

на правах рукописи

Гаврилина Полина Дмитриевна

**ЛАЗЕРНАЯ АКТИВАЦИЯ ГИДРОПРОНИЦАЕМОСТИ СКЛЕРЫ В
ЛЕЧЕНИИ ДАЛЕКОЗАШЕДШЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ
ГЛАУКОМЫ**

3.1.5. Офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Юсеф Юсеф

Официальные оппоненты:

Арутюнян Лусине Левоновна, доктор медицинских наук, ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение», заведующая диагностическим отделением.

Петров Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, руководитель отдела глаукомы.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита состоится 16 декабря 2024 в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В настоящее время глаукома является одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире (Quigley H.A. et al., 2006; Егоров Е.А. и соавт., 2013; Петров С.Ю. и соавт., 2024).

Главная цель для сохранения зрительных функций при глаукоме – снижение внутриглазного давления (ВГД), как основного управляемого фактора риска прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии (Gazizova I. et al., 2016; Flaxman S.R. et al., 2017; Арутюнян Л.Л. и соавт., 2022). С этой задачей справляются лазерные методы лечения, широко и повсеместно используемые в офтальмологической практике. С каждым годом расширяются показания для их выполнения, что связано с внедрением новых и усовершенствованием имеющихся лазерных технологий, а также в связи с уменьшением числа осложнений, индуцированных лазерным вмешательством.

В течение последних десятилетий транссклеральные лазерные вмешательства при лечении глаукомы рассматривались исключительно в качестве операций с циклодеструктивным действием, влияющих только на снижение выработки внутриглазной жидкости (ВГЖ). Несмотря на их востребованность, проведение циклодеструктивных лазерных вмешательств сопряжено с риском развития осложнений в виде хронического увеита, гипотонии и субатрофии глазного яблока, снижения остроты зрения и усугубления болевого синдрома (Hennis H. et al., 1992; Schlote T. et al., 2008; Зубашева С.А. и соавт., 2020; Файзрахманов Р.Р. и соавт., 2023). В последнее время появились новые транссклеральные лазерные технологии, влияющие на увеосклеральный и транссклеральный отток. Это стало возможным благодаря появлению новых лазеров и разработке новых режимов работы, предполагающих проведение лазерного транссклерального вмешательства в проекции плоской части цилиарного тела (ЦТ), например, транссклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме на $\lambda = 0,810$ мкм (мЦФК) и технология лазерной активации

гидропроницаемости склеры (ЛАГС) с применением импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера на $\lambda = 1,56$ мкм. Помимо хорошего гипотензивного эффекта данные технологии обладают более щадящим характером воздействия, что, соответственно, уменьшает количество побочных и нежелательных явлений.

Предполагается, что механизм действия ЛАГС основан на термомеханических эффектах, возникающих при воздействии на структуру склеры, а гипотензивный эффект ЛАГС может быть обусловлен расширением интрасклеральных пор, формированием микроканалов в толще склеры и расширением увеосклеральной щели (УСЩ). Перечисленное способствует улучшению оттока ВГЖ и нормализации ВГД. Существуют работы, экспериментально и клинически подтверждающие эффективность и меньшую травматичность ЛАГС при лечении пациентов с терминальной и рефрактерной глаукомой (Большунов А.В. и соавт., 2013; Аветисов С.Э. и соавт., 2015; Baum O. et al., 2017). Ввиду перспективности данной технологии для ее применения на более ранних стадиях глаукомы, требуется проведение дальнейших, более глубоких исследований с использованием высокотехнологичных видов исследовательского оборудования.

Цель исследования: обоснование возможности применения технологии ЛАГС у пациентов с далекозашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на основе проведения комплекса клинико-морфологических сравнительных исследований.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие конкретные задачи:

1. Провести комплексную сравнительную экспериментально-клиническую оценку результатов лазерного воздействия с использованием современных транссклеральных лазерных технологий: лазерной активации гидропроницаемости склеры (ЛАГС) и циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме (мЦФК).

2. Провести на аутопсийных глазах сравнительную морфологическую оценку структурных изменений в тканях глаза (склера, цилиарное тело) после ЛАГС и

мЦФК в условиях анатомического эксперимента с применением методов световой микроскопии и световой электронной микроскопии с маркирующим агентом на основе хлорида неодима для визуализации ультрафильтрации ВГЖ.

3. Исследовать в сравнительном аспекте прижизненные структурные изменения в склере и конъюнктиве после проведения ЛАГС и мЦФК с помощью клинических методов исследования – оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза и конфокальной микроскопии в зоне лазерного вмешательства у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ.

4. Разработать стандартизированный алгоритм выполнения методики ЛАГС, основанный на результатах комплексного клиничко-экспериментального исследования с подбором оптимальных, максимально щадящих параметров импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1,56$ мкм).

5. Оценить гипотензивный эффект и изменения гидродинамических показателей после применения технологий ЛАГС и мЦФК с помощью метода электронной тонографии (ЭТГ) у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ.

Научная новизна

Впервые по оригинальной методике с использованием маркирующего агента на основе хлорида неодима и сканирующей электронной микроскопии на аутопсийных глазах продемонстрировано влияние ЛАГС на ультрафильтрацию ВГЖ.

Впервые подобран оптимальный и безопасный режим энергетических параметров импульсно-периодического лазерного излучения Er-glass волоконного лазера на длине волны 1,56 мкм для его применения при далекозашедшей стадии ПОУГ.

Впервые проведена в сравнительном аспекте оценка эффективности ЛАГС на основе изучения основных гидродинамических показателей глаза в динамике с использованием электронной тонографии (ЭТГ): коэффициента легкости оттока (с) камерной влаги, минутного объема (F) водянистой влаги, истинного уровня ВГД (P_0).

На основе визуализации прижизненных структурных изменений в склере и конъюнктиве в участках лазерного воздействия подтверждено, что основным механизмом снижения ВГД после проведения ЛАГС является лазериндуцированное усиление транссклеральной фильтрации.

Впервые проведен сравнительный комплексный клинико-морфологический анализ и дана оценка клинической эффективности двух современных транссклеральных методик, влияющих на отток ВГЖ – ЛАГС и транссклеральной циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ.

Практическая значимость работы

Предложенные параметры лазерного излучения и разработанный на их основе стандартизированный алгоритм лазерного вмешательства, предусматривающий применение импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера на длине волны 1,56 мкм у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ, позволяют обеспечить клиническую эффективность ЛАГС и безопасность ее проведения.

Метод оценки ультрафильтрации жидкости с визуализацией гидродинамических изменений по оригинальной методике с использованием маркирующего агента на основе хлорида неодима и сканирующей электронной микроскопии, являясь высокоинформативным методом, позволяет изучить механизм гипотензивного эффекта после лазерного вмешательства, а также оценить результаты проводимого лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами научного исследования. Работа реализована в дизайне когортного проспективного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Подобранные в результате экспериментальных исследований оптимальные параметры импульсно-периодического лазерного излучения Er-glass волоконного лазера на длине волны 1,56 мкм обеспечивают эффективность и повышают безопасность операции ЛАГС у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ.

2. Результаты комплексного подхода в изучении лазериндуцированных клинико-морфологических изменений после проведения ЛАГС позволяют обоснованно расширить применение данной технологии, используя ее не только при лечении пациентов с терминальной глаукомой, но в ряде случаев и при более ранней (далекозашедшей) стадии ПОУГ.

3. Оригинальная методика с использованием маркирующего агента на основе хлорида неодима и сканирующей электронной микроскопии обладает высокой информативностью, что позволяет оценивать ультрафильтрацию ВГЖ (в том числе после проведения ЛАГС или мЦФК).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется достаточным количеством клинических наблюдений ($n = 71$), экспериментального материала ($n = 10$) и стандартизацией условий исследования, а также использованием современных высокоточных объективных методов исследования, и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Анализ и статистическая обработка данных проведены с применением современных методов.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических и инструментальных исследований. Результаты диссертационной работы освещены и доложены на конференциях: XII научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты» (Москва, декабрь 2020), XIII научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты» (Москва, октябрь 2022),

«Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее» (Москва, июнь 2023).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в обследовании пациентов до и после оперативного лечения, выполнении ЛАГС и мЦФК, ведении пациентов в послеоперационном периоде, участии в подготовке и проведении экспериментальной части исследования, апробации результатов, подготовке публикаций по теме диссертационной работы. Автором проанализированы и обобщены результаты исследования, проведена статистическая обработка полученных данных.

Внедрение результатов работы

Операция ЛАГС внедрена в клиническую практику отдела современных методов лечения в офтальмологии ФГБУ «НИИ ГБ» РАМН и «Научно-практического Центра восстановления зрения» для лечения пациентов с некомпенсированной далекозашедшей стадией глаукомы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 9 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования Российской Федерации. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем исследования. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, материала и методов исследования, заключения, выводов и указателя литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 55 рисунками. Библиографический указатель содержит 150 источников (35 отечественных и 115 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

В экспериментальной части работы использовали 10 изолированных цельных кадаверных глаз человека с сохранной герметичностью оболочек (6 глаз для ЛАГС, 4 глаза для мЦФК). Из 6-ти глаз, использованных для ЛАГС, модельный эксперимент, включавший в себя в том числе подбор оптимальных параметров, проводили на 4 глазах, а гистологические исследования – на 2 глазах. Для мЦФК использовали по 2 глаза для проведения модельного и анатомического эксперимента.

В клиническую часть исследования был включен 71 пациент (71 глаз) с некомпенсированной далекозашедшей (III b-c) стадией первичной открытоугольной глаукомы. В зависимости от вида транссклерального воздействия (ЛАГС или мЦФК) пациенты были распределены на 2 группы методом слепой рандомизации. В первую основную группу А вошло 43 пациента (43 глаза), которым была проведена ЛАГС. Вторую группу контроля В составили 28 пациентов (28 глаз), которым выполняли мЦФК. Возраст пациентов находился в пределах от 54 до 90 лет.

Методы исследования

В экспериментальной и в клинической частях работы использовали *прибор фирмы «ЛАХТА-МИЛОН» (Россия)* с импульсно-периодическим излучением Er-glass волоконного лазера с длиной волны 1,56 мкм, используемый при ЛАГС, и *прибор Cyclo G6 Glaucoma Laser System IRIDEX (США)* с длиной волны лазерного излучения 0,810 мкм, работающий в микроимпульсном режиме, используемый при мЦФК.

Для проведения модельного эксперимента и при подборе параметров для ЛАГС различные участки аутопсийных глаз были подвергнуты лазерному облучению с различными параметрами мощности (0,51–0,9 Вт с шагом увеличения мощности в 0,03 Вт) при соблюдении геометрических параметров воздействия, близких к проведению ЛАГС. С этой целью транссклерально в проекции плоской

части ЦТ наносили 50 лазерных аппликаций в два ряда в шахматном порядке на расстоянии 2,5–3,5 мм от лимба (рис. 1).

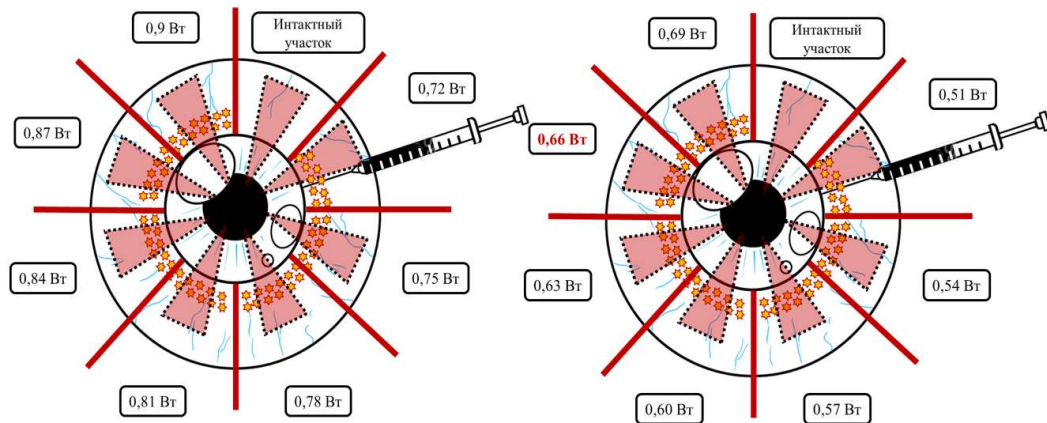


Рисунок 1 – Разметка глазного яблока для подготовки образцов к СЭМ при ЛАГС.

Глазное яблоко в проекции ЦТ маркировано на 8 частей, каждая из которых соответствует облучению лазером с различной мощностью (одна из частей оставалась интактной), места лазерных аппликаций указаны звездочками. С помощью шприца показано место парацентеза с внутрикамерным введением контраста. Красными треугольниками обозначены выкраиваемые блоки корнеосклеральных лоскутов.

При мЦФК для последующей оценки ультрафильтрации применяли стандартные рекомендуемые производителем параметры диодного лазера в микроимпульсном режиме (мощн. – 2500 мВт, суммарная экспоз. – 80 сек).

Сам модельный эксперимент заключался в оценке ультрафильтрации жидкости через ткани аутопсийного образца склеры человека. Для этого после лазерного облучения кадаверных глаз применяли сбалансированный суправитальный контрастирующий раствор на основе хлорида неодима BioREE-A (ООО «Глаукон», Россия), который вводили через парацентез в переднюю камеру глаз. Фронт распространения жидкости в дальнейшем исследовали посредством СЭМ с помощью сканирующего электронного микроскопа EVO LS10 фирмы Carl Zeiss (Германия–Великобритания), снабженного энергодисперсионным спектрометром Oxford X-Max50 (Великобритания).

Для проведения анатомического эксперимента после лазерного облучения (при ЛАГС использовали параметры, подобранные в ходе первой части эксперимента, при мЦФК – стандартные параметры) глаза препарировали, рассекая их вдоль экватора, и выделяли корнеосклеральные лоскуты. Из них в дальнейшем готовили полутонкие парафиновые срезы с помощью Ультратома-IV («LKB», Швеция), которые впоследствии окрашивали метиленовым синим и фуксином (полихромное окрашивание). Гистологические препараты исследовали и фотографировали на световом микроскопе Leica DM 2500 (Германия).

В клинической части работы в качестве стандартных методов исследования всем пациентам проводили визометрию, офтальмотонометрию (ICare Pro – TA03, Финляндия), биомикроскопию глаза (щелевая лампа Opton, Германия), гониоскопию (гониолинза Magna OMVGL Ocular, США). Для верификации стадии глаукомы использовали компьютерную периметрию (Humphrey Field Analyzer HFA-II 750i Carl Zeiss, Германия) и оптическую когерентную томографию (ОКТ) диска зрительного нерва (Optovue RTVue-100 OCT, США). Из специальных методов исследования выполняли ОКТ переднего отрезка глаза (Optovue RTVue-100 OCT, США), конфокальную микроскопию конъюнктивы и склеры (КМКС) (прибор HRT III со специальной роговичной насадкой Rostock Cornea, Heidelberg, Германия) и ЭТГ (электронный тонометр-тонограф ТНЦ-100, Россия).

Для получения численных значений, выражающих изменения в склере, происходящих после ЛАГС в виде разреженности соединительной ткани и снижения ее оптической плотности, полученные снимки конфокальной микроскопии склеры загружали в графический редактор AdobePhotoshop с последующим построением гистограмм.

Методы статистической обработки информации

Все данные, полученные в ходе исследования и последующего анализа, были внесены в базу данных Microsoft Excel. Для проведения математико-статистической обработки полученных данных применялись: сравнительный анализ (частотный анализ, подсчет параметров распределения), для оценки динамики исследуемых показателей применялись статистические критерии Т –

Вилкоксона (при сравнении двух замеров) и F – Фридмана (при сравнении трех замеров). Для оценки взаимосвязей между показателями использовался коэффициент корреляции r – Спирмена. Статистические расчеты производились в программе Statistica 10.0.

Результаты собственных исследований

Результаты экспериментальных исследований

Расчет оптимальных параметров лазерного излучения для проведения ЛАГС

Исследование с помощью электронной микроскопии различных образцов склеры, облученных с мощностью равной или меньшей той, которая использовалась ранее при лечении терминальных и резистентных форм глаукомы (от 0,9 Вт с шагом уменьшения мощности в 0,03 Вт), показало, что оптимальной мощностью излучения, не вызывающей выраженных деструктивных изменений, но при этом способствующей расслоению коллагеновых волокон, образованию пористых структур и повышению транссклеральной ультрафильтрации, являются значения равные 0.66 Вт.

В процессе подбора оптимальной мощности лазерного облучения на начальном этапе использовали ранее применяемую при резистентных формах глаукомы экспозицию в 4 сек. Однако при оценке степени изменения ультрафильтрации бóльшая транссклеральная проницаемость маркирующего агента была продемонстрирована при суммарной экспозиции в 6 сек. При этом во избежание эффекта перегревания тканей на каждую точку воздействовали в течение 3 сек дважды с перерывом в 5 сек.

Изменение ультрафильтрации после применения ЛАГС и мЦФК

После лазерного воздействия при ЛАГС с мощностью 0,66 Вт, экспозицией 6 сек было выявлено усиление общей транссклеральной ультрафильтрации, но с более выраженным ее характером в наружных слоях склеры: значительная добавленная яркость и связанная с ней увеличенная концентрация

контрастирующего агента приобретала наружная часть слоев в передней трети склеры (рис. 2).

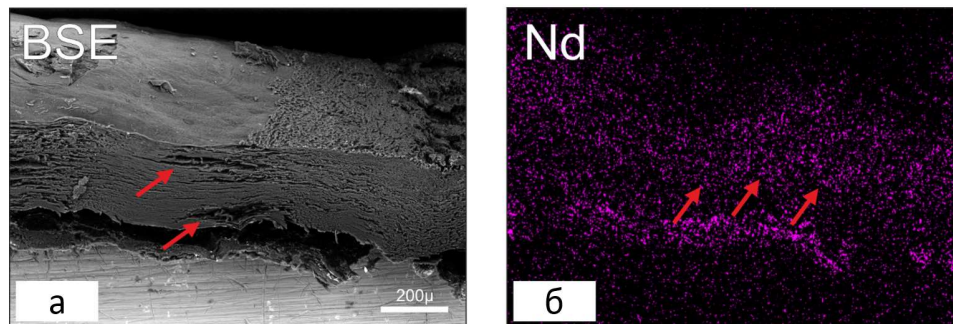


Рисунок 2 – Картина СЭМ после ЛАГС:

а – на поперечном срезе участка склеры после ЛАГС с использованными параметрами (мощность – 0,66 Вт, экспозиция – 6 сек): визуализируется расслоение и разуплотнение коллагеновых волокон (указано стрелками) с образованием пористых структур при сохранении архитектоники тканей склеры; б – химическое микрокартирование поперечного среза того же участка склеры: определяются относительно яркие участки, обогащенные контрастирующим веществом на основе неодима, соответствующие зонам лазерного воздействия. Стрелки указывают на зону диффузного обогащения контрастирующим веществом.

На сканограммах, полученных после проведения мЦФК, общая картина распределения яркости, а также маркирующего агента, практически не отличалась от распределения в интактной склере. Было выявлено влияние данного излучения на увеальную часть увеосклерального оттока и его отсутствие – на транссклеральную. По данным полученных снимков электронной микроскопии было продемонстрировано усиление распределения контраста в области УСЦ.

Результаты гистологического исследования с применением метода световой микроскопии после проведения ЛАГС

По результатам гистологических исследований было выявлено, что при ЛАГС изменения происходят главным образом в склере, а не в ЦТ (рис. 3): основная часть склеры (собственно склера) в проекции лазерного воздействия подразделяется на внутренний (примерно четверть толщины), более компактный,

и наружный слой с множественными щелевидными пространствами. При этом внутренние волокна собственно склеры после ЛАГС выглядят дегидратированными и находятся в состоянии контракции, но без явных признаков повреждения волокон.

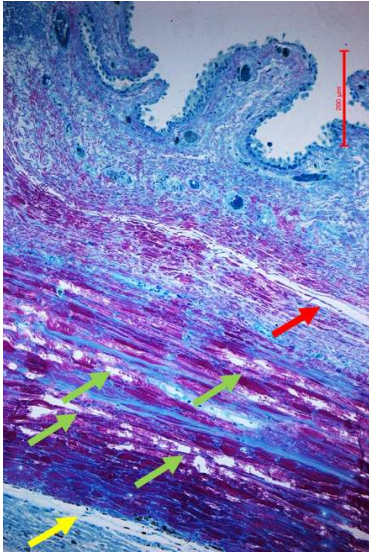


Рисунок 3 – Картина светооптической микроскопии склеры и конъюнктивы после ЛАГС: расширение субконъюнктивального (красная стрелка) и супрахориоидального (желтая стрелка) пространств; множественные щелевидные полости в строме склеры (зеленые стрелки).

Полутонкий срез, полихромное окрашивание.

Таким образом, проведение ЛАГС обеспечивает избирательность лазерного излучения, ограничиваясь преимущественным воздействием на склеру и образуя в ней систему щелевидных полостей, облегчая тем самым фильтрацию ВГЖ. При этом отсутствует какая-либо выраженная реакция со стороны отростчатой и плоской частей ЦТ: при большом увеличении на гистологических срезах отмечается лишь частичная дезорганизация беспигментного слоя эпителия.

Результаты гистологического исследования с применением метода световой микроскопии после проведения мЦФК

Исходя из полученных результатов гистологических исследований, можно предположить, что наиболее вероятный механизм снижения ВГД после мЦФК – усиление увеосклерального оттока, который обеспечивается за счет расширения супрахориоидального пространства и опосредованного увеличения промежутков между передними длинными соединительнотканными волокнами, в норме фиксирующими ЦТ к склере (рис .4).

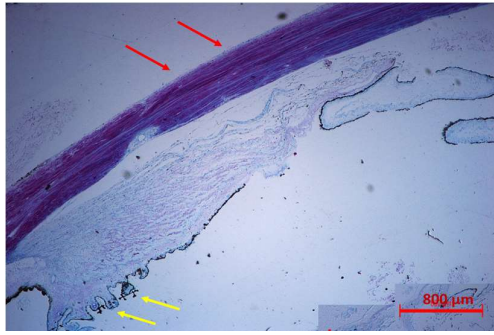


Рисунок 4 – Картина светооптической микроскопии ЦТ и склеры после мЦФК. Красными стрелками указана область лазерного облучения в проекции плоской части ЦТ. Желтыми стрелками показана интактная отростчатая часть ЦТ.

Кроме того, важным проявлением, зафиксированным на всех гистологических срезах и характеризующим лазериндуцированные изменения после мЦФК, следует считать прерывистость и даже полную очаговую денудацию (*от лат. *denudatio* – «обнажение»*) цилиарного эпителия в области *pars plana*, играющего главную роль в своеобразном «крово-жидкостном» барьере глаза. Можно предположить, что в результате этого создаются условия для фистулизирующего эффекта в виде создания своеобразного дренажа ВГЖ через ЦТ в супрахроидальное пространство, способствующего усилению гидродинамики по увеосклеральному пути оттока и одновременно разгружающего трабекулярный путь оттока.

Результаты клинических исследований

Изменения в зоне лазерного воздействия, выявленные в ходе экспериментальных исследований, соотносились со структурными изменениями в конъюнктиве и склере, регистрируемыми с помощью ОКТ и КМСК.

У всех пациентов из группы А после проведения операции ЛАГС на снимках ОКТ конъюнктивы и склеры определяли участки разрежения склеральной стромы, увеличенные в размерах и расширенные интрастромальные гипорефлективные участки, микрополости в конъюнктиве, которые сохранялись в течение всего периода наблюдения (рис. 5).

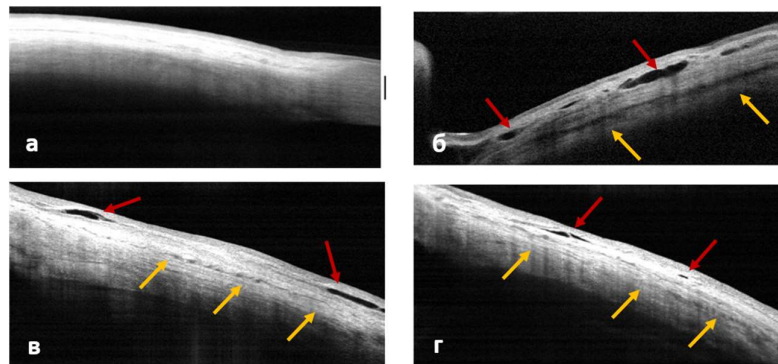


Рисунок 5 – Картина ОКТ склеры и конъюнктивы при ЛАГС:

а – до вмешательства; б – сразу после операции ЛАГС; в – через 1 месяц после операции; г – через полгода после операции. Красными стрелками указаны микрокисты в конъюнктиве, желтыми – интрастромальные гипорефлективные участки в строме склеры.

По данным конфокальной микроскопии в склере и конъюнктиве также выявляли признаки разуплотнения соединительной ткани в местах лазерного воздействия (рис. 6).

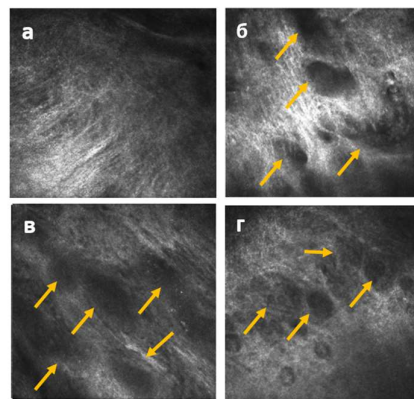


Рисунок 6 – Картина конфокальной микроскопии склеры после ЛАГС:

а – до вмешательства; б – сразу после операции ЛАГС; в – через 1 месяц после операции; г – через полгода после операции. Желтыми стрелками указаны образованные пористые структуры в склере.

На изображениях конфокальной микроскопии склеры группы А с помощью программы AdobePhotoshop вычисляли процент занимаемой темной («серо-черной») области (т.е. области, в которой яркость цвета пикселей была меньше или

равна 40%, где 100% соответствовал белый цвет). Было выявлено статистически – значимое увеличение площади, занимаемой темным цветом, то есть процента «серо-черной» зоны: до операции процент занимаемой «серо-черной» зоны составлял $9,7 \pm 2,8$ %, а спустя 1 и 6 месяцев после ЛАГС - 41,5 % и 32,6% соответственно, то есть наблюдалось значительное разряжение плотности соединительной ткани. Одновременно с этим выявили достаточно высокую положительную корреляционную связь: чем выше значение показателя « $\Delta\%$ серо-черного» (увеличение площади «разуплотнения» ткани склеры на изображениях конфокальной микроскопии склеры), тем выше были значения Δ ВГД и тем значительнее снижалось ВГД ($p = 0,001$). Эта связь одинаково прослеживалась при сопоставлении результатов спустя 1 месяц и полгода ($r = 0,877$ через 1 мес., $r = 0,780$ через 6 мес.).

Результаты прижизненных методов визуализации конъюнктивы и склеры (ОКТ, КМСК) у пациентов группы В (после мЦФК) позволили продемонстрировать с одной стороны отсутствие признаков деструкции тканей глаза в области облучения, с другой – наличие косвенных признаков, свидетельствующих об усилении оттока ВГЖ за счет увеальной части увеосклерального пути (рис. 7): расширение супрасклерального пространства наряду с появившейся линейной приподнятостью конъюнктивы, сохраняющиеся в течение 6 месяцев наблюдения в проекции лазерного воздействия, появление небольшой разреженности бульбарной конъюнктивы по типу «кист» (в том числе по данным КМСК).

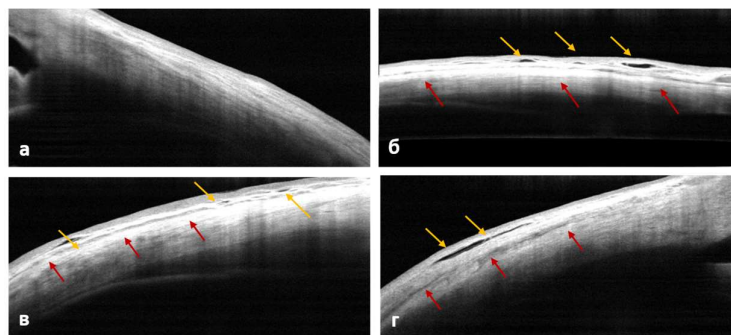


Рисунок 7 – Картина ОКТ склеры и конъюнктивы при мЦФК: а – до вмешательства; б – сразу после операции мЦФК; в – через 1 месяц после

операции; г – через полгода после операции. Желтыми стрелками указаны образованные микрополости в конъюнктиве, красными стрелками – увеличенное супрасклеральное пространство.

Наличие «кист» может, по данным некоторых авторов (Carnevale С., 2021; Villani E., 2014), являться признаком усиления увеосклерального оттока (подобные признаки, например, наблюдают после применения пациентами гипотензивных препаратов из группы простагландинов, потенцирующих отток за счет увеальной части увеосклерального пути оттока). При этом изменений со стороны собственно склеры по нашим данным при воздействии мЦФК выявлено не было.

Оценка гипотензивного эффекта после ЛАГС и мЦФК

Всем пациентам проводилось контрольное измерение ВГД трижды: до оперативного вмешательства, спустя 1 месяц и 6 месяцев после операции. При анализе данных было выявлено, что в обеих группах степень снижения ВГД была соразмерной и статистически достоверной ($p = 0,001$) (рис. 8). В группе А спустя 1 месяц наблюдения ВГД снизилось с 26,2 мм рт. ст. до 18,6 мм рт. ст., что в процентном выражении составило 29,1%, и до 17,7 мм рт. ст. спустя 6 месяцев наблюдения. Тем самым общее снижение ВГД спустя полгода составило 32,5% от исходного значения. У пациентов, перенесших циклофотокоагуляцию в микроимпульсном режиме, было выявлено статистически значимое снижение ВГД ($p = 0,001$) через 1 месяц на 31,8% (с 26,68 мм рт. ст. до 18,19 мм рт. ст.), а спустя 6 месяцев – на 34,1% (с 26,68 мм рт. ст. до 17,58 мм рт. ст.).

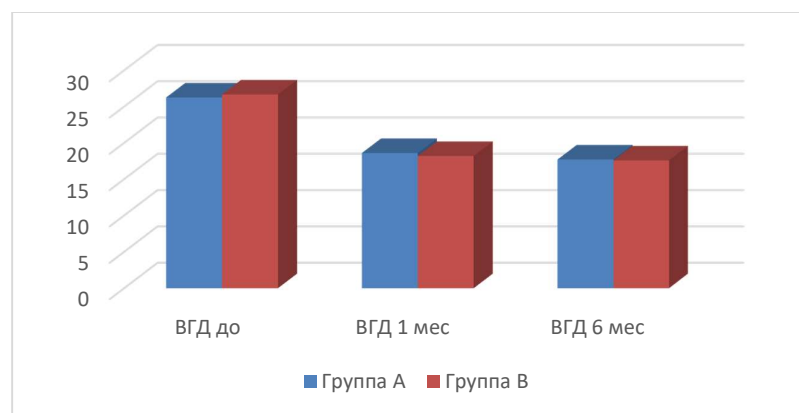


Рисунок 8 – Сравнение результатов по снижению ВГД в группе А и группе В

Динамика максимально корригированной остроты зрения после проведения ЛАГС и мЦФК

В группе А спустя 6 месяцев отмечена статистически значимая ($p = 0,043$) тенденция к снижению МКОЗ: среднее значение до лечения составляло $0,429 \pm 0,224$, а спустя 6 месяцев наблюдения – $0,415 \pm 0,220$.

Вместе с тем в группе В статистически значимых различий обнаружено не было ($p = 0,108$): МКОЗ до лечения в среднем составляла $0,488 \pm 0,283$, а спустя 6 месяцев имела значения равные $0,473 \pm 0,282$.

В целом динамика МКОЗ хоть и имела тенденцию к снижению в группе А, но объяснялась прогрессированием глаукомной нейрооптикопатии и усугубляющимися помутнениями в хрусталике. У подавляющего большинства участников исследования в обеих группах по истечении полугода значимых ухудшений МКОЗ отмечено не было.

Оценка изменений показателей электронной тонографии после проведения ЛАГС и мЦФК

Метод ЭТГ в данной работе использовали не в качестве метода диагностики глаукомы, а в качестве исследования, позволяющего проводить сравнительную оценку гипотензивного эффекта на фоне проводимого лазерного лечения. Важным условием для возможности сравнения в динамике показателей ЭТГ являлось сохранение прежнего гипотензивного режима в ходе всего исследования.

При оценке изменения коэффициента легкости оттока водянистой влаги («с») в обеих группах было выявлено статистически значимое повышение данного показателя ($p = 0,001$). В группе А средние значения коэффициента «с» повышались в течение всего срока наблюдения и были максимальными через полгода (от $0,08 \text{ мм}^3/\text{мин } 1 \text{ мм рт. ст.}$ до $0,31 \text{ мм}^3/\text{мин } 1 \text{ мм рт. ст.}$). В группе В средние значения коэффициента «с» также изменились в сторону увеличения, составив $0,06 \text{ мм}^3/\text{мин } 1 \text{ мм рт. ст.}$ до проведения мЦФК и $0,26 \text{ мм}^3/\text{мин } 1 \text{ мм рт. ст.}$ к концу срока наблюдения. Было выявлено, что различия между измерениями были статистически значимыми ($p = 0,001$).

При этом удалось выявить положительную высокую корреляционную зависимость между степенью увеличения коэффициента легкости оттока камерной влаги (Δc) и степенью снижения ВГД ($\Delta \text{ВГД}$) в группах А и В, о чем наглядно свидетельствуют представленные результаты (рис. 9). Из данного корреляционного анализа можно сделать вывод о том, что чем выше была степень повышения коэффициента легкости оттока (Δc), тем более заметно снижалось ВГД ($\Delta \text{ВГД}$) ($p = 0,001$).

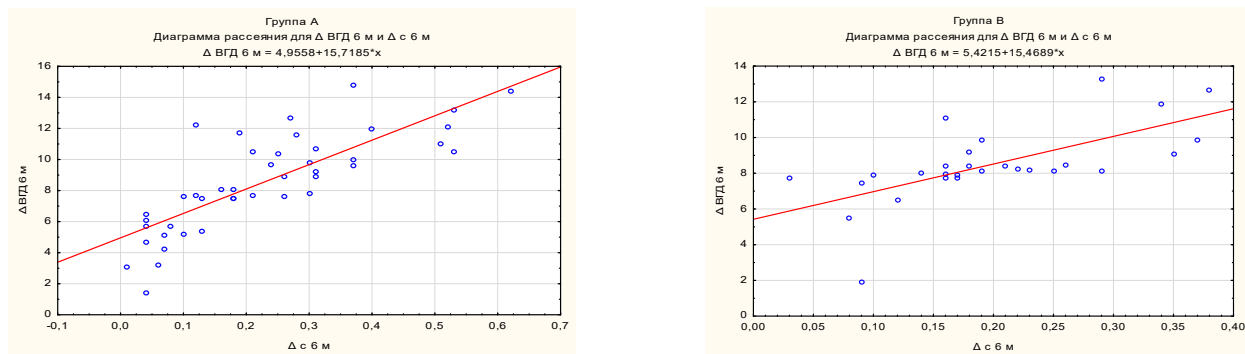


Рисунок 9 – Диаграмма рассеивания для корреляций в группах А и В (Δc 6 мес. & $\Delta \text{ВГД}$ 6 мес.)

Данная закономерность прослеживалась как при сопоставлении результатов спустя 1 месяц, так и спустя полгода. При этом уменьшение другого показателя ЭТГ – минутного объема ВГЖ (F , $\text{мм}^3/\text{мин}$), характеризующего скорость образования водянистой влаги, установлено не было. Тем самым выявленная взаимосвязь косвенно указывает на то, что снижение ВГД в обеих группах происходило главным образом за счет усиления оттока, а не за счет снижения продукции ВГЖ.

В ходе исследования так же был подвергнут анализу другой показатель ЭТГ – коэффициент Беккера « $Kб$ », являющийся относительной величиной, равной отношению истинного ВГД к коэффициенту легкости оттока, т.е. $Kб = P_o / C$. При усилении оттока ВГЖ наблюдали снижение $Kб$. Так, в обеих группах отмечали значительное и достоверное снижение данного показателя ($p = 0,001$). В группе А данный показатель составил 77,2, при исходном значении – 381,8, в группе В – 76,7, при исходном значении 411,8.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на экспериментальном (10 кадаверных глаз) и клиническом материале (71 пациент, 71 глаз) проведена комплексная сравнительная оценка эффективности лазерных транссклеральных технологий в лечении далекозашедшей первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ): лазерной активации гидропроницаемости склеры (ЛАГС) с применением импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера на $\lambda = 1,56$ мкм и микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК) на $\lambda = 0,810$ мкм (43 и 28 наблюдений, соответственно).

2. Комплексная сравнительная экспериментально-клиническая оценка ЛАГС и мЦФК включала: гистологическое исследование с применением световой микроскопии; сканирующую электронную микроскопию с использованием маркирующего агента на основе хлорида неодима; ОКТ переднего отрезка глаза; КМСК; ЭТГ.

3. Результаты гистологического исследования экспериментальных образцов склеры после ЛАГС и мЦФК продемонстрировали наличие структурных изменений, указывающих на различные механизмы снижения ВГД:

– после ЛАГС в облученных участках отмечены множественные щелевидные полости и расширение межволоконных пространств на уровне наружных слоев (3/4 толщины) склеры;

– после мЦФК выявлено истончение и прерывистость пигментного эпителия ЦТ в проекции плоской части, а также расширение промежутков между передними соединительнотканными волокнами, фиксирующими цилиарное тело к склере.

4. Результаты гистологического исследования подтверждены данными сканирующей электронной микроскопии, которые свидетельствуют об отсутствии деструктивных изменений в зоне лазерного облучения как после ЛАГС (с учетом подобранных параметров), так и мЦФК (с учетом стандартных параметров), что демонстрирует атравматичный характер представленных лазерных технологий.

5. Сканирующая электронная микроскопия склеры с использованием маркирующего агента на основе хлорида неодима по предложенной оригинальной

методике позволила оценить уровень транссклеральной ультрафильтрации ВГЖ на основе контрастирования тканей:

– после ЛАГС интенсивное контрастирование отмечено в наружных слоях склеры;

– после мЦФК усиление контрастирования имело место во внутренних слоях склеры, ближе к УСЦ.

6. В результате экспериментальных исследований разработан алгоритм ЛАГС, доказавший клиническую эффективность, подобраны оптимальные параметры лазерного вмешательства с применением импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1,56$ мкм), приводящие к усилению транссклеральной ультрафильтрации и при этом не вызывающие деструктивных изменений в облучаемых лазером тканях глаза: мощность – 0,66 Вт, суммарная экспозиция на 1 точку – 6 сек (дважды по 3 сек с интервалом 5 сек).

7. В клинике статистически значимое ($p < 0,001$) снижение ВГД отмечено в течение всего срока наблюдения (6 месяцев) как после проведения ЛАГС, так и мЦФК (на 32,5% и 34,1%, соответственно).

8. Выявленная по данным электронной тонографии высокая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и изменением коэффициента легкости оттока после проведения ЛАГС и мЦФК ($r = 0,854$ через 1 месяц, $r = 0,824$ через 6 месяцев и $r = 0,833$ спустя 1 месяц, $r = 0,773$ спустя 6 месяцев, соответственно) свидетельствует о снижении ВГД за счет усиления оттока ВГЖ.

9. Выявленная после ЛАГС взаимосвязь между степенью снижения ВГД и уровнем разреженности («разуплотненности») склеры ($r = 0,877$ спустя 1 месяц и $r = 0,780$ спустя 6 месяцев) по данным конфокальной микроскопии склеры свидетельствует о пролонгированном гипотензивном эффекте за счет лазериндуцированного усиления транссклерального оттока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении контактного лазерного вмешательства (ЛАГС) с помощью импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера на длине волны 1,56 мкм в проекции плоской части ЦТ для усиления транссклерального дренирования ВГЖ у больных с далекозашедшей стадией глаукомы рекомендуется использование следующих энергетических параметров лазерного излучения: мощность – 0,66 Вт, длительность импульсов 200 миллисекунд, частота следования импульсов 2,5 Гц, суммарное время воздействия – 6 секунд (по 3 сек на каждую аппликацию с перерывом 5 сек);

2. При отсутствии гипотензивного эффекта после 1-го сеанса ЛАГС рекомендуется проведение повторного лазерного вмешательства через 1,5–2 месяца.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Большунов А.В. Технология лазерной активации гидропроницаемости склеры при открытоугольной глаукоме / А.В. Большунов, О.В. Хомчик, А.А. Гамидов, З.В. Сурнина, И.А. Велиева, П.Д. Гаврилина, Р.А. Гамидов // **Точка зрения. Восток–Запад.** – 2020. – № 2. – С. 60–62.

2. Гаврилина П.Д. Лазерные транссклеральные технологии в лечении глаукомы / П.Д. Гаврилина, А.А. Гамидов, О.И. Баум, А.В. Большунов, О.В. Хомчик, Э.Н. Соболев // **Вестник офтальмологии.** – 2020. – Т. 136, № 6. – С. 113–120.

3. Юсеф Ю.Н. Место транссклеральных технологий в лазерном лечении глаукомы: история, этапы развития, перспективы / Ю.Н. Юсеф, А.А. Гамидов, М.А. Карпилова, П.Д. Гаврилина // **Офтальмология.** – 2021. – Т. 18, № S3. – С. 695–702.

4. Хомчик О.В. Технология лазерной активации гидропроницаемости склеры при рефрактерных формах глаукомы / О.В. Хомчик, Н.Ю. Юсеф, А.А. Гамидов, П.Д. Гаврилина // **Вестник офтальмологии.** – 2021. – Т. 137, № 6. – С. 82–86.

5. Юсеф Ю.Н. Морфологическая оценка изменений после лазерной активации гидропроницаемости склеры в условиях эксперимента и клинической практики при лечении глаукомы / Ю.Н. Юсеф, А.А. Гамидов, П.Д. Гаврилина // **Медицинская физика.** – 2023. – № 2. – С. 105–106.

6. Гамидов А.А. Современные возможности лазерного воздействия на структуры переднего сегмента глаза / А.А. Гамидов, Ю.Н. Юсеф, П.Д. Гаврилина, Е.П. Медведева // **Вестник офтальмологии.** – 2023. – Т. 139, № 3–2. – С. 107–112.

7. Юсеф Ю.Н. Морфологическая оценка результатов операции лазерной активации гидропроницаемости склеры в лечении глаукомы / Ю.Н. Юсеф, И.А. Новиков, А.А. Гамидов, П.Д. Гаврилина, О.И. Баум, З.В. Сурнина // **Вестник офтальмологии.** – 2023. – Т.139, № 3. – С. 15–22.

8. Baum O.I. New laser technology for open-angle glaucoma treatment / O.I. Baum, A.A. Gamidov, O.V. Khomchik, P.D. Gavrulina – В сборнике: International Conference on Laser Optics. – 2020. – С. 9285580.

9. Юсеф Ю.Н. Клинические результаты лазерной активации гидропроницаемости склеры в лечении пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы / Ю.Н. Юсеф, А.А. Гамидов, П.Д. Гаврилина, О.И. Баум // **Вестник офтальмологии.** – 2023. –Т. 139, № 6. – С. 19–25.

10. Баум О.И. Сравнительная оценка лазерного транссклерального воздействия в условиях анатомического эксперимента / О.И. Баум, А.А. Гамидов, А.А. Федоров, Ю.Н. Юсеф, П.Д. Гаврилина // **Вестник офтальмологии.** – 2024. – Т.140, № 3. – С. 19–26.

Список изобретений по теме диссертации

1. Гамидов А.А. Способ лазерного лечения при далекозашедшей стадии открытоугольной глаукомы: пат. RU 2778971 С1, МПК А 61F 9/008 / А.А. Гамидов, О.И. Баум, Н.Ю. Юсеф, П.Д. Гаврилина, З.В. Сурнина, Е.М. Касьяненко, М.Х. Дуржинская; заявитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней», ФГУ «ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН» – № 2022102483; заявл. 02.02.2022; опубл. 29.08.2022 // Бюл. / Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – 2022. – № 25. – 9 с.

Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление

ВГЖ – внутриглазная жидкость

КМСК – конфокальная микроскопия склеры и конъюнктивы

ЛАГС – лазерная активация гидропроницаемости склеры

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

мЦФК – микроимпульсная циклофотокоагуляция

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

УСЩ – увеосклеральная щель

ЦТ – цилиарное тело

ЭТГ – электронная тонография