

УДК 617.7-007.681-02:617.735]-085

Сучасна стратегія лікування неоваскулярної глаукоми, вторинної до ішемічних уражень сітківки

О. В. Гузун, канд. мед. наук; О. С. Задорожний, д-р мед. наук; Шаргі Ваель

ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім. В. П. Філатова
НАМН України»

Одеса (Україна)

Ключові слова:

неоваскулярна глаукома, вторинна глаукома, термінальна глаукома, внутрішньоочний тиск, неоваскуляризація кута передньої камери, рубець райдужки

У роботі розглянуто сучасні погляди на лікування пацієнтів із неоваскулярною глаукомою. Сьогодні із цією метою використовують численні фармакологічні препарати, лазерні й хірургічні методи та їх комбінації, проте жоден із лікувальних підходів не є достатньо ефективним. Лікування неоваскулярної глаукоми потребує невідкладної офтальмологічної допомоги й зосереджено переважно на двох аспектах: боротьбі з неоваскуляризацією та стабілізації внутрішньоочного тиску. Автори демонструють, що для покращення результатів лікування неоваскулярної глаукоми потрібна вдосконалена стандартизована міждисциплінарна стратегія ведення таких пацієнтів. Для пацієнтів із неоваскулярною глаукомою доцільне лікування, спрямоване на компенсацію основного захворювання, застосування гіпотензивних і протизапальних препаратів, зменшення ішемії сітківки й регрес неоваскуляризації (панретинальна лазерна коагуляція сітківки, антиангіогенна терапія) і водночас зниження різко підвищеного внутрішньоочного тиску (включно з хірургічними та циклодеструктивними втручаннями).

Актуальність. Неоваскулярна глаукома (НВГ) – це рефрактерна глаукома, яка часто призводить до зниження або втрати зору, незважаючи на інтенсивне лікування. Для контролю різко підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у разі НВГ використовують численні втручання та медикаменти, проте жоден із методів не є ефективним [1].

Неоваскулярна глаукома – вторинна глаукома стосовно переважно патологічних станів, що викликають ішемію сітківки, найбільш поширеними з яких є проліферативна діабетична ретинопатія (ПДРП), оклюзія вен сітківки (ОВС) [2], очний ішемічний синдром (ОІС), спричинений стенозом іпсилатеральної сонної артерії, що призводить до зниження перфузії ока [3]. Ішемія сітківки зумовлює вивільнення ангіогенних факторів, формування новоутворених судин райдужної оболонки та дренажної зони кута передньої камери, що в результаті призводить до стійкого підвищення ВОТ [4].

З огляду на негативний результат у прогнозі зорових функцій пацієнта з НВГ, а також серйозне погіршення якості його життя, виникає необхідність методологічного та комплексного підходу до лікування. Нині терапевтичні стратегії лікування НВГ різноманітні, але терапевтичні ефекти досі не ідеальні.

Клінічна практика показує важливість деяких етапів:

1. Системне лікування. Контроль загального захворювання.

2. Місцеве лікування. Усунення офтальмологічних патологічних процесів:

- контроль ВОТ; больового синдрому; запального процесу в оці;

- зменшення вивільнення проангіогенних факторів (анти-VEGF терапія);

- боротьба з ішемією (проведення передньої панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) сітківки).

1. Системне лікування

Важливим етапом лікування НВГ є компенсація основного захворювання (цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби, обструкції сонних артерій тощо), а також нормалізація фібринолітичної активності плазми крові.

Танг зі співавторами в «огляді розвитку факторів ризику та цитокінів при оклюзії вени сітківки» зазначили, що наявність кардіоваскулярної патології і тромботичні фактори збільшують ризик ОВС. Оклюзія вен підвищує гідростатичний опір, що призводить до застою кровотоку та ішемічного ушкодження сітківки, внаслідок чого збільшується витікання чинників зростання ендотелію судин (VEGF) із кровоносних судин

і формується неоваскуляризація. Підвищується рівень експресії прозапальних цитокінів, які діють як потужні медіатори патологічних станів, таких як запалення, неоваскуляризація (IL-8) і набряк макули [5].

Зв'язок між гіперглікемією та діабетичною ретинопатією встановлено давно. Додаткові фактори ризику розвитку й прогресування діабетичної ретинопатії (ДРП) розглянуто в систематичному огляді Petais зі співавторами [6]. Значними факторами, пов'язаними з прогресуванням ДРП, вважаються підвищений рівень гемоглобіну А1с, ниркова недостатність, молодший вік, підвищений рівень тригліцеридів і збільшення діаметра венул сітківки в пацієнтів із ЦД 1 типу.

У разі ЦД необхідна своєчасна корекція окислювального стресу, який посилює метаболічні порушення й накопичення токсичних продуктів, пошкодження ДНК у ядрі та мітохондріях, а також регулювання змін сигнальних шляхів, що контролюють вироблення активних форм кисню. Апоптоз і дисфункція клітин у результаті цих механізмів викликають клінічні прояви ДРП: нейродегенерацію, просочування із судин і їх дегенерацію, ішемію та набряк сітківки, а також неоваскуляризацію [7].

Своєчасне лікування основного захворювання зменшує ішемію сітківки, що, у свою чергу, запобігає розвитку НВГ у контралатеральному оці в пацієнтів із одnobічною НВГ [4]. Літературні дані свідчать про те, що кращий контроль рівня цукру в крові навіть у людей, які вже мають ранні стадії ДРП, може запобігти прогресуванню її до ПДРП. Пацієнти із захворюванням нирок також можуть мати підвищений ризик прогресування до ПДРП. Тому лікування загального захворювання в комплексі з інтенсивним офтальмологічним (із застосуванням ПРЛК сітківки) знижує частоту виникнення НВГ на 8% [8].

Лікування пацієнтів із вторинною глаукомою вимагає ретельного діагностичного та лікувального підходу, часто із залученням мультидисциплінарної команди фахівців із глаукоми, ендокринолога й кардіолога для одночасного контролю внутрішньоочного та артеріального тиску, стану ішемії сітківки, рівня глюкози, ліпідів і запальних факторів крові [9]. На жаль, навіть після компенсації основного захворювання в пацієнтів із НВГ може з'явитися значний очний біль, різко підвищений ВОТ, зоровий прогноз виявляється несприятливим і якість їхнього життя серйозно погіршується. Тому виникає необхідність у додаткових методах лікування.

2. Лікування офтальмологічних змін

2.1. Медикаментозна гіпотензивна терапія

Для зниження високого внутрішньоочного тиску та покращення комфорту пацієнта показані гіпотензивні фармакологічні препарати, що пригнічують продукцію внутрішньоочної рідини клітинами безпігментного епітелію циліарного тіла. До цього механізму дії зараховують інгібітори карбоангідра-

зи (пероральні й місцеві), бета-блокатори й агоністи альфа-2-адренорецепторів, які підсилюють увео-склеральний відтік. Аналоги простагландинів можуть посилити запалення й збільшити набряк макули, що небажано в пацієнтів зі збереженими зоровими функціями, але за крайньої необхідності можуть бути використані [10]. Гіперосмотичні препарати (манітол і гліцерол) вводять як тимчасовий захід зниження різко підвищеного ВОТ (гострий напад глаукоми).

2.2. Протизапальна терапія

Сьогодні все більше даних свідчить, що запалення є одним із ключових чинників у патогенезі НВГ. У прогресуванні неоваскуляризації у хворих із НВГ беруть участь не тільки фактори зростання ендотелію судин, а також і медіатори запалення. Хронічне запалення сітківки, що мляво перебігає, є ключовим фактором капілярної оклюзії та гіпоксії, посилюючи експресію VEGF і судинні аномалії в разі як ПДРП, ОВС, так і ОІС. Декілька процесів, включаючи окислювальний стрес, ішемію та гіперглікемію, зумовлюють запальний процес у сітківки при цих патологічних станах [11].

Роль запалення в патогенезі НВГ підтверджують численні роботи різних авторів. Відомо, що пацієнти з ДРП мають вищі рівні запальних цитокінів у скловидному тілі порівняно зі здоровими особами. Активність рецепторів CD40 у клітинах Мюллера викликає слабовиражене нейрозапалення й судинні зміни (лейкостаз та ушкодження капілярів) у діабетичній сітківці [12]. Виявлено значну різницю в рівні лейкоцитів, нейтрофілів, співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів і лімфоцитів/моноцитів у пацієнтів із НВГ порівняно з групою здорових осіб [13]. Згідно з даними Liu з колегами, існують підтипи мікроглії, які пов'язані з неоваскуляризацією під час патологічного ангиогенезу сітківки [14]. Зменшення запалення й активації мікроглії знижує аберантний ангиогенез сітківки в моделі кисень-індукованої ретинопатії щурів [15]. Відомо також, що ОВС ініціює запальну реакцію, внаслідок якої активуються клітини мікроглії. Вони викликають інфільтрацію нейтрофілів, що посилюють пошкодження гематоретинального бар'єру, регулюють постішемичне запалення та незворотну втрату нейросітківки. Пригнічення запалення, опосередкованого мікроглією, імовірно, має терапевтичний потенціал у боротьбі з неоваскуляризацією [16]. Також запалення посилює нейродегенерацію сітківки при ДРП [17]. У попередній роботі ми виявили зниження молекулярного маркера міжклітинної адгезії (ICAM-1) – маркера запалення в пацієнтів з НВГ, після транссклеральної лазерної циклокоагуляції [18].

Таким чином, запалення відіграє значну роль у патогенезі й розвитку НВГ, що свідчить про необхідність протизапальної терапії в таких хворих [19]. На успіх лікування та збереження зору має вирішальний вплив агресивний контроль запалення. Стероїди призначають місцево й перорально для зменшення фібрину, за-

палення, проникності судин і набряку [20]. Автори також рекомендують агресивний контроль запалення для контролю ускладнень циклофотокоагуляції шляхом застосування нестероїдних протизапальних засобів, стероїдів субкон'юнктивально, місцево та перорально у важких випадках із поступовим їх зниженням протягом 2–3 тижнів.

2.3. Анти-VEGF терапія

Фармакологічні засоби проти факторів зростання ендотелію судин (анти-VEGF) є специфічними інгібіторами первинних медіаторів неоваскуляризації. Такі препарати, як афліберцепт, бевацизумаб, ранібізумаб, негептаніб і бролюцизумаб можуть пригнічувати експресію VEGF, отже, перешкоджати процесу неоваскуляризації. У низці досліджень повідомлялося про ефективність цих препаратів для контролю ВОТ при неоваскулярній глаукомі [21, 22]. Ін'єкції анти-VEGF призводять до регресії неоваскуляризації не тільки сітківки, а й райдужної оболонки, кута передньої камери при неповній фіброваскулярній мембрані. Але вони викликають лише тимчасову короточасну регресію новоутворених судин кута передньої камери, а також зниження ВОТ до чотирьох-шести тижнів [22].

Simha з колегами (2020) проаналізували велику кількість робіт з інтравітреального введення анти-VEGF препаратів пацієнтам із НВГ, однак кількісно оцінити ці дані неможливо через їх значну клінічну, методологічну і статистичну неоднорідність [22]. Rittiphairoj зі співавторами (2023) проаналізували рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені анти-VEGF терапії хворих на НВГ, і виявили, що зниження ВОТ було короткостроковим (чотири-шість тижнів). Автори вважають, що анти-VEGF терапія необхідна як доповнення до традиційного лікування, оскільки немає доказів стабілізації ВОТ у довгостроковій перспективі. Також визначено недостатньо даних щодо довгострокової безпеки, ефективності анти-VEGF препаратів у досягненні контролю гостроти зору (ГЗ) і повної регресії новоутворених судин райдужної оболонки при НВГ [23]. Проспективне рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження виявило, що рання анти-VEGF терапія може знизити ризик неоваскуляризації переднього сегмента в пацієнтів НВГ та макулярного набряку на фоні ОВС [24].

Окрім того, клінічні настанови щодо глаукоми Європейського товариства глаукоми (2021) рекомендують інтравітреальне введення анти-VEGF до або після хірургії НВГ для запобігання інтраопераційним або післяопераційним ускладненням [22]. Лі зі співавторами (2023) за рахунок комбінованого використання ін'єкцій анти-VEGF препаратів, вітректомії, ендоскопічної ПРЛК та ендоскопічної циклофотокоагуляції (ЦФК) у хворих на НВГ вдалося ефективно контролювати ВОТ і стабілізувати ГЗ без серйозних ускладнень протягом 12-місячного періоду спостереження [25].

Крім високої здатності підвищувати проникність судинної стінки й ангіогенну активність, VEGF є важ-

ливим нейроваскулотрофічним фактором, який має вирішальне значення для виживання й функціонування нейронів та ендотеліальних клітин. Тривала анти-VEGF терапія може знижувати метаболізм нервово-судинних клітин, функції яких уже порушені основним захворюванням. Пацієнти з ішемічними ретинопатіями мають ішемію в інших частинах тіла (наприклад, у серці, головному мозку, нирках), а тривала наявність потужних інгібіторів VEGF може ще більше посилювати ішемію з подальшими негативними змінами цих тканин. Тому повторні ін'єкції препаратів анти-VEGF є проблемою безпеки для пацієнтів із групи високого ризику, включаючи хворих на ЦД та серцево-судинні захворювання [26].

Таким чином, короточасна анти-VEGF-терапія може бути застосована в комплексній терапії НВГ в разі неповної фіброваскулярної блокади кута передньої камери ока, але нині подано недостатньо даних про довгострокову безпеку й ефективність анти-VEGF препаратів.

2.4. Хірургічне лікування НВГ

НВГ є рефрактерною формою вторинної глаукоми, за якої медикаментозний адекватний контроль ВОТ утруднений. Незважаючи на підвищений ризик післяопераційних ускладнень, приблизно 50% очей із НВГ вимагають хірургічної стабілізації ВОТ [27].

Хірургічне втручання при НВГ необхідно в разі недостатнього контролю ВОТ, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію та утворення фіброваскулярної мембрани в дренажній зоні кута передньої камери, що ускладнює відтік внутрішньоочної рідини. Хірургія проводиться також у разі наявності оптимістичного прогнозу щодо зорових функцій. Вона включає трабекулектомію в поєднанні з антиметаболітами й імплантацію дренажних пристроїв.

Choу з колегами (2018) повідомили про такі ускладнення після клапанної хірургії НВГ, як інтраопераційна кровотеча, декомпенсація рогівки, надмірна фільтрація, оголення імпланта, прогресування катаракти й фтизис очного яблука. Гіфема – найбільш поширене ускладнення, що зустрічається в таких хворих [28]. Фільтруючий пристрій Ex-Press і транссклеральна циклофотокоагуляція (ТСК ЦФК) можуть бути безпечними й альтернативними хірургічними інструментами для контролю ВОТ у пацієнтів із НВГ. Варто зазначити, що ТСК ЦФК є значно простішою процедурою, на проведення якої витрачається менше часу [29].

Трабекулектомія з анти-VEGF терапією, порівняно з трабекулектомією без антиангіогенної терапії, мала менший ризик післяопераційних ускладнень і вищий рівень успіху. Зниження ВОТ було значно вираженим у групі трабекулектомії в поєднанні з анти-VEGF терапією від 1 тижня до 6 місяців після операції [30].

Показники успіху трабекулектомії з мітоміцином С у пацієнтів зі НВГ на фоні ПДРП, за даними різних авторів, варіюють від 62,6% до 81,2% через 1 рік після

хірургії й знижуються до 51,3% через 5 років [2, 31, 32]. Найбільш частим ускладненням такої хірургії також була гіфема. Успішність трабекулектомії в очах із НВГ була значно нижчою в пацієнтів із ПДРП порівняно з ОВС та ОІС [2].

Shchomak зі співавторами (2019) в метааналізі хірургії при НВГ не виявили статистичних відмінностей в ефективності зниження ВОТ, частоті невдач і втраті світлосприйняття через 6 місяців між дренажною хірургією та трабекулектомією [33]. Інші автори під час спостереження протягом року не відзначили значної різниці щодо ВОТ і ГЗ у процесі лікування НВГ методами трабекулектомії з мітоміцином С, клапанної хірургії: Ахмед, Ех-Press із мітоміцином С і діодної ТСК ЦФК. Проте найнижчу частоту інтраопераційних кровотеч зареєстровано в разі використання ТСК ЦФК [34].

Lin із колегами (2022) провели систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали шість різних втручань при НВГ. Автори порівняли короткострокову ефективність і безпеку хірургічного лікування 1303 пацієнтів із НВГ. Більш ефективними щодо зниження ВОТ і частоти успіху були клапанна хірургія з інтравітреальною анти-VEGF терапією та циклофотокоагуляція порівняно з іншими втручаннями [35].

Таким чином, належний контроль неоваскуляризації (шляхом використання анти-VEGF препаратів) на додаток до трабекулектомії з мітоміцином С або імплантації дренажного пристрою проти глаукоми є ефективним варіантом контролю ВОТ у пацієнтів із НВГ.

2.5. Панретинальна лазерна коагуляція сітківки

Золотим стандартом лікування неоваскуляризації сітківки та райдужки в разі її тривалої ішемії залишається панретинальна лазерна коагуляція (ПРЛК). Основним завданням ПРЛК є зменшення ішемії структури ока та відновлення гомеостатичного балансу між проангіогенними факторами на всіх стадіях НВГ. Своєчасно виконана ПРЛК у пацієнтів із НВГ та ПДРП призводить до регресу новоутворених судин дренажної зони кута передньої камери в 73% випадків [36].

У пацієнтів із ЦД у разі діагностування НВГ в одному оці майже неминуча неоваскуляризація й на іншому оці без проведення ПРЛК сітківки [4]. Тому інтенсивне лікування ДРП має велике значення, що підтверджує довгострокове (протягом 9 років) спостереження, у якому частота виникнення НВГ становила 24% у пацієнтів із ЦД, які отримували звичайне лікування, і 8% у тих, хто отримував інтенсивне лікування (із застосуванням ПРЛК сітківки) [8].

ОІС ускладнює лікування пацієнтів із НВГ. Тільки в 36% пацієнтів з ОІС і відкритим кутом спостерігався регрес неоваскуляризації та контроль ВОТ після ПРЛК сітківки [37]. Антинеоваскулярне лікування при ОІС із відкритокутовою НВГ поєднує послідовні щомі-

сячні ін'єкції анти-VEGF препаратів і ПРЛК сітківки, що може забезпечити довгостроковий контроль ВОТ, регрес неоваскуляризації переднього сегмента й запобігти прогресуючому закриттю кута передньої камери ока [3].

У пацієнтів із НВГ лікування варто починати якнайшвидше. ПРЛК сітківки не відразу призводить до регресу неоваскуляризації, але має триваліший лікувальний ефект порівняно з анти-VEGF терапією. Тому доцільна комбінація цих методів лікування. ПРЛК показана не тільки в разі початкового рубезозу, а й у разі пізніх стадій НВГ з гоніосинехіями. У разі непрозорих середовищ, що перешкоджають транспупілярному застосуванню лазера, необхідно проведення ПРЛК після екстракції катаракти або в операційній під час вітректомії.

2.6. Циклодеструктивне лікування

У пацієнтів із НВГ медикаментозний адекватний контроль ВОТ утруднений, а хірургічний пов'язаний із підвищеним ризиком післяопераційних ускладнень, таких як гіфема й втрата зору. Тому значне місце в комплексному лікуванні має циклодеструктивне лікування. Циклодеструктивні процедури часто виконують пацієнтам із надмірно високим ВОТ і вираженим больовим синдромом при НВГ, коли медикаментозного лікування недостатньо, а хірургічне неможливе. Основний принцип цих процедур полягає в пошкодженні секреторного епітелію цилиарних відростків, що призводить до зниження секреції водянистої вологи. Сьогодні більш щадними є циклодеструктивні методи лікування НВГ, з огляду на меншу кількість післяопераційних ускладнень порівняно з традиційними хірургічними методами (наприклад, імплантацією шунту), що зазначено в показаннях до лікування НВГ у клінічних настановах із глаукоми Європейського товариства глаукоми (2021) [10].

2.6.1. Циклокріотерапія

Циклокріотерапія (ЦКТ) застосовується для зниження продукції водянистої вологи локально в зоні проєкції відростків цилиарного тіла з метою пошкодження цилиарного секреторного епітелію холодом. Як правило, швидке заморожування до температури -70°C з утворенням внутрішньоклітинних мікрокристалів зумовлює руйнування секреторних клітин цилиарного тіла. Кріовплив також призводить до облітерації дрібних судин і некрозу цилиарного тіла на додаток до руйнування клітин війкового епітелію [38].

Побічним ефектом циклокріотерапії може бути пошкодження трабекулярної мережі через розширення ділянки кріодеструкції. Пошкодження трабекулярного відтоку може призвести до того, що процедура поступово втрачає свій ефект. Зниження чутливості рогівки внаслідок ушкодження нервів рогівки може дати змогу деяким пацієнтам із больовим синдромом відчувати менший біль, але ВОТ залишається високим.

Десятирічний аналіз циклокріотерапії виявив зниження болю й запалення на 71% очей, але 30% утра-

тили зорові функції [39]. Такі ж дані щодо зниження болю (на 73% очей) були й у Ruixue зі співавторами (2020), однак ВОТ через 6 місяців після циклокріотерапії залишався загалом на рівні 31,4 мм рт. ст., післяопераційні ускладнення мали 100% очей, а втратили сприйняття світла 50% хворих [40]. Гістологічні дані після циклокріотерапії виявили атрофію циліарних відростків і втрату їх цілісності. Деякі епітеліальні клітини відокремлювалися від циліарного тіла у вигляді повітряної кулі. При некрозі епітеліальних клітин уражалася й строма циліарного відростка, що призводило до гіперемії та набряку. Крім того, велика кількість запальних клітин інфільтрувало циліарне тіло, викликаючи розрив капілярів і мікрокровотечі [40].

Ризик ускладнень, імовірно, пов'язаний із неможливістю суворого контролю температури циліарного тіла в процесі заморожування, на що можуть впливати товщина склери, розміщення кріозонду й техніка хірурга. Велика площа контакту кріозонду з поверхнею ока може також бути причиною надмірного руйнування циліарного тіла й навколишніх тканин, викликати реактивне запалення, uszkodження судинної системи циліарного тіла [38]. У порівняльному аналізі зниження ВОТ у разі застосування ЦКТ та ЦФК автори не відмітили різниці, але ускладнень більше зареєстровано при ЦКТ [41].

Грунтуючись на клінічних дослідженнях та експериментах на тваринах, циклокріотерапію можемо вважати менш безпечною й комфортною в лікуванні хворих із НВГ, ніж ЦФК [42].

2.6.2. Циклофотокоагуляція

ЦФК застосовується для більш точної, добре контрольованої та вибіркової коагуляції тканин циліарного тіла в пацієнтів із НВГ, зберігаючи при цьому неушкодженими сусідні структури ока [43]. Методи циклофотокоагуляції можуть відрізнитися залежно від типу лазера й доступу до циліарного тіла, включаючи транссклеральні, ендоскопічні, транспупілярні або транскліральні підходи. Так, Li зі співавторами (2023) за допомогою комплексного лікування з використанням ендоскопічної ЦФК вдалося забезпечити ефективний контроль ВОТ і зберегти ГЗ у хворих на НВГ протягом 12-місячного періоду спостереження [25].

З метою зниження ВОТ у разі вторинної НВГ нині широко застосовують ТСК ЦФК. Сьогодні для ТСК ЦФК використовують Nd:YAG лазер з $\lambda=1064$ нм і діодний лазер із $\lambda=810$ нм. Останній забезпечує селективне поглинання лазерного випромінювання увельним меланіном, глибшу коагуляцію циліарного тіла за більшої енергії впливу. Механізм терапевтичної дії цієї процедури полягає в зниженні продукції внутрішньоочної рідини циліарним тілом. Транссклеральний підхід для ЦФК вважається безпечним та ефективним, а зниження рівня ВОТ при рефрактерній глаукомі нижче за 22 мм рт. ст. може спостерігатися в 68–94,4% пацієнтів [44]. Сьогодні діодну лазерну ТСК ЦФК широко використовують при НВГ. Автори повідомляють про

високі показники успішного контролю ВОТ. Діодна ТСК ЦФК також має менше ускладнень і є менш агресивною порівняно із циклокріотерапією [42].

З ускладнень після ТСК ЦФК повідомляється про запалення, набряк рогівки, гіфему, гемофтальм, підвищений ВОТ або гіпотонію, субатрофію очного яблука, фтизис. Поодинокі ускладнення у вигляді опіку й перфорації склери під час проведення ТСК ЦФК також описані в літературі [45]. З огляду на сучасну тенденцію до виконання ТСК ЦФК у хворих із високими зоровими функціями, проблема зниження ризику ускладнень у цієї категорії хворих виглядає особливо гостро [46].

Chou з колегами (2018) спостерігали менше ускладнень, а також значний рівень успіху зі збереженням ГЗ в 63% після ТСК ЦФК та 42% після хірургії з імплантацією клапана Ахмеда [28]. Тоді як Wagdy зі співавторами (2020) показали повний успіх зниження ВОТ після ТСК ЦФК порівняно з дренажними пристроями Express (44,4% проти 50% відповідно) [29]. Shchomak із колегами (2019) також у метааналізі не виявили переваг щодо зниження ВОТ і збереження ГЗ у хворих із НВГ в разі використання ТСК ЦФК або клапанної хірургії [33]. Shalaby зі співавторами (2022) провели порівняльний аналіз результатів клапанної хірургії та ТСК ЦФК у пацієнтів із НВГ, згідно з яким через 6 місяців результати зниження як ВОТ, так і потреби в гіпотензивних краплях мали порівняні дані. Крім того, не виявили різниці в хірургічній невдачі між групами ЦФК (мікроімпульсної та термоциклокоагуляції) [47]. Цікаві дані в пілотному дослідженні отримані Ford (2022) щодо більш значного зниження ВОТ через 3 та 6 місяців у хворих на НВГ після одночасної імплантації клапана Ахмеда й ЦФК [48].

Delgado зі співавторами для ЦФК використовували Nd:YAG-лазер, а не діодний лазер [42]. Автори показали можливість успіху зниження ВОТ у хворих на НВГ у 65% через 1 рік, 49,8% через 3 роки і 34,8% через 6 років.

Аналізуючи дані літератури, зазначимо, що для ефективного транссклерального осередкового пошкодження циліарного тіла за допомогою діодного лазера необхідна енергія імпульсу лазерного випромінювання 2,5–4,5 дж. Відомо також, що під час проведення ТСК ЦФК існує проблема точної локалізації структур циліарного тіла [49, 50]. Використання цільової доставки лазерної енергії до структур циліарного тіла, особливо в очах із НВГ, дає змогу ефективно знизити ВОТ, зменшити кількість лазерної енергії під час лікувального циклу й, відповідно, знизити ризик ускладнень [50].

У роботі Brancato (1991) і його колег щодо впливу діодного лазера в кроликів досліджували енуклеювані очі через 24 години після циклодеструкції [51], тоді як McKelvie (2002) вивчали очі після енуклеї у хворих людей у строки від 2 тижнів до 4 років після циклодеструкції [52]. Основною гістапатологією в очах кроликів через 24 години після ЦФК був коагуляційний

некроз епітелію і строми pars plicata, а також судинний стаз і тромбоз [53]. Це добре корелює з пізнішими стадіями втрати циліарних відростків зі зкупченням пігменту й утратою судин, що спостерігають дослідники в еноклейованих очах пацієнтів [52].

У попередній роботі проведено гістологічне дослідження еноклейованого ока пацієнта з увеальною меланоною та вторинною болючою НВГ після проведення діодної ТСК ЦФК. Виявлено значно менші пошкодження внутрішньоочних структур за досягнення бажаного ефекту [54] порівняно з даними Moussa (2020) [55]. Виявлено, що діодна (810 нм) ТСК ЦФК з низькими енергетичними параметрами (потужністю 1000 мВт та експозицією 1,5 с) призводить до деструктивних змін структур відростків циліарного тіла у вигляді дезорганізації й вогнищового коагуляційного некрозу пігментного епітелію [54].

Сьогодні широко використовують два основні режими роботи лазера для ТСК ЦФК: безперервний і мікроімпульсний. Автори показали ефективність комбінованого використання цих двох методів при різних типах глаукоми (спостереження – до 34 місяців) для зниженні ВОТ і зниження медикаментозного навантаження без збільшення ризику післяопераційних ускладнень [56]. Використання безперервної повільної ТСК ЦФК (потужність – 1250 мВт і тривалість – 4 секунди) виявило сукупну ймовірність успіху через 12 і 24 місяці в 71,7% і 64,2% відповідно. Але спостерігалися ускладнення зі зниженням ГЗ (13,2%) і запалення структур передньої камери (9,4%) [19].

Раніше були повідомлення, що діодна ЦФК знижує ВОТ ефективніше, порівняно з ЦКТ у дітей, хворих на вторинну глаукому [57].

Таким чином, із покращенням профілів безпеки й ефективності неінвазивного методу ТСК ЦФК ми вважаємо, що ТСК ЦФК має значні переваги перед традиційними фільтраційними, клапанними операціями та ЦКТ.

Заключення. НВГ – це прогресуюча вторинна рефрактерна глаукома, яка найчастіше закінчується втратою зорових функцій або навіть анатомічною втратою ока. Підвищення ВОТ часто є гострим і болісним, посилюється пов'язаним передньокамерним крововиливом і запаленням. Це викликає необхідність термінових втручань, особливо за наявності предметного зору. Для покращення результатів лікування хворих із НВГ необхідна вдосконалена стандартизована міждисциплінарна стратегія ведення таких пацієнтів.

Рання діагностика та міждисциплінарний системний підхід необхідні для збереження зорових функцій у пацієнтів із глаукомою. Лікування НВГ зосереджено переважно на двох аспектах: лікуванні неоваскуляризації і стабілізації внутрішньоочного тиску. Своєчасне й адекватне лікування основної причини ішемії та контроль ВОТ є ключем до ефективного лікування цього стану. Кінцева мета лікування НВГ полягає в

тому, щоб максимально зберегти зорові функції з покращенням якості життя пацієнта.

Компенсація основного захворювання, застосування гіпотензивних і протизапальних препаратів є звичайним компонентом лікування хворих на НВГ. Анти-VEGF терапія може бути включена в курс лікування НВГ із неповною фіброваскулярною мембраною кута передньої камери, з подальшою ПРЛК сітківки, яка залишається золотим стандартом лікування неоваскуляризації при прозорих оптичних середовищах. У пацієнтів із розвинутою НВГ доцільне лікування, спрямоване на зменшення ішемії сітківки й неоваскуляризації (ПРЛК сітківки, анти-VEGF терапія) і водночас на зниження різко підвищеного ВОТ (місцеве та системне фармакологічне лікування, хірургічні й циклодеструктивні втручання). З огляду на вдосконалення, переваги довгострокової безпеки й ефективності циклофотокоагуляції для лікування НВГ, а також найнижчу частоту післяопераційних ускладнень порівняно з іншими видами лікування, вважаємо за доцільне рекомендувати її в комплексній стратегії лікування таких хворих. Однак проблеми в довгостроковому лікуванні НВГ залишаються, тому вимагають подальшого вивчення та пошуку лікування, у тому числі й перспектив модифікації ТСК ЦФК.

Література

1. **Ramji S, Nagi G, Ansari AS, Kailani O.** A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in the management of neovascular glaucoma: absence of consensus and variability in practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(2):477-501.
2. **Senthil S, Chary R, Ali MH, Cherukuri JR, Rani PK, Krishnamurthy R, et al.** Trabeculectomy for neovascular glaucoma in proliferative diabetic retinopathy, central retinal vein occlusion, and ocular ischemic syndrome: Surgical outcomes and prognostic factors for failure. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):3341-8.
3. **Asif H, Si Z, Quan S, Amin P, Dao D, Shaw L, et al.** Neovascular Glaucoma from Ocular Ischemic Syndrome Treated with Serial Monthly Intravitreal Bevacizumab and Panretinal Photocoagulation: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2022;2022:4959522.
4. **Havens SJ, Gulati V.** Neovascular glaucoma. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:196-204.
5. **Tang Y, Cheng Y, Wang S, Wang Y, Liu P, Wu H.** Review: The Development of Risk Factors and Cytokines in Retinal Vein Occlusion. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 15;9:910600.
6. **Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D.** Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2:CD013775.
7. **Haydinger CD, Oliver GF, Ashander LM, Smith JR.** Oxidative Stress and Its Regulation in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(8):1649.
8. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications

- trial. Diabetes control and complications trial research group. *Ophthalmology*. 1995;102(4):647–61.
9. **Lazicka-Galecka M, Guskowska M, Galecki T, Dziedzic J, Kamińska A, Szaffik J.** Epidemiology, pathophysiology and diagnosis of uveitic glaucoma and ocular hypertension secondary to uveitis. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2023;125(1):7-12.
 10. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(Suppl 1):1-169.
 11. **Sun C, Zhang H, Jiang J, Li Y, Nie C, Gu J, et al.** Angiogenic and inflammatory biomarker levels in aqueous humor and vitreous of neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2020;40(2):467–75.
 12. **Abcouwer SF.** Müller cell-microglia cross talk drives neuroinflammation in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2017;66(2):261-263.
 13. **Zhang A, Ning L, Han J, Ma Y, Ma Y, Cao W, et al.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker of neovascular glaucoma. *Ocul Immunol Inflammation*. 2021;29(2):417–24.
 14. **Liu Z., Shi H., Xu J., Yang Q., Ma Q., Mao X., et al.** Single-cell transcriptome analyses reveal microglia types associated with proliferative retinopathy. *JCI Insight* 2022;7:e160940.
 15. **Wang JH, Lin FL, Chen J, Zhu L, Chuang YF, Tu L, et al.** TAK1 blockade as a therapy for retinal neovascularization. *Pharmacol Res*. 2023;187:106617.
 16. **Fu X, Feng S, Qin H, Yan L, Zheng C, Yao K.** Microglia: The breakthrough to treat neovascularization and repair blood-retinal barrier in retinopathy. *Front Mol Neurosci*. 2023;23;16:1100254.
 17. **Wang W, Lo ACY.** Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6):1816.
 18. **Guzun OV, Velichko LN, Bogdanova AV, Zadorozhnyy OS, Korol AR.** Dynamics of the molecular marker of intercellular adhesion (ICAM-1) in patients with neovascular glaucoma after transscleral laser cyclocoagulation. 10-th World glaucoma congress. June 28-July 1, 2023, Rome, Italy. Abstract book. PLB-013 - P431.
 19. **Khodeiry MM, Lauter AJ, Sayed MS, Han Y, Lee RK.** Primary slow-coagulation transscleral cyclophotocoagulation laser treatment for medically recalcitrant neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(5):671-676.
 20. **Khodeiry MM, Liu X, Lee RK.** Clinical outcomes of slow-coagulation continuous-wave transscleral cyclophotocoagulation laser for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022;33(3):237-242.
 21. **Palfi Salavat MC, Şeclâman EP, Barac R, Ungureanu E, Iorgu G, Artamonov A, et al.** The role of Anti-VEGF agents in treatment of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol*. 2022;66(3):209-213. doi:10.22336/rjo.2022.41
 22. **Simha A, Aziz K, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley KB.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):CD007920. doi: 10.1002/14651858.CD007920.pub3.
 23. **Rittiphairoj T, Roberti G, Michelessi M.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD007920. .
 24. **Lucatto LFA, Magalhães-Junior O, Prazeres JMB, Ferreira AM, Oliveira RA, Moraes NS, et al.** Incidence of anterior segment neovascularization during intravitreal treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(2):97-103.
 25. **Li J, Zhang S, Hou B.** Outcomes of vitrectomy, complete pan-retinal photocoagulation, and endoscopic cyclophotocoagulation surgery after anti-VEGF treatment in neovascular glaucoma. *Adv Ophthalmol Pract Res*. 2023;3(3):112-118.
 26. **Usui-Ouchi A, Friedlander M.** Anti-VEGF therapy: higher potency and long-lasting antagonism are not necessarily better. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3032-3034.
 27. **Rani PK, Sen P, Sahoo NK, Senthil S, et al.** Outcomes of neovascular glaucoma in eyes presenting with moderate to good visual potential. *Int Ophthalmol*. 2021;41:2359–68.
 28. **Choy B, Lai J, Yeung J, Chan J.** Randomized comparative trial of diode laser transscleral cyclophotocoagulation versus Ahmed glaucoma valve for neovascular glaucoma in Chinese - a pilot study. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2545–2552.
 29. **Wagdy FM, Zaky AG.** Comparison between the express implant and transscleral diode laser in neovascular glaucoma. *J Ophthalmol*. 2020;107:1–6.
 30. **Zhou X, Chen J, Luo W, Du Y.** Short-Term Outcomes of Trabeculectomy With or Without Anti-VEGF in Patients With Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Vis Sci Technol*. 2023;12(9):12.
 31. **Takahara Y, Inatani M, Fukushima M, Iwao K, Iwao M, Tanihara H.** Trabeculectomy with mitomycin-C for neovascular glaucoma: Prognostic factors for surgical failure. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:912–8. e911.
 32. **Higashide T, Ohkubo S, Sugiyama K.** Long-term outcomes and prognostic factors of trabeculectomy following intraocular bevacizumab injection for neovascular glaucoma. *PLoS One*. 2015;10:e0135766.
 33. **Shchomak Z, Cordeiro Sousa D, Leal I, Abegão Pinto L.** Surgical treatment of neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(6):1079-1089.
 34. **El-Saied HMA, Abdelhakim MASE.** Various modalities for management of secondary angle closure neovascular glaucoma in diabetic eyes: 1-year comparative study. *Int Ophthalmol*. 2021;41(4):1179-1190.
 35. **Lin P, Zhao Q, He J, Fan W, He W, Lai M.** Comparisons of the short-term effectiveness and safety of surgical treatment for neovascular glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(5):e051794.
 36. **Ohnishi Y., Ishibashi T., Sagawa T.** Fluorescein gonioangiography in diabetic neovascularization. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1994; 232:199-204.
 37. **Sood G, Siddik AB.** Ocular Ischemic Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 13, 2023.
 38. **Zadorozhnyy OS, Savin NV, Buiko AS.** Improving the technique for controlled cryogenic destruction of conjunctival tumors located in the projection of the ciliary body onto the sclera: A preliminary report. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2018;5:60-65. <https://doi.org/10.31288/oftalmol-zh201856065>
 39. **Benson MT, Nelson ME.** Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(2):103-5.
 40. **Ruixue W, Tao W, Ning L.** A Comparative Study between Ultrasound Cycloplasty and Cyclocryotherapy for the Treatment of Neovascular Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2020;2020:4016536.
 41. **Goldenberg-Cohen N, Bahar I, Ostashinski M, Lusky M, Weinberger D, Gatton DD.** Cyclocryotherapy versus transscleral diode laser cyclophotocoagulation for uncontrolled intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):272-9.

42. Delgado MF, Dickens CJ, Iwach AG, Novack GD, Nychka DS, Wong PC, et al. Long-term results of non-contact neodymium:yttrium-aluminum-garnet cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110(5):895–899.
43. Denis P, Aptel F, Rouland JF, Nordmann JP, Lachkar Y, Renard JP, et al. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):1089–1096.
44. Dastiridou AI, Katsanos A, Denis P, Francis BA, Mikropoulos DG, Teus MA, et al. Cyclodestructive Procedures in Glaucoma: A Review of Current and Emerging Options. *Adv Ther*. 2018;35(12):2103–2127.
45. Billings B, Fletcher DB, Weaver AC, Alkaelani MT, Fallgatter K, Daneshvar R. Scleral burn and perforation following transscleral cyclophotocoagulation. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023;32:101893.
46. Rotchford AP, Jayasawal R, Madhusudhan S, Ho S, King AJ, Vernon SA. Transscleral diode laser cycloablation in patients with good vision. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(9):1180–1183.
47. Shalaby WS, Ganjei AY, Wogu B, Myers JS, Moster MR, Razeghinejad R, et al. Outcomes of Ahmed glaucoma valve and transscleral cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(4):1253–1259.
48. Ford RL, Knight OJ, Klifto MR, Zhang AY, Wiesen CA, Fleischman D. A Pilot Study Assessing Treatment Outcomes in Neovascular Glaucoma Using Ahmed Glaucoma Valve with and without Cyclophotocoagulation. *J Curr Glaucoma Pract*. 2022;16(1):4–10.
49. Zadorozhnyy O, Alibet Y, Kryvoruchko A, Levytska G, Pasyechnikova N. Dimensions of ciliary body structures in various axial lengths in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2017;6:32–35. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201763236>
50. Zadorozhnyy O, Guzun O, Kustryn T, Nasinnyk I, Chechin P, Korol A. Targeted transscleral laser photocoagulation of the ciliary body in patients with neovascular glaucoma. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2019;4:3–7.
51. Brancato R., Leoni G., Trabucchi G., Cappellini A. Histopathology of continuous wave neodymium:yttrium aluminum garnet and diode laser contact transscleral lesions in rabbit ciliary body. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;32:1586–92.
52. McKelvie PA, Walland MJ. Pathology of cyclodiode laser: a series of nine enucleated eyes. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):381–386.
53. Chechyn PP, Vyt VV, Huzun OV. Histomorphological changes in the sclera and ciliary body after transscleral contact-compression neodymium laser coagulation. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2018;2:41–44. in Russian.
54. Guzun O, Zadorozhnyy O, Artyomov A, Elagina V. Histological Changes in the Intraocular Structures of an Enucleated Eye with Uveal Melanoma and Secondary Painful Neovascular Glaucoma after Palliative Diode Transscleral Cyclophotocoagulation (Clinical Case). *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa*. 2021;3(11):368–377.
55. Moussa K, Feinstein M, Pekmezci M. Histologic Changes Following Continuous Wave and Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Randomized Comparative Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(5):22.
56. Gupta S, Chang EK, Chachanidze M, Hall N, Neeson C, Klug E, et al. Outcomes of a combination of augmented Micropulse and limited Continuous Wave Cyclophotocoagulation in patients with refractory glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(5):1583–1592.
57. Koraszewska-Matuszewska B, Leszczyński R, Samochowiec-Donocik E, Nawrocka L. Cyclodestructive procedures in secondary glaucoma in children. *Klin Oczna*. 2004;106(1-2 Suppl):199–200.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Гузун Ольга Володимирівна - olga.v.guzun@gmail.com

Внесок авторів. Гузун О.В. – концепція та дизайн дослідження, збір літературних даних та аналіз, підготовка рукопису до друку; Задорожний О.С. – збір літературних даних та аналіз; Шаргі Ваель – збір літературних даних та аналіз. Усі автори вивчили та схвалили фінальну версію рукопису.

Конфлікт інтересів. Відсутній

Джерела підтримки. Відсутні.

Відмова від відповідальності. Висловлені в представленій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

Надійшла 19.12.2023