

Российский офтальмологический журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал

РОЖ 2018 Том 11 № 3

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

Центральное рецензируемое издание

ROJ 2018 Vol. 11 No. 3

Приложение

Supplement

Дорогие читатели,
перед вами специальный выпуск «Российского офтальмологического журнала» — приложение к №3, 2018.

Этот выпуск посвящен «горячей» теме — технологиям зрительного «протезирования», внедрение которых в клиническую практику открывает принципиально новые горизонты восстановления утраченного зрения в тех случаях, когда все имеющиеся на сегодняшний день терапевтические или хирургические возможности исчерпаны.

Разработка этих перспективных технологий стала реальностью благодаря совместным усилиям как офтальмологов, так и специалистов в области нейрофизиологии, бионики, физики, микроэлектроники, информационных технологий и других областей науки. Успехи этой работы достигнуты в первую очередь в результате объединения высоких профессиональных компетенций участвующих в ней специалистов.

Исследования в области искусственного зрения активно продолжают во многих научно-клинических центрах и лабораториях мира, в том числе и в России. Предстоит решить еще много проблем, связанных с повышением функциональности, биосовместимости, снабжения энергией зрительных имплантов, с оптимизацией микрохирургических и инженерно-конструкторских решений и многих других вопросов.

Но на сегодняшний день уже есть опыт клинического применения разработанных ретинальных имплантов, что вселяет надежду и позволяет смотреть с оптимизмом в будущее, когда в руках офтальмологов зрительное протезирование станет доступным и эффективным инструментом, позволяющим возвращать зрение в тяжелых случаях его потери.

*С наилучшими пожеланиями,
главный редактор В.В. Нероев*



Реальное Время

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*В.В. Нероев, Ю.С. Астахов, М.М. Лобанова, Д.Д. Ступин,
Н.А. Верлов, М.Н. Рязанцев, О.В. Зайцева, А.А. Богданов,
В.Н. Васильев, М.В. Дубина*

Искусственное зрение:

успехи, проблемы, перспективы.....	3
Введение	4
1. Строение, функции и заболевания сетчатки	5
2. Подходы к протезированию	
и виды имплантов.....	6
Коммерчески доступные протезы сетчатки.....	8
Эпиретинальные импланты серии Argus	
(Second Sight Medical Products, Inc., США).....	8
Субретинальный имплант Alpha IMS	
(Retina Implant AG, Германия)	9
Эпиретинальные импланты серии IMI	
(Intelligent Implants GmbH, Германия)	
и IRIS™ (Pixium Vision S.A., Франция)	11
Прототипы новых разработок	12
Интраорбитальные импланты	12
Epi-Ret (IBT Group, Германия)	12
Artificial Silicon Retina	
(Optobionics Corp., США)	12
Photovoltaic Retinal Prosthesis	
(Stanford University, США)	13
Bionic Vision Australia (Bionic Vision	
Technologies, Австралия)	14
Semichronic Suprachoroidal	
Transretinal Prosthesis (NIDEK Co.,	
Ltd., Япония)	15
Boston Retinal Implant Project	
(Bionic Eye Technologies, Inc., Visus	
Technology, Inc., США).....	16
Bio-Retina (NanoRetina Inc., Израиль).....	16
Интракраниальные импланты	16
3. Оптогенетические и оптофармакологические	
подходы к восстановлению зрения.....	17
4. Проблемы искусственного зрения.....	17
Нейрофизиологические проблемы	17
Хирургические проблемы	
и послеоперационные осложнения	19
Инженерные проблемы	19
Технологические проблемы	19
Аппаратное обеспечение и электроника	20
Программное обеспечение	
и обработка данных	21
5. Будущее технологий искусственного зрения	22
Список используемых сокращений,	
обозначений и терминов.....	26

REVIEWS

*V.V. Neroev, Yu.S. Astakhov, M.M. Lobanova, D.D. Stupin,
N.A. Verlov, M.N. Ryazantsev, O.V. Zaitseva, A.A. Bogdanov,
V.N. Vasylyev, M.V. Dubina*

Artificial Vision:

Advances, Topical Issues, and Prospects	3
Introduction.....	4
1. Retinal structure, functions, and diseases.....	5
2. Approaches to vision prosthetic care	
and implant types.....	6
Commercially available retinal implants	8
Argus Epiretinal implants (Second Sight	
Medical Products, Inc., USA).....	8
Alpha IMS Subretinal implant	
(Retina Implant AG, Germany)	9
IMI Epiretinal implants (Intelligent	
Implants GmbH, Germany) and	
IRIS™ (Pixium Vision S.A., France)	11
Implants under development	12
Intraorbital implants	12
Epi-Ret (IBT Group, Germany).....	12
Artificial Silicon Retina	
(Optobionics Corp., USA).....	12
Photovoltaic Retinal Prosthesis	
(Stanford University, USA)	13
Bionic Vision Australia (Bionic Vision	
Technologies, Australia)	14
Semichronic Suprachoroidal	
Transretinal Prosthesis (NIDEK Co.,	
Ltd., Japan)	15
Boston Retinal Implant Project	
(Bionic Eye Technologies, Inc., Visus	
Technology, Inc., USA)	16
Bio-Retina (NanoRetina Inc., Israel)	16
Intracranial implants.....	16
3. Gene therapeutic and opto-pharmacological	
approaches to vision restoration	17
4. Problems of artificial vision	17
Neurophysiological problems	17
Surgical problems and postoperative	
complications.....	19
Engineering problems.....	19
Technological problems	19
Electronics and hardware	20
Software and data processing.....	21
5. Future of artificial vision technologies	22
List of abbreviations, notations, and terms used	26

Искусственное зрение: успехи, проблемы, перспективы

В.В. Нероев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹

Ю.С. Астахов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой²

М.М. Лобанова — врач-офтальмолог³, младший научный сотрудник лаборатории бионики⁴

Д.Д. Ступин — аспирант кафедры физики конденсированного состояния⁵, младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий⁵, младший научный сотрудник лаборатории бионики⁴

Н.А. Верлов — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории бионики⁴, старший научный сотрудник отделения молекулярной и радиационной биофизики⁶

М.Н. Рязанцев — канд. хим. наук, доцент⁷, научный сотрудник лаборатории бионики⁴

О.В. Зайцева — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

А.А. Богданов — канд. физ.-мат. наук, заведующий лабораторией бионики⁴

В.Н. Васильев — член-корр. РАН, д-р техн. наук, профессор, ректор⁴

М.В. Дубина — д-р мед. наук, академик

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ СПб ГБУЗ «Диагностический центр № 7» (глазной) для взрослого и детского населения, 191028, Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 38

⁴ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» Минобрнауки России, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49

⁵ ФГБУ ВОиН «Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет РАН» Минобрнауки России, 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 8, к. 3

⁶ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Минобрнауки России, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, Орлова Роща, д. 1

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минобрнауки России, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

В обзоре представлены современные технологии зрительного протезирования, которые включают в себя системы Argus, Alpha IMS, Intelligent Medical Implant, Artificial Silicon Retina, Photovoltaic Retinal Prosthesis, Epi-Ret, Boston Retina Implant Project, Bionic Vision Australia и Semichronic Suprachoroidal Transretinal Prosthesis. Рассмотрены различные виды зрительных имплантов с точки зрения технических характеристик, особенностей хирургических операций, клинических испытаний и опыта применения. Обсуждаются основные проблемы и пути создания новых технологий искусственного зрения.

Ключевые слова: искусственное зрение, протезы сетчатки, импланты сетчатки, массив электродов, дегенеративные заболевания сетчатки, пигментный ретинит.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в 2014 г. в мире насчитывалось 285 млн человек с нарушениями зрения, из которых 39 млн были полностью слепыми [1]. Среди ведущих причин слепоты можно выделить следующие: катаракта (47,9%), глаукома (12,3%), возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (8,7%), помутнение роговицы (5,1%), диабетическая ретинопатия (4,8%), слепота у детей (3,9%) и трахома (3,6%). Кроме того, стойкая потеря зрения может быть результатом выявления заболеваний на поздних стадиях, неадекватности режима мониторинга и резистентности к лечению.

К настоящему времени достигнуты значительные успехи в области диагностики и лечения многих заболеваний органа зрения. С целью предотвращения слепоты вследствие глаукомы большое внимание уделяется ее ранней диагностике и мониторингу, внедряются различные направления медикаментозной терапии, в том числе фиксированные комбинации препаратов, разрабатываются направления лазерного и хирургического лечения. В большинстве стран стали рутинными микроинвазивные методики хирургии катаракты (замена мутного хрусталика). Лечение помутнений роговицы продолжает совершенствоваться благодаря развитию технологий кератопластики, в частности методики ламеллярной хирургии. Получили также широкое распространение современные методы функциональной диагностики и визуализа-

ции патологии глазного дна, лазерные и хирургические направления лечения заболеваний сетчатки. Основные успехи в терапии сосудистых заболеваний глазного дна и неоваскулярной формы ВМД связаны с внедрением в лечебную практику ингибиторов ангиогенеза. Применение современной антибиотикотерапии позволяет решить проблему трахомы.

Однако, несмотря на значительные успехи клинической офтальмологии, особенно офтальмохирургии, слепота остается одной из важнейших медико-социальных проблем. В частности, до настоящего времени отсутствуют эффективные направления терапии атрофической формы ВМД и наследственных заболеваний, в том числе абiotрофии сетчатки.

С целью зрительной реабилитации слепых людей в настоящее время в мире десятки научных групп и биотехнологических компаний разрабатывают и проводят апробацию прототипов электронных устройств, реализующих концепцию искусственного зрения (рис. 1) [2]. Успешные разработки и клинические исследования в данном направлении стали возможны благодаря последним достижениям в области нейрофизиологии [3, 4], микрохирургии глаза [5], а также интегральной микро- и наноэлектроники и фотоники [6, 7].

Впервые концепция электрической стимуляции зрительной системы для лечения слепоты была описана еще в XVIII веке в Париже французским врачом и ученым Charles Le Roy в Королевской академии наук [8]. Его слепой пациент рассказывал, что испытал зрительные ощущения и «увидел» вспышки при протекании электрического тока через намотанную вокруг головы проволоку. Впоследствии эти вспышки были названы фосфенами.

Нейрохирург О. Foerster в 1929 г. в Бреслау (Вроцлав, Польша) описал случай, в котором слепой пациент «увидел» маленькое пятно света при электрической стимуляции крайней точки затылочной области левого полушария. При сдвиге области стимуляции выше шпорной борозды светящееся пятно также перемещалось, оставаясь в правой половине поля зрения [9—11].

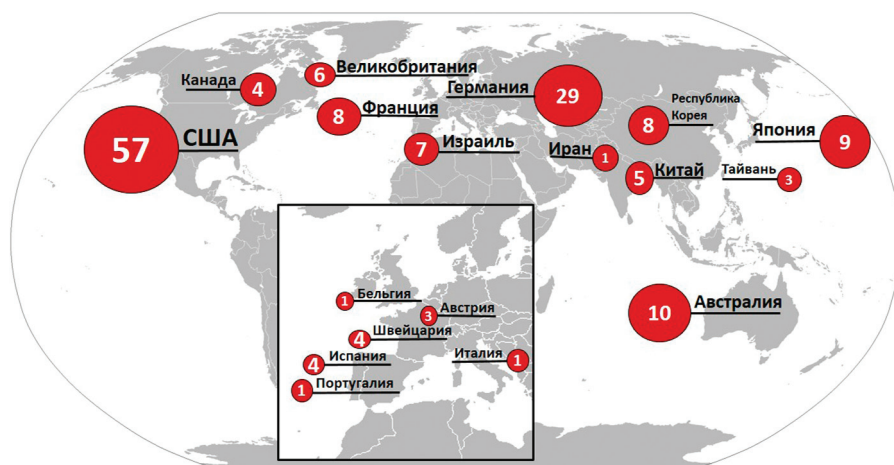


Рис. 1. Распределение по странам и количество научных групп и компаний, развивающих идеи искусственного зрения (2016) [2].

Fig. 1. Number of research groups and companies for artificial vision and their distribution by countries (2016) [2].

Работы О. Foerster были продолжены его учеником W. Penfield, который за 17 лет провел 330 операций по исследованию электрической стимуляции коры головного мозга. Все его пациенты воспринимали свои зрительные ощущения как пятна различных форм (шар, звезда, полоса) и цветов (желтый, розовый, синий, красный, зеленый, огненный, серый) [12]. В 1931 г. F. Krause и H. Schum, работавшие в хирургическом отделении госпиталя Аугуста (Берлин, Германия), описали случай, в котором электрическая стимуляция головного мозга вызвала зрительные ощущения у пациента, ослепшего в результате огнестрельного ранения головы [13].

J. Button и T. Putnam в 1960-х годах в неврологическом отделении госпиталя Cedars of Lebanon (Лос-Анджелес, США) отмечали появление фосфенов у 3 слепых пациентов при стимуляции затылочной доли головного мозга с помощью 4 имплантированных электродов [14]. В 1962 г. академиком Н.П. Бехтеревым в Институте экспериментальной медицины Академии медицинских наук (Ленинград, СССР) был предложен метод вживления электродов в головной мозг человека для лечения эпилепсии и паркинсонизма. Впоследствии, в 1980-х годах, А.Н. Шандуриной совместно с В.А. Хилько был разработан метод прямых лечебных стимуляций пораженных зрительных нервов через трансорбитально введенные электроды [15, 16]. В те же годы С.Н. Федоров и соавт. предложили метод лечения атрофии зрительного нерва посредством его прямой стимуляции через менее инвазивный трансконъюнктивальный доступ [17]. При этом пациенты сообщали о субъективном улучшении зрения.

В 1968 г. G. Brindley и W. Lewin в отделении неврологии и нейрохирургии Кембриджского госпиталя (Великобритания) имплантировали слепому пациенту массив из 80 электродов в область зрительной коры головного мозга и отмечали, что короткие электрические импульсы способны вызывать фосфены в виде точек, пятен, полос в определенных областях поля зрения [18]. Через 10 лет W. Dobelle [19] в колумбийском пресвитерианском медицинском центре (США) продемонстрировал принципиальную возможность восстановления утраченного зрения путем электрической стимуляции головного мозга. В своей пионерской работе автор использовал внешнюю видеокамеру для регистрации визуальной сцены, в соответствии с которой проводилась стимуляция зрительной коры при помощи имплантированного массива электродов у ослепшего после травмы пациента [19]. Во время работы импланта пациент сообщал о наличии зрительных ощущений и даже мог распознавать крупные буквы.

Принципиально другой способ восстановления утраченного зрения был продемонстрирован научной группой под руководством М. Нумауи в США. Исследователями была предложена и успешно апробирована концепция прямой стимуляции сетчатки

с помощью массива планарных микроэлектродов у пациентов с пигментным ретинитом [20]. Данный подход был мотивирован попыткой использования сохранившихся нейронов сетчатки для обработки и передачи визуальной информации в головной мозг. Авторами был разработан имплант Argus II (Second Sight, Inc., США), получивший в 2013 г. одобрение FDA для коммерческого применения, который к настоящему времени установлен более 150 пациентам во всем мире [21], включая имплантацию двум пациентам в Российской Федерации в июле и декабре 2017 г. [22–24].

Успех системы Argus продемонстрировал перспективность протезирования сетчатки и во многом стимулировал широкий интерес ученых к проблеме восстановления утраченного зрения. На сегодняшний день разрабатываются и активно развиваются более десятка научных проектов в данном направлении (см. рис. 1). Однако, несмотря на очевидные достижения клинического применения новых технологий зрительных протезов, проблема полного восстановления утраченного зрения не решена до сих пор и требует дальнейшего совершенствования микрохирургических методов, аппаратного и программного обеспечения имплантов, а также более глубокого фундаментального понимания нейрофизиологических процессов, происходящих при электростимуляции зрительной системы.

ЦЕЛЬЮ данного обзора является систематизация медицинских, инженерных, физико-математических и информационных достижений, а также описание основных проблем и перспектив в области создания искусственного зрения.

1. Строение, функции и заболевания сетчатки

Сетчатка — периферический отдел зрительного анализатора, представляющий собой внутреннюю оболочку глаза. В формировании и проведении нервного импульса, несущего зрительную информацию, участвуют 5 типов нервных клеток. Фоторецепторы (палочки и колбочки), биполярные клетки и ганглиозные клетки — первые 3 типа нейронов зрительного пути. Между ними располагаются горизонтальные и амакриновые клетки, которые участвуют в предварительной обработке информации, полученной от фоторецепторов. Сетчатка человека инвертирована, поэтому свет должен пройти через все прозрачные слои сетчатки, чтобы достигнуть наружных сегментов фоторецепторов. Поглощение света в фоторецепторах приводит к фотохимическим реакциям (фототрансдукция), в результате которых изменяется их трансмембранный электрический потенциал. Изменение трансмембранного потенциала фоторецепторов вызывает возбуждение биполярных клеток, что приводит к активации ганглиозных клеток, которые передают зрительную информацию, закодированную в виде электрических импульсов (спайков), в первичные зрительные центры головного мозга, формируя визуальные образы [25].

При дегенеративных заболеваниях сетчатки, приводящих к слепоте и слабовидению (пигментная абнотрофия сетчатки, хороидермия, врожденный амавроз Лебера, атрофическая форма ВМД и т. п.), происходит нарушение проведения зрительной информации от сетчатки к головному мозгу вследствие необратимых изменений в слое фоторецепторов и слое пигментного эпителия [26]. Так, в случае пигментной абнотрофии поражение фоторецепторов, как правило, распространяется от периферии к центральной области сетчатки. Пациенты жалуются на ухудшение зрения в сумерках и постепенное сужение поля зрения. К настоящему времени выявлено более 70 генетических нарушений, которые вызывают различные формы данного заболевания [27]. При ВМД нарушения, наоборот, начинаются в центральной зоне сетчатки. Пациенты жалуются на появление пятен в центральном поле зрения и на нечеткость зрения. Заболевание не приводит к полной слепоте, однако существенно снижает качество жизни пациентов: появляются трудности при чтении, письме, узнавании лиц.

Ключевой момент в патогенезе дегенеративных заболеваний сетчатки состоит в том, что конечным итогом патологического процесса является поражение фоторецепторов и слоя пигментного эпителия сетчатки. Однако остальные слои сетчатки продолжают частично функционировать и участвовать в передаче нервных импульсов в головной мозг.

Концепция искусственной сетчатки заключается в стимуляции работоспособных клеток сетчатки с помощью массива микроэлектродов, которые заменяют функции погибших фоторецепторов.

2. Подходы к протезированию и виды имплантов

С анатомической точки зрения в зависимости от места расположения массива стимулирующих

электродов зрительные протезы можно разделить на интраорбитальные и интракраниальные. При интраорбитальном расположении имплантов можно выделить 4 подхода к имплантации: эпиретинальный, субретинальный, супрахориоидальный и периневральный (табл. 1, рис. 2). Эпиретинальный подход предполагает размещение массива электродов непосредственно на внутренней поверхности сетчатки, т. е. над слоем нервных волокон, что позволяет осуществлять прямую стимуляцию ганглиозных клеток. При субретинальном подходе массив электродов располагается на внешней поверхности сетчатки, т. е. между слоями фоторецепторов и пигментного эпителия, стимулируя преимущественно биполярные клетки, что дает возможность частично задействовать естественные связи между работоспособными нейронами сетчатки и головным мозгом. Некоторые авторы также выделяют интрасклеральный подход, при котором массив электродов располагается в толще склеры [28]. При периневральном подходе электроды размещаются около зрительного нерва за глазом в пределах орбиты.

Интракраниальные импланты можно разделить на таламические и кортикальные. Таламический подход предполагает размещение электродов в таламической области головного мозга. Кортикальные импланты располагаются непосредственно в области зрительной коры головного мозга.

С технической точки зрения протезы сетчатки, как правило, состоят из 4 основных компонентов: фотоэлектрического преобразователя, внешней электроники, внутренней электроники и массива стимулирующих электродов. Фотоэлектрический преобразователь предназначен для регистрации визуальной информации и может представлять собой внешнюю видеокамеру или имплантируемый массив

микрофотодиодов. Внешняя и внутренняя электроника служат для обработки полученных данных и участвуют в формировании электрических импульсов, передаваемых на микроэлектроды для стимуляции сетчатки. Связь между внутренней и внешней электроникой осуществляется кабельным соединением или с помощью беспроводной индукционной (электромагнитной) или оптической передачи данных и энергии (см. табл. 1).

Хирургическая техника при эпиретинальном и субретинальном подходах включает в себя стандартные методы витреоретинальной хирургии (рис. 3). Как правило, вначале проводят удаление хрусталика, так как последующие хирургические вме-

Таблица 1. Медицинская и техническая классификация зрительных протезов
Table 1. Medical and technical classification of visual prostheses

Медицинская классификация Medical classification	Техническая классификация Technical classification
По расположению массива электродов Stimulus electrodes array location	По типу передачи данных и энергии Energy and data transfer
Интраорбитальные Intraorbital	а. Проводная Cable
а. Эпиретинальные Epiretinal	б. Индукционная Inductive coupling
б. Субретинальные Subretinal	в. Оптическая Optical link
в. Супрахориоидальные Suprachoroidal	По типу фотоэлектрического преобразователя Photoelectric converter type
г. Периневральные Perineural	а. Внешняя видеокамера External video-camera
Интракраниальные Intracranial	б. Интраокулярный массив фотодиодов Intraocular photodiode-array
а. Таламические Thalamic	По типу материала электродов Electrodes material
б. Кортикальные Cortical	а. Золото Gold
	б. Платина Platinum
	в. Оксид иридия Iridium oxide
	г. Нитрид титана Titanium nitride

шатательства увеличивают риск развития катаракты. Далее на расстоянии 3,5–4 мм от лимба устанавливаются порты в нижнenaружном, верхнenaружном и верхневнутреннем квадрантах глаза. С целью поддержания постоянного внутриглазного давления через порт в нижнenaружном квадранте вводится инфузионная канюля для непрерывной подачи ирригационного раствора, а два других порта используются для введения световода и наконечника витреотома — микроманипулятора для удаления стекловидного тела.

Установка миниатюрных беспроводных микрофотодиодных имплантов с оптической передачей информации и энергии является относительно простой хирургической техникой. В ходе операции выполняется разрез склеры с последующей ретиномией (1–1,5 мм) и локальной отслойкой сетчатки. Имплант устанавливается субретинально при помощи витреоретинального пинцета. Далее ретиномия блокируется эндолазеркоагуляцией, и витреальная полость заполняется силиконовым маслом для фиксации импланта. Операция занимает менее 2 ч [29].

Имплантация зрительных протезов, имеющих трансклеральный кабель и экстраокулярную электронику, является более сложной, так как помимо установки интраокулярной части устройства необходимо закрепить внешнюю электронику вокруг глаза или в заушной области. Время операции может достигать 4–6 ч.

Супрахориоидальный подход не требует интраокулярного хирургического вмешательства, что снижает риск травматического повреждения сетчатки в ходе установки импланта и патологических изменений в сетчатке вследствие длительного ее контакта с электродами.

Кортикальный подход требует нейрохирургического вмешательства в зрительные отделы головного мозга и сопряжен с высоким риском ранних или отдаленных инфекционных осложнений. Тем не менее данный подход не требует наличия функционирующей сетчатки и зрительного нерва, поэтому кортикальные зрительные импланты могут быть использованы для восстановления зрения у пациентов с травматическими повреждениями глаз, глаукомой и даже при отсутствии органа зрения.

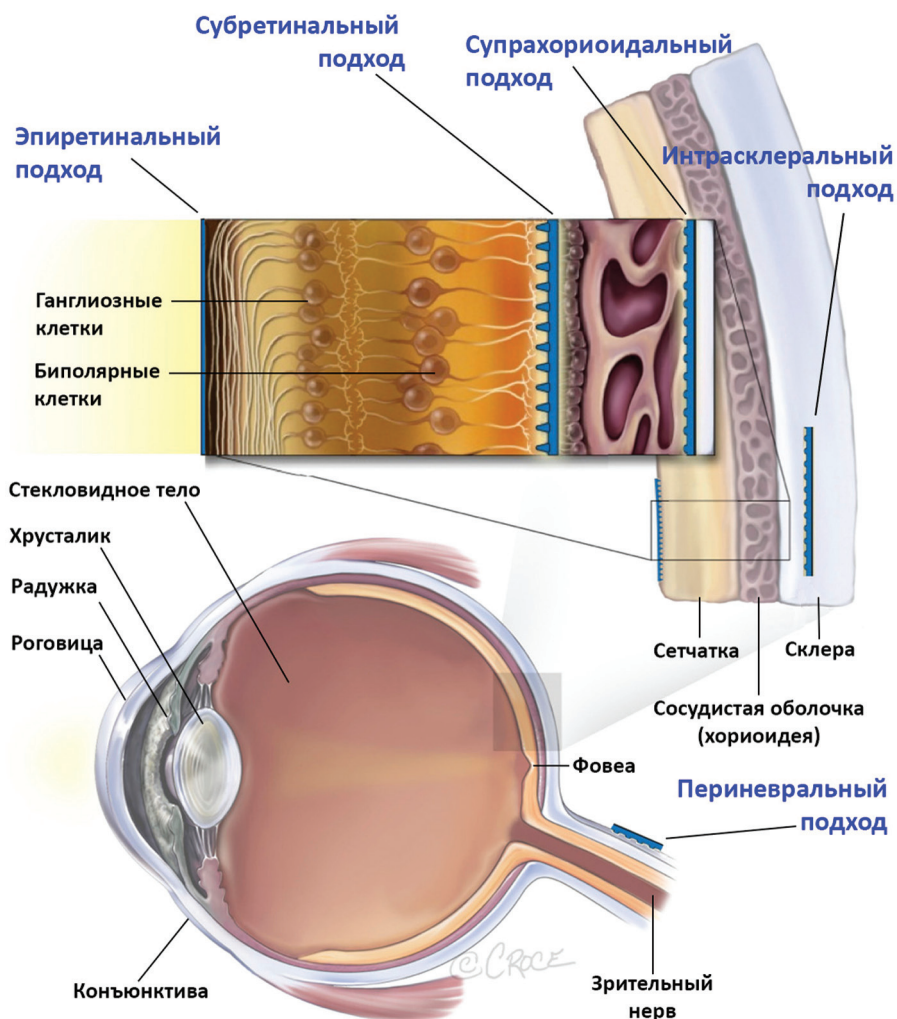


Рис. 2. Медицинская классификация подходов к имплантации зрительных протезов. Изображение любезно предоставлено профессором Lauren Ayton.

Fig. 2. Medical classification of the approaches to visual prostheses implantation. The images are courtesy of Prof. Lauren Ayton.

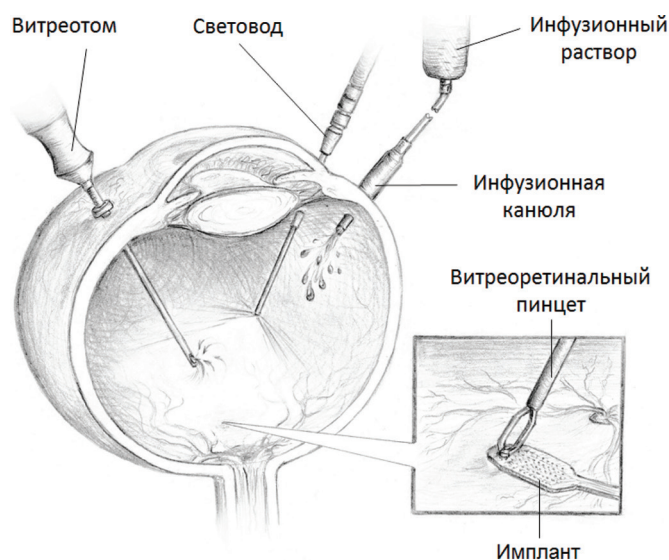


Рис. 3. Схема витрэктомии и установки зрительного импланта.
Fig. 3. Scheme of vitrectomy and visual implant installation.

Коммерчески доступные протезы сетчатки

Эпиретинальные импланты серии Argus (Second Sight Medical Products, Inc., США). Научная группа под руководством М. Humayun, R. Greenberg и E. de Juan из Университета Джонса Хопкинса в г. Балтиморе (США) начала разработку прототипа эпиретинального импланта Argus в начале 1990-х гг. и уже в 1999 г. осуществила первую хирургическую операцию по установке импланта на сетчатку человека [30–32]. В 2002–2006 гг. в Университете Южной Калифорнии в г. Лос-Анджелесе при участии 6 пациентов с пигментным ретинитом были проведены первые клинические испытания системы Argus, которые показали безопасность и эффективность данного импланта.

Импланты из серии Argus, устройство которых схематично представлено на рисунке 4, работают следующим образом. Зрительная сцена регистрируется внешней видеокамерой, встроенной в очки, после чего обрабатывается с помощью видеопроцессора (VPU, Visual Processing Unit) и по индукционному каналу связи передается на имплант. Индукционная связь осуществляется с помощью 2 электромагнитных катушек, одна из которых установлена на дужке очков снаружи, а другая расположена под кожей у височной кости (Argus I) или на склере (Argus II). Приемная катушка соединена с помощью кабеля с внутренней электроникой импланта — ASIC (Application-Specific Integrated Circuit), которая предназначена для генерации стимулирующих импульсов, а также для диагностики импланта. В системе Argus I блок внутренней электроники расположен в височной области, а в системе Argus II непосредственно на склере. От ASIC по многожильному кабелю, проходящему через склеру внутрь глаза, подаются независимые друг от друга электрические импульсы на интраокулярный массив встроенных в полиимидную пленку платиновых электродов, которые стимулируют сетчатку, создавая зрительные ощущения. В системе Argus I использовался массив из 16 (4×4) электродов, которые имели диаметры 250 и 500 мкм и были разнесены на расстояние 800 мкм от края до края. В усовершенствованной версии импланта Argus II была модифицирована программно-аппаратная часть устройства, диаметр электродов был уменьшен до 200 мкм, а расстояние между ними сокращено до 575 мкм, что позволило увеличить количество электродов до 60 (6×10). Массив электродов имел размеры 5,5×6 мм², что обеспечивало угол поля зрения 20°.

Перед установкой системы Argus II проводится стандартная процедура витрэктомии [33]. Выполняется круговой разрез конъюнктивы, 4 прямые мышцы выделяются и подготавливаются к размещению круговой (циркулярной) ленты. Внутренняя катушка индукционного передатчика и ASIC подшиваются к поверхности склеры в верхненаружном квадранте глазного яблока. В 5 мм от лимба выполняется разрез склеры, через который вводится единственная

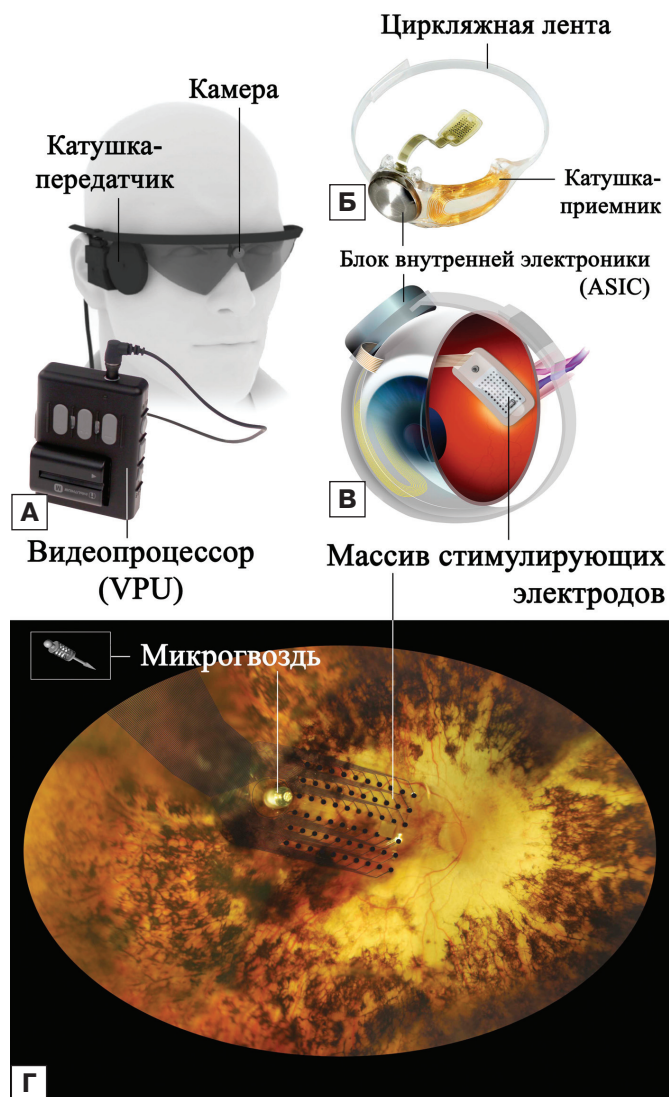


Рис. 4. Система Argus II. А — внешняя электроника импланта; Б — макрофотография импланта; В — анатомическое расположение импланта; Г — установленный на сетчатку массив стимулирующих микроэлектродов. Изображения любезно предоставлены профессором Jessy Dorn и профессором Натальей Писаревой (Second Sight Medical Products, Inc.).

Fig. 4. The Argus II system. А — external implant's electronics; Б — implant's macrophotograph; В — anatomic location scheme of the Argus II implant; Г — installed on the retina stimulus multielectrode array. The images are courtesy of Prof. Jessy Dorn and Prof. Nataliya Pisareva (Second Sight Medical Products, Inc.).

интраокулярная часть устройства — массив микроэлектродов, устанавливающийся в центральной области сетчатки. Для его крепления используется титановый ретинальный микрогвоздь, который устанавливается на краю мультиэлектродного массива. Таким образом, обеспечивается тесный контакт электродов с сетчаткой. После установки интраокулярной части импланта разрез склеры ушивается вокруг кабеля, соединяющего массив микроэлектродов с ASIC. Циркулярная лента фиксируется под каждой из 4 прямых мышц и затягивается при помощи втулки Watzke® (LabTician Ophthalmics, Канада). Перед ушиванием конъюнктивы поверх

устройства накладывается аллотрансплантат, например Tutoplast® (IOP Ophthalmics, Costa Mesa, Калифорния, США). Время операции занимает от 1,5 до 4 ч [33].

В период с 2007 по 2009 г. было проведено 30 операций по установке импланта Argus II пациентам в США и Европе [33]. Два устройства были эксплантированы из-за рецидивирующей эрозии конъюнктивы и по причине отказа оборудования. Остальные 28 пациентов смогли воспринимать зрительные ощущения во время работы импланта. Практически все пациенты были способны идентифицировать контрастную мишень — белый квадрат, появляющийся в разных местах темного экрана, и определить направление ее движения; 11 пациентов смогли распознать контрастные геометрические формы; 6 пациентов смогли прочесть простые слова из 2–4 букв; 4 пациента были способны за одну минуту правильно прочесть 7 слов из 10; один пациент при работе импланта в режиме четырехкратного программного увеличения зрительной сцены смог распознать буквы высотой 2,3 см на расстоянии 30 см. Наилучшим результатом была острота зрения до 1,8 logMAR (20/1250 в эквиваленте по Snellen; 0,016 в десятичных долях). Отметим, что для адаптации к новому визуальному восприятию пациенты проходили курс обучения и тренировки в течение нескольких месяцев.

После успешных клинических испытаний компания Second Sight Medical Products, Inc. в 2013 г. получила одобрение FDA (Food and Drug Administration) на коммерческое использование системы Argus II. В 2016 г. компания начала разработку нового кортикального импланта Orion I, технические характеристики которого в литературе отсутствуют.

Субретинальный имплант Alpha IMS (Retina Implant AG, Германия). С 1995 г. в офтальмологическом центре университета г. Тюбингена (Германия) в течение 10 лет научная группа под руководством E. Zrenner работала над прототипом субретинального импланта Alpha IMS [34], отличительной чертой конструкции которого является использование субретинального массива микрофотодиодов, имитирующих функции фоторецепторов. При этом фокусировка видимого изображения на массив фотодиодов осуществляется собственной оптической системой глаза, что позволяет пациенту сканировать зрительную сцену привычными движениями глаз, а не головы, как в системе Argus, где для считывания зрительной информации используется внешняя видеокамера.

Система Alpha IMS работает следующим образом (рис. 5). Свет, пройдя сквозь сетчатку, попадает на субретинальный массив из 1500 независимых друг от друга пикселей, каждый из которых состоит из фотодиода, усилителя фототока, генератора стимулирующего напряжения и стимулирующего электрода. Электрический ток, возбужденный светом в фотодиоде, усиливается и преобразуется с

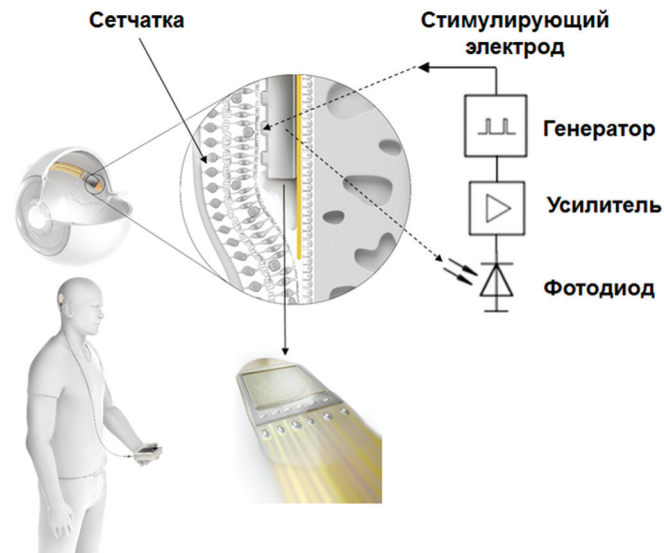


Рис. 5. Система Alpha IMS. Зрительная сцена проецируется собственной оптической системой глаза на субретинальный массив пикселей, каждый из которых состоит из фотодиода, усилителя фототока, генератора стимулирующего напряжения и стимулирующего электрода. Питание и связь импланта с внешней электроникой осуществляются с помощью индукционного передатчика. Изображения любезно предоставлены профессором Ines Wuelker. **Fig. 5.** Alpha IMS system. The visual scene imaged by own eye optical system on the subretinal array of pixels, each of which consists of photodiode, photocurrent amplifier, stimulus voltage generator, and stimulus electrode. The power and data transfer between implant and external electronics are provided via inductive-coupling link. The images are courtesy of Prof. Ines Wuelker.

помощью генератора в электрические импульсы с длительностью 1 мс и частотой от 1 до 20 Гц (стандартная рабочая частота — 5 Гц), которые через нитрид-титановые электроды размером $50 \times 50 \text{ мкм}^2$ стимулируют биполярные клетки сетчатки. В ранних версиях данной системы питание импланта осуществлялось с использованием трансдермального кабеля, а в более поздних версиях использовался индукционный передатчик, анатомически расположенный в височной области так же, как в системе Argus I. Субретинальный массив фотодиодов соединяется с внутренней катушкой индукционного передатчика с помощью трансклерального кабеля. Для удобства ношения импланта внутренняя и внешние катушки индукционного передатчика удерживаются вместе при помощи постоянных магнитов.

Для установки импланта Alpha IMS используется следующая хирургическая техника (рис. 6) [35]. Под общей анестезией подкожно в заушной области вшивается внутренняя катушка индукционного передатчика, от которой субдермально проходит кабель через орбитальный край височной кости к главному яблоку. В верхненаружном квадранте выполняется разрез конъюнктивы. Далее после стандартной процедуры витрэктомии под сетчатку вводится сбалансированный физиологический раствор при помощи канюли 41G. В результате формируется видимый субретинальный пузырь, который фиксируется вис-

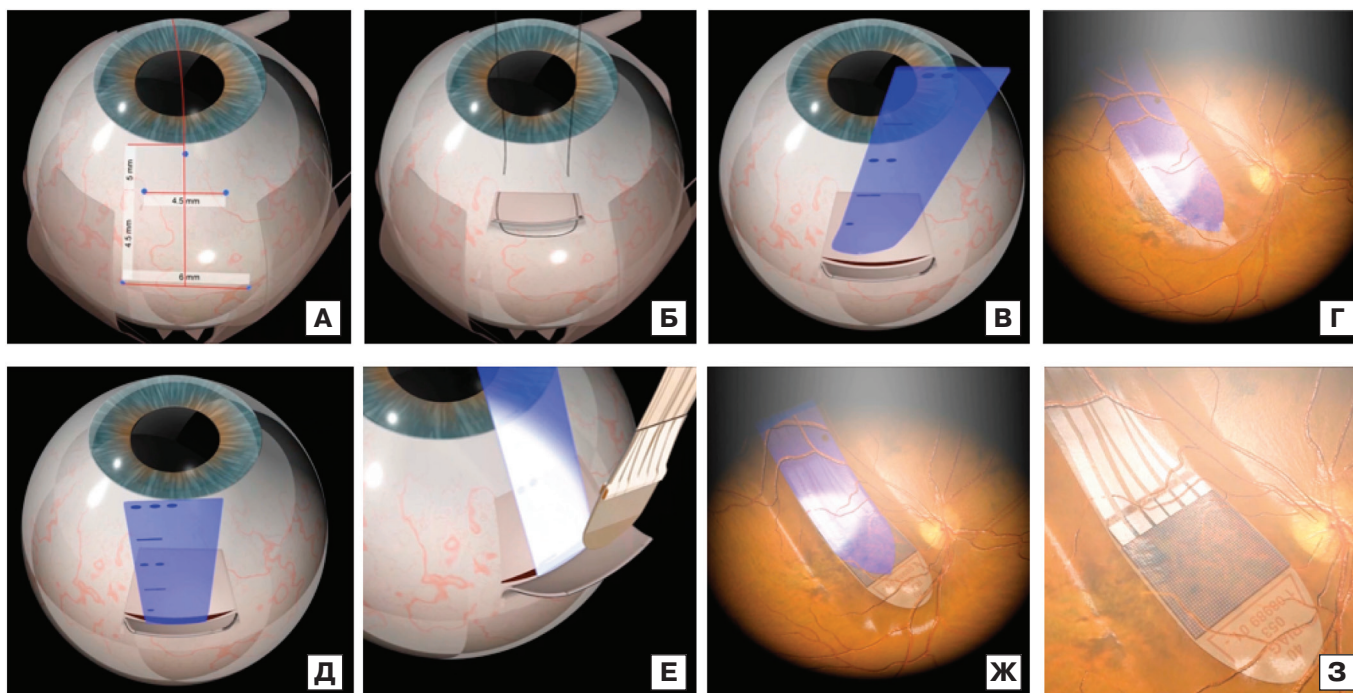


Рис. 6. Схема хирургической установки интраокулярной части импланта Alpha IMS. А — разметка будущего склерального кармана; Б — подготовка склерального лоскута; В — специально разработанный направляющий инструмент с ориентировочными метками до его введения в глаз; Г — приблизительная установка направляющего инструмента под сетчатку в области субретинального пузыря; Д — точная установка направляющего инструмента в макулярную область на заданную глубину, определяемую в соответствии с метками; Е, Ж — введение интраокулярной части импланта под направляющим инструментом; З — удаление направляющего инструмента и окончательная установка интраокулярной части импланта. Изображения любезно предоставлены профессором Ines Wuelker.

Fig. 6. Scheme of the Alpha IMS intraocular part installation surgery technique. А — marking of the future scleral flap; Б — scleral flap preparation; В — specially designed guide instrument with orientational marks before it's insertion into the eye; Г — rough installation of the guide instrument under retina in the subretinal bleb location; Д — accurate installation of the guide instrument in macular area with depth controlling by orientational marks; Е, Ж — introduction intraocular implant's part under guide instrument; З — remove of the guide instrument and the final installation of the intraocular implant's part. The images are courtesy of Prof. Ines Wuelker.

коэластиком Healon (Abbott Medical Optics, Santa Ana, CA, США), вводимым через субретинальный инъектор 32G. Затем формируется склеральный клапан 4×5 мм² с основанием, обращенным к субретинальному пузырю (рис. 6, Б). Внутриглазная часть импланта размещается в области фовеа при помощи специально разработанного направляющего инструмента через разрез в сосудистой оболочке (рис. 6, В). Кабель фиксируется на склере, витреальная полость заполняется силиконовым маслом с вязкостью 5000 сСт. В орбите оставляется петля кабеля длиной 5 см для обеспечения свободного движения глаза. Расположенная на склере экстраокулярная часть кабеля покрывается донорской склерой, после чего ушивается конъюнктив. Фотография установленной интраорбитальной части импланта изображена на рисунке 7.

В 2005 г. проводились клинические испытания прототипа импланта Alpha IMS в группе из 11 пациентов, страдающих пигментным ретинитом. Во время работы устройства все пациенты ощущали фосфены. При этом 6 пациентов смогли определить простые формы, представляющие собой горизонтальные и вертикальные линии, а 3 пациента идентифицировали яркие объекты на темном столе.

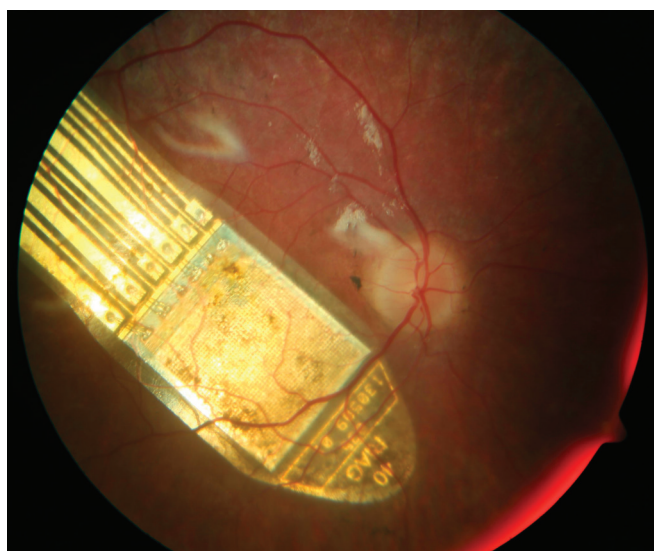


Рис. 7. Установленный субретинально имплант Alpha IMS. Изображение любезно предоставлено профессором Ines Wuelker.

Fig. 7. Installed Alpha IMS implant. The images are courtesy of Prof. Ines Wuelker.

Клинические испытания технически завершённой версии импланта Alpha IMS проводились с 2010 по 2014 г. в группе из 25 пациентов с пигментным ре-

тинитом и 4 пациентов с палочко-колбачковой дистрофией. Исходные зрительные функции пациентов варьировались от светоощущения с неправильной светопроекцией до полного отсутствия светоощущения. Пациенты использовали имплант повседневно по 2–3 ч. Во время работы импланта пациенты могли распознавать силуэты людей, очертания зданий, расположение дверных проемов, уличных фонарей, автомобильные фары, а также могли определять время на настенных часах. При оценке остроты зрения тестом с кольцами Ландольта на расстоянии 60 см острота зрения у 4 пациентов достигла 1,43 logMAR (20/546 в эквиваленте по Snellen; 0,037 в десятичных долях) [35].

Система Alpha IMS получила маркировку CE для коммерческого использования в странах Европы в 2013 г., а через 3 года была одобрена для коммерческого использования усовершенствованная версия импланта — Retina Implant AMS, в которой число фотоэлементов (пикселей) было увеличено до 1600. Клинические испытания новой системы были запланированы на 2017 г.

Эпиретинальные импланты серии IMI (Intelligent Implants GmbH, Германия) и IRIS™ (Pixium Vision S.A., Франция). Научная группа во главе с G. Richard начала разработки эпиретинального импланта Intelligent Medical Implant (IMI) в 1998 г. [36, 37]. Имплант IMI состоит из интра- и экстраокулярного модулей, соединенных трансклеральным кабелем. Интраокулярный модуль импланта включает в себя массив из 49 стимулирующих электродов и коммуникационный ИК-фотодиод. Экстраокулярный модуль содержит внутреннюю электронику импланта, а также индукционный приемник электроэнергии и данных.

Зрительная сцена в системе IMI регистрируется внешней видеокамерой и преобразуется с помощью видеопроцессора в инструкции для управления стимуляцией, которые передаются на имплант. В соответствии с принятой информацией внутренняя электроника импланта осуществляет стимуляцию сетчатки с помощью интраокулярного массива микроэлектродов. В ранней версии импланта использовались платиновые электроды диаметрами 50 и 100 мкм, встроенные в полиимидную пленку площадью 2,4 мм². В более поздних версиях системы IMI использовались электроды с диаметрами 50, 200 и 360 мкм, изготовленные из оксида иридия, обеспечивающего более низкий удельный импеданс электродов и, как следствие, лучшую стимуляцию сетчатки. Связь между видеопроцессором и имплантом может осуществляться как по оптическому каналу с использованием интраокулярного ИК-фотодиода, так и при помощи индукционной передачи данных и энергии. В первом случае достигается высокая скорость и помехоустойчивость передачи данных, а во втором предотвращается влияние движения глаза на связь импланта с видеопроцессором, что важно, например, для пациентов, страдающих нистагмом [36, 38].

Отличительной чертой импланта IMI является использование «симулятора сетчатки» при обработке зрительной сцены, который оптимизирует процесс стимуляции. Для того чтобы учесть особенности индивидуального зрительного восприятия, пациенту предлагается пройти следующую процедуру «обучения» симулятора [35, 39]. С помощью камеры регистрируется какой-либо зрительный образ (паттерн), например белый круг на черном фоне, информация о котором сообщается пациенту вербально. После этого пациент с помощью пульта из движковых регуляторов самостоятельно настраивает параметры стимуляции (скважность, амплитуду и частоту импульсов) таким образом, чтобы достигнуть наилучшего восприятия изображения. Данная процедура повторяется несколько раз (итераций) для различных паттернов, после чего происходит машинное обучение симулятора по методу обучения с учителем [40]. При этом входными данными являются непосредственно изображения паттернов, а выходными — параметры стимуляции, установленные пациентом. Такое обучение включает в среднем 100 итераций.

Перед установкой импланта IMI за 3 нед до хирургического вмешательства пациентам проводят лазерную коагуляцию в месте будущего расположения фиксирующего имплант ретинального микрогвоздя. Операция начинается со стандартной процедуры витрэктомии, после которой выполняется круговой разрез конъюнктивы. В 3,5 мм от лимба подготавливается склеральный карман. Внутриглазная часть импланта фиксируется в макулярной области сетчатки с помощью титанового микрогвоздя. Затем разрез склеры ушивается с двух сторон вокруг трансклерального кабеля. Экстраокулярная часть импланта пришивается к склере в верхненаружном квадранте, после чего ушивается конъюнктивa [35].

В 2003–2004 гг. для проверки на безопасность и определения пороговых токов, вызывающих фосфены, прототип массива электродов был имплантирован 20 пациентам на 30–60 мин. В 2008 г. прототип импланта IMI был установлен 4 пациентам на период более 30 мес. Во время работы импланта пациенты были способны различать простые формы, такие как вертикальные и горизонтальные полосы и фигура креста.

В 2007 г. французская компания Pixium Vision приобрела технологию импланта IMI. Технические характеристики устройства были улучшены: увеличено количество электродов до 150, усовершенствовано программное обеспечение, использована ATIS-видеокамера [35, 41]. Данный вариант эпиретинального импланта, названный IRIS™, в 2016 г. получил маркировку CE для коммерческого использования. Начало клинических испытаний было запланировано на 2017 г. В настоящее время Pixium Vision в сотрудничестве с D. Palanker (Stanford University, США) также проводит разработку доступного для

коммерческого использования субретинального импланта Photovoltaic Retinal IMplAnt — PRIMA.

Прототипы новых разработок

Интраорбитальные импланты

Epi-Ret (IBT Group, Германия). В 1996 г. научная группа под руководством Р. Walter на базе клиники университета в г. Аахене (Германия) начала разработку полностью внутриглазного и беспроводного эпиретинального импланта Epi-Ret (рис. 8) [42, 43]. Данное исследование было мотивировано попыткой исключить любые проводные соединения между интра- и экстраокулярными частями импланта с целью уменьшения риска инфекционных осложнений.

Зрительная сцена в системе Epi-Ret регистрируется внешней видеокамерой, после чего обрабатывается с помощью видеопроцессора и передается по индукционному каналу связи на имплант. Полученная имплантом информация с помощью внутренней электроники преобразуется в электрические импульсы, которые подаются на массив из 25 стимулирующих микроэлектродов. Интраокулярная индукционная катушка-приемник и внутренняя

электроника импланта, имеющие диаметр 11 мм, устанавливаются вместо хрусталика. Массив из 25 стимулирующих электродов располагается в макулярной области сетчатки и соединяется с внутренней электроникой с помощью интраокулярного кабеля, повторяющего форму глаза. Электроды изготовлены из золота, покрытого тонким слоем оксида иридия. Диаметр электродов составляет 100 мкм, высота — 25 мкм. Весь имплант покрыт парилоном С и силиконом для биосовместимости и защиты электроники от коррозии. Для большей пространственной плотности стимулирующие электроды упорядочены в плотную упаковку с расстоянием между узлами 500 мкм. Питание импланта и передача данных осуществляются с помощью индукционного канала связи, при этом для кодирования информации используется амплитудная манипуляция. Имеется также обратная связь импланта с видеопроцессором, которая обеспечивает диагностику импланта и позволяет удаленно регистрировать электроретинограмму (ЭРГ) [42].

Система Epi-Ret имплантируется в глаз после витрэктомии и удаления хрусталика или интраокулярной линзы, если она имеется. Выполняется корнеосклеральный разрез длиной 11 мм, после чего индукционный приемник помещается в заднюю камеру глаза. Для фиксации импланта используются 2 трансклеральных шва (10,0; диаметр нити — 20 мкм). Кабель, соединяющий приемник и массив микроэлектродов, проходит к сетчатке через разрез в задней капсуле хрусталика, повторяя кривизну глаза. После ушивания корнеосклерального разреза массив электродов фиксируется в макулярной области двумя микрогвоздями при помощи витреоретинального пинцета. При эксплантации устройство перемещают в переднюю камеру глаза и удаляют через первичный корнеосклеральный разрез.

В 2006 г. прототип системы Epi-Ret был имплантирован 6 пациентам с пигментным ретинитом. В соответствии с дизайном исследования устройство было имплантировано на один месяц, после чего удалено из глаза. В течение этого времени при включенном импланте пациенты могли воспринимать фосфены и иногда цветные вспышки [44].

Artificial Silicon Retina (Optobionics Corp., США). Развивая концепцию полностью

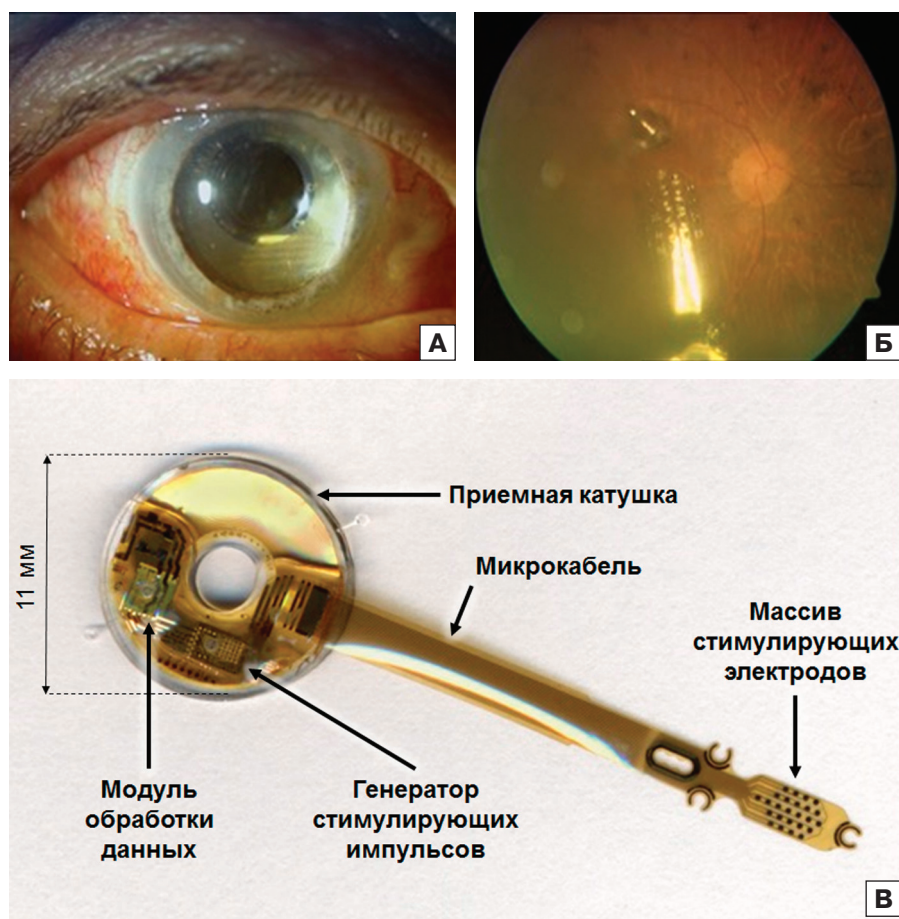


Рис. 8. Система Epi-Ret. А — внешний вид установленного импланта; Б — установленный на сетчатку массив микроэлектродов; В — макрофотография импланта. Изображения любезно предоставлены профессором Gernot Roessler и профессором Peter Walter.
Fig. 8. The Epi-Ret system. А — exterior view of the installed implant; Б — installed on the retina multielectrode array; В — macrophotograph of the implant. The images are courtesy of Prof. Gernot Roessler and Prof. Peter Walter.

интраокулярного подхода к протезированию сетчатки, научная группа во главе с A. Chow и V. Chow в начале 2000-х годов разработала субретинальный имплант Artificial Silicon Retina (ASR) (рис. 9) [45]. Имплант ASR представляет собой кремниевый чип диаметром 2 мм и толщиной 25 мкм, содержащий 5000 независимых микрофотодиодов ($20 \times 20 \text{ мкм}^2$), расположенных на расстоянии 5 мкм друг от друга. Каждый микрофотодиод соединен со стимулирующим электродом из оксида иридия ($9 \times 9 \text{ мкм}^2$). Имплант располагается полностью субретинально и не имеет внешних экстраокулярных частей. Принцип работы импланта ASR аналогичен принципу работы системы Alpha IMS: свет от зрительной сцены, фокусируясь собственной оптической системой глаза, проходит сквозь сетчатку и попадает на массив фотодиодов, где преобразуется в фототок, подаваемый на стимулирующие электроды. Однако, в отличие от Alpha IMS, имплант ASR полностью пассивный, т. е. в его устройстве отсутствует обработка зрительной сцены и усиление стимулирующего тока.

Принцип хирургической имплантации ASR во многом напоминает установку импланта Alpha IMS. При помощи стандартных хирургических техник под общей анестезией выполняется витрэктомия и удаляется хрусталик. Создается субретинальный пузырь, и при помощи витреоретинальных ножниц произ-

водится ретиномия размером 2,5 мм. Имплант устанавливался субретинально в верхненаружном квадранте в парамакулярной области сетчатки. При необходимости производится лазерная коагуляция места разреза сетчатки.

В 2000 г. с целью определения безопасности и эффективности системы ASR была проведена установка импланта 6 пациентам с пигментным ретинитом. В результате исследований не наблюдалось инфекционных осложнений, неоваскуляризации, интраокулярных или ретинальных кровоизлияний. Имплант работал стабильно и не смещался относительно сетчатки. Все пациенты отмечали субъективное улучшение зрения, в частности улучшение цветовосприятия, контраста, улучшение идентификации движущихся объектов, а также расширение поля зрения [45]. Интересно отметить, что улучшение зрительного восприятия наблюдалось не только в области стимуляции сетчатки, но и на некотором отдалении от импланта. Авторы предполагают, что данный эффект связан с положительными нейротрофическими процессами, происходящими в поврежденной сетчатке вследствие постоянной электростимуляции.

Photovoltaic Retinal Prosthesis (Stanford University, США). Как было отмечено в работе [31], для системы ASR пороговый фототок, необходимый

для адекватной электрической стимуляции сетчатки, должен составлять десятки мкА, что не обеспечивается интенсивностью видимого света даже в ясную погоду днем [46]. Данную проблему попыталась решить научная группа под руководством D. Palanker в Стэнфордском университете, которая в 2009 г. начала разработку импланта Photovoltaic Retinal Prosthesis (PRP) (рис. 10) [29, 47]. Принципиальное устройство и хирургическая техника для имплантов PRP и ASR аналогичны.

Отличительной чертой технологии PRP от ASR является использование внешней видеокамеры, регистрирующей зрительную сцену, которая с помощью массива ИК-лазеров (880–915 нм, импульсный режим) проецируется на имплант. Таким образом достигается увеличение стимулирующего фототока в 1000 раз по сравнению с фототоком от внешнего пассивного освещения, что, как предполагается авторами, обеспечит адекватную стимуляцию сетчатки.

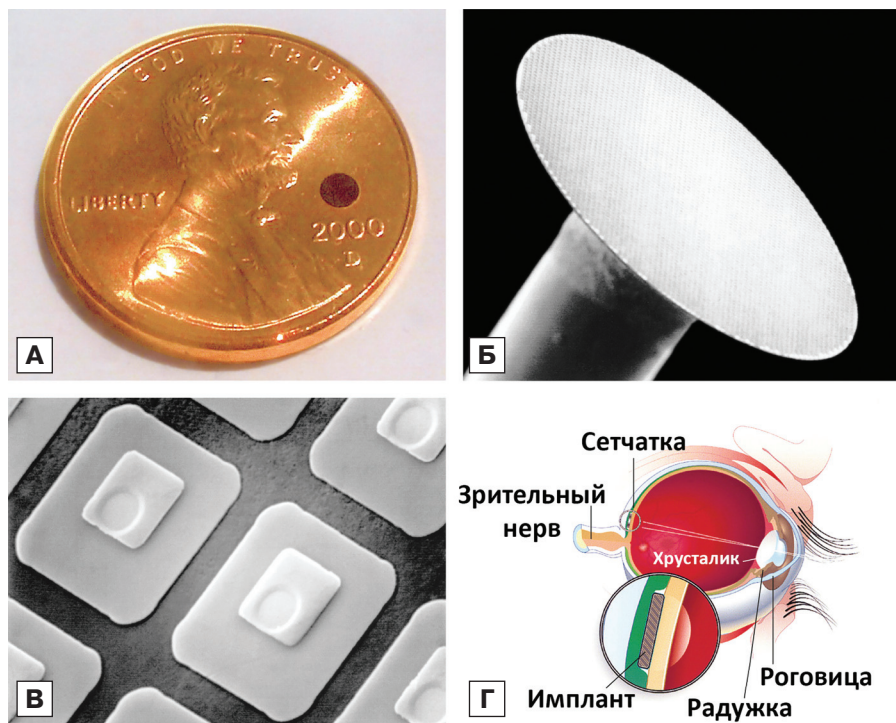


Рис. 9. Система ASR. А — макрофотография импланта на фоне пенни; Б, В — полученные с помощью электронного микроскопа фотографии импланта при увеличении 36 и 1400 крат соответственно; Г — схематическое анатомическое субретинальное расположение импланта. Изображения любезно предоставлены профессором Alan Chow.
Fig. 9. The ASR system. А — the ASR implant macrophotograph with penny background; Б, В — the ASR implant scanning electron microscopy photographs with 36 and 1400 magnification respectively; Г — anatomic subretinal location scheme of the implanted ASR microchip. The images are courtesy of Prof. Alan Chow.

Особенностью импланта PRP также является оптимизированный дизайн массива фотоэлементов (пикселей), каждый из которых состоит из центрального стимулирующего электрода из оксида иридия, окруженного двумя или тремя последовательно соединенными кремниевыми фотодиодами. Для достижения наилучшего пространственного разрешения фотоэлементы упорядочены в виде плотной упаковки. Имплант содержит 142 пикселя и имеет диаметр 1 мм. К настоящему времени разработаны прототипы протезов с размерами пикселя 70 и 140 мкм и диаметрами электродов 20 и 40 мкм соответственно. Данный имплант еще не вступил в клиническую фазу исследований, поэтому его эффективность и безопасность для человека еще не до конца изучены.

Bionic Vision Australia (Bionic Vision Technologies, Австралия). С целью снижения риска повреждений сетчатки, упрощения хирургической техники и исключения из конструкции импланта трансклерального соединения некоторые научные группы предлагают супрахориоидальное анатомическое расположение массива стимулирующих электродов. Научная группа под руководством А.Н. Буркитт в г. Мельбурне (Австралия) в период с 2010 по 2015 г. разрабатывала супрахориоидальный имплант Bionic Vision Australia (BVA) (рис. 11). В данном устройстве отсутствовала внутренняя электроника, а массив стимулирующих электродов соединялся с генератором стимулирующего напряжения с помощью титанового подкожного кабеля и трансдермального разъема (коннектора) [28]. Зрительная сцена регистрировалась внешней видеокамерой, обладающей углом обзора $67^\circ \times 50^\circ 15'$ и разрешением 320×240 пикселей. Для пилотного эксперимента был разработан 24-канальный имплант BVA размером 19×8 мм², содержащий стимулирующий массив из 33 гексагонально расположенных платиновых электродов, из которых 30 имели диаметр 600 мкм, а остальные — 400 мкм. Также имплант имел 4 референсных электрода: два референсных электрода диаметром 2 мм располагались рядом с массивом стимулирующих электродов, третий референсный электрод находился за ухом пациента, а четвертый был образован путем закоротки стимулирующих электродов на границе массива.

При супрахориоидальном подходе хирургическая операция является относительно простой и малоинвазивной по сравнению с ретинальными

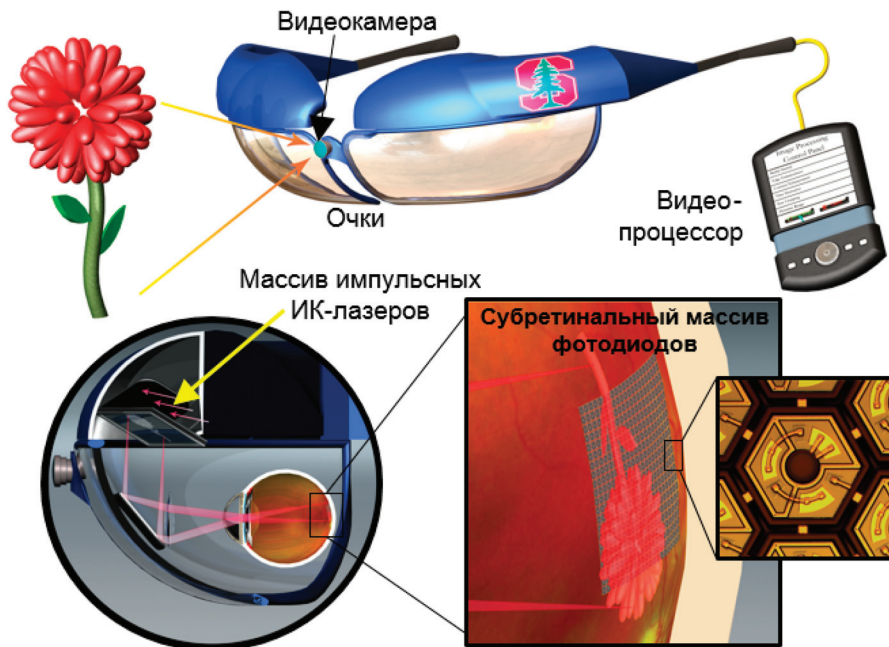


Рис. 10. Устройство и принцип работы системы Photovoltaic Retina Prosthesis. Зрительная сцена считывается внешней видеокамерой, обрабатывается с помощью видеопроцессора и проецируется с помощью ИК-лазера на имплантированный субретиальный массив микрофотодиодов, фототок которых стимулирует сетчатку, создавая зрительные ощущения. Изображения любезно предоставлены профессором Daniel Palanker.

Fig. 10. The Photovoltaic Retina Prosthesis scheme and working principle. Visual scene is captured by external camera and after processing by video processor imaged by IR-laser on implanted subretinal photodiode array, photocurrent of which stimulate the retina, what result in visual perceptions. The images are courtesy of Prof. Daniel Palanker.

подходами. Для обеспечения хирургического доступа и дальнейшей фиксации кабеля выполняется канотомия и орбитотомия размером 1 мм. После разреза конъюнктивы временно пересекается наружная прямая мышца и выполняется разрез склеры до сосудистой оболочки. В супрахориоидальном пространстве размещается массив с электродами. Затем наружная прямая мышца подшивается обратно, разрезы в склере и конъюнктиве ушиваются. За ухом в области заднего пучка височной мышцы подшивается трансдермальный коннектор. Операция проводится под общей анестезией и длится не более 3–4 ч.

Ранний прототип устройства в 2012–2014 гг. был установлен двум пациентам с палочко-колбачковой дистрофией и одному пациенту с синдромом Барде — Бидля. Исходная острота зрения пациентов была на уровне светоощущения. После операции пациенты смогли ощущать фосфены при работающем импланте. По тесту с кольцами Ландольта наилучшая острота зрения составила 2,35 logMAR (20/4451 в эквиваленте по Snellen; 0,004 в десятичных долях). Отметим, что при тестировании устройства для каждого пациента подбирались индивидуальные режимы стимуляции [35].

В дальнейшем разработчики BVA планируют провести клинические испытания 44-канального импланта, отличающегося от рассмотренной выше версии большим количеством электродов, увели-

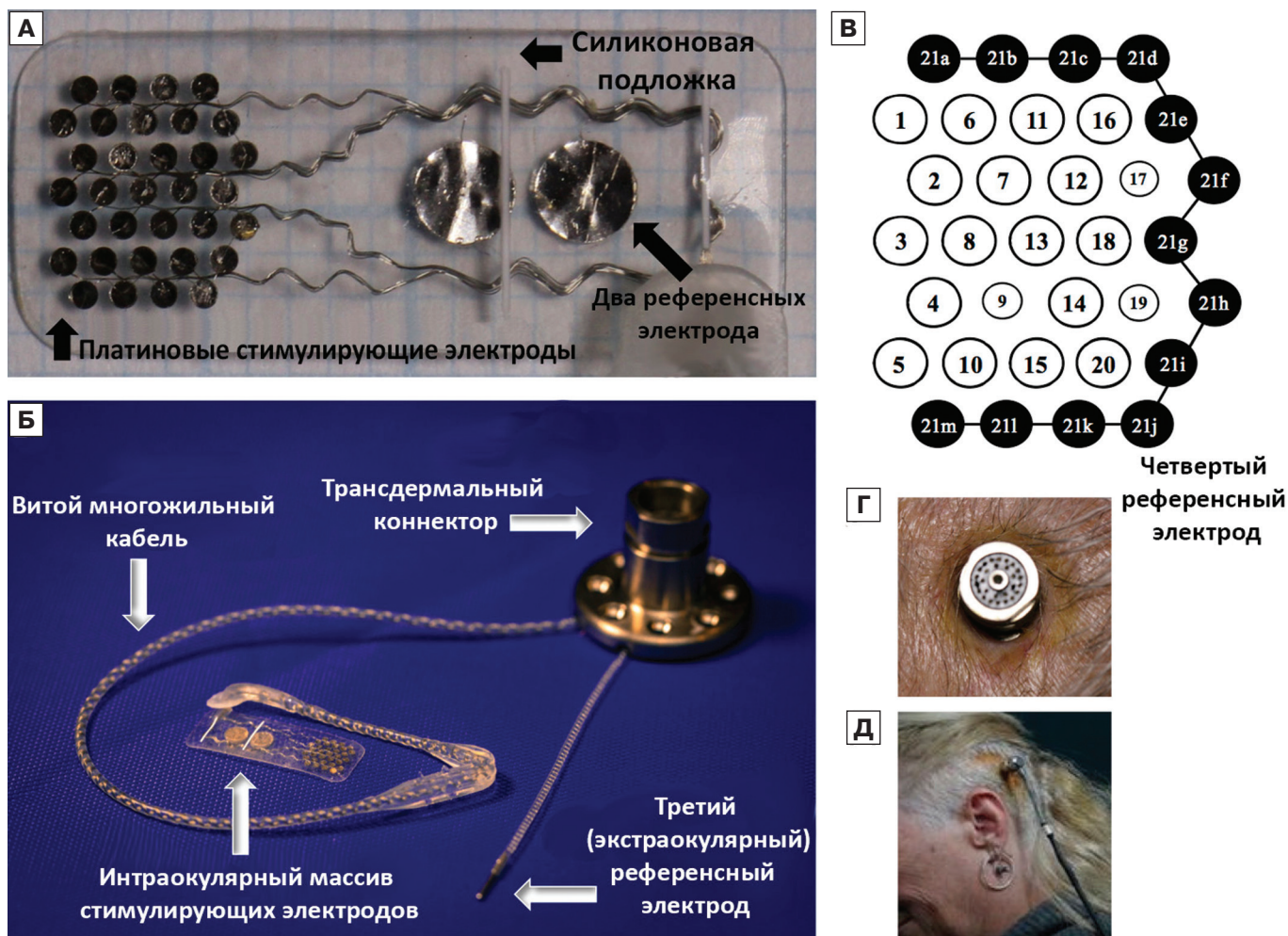


Рис. 11. Система Bionic Vision Australia. А — имплантируемый супрахориоидальный массив стимулирующих микроэлектродов; Б — макрофотография импланта; В — распиновка электродов; Г — трансдермальный коннектор; Д — фотография импланта, подключенного к системе стимуляции. Фотографии любезно предоставлены профессором Lauren Ayton.

Fig. 11. The Bionic Vision Australia system. А — implantable array of stimulus electrodes; Б — implant's macrophotograph; В — electrodes layout; Г — percutaneous connector; Д — photograph of the implant, which is connected to stimulation system. The images are courtesy of Prof. Lauren Ayton.

ченным диаметром электродов и наличием индукционной связи импланта с внешней электроникой [35], и клинические испытания 98-электродного протеза Phoenix-99, который также оснащен индукционным каналом связи с внешней электроникой [48, 49].

Semichronic Suprachoroidal Transretinal Prosthesis (NIDEK Co., Ltd., Япония). Научная группа под руководством Takashi Fujikado в медицинской школе университета г. Осаки (Япония) реализовала принцип транскретинальной стимуляции в супрахориоидальном импланте Semichronic Suprachoroidal Transretinal Prosthesis (SSTP), который в 2007 г. прошел апробацию на кроликах и в 2011 г. был имплантирован двум пациентам [50, 51]. Имплант SSTP состоит из блока внутренней электроники, включающей в себя индукционный приемник и декодер, и коммерческой мультиэлектродной матрицы (NIDEK, Япония, $5,7 \times 4,6$ мм²), которая представляет собой массив из 49 планарных платиновых электродов диаметром

0,5 мм, разнесенных на расстояние 0,7 мм (рис. 12). Принцип работы импланта следующий: зрительная сцена регистрируется внешней видеокамерой, затем обрабатывается с помощью компьютера и передается по индукционному каналу связи на имплант; далее декодер преобразует принятую информацию в электрические импульсы, которые передаются на находящийся в супрахориоидальном пространстве массив стимулирующих электродов. Стоит отметить, что для электрической стимуляции в системе SSTP используется биполярное напряжение прямоугольной формы.

Принципы хирургической установки имплантов SSTP и BVA аналогичны. В височной области под кожу подшивается катушка индукционного приемника и декодер, от которого через заранее просверленное небольшое отверстие в наружной стенке орбиты проходят два подкожных кабеля, ведущих к массиву стимулирующих электродов и референсному электроду. Массив электродов устанавливается в

склеральный карман размером $6 \times 5 \text{ мм}^2$. В отличие от системы BVA, референсный электрод устанавливается в стекловидном теле через дополнительный разрез в склере. Таким образом, стимулирующий ток проходит напрямую через сосудистую оболочку к сетчатке.

В пилотном исследовании имплант был установлен двум пациентам с пигментным ретинитом. Исходная острота зрения у обоих пациентов была на уровне светоощущения. С целью определения эффективности работы импланта пациентам предлагалось обнаружить контрастную мишень, идентифицировать ее месторасположение, а также проследить за ее движением. Авторы отмечают, что пациенты лучше справлялись с поставленными задачами при включенном импланте. Пороговый ток, вызывающий фосфены, составил менее 1 мА [49]. В результате тестирования импланта также было установлено, что фосфены, вызванные стимулирующим напряжением с частотой 20 Гц, воспринимаются как более яркие по сравнению с фосфенами, вызванными стимулирующим напряжением с частотами 10 и 50 Гц. В дальнейшем авторы планируют использовать два стимулирующих массива, что, как предполагается, позволит вдвое увеличить поле зрения (около 30°).

Boston Retinal Implant Project (Bionic Eye Technologies, Inc., Visus Technology, Inc., США). Группа американских ученых под руководством J. Rizzo и J. Wyatt в Гарвардской медицинской школе с 1980 г. разрабатывает субретинальный имплант Boston Retinal Implant Project (BRIP). С технической точки зрения принцип работы импланта и его устройство аналогичны системе Argus: зрительная сцена считывается внешней видеокамерой; передача данных и энергии реализуется с помощью индукционной связи; стимуляция осуществляется при помощи интраокулярного массива из 256 оксид-иридиевых электродов, который соединен трансклеральным кабелем с экстраокулярной частью импланта, содержащей внутреннюю электронику и индукционный приемник. Принципиальное отличие BRIP от системы Argus заключается в субретинальном расположении массива стимулирующих электродов. Как отмечают авторы, данная особенность предохраняет имплант от перегрева и позволяет использовать хирургический подход *ab externo*, который является малоинвазивным и обеспечивает большую биосовместимость, так как внутри глаза находится только массив стимулирующих электродов, а основная часть импланта остается снаружи вне глаза [52, 53]. Несмотря на описываемые преимущества, имплант BRIP до сих пор не вошел в стадию клинических испытаний.

Bio-Retina (NanoRetina Inc., Израиль). Группа израильских ученых в 2009 г. начала разработку эпиретинального импланта Bio-Retina, принцип работы и устройство которого аналогичны системе ASR. Имплант представляет собой полностью интраокулярный массив из 576 микрофотодиодов, которые



Рис. 12. Система Semichronic Suprachoroidal Transretinal Prosthesis. Фотография любезно предоставлена профессором Takashi Fujikado.

Fig. 12. The Semichronic Suprachoroidal Transretinal Prosthesis system. The image is courtesy of Prof. Takashi Fujikado.

под действием света, спроецированного оптической системой глаза, стимулируют сетчатку. Основное отличие импланта Bio-Retina от ASR состоит в использовании игольчатых кремниевых электродов, покрытых нитридом титана. Разработчики полагают, что данная особенность импланта позволит сократить расстояние от электродов до нейронов сетчатки, уменьшить пороговый ток, необходимый для формирования фосфенов, а также может привести к существенному уменьшению времени хирургической операции, позволив выполнять ее под местной анестезией в амбулаторных условиях. Продолжительность процедуры имплантации должна составить менее одного часа. На сегодняшний день система Bio-Retina находится на стадии доклинических исследований [49, 54].

Интракраниальные импланты

Создание зрительных ощущений у пациентов с помощью стимуляции сетчатки не является единственным возможным подходом к восстановлению утраченного зрения. Альтернативные способы восстановления визуального восприятия у слепых пациентов заключаются в стимуляции орбитальной части зрительного нерва, таламической или зрительной области головного мозга. В настоящее время данные направления находятся на стадии доклинических исследований.

В 1998 г. С. Veraart с коллегами в католическом университете (г. Лювен, Бельгия) предложили восстанавливать утраченное зрение с помощью стимулирующего спирального манжетного электрода, расположенного вокруг зрительного нерва [55]. Позже научная группа C-Sight (Chinese Sight Project, Пекин, Китай) провела исследование, в котором орбитальная часть зрительного нерва стимулировалась при помощи массива микроэлектродов (Pt 70 %, Ir 30%). Имплант имел два референсных электрода и

16 стимулирующих электродов, проникающих внутрь зрительного нерва и упорядоченных в 4 жилы. Длина электродов для каждой жилы варьировалась от 650 до 850 мкм с шагом 50 мкм. Расстояние между электродами составляло 400 мкм. Авторы предполагают, что с помощью варьирования расположения электродов и глубины их проникновения в нерв можно добиться пространственного разрешения зрения примерно в 2–3° [35].

Научные группы под руководством F. Panetsos в Университете Complutense (Мадрид, Испания) и под руководством J. Pezaris в Калифорнийском технологическом институте (США) предложили имплантировать электроды в таламическую область головного мозга [56, 57]. По мнению авторов, стимуляция латерального коленчатого тела (deep brain stimulation) потенциально может обеспечить зрительное восприятие во всем поле зрения, так как при этом обеспечивается активация парво-, магно- и кониоцеллюлярных путей, отвечающих за цветоощущение, яркость и информацию о движении объекта соответственно [49].

На сегодняшний день рядом научных групп развивается рассмотренная выше идея W. Dobelle о кортикальном расположении зрительного импланта [49, табл. 5]: Orion I (Second Sight, США), Utah Visual Prosthesis (США), Troyk Intracortical Visual Prosthesis (США), Polystim Neurotechnologies (Канада), Monash Visual Group (Австралия), UMN Cortivis Prosthesis (Испания) и I-SEE/InAuKa (Германия). Как правило, в кортикальных имплантах используется массив из 300–960 планарных или игольчатых электродов, который устанавливается в зрительную область коры головного мозга. Большинство данных разработок находится на стадии доклинических исследований. Вряде случаев апробация имплантов проводилась во время нейрохирургических операций у пациентов-волонтеров с объемными образованиями головного мозга, а также у пациентов-волонтеров, страдающих эпилепсией [35, 49].

3. Оптогенетические и оптофармакологические подходы к восстановлению зрения

Существующие на сегодняшний день подходы к восстановлению утраченного зрения не ограничиваются зрительными имплантами и также включают в себя оптогенетические и оптофармакологические методы лечения слепоты.

В 2008 г. были опубликованы результаты трех независимых исследований, посвященных применению генной терапии для лечения амавроза Лебера у детей [58–60]. При этом использовалась субретинальная инъекция вектора аденоассоциированного вируса (adeno-associated virus, AAV) с рекомбинантным геном RPE65. Во всех случаях наблюдалось улучшение зрения, осложнений не было отмечено [61]. Тем не менее внедрение генной терапии во врачебную практику затруднено из-за отсутствия клинических данных о долгосрочных побочных эффектах.

Еще один подход к восстановлению зрительной функции сетчатки при дегенеративных заболеваниях основан на использовании фотохромных соединений (фотопереключателей), молекулы которых после введения в сетчатку связываются с потенциалзависимыми мембранными калиевыми каналами неразрушенных клеток, тем самым блокируя ток ионов через мембрану. Поглощение фотона с определенной длиной волны приводит к переходу молекулы фотопереключателя из термодинамически стабильной трансформы в цисформу, которая не способна блокировать канал, что приводит к возникновению ионного тока и изменению мембранного потенциала. Таким образом, клетки, активированные фотохромным соединением, начинают реагировать на свет, и появляется возможность восстановить афферентную передачу зрительной информации от глаза к мозгу. Переход молекулы фотопереключателя обратно в трансформу может происходить в темноте за счет тепловой энергии или под действием света с большей длиной волны. На данный момент наиболее исследованным фотохромным соединением является DENAQ (diethylamine-azobenzene-quaternary ammonium) — соединение на основе азобензола, содержащее тетрааммонийный катион [62, 63].

Исследования на мышах с деградированной сетчаткой показали, что введение в стекловидное тело DENAQ приводит к восстановлению активности ганглиозных клеток. Установлено также, что по степени фоточувствительности DENAQ близок к бактериальным родопсинам — канальному родопсину-2, халородопсинам. Интересно также отметить, что однократное введение DENAQ в стекловидное тело глаза мыши с деградированной сетчаткой приводит к значительным изменениям в электроретинограмме и поведении животного, в то время как введение DENAQ в здоровый глаз не вызывает каких-либо существенных эффектов [64, 65].

На сегодняшний день оптофармакологические подходы лечения слепоты находятся на стадии доклинических исследований. Так как физиологический период полураспада DENAQ составляет 2 дня, дальнейшее развитие данного направления может заключаться либо в поиске фотопереключателей с более длительным эффектом, либо в создании новых лекарственных форм, которые позволят «складировать» молекулы фотопереключателей с дальнейшей их постепенной доставкой к целевым клеткам.

4. Проблемы искусственного зрения

Нейрофизиологические проблемы

При установке и использовании имплантов необходимо учитывать патофизиологические процессы, происходящие при дегенеративных заболеваниях сетчатки.

Ряд научных групп высказывает мнение, что патофизиологические процессы при дегенератив-

ных заболеваниях могут препятствовать самому принципу субретинального подхода, так как в деградированной сетчатке происходят необратимые изменения — *ремоделирование* [4]. Нарушения в фоторецепторах приводят к активной перестройке оставшихся нервных слоев сетчатки, что напоминает перестройку отделов центральной нервной системы при деафферентации или травме.

Процесс ремоделирования происходит в несколько этапов [3, 4, 66] (рис. 13):

1. Вначале происходит первичное рецепторное поражение, которое заключается в прорастании палочковых биполярных клеток в ножки колбочек вследствие отсутствия входного возбуждающего стимула от палочек, утративших наружные сегменты. Также постепенно отмирают наружные сегменты колбочек (рис. 13, Б).

2. Далее нейриты фоторецепторов и горизонтальных клеток прорастают во внутренний сетчатый слой сетчатки, в результате чего нарушается

нормальная афферентная нагрузка на биполярные клетки (рис. 13, В).

3. Затем в результате отсутствия афферентного возбуждающего стимула от погибших фоторецепторов происходит частичная гибель клеток сетчатки и перестройка их нервных связей: начинается прорастание нейритов оставшихся функционирующих нейронов в поисках источников возбуждения; происходит миграция биполярных и амакриновых клеток вдоль тел мюллеровских клеток к наружной и внутренней пограничным мембранам; отростки биполярных, ганглиозных и амакриновых клеток устанавливают новые синаптические связи; уцелевшие клетки во внутреннем ядерном слое образуют микронейромы, что может приводить к спонтанной активности нейронов сетчатки (рис. 13, Г).

4. В конце процесса ремоделирования сетчатки мюллеровские клетки гипертрофируются и образуют плотный фиброзный слой в субретинальном пространстве, который изолирует оставшуюся

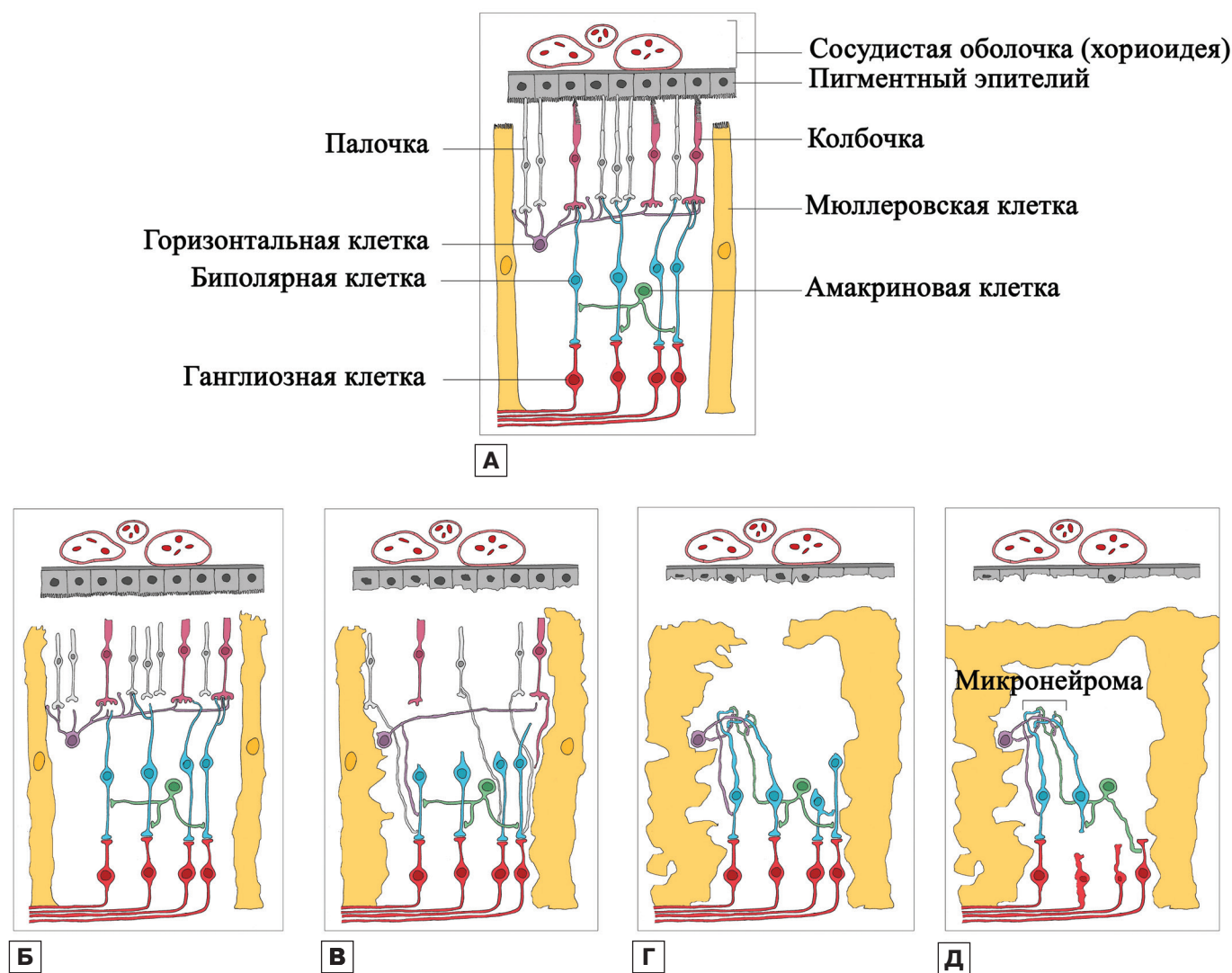


Рис. 13. Схема ремоделирования сетчатки. А — нормальная сетчатка; Б — стадия I; В — стадия II; Г — стадия III; Д — стадия IV.
Fig. 13. Retinal remodeling scheme. A — normal retina; Б — stage I; В — stage II; Г — stage III; Д — stage IV.

ткань сетчатки от сосудистой оболочки, что приводит к нарушению обменных процессов в сетчатке (рис. 13, Д).

Вызванная ремоделированием спонтанная активность нейронов сетчатки может стать помехой для создаваемого имплантом стимулирующего напряжения, что приведет к уменьшению соотношения между полезным стимулирующим сигналом и шумом и, как следствие, к ухудшению зрительного восприятия пациента [66, 67]. При субретинальном расположении импланта могут также происходить необратимые изменения в наружных ретинальных слоях не только из-за ремоделирования, но и за счет нарушения обмена веществ между сосудистой оболочкой и сетчаткой.

Интересно отметить, что если отсутствие функционирующих фоторецепторов приводит к ремоделированию, то, по мнению разработчиков импланта ASR, постоянная искусственная стимуляция сетчатки, являющаяся отличительной чертой данного импланта, способна привести к субъективному улучшению зрения у пациентов, что предположительно вызвано нейротрофическими эффектами [45].

Хирургические проблемы и послеоперационные осложнения

С хирургической точки зрения можно выделить следующие проблемы современных имплантов сетчатки и других систем, реализующих концепцию искусственного зрения: повреждение имплантов при установке, проблема фиксации имплантов, длительность и сложность хирургических процедур, помутнение оптических сред глаза, необходимость нейрохирургии при интракраниальной имплантации [35].

В процессе установки зрительного протеза хирургические инструменты могут повредить имплант, в частности вывести из строя массив микроэлектродов. При эпиретинальном подходе фиксация имплантов к сетчатке предполагает использование микрогвоздей, которые травмируют нервную ткань и увеличивают риск кровоизлияний. Данные осложнения, однако, отсутствуют при субретинальном подходе, при котором импланты фиксируются самой сетчаткой или используется дополнительная фиксация силиконовым маслом. Кроме того, в области фовеа возможна адгезия сетчатки и пигментного эпителия, что может затруднять хирургический доступ в субретинальное пространство [35, 68].

Длительность операции зависит от хирургического подхода, однако в большинстве случаев составляет более 4 ч. Следует отметить, что для установки определенных видов имплантов требуются специально изготовленные инструменты (см. рис. 6), что усложняет проведение таких операций и увеличивает их стоимость.

Помутнение оптических сред (хрусталика, роговицы, стекловидного тела) может затруднять работу имплантов, в устройстве которых используется оптическая передача информации и энергии.

При интраорбитальном подходе к имплантации есть риск развития послеоперационных осложнений таких как: эрозия конъюнктивы вокруг трансклеральных кабелей, инфекционные осложнения (увеит, эндофтальмит), отслойка сетчатки, субретинальные, преретинальные, интравитреальные кровоизлияния, смещение импланта и т. п.

Имплантация в таламическую область требует более инвазивной нейрохирургической операции по сравнению с ретинальными подходами и методами стимуляции зрительного нерва вследствие небольшого размера и глубокого расположения таламуса. При интракраниальном подходе следует подчеркнуть риск развития тяжелых инфекционных осложнений, которые затрагивают головной мозг (энцефалиты, менингиты) и могут привести к летальному исходу.

Инженерные проблемы

Безусловно, на пути создания искусственной сетчатки стоит множество инженерных и технологических задач, которые будут кратко рассмотрены ниже. Однако стоит отметить, что большинство из них уже имеют решение в других областях науки и техники и фундаментальных задач в данной области не так много.

Технологические проблемы

Основными технологическими задачами на пути создания искусственной сетчатки являются поиск биосовместимых и устойчивых к коррозии материалов, а также совершенствование дизайна стимулирующих электродов и фотоэлектрических преобразователей.

Все зрительные импланты в настоящее время обладают низким разрешением (от 4 до 5000 пикселей) и небольшим углом обзора (до 40–50°) [34, 69]. Результаты исследований с помощью компьютерных программ-симуляторов у здоровых волонтеров свидетельствуют о том, что минимальное количество пикселей, обеспечивающих автономность пациентов в незнакомом окружающем пространстве, должно составлять не менее 500 [35]. По всей видимости, увеличение остроты зрения наиболее эффективно достигается за счет увеличения количества электродов и уменьшения их диаметра, т. е. за счет увеличения разрешения массива стимулирующих электродов. Однако отметим, что характерный размер фоторецепторов составляет 1–2 мкм, а их количество в сетчатке здорового человека составляет примерно 100–120 млн [70], что на два порядка больше, чем количество светочувствительных элементов у большинства современных видеокамер. Данное обстоятельство серьезно усложняет проектирование и изготовление имплантов с высоким разрешением, а также затрудняет программно-аппаратную обработку зрительной сцены, что, вероятно, и объясняет низкое разрешение современных имплантов. Мы полагаем, что концепция систем ASR и PRP, заключающаяся в применении эпитаксиально выращенных полупроводниковых имплантов, является перспективной

для создания зрительных протезов с высоким разрешением, так как данные импланты относительно просты в изготовлении и не требуют сложной разводки электродных дорожек.

Для увеличения угла поля зрения до 150° , что является нормой для здорового человека [71], необходимо увеличивать площадь массива стимулирующих электродов до размера, сопоставимого с сетчаткой, что значительно усложняет его имплантацию внутрь глаза. Если оценить диаметр глаза как 2,5 см, то площадь, необходимая для покрытия всей сетчатки, составит около 20 см^2 . Установка импланта с такой площадью крайне затруднительна, так как максимальный размер безопасного хирургического разреза стенки глаза составляет не более 5 мм. Для того чтобы преодолеть данное ограничение, научной группой под руководством Н. Ameri из Doheny Eye Institute (Лос-Анжелес, США) была предложена концепция самораскручивающихся имплантов. В своей работе авторы смогли установить имплант с площадью 1 см^2 , который обеспечивал угол поля зрения $40\text{--}50^\circ$ [69]. Другим потенциально возможным способом увеличения угла поля зрения является использование супрахориоидального подхода, при котором возможен разрез склеры с длиной более 5 мм.

Использование внешней видеокамеры для регистрации зрительной сцены является очевидным и надежным инженерным решением, которое, однако, обладает единственным недостатком: пациенту необходимо сканировать окружающую обстановку не привычными движениями глаз, а с помощью вращения головы. Таким образом, проектирование полностью интраокулярных имплантов, включающих в себя предназначенный для регистрации зрительной сцены массив фотоэлектрических преобразователей, является актуальным направлением в области создания искусственной сетчатки.

При хирургической установке импланта и длительном его использовании существует риск механического травмирования нервной ткани сетчатки, поэтому материал корпуса импланта должен быть эластичным, а также биосовместимым и устойчивым к коррозии. Материал и форма электродов должны обеспечивать плотный контакт импланта с сетчаткой и низкий удельный импеданс. В большинстве современных зрительных протезов материалами корпуса импланта являются парилон С или полиимиды [35, 36]. Электроды, как правило, изготавливаются из титана, нитрида титана, золота, кремния, пористой платины или оксида иридия. Согласно работам [36, 72], последние два материала имеют наименьший удельный импеданс.

С целью выявления влияния размера электродов на зрительное восприятие в импланте Argus I использовались электроды с диаметром 250 и 500 мкм с расстоянием 800 мкм от края до края [35]. Авторами было установлено, что диаметр электродов не является определяющим параметром для формирования

зрительных ощущений и может быть компенсирован увеличением амплитуды стимулирующих импульсов и варьированием их частоты. Результат данного исследования был использован в системе Argus II для увеличения плотности электродов на интраокулярном массиве за счет уменьшения их диаметра до 200 мкм [35]. Отметим, что уменьшение размера электродов также важно и для таламического подхода к имплантации, так как таламическая область головного мозга имеет относительно малые размеры [49].

Одной из важных инженерных и хирургических задач является обеспечение неподвижности импланта, поскольку смещение мультиэлектродного массива может привести к ухудшению стимуляции и к увеличению риска отслойки сетчатки. В частности, за время клинических исследований системы Argus I отмечалось увеличение порогового стимулирующего тока, который требовался для создания зрительных ощущений, а также уменьшение модуля импеданса электродов, измерение которого проводилось на частоте 1 кГц с помощью 10-мкА зондирующего тока. Данный эффект является предметом дискуссии и объясняется в том числе увеличением расстояния от массива микроэлектродов до сетчатки [20, 35, 53]. Стоит также отметить, что смещение импланта может потребовать дополнительного хирургического вмешательства с целью корректировки положения массива микроэлектродов.

При описании импланта ASR отмечалось, что низкая эффективность преобразования света в электричество с помощью пассивных микрофотодиодов не позволяет осуществлять достаточную для зрительного восприятия стимуляцию сетчатки [31]. Действительно, сила стимулирующего тока, необходимого для адекватной стимуляции сетчатки, составляет десятки мкА с площади 400 мкм^2 , в то время как фототок кремниевого фотодиода такой же площади составит всего 400 нА при освещении его солнечным светом в ясную погоду [46]. Таким образом, использование пассивного массива кремниевых фотодиодов малоэффективно, и по этой причине в имплантах Alpha IMS и Photovoltaic Retina Prosthesis использовано дополнительное усиление фототока. Мы также полагаем, что увеличение стимулирующего фототока может быть достигнуто с помощью использования в устройстве импланта современных эффективных фотопреобразователей на основе пористого кремния или наногетероструктур [46].

Аппаратное обеспечение и электроника. Аппаратное обеспечение и электроника являются ключевым звеном в устройстве зрительных протезов, так как они преобразуют зрительную сцену в стимулирующее напряжение, проводят обработку данных и обеспечивают имплант энергией.

Все существующие на сегодняшний день зрительные протезы, за исключением ASR и Bio-retina, оснащены внешней электроникой, с которой необходимо обеспечить связь. Наиболее естественным

путем решения данной инженерной задачи является использование кабеля для передачи данных и энергии. Такой подход, например, был реализован в системе BVA [28].

Однако с хирургической точки зрения использование трансклеральных и трансдермальных кабелей усложняет технику имплантации и может вызывать послеоперационные осложнения. Следует также отметить, что поперечный размер трансклерального кабеля не должен превышать максимально безопасную длину хирургического разреза (5 мм). При большей длине разреза резко возрастает риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, таких как гипотония глазного яблока, кровотечение, отслойка сетчатки, инфекционные осложнения. По этим причинам ряд научных групп отказались от использования трансдермальной кабельной связи между внешней электроникой и имплантом в пользу беспроводных методов передачи данных и энергии, основанных на трансформаторной и/или оптической связи. Например, в системе Argus II передача информации от VPU к импланту осуществляется с помощью индукционной связи на несущей частоте 3,156 МГц с полосой 13 кГц (амплитудная модуляция), при этом тратится менее 1,2 Вт мощности. Обратная передача информации от импланта к VPU осуществляется на частоте 473–490 кГц с полосой 20 кГц (частотная манипуляция), при этом расходуемая мощность составляет менее 10 мВт [73].

Стоит отметить, что для передачи визуальной информации с высоким разрешением потребуются увеличение как несущей частоты канала передачи данных, так и его полосы. Например, для передачи изображения 100×100 пикселей с глубиной 16 бит с частотой кадров 25 Гц минимально необходимая несущая частота составит 4 МГц. Как отмечают авторы работы [74], увеличение эффективности индукционного канала связи может быть достигнуто с помощью использования высокочастотного диапазона для передачи информации и низкочастотного диапазона для передачи энергии. Также для увеличения КПД канала связи в некоторых имплантах используется оптическая (PRP) или одновременно оптическая и индукционная связь (IMI). Дополнительное улучшение индукционной передачи энергии на имплант может быть достигнуто применением синхронного выпрямителя (active rectifier, установлен в Argus II). Отметим также, что одним из недостатков трансформаторной связи является смещение внешней и внутренней катушек относительно друг друга в процессе использования импланта, что приводит к снижению КПД канала связи.

Для передачи энергии и информации перспективным также представляется использование СВЧ-излучения, так как для данного диапазона длин волн сам глаз целиком работает как собирающая сферическая линза. Данный эффект можно использовать для фокусировки излучения на при-

емник импланта, что приведет к увеличению КПД и улучшению соотношения сигнал/шум [75]. Однако при использовании такого подхода необходимо обезопасить окружающих пациента людей от СВЧ-излучения (например, с помощью экранировки), так как оно вызывает помутнение хрусталика [76].

Недостатки индукционной связи мотивировали разработчиков Photovoltaic Retina Prosthesis и IMI к использованию в устройстве имплантов оптической связи. Однако широкого распространения оптическая передача данных и энергии не получила, вероятно, из-за того, что при движении глаз пациента нарушается оптический путь связи.

Дополнительной важной задачей электроники импланта является его диагностика и активная защита от выхода из строя. Например, в системе Argus II модуль VPU постоянно проводит удаленную диагностику работоспособности импланта вне зависимости от того, включен режим стимуляции или нет. В частности, если имплант пациента окажется ближе 15 см от металлического предмета, например от стойки двери автомобиля, начнется процесс нагрева внешней катушки индукционного передатчика. В этом случае VPU автоматически отключит работу передатчика, предотвратив его перегрев. При потере связи с имплантом VPU сообщает об этом пациенту с помощью звукового сигнала. Благодаря возможности подключения VPU к персональному компьютеру, информация, получаемая при диагностике импланта, доступна лечащему врачу и может быть использована для оптимизации тактики ведения пациента.

Другой прием защиты от выхода из строя системы Argus II заключается в наличии запасных электродов (5 из 60), которые не участвуют в стимуляции и, как следствие, меньше подвержены коррозии и активируются при выходе из строя основных электродов.

Стоит подчеркнуть, что импланты должны обладать не только биосовместимостью, но и устойчивостью к различным методам медицинской диагностики, например к рентгенографии и магнитной томографии. Устойчивость к последней критически необходима для имплантов, использующих в своем устройстве индукционную связь, так как сильное переменное магнитное поле может навести большие токи в катушках приемника и передатчика и вывести имплант из строя [35, 73].

Программное обеспечение и обработка данных. Как было отмечено выше, большой диаметр стимулирующих электродов и их ограниченное число не могут обеспечить достаточное пространственное разрешение и широкое поле зрения для полноценного зрительного восприятия. Наряду с очевидным решением данной проблемы путем уменьшения диаметра и увеличения количества электродов, ряд научных групп предлагают также улучшить зрительное восприятие при помощи специальной обработки данных [33, 36, 37, 73, 74].

Например, при использовании системы Argus II пациент может настраивать обработку зрительной сцены, добиваясь наиболее подходящих для него режимов стимуляции в зависимости от окружающей обстановки, в частности предусмотрена возможность масштабирования изображения и переключения черно-белого режима на бело-черный, так как в различных условиях освещенности пациенты лучше воспринимают негативное изображение; в системе Alpha IMS существует возможность регулировки частоты стимулирующего напряжения; система IMI оснащена симулятором сетчатки, который автоматически выбирает оптимальные параметры стимуляции.

По мнению ряда научных групп, недостаток объемного восприятия зрительной сцены может быть также компенсирован использованием видеокамер, способных определять расстояние до объекта (Depth-Camera) [74]. В основе работы таких видеокамер лежат лазерные или триангуляционные методы определения расстояния. Таким образом, электроника импланта может определить в зрительной сцене наиболее близко расположенные к камере объекты (стены, двери, предметы мебели) и с помощью характерной стимуляции сообщить о них пациенту. Данная технология призвана облегчить ориентирование пациентов в окружающей обстановке.

Другое достижение из области видеообработки изображений применено в системе IRISTM для сжатия зрительной информации. В импланте использована ATIS-видеокамера (Asynchronous time-domain image sensor), которая передает на имплант не всю зрительную сцену целиком, а только изменения в ней, что значительно увеличивает скорость передачи данных [41].

Стоит также отметить, что важным направлением в совершенствовании имплантов является разработка протоколов передачи данных. В частности, в системе Argus II для каждого импланта используется свой уникальный персональный протокол, что предотвращает утечку конфиденциальной визуальной информации, защищает систему от взлома, позволяет нескольким имплантам работать одновременно в непосредственной близости друг от друга, а также снижает влияние электромагнитных наводок на работу устройства. Мы полагаем, что использование самокорректирующихся кодов в протоколе передачи данных может дополнительно улучшить помехоустойчивость работы импланта [77].

При кортикальном подходе к имплантации пространственное расположение электродов в зрительной области коры головного мозга не соответствует воспринимаемому пациентом пространственному расположению фосфенов. Таким образом, разработка алгоритмов их сопоставления является актуальной задачей для совершенствования кортикальной имплантации.

5. Будущее технологий искусственного зрения

Конечной целью развития технологий зрительных протезов является полноценное восстановление утраченного зрения, которое не отличается от зрения здорового человека. Основным подходом к восстановлению зрения, успешно реализуемым в настоящее время при помощи зрительных имплантов, является прямая замена функций слоя фоторецепторов с помощью электронных устройств, так как при этом имеется возможность задействовать оставшиеся межнейронные связи в сетчатке для обработки и передачи зрительной информации в головной мозг. Однако на пути создания полноценной искусственной сетчатки стоит множество инженерных и технологических задач, большинство из которых в настоящее время не являются непреодолимыми, а имеют решение в смежных областях знаний и требуют междисциплинарного подхода.

Согласно доступным данным литературы, среди всех зрительных имплантов, апробированных к настоящему времени в клинических исследованиях, наилучший результат по остроте зрения показали системы Argus II и Alpha IMS (табл. 2).

Можно выделить следующие основные преграды на пути создания полноценного искусственного зрения: низкое разрешение и небольшое поле зрения, которые обеспечивают современные зрительные импланты; неавтономность работы; процессы ремоделирования и дегенерации сетчатки; недостаточное фундаментальное понимание нейрофизиологических процессов, происходящих в сетчатке. Если данные преграды будут преодолены хотя бы качественно, то дальнейшее совершенствование зрительных имплантов будет заключаться в повышении остроты зрения, восстановлении цветовосприятия и механизмов аккомодации, обеспечении объемного стереовосприятия окружающего мира.

Подводя итог, можно предположить, что идеальный зрительный протез в будущем должен будет сочетать в себе достоинства своих предшественников: субретинальное расположение стимулирующих электродов (Alpha IMS); выполненные из оксида иридия электроды (BRIP, PRP, Alpha IMS, Epi-Ret, IMI); полностью интраокулярная конструкция (Epi-Ret, PRP, ASR); автономная работа и постоянная стимуляция (ASR); широкое поле зрения и высокое пространственное разрешение (Alpha IMS); индукционная связь при наличии дополнительной электроники (Argus II, Alpha IMS, IMI, SSTP); автоматическая и ручная адаптация режима стимуляции к внешним условиям (IMI, Argus); возможность сканирования зрительной сцены привычными движениями глаз, а не головы (Alpha IMS, ASR); расположение стимулирующих электродов в виде плотной упаковки для достижения высокого пространственного разрешения (Epi-Ret, PRP); устойчивость к внешним воздействиям (СВЧ, электромагнитные наводки), в том числе к

Таблица 2. Основные клинические достижения в области искусственного зрения
Table 2. The nowadays progress in artificial vision

Имплант Implant	Тип Type	Разрешение Resolution	Количество пациентов Number of the patients	Максимальная острота зрения Maximum visual acuity	Заболевания Diseases	Источники References
Argus II	Epi	60 Э	> 150	1,8 logMAR (0,016)	ПР, ВАЛ, Х, ВМД	[21, 33]
Alpha IMS	Sub	1500 ФД	> 45	1,43 logMAR (0,034)	ПР	[34, 78, 79]
IMI	Epi	49 Э	20	Фосфены, фигуры, формы предметов Phosphenes, figures, geometrical shapes	ПР, ПКД, Х	[36, 37]
Epi-Ret	Epi	25 Э	6	Фосфены Phosphenes	ПР	[42]
ASR	Sub	5000 ФД	6	Фосфены Phosphenes	ПР	[45, 80]
PRP	Sub	142 П	—	—	—	[47]
BVA	Supra	33 Э	2	2,35 logMAR (0,004)	ПР	[28]
SSTP	Supra	49 Э	2	Фосфены Phosphenes	ПР	[50]
BRIP	Sub	256 Э	—	—	—	[81]

Примечание. Epi — эпиретинальный, Sub — субретинальный, Supra — супрахориоидальный, ФД — фотодиоды, П — пиксели, Э — электроды, ПР — пигментный ретинит, ВМД — возрастная макулярная дегенерация, Х — хориоидеремия, ПКД — палочко-колбочковая дистрофия, ВАЛ — врожденный амавроз Лебера.

Note. Epi — epiretinal, Sub — subretinal, Supra — suprachoroidal, ФД — photodiodes, П — pixels, Э — electrodes, ПР — retinitis pigmentosa, ВМД — age-related macular degeneration, Х — choroideremia, ПКД — cone-rod dystrophy, ВАЛ — Leber congenital amaurosis.

приборам медицинской диагностики, таким как МРТ, рентгенаппаратура и другим (Argus II); активная система защиты от выхода из строя (Argus II); защита от взлома импланта и от утечки конфиденциальной визуальной информации (Argus II); возможность диагностики состояния импланта и сетчатки в режиме реального времени и предоставление полученной информации лечащему врачу (Argus II, Epi-Ret); нетравмирующая, простая и малоинвазивная хирургическая установка импланта (ASR, PRP, Bio-Retina, SSTP, BVA), в том числе с использованием самораскручивающихся конструкций [69]; анатомическое расположение импланта, незаметное для окружающих людей (ASR).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность восстановления утраченного зрения — давняя мечта человечества, волнующая разум ученых и сердца людей, — близка к осуществлению в ближайшем будущем. Несмотря на многие технические трудности, понятия «искусственное зрение», «искусственный глаз» и «искусственная сетчатка» уже не кажутся нам невероятными. Благодаря современным достижениям в области микроэлектроники и микрохирургии глаза, восстановление функции органов зрения с помощью электронных полупроводниковых приборов становится реальностью. На сегодняшний день уже более сотни научных групп

занимаются разработкой и совершенствованием зрительных имплантов. Однако, вопреки распространенному даже в профессиональной медицинской среде заблуждению, существующие в настоящее время зрительные импланты не заменяют сетчатку полностью, а лишь помогают ее работе, переключая функции фоторецепторов на плечи электроники. Таким образом, пациенту, ослепшему в результате ряда дегенеративных заболеваний сетчатки, после установки импланта не возвращается полноценное зрение, но появляется способность воспринимать окружающий мир в виде фосфенов: вспышек, искр, светящихся точек. Тем не менее современные зрительные импланты уже позволяют полностью слепым людям читать крупные буквы, стрелять из лука и даже играть в баскетбол [82]. Для будущих свершений на пути создания настоящего искусственного глаза человека необходима дальнейшая совместная работа врачей, инженеров, физиков, нейрофизиологов, математиков, программистов и многих других смежных специалистов.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: Работа выполнена в рамках госзадания (16.9790.2017/БЧ) и частично поддержана грантом РФФИ 15-29-03872 офи_м.

Благодарности: Авторы выражают глубокую благодарность Ines Wuelker, Daniel Palanker, Takashi Fujikado, Lauren Ayton, Gernot Roessler, Peter Walter, Alan Chow, Наталье Писаревой и Jessy Dorn за предоставление высококачественных изображений и плодотворную критику; А.Г. Гагарину, В.В. Потемкину и Bryan Jones — за их ценные замечания.

Литература/References

1. Нарушения зрения и слепота. ВОЗ. Информационный бюллетень № 282, август 2014 г. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/ru/> Visual impairment and blindness. WHO. Report № 282, august. 2014. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/ru/> (in Russian).
2. http://www.eyetuebingen.de/fileadmin/user_upload/documents/zrennerlab/visual_protheses-groups-v20161212.pdf.
3. Максимова Е.М. Клиническая физиология зрения: Очерки. Шамшинова А.М., ред. Андреева Т.М. Москва: 2006.
4. Maksimova E.M. Clinical physiology of vision. Essay. Shamshinova A.M., ed. Moscow: T.M. Andreeva. 2006 (in Russian).
5. Marc R., Robert E.M., Watt C.B., et al. Neural remodeling in retinal degeneration. Prog. Retin. Eye Res. 2003 Sep; 22 (5): 607–55. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(03\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(03)00039-9)
6. Machemer R. The development of pars plana vitrectomy: a personal account. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1995; 233 (8): 453–68. <https://doi.org/10.1007/BF00183425>
7. Алферов Ж.И. Двойные гетероструктуры: концепция и применение в физике, электронике и технологии. Успехи физических наук. 2002; 172 (9): 1068–86. doi: <https://doi.org/10.3367/UFNr.0172.200209e.1068>
8. Alferov Zh.I. Nobel Lecture: The double heterostructure concept and its applications in physics, electronics, and technology. Uspekhi fizicheskikh nauk. 2002; 172 (9): 1068–86. doi: <https://doi.org/10.3367/UFNr.0172.200209e.1068>
9. Riordan M., Hoddeson L., Herring C. The invention of the transistor. Reviews of Modern Physics. 1999; 71(2): S336. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.71.S336>
10. Le Roy. Oú l'on rend compte de quelques tentatives que l'on a faites pour guérir plusieurs maladies par l'électricité. Mémoires de Mathématique et de Physique tirés des registres de cette Académie. Histoire de l'Académie royale des Sciences. Paris. 1755: 2–12.
11. Foerster O. Beiträge zur Pathophysiologie der Sehbahn und der Sehphäre. J. Psychol. Neurol. Lpz. 1929; 39: 463–85.
12. Piotrowska N., Winkler P.A. Otfried Foerster, the great neurologist and neurosurgeon from Breslau (Wrocław): his influence on early neurosurgeons and legacy to present-day neurosurgery. J. Neurosurg. 2007; 107: 451–6.
13. Lewis P.M., Rosenfeld J.V. Electrical stimulation of the brain and the development of cortical visual prostheses: An historical perspective. Brain Research. 2016; 1630: 208–24.
14. Penfield W. Some observations on the cerebral cortex of man. Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci. 1947; 134: 329–47. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.08.038>
15. Krause F., Schum H. Neue deutsche Chirurgie. Kuttner H., ed. Stuttgart: Enke. 1931; 49: 482–6.
16. Button J., Putnam T. Visual responses to cortical stimulation in the blind. J. Iowa St. Med. Soc. 1962; 52: 17–21.
17. Бехтерева Н.П. Лечебная электростимуляция мозга и нервов человека. Москва: АСТ. 2008.
18. Bekhtereva N.P. Therapeutic electrostimulation of the brain and nerves. Moscow: AST. 2008 (in Russian).
19. Шандурина А.Н., Хилько В.А., Бехтерева Н.П. Клинико-физиологические основы нового способа восстановления зрения путем прямой электростимуляции поврежденных зрительных нервов человека. Физиология человека. 1984; 10 (5): 719–46.
20. Shandurina A. N., Hilko V.A., Behtereva N.P. Clinical and physiological basics of the new approach to restoration vision by direct electrostimulation of the damaged optic nerves. Human physiology. 1984; 10 (5): 719–46 (in Russian).
21. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Антропов Г.М. Способ лечения заболеваний зрительного тракта прямой электростимуляцией. Патент РФ на изобретение № 2025114 от 30.12.1994.
22. Fedorov S.N., Linnik L.F., Antropov G.M., et al. Treatment of diseases of the visual tract by direct electrostimulation. Patent RF for invention № 2025114, 30.12.1994 (in Russian).
23. Brindley G.S., Lewin W.S. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. J. Physiol. (Lond). 1968; 196: 479–93. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1968.sp008519>
24. Dobelle W.H. Artificial Vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. ASAIO Journal. 2000; 46: 3–9.
25. Humayun M.S., Weiland J.D., Fujii G.Y., et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. Vision research. 2003; 43 (24): 2573–81. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(03\)00457-7](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(03)00457-7)
26. Da Cruz L., Dorn J.D., Humayun M.S., et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. Ophthalmology. 2016; 123 (10): 2248–54. <https://doi.org/10.1016/j.jophtha.2016.06.049>
27. <http://investors.secondsight.com/static-files/86adc825-32b1-424a-884c-f79df179f847>
28. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/07/21/5810-ministr-veronika-skvortsova-vstretilas-s-pervym-patsientom-perenesshim-operatsiyu-poustanovke-retinalnyh-implantov-bionicheskogo-glaza>
29. <https://www.photoniques.com/articles/photon/pdf/2018/02/photon2018S3p48.pdf>
30. Hubel D.H. Eye, brain, and vision. Scientific American Library/Scientific American Books. 1995.
31. Kanski J.J. Diseases of the ocular fundus. Mosby Inc. 2004.
32. Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Москва: Медицина; 2003.
33. Shamshinova A.M. Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
34. Ayton L.N., Blamey P.J., Guymer R.H., et al. First-in-human trial of a novel suprachoroidal retinal prosthesis. PLoS one. 2014; 9 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115239>
35. Palanker D., Vankov A., Huie P., et al. Design of a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. J. Neural. Eng. 2005; 2: 105–20.
36. Humayun M.S., de Juan E.Jr., Dagnelie G. The Bionic Eye: A Quarter Century of Retinal Prosthesis Research and Development. Ophthalmology. 2016; 123 (10): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jophtha.2016.06.044>
37. Weiland J.D., Cho A.K., Humayun M.S. Retinal prostheses: current clinical results and future needs. Ophthalmology. 2011; 118 (11): 2227–37. <https://doi.org/10.1016/j.jophtha.2011.08.042>
38. Yue L., Weiland J.D., Roska B., et al. Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems. Progress in Retinal and Eye Research. 2016; 53: 21–47.
39. Luo Y.H., da Cruz L. The Argus® II Retinal Prosthesis System. Progress in Retinal and Eye Research. 2016; 50: 89–107. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.09.003
40. Zrenner E., Bartz-Schmidt K.U., Benav H., et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. Proc. Biol. Sci. 2011; 278 (1711): 1489–97. doi: 10.1098/rspb.2010.1747
41. Gabel V.P., ed. Artificial Vision: A Clinical Guide. Springer; 2016.
42. Hornig R., Zehnder T. The IMI Retinal Implant System. In: Humayun M.S., Weiland J.D., Chader G., Greenbaum E.X., eds. Artificial Sight: Basic Research, Biomedical Engineering, and Clinical Advances. Springer; 2007.
43. Kelly S.K., Shire D.B. A Hermetic Wireless Subretinal Neurostimulator for Vision Prostheses. IEEE transactions on biomedical engineering. 2011; 58 (11): 3197–205. doi: 10.1109/TBME.2011.2165713
44. Kaserü M., Feucht M., Bornfeld N., et al. Acute electrical stimulation of the human retina with an epiretinal electrode array. Acta ophthalmologica. 2012; 90 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02288.x>
45. Fornos A.P., Sommerhalder J., da Cruz L., et al. Temporal properties of visual perception on electrical stimulation of the retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (6): 2720–31. doi:10.1167/iov.11-9344
46. Хайкин С. Нейронные сети: полный курс, 2-е издание. Издательский дом Вильямс: 2008. Haykin S.S. Neural networks: a comprehensive foundation. Tsinghua University Press: 2001.
47. Posch C., Matolin D., Wohlgenannt R., et al. Live demonstration: Asynchronous time-based image sensor (ATIS) camera with full-custom ae processor. Circuits and Systems (ISCAS). Proc. of 2010 IEEE International Symposium. 2010; 1392–2. doi: 10.1109/ISCAS.2010.5537265
48. Klauke S., Goertz M., Rein S., et al. Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52: 449–55. doi:10.1167/iov.09-4410
49. Mokwa W., Goertz M., Koch C., et al. Intraocular epiretinal prosthesis to restore vision in blind humans. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2008; 2008: 5790–3. doi: 10.1109/IEMBS.2008.4650530
50. Roessler G., Laube T., Brockmann C., et al. Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 2009; 50 (6): 3003–3008. doi:10.1167/iov.08-2752
51. Chow A.Y., Chow V.Y., Packo K.H., et al. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. Arch. Ophthalmol. 2004; 122: 460–9. doi:10.1001/archoph.122.4.460
52. Green M. A., Emery K. Solar cell efficiency tables (Version 45). Progress in photovoltaics: research and applications. 2015; 23 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1002/pip.2978>
53. Mathieson K., Loudin J., Goetz G., et al. Photovoltaic Retinal Prosthesis with High Pixel Density. Nat. Photonics. 2012; 6: 391–7.
54. Suaning G.J., Lovell N.H., Lehmann T. Neuromodulation of the retina from the suprachoroidal space: The Phoenix 99 implant. Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS). IEEE. 2014; 256–9. doi: 10.1109/BioCAS.2014.6981711
55. Cheng D.L., Greenberg P.B., Borton D.A. Advances in retinal prosthetic research: a systematic review of engineering and clinical characteristics of

- current prosthetic initiatives Current eye research. 2017; 42 (3): 334–47. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1270326>
50. Fujikado T., Morimoto T., Sakaguchi H., et al. Clinical Trial of Chronic Implantation of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation System for Retinal Prosthesis. Sensors and Materials. 2012; 24 (4): 181–7.
 51. Fujikado T., Kamei M., Sakaguchi H., et al. Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52 (7): 4726–33. doi:10.1167/iovs.10-6836
 52. Kelly S.K., Shire D.B., Chen J., et al. A hermetic wireless subretinal neurostimulator for vision prostheses. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2011; 58 (11): 3197–205. doi: 10.1109/TBME.2011.2165713
 53. Yue L., Falabella P., Christopher P., et al. Ten-year follow-up of a blind patient chronically implanted with epiretinal prosthesis Argus I. Ophthalmology. 2015; 122 (12): 2545–52. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.08.008>
 54. Raz-Prag D., Gefen R., Weinberger D. A newly developed surgical technique for epiretinal implantation of retinal prosthesis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012 March; 53 (14): 5522.
 55. Veraart C., Raftopoulos C., Mortimer J.T., et al. Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. Brain Res. 1998; 813 (1): 181–6. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00977-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00977-9)
 56. Panetos F., Sanchez-Jimenez A., Cerio E.D., et al. Consistent phosphenes generated by electrical microstimulation of the visual thalamus. An experimental approach for thalamic visual neuroprostheses. Front Neurosci. 2011; 5: 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00084>
 57. Pezaris J.S., Eskandar E.N. Getting signals into the brain: visual prosthetics through thalamic microstimulation. Neurosurg. Focus. 2009; 27: 1–16.
 58. Maguire A.M., Simonelli F., Pierce E.A., et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. 2008; 358 (21): 2240–8.
 59. Bainbridge J.W.B., Smith A.J., Barker S.S., et al. Effect of Gene Therapy on Visual Function in Leber's Congenital Amaurosis. 2008; 358 (21): 2231–9.
 60. Hauswirth W.W., Aleman T.S., Kaushal S., et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. 2008; 19 (10): 979–90. <https://doi.org/10.1089/hum.2008.107>
 61. Simonelli F., Maguire A.M., Testa F., et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. 2010; 18 (3): 643–50. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.277>
 62. Marc R., Pfeiffer R., Jones B. Retinal prosthetics, optogenetics, and chemical photoswitches. ACS Chem. Neurosci. 2014; 5 (10): 895–901. doi: 10.1021/cn5001233
 63. Mourrot A., Kienzler M.A., Banghart M. R., et al. Tuning photochromic ion channel blockers. ACS Chem. Neurosci. 2011; 2: 536–43. doi: 10.1021/cn200037p
 64. Polosukhina A., Litt J., Tochitsky I., et al. Photochemical restoration of visual responses in blind mice. Neuron. 2012; 75: 271–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.05.022>
 65. Tochitsky I., Polosukhina A., Degtyar V.E., et al. Restoring visual function to blind mice with a photoswitch that exploits electrophysiological remodeling of retinal ganglion cells. Neuron. 2014; 81: 800–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.003>
 66. Jones B.W., Marc R.E. Retinal remodeling during retinal degeneration. Exp. Eye Res. 2005; 81: 123–37. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.03.006>
 67. Barrett J.M., Berlinguer-Palmini R., Degenaar P. Optogenetic approaches to retinal prosthesis. Visual neuroscience. 2014; 31 (4–5): 345–54. <https://doi.org/10.1017/S0952523814000212>
 68. Sachs H.G. Transchoroidal subretinal chip implantation in blind retinal pigmentosa patients. The choroidal challenge. Russian Ophthalmological Journal. 2016; 2: 27–32. doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-27-32
 69. Ameri H., Ratanapakorn T., Ufer S., et al. Toward a wide-field retinal prosthesis. J. Neural. Eng. 2009; 6 (3): 122–8.
 70. Сомов Е.Е. Клиническая анатомия органа зрения человека. 4-е изд. Москва: МЕДпресс информ; 2016.
 71. Сомов Е.Е. Clinical ophthalmology. Moscow: MEDpress-inform; 2016 (in Russian).
 72. Ковалевский Е.И. Офтальмология: учебник. Медицина; 1995.
 73. Kovalevskiy E.I. Ophthalmology: textbook. Moscow: Meditsina; 1995 (in Russian).
 74. Franks W., Schenker I., Schmutz P., et al. Impedance characterization and modeling of electrodes for biomedical applications. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2005. 52 (7): 129–1302. doi: 10.1109/TBME.2005.847523
 75. Argus® II. Retinal Prosthesis System. Patient Manual Copyright® Second Sight Medical Products, Inc. 2012: 1–107.
 76. Weiland J.D., Humayun M.S. Retinal Prosthesis. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2014; 61(5): 1412–24.
 77. Gosalia K., Lazzi G., Humayun M. Investigation of a microwave data telemetry link for a retinal prosthesis. IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques. 2004; 52 (8): 1925–33. doi: 10.1109/TMTT.2004.832007
 78. Carpenter R.L. Ocular effects of microwave radiation. Bulletin of the New York Academy of Medicine. 1979; 55 (11): 1048–57.
 79. Blahut R.E. Theory and practice of error control codes. Reading (Ma) etc. Addison-Wesley: 1983.
 80. Stingl K., Schippert R., Bartz-Schmidt K.U., et al. Interim Results of a Multicenter Trial with the New Electronic Subretinal Implant Alpha AMS in 15 Patients Blind from Inherited Retinal Degenerations. Frontiers in neuroscience. 2017; 11: 445. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00445>
 81. Zrenner E. Fighting blindness with microelectronics. Science translational medicine. 2013; 5 (210): 210. doi: 10.1126/scitranslmed.3007399
 82. Chow A.Y. Retinal prostheses development in retinitis pigmentosa patients. Progress and comparison. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2013; 2 (4): 253–68. doi: 10.1097/APO.0b013e3182a0b4fe
 83. Kelly S.K., Shire D.B., Chen J., et al. Developments on the Boston 256-channel retinal implant. Multimedia and Expo Workshops (ICMEW), 2013 IEEE International Conference on. IEEE: 2013; 1–6. doi: 10.1109/ICMEW.2013.6618445
 84. Silverman A. Healing the Blind: Perspectives of Blind Persons on Methods to Restore Sight. Nanotechnology, the Brain, and the Future. Springer, Dordrecht. 2013; 159–166. https://doi.org/10.1007/978-94-007-1787-9_9

Поступила: 16.03.2018

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ОБОЗНАЧЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

Медицинские термины

logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) — десятичный логарифм минимального углового разрешения, единица измерения остроты зрения.

Шпорная борозда — борозда на медиальной поверхности затылочной коры головного мозга, которая отвечает за зрительное восприятие.

Лимб — место соединения роговицы со склерой.

Аллотрансплантат — трансплантат живой ткани или органа, пересаживаемый от донора реципиенту в пределах одного биологического вида.

Орбита (глазница) — углубление в лицевой части черепа, в котором находится глазное яблоко.

Интраорбитальный — расположенный в пространстве, ограниченном костными стенками орбиты.

Интракраниальный (внутричерепной) — расположенный в пространстве, ограниченном костями черепа.

Инфузионная канюля — трубка, предназначенная для введения инфузионного раствора.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов.

Витрэктомия (от лат. *vitreum* — стекловидное тело, *ectomia* — удалять) — хирургическая операция по удалению стекловидного тела.

Поле зрения — область пространства, видимая глазом при фиксированном взгляде.

FDA (Food and Drug Administration) — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США.

RPE65 (Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein) — фермент клеток сетчатки, участвующий в регенерации светочувствительного пигмента.

Вектор (биол.) — молекула нуклеиновой кислоты, используемая в генной инженерии для передачи генетического материала другой клетке.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Амавроз Лебера — генетически обусловленное заболевание, приводящее к гибели фоторецепторов вследствие дефекта в гене RPE65.

Трансмембранный электрический потенциал — разность потенциалов между внешней и внутренней поверхностями клеточной мембраны.

Зрительный путь — нервные волокна, соединяющие сетчатку и кору головного мозга.

Зрительный анализатор — сложная нейрорецепторная система, обеспечивающая восприятие и анализ зрительной информации и включающая в себя сетчатку, зрительный нерв и зрительные отделы головного мозга.

Технические термины

ФД (фотодиод) — электронный прибор, преобразующий свет в электрический ток.

Микрофотодиод — фотодиод микронного размера.

Индукционная связь — передача энергии и информации с помощью явления электромагнитной индукции, т. е. превращения электрического поля в магнитное и наоборот.

КПД — коэффициент полезного действия, отношение полезно расходуемой энергии к затраченной.

ATIS-камера (Asynchronous time-domain image sensor) — видеокамера, которая передает не всю зрительную сцену целиком, а только изменения в ней, что значительно увеличивает скорость передачи данных.

Синхронный выпрямитель (active rectifier) — прибор, который, в отличие от классического выпрямителя на диодах, преобразует переменный электрический ток в постоянный с помощью электронных ключей.

Амплитудная манипуляция (amplitude key shifting) — кодирование двоичной цифровой информации, при котором высокому уровню амплитуды несущего сигнала соответствует логическая единица, а низкому — логический ноль.

Частотная манипуляция (frequency key shifting) — кодирование двоичной цифровой информации, при котором логическая единица и логический ноль соответствуют различной частоте синусоидального несущего сигнала.

cSt — сантистокс, единица измерения кинематической вязкости.

Плотная упаковка — геометрическое расположение элементов, при котором отношение их количества к единице площади максимально. Для плоскости плотная упаковка достигается, если каждый элемент имеет шесть соседних элементов, выстроенных в правильный шестиугольник (косоголовая решетка).

VPU (Visual Processing Unit, видеопроцессор) — внешняя электроника системы Argus, которая обеспечивает информационную связь с имплантом, передачу энергии на имплант, а также обрабатывает зрительную сцену и проводит удаленную диагностику импланта.

ASIC (Application-Specific Integrated Circuit) — интегральная схема специального назначения, термин, часто использующийся для обозначения внутренней электроники импланта, которая предназначена для приема энергии и информации, формирования стимулирующих электрических импульсов и диагностики импланта и сетчатки.

Соотношение сигнал/шум — отношение амплитуды полезного сигнала к амплитуде шума (помехи).

Artificial vision: advances, topical issues, and prospects

V.V. Neroev — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, director¹

Yu.S. Astakhov — Dr. Med. Sci., Professor, clinical ophthalmology department²

M.M. Lobanova — MD, ophthalmologist³, junior scientist, bionics laboratory⁴

D.D. Stupin — PhD student, condensed matter physics department⁵; junior researcher, laboratory of nanobiotechnologies⁵, junior researcher, bionics laboratory⁴

N.A. Verlov — PhD in biological sciences, senior scientist, department of molecular and radiation biophysics⁶, leading scientist, bionics laboratory⁴

M.N. Ryazantsev — MD, Cand. of Chemical Sci., Associate Professor⁷, senior scientist, bionics laboratory⁴

O.V. Zaitseva — MD, Cand. Med. Sci., leading researcher, department of retinal and optic nerve pathology¹

A.A. Bogdanov — Cand. of Physical and Mathematical Sci., head, bionics laboratory⁴

V.N. Vasilyev — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD in Engineering Sci., Professor, president, ITMO university⁴

M.V. Dubina — MD, Dr. Med. Sci., full member of the Russian Academy of Sciences

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² St. Petersburg I.P. Pavlov First State Medical University, 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

³ St. Petersburg “Diagnostic center No. 7” (ophthalmological) for adults and children, 38, Mokhovaya St., St. Petersburg, 191028, Russia

⁴ Information Technology, Mechanics and Optics University, 49, Kronverkskiy Pr., St. Petersburg, 197101, Russia

⁵ St. Petersburg Academic University, RAS, 8/3, Khlopina St., St. Petersburg, 194021, Russia

⁶ Petersburg Nuclear Physics Institute “Kurchatov Institute”, 1, Orlova Roshcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, St. Petersburg, 188300, Russia

⁷ St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya Emb., 199034, St. Petersburg, Russia
antaryo@gmail.com, stu87@ya.ru, Stupin@spbau.ru

The review presents modern technologies of vision restoration, with special emphasis to retinal prosthetics: Argus, Alpha IMS, Intelligent Medical Implant, Artificial Silicon Retina, Photovoltaic Retinal Prosthesis, Epi-Ret, Boston Retina Implant Project, Bionic Vision Australia, and Semichronic Suprachoroidal Transretinal Prosthesis. Types of visual implants are described, reviewing technical parameters, surgery procedures, clinical trials and application experience. Basic issues and prospects of new artificial vision technologies are discussed.

Keywords: artificial vision, retinal prostheses, retinal implants, multi-electrode arrays, retinal degeneration, retinitis pigmentosa.

For citation: Neroev V.V., Astakhov Yu.S., Lobanova M.M., Stupin D.D., Verlov N.A., Ryazantsev M.N., Zaitseva O.V., Bogdanov A.A., Vasilyev V.N., Dubina M.V. Artificial vision: advances, topical issues, and prospects. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3 supplement): 3–27. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-supplement-3-27 (In Russian).

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: This study was supported by Ministry of Education and Science of the Russian Federation (16.9790.2017/BCh) and partially by RFFI (grant 15-29-03872).

Acknowledgements: the authors would like to acknowledge Ines Wuelker, Daniel Palanker, Takashi Fujikado, Lauren Ayton, Gernot Roessler, Peter Walter, Alan Chow, Nataliya Pisareva, and Jessy Dorn for granting the high-quality images and fruitful criticism, Aleksandr G. Gagarin, Vitaly V. Potemkin, and Bryan Jones for their useful tips and notes.

Для контактов: Лобанова Марина Михайловна, e-mail: antaryo@gmail.com
Ступин Даниил Дмитриевич, e-mail: Stu87@ya.ru; Stupin@spbau.ru

Допечатная подготовка и полиграфическое сопровождение — ООО «Реал Тайм»
115432, Москва, ул. Трофимова, д. 29, тел.: 8 (901) 546-5070
Подписано в печать 29.08.2018. Формат 60×90/8. Гарнитура Newton. Тираж 1000 экз. Заказ
Отпечатано в типографии ООО «Буки Веди»