

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
"МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
"МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА" ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

на правах рукописи

ПЕЧЕРСКАЯ МАРИЯ АЛЕКСЕЕВА

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ ДИОД-ЛАЗЕРНОЙ
ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ В МИКРОИМПУЛЬСНОМ РЕЖИМЕ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

Научный доклад

по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина

по специальности 3.1.5. Офтальмология

Научный руководитель

Д.м.н., профессор Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич

Рецензенты:

К.м.н. Старостина А.В.

К.м.н. Хубецова М.Х.

Москва, 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Глаукома – одно из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, ведущих к слепоте и слабовидению во всем мире (Егоров Е.А. с соавт., 2013; Либман Е.С. с соавт., 2008, 2010; Нероев В.В., 2009; Quigley H.A., 2006). Частота заболеваемости глаукомой неуклонно растет. По данным Международного агентства по профилактике слепоты (IAPB), глаукома в настоящее время занимает второе место в нозологической структуре необратимой потери зрения. В 45% случаев глаукома впервые выявляется уже на далеко зашедшей и даже терминальной стадии (Нестеров А.П., 2003). По данным Всемирной организации здравоохранения, число пациентов с терминальной стадией глаукомы (ТГ), наиболее сложной в лечении, имеет тенденцию к неуклонному росту (Либман Е.С., Шахова Е.В., 2003).

В течение последних десятилетий транссклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция (ЦФК), как операция выбора у пациентов с ТГ, направленная на стабилизацию офтальмогипертонуса и снятия болевого синдрома, удерживает лидирующие позиции (Гаврилова И.А., Плотникова Ю.А., Чупров А.Д., 2014; Егоров В.В., Поступаев А.В., Сорокин Е.Л., 2015.; Дробышева И.С., 2016; Гусев А.Н., Красногорская В.Н., 2016). Использование этого метода лечения направлено на снижение продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) вследствие частичной атрофии цилиарного тела (ЦТ) и его отростков (Бойко Э.В. с соавт., 2000, 2012, 2013; Волков В.В. с соавт., 1993, 1994; Гаврилова Т.В., Мухамадаев С.Н., 2012; Егоров В.В. с соавт., 2007; Гусев А.Н., Красногорская В.Н., 2017; Поступаев А.В. с соавт., 2015; Гаврилова И.А. с соавт., 2014; Atallah S. et al., 2002; Frezzotti P. et al., 2010; Kaushik S. et al., 2008).

По данным многих авторов, снижение офтальмотонуса и купирование болевого синдрома при проведении контактной транссклеральной диод-лазерной ЦФК очень вариабельны в различные сроки наблюдения. Не всегда

удается добиться прогнозируемых результатов, что обусловлено отягощенным анамнезом больных с терминальной глаукомой и чрезмерной лазерной энергией, применяемой во время операции (Чеглаков В.Ю., 2009; Егорова Э.В. с соавт., 2013, 2015; Тахчиди Х.П. с соавт., 2007). Проведение традиционной транссклеральной доид-лазерной ЦФК может сопровождаться развитием таких осложнений, как реактивный иридоциклит с частотой встречаемости до 75,5%, гифема 3,3%-11,4%, гемофтальм 0,5-4%, увеит 10-19%, а также гипотония 0,8-18% с переходом в субатрофию глазного яблока 0,8-3,5% (Бойко Э.В. с соавт., 2012; Качанов А.Б., 1998; Egbert P.R. et al., 2001; Iliev M.E., Gerber S., 2007; Shlote T. et al., 2008; Walland M.J., 1998, 2000). Помимо серьезных послеоперационных осложнений, многие авторы отмечают непредсказуемость гипотензивного эффекта, выраженный болевой синдром в момент проведения операции и в раннем послеоперационном периоде, а также другие осложнения, что ограничивает широкое применение методики непрерывно-волновой ЦФК (нвЦФК) (Волков В.В. с соавт., 1993, 1994; Гаврилова Т.В. с соавт., 2012; Еричев В.П. с соавт., 2003; Качанов А.Б., 1998; Egbert P.R. et al., 2001; Chang S.H. et al., 2004; Iliev M.E., Gerber S., 2007).

Непредсказуемость гипотензивного эффекта и ряд серьезных осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, ограничивают широкое применение данного метода в лечении глаукомы, поэтому на сегодняшний день этот метод лечения часто используется в качестве средства последней инстанции. В связи с этим, в настоящее время остается актуальным поиск оптимального метода лечения терминальной глаукомы. Ограничение традиционных методов ЦФК привело к разработке нового подхода, известного как микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция (мЦФК).

При проведении мЦФК используется специальный настроенный зонд, который доставляет серию повторяющихся коротких импульсов лазерной энергии в цилиарное тело в два цикла – «включения» и «выключения». Во время цикла «включения» импульсы света, излучаемые при длине волны

810 нм, поглощаются меланином в пигментном слое ресничного эпителия. Во время цикла «выключения» смежные структуры позволяют охлаждаться участкам ЦТ, которые были подвержены тепловому воздействию, тем самым защищая их от чрезмерного термического повреждения (Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., 2010).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что мЦФК является безопасной и эффективной альтернативой традиционной нвЦФК. Хотя все еще существуют опасения по поводу послеоперационных осложнений, сравнительные исследования показали, что наиболее тяжелые из них, в частности длительная гипотония, реже встречаются после проведения мЦФК по сравнению с традиционной ЦФК.

В имеющихся исследованиях мЦФК проводилась пациентам с различными формами глаукомы. Наиболее часто встречалась ПОУГ от начальной до терминальной стадий, в том числе на глазах с сохраненными зрительными функциями. Вторичные формы глаукомы включали: неоваскулярную, увеальную, псевдоэкссфолиативную, пигментную, посткератопластическую и посттравматическую, которая имела более низкий процент успеха ввиду имеющихся органических изменений в переднем отрезке глаза (Aquino M.C. et al., 2015; Gavris M.M. et al., 2017; Noecker J.R., 2017; Lee J.H. et al., 2017; Sanchez F.G. et al., 2018; Sarrafpour S., 2019; Vig N. et al., 2020; Souisse S. et al., 2021). Также мЦФК применяется в педиатрической практике с врожденной аномалией (Lee J.H., Shi Y., 2017; Abdelrahman A.M., El Sayed Y.M., 2018).

При проведении мЦФК было опробовано несколько параметров лазерного воздействия для достижения наиболее эффективных результатов с наименьшим количеством осложнений. Суммарный уровень энергии при проведении мЦФК в имеющихся исследованиях варьировал от 62 Дж до 225 Дж, который можно разделить на низкие (62–111 Дж), средние (112–200 Дж) и высокие (201–225 Дж) значения (Abdelmassih Y., Tomey K., 2021).

Низкие уровни энергии имели самую низкую частоту осложнений, но также и более ограниченную эффективность (Aquino M.C. et al., 2015; Sanchez

F.G. et al., 2018; Sarrafpour S., 2019; Souisse S. et al., 2021). Исследования с использованием промежуточного уровня энергии показали лучшее соотношение профиля безопасности и эффективности. В исследованиях о серьезных осложнениях не сообщалось, выявлены несколько случаев послеоперационного симптома Тиндаля, отека роговицы и кистозного макулярного отека, которые были медикаментозно купированы (Zaarour K. et al., 2019; Yelenskiy A. et. al., 2018; Nguyen J.K. et al., 2020). Высокий суммарный уровень энергии показал увеличение количества послеоперационных осложнений: стойкое воспаление в передней камере, снижение остроты зрения, гифема, хориоидит, гипотония (Emanuel M.E., 2017; Williams A.L. et. al., 2018; Magacho L. et. al., 2020).

Из-за больших различий в параметрах лечения при мЦФК нет единого мнения относительно оптимальной продолжительности и мощности лечения. Большинство авторов склоняются к оптимизации соотношения эффективности и безопасности при средних уровнях энергии от 112 до 150 Дж. Однако на сегодняшний день идеальные параметры еще не установлены.

Неоднородность исходных форм глаукомы у пациентов, которым проводилась мЦФК, а также относительно небольшие размеры выборки в представленных исследованиях не позволяют сделать однозначные выводы. Кроме того, отсутствует стандартизированный протокол лечения и выбора параметров лазерного воздействия при проведении мЦФК, что необходимо для определения оптимальных параметров лечения и воспроизводимости результатов.

Цель исследования. Повышение эффективности хирургического лечения терминальной глаукомы на основе клинико-морфологического обоснования выбора безопасных параметров микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции, обеспечивающих эффективное снижение внутриглазного давления и депривацию болевого синдрома.

Задачи:

1. Изучить морфологические результаты проведения мЦФК в зависимости от применяемых параметров суммарной лазерной энергии в ходе

гистологического исследования *ex vivo* с обоснованием безопасного диапазона лазерной энергии.

2. Провести корреляционный анализ про- и противовоспалительных цитокинов в культуральной среде ЦТ после воздействия мЦФК с различными режимами мощности и разработать иммуно-морфологические критерии безопасности энергетических параметром мЦФК.

3. Изучить клинико-функциональные результаты микроимпульсной ЦФК в сравнении с непрерывно-волновой ЦФК.

4. Изучить акустические особенности ЦТ по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) до и в различные сроки после проведения мЦФК в зависимости от уровня используемой лазерной энергии.

5. На основании анализа экспериментальных и клинико-функциональных исследований разработать алгоритм выбора энергетических параметров проведения мЦФК при лечении ТГ.

6. Расширить и обосновать показания для проведения ЦФК в микроимпульсном режиме.

Научная новизна.

1. На основании экспериментально-морфологического исследования определен безопасный диапазон лазерной энергии при проведении мЦФК.

2. На основании иммуноферментного анализа в эксперименте *ex vivo* выявлена корреляционная зависимость про- и противовоспалительных цитокинов в культуральной среде ЦТ при проведении мЦФК с различными уровнями мощности лазерного воздействия и разработаны иммуно-морфологические критерии безопасности энергетических параметром мЦФК,

3. На основании экспериментальных и клинико-функциональных исследований разработан алгоритм выбора параметров лазерной энергии при проведении мЦФК у пациентов с ТГ, обеспечивающих эффективное снижение внутриглазного давления и депривацию болевого синдрома на фоне анатомо-функциональной сохранности ЦТ.

4. Расширены и обоснованы показания для проведения ЦФК в микроимпульсном режиме в зависимости от анатомо-топографических

параметров ЦТ.

Практическая значимость.

1. Проведение предложенного метода проведения диод-лазерной циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме у пациентов с ТГ позволяет снизить количество послеоперационных осложнений с сохранением эффективности проводимого лечения.

2. Разработан алгоритм выбора параметров мЦФК при лечении пациентов с ТГ в зависимости от анатомо-топографических параметров ЦТ.

3. На основании экспериментальных и клинико-функциональных исследований расширены и обоснованы показания для проведения ЦФК в микроимпульсном режиме.

Положения, выносимые на защиту.

1. Микроимпульсная ЦФК с мощностью лазерного воздействия 2,8 Вт, экспозицией 160 сек и рабочим циклом 31,3%, является операцией выбора при лечении пациентов с ТГ. При снижении толщины ЦТ менее 0,37 мм рекомендуемая экспозиция составляет 100 сек. Представленный алгоритм выбора параметром мЦФК является эффективным и безопасным методом лечения.

2. Микроимпульсная ЦФК в безопасном диапазоне мощности лазерного воздействия показана для проведения у пациентов с терминальной глаукомой с любой толщиной ЦТ, исключая вторичные формы с наличием гониосинехий и органических блокад путей оттока ВГЖ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 3 публикации в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получено 6 патентов РФ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 11 рисунками, содержит 11 таблиц и 2 диаграммы. Указатель литературы включает 189 источников, из них 57 отечественных и 132 зарубежных авторов.

Работа выполнена в головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Научный руководитель – заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, д.м.н., профессор Ходжаев Н.С.

Экспериментальная часть работы и морфологические исследования выполнены на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (заведующий центром – д.м.н. Борзенко С.А.).

Клиническая часть работы, включающая отбор, обследование, проведение операций и послеоперационное наблюдение пациентов, проводилась в отделении хирургического лечения глаукомы ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования *ex vivo* посвящены изучению влияния микроимпульсной ЦФК с тремя различными уровнями мощности лазерного воздействия на морфо-функциональные характеристики ЦТ.

Эксперимент проводился в два основных этапа. На первом этапе перед моделированием операции донорский глаз при помощи шовного материала (Vikril, 6,0) был секторально разделен на 4 равные части, каждая дуга окружности составила 90 градусов. Первая зона – контрольная, на остальных участках проводилась микроимпульсная ЦФК в 3 диапазонах энергии лазерного излучения, применяемого в клинической практике: низкий уровень воздействия – 2,0 Вт, средний уровень – 2,5 Вт, высокий уровень – 2,8 Вт по стандартной методике. В основной и контрольной группах после

операции проводилась подготовка гистологического препарата для световой микроскопии.

На втором этапе эксперимента *ex vivo* было использовано 4 донорских глаза от двух доноров. Один из глаз использовался в качестве контроля, без лазерного воздействия. На трех донорских глазах была смоделирована операция мЦФК с тремя различными уровнями лазерной энергии. Далее из каждого глаза была получена органная культура тканей ЦТ, разделенная на 4 равные части, всего – 16 образцов.

Все 4 образца из каждой группы помещали в раствор культуральной среды объемом 40 мл следующего состава: DMEM/F-12 (1:1) (GIBCO, США), L-Glutamine – 96%; GlutaMAX-I (100X) (GIBCO, США) – 1%; antibiotic antimycotic solution (10,000 units penicillin, 10 mg streptomycin, 25 ug amphotericin B) (Sigma, США) – 1%; эмбриональная телячья сыворотка (FBS Hg Scone, США) – 2%.

Культивирование проводили при температуре 37°C, 5% содержании CO₂ и влажности 95% в течение 24 суток. Смену среды производили каждые 3-е суток. На контрольные точки исследования: 7, 15 и 24 сутки, проводили забор культуральной среды. Полученные аликвоты хранили при t=-80°C для дальнейшего исследования содержания про- и противовоспалительных цитокинов методом ИФА: интерлейкины 1, 2, 4, 8, 10, фактор некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1).

Клинико-функциональные исследования базируются на анализе результатов диагностики и лечения 130 пациентов (130 глаз) с ТГ при отсутствии компенсации ВГД и зрительных функций. В зависимости от проведенного лечения все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и анамнестическим данным. Наличие и интенсивность БС до, во время и после операции оценивались при заполнении анкет в обеих группах. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, дополненное ультразвуковой биомикроскопией иридо-цилиарной зоны («Eyescubed» Ellex, Австралия).

Основную группу, в которой проводили ЦФК в микроимпульсном режиме, составили 80 пациентов (80 глаз) с ТГ с исходным уровнем ВГД $36,2 \pm 4,2$ мм рт.ст., числом применяемых гипотензивных капель – $2,98 \pm 0,44$ препарата, частота возникновения БС оценивалась в 1,95 баллов, его интенсивность – 2,53 балла. При помощи УБМ была измерена исходная толщина ЦТ, которая составляла $0,53 \pm 0,12$ мм.

Контрольную группу, в которой проводилась ЦФК в непрерывно-волновом режиме, составили 50 пациентов (50 глаз) с ТГ с исходным уровнем ВГД $36,9 \pm 4,8$ мм рт.ст., числом применяемых гипотензивных капель – $2,94 \pm 0,56$ препарата, частота возникновения БС оценивалась в 1,98 баллов, его интенсивность – 2,62 балла. При помощи УБМ была измерена исходная толщина ЦТ, которая составляла $0,53 \pm 0,11$ мм. Статистически значимых различий между двумя группами не было выявлено.

В основной группе мЦФК проводилась с помощью диодного лазера с длиной волны 810 нм с различными параметрами мощности: 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт, рабочим циклом 31,3%, длительностью импульса 0,5 мс, периодом 1,1 мс и экспозицией 160 сек. Суммарная лазерная энергия составила 100,16 Дж, 125,2 Дж и 140,25 Дж соответственно.

В контрольной группе проводили нвЦФК, для которой применялся импульсный полупроводниковый диодный лазер с диаметром рабочего наконечника 2,5 мм, работающий в непрерывном режиме с длиной волны 810 нм, Мощность излучения составляла от 0,6 до 1,8 Вт, длительность импульса – 4 сек, всего от 12 до 26 коагулятов. Суммарная лазерная энергия составила 48,0-86,4 Дж.

Статистический анализ результатов проводили с помощью компьютерной программы SPSS 10.0. Полученные данные представляли в виде средней арифметической величины – М, и стандартного отклонения – σ (Standard Deviation). Для сравнения средних и оценки достоверности полученных результатов использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой

гипотезы принимали равным 0,05. В таблицах и рисунках значения представляли в виде $M \pm \sigma$.

Для достижения поставленной цели работа была разделена на последовательные этапы, соответствующие задачам исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты экспериментальных исследований

На данном этапе, согласно 1-й и 2-й поставленным задачам, проводилось изучение морфологических результатов проведения мЦФК в зависимости от применяемых параметров суммарной лазерной энергии в ходе гистологического исследования *ex vivo* с обоснованием безопасного диапазона лазерной энергии. Также проводился корреляционный анализ про- и противовоспалительных цитокинов в культуральной среде ЦТ после воздействия мЦФК с различными режимами мощности.

Полученные данные морфологической картины зон воздействия транссклеральной диод-лазерной ЦФК в микроимпульсном режиме характеризуются признаками термического воздействия различной степени выраженности без элементов деструкции: участки отслойки эпителиальных структур от базальной мембраны; дегидратация стромы в концевых отделах цилиарных отростков (ЦО) с формированием плоского комплекса склейки эпителия с базальной мембраной; локальное уплотнение дегитратированной стромы (Рисунок 1). Признаков воздействия на конъюнктиву, склеру, сосуды и форменные элементы крови не обнаружено. Четкая динамика процессов, связанная с увеличением примененной лазерной энергии при проведении мЦФК, не прослеживается.

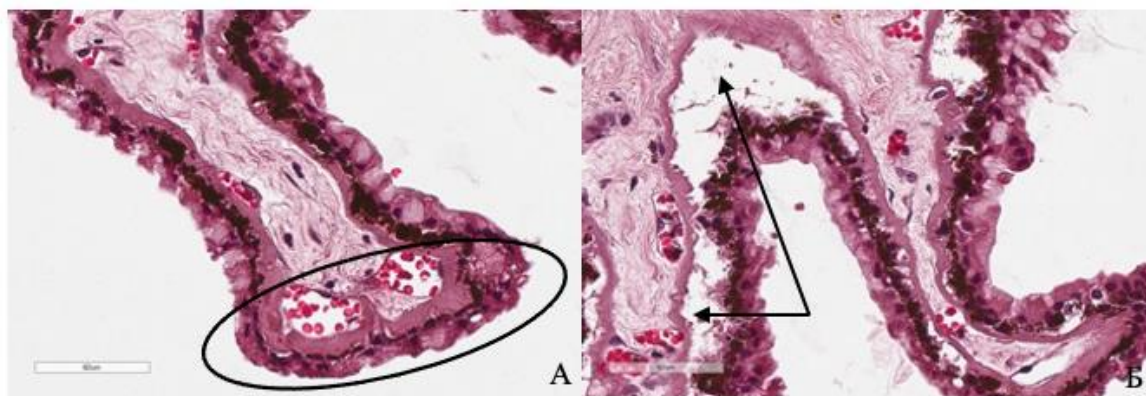


Рисунок 1. Гистологический препарат 4 зоны донорского глаза (2,8 Вт), окраска гематоксилин-эозином: А (увеличение x200) – овалом отмечена область комплекса склейки эпителия с базальной мембраной; Б (увеличение x400) – стрелками указаны участки отслойки эпителия от базальной мембраны.

На втором этапе эксперимента выделяли органную культуру тканей ЦТ из донорских глаз путем максимального отсечения тканей, оставляя иридоцилиарную зону не поврежденной. Преимуществом способа получения органной культуры тканей ЦТ является возможность их выделения без нарушения строения иридоцилиарной зоны, что позволяет использовать выделенную органную культуру в различных экспериментальных моделях. Исследование проводили на 16-ти образцах полученной органной культуры, из них 12 образцов были подвержены лазерному воздействию мЦФК с тремя различными уровнями мощности: 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт. Образцы контрольной группы (n=4) оставляли без лазерного воздействия.

Иммуноферментный анализ всех образцов проводили на микропланшетном спектрофотометре Multiskan GO (Thermo Scientific, Финляндия). Результаты проведенного ИФА в настоящий момент находятся на этапе статистической обработки полученных данных.

Результаты клинических исследований

На данном этапе, согласно 3-й и 4-й задачам исследования, были изучены клиничко-функциональные результаты проведения мЦФК в сравнении с

традиционной нвЦФК, а также изучены акустические особенности ЦТ методом ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) до и в различные сроки после проведения мЦФК в зависимости от уровня используемой лазерной энергии в сравнении с традиционной ЦФК.

Все операции прошли без осложнений. В послеоперационном периоде всем пациентам в обеих группах была назначена противовоспалительная терапия на срок до 4 недель.

Во время проведения лазерного лечения в основной группе средний балл болезненности при проведении мЦФК составил 0,21. В контрольной группе пациенты преимущественно отмечали болезненные ощущения при проведении непрерывно-волновой ЦФК различной интенсивности, средний балл составил 1,44. Купирование БС после мЦФК отмечалось в среднем на 1,26 сутки, после нвЦФК позже – на 2,36 сутки. Между группами имеется статистически значимая разница по этим двум показателям ($p < 0,01$).

В основной группе в послеоперационном периоде можно было отметить следующие осложнения: отек роговицы (15%), симптом Гиндаля (5%), отек сосудистой оболочки (13,8%), у одного пациента (1,3%) была диагностирована отслойка сосудистой оболочки до 1,6 мм, которая была полностью купирована противовоспалительной терапией. Осложнения в контрольной группе носили более выраженный характер: отек роговицы (44%), симптом Гиндаля (34%), увеит (6%), гифема (6%), отек сосудистой оболочки (52%), отслойка сосудистой оболочки (8%), отслойка сетчатки (4%), у 6 пациентов (12%) на сроке наблюдения 3-6 месяцев была диагностирована стойкая послеоперационная гипотония с переходом глаза в клиническую субатрофию.

На 1 сутки после мЦФК в основной группе средний уровень ВГД снизился на 35,1% и составил $23,5 \pm 4,6$ мм рт.ст., через месяц наблюдения отмечалось возрастание цифр ВГД до $26,1 \pm 5,1$ мм рт.ст. Стабилизация ВГД отмечалась к 3 месяцу наблюдения, через 24 месяца средний уровень ВГД снизился на 20,6% от дооперационного и составил $28,7 \pm 4,1$ мм рт.ст.

В контрольной группе средний уровень ВГД через сутки после нвЦФК снизился на 25,1% до $27,7 \pm 3,9$ мм рт.ст., через месяц после операции отмечалось дальнейшее снижение цифр ВГД до $23,7 \pm 3,6$ мм рт.ст., в среднем на 35,9%. Стабилизация ВГД в контрольной группе отмечалась позже, к 6 месяцу наблюдения, через 24 месяца средний уровень ВГД снизился на 21,5% от дооперационного и составил $28,9 \pm 3,4$ мм рт.ст (Таблица 1).

Также в обеих группах через 2 года наблюдения было отмечено снижение числа инстиллируемых гипотензивных капель: в основной – до $2,35 \pm 0,57$, в контрольной – до $2,22 \pm 0,45$ препарата. Разница между двумя группами через 24 месяца наблюдения по уровню ВГД ($p=0,76$) и числу гипотензивных капель ($p=0,31$) статистически незначима.

Таблица 1. Средние колебания уровня ВГД до и после проведения мЦФК и нвЦФК, мм рт.ст.

Группа	До операц ии	1 сутки	1 месяц	3 месяца	6 месяце в	12 месяце в	24 месяца
Основная (n=80)	$36,2 \pm$ 4,2	$23,5 \pm$ 4,6	$26,1 \pm$ 5,1	$27,2 \pm$ 5,5	$27,7 \pm$ 4,8	$28,2 \pm$ 4,6	$28,7 \pm$ 4,1
		-35,1%	-28,1%	-24,8%	-23,5%	-22,2%	-20,6%
Контрольная (n=50)	$36,9 \pm$ 4,8	$27,7 \pm$ 3,9	$23,7 \pm$ 3,6	$25,8 \pm$ 3,8	$28,1 \pm$ 3,8	$28,4 \pm$ 3,6	$28,9 \pm$ 3,4
		-25,1%	-35,9%	-30,2%	-23,7%	-23,1%	-21,5%

Основные показатели гидродинамики оценивались при проведении тонографии в обеих группах. Через месяц после мЦФК было отмечено увеличение показателя оттока ВГД на 44,4%, при этом показатель влагопродукции остался без изменений ($p=0,90$). В контрольной группе после нвЦФК показатель оттока ВГЖ также показал небольшое увеличение, которое являлось статистически незначимым ($p=0,48$), при этом влагопродукция у пациентов значительно снизилась практически вдвое (на 83,8%), что

демонстрирует наглядную разницу с дооперационными значениями ($p=0,02$) (Таблица 2).

Таблица 2. Изменение основных показателей тонографии в основной и контрольной группах до и после проведения операции

Показатели	До операции	1 сутки	1 месяц
Основная группа (n=25)			
Ро, мм рт.ст.	32,2±6,1	21,9±4,9 ($p<0,01$)	24,7,2±3,5 ($p<0,01$)
С, мм/мин/мм рт.ст.	0,09±0,03	0,18±0,06 ($p<0,01$)	0,13±0,03 ($p<0,01$)
F, мм/мин	1,82±0,39	1,91±0,53 ($p=0,62$)	1,81±0,53 ($p=0,90$)
К. Бэккера (Ро/С)	407±220	188±115 ($p<0,01$)	210±79 ($p<0,01$)
Контрольная группа (n=15)			
Ро, мм рт.ст.	33,6±6,1	27,9±4,1 ($p=0,02$)	22,2±3,7 ($p<0,01$)
С, мм/мин/мм рт.ст.	0,08±0,03	0,11±0,03 ($p=0,05$)	0,09±0,02 ($p=0,48$)
F, мм/мин	1,82±0,41	1,45±0,36 ($p=0,04$)	0,99±0,23 ($p<0,01$)
К. Бэккера (Ро/С)	469±224	293±117 ($p=0,04$)	272±98 ($p=0,02$)

Ультразвуковая биомикроскопия является единственным прижизненным методом оценки морфо-функциональных показателей иридо-цилиарной зоны. В нашем исследовании толщина ЦТ после операции в обеих группах оценивалась через 1 сутки, 1, 3 и 6 месяцев, а также через 1 год после проведенной лазерной операции.

На первые сутки после операции увеличение толщины ЦТ отмечалось в обеих группах: на 27,3% в основной, и на 32,2% в контрольной. Затем к первому месяцу наблюдения толщина ЦТ постепенно возвращалась к дооперационным значениям в обеих группах. В основной группе на протяжении всего срока наблюдения толщина ЦТ находится на одном уровне, через 1 год она составляла $0,51±0,12$ мм, различия с дооперационными значениями статистически не значимы ($p=0,57$) (Таблица 3).

Таблица 3. Динамика изменения толщины ЦТ у пациентов с ТГ в основной и контрольной группах

	До операци и	1 сутки	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Основная группа (n=30)						
Толщина ЦТ, мм	0,53± 0,12	0,68± 0,15 (p<0,01)	0,55± 0,13 (p=0,49)	0,52± 0,12 (p=0,74)	0,52± 0,13 (p=0,59)	0,51± 0,12 (p=0,57)
Контрольная группа (n=15)						
Толщина ЦТ, мм	0,53± 0,11	0,69± 0,14 (p<0,01)	0,53± 0,12 (p=0,97)	0,47± 0,09 (p=0,21)	0,41± 0,07 (p<0,01)	0,39± 0,05 (p<0,01)

Начиная с 3 месяца после операции, толщина ЦТ в контрольной группе начинала постепенно снижаться. Его статистически достоверное уменьшение отмечалось на 6 месяце наблюдения в среднем до $0,41 \pm 0,07$ мм. Через 1 год наблюдения средняя толщина ЦТ после нвЦФК уменьшилась на 26,4% до $0,39 \pm 0,05$ мм ($p < 0,01$) (Таблица 3).

По результатам УБМ у пациентов основной группы на 1 сутки после проведения мЦФК с тремя различными уровнями лазерного воздействия (от 2,0 до 2,8 Вт) отмечалась схожая ультразвуковая картина иридо-цилиарной зоны: увеличение толщины отростчатой и плоской частей ЦТ, его однородная гипоэхогенность; изменение формы ЦТ за счет оводнения вследствие воспалительной реакции; увеличение контрастности пигментного эпителия ЦТ; утолщение склеры в месте воздействия наконечника; пространство между ЦТ и склерой более гипоэхогенное. Через 1 месяц толщина отростчатой части ЦТ постепенно уменьшалась, как и толщина склеры, однако сохранялся отек плоской части, ЦТ оставалось гомогенным (Рисунок 2).

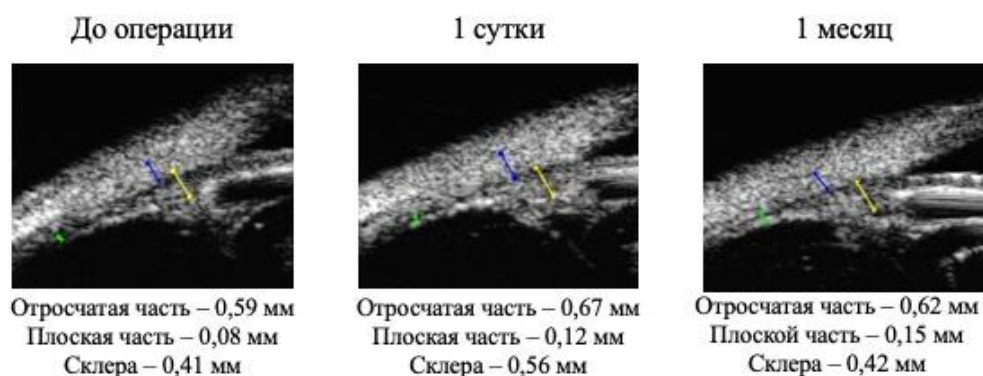


Рисунок 2. Динамика изменений структур зоны лазерного воздействия при мЦФК с мощностью 2,0 Вт.

С увеличением мощности лазерного воздействия ультразвуковая картина динамических изменений в ЦТ сохранялась, однако отмечалось более длительное возвращение ЦТ к исходным параметрам. При увеличении мощности до 2,8 Вт через до 3 месяцев после мЦФК сохранялся умеренный отек и изменение формы ЦТ, что говорило о более длительном спазме ЦМ после увеличения параметров лазерного воздействия до 140,2 Дж, что подтверждало ранее проведенные экспериментальные исследования (Sanchez F.G. et. al., 2018; Johnstone M.A. et. al., 2019). Через 1 год наблюдения сохранялись незначительные изменения формы ЦТ и его плоской части, оно оставалось акустически гомогенным, отсутствовали признаки локальной деструкции (Рисунок 3).

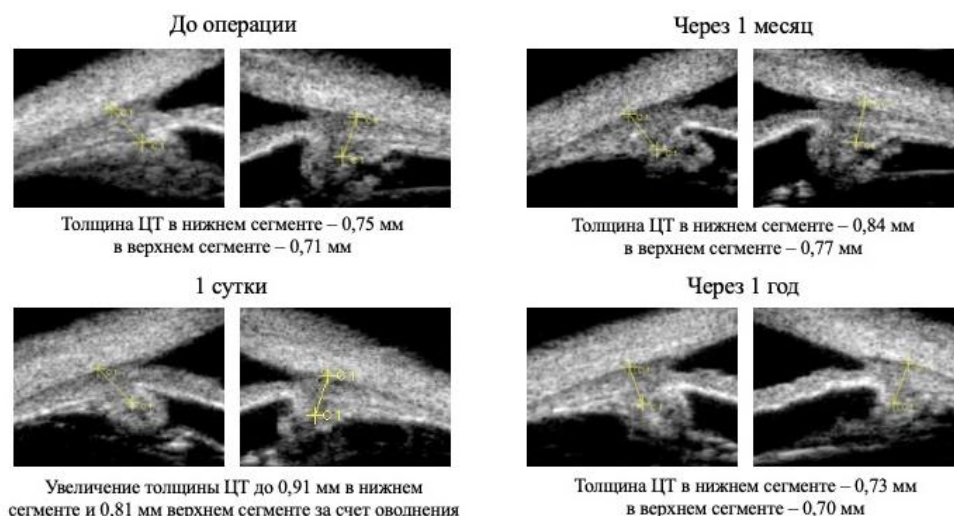


Рисунок 3. Динамика изменения параметров ЦТ после мЦФК с высокой мощностью лазерного воздействия 2,8 Вт.

Таким образом, у всех пациентов основной группы после микроимпульсной ЦФК отмечается схожая картина динамических изменений структур ЦТ при различных параметрах мощности лазерного воздействия. Все эти признаки косвенно указывают на увеличение оттока ВГЖ после микроимпульсного воздействия на ЦТ, который наиболее выражен в первые сутки после проведения операции, что коррелируется с данными ВГД и параметрами тонографии.

Особое внимание заслуживает УЗ-картина ЦТ с критически низкой толщиной менее 0,37 мм. Проведение нвЦФК у таких пациентов является строгим противопоказанием, так как высок риск развития стойкой послеоперационной гипотонии с переходом глаза в субатрофию, даже при минимальном уровне суммарной лазерной энергии. При мЦФК отсутствуют ограничения, связанные с толщиной ЦТ.

При проведении микроимпульсной ЦФК у таких пациентов отмечается схожая динамическая картина, как и у пациентов с более толстым ЦТ. На 1 сутки после операции отмечается увеличение толщины ЦТ, более выраженная в плоской части, его гомогенная гипозохогенность, увеличение контрастности пигментного эпителия, толщины склеры в области лазерного воздействия. Через 1 год после операции толщина ЦТ не достигает до критической отметки, у таких пациентов значительно снижается риск развития субатрофии глаза с сохранением эффективности проводимого лечения (Рисунок 4).

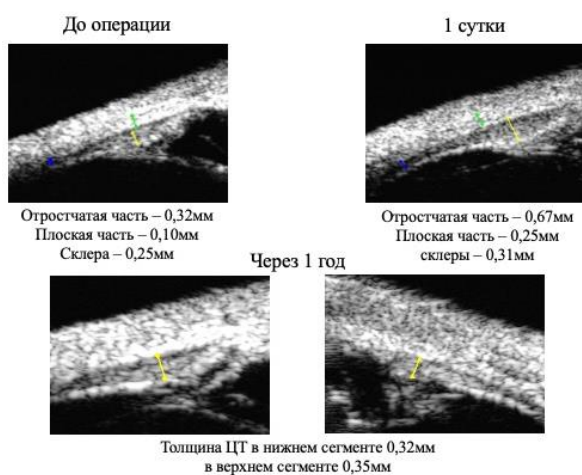


Рисунок 4. Особенности динамики структур «тонкого» ЦТ после мЦФК с мощностью лазерного воздействия 2,0 Вт

Сравнительный анализ полученных результатов

На данном этапе, согласно 5-й и 6-й задачам исследования, на основании анализа экспериментальных и клинико-функциональных исследований, предложены оптимальные энергетические параметры проведения мЦФК при лечении ТГ. Расширены и обоснованы показания для проведения ЦФК в микроимпульсном режиме.

Таким образом, ЦФК в микроимпульсном режиме при лечении пациентов с ТГ в сравнении с непрерывно-волновым методом является операцией выбора. Морфологическая картина ЦТ после мЦФК с различными параметрами мощности продемонстрировала умеренные термические изменения без признаков коагуляционного некроза и деструкции тканей ЦТ, даже при увеличении мощности до 2,8 Вт.

Клинико-функциональные результаты продемонстрировали значительное снижение количества послеоперационных осложнений после мЦФК, отсутствие случаев послеоперационной гипотонии, в том числе с применением мощности 2,8 Вт. Данная операция является гораздо менее болезненной для пациентов, при этом купирование БС происходит в большинстве случаев уже на 1 сутки. Эффективность операции, включающая показатели ВГД, через 2 года наблюдения не уступает традиционному методу, снижение средних цифр ВГД происходит в среднем на 20,6%.

Картина гидродинамических изменений после мЦФК также демонстрирует преимущества данной методики, основанные на отсутствии компонента снижения влагопродукции, наблюдаемого после непрерывно-волновой ЦФК, которая приводит к циклодеструкции. При этом увеличение показателя оттока ВГЖ косвенно указывает на другой механизм действия операции – увеличение оттока ВГЖ.

Ультразвуковая динамика толщины ЦТ показывает отсутствие деструкции тканей ЦТ, в отличие от нвЦФК. При сравнении трех энергетических параметров лазерной энергии при проведении мЦФК с увеличением суммарной энергии отмечается более длительное возвращение ЦТ к исходным параметрам. Также отмечено сохранение умеренного отека и

изменения формы ЦТ до 3 месяцев наблюдения при мощности 2,8 Вт, что говорит о более длительном спазме ЦМ после увеличения параметров лазерного воздействия до 140,2 Дж. При этом во всех случаях ЦТ остается гомогенным, отсутствуют признаки локальной деструкции, даже при проведении мЦФК у пациентов с критически низкой толщиной ЦТ менее 0,37 мм.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ морфологических результатов лазерного воздействия мЦФК в диапазоне 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт и экспозицией 160 сек показал, что морфологическая картина ЦТ во всех случаях ограничивается признаками термического воздействия без элементов коагуляционного некроза, что свидетельствует о безопасности исследованных энергетических режимов.

2. На основании сопоставления результатов иммунологических экспериментальных исследований активности про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α , TGF- β 1) с данными морфологических исследований различных значений мощности мЦФК, выделены и обоснованы иммуно-морфологические критерии безопасности энергетических параметров мЦФК.

3. Микроимпульсная ЦФК является эффективным методом лечения ТГ, обеспечивая купирование болевого синдрома в 100% случаев уже на 1 сутки после операции и стабильное снижение ВГД в среднем на 20,6% в течение 2 лет наблюдения. Высокий профиль безопасности подтвержден отсутствием снижения показателей влагопродукции после операции по данным тонографии, а также случаев послеоперационной гипотонии и глазной субатрофии, имевших место в 12% случаев при нвЦФК.

4. Воздействие на ЦТ изученных трех уровней мощности мЦФК 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт с экспозицией 160 сек по данным ультразвукового исследования характеризуется дозозависимым гомогенным снижением акустической плотности ЦТ в среднем на 10 дБ, утолщением за счет гидратации ЦТ в среднем на 28,3%. Все изменения носят обратимый характер,

исходные параметры ЦТ восстанавливаются в сроки от 1 до 3 месяцев в зависимости от использованной мощности мЦФК.

5. На основании анализа экспериментальных и клинико-функциональных исследований разработан алгоритм выбора энергетических параметров проведения мЦФК при лечении ТГ в зависимости анатомо-топографических характеристик ЦТ, включающий мощность 2,8 Вт и экспозицию 160 сек, у пациентов с толщиной ЦТ менее 0,37 мм время экспозиции рекомендовано снижать до 100 сек.

6. Микроимпульсная ЦФК в безопасном диапазоне мощности лазерного воздействия показана для проведения у пациентов с терминальной глаукомой с любой толщиной ЦТ, исключая вторичные формы с наличием гониосинехий и органических блокад путей оттока ВГЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение микроимпульсной ЦФК с мощностью лазерного воздействия 2,8 Вт, экспозицией 160 и рабочим циклом 31,3%, является операцией выбора у пациентов с ТГ. При снижении толщины ЦТ менее 0,37 мм рекомендуемая экспозиция составляет 100 сек. Представленный алгоритм выбора параметров мЦФК позволяет снизить количество послеоперационных осложнений с сохранением эффективности проводимого лечения.

2. Микроимпульсная ЦФК в безопасном диапазоне мощности лазерного воздействия показана для проведения у пациентов с терминальной глаукомой с любой толщиной ЦТ, исключая вторичные формы с наличием гониосинехий и органических блокад путей оттока ВГЖ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Сидорова А.В.* // «Возможности применения комбинированного способа хирургического лечения вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силикона» // *Сидорова А.В., Елисеева М.А., Смирнова Е.А.*

// Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – №1. – С. 169-172.
DOI: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-169-172>.

2. *Ходжаев Н.С.* // «Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном лечении вторичной «силиконовой» глаукомы // *Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А., Смирнова Е.А.* // Новые технологии в офтальмологии. – 2019. – С. 92-95.

3. *Елисеева М.А.* // «Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты» // *Елисеева М.А., Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В.* // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – №4. – С. 95-98. DOI: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-4-95-98>.

4. *Сидорова А.В.* // Современные возможности применения технологии Micropulse в лечении вторичной глаукомы у пациентов после кератопластики (клинический случай) // *Сидорова А.В., Гелястанов А.М., Елисеева М.А.* // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – №5. – С. 342-345. DOI: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-5-342-345>.

5. *Ходжаев Н.С.* // Транссклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме при лечении глаукомы: обзор литературы // *Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А.* // XII Российский общенациональный офтальмологический форум. – 2019 – №2. – С. 365-370.

6. *Ходжаев Н.С.* // Микроимпульсная циклофотокоагуляция в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы // *Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Елисеева М.А.* // Новости глаукомы. – 2020. – №1(53). – С. 71-75. DOI: <https://doi.org/10.25276/2227-8281-1-71-75>.

7. *Ходжаев Н.С.* // Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы: литературный обзор // *Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А.* // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – №2. – С. 105-111. DOI: [10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111) (*Рецензия ВАК*).

8. *Сидорова А.В.* // Дренажная хирургия рефрактерной глаукомы в сочетании с микроимпульсной циклофотокоагуляцией» // *Сидорова А.В., Ходжаев Н.С., Елисеева М.А., Старостина А.В.* // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, №1. – С. 273-277 (Рецензия ВАК).

9. *Старостина А.В.* // Микроимпульсная хирургия глаукомы в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы // *Старостина А.В., Сидорова А.В., Норман К.С., Елисеева М.А., Халецкая А.А., Смирнова Е.А.* // Современные технологии в офтальмологии. – 2021. – №3(38). – С. 271-273. DOI: 10.25276/2312-4911-2021-3-271-273.

10. *Сидорова А.В.* // Микроимпульсная транссклеральная лазерная хирургия вторичной глаукомы у пациентов после кератопластики // *Сидорова А.В., Старостина А.В., Гелястанов А.М., Елисеева М.А., Халецкая А.А., Стефанкова К.А., Яркин Д.А.* // Новые технологии в офтальмологии. – 2021. – С. 129-135.

11. *Сидорова А.В.* // Исследование эффективности микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции в комбинированном лечении пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой // *Сидорова А.В., Старостина А.В., Печерская М.А., Хабазова М.Р., Арисов А.А.* // Клиническая практика. – 2021. – №12(4). – С. 44–50. DOI: 10.17816/clinpract89576 (Рецензия ВАК).

Список патентов по теме диссертации

1. *Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Баева А.В., Смирнова Е.А., Елисеева М.А.* Способ комбинированного хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы // Патент РФ №2688974. 2019.

2. *Сидорова А.В., Елисеева М.А., Смирнова Е.А.* Способ комбинированного хирургического лечения вторичной глаукомы, вызванной эмульгированием силикона // Патент РФ №2688960. 2019.

3. *Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Белоусова Е.В., Елисеева М.А., Смирнова Е.А.* Способ комбинированного лечения тяжелых форм вторичной неоваскулярной глаукомы // Патент РФ №2708059. 2019.

4. *Сидорова А.В., Белоусова Е.В., Елисеева М.А.* Способ комбинированного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы на ранних стадиях // Патент РФ №2708045. 2019.

5. *Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А., Смирнова Е.А.* Способ комбинированного лечения тяжелых форм рефрактерной глаукомы // Патент РФ №2741373. 2020.

6. *Сидорова А.В., Козлова Е.Е., Елисеева М.А., Будаева Т.А.* Способ комбинированного лечения первичной закрытоугольной глаукомы // Патент РФ №2741374. 2020.