, Malucelli G, Dore J et al.** Sliding Cross-linked Thermoresponsive Materials: Polypseudorotaxanes Made of Poly(N-Isopropylacrylamide) and Acrylamide- γ -Cyclodextrin. *Fronti Chem.* 2018 Nov 23;6:585.
 48. **Sara S, Hutter V, Brown MB, Cook MT, DYS Chau.** Diffusion through the ex vivo vitreal body - Bovine, porcine, and ovine models are poor surrogates for the human vitreous. *International journal of pharmaceuticals.* 2018 Oct 25;550 (1-2):207-8.
 49. **Hoffman AS.** Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002 Jan 17;54(1):3-9.
 50. **Wichterle O, Lim D.** Hydrophilic gels for biological use. *Nature.* 1960 Jan 09;185:117-1.
 51. **Kopeček J, Yang J.** Hydrogels as smart materials. *Polym Int.* 2007 Sep; 56(9):1078 –20.
 52. **Хмельницкий С.И., Лесовой Д.Е.** Перспективы использования суперпористых гидрогелей и их композиций на основе поливинилового спирта в новых медицинских технологиях. *Новости медицины и фармации.* 2008. №3. С. 234.
 53. **Yahia LH, Chirani N, Gritsch L, et al.** History and Applications of Hydrogels. *J Biomedical Sci.* 2015 Dec; 4:2.
 54. **Петров С.Ю., Мазурова Ю.В., Асламазова А.Э. и др.** Применение вискоэластиков в офтальмохирургии. *Национальный журнал глаукома.* 2016. Т. 15. № 1. С. 97-104.
 55. **Wolf KJ, Kumar S.** Hyaluronic Acid: Incorporating the Bio into the Material [Internet]. *ACS Biomater. Sci. Eng.;* 2019 Jan 27. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsbomaterials.8b01268>.
 56. **Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S et al.** Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions. *Acta Biomater.* 2014 Apr; 10(4):1558–12.
 57. **Stern R.** Hyaluronan Catabolism: A New Metabolic Pathway. *Eur. J. Cell Biol.* 2004 Aug;83(7):317–8.
 58. **Ponta H, Sherman L, Herrlich PA.** CD44: From Adhesion Molecules to Signalling Regulators. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003 Jan;4(1):33–12.
 59. **Baino F.** Towards an ideal biomaterial for vitreous replacement: historical overview and future trends. *Acta Biomaterialia.* 2011 Mar;7(3):921–14.
 60. **Liang C, Peyman GA, Serracarbassa P, Calixto N, Chow AA, Rao P.** An evaluation of methylated collagen as a substitute for vitreous and aqueous humor. *Int Ophthalmol.* 1998;22(1):13–5.
 61. **Barth H, Crafoord S, O'Shea TM, Pritchard CD, Langer R, Ghosh F.** A new model for in vitro testing of vitreous substitute candidates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Oct; 252(10):1581–11.
 62. **Kopeček J.** Hydrogel biomaterials: a smart future? *Biomaterials.* 2007;28(34):5185–7.
 63. **Yu Yu, Xingyan Lin, Qilin Wang, Mingguang He, Ying Suet Heidi Chau.** Long-term therapeutic effect in nonhuman primate eye from a single injection of anti-VEGF con-

- trolled release hydrogel. Bioeng Trans Med. 2019 May; 4(2):e10128.
64. **Osswald CR, Kang-Mieler JJ.** Controlled and extended in vitro release of bioactive anti-vascular endothelial growth factors from a microsphere-hydrogel drug delivery system. Curr Eye Res. 2016 Sep; 41(9): 1216-6.
 65. **Ding SSL, Subbiah SK, Khan MSA et al.** Empowering Mesenchymal Stem Cells for Ocular Degenerative Disorders. Int J Mol Sci. 2019 Apr;20(7):1784.
 66. **Su WY, Chen KH, Chen YC, Lee YH et al.** An injectable oxidized hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel as a vitreous substitute. J Biomater Sci, Polym Ed. 2011;22(13):1777-20.
 67. **Santhanam S, Lianga J, Struckhoff J et al.** Biomimetic hydrogel with tunable mechanical properties for vitreous substitutes. Acta Biomater. 2016 Oct 1;43: 327-10.
 68. **Barth H, Crafoord S, Andréasson S, Ghosh F.** A cross-linked hyaluronic acid hydrogel (Healaflo®) as a novel vitreous substitute. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 Apr; 254(4):697-6.
 69. **Schnichels S, Schneider N, Hohenadl C et al.** Efficacy of two different thiol-modified crosslinked hyaluronate formulations as vitreous replacement compared to silicone oil in a model of retinal detachment. PLoS One 2017 Mar 1;12(3) e0172895
 70. **Yu AC, Lee YJL, Eng LF.** Astroglial in culture: I. The model and the effect of antisense oligonucleotides on glial fibrillary acidic protein synthesis. J. Neurosci. Res.1993 Feb 15;34(3):295-8.
 71. **Januschowski K, Schnichels S, Hurst J et al.** Ex vivo biophysical characterization of a hydrogel-based artificial vitreous substitute. PLoS One. 2019 Jan 7;14(1):e0209217
 72. **Schramm C, Spitzer S, Henke-Fahle S et al.** The cross-linked biopolymer hyaluronic acid as an artificial vitreous substitute. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011 Dec; 53(2):613-8.
 73. Способ изготовления складного искусственного стекловидного тела и литейной формы для него. пат. 2496641С2 Российская Федерация, А61F9/0017. заявл. 30.03.2009; опубл. 27.10.2013, Бюл. №30. 17 с.
 74. **Koo H, Jin G-W, Kang H, et al.** A new biodegradable cross-linked polyethylene oxide sulfide (PEOS) hydrogel for controlled drug release. Int J Pharm. 2009 Jun 5;374(1-2):58-7.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 23.12. 2019

Лечение регматогенной отслойки сетчатки: из прошлого в будущее

Кронгауз М. Ю., Насинник И. О., Пасечникова Н.В.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) является тяжелым заболеванием, которое потенциально может привести к слепоте. Тракция, которая возникает при патологической фиксации стекловидного тела (СТ) к участкам дегенерации сетчатки и при отслойке задней гиалюидной мембраны, приводит к формированию разрывов сетчатки и последующей ее отслойке. Подход к лечению РОС менялся с годами: от термокаутеризации (J. Gopin, 1920) до современной витрэктомии (R. Macheter, 1973). Совершенствование витрэктомии идет в трех основных направлениях: разработка более совершенных инструментов, поиск новых оперативных методик и новых тампонирующих веществ. Все тампонирующие вещества, которые применяют при витрэктомии, имеют свои преимущества и недостатки. Поэтому в мире ак-

тивно идет поиск новых решений, которые минимизируют пагубное влияние тампонирующих веществ на ткани глаза и сделают реабилитационный период комфортнее для пациента. В последние десятилетия активно исследуется возможность применения гидрогелей в качестве заменителя стекловидного тела, удаляемого при витрэктомии, (Widder, 1960, Balazs, 1972, Malson, 1985). Последний разработал препарат «Healon» - первый биомедицинский продукт гиалуроната натрия, предназначенный для использования в хирургии глаза. Изначально он создавался в качестве заменителя СТ, но нашел применение в хирургии катаракты и стал родоначальником вискоэластиков. Исследования о возможности применения гидрогелей в целях тампонады витреальной полости продолжаются и по сей день.

Ключевые слова: витрэктомия, силиконовое масло, газовая тампонада, регматогенная отслойка сетчатки, гидрогель, вискохирургия