

**В.Д. ЗАХАРОВ, И.М. ГОРШКОВ, П.В. ЯКУШЕВ, В.А. СОЛОМИН,
С.В. КОЛЕСНИК, А.О. НОСИРОВА**

ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Москва

**ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕИНОВОЙ АНГИОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
РЕТИНОПАТИИ**

Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) является одной из наиболее распространенных причин слепоты среди лиц трудоспособного возраста. К осложнениям ПДР относится кровоизлияние в стекловидное тело. Основными диагностическими процедурами, используемыми при ПДР, являются прямая офтальмоскопия, флуоресцеиновая ангиография (ФАГ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). При ПДР их проведение затруднено вследствие нарушения прозрачности стекловидного тела. Проведение интраоперационной ФАГ может служить решением проблемы. Интраоперационная ФАГ позволяет диагностировать макулярный отек и ишемию, определять расположение аваскулярных областей сетчатки и зон неоваскуляризации. Результатом является более точное проведение ЭЛКС и, таким образом, улучшение результатов лечения и снижение количества осложнений.

Ключевые слова: флуоресцеиновая ангиография, флуоресцеин, пролиферативная диабетическая ретинопатия, гемофтальм

Захаров Валерий Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом витреоретинальной хирургии. E-mail: info@mntk.ru

Горшков Илья Михайлович - кандидат медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной хирургии. E-mail: info@mntk.ru

Якушев Павел Владимирович - кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии. E-mail: info@mntk.ru

Соломин Владислав Александрович - кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог центра лазерной хирургии. E-mail: info@mntk.ru

Колесник Светлана Валерьевна - кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии. E-mail: info@mntk.ru

Носирова Азизмо Олуцаевна - аспирант отделения витреоретинальной хирургии. E-mail: anosirova85@mail.ru

**V.D. ZAKHAROV, I.M. GORSHKOV, P.V. YAKOUSHEV, V.A. SOLOMIN,
S.V. KOLESNIK, A.O. NOSIROVA**

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

**DIAGNOSIS OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY
USE OF FLUORESCIN IN ANGIOGRAPHY IN**

Proliferative diabetic retinopathy (PDR) is one of the most common reasons of blindness among working age people. The use of modern methods of primary VE is accompanied by a low surgical risk and causes an improvement of visual and anatomical results. The main diagnostic procedures used in the PRD are direct ophthalmoscopy, fluorescein angiography (FAG) and optical coherence tomography (OCT). In the PDR their implementation is difficult because of violation of the vitreous transparency. Intraoperative FAG allows you to diagnose macular edema and ischemia, to determine the location of the retinal avascular regions and areas of neovascularization. The result is a more precise holding of the ELKS and therefore improve treatment outcome and reduction in the number of complications.

Key words: fluorescein angiography, fluorescein, proliferative diabetic retinopathy, hemophthalmos

Valery Dmitrievich Zaharov - Doctor of Medicine, Professor, Head of Vitreoretinal Department. E-mail: info@mntk.ru

Ilya Mikhailovich Gorshkov - Candidate of Medicine, Medical director of Vitreoretinal Department. E-mail: info@mntk.ru

Pavel Vladimirovich Yakoushev - Candidate of Medicine, Ophthalmologist of the Vitreoretinal Department. E-mail: info@mntk.ru

Vladislav Aleksandrovich Solomin - Candidate of Medicine, ophthalmologist of the Laser Surgery Center. E-mail: info@mntk.ru

Svetlana Valerievna Kolesnik - Candidate of Medicine, Ophthalmologist of the Vitreoretinal Department. E-mail: info@mntk.ru

Azizmo Oluchaevna Nosirova - Postgraduate student of the Vitreoretinal Department. E-mail: anosirova85@mail.ru

История флуоресцеиновой ангиографии

Лауреат Нобелевской премии по химии 1905 года Adolf von Baeyer описал способы получения ряда новых органических красителей, в том числе флуоресцеина натрия, в 1871 году [13]. Флуоресцеин натрия представляет собой флуоресцентный краситель на минеральной основе; при возбуждении синим светом (~ 480 нм) он излучает желто-зеленый свет (~ 525 нм). Десять лет спустя после описания флуоресцеина натрия, в 1882 году, он был использован Р. Ehrlich для изучения внутриглазной жидкости. Р. Ehrlich впервые наблюдал проникновение флуоресцеина в переднюю камеру глаза после внутривенной инъекции [13]. В 1910 году А. Burke обследовал сосудистую оболочку и сетчатку глаза после введения красителя флуоресцеина [4]. Однако научное описание способа попадания красителя в сетчатку и сосуды глаза было осуществлено лишь в 1939 году Sorsby [19].

K.Lange и L.J. Boyd в 1942 году применили флуоресцеин в исследовании кишечника и кожи. Они наблюдали эффект окрашивания тканей флуоресцеином под воздействием фиолетового света [15].

Для выполнения флуоресцеиновой ангиографии (ФАГ) внутривенно вводят стерильный водный раствор флуоресцеина натрия. Большая часть флуоресцеина в кровеносном русле связывается с белками, однако 20% представляют собой свободную фракцию. При ФАГ используется фундус-камера, оснащенная возбуждающим и барьерным фильтрами. Белый свет от вспышки передается через синий фильтр возбуждения и затем поглощается несвязанными молекулами флуоресцеина, находящимися в артериях и венах глаза. Молекулы затем излучают свет с большей длиной волны в желто-зеленом спектре. Барьерный фильтр в камере блокирует свет другой длины волны, так что полученное изображение показывает только свет, испускаемый молекулами флуоресцеина [6].

Применение флуоресцеиновой ангиографии для диагностики нарушений, лежащих в основе пролиферативной диабетической ретинопатии

ФАГ является одним из ключевых методов визуализации в оценке непролиферативной ДР и ПДР. Эта технология была впервые описана в 1961 году, и была введена в широкое использование в офтальмологии Гассом в 1967 г. [9]. ФАГ используется при оценке поражения глаз при диабете и в настоящее время является золо-

тым стандартом оценки сосудистой сети сетчатки, наиболее страдающей при СД.

У пациентов с ДР на изображениях, полученных методом ФАГ, можно обнаружить микроаневризмы, проявляющиеся в виде точечных областей гиперфлуоресценции. Очаговые участки гипофлуоресценции могут говорить об ишемии в зоне неперфузируемых капилляров сетчатки. С помощью ФАГ можно увидеть увеличение фовеальной аваскулярной зоны вследствие ишемии макулы, что может объяснить потерю зрения у некоторых пациентов с СД. ФАГ может также способствовать обнаружению аномальных кровеносных сосудов в глазу, таких как интратретинальные микрососудистые аномалии или неоваскуляризация сетчатки глаза. Так как флуоресцеин в крови частично находится в свободном состоянии, он может просачиваться из неполноценных кровеносных сосудов. Визуализация утечки флуоресцеина говорит о нарушении гемато-ретиального барьера. Максимально данный эффект выражен при диабетическом отеке макулы, который визуализируется как утечка флуоресцеина в макуле. Ретиальная неоваскуляризация также может вызвать утечку флуоресцеина, и ФАГ может быть полезна для подтверждения диагноза неоваскуляризации диска зрительного нерва и экстраретинальной неоваскуляризации при ПДР.

Широкопольная флуоресцеиновая ангиография

Совсем недавно была разработана широкопольная ФАГ, позволившая улучшить визуализацию периферической сетчатки. Эта технология может быть полезна при выявлении периферической неоваскуляризации, а также определении степени перфузии сетчатки глаза. С помощью широкопольной ФАГ возможно выявление периферических участков отсутствия капиллярной перфузии, которые трудно визуализировать с помощью стандартной ФАГ [20]. Было высказано предположение, что эти неперфузируемые области могут быть источником VEGF и могут способствовать формированию диабетического отека макулы [17]. Теоретически, выброс VEGF может быть остановлен панретинальной фотокоагуляцией данных неперфузируемых областей, что в дальнейшем может привести к снижению макулярного отека [18].

Ограничения флуоресцеиновой ангиографии

При использовании ФАГ ограничена визуализация глубоких сосудов сетчатки и хориоидеи. ФАГ также имеет ряд по-

тенциальных побочных эффектов. Наиболее распространенными осложнениями являются транзиторная тошнота, отмечающаяся примерно у 2,9% пациентов, а также рвота - у 1,2% пациентов [14]. Также отмечаются различные аллергические реакции: от умеренного зуда и крапивницы до тяжелой анафилаксии и летального исхода, хотя последний встречается чрезвычайно редко [11]. Не было отмечено никаких рисков или побочных реакций, которые были бы связаны с беременностью, но большинство врачей избегают выполнения этого теста у беременных пациенток [3].

Применение флуоресцеиновой ангиографии для интраоперационной диагностики при диабетической ретинопатии, осложненной гемифталмом

Кровоизлияние в стекловидное тело может затруднить проведение и интерпретацию результатов диагностического обследования, в том числе прямой офтальмоскопии и ФАГ, перед первичной ВЭ [2]. Интерпретация результатов ФАГ в послеоперационном периоде после операции первичной ВЭ тоже может быть затруднена.

Разработка операционных микроскопов, имеющих фильтр для проведения интраоперационной ФАГ, сделала возможным проведение данного исследования после удаления помутнений стекловидного тела. Первые данные были представлены R. L. Avery, D. Hickingbotham и E. de Juan. Они установили фильтры в эндотеллюминатор в микроскопе. Эта система фильтров была подключена к электрической педали, которая позволяла быстро устанавливать и выводить барьерные фильтры с пути светового пучка операционного микроскопа. В случае установки фильтров хирург получал контрастное стереоизображение, которое было практически идентично типичной ангиограмме. Данный метод был использован для удаления субретинальных мембран и кровоизлияний [1].

В соавторстве с другими исследователями M. Joseph разработал относительно простую и недорогую модель ФАГ. Волоконно-оптическая система (Escalon/TrekSFI - 10, Skillman, NY) была модифицирована за счет добавления фильтра из голубого стекла (EOL, Inc, OakRidge, TN) (495нм). Этот фильтр можно было установить простым поворотом циферблата. На источнике света был также установлен зеленый фильтр (540) для наблюдения в инфракрасном свете. Для операционного микроскопа Zeiss был приспособлен интерференционный барьерный

фильтр (570-575 нм) (Thornwood, NY). Этот фильтр активировался педалью, находящейся у хирурга, что обеспечивало возможность его быстрой установки. Обследования с флуоресцеином записывались с использованием цветной видеокамеры Carl Zeiss ZVS 1470 1/2 - inch Hyper Head. Обследования проводились у пациентов, проходящих первичную ВЭ в качестве лечения помутнения стекловидного тела [12].

Таким образом, интраоперационная ФАГ проста в исполнении и позволяет непосредственно в ходе операции осуществлять диагностику сосудистых патологий сетчатки, изучение которых было невозможно в предоперационном периоде. Этот метод позволяет диагностировать макулярный отек и ишемию, определять расположение аваскулярных областей сетчатки и зон неоваскуляризации. С использованием «бескрасного» фильтра возможна визуализация преретинальных мембран. Также упрощается идентификация областей кровотечения [10]. Результатом является возможность более точного проведения ЭЛКС и, таким образом, улучшение результатов лечения и снижение количества осложнений.

Заключение

ПДР является одной из ведущих причин слепоты среди лиц трудоспособного возраста, приобретая в последнее время характер глобальной эпидемии. Медикаментозное лечение данного заболевания в настоящее время является лишь дополнением к хирургическому лечению - ЭЛКС. В случае, когда течение ПДР осложняется развитием гемофтальма, возможно проведение сочетанной операции - ВЭ с ЭЛКС. Однако до удаления стекловидного тела хирурги сталкиваются с трудностями диагностики поражения сетчатки и планирования объема ЭЛКС. При нарушении прозрачности стекловидного тела затруднено проведение основных используемых при ПДР диагностических процедур - прямой офтальмоскопии, ФАГ, ОКТ. Решением проблемы стало внедрение в практику интраоперационной ФАГ, позволяющей диагностировать патологию сетчатки непосредственно в ходе оперативного лечения, определять зоны воздействия и объем необходимой лазерокоагуляции. Однако применение данного метода еще недостаточно изучено и в современной литературе имеются лишь ограниченные данные, основанные в основном на личном клиническом опыте авторов. Требуются дальнейшие исследования в данной области, которые позволят расширить

применение данной методики и внедрение ее в клиническую практику.

Список литературы

1. Avery R.L., Hickingbotham D., de Juan E. Intraoperative Fluorescein Angioscopy in Subretinal Surgery. Arch. Ophthalmol. - 1992. - 110. - P. 1518-1519.
2. Beran D. I., Murphy-Lavoie H. Acute, painless vision loss // J La State Med Soc. - 2009. - T. 161. - №. 4. - С. 214-226.
3. Berkow J.W., Flower R.W., Orth D.H., Kelley J.S. Fluorescein and Indocyanine Green Angiography. 2nd ed. - San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1997.
4. Berkow J.W., Flower R.W., Orth D.H., Kelley J.S. Fluorescein and Indocyanine Green Angiography. 2nd ed. - San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1997.
5. Ciardella A., Brown D. Wide field imaging. In: Agarwal A, editor. Fundus Fluorescein and Indocyanine Green Angiography: A Textbook and Atlas. - New York: Slack Inc. - 2007. - P. 79-83.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. - Arch Ophthalmol. - 1985. - 103. - P. 1796-1806.
7. Fineschi V., Monasterolo G., Rosi R., Turillazzi E. Fatal anaphylactic shock during a fluorescein angiography. - Forensic Sci Int. - 1999. - 100. - P. 137-142.
8. Friberg T.R., Gupta A., Yu J., Huang L., Suner I., Puliafito C.A. et al. Ultra wide angle fluorescein angiographic imaging: A comparison to conventional digital acquisition systems. - Ophthalmic Surg Lasers Imaging. - 2008. - 39. - P. 304-311.
9. Gass J.D., Sever R.J., Sparks D., Goren J. A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye. - Arch Ophthalmol. - 1967. - 78. - P. 455-461.
10. Googe J.M. et al. Intraoperative fluorescein angiography // Ophthalmology. - 1993. - T. 100. - №. 8. - P. 1167-1170.
11. Hitosugi M., Omura K., Yokoyama T., Kawato H., Motozawa Y., Nagai T. et al. An autopsy case of fatal anaphylactic shock following fluorescein angiography: A case report. - Med Sci Law. - 2004. - 44. - P. 264-265.
12. Joseph M., Googe M.D., Michael Bessler, John C., Hoskins M.D., James H. Miller. MD Intraoperative Fluorescein Angiography. Ophthalmology - V.100. - №.8. - August 1993.
13. Joussen A.M., Gardner T. W., Kirchhof B., Ryan S. J., editors. Retinal vascular disease. - New York: Springer, 2010. - 779 p.
14. Kwiterovich K.A., Maguire M.G., Murphy R.P., Schachat A.P., Bressler N.M., Bressler S.B. et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. - Ophthalmology. - 1991. - 98. - P. 1139-1142.
15. Lange K. and Boyd L.J. 1944. The use of fluorescein to determine the adequacy of the circulation. Med. Clin. North Am. - P. 943-952.
16. Muqit M.M., Marcellino G.R., Henson D.B., Young L.B., Patton N., Charles S.J. et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. - Acta Ophthalmol. - 2013. - 91. - P. 251-258.
17. Oliver S.C., Schwartz S.D. Ultra-wide field fluorescein angiography. In: Fernando Arevalo J, editor. Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography. - New York: Springer Science and Business Media, LLC. - 2009. - P. 407-417.
18. Reddy S., Hu A., Schwartz S.D. Ultra wide field fluorescein angiography guided Targeted Retinal Photocoagulation (TRP). - Semin Ophthalmol. - 2009. - 24. - P. 9-14.
19. Sorsby A. 1939. Vital staining of the retina; preliminary clinical note. Br. J. Ophthalmol. - 23. - P. 20-24.
20. Wessel M.M., Nair N., Aaker G.D., Ehrlich J.R., D'Amico D.J., Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-wide field fluorescein angiography, is associated with diabetic macular edema. Br J Ophthalmol. - 2012. - 96. - P. 694-698.