

Место транссклеральных технологий в лазерном лечении глаукомы: история, этапы развития, перспективы



Юсеф Наим Юсеф



А.А. Гамидов



М.А. Карпилова



П.Д. Гаврилина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):695-702

Наличие баланса между продукцией и оттоком внутриглазной жидкости обеспечивает стабильность уровня внутриглазного давления (ВГД). Снизить ВГД означает повлиять на одну из этих переменных. В течение многих десятилетий транссклеральные лазерные вмешательства при лечении глаукомы рассматривались исключительно в качестве операций с циклодеструктивным действием, влияющих только на снижение выработки внутриглазной жидкости (ВГЖ). В последнее время появились новые транссклеральные лазерные технологии, влияющие на увеосклеральный отток. Это стало возможным благодаря появлению новых лазеров и новых режимов работы, предусматривающих проведение лазерного транссклерального вмешательства в проекции плоской части цилиарного тела (например, транссклеральная циклофотокоагуляция (ЦФК) в микроимпульсном режиме при $\lambda = 810$ мкм и ЦФК с применением импульсно-периодического излучения лазера при $\lambda = 1,56$ мкм). Помимо хорошего гипотензивного эффекта, данные технологии обладают более щадящим характером, что, соответственно, уменьшает количество побочных и нежелательных эффектов. Это объясняет все больший сдвиг в сторону использования транссклеральных технологий на более ранних стадиях глаукомы, а не только при терминальной глаукоме с болевым синдромом в качестве так называемой «хирургии отчаяния».

Ключевые слова: транссклеральная циклофотокоагуляция, глаукома, склера, цилиарное тело, импульсно-периодическое лазерное излучение, увеосклеральный отток, гидропроницаемость склеры

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Гамидов А.А., Карпилова М.А., Гаврилина П.Д. Место транссклеральных технологий в лазерном лечении глаукомы: история, этапы развития, перспективы. *Офтальмология*. 2021;18(3S):695-702. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-695-702>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



The Place of Transscleral Technologies in Laser Treatment of Glaucoma: History, Stages of Development, Prospects

Yusef Naim Yusef, A.A. Gamidov, M.A. Karpilova, P.D. Gavrilina

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):695–702

The presence of a balance between the production and outflow of intraocular fluid ensures stability of the level of intraocular pressure (IOP). To reduce IOP means to affect one of these variables. For many decades, transscleral technologies in the treatment of glaucoma were considered exclusively as traumatic cyclodestructive interventions that only affect the reduction of intraocular pressure (IOP). These methods have recently been considered as possible ways to influence uveoscleral outflow. This became possible due to the appearance of new lasers, the development of new modes of their operation, points of application in the projection of the *pars plana* of the ciliary body (for example, TRANS-scleral CFC in micro-pulse mode at $\lambda = 810 \mu\text{m}$ and CFC using pulsed periodic laser radiation at $\lambda = 1.56 \mu\text{m}$). They have a gentler effect and, accordingly, cause fewer side effects and undesirable effects. This explains the increasing shift towards the use of transscleral technologies in the earlier stages of glaucoma, not only for end-stage painful glaucoma resistant to conventional treatment (so-called "last resort surgery").

Keywords: transscleral cyclophotocoagulation, glaucoma, sclera, ciliary body, laser, uveoscleral drainage, scleral permeability

For citation: Yusef Naim Yusef, Gamidov A.A., Karpilova M.A., Gavrilina P.D. The Place of Transscleral Technologies in Laser Treatment of Glaucoma: History, Stages of Development, Prospects. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):695–702. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-695-702>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Одной из главных задач при лечении глаукомы является снижение внутриглазного давления (ВГД) — основного управляемого фактора, влияющего на риск прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии. Наличие баланса между продукцией и оттоком внутриглазной жидкости обеспечивает стабильность уровня ВГД. Снизить ВГД означает повлиять на одну из этих переменных. Это может быть достигнуто путем применения глазных капель, лазерных или хирургических операций.

До недавнего времени лазерные транссклеральные технологии (главным образом диод-лазерная циклокоагуляция) рассматривались только как методы снижения продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) за счет разрушающего действия лазерного излучения на отростки цилиарного тела. Однако исследования, проводимые в последние годы, указывают на возможность применения менее травматичных транссклеральных лазерных методик (транссклеральная циклокоагуляция в микроимпульсном режиме, технология лазерной активации гидропроницаемости склеры), направленных на стимуляцию оттока ВГЖ через увеосклеральный путь. Попытки различными способами воздействовать на цилиарное тело для снижения продукции внутриглазной жидкости предпринимались еще с начала XX века. Так, при терминальной глаукоме с выраженным болевым синдромом предлагалось иссекать цилиарное тело хирургическим методом с помощью так называемой циклоэктомии [1]. С этой же целью пробовали воздействовать на цилиарное тело специальным электродом для проведения проникающей (с перфорацией склеры) или непроникающей транссклеральной циклодиатермокоагуляции [2, 3]. Вполне закономерно, что данные

методики сопровождалась большим количеством осложнений и непредсказуемостью результатов, в связи с этим они не нашли в клинической практике широкого применения.

В 1950 году Bietti представил результаты использования криодеструкции как более эффективной и относительно безопасной в то время технологии [4]. Воздействие холодом приводило к разрушению ресниччатого эпителия и капилляров в отростках цилиарного тела, обеспечивая уменьшение продукции водянистой влаги и снижение ВГД [5]. Однако существенное количество осложнений (uveит, субатрофия глазного яблока, гипотония, подвывих хрусталика), отсутствие стойкой компенсации ВГД и нередко сохраняющийся болевой синдром потребовали поиска новых, менее травматичных подходов [6, 7].

В качестве альтернативного источника для циклодеструкции было предложено использование ультразвукового излучения. В 1991 году Сильверман и соавт. опубликовали результаты успешного многоцентрового клинического исследования, в котором для лечения пациентов с рефрактерной глаукомой использовали HIFU (High Intensive Focus Ultrasound, то есть высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук), вызывающий термический некроз отростков цилиарного тела и опосредованное снижение продукции водянистой влаги [8]. Из отмеченных в этом исследовании осложнений наблюдали явления легкого переднего иридоциклита, истончение склеры и фтизис. Однако процент данных осложнений был невелик и составил 1,1 %. В дальнейшем технология усовершенствовалась, создавались специальные блоки HIFU с круговым зондом (EyeTechCare,

Юсеф Наим Юсеф, А.А. Гамидов, М.А. Карпилова, П.Д. Гаврилина

Контактная информация: Гаврилина Полина Дмитриевна polina_1517@mail.ru

Rillieux-la-Pape, Франция). В основе этого устройства лежит идея использования ультразвуковой круговой циклокоагуляции (УС 3) [9, 10], при этом одновременно осуществляется обработка всего цилиарного тела с помощью кругового зонда, в котором регулируется уровень подаваемой ультразвуковой энергии.

В последнее время выдвигается предположение о возможности применения ультразвука для воздействия на увеосклеральный отток [11–13]. Итальянские авторы в 2016 году, используя в качестве контроля метод ОСТ и конфокальную микроскопию, продемонстрировали увеличение внутрисклеральных гипорефлективных пространств и конъюнктивальных микрокист после ультразвуковой циклофотодеструкции (ЦФД), транссклерально воздействуя на область плоской части цилиарного тела, что косвенно указывало на потенцирование увеосклерального оттока [14].

В 1969 году Smith и соавт. теоретически предположили возможность использования рубинового лазера и лазера на основе кристалла иттрий-алюминиевого граната (ИАГ) для проведения циклофотокоагуляции (ЦФК) [15, 16]. В 1972 году Beckman и соавт. впервые сообщили о первой транссклеральной ЦФК с использованием рубинового лазера, выполненной у пациентов с терминальной глаукомой [17]. Годом позднее была доказана эффективность и безопасность использования короткоимпульсного излучения ИАГ-лазера при $\lambda = 1064$ нм для транссклерального воздействия на цилиарное тело. В 70–90-х годах прошлого столетия указанный вид излучения являлся более предпочтительным для проведения ЦФК [18]. По данным литературы, достижение целевого ВГД при бесконтактной ИАГ-лазерной ЦФК отмечается у 45–86 % пациентов, при контактной — у 66–71 % [19]. В сравнении с криодеструкцией ИАГ-лазерная ЦФК вызывает меньшее количество осложнений [20], однако и она остается достаточно травматичным вмешательством, нередко провоцируя болевой синдром, увеит, гифему, истончение склеры, дистрофию роговицы, гипотонию, субатрофию глазного яблока, симпатическую офтальмию [21, 22]. Несмотря на хороший гипотензивный эффект после ИАГ-лазерной транссклеральной ЦФК, возможность развития осложнений ограничивает ее применение.

Появившийся позже диодный лазер, получивший в дальнейшем широкое распространение в офтальмологии, впервые был представлен в 1984 году [23], а уже в 1992 году Хеннис и Стюарт сообщили о возможности использования диодного лазера для транссклеральной ЦФК, наглядно показав эффективность данного вида излучения ($\lambda = 810$ нм) для снижения ВГД [24]. Популярность диодного лазера связана с рядом преимуществ: компактный размер, невысокие затраты на техническое обслуживание (за счет отсутствия лазерных трубок) [25, 26]. Кроме того, излучение с длиной волны 810 нм лучше поглощается увеальным меланином, что позволяет снизить энергетические затраты по сравнению с излучением того же ИАГ-лазерного деструктора

[27, 28]. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование, проведенное Youn и соавт. в течение 12 месяцев наблюдения, не выявило достоверную разницу при сравнении результатов после транссклеральной ИАГ-лазерной и диодной ЦФК [29]. В то же время болевой синдром и наличие дискомфорта после лечения были менее выраженными после диодной ЦФК [30, 31]. Имеется целый ряд работ, позволяющих констатировать более щадящий характер диодной ЦФК. Так, снижение зрительных функций после диодной транссклеральной ЦФК можно наблюдать у 7–31 % пациентов, тогда как после ИАГ-лазерной ЦФК и циклокриотерапии — у 30–47 и 69 % соответственно [32–36].

Исторически сложилось, что транссклеральные методы циклокоагуляции использовались только для пациентов с терминальной и рефрактерной глаукомой в качестве «операции отчаяния». Однако зачастую транссклеральная ЦФК не уступает по эффективности другим хирургическим методикам. Так, в сравнительном исследовании Yildirim и соавт. продемонстрирована эквивалентная эффективность снижения ВГД после диодной ЦФК и постановки клапана Ахмеда при лечении пациентов с неоваскулярной глаукомой [37]. Частота случаев снижения или потери зрения была статистически равнозначна между двумя группами (27 % у пациентов с клапаном Ахмеда и 24 % после диодной ЦФК). Обращает на себя внимание то, что у 6 % пациентов с клапаном Ахмеда имела место субатрофия глазного яблока. В группе пациентов после диод-лазерной ЦФК таких осложнений в данном исследовании выявлено не было.

Появление работ, указывающих на возможность расширения показаний для транссклеральной ЦФК, побудило хирургов использовать излучение диодного лазера на более ранних стадиях глаукомы [38, 39]. В 2014 году были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась эффективность проведения диодной ЦФК у пациентов (46 глаз) с относительно высокой остротой зрения, $>6/18$ (0,33). В течение 24-месячного периода наблюдений процент пациентов, у которых отмечалось снижение остроты зрения после проведения диодной ЦФК, оказался аналогичным данным пациентов, перенесших традиционную трабекулэктомию или операцию с использованием дренажа [40].

В 2010 году было проведено ретроспективное исследование на 49 глазах. Средняя острота зрения (по таблице Сивцева) составляла 0,67, срок наблюдения — 5 лет. Было продемонстрировано, что к концу срока наблюдения у 63,2 % пациентов наблюдалось снижение остроты зрения на 1–2 ряда. Предполагается, что причиной снижения зрительных функций послужило прогрессирование глаукомной нейрооптикопатии (9 глаз) и формирование отека в макулярной зоне сетчатки (4 глаза) [41].

Следует обратить внимание на небольшую выборку в вышеупомянутых работах. Вполне очевидна актуальность проспективных исследований для доказательства

безопасности транссклеральной диодной ЦФК на глазах с высокой остротой зрения. Любопытными оказались результаты опроса среди 510 британских офтальмологов, который был проведен в 2010 году. Только 12,3 % респондентов использовали диодную ЦФК исключительно у пациентов с низкой остротой зрения. Большой процент специалистов применяют данный вид лазерного лечения при высокой остроте зрения, что указывает на теоретически возможное расширение показаний для диод-лазерной ЦФК [42].

В качестве продолжения поисков щадящего способа воздействия на цилиарное тело с помощью диодного лазера следует упомянуть предложенную В.Ю. Скворцовым и соавт. методику лечения рефрактерной глаукомы с помощью транссклеральной термотерапии цилиарного тела, которая клинически доказала свою безопасность благодаря уменьшению до минимума механических разрывных эффектов, больше характерных для коагуляционных методик. Традиционная диодная транссклеральная ЦФК ($P = 0,8–3,0$ Вт, $t = 1–6$ с) сопровождается мгновенным вскипанием воды, что проявляется эффектом «поркоп», приводящим к достаточно грубым повреждениям окружающих тканей [43, 44]. С данным эффектом, по мнению авторов, связано большинство осложнений, особенно геморрагических, возникающих после выполнения традиционной диодной ЦФК. Механизм предложенной исследователями транссклеральной термотерапии ($P = 0,5$ Вт, $t = 60$ с) заключается в более плавном постепенном нагревании тканей, не превышающем 60 °С, в отсутствие вскипания воды, что позволяет избежать значительных повреждений [45, 46].

В 1992 году впервые была применена эндоскопическая ЦФК (ЭЦФК) с транссклеральным доступом через плоскую часть цилиарного тела в комбинации с витреоретинальным вмешательством во время факоэмульсификации [47]. ЭЦФК выполняют при помощи небольшого оптоволоконного эндоскопа с диодным лазером на конце. Несомненным преимуществом данного метода является непосредственная визуализация ресничных отростков. Их прямая коагуляция повышает шансы положительного исхода лазерного лечения. Это особенно важно в тех ситуациях, когда пациент имеет атипичное расположение цилиарных отростков, например при врожденной патологии глаза.

Pantcheva и соавт. провели патогистологическое исследование, в котором при помощи светооптической и электронной микроскопии изучили аутопсийные образцы глазных тканей. Было продемонстрировано отсутствие в них коагуляционных изменений (или эти изменения были минимальны) после ЭЦФК (в сравнении с транссклеральной диодной ЦФК), что указывает на возможность применения ЭЦФК у пациентов с высокой остротой зрения [48]. Однако данная технология не внедрена в широкую практику в качестве самостоятельного метода лечения в связи со сложностью выполнения,

инвазивностью и относительно высоким риском развития осложнений [49]. Несмотря на это, использование ЭЦФК является перспективным в комбинации с витреотомией, например у пациентов, страдающих сахарным диабетом, неоваскулярной глаукомой, гемофтальмом, а также при посттравматической или силикон-индуцированной глаукоме. При этом витреальные хирурги используют транссклеральный доступ через *pars plana* [50]. Определенную популярность среди хирургов получило проведение комбинированной хирургии катаракты с ЭЦФК при выполнении факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ через лимбальный доступ [51–53].

Основную часть из представленных выше лазерных технологий по локализации зоны воздействия можно объединить в одну группу, поскольку точкой приложения является зона в проекции *pars plicata* ресничного тела, расположенная в 1–2 мм кзади от лимба. Основной целью данных вмешательств является разрушение отростков, продуцирующих водянистую влагу.

В последнее время ведутся работы по разработке более щадящих лазерных транссклеральных технологий с иным механизмом, обеспечивающим гипотензивный эффект. Такие вмешательства проводятся на расстоянии 3–4 мм от лимба — в проекции *pars plana*.

Здесь стоит отметить, что указанные расстояния очень условны. Воздействуя транссклерально на зубчатую или плоскую часть цилиарного тела, врач чаще всего действует «вслепую», ориентировочно отступая от лимба 1–2 или 3–4 мм соответственно. Однако хотелось бы обратить внимание на важность более точного определения места расположения цилиарного тела в каждом конкретном случае, тем более если речь идет о переходе от более радикальных и травмирующих транссклеральных методик к более щадящим вмешательствам. Так, P. Agrawal и соавт. отмечают, что расстояние между лимбом и цилиарным телом значительно отличается не только среди разных пациентов (в особенности различия могут быть существенными между людьми с высокой степенью миопии или гиперметропии, при различных аномалиях развития органа зрения, врожденной глаукоме), но и в разных квадрантах одного и того же глаза [54]. В настоящее время уже существуют лазеры с зондом, в который встроены сам лазер и осветитель для одновременного проведения трансиллюминации и циклокоагуляции (например, прибор G-Probe Illuminate Delivery Device).

В последние годы перспективным направлением является разработка при лечении глаукомы транссклеральных методов воздействия в области плоской части цилиарного тела, направленных на стимуляцию увеосклерального оттока. Экспериментально Liu и соавт. одними из первых доказали обоснованность транссклерального лазерного воздействия в указанной области [55]. На глазах обезьян рода *Сynomolgus* сравнивали механизм действия контактной ИАГ-лазерной ЦФК ($\lambda = 1064$ нм), выполненной в области *pars plana* и *pars plicata*.

Меченые частицы — микросферы латекса — вводили в переднюю камеру глаза незадолго до выведения животных из эксперимента. Меченые частицы впоследствии идентифицировали с помощью электронной микроскопии, они были обнаружены в супрахориоидальном пространстве в глазах из первой группы испытуемых. Таким образом, было выдвинуто предположение, что проведение ЦФК в проекции *pars plana* ведет к снижению уровня ВГД за счет усиления увеосклерального оттока.

В настоящее время все большую популярность приобретает новая методика диодной транссклеральной ЦФК в микроимпульсном режиме (мЦФК) с излучением при длине волны $\lambda = 810$ нм. Диодный лазер излучает серию микросекундных повторяющихся импульсов. При активной фазе излучения (on time — рабочий цикл) происходит тепловое воздействие на ткань, содержащую меланин. Период охлаждения тканей (off time) длится в два раза дольше самого импульса. Это способствует возврату к исходной температуре тканей и минимальному повреждающему действию в отношении соседних структур глаза [56, 57]. Щадящий характер вмешательства объясняет возрастающий интерес лазерных хирургов к использованию данной транссклеральной технологии в лечении пациентов с глаукомой. В настоящее время уже существуют приборы серийного производства, в частности лазерная установка Cyclo G6 Laser System компании IRIDEX, США.

В некоторых опубликованных работах, посвященных мЦФК, доказано отсутствие прямого разрушения цилиарного тела. В 2016 году S. Lin и соавт. провели ультразвуковую биомикроскопию лимбальной зоны до и после лечения и продемонстрировали отсутствие грубых морфологических изменений в цилиарном теле, несмотря на клинически выраженное снижение ВГД [58]. Mengya Zhao и соавт. гистологически подтвердили, что, в отличие от непрерывного режима, действие излучения диодного лазера в микроимпульсном режиме не вызывает разрушения ресничных отростков, что теоретически указывает на его менее травматичный характер [59]. В постерном докладе в 2019 году на ARVO (ежегодный конгресс Ассоциации исследований в области зрения и офтальмологии в Ванкувере) M.A. Johnstone и соавт. представили результаты, демонстрирующие коагуляционные изменения после лазерного воздействия в области цилиарного тела и склеры, продемонстрировав тем самым отсутствие прямого лазериндуцированного повреждения ресниччатого эпителия (рис. 1). Предполагается, что гипотензивный эффект обусловлен расширением пространства между склерой и ресничной мышцей в связи с контракцией ткани цилиарного тела, вызванной воздействием излучения мЦФК, и, соответственно, с опосредованным увеличением оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути (рис. 2). Указывается также, что данный метод вызывает сокращение мышцы цилиарного тела, оказывая гипотензивный эффект по механизму, схожему с действием пилокарпина [60].

Проводилось исследование у пациентов с рефрактерной глаукомой, в котором также сравнивали результаты традиционной транссклеральной ЦФК с излучением в непрерывном режиме в проекции отростков цилиарного тела и мЦФК в проекции его плоской части. При одинаковом гипотензивном эффекте применение микроимпульсного режима приводило к более стойкому снижению ВГД и меньшему числу осложнений [61].

Микроимпульсная ЦФК хорошо себя зарекомендовала в качестве самостоятельного и безопасного метода лечения при рефрактерной глаукоме [62, 63]. При использовании прибора, указанного выше (Cyclo G6 Glaucoma Laser System, компании IRIDEX), Н.С. Ходжаев и соавт. доказали эффективность и безопасность применения мЦФК в сочетании с непроникающей глубокой склерэктомией и интравитреальным введением ингибитора VEGF при комбинированном лечении пациентов с рефрактерными формами неоваскулярной глаукомы [64, 65].

Результаты исследований Subramanian и соавт. подтвердили возможность использования мЦФК в качестве альтернативы хирургическому вмешательству при глаукоме у пациентов после проведения кератопластики [66].

Особый интерес представляет для клиницистов возможность лазерного лечения с помощью мЦФК на ранних стадиях глаукомы. Опубликованы работы, в которых продемонстрированы обнадеживающие результаты после лечения пациентов с высокой остротой зрения, что указывает на хороший гипотензивный эффект мЦФК и отсутствие таких грозных осложнений, как субатрофия глазного яблока, болевой синдром, выраженная гипотония [67, 68]. Однако следует отметить, что методика



Рис. 1. Гистологический срез в области ресничного тела примата после лазерной мЦФК. Лазериндуцированные изменения ткани локализованы на внутренней склере и наружном цилиарном теле (указаны стрелками), большая часть стромы и всего ресничного эпителия интактна. Полутонкий срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Fig. 1. Histological section of the primate ciliary body after MP-TSCPC. Evidence of laser-induced tissue changes localized to inner sclera and outer ciliary body (indicated by arrows), most of stroma and all of ciliary epithelium intact. Semifine section. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 200$

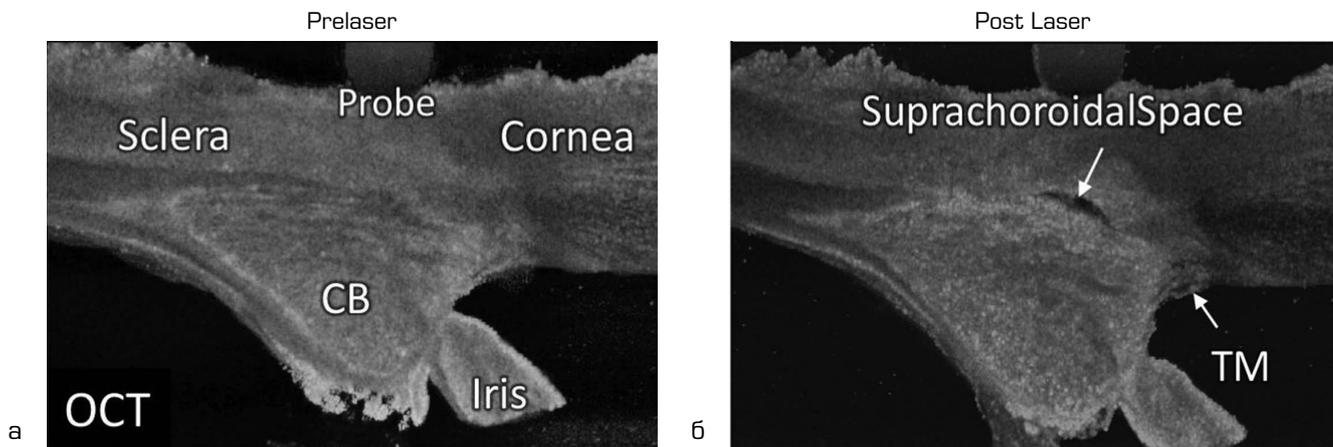


Рис. 2. Результат ОКТ в области ресничного тела примата: а — до лазерного мЦФК; б — после лазерного мЦФК с расширенным пространством между склерой и ресничной мышцей (обозначен стрелкой)

Fig. 2. OCT of the primate ciliary body: a — before MP-TSCPC; б — after MP-TSCPC with expanded space between sclera and ciliary muscle (indicated by an arrow)

трансклеральной мЦФК требует масштабных исследований с более длительным периодом наблюдения.

В настоящее время ведутся разработки новых технологий с использованием лазерного излучения со спектральными характеристиками, ранее не применявшимися в офтальмологии. Первые работы в этом направлении позволили доказать возможность усиления увеосклерального оттока при воздействии излучением оптоволоконного эрбиевого лазера с $\lambda = 1,56$ мкм. Результаты проведенного эксперимента на кадаверных глазах мини-свиней позволили зафиксировать лазериндуцированное расслоение коллагеновых волокон склеры и образование в ней пор. Гипотензивный эффект в виде снижения ВГД авторы объясняют усилением увеосклерального оттока [69].

Говоря о воздействии на склеру в проекции плоской части цилиарного тела при лечении пациентов с глаукомой, стоит обратить внимание на работы отечественных ученых, которые клинически подтвердили эффективность импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1,56$ мкм). На снимках образцов аутопсийной склеры, полученных с помощью электронного и атомно-силового микроскопа, обнаружены сформированные новые пористые структуры склеры на месте лазерных аппликаций. В данном случае зафиксированное снижение ВГД можно объяснить усилением увеосклерального оттока и увеличением гидропроницаемости склеры. В этой же работе показано отсутствие деструктивных изменений в тканях глаза, расположенных рядом с зоной лазерного облучения [70]. В клинической

практике эффективность вышеуказанного Er-glass волоконного лазера была успешно доказана у пациентов с резистентными формами глаукомы [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С недавнего времени отношение к трансклеральным лазерным технологиям лечения глаукомы претерпевает кардинальные изменения. Долгое время многие из них применялись только при рефрактерной и терминальной глаукоме с выраженным болевым синдромом. Ограниченное использование классической ЦФК объясняется достаточно травматичным характером вмешательства, вызывающего серьезные осложнения. Однако с появлением более щадящих трансклеральных лазерных технологий, использующих в своей основе механизм действия, связанный с эффектом усиления гидропроницаемости склеры и/или стимуляцией увеосклерального оттока, стали расширяться показания к использованию лазерных вмешательств в лечении пациентов с глаукомой. Однако расширение показаний к использованию в клинической практике новых технологий лазерного лечения требует дальнейших, более масштабных исследований. Имеющиеся обнадеживающие промежуточные результаты клинических наблюдений свидетельствуют об их потенциальной перспективности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гаврилина П.Д. — написание текста, сбор и обработка материала, редактирование; Гамидов А.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, редактирование; Карпилова М.А. — написание текста, сбор и обработка материала; Юсеф Наим Юсеф — концепция и дизайн исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Verhoeff F. Cyclectomy: a new operation for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1924;53:228–229.
- Covell L., Batungbacal R. Cyclodiathermy in glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 1955;40(1):77–82. DOI: 10.1016/0002-9394(55)92124-3
- Vogt A. Cyclodiathermy puncture in cases of glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1940;24(6):288–297. DOI: 10.1136/bjo.24.6.288
- Bietti G. Surgical intervention on the ciliary body. *Journal of The American Medical Association*. 1950;142(12):889–897. DOI: 10.1001/jama.1950.02910300027006
- Quigley H. Histological and physiological studies of cyclocryotherapy in primate and human eyes. *American Journal of Ophthalmology*. 1976;82(5):722–732. DOI: 10.1016/0002-9394(76)90009-x
- Benson M., Nelson M. Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *British Journal of Ophthalmology*. 1990;74(2):103–105. DOI: 10.1136/bjo.74.2.103
- Caprioli J., Sears M. Regulation of intraocular pressure during cyclocryotherapy for advanced glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 1986;101(5):542–545. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90943-8

Юсеф Наим Юсеф, А.А. Гамидов, М.А. Карпилова, П.Д. Гаврилина

Контактная информация: Гаврилина Полина Дмитриевна polina_1517@mail.ru

8. Silverman R.H., Vogelsang B., Rondeau M.J., Coleman D.J. Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(3):327–337. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72318-9
9. Cato S. Ultrasound circular cyclo-coagulation — innovation in glaucoma with high intensive focused ultrasound. *Eur Ophthalmic Rev.* 2011;5(2):1–76. DOI: 10.17925/eor.2011.05.02.109
10. Aptel F., Charrel T., Lafon C. Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8747–8753. DOI: 10.1167/iov.11-8137
11. Aptel F., Dupuy C., Rouland J.F. Treatment of refractory open-angle glaucoma using ultrasonic circular cyclocoagulation: a prospective case series. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1599–1605. DOI: 10.1185/03007995.2014.910509
12. Denis P., Aptel F., Rouland J.F. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:1089–1096. DOI: 10.1167/iov.14-14973
13. Aptel F., Begle A., Razavi A. Short- and long-term effects on the ciliary body and the aqueous outflow pathways of high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40:2096–2106. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.04.017
14. Mastropasqua R., Agnifili L., Fasanella V., Toto L., Brescia L., Di Staso S., Doronzo E., Marchini G. Uveo-scleral outflow pathways after ultrasonic cyclocoagulation in refractory glaucoma: an anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal study. *British Journal of Ophthalmology.* 2016;100:1668–1675. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308069
15. Smith R.S., Stein M.N. Ocular Hazards of Transscleral Laser Radiation. *Am J Ophthalmol.* 1969;67:100–110. DOI: 10.1016/0002-9394(69)90014-2
16. Smith R.S., Stein M.N. Ocular hazards of transscleral laser radiation: I. Spectral reflection and transmission of the sclera, choroid and retina. *Am J Ophthalmol.* 1968;66:21–31. DOI: 10.1016/0002-9394(68)91781-9
17. Beckman H., Kinoshita A., Rota A., Sugar H. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Transactions American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 1972;76:423–436.
18. Beckman H., Sugar H.S. Neodymium laser cyclocoagulation. *Archives Of Ophthalmology.* 1973;90:27–28. DOI: 10.1001/archoph.1973.01000050029006
19. Kammer J. Ciliary Body as a Therapeutic Target. *Surgical Innovations in Glaucoma.* 2013;1:45–59. DOI: 10.1007/978-1-4614-8348-9_4
20. Shields M.B., Shields S.E. Noncontact transscleral Nd: YAG cyclophotocoagulation: A long-term follow-up of 500 patients. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1994;92:271–287.
21. Devenyi R., Trope G., Hunter W., Badeeb O. Neodymium-YAG transscleral cyclophotocoagulation in human eyes. *Ophthalmology.* 1987;94:1519–1522. DOI: 10.1016/s0161-6420(87)33252-x
22. Maus M., Katz L. Choroidal detachment, flat anterior chamber, and hypotony as complications of neodymium:YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmology.* 1990;97:69–72. DOI: 10.1016/s0161-6420(90)32640-4
23. Pratesi R. Diode lasers in photomedicine. *IEEE J. Quantum Electron.* 1984;20:1433–1439. DOI: 10.1109/jqe.1984.1072352
24. Hennis H.L., Assia E., Stewart W.C., Legler U.F.C., Apple D.J. Transscleral cyclophotocoagulation using a semiconductor diode laser in cadaver eyes. *Ophthalmic Surg. r Sul.* 1991;21:274.
25. Hennis H.L., Stewart W.C. Semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:81–85. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75758-7
26. Gaasterland D.E., Pollack I.P. Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992;90:225–243. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30508-3
27. Schuman J.S., Jacobson J.J., Noecker R.J., Reidy W.T. Experimental Use Of Semiconductor Diode Laser In Contact Transscleral Cyclophotocoagulation In Rabbits. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1152–1157. DOI: 10.1001/archoph.1990.01070100108044
28. Gupta N., Weinreb R.N. Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation. *J Glaucoma.* 1997;6:426–429. DOI: 10.1097/00061198-199712000-00013
29. Youn J., Cox T.A., Herndon L.W., Allingham R.R., Shields M.B. A Clinical Comparison Of Transscleral Cyclophotocoagulation With Neodymium:Yag And Semiconductor Diode Lasers. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:640–647. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00228-1
30. Chen T.C., Pasquale L.R., Walton D.S., Grosskreutz C.L. Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation. *Int Ophthalmol Clin.* 1999;39(1):169–176. DOI: 10.1097/00004397-199903910-00015
31. Stinson W.G., Sherwood M.B. Cyclodestructive Procedures For Advanced Glaucoma: An Update. In: Jay B., Kirkness C.M., editors. *Recent advances in ophthalmology.* 1995;1:91–103.
32. Mastrobattista J.M., Luntz M. Ciliary Body Ablation: Where Are We And How Did We Get Here? *Surv Ophthalmol.* 1996;41(3):193–213. DOI: 10.1016/s0039-6257(96)80023-3
33. Delgado M.F., Dickens C.J., Iwach A.G., Novack G.D., Nychka D.S., Wong P.C., Nguyen N. Long-Term Results Of Noncontact Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet Cyclophotocoagulation In Neovascular Glaucoma. *Ophthalmology.* 2003;110(5):895–899. DOI: 10.1016/s0161-6420(03)00103-9
34. Hawkins T.A., Stewart W.C. One Year Results Of Semiconductor Transscleral Cyclophotocoagulation In Patients With Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:488–491. DOI: 10.1001/archoph.1993.01090040080035
35. Kosoko O., Gaasterland D.E., Pollack I.P., Enger C.L. Long Term Outcome Of Initial Ciliary Ablation With Contact Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation For Severe Glaucoma. The Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. *Ophthalmology.* 1996;103(8):1294–1302. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30508-3
36. Hampton C., Shields M.B., Miller K.N., Blasin M. Evaluation Of A Protocol For Transscleral Neodymium:Yag Cyclophotocoagulation In One Hundred Consecutive Patients. *Ophthalmology.* 1990;97:910–917. DOI: 10.1016/s0161-6420(90)32482-x
37. Yildirim N., Yalvac I.S., Sahin A., Ozer A., Bozca T. A Comparative Study Between Diode Laser Cyclophotocoagulation And The Ahmed Glaucoma Valve Implant In Neovascular Glaucoma — A Long Term Follow-Up. *J Glaucoma.* 2009;18(3):192–196. DOI: 10.1097/ijg.0b013e31817d235c
38. Wilensky J.T., Kammer J. Long-Term Visual Outcome of Transscleral Laser Cyclotherapy In Eyes With Amblyopic Vision. *Ophthalmology.* 2004;111(7):1389–1392. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.11.008
39. Kramp K., Vick H.P., Guthoff R. Transscleral Diode Laser Contact Cyclophotocoagulation In The Treatment of Different Glaucomas, Also As Primary Surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:698–703. DOI: 10.1007/s00417-002-0508-5
40. Ghosh S., Manvikar S., Ray-Chaudhuri N., Birch M. Efficacy Of Transscleral Diode Laser Cyclophotocoagulation In Patients With Good Visual Acuity. *European Journal of Ophthalmology.* 2014;24(3):375–381. DOI: 10.5301/ejo.5000389
41. Rotchford A.P., Jayasawal R., Madhusudhan S., Ho S., King A.J., Vernon S.A. Transscleral Diode Laser Cycloablation In Patients With Good Vision. *British Journal of Ophthalmology.* 2010 Sep;94(9):1180–1183. DOI: 10.1136/bjo.2008.145565
42. Agarwal P., Dulku S., Nolan W., Song V. The UK National Cyclodiode Laser Survey. *Eye.* 2011;25(2):166–173. DOI: 10.1038/eye.2010.174
43. Iliev M.E., Gerber S. Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91:1631–1635. DOI: 10.1136/bjo.2007.116533
44. Heinz C., Koch J.M., Heiligenhaus A. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation as primary surgical treatment for secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis: high failure rate after short term follow up. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90:737–740. DOI: 10.1136/bjo.2005.085936
45. Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Оценка эффективности и безопасности применения диод-лазерной транссклеральной термотерапии цилиарного тела как способа лечения рефрактерной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2014;5:64–67. [Bojko E.V., Kulikov A.N., Skvortsov V.Yu. Evaluating the effectiveness and safety of diode laser trans-scleral thermotherapy of the ciliary body as a treatment for refractory glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik of ophthalmologii.* 2014;5:64–67 (In Russ.)].
46. Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Изучение особенностей различных режимов диод-лазерной транссклеральной контактной циклокоагуляции в эксперименте. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2011;3:482–484. [Kulikov A.N., Skvortsov V.Yu. Study Of The Features Of Various Modes Of Diode-Laser Transscleral Contact Cyclocoagulation In An Experiment. Preventive and clinical medicine = *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina.* 2011;3:482–484 (In Russ.)].
47. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1992;99(12):1823–1828. DOI: 10.1016/s0161-6420(92)31718-x
48. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J. Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and trans-scleral cyclophotocoagulation. *British Journal of Ophthalmology.* 2007;91(2):248–252. DOI: 10.1136/bjo.2006.103580
49. Ishida K. Update on results and complications of cyclophotocoagulation. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2013;24(2):102–110. DOI: 10.1097/icu.0b013e32835d9335
50. Kumar H., Mansoori T., Warjri G.B., Somarajan B.I., Bandil S., Gupta V. Lasers in glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2018;66(11):1539–1553. DOI: 10.4103/ijo.ijo_555_18
51. Uram M. Combined phacoemulsification, endoscopic ciliary process photocoagulation, and intraocular lens implantation in glaucoma management. *Ophthalmic Surg.* 1995;26(4):346–352.
52. Gayton J.L., Van Der Karr M., Sanders V. Combined cataract and glaucoma surgery: trabeculectomy versus endoscopic laser cycloablation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 1999;25(9):1214–1219. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00141-8
53. Lindfield D., Ritchie R.W., Griffiths M.F. "Phaco-ECP": combined endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma. *BMJ Open.* 2012;2(3):e000578. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000578
54. Agrawal P., Martin K. Ciliary body position variability in glaucoma patients assessed by scleral transillumination. *Eye.* 2008;22:1499–1503. DOI: 10.1038/eye.2008.79
55. Liu G.J., Mizukawa A., Okisada S. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd:YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Research.* 1994;26(2):65–79. DOI: 10.1159/000267395
56. Fea A.M., Dorin G. Laser treatment of glaucoma: evolution of laser trabeculoplasty techniques. *Techniques in Ophthalmology.* 2008;6(2):45–52. DOI: 10.1097/ito.0b013e31817d235c
57. Kammer J.A. Laser trabeculoplasty: treatment with a diode laser appears to lower IOP while minimizing complications. *Glaucoma Today.* 2012;10(2):18–28.
58. Lin S., Babic K., Masis M. Micropulsetransscleral diode laser cyclophotocoagulation: short term results and anatomical defects. *American Glaucoma Society.* 2016. Poster Presentation.
59. Zhao M., Pekmezci M., Lee R.K., Han Y. *Histologic Changes Following Continuous Wave And Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Randomized Comparative Study.* American Glaucoma Society. San Francisco; 2019.

60. Johnstone M.A., Song S., Padilla S., Wen K., Xin C., Wen J.C., Martin E., Wang R.K. Microscope Real-time Video, High-resolution OCT & Histopathology to Assess How Transscleral Micropulse Laser Affects the Sclera, Ciliary Body, Muscle, Secretory Epithelium, Suprachoroidal Space & Aqueous Outflow System. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Vancouver. Investigative Ophthalmology & Visual Science July 2019;60:2825.
61. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M.W., Sng C., Li X., Loon S.C., Chew P.T. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;43(1):40–46. DOI: 10.1111/ceo.12360
62. Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I.-L., See J.L.-S., Chew P.T.K. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010;38:266–272. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
63. Souissi S., Baudouin C., Labbe A., Hamard P. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation using a standard protocol in patients with refractory glaucoma naive of cyclodestruction. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;1120672119877586. DOI: 10.1177/1120672119877586
64. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная циклофотокоагуляция в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы. *Новости глаукомы*. 2020;1(53):71–75. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Eliseeva M.A. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in the Combine Treatment of Neovascular Glaucoma. *Glaucoma News = Novosti glaukomy*. 2020;1(53):71–75 (In Russ.)].
65. Елисеева М.А., Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;4:95–98. [Eliseeva M.A., Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in the Combine Surgical Treatment of Refractory Glaucoma: Preliminary Results. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2019;4:95–98 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-4-95-98
66. Subramaniam K., Price M.O., Feng M.T., Price F.W. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Keratoplasty Eyes. *Cornea*. 2019;38(5):542–545. DOI: 10.1097/ico.0000000000001897
67. Al Habash A., AlAhmadi A.S. Outcome Of MicroPulse Transscleral Photocoagulation In Different Types Of Glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2019;13:2353–2360. DOI: 10.2147/oph.s226554
68. Varikuti V.N.V., Shah P., Rai O., Chaves A.C., Miranda A., Lim B.-A., Dorairaj S.K., Sieminski S.F. Outcomes of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Eyes With Good Central Vision. *Journal of Glaucoma*. 2019;28(10):901–905. DOI: 10.1097/ijg.0000000000001339
69. Baum O., Wachsmann-Hogiu S., Milner T., Sobol E. Laser-assisted formation of micropores and nanobubbles in sclera promote stable normalization of intraocular pressure. *Laser Physics Letters*. 2017;14(6):065601. DOI: 10.1088/1612-202x/aa6b1a
70. Большунов А.В., Соболев Э.Н., Федоров А.А., Баум О.И., Омельченко А.И., Хомчик О.В., Щербачев Е.М. Изучение возможности усиления фильтрации внутриглазной жидкости при неразрушающем лазерном воздействии на склеру в проекции плоской части цилиарного тела (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии*. 2013;129(1):22–26. [Bolshunov A.V., Sobol E.N., Fedorov A.A., Baum O.I., Omelchenko A.I., Khomchik O.V., Shcherbakov E.M. The study of opportunity of aqueous humor filtration increase after nondestructive laser exposure of sclera in the site of pars plana projection (experimental study). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2013;129(1):22–26 (In Russ.)].
71. Аветисов С.Э., Большунов А.В., Хомчик О.В., Федоров А.А., Сипливый В.И., Баум О.И., Омельченко А.И., Щербачев Е.М., Панченко В.Я., Соболев Э.Н. Лазериндуцированное повышение гидропроницаемости склеры в лечении резистентных форм открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(2):5–13. [Avetisov S.E., Bolshunov A.V., Khomchik O.V., Fedorov A.A., Sipliviy V.I., Baum O.I., Omelchenko A.I., Shcherbakov E.M., Panchenko V.Ya., Sobol E.N. Laser-induced increase of scleral hydroporability in the treatment of resistant forms open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma = Nacionalny zhurnal glaukoma*. 2015;14(2):5–13 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Гаврилина Полина Дмитриевна
аспирант
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5023-3409>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Гамидов Алибек Абдумуталимович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Карпилова Мария Александровна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0385-3976>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, директор, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Gavrilina Polina D.
postgraduate
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5023-3409>

Research Institute of Eye Diseases
Gamidov Alibek A.
MD, senior research officer of the Department of modern methods of treatment in ophthalmology
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>

Research Institute of Eye Diseases
Karpilova Maria A.
PhD, research officer of the Glaucoma department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0385-3976>

Research Institute of Eye Diseases
Yusef Naim Yusef
MD, director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>