

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

На правах рукописи

Гаврилина Полина Дмитриевна

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

3.1.5. Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Юсеф Наим Юсеф

Москва, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. История развития транссклеральных технологий с использованием физических факторов в лечении глаукомы	12
1.2. Лазерные технологии транссклеральной циклофотокоагуляции (циклофотодеструкции) в области зубчатой части цилиарного тела	16
1.3. Эндоскопическая лазерная циклофотокоагуляция с транссклеральным доступом	21
1.4. Транссклеральная селективная трабекулопластика	23
1.5. Лазерная транссклеральная циклофотокоагуляция в области плоской части цилиарного тела	24
1.6. Заключение обзора литературы	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Материал исследования	35
2.1.1. Общая характеристика экспериментального материала	35
2.1.2. Общая характеристика клинического материала	36
2.2. Методы исследования	40
2.2.1. Характеристика лазеров, применяемых в эксперименте и клинической части исследования	40
2.2.2. Характеристика методов исследования в экспериментальной части работы	41
2.2.2.1. Модельный эксперимент с оценкой ультрафильтрации внутриглазной жидкости и проведением сканирующей электронной микроскопии	41
2.2.2.2. Анатомический эксперимент с проведением гистологического исследования образцов тканей глаза	46
2.2.3. Характеристика методов исследования в клинической части работы	47

2.2.4. Технологии выполнения лазерных транссклеральных операций в проекции плоской части цилиарного тела	50
2.3. Методы информационной обработки данных	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1. Результаты экспериментальных исследований	53
3.1.1. Расчет оптимальных параметров лазерного излучения для проведения ЛАГС	53
3.1.2. Изменение ультрафильтрации после применения ЛАГС и мЦФК ...	54
3.1.3. Результаты гистологического исследования с применением метода световой микроскопии после проведения ЛАГС	57
3.1.4. Результаты гистологического исследования с применением метода световой микроскопии после проведения мЦФК	63
3.2. Результаты клинических исследований	66
3.2.1. Результаты биомикроскопии переднего отрезка глаза	66
3.2.2. Результаты исследования прижизненных изменений структур глаза после проведения ЛАГС и мЦФК	68
3.2.2.1. Данные ОКТ переднего отрезка глаза	68
3.2.2.2. Данные конфокальной микроскопии склеры и конъюнктивы ...	71
3.2.3. Оценка гипотензивного эффекта после ЛАГС и мЦФК	74
3.2.4. Динамика максимально скорректированной остроты зрения после проведения ЛАГС и мЦФК	78
3.2.5. Оценка изменений показателей электронной тонографии после проведения ЛАГС и мЦФК	80
3.2.5.1. Изменение коэффициента легкости оттока водянистой влаги ...	80
3.2.5.2. Взаимосвязь между степенью изменения коэффициента легкости оттока и снижением ВГД	83
3.2.5.3. Изменение минутного объема внутриглазной жидкости	87
3.2.5.4. Изменение коэффициента Беккера	90
3.2.6. Результаты исследования оптической плотности склеры после проведения ЛАГС	92

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В настоящее время глаукома является одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире [4, 13, 117, 148].

Главная цель для сохранения зрительных функций при глаукоме – снижение внутриглазного давления (ВГД), как основного управляемого фактора риска прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии [2, 3, 13, 72, 75]. 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 зависимости от места приложения традиционные методы лазерного воздействия условно можно разделить на 3 группы [15]:

1) Лазерные методы, нормализующие внутриглазную гидродинамику при наличии функционального блока угла передней камеры (лазерная иридэктомия, прикорневая иридопластика);

2) Методы воздействия на дренажную зону угла передней камеры глаза с активацией трабекулярного пути оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) (различные модификации лазерной трабекулопластики, лазерная гониопунктура);

3) Циклодеструктивные лазерные вмешательства, направленные на снижение продукции ВГЖ за счет уменьшения площади цилиарных отростков. Разрушение эпителия цилиарных отростков, нарушение в них микроциркуляции, коагуляционный некроз вызывают их атрофию и связанное с этим снижение продукции ВГЖ [139].

В течение последних десятилетий транссклеральные лазерные вмешательства при лечении глаукомы рассматривались исключительно в качестве операций с циклодеструктивным действием, влияющих только на снижение выработки 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 [17, 84, 123]. 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, предусматривающих 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 лазера на $\lambda = 1,56$ мкм [24, 25]. 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 [1, 6, 48]. 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 трансклеральных 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 внутриглазной жидкости (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 клинико-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 глаукомы.

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 (C) 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 глаукомы.

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 глаукомы, 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 глаукомы.

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

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:

1. XII научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты»: Лазерная активация гидропроницаемости склеры при глаукоме (Москва, декабрь 2020);

2. International Conference on Laser Optics, публикация тезисов: New laser technology for open-angle glaucoma treatment. O.I. Baum, A.A. Gamidov, O.V. Khomchik and P.D. Gavrilina (2020);

3. XIII научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты»: Современные возможности лазерного воздействия на структуры переднего сегмента глаза (Москва, октябрь 2022);

4. Научно-практическая конференция с международным участием «Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее»: Комплексная морфологическая оценка изменений после лазерной активации гидропроницаемости склеры в условиях эксперимента и в клинике при глаукоме (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 Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Получен 1 патент на изобретение – Способ лазерного лечения при далекозашедшей стадии открытоугольной глаукомы. А.А. Гамидов, О.И. Баум, Н.Ю. Юсеф, П.Д. Гаврилина, З.В. Сурнина, Е.М. Касьяненко, М.Х. Дуржинская / Патент на изобретение 2778971 С1, 29.08.2022. Заявка № 2022102483 от 02.02.2022.

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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История развития транссклеральных технологий с использованием физических факторов в лечении глаукомы

Попытки различными способами воздействовать на ЦТ для снижения продукции ВГЖ предпринимались еще в начале XX века. Так, при терминальной глаукоме с выраженным болевым синдромом предлагалось иссекать ЦТ хирургическим методом с помощью так называемой циклэктомии [141]. История транссклеральных циклодеструктивных вмешательств с применением физических методов воздействия с гипотензивной целью у пациентов с глаукомой берет свое начало в 40-х годах прошлого столетия. В одном из первых авторских источников приводятся результаты воздействия на ресничное тело путем непроникающей или проникающей транссклеральной циклодиатермии у пациентов с терминальными формами глаукомы и выраженным болевым синдромом. Проведение вмешательства предусматривало использование специального диатермического зонда с перфорацией склеры или без нее, что оказывало воздействие на сосудисто-нервное сплетение и собственно на ЦТ, вызывая денервацию и последующую атрофию отростков ЦТ [64, 143]. На определенном этапе данная операция стала методом выбора среди циклодеструктивных вмешательств, однако в последующем была вытеснена другими технологиями по причине большого количества осложнений и непредсказуемого клинического ответа [135].

В 1950 году Vietti впервые продемонстрировал возможности использования криодеструкции для снижения ВГД, как более эффективной и относительно безопасной технологии на тот момент времени [53]. Гистологическая картина указывала на то, что воздействие холодом приводило к разрушению ресничного эпителия и капилляров ЦТ, приводя к уменьшению продукции водянистой влаги и снижению ВГД [116]. Циклокриодеструкция считалась более эффективной и менее травматичной, однако сохранялся огромный процент осложнений в виде увеита, интенсивного болевого синдрома, подвывиха хрусталика, гифемы,

непредсказуемых скачков или отсутствия стойкой компенсации ВГД, гипотонии, субатрофии глазного яблока, нередко сохраняющегося болевого синдрома [17, 52, 60].

Следующим этапом в развитии криогенных методов воздействия на ЦТ стала разработка более эффективных и безопасных технологий, обеспечивающих подбор наиболее оптимальных температурных режимов, времени и площади воздействия [8]. Исследования показали, что использование сверхнизких температур (от -100 до -180°C) с меньшей зоной воздействия и сокращением экспозиции более эффективно и безопасно в сравнении с использованием умеренно низких температур (от -70 до -80°C). При сверхнизких температурах гибель клеток ресничных отростков происходит не сразу, а в два этапа: на первом этапе быстрого замораживания образуются крошечные внутриклеточные кристаллы, которые сами по себе не являются разрушительными для клеток пигментного эпителия отростков. Повреждение же цилиарных отростков проявляется только на этапе медленного оттаивания кристаллов, собранных в более крупные конгломераты. Авторы предположили, что именно такая двухэтапность оказывает менее повреждающее действие на окружающие ткани и вызывает меньший процент осложнений в послеоперационном периоде. Однако, большого распространения данная методика не нашла, поскольку с накоплением клинического опыта стало очевидным наличие достаточно высокого процента осложнений, связанных с ее проведением.

Осложнения характеризовались наличием в раннем послеоперационном периоде практически во всех случаях (85,3%) воспалительной реакции с образованием фибрина (84,9%) в передней камере, гифемы (50%), стойкой гипотонии (12,4%) с дальнейшим переходом в субатрофию глаза. Несмотря на такой травматичный характер до сих пор в отдельных случаях сообщается об успешном применении криогенной циклодеструкции в витреоретинальной хирургии, в том числе в комбинации с лучевыми методами воздействия при лечении сопутствующей рефрактерной неоваскулярной глаукомы [8, 65, 79, 149]. Приводятся сообщения об успешном применении методик криотерапии при

лечении глаукомы в объеме криопексии на ограниченном участке склеры в сочетании с проникающей антиглаукомной операцией в различных модификациях. По словам авторов, комбинирование данных методик способствует повышению эффективности антиглаукомных операций и снижению процента их осложнений [16, 35].

Weekers et al. в 1961 году продемонстрировали возможность уменьшения ВГД за счет транссклеральной коагуляции отростков ресничного тела ксеноновым источником света. Воздействие приводит к нарушению кровоснабжения и повреждению пигментного эпителия отростков ЦТ, что способствует уменьшению выработки ВГЖ. Однако сообщалось, что для достижения выраженного и стабильного снижения ВГД, приходилось применять более высокие значения мощности. В связи с этим данная методика не получила широкого распространения в клинической практике [144].

Сообщение об использовании ультразвукового излучения в качестве альтернативного лазерному источнику для циклодеструкции было сделано в 1991 году Сильверманом и его коллегами, которые опубликовали результаты успешного многоцентрового клинического исследования. С этой целью для лечения пациентов с рефрактерной глаукомой использовали HIFU (High Intensive Focus Ultrasound, т.е. высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук), вызывающий термический некроз отростков ЦТ и опосредованное снижение продукции водянистой влаги [126]. Из отмеченных в этом исследовании осложнений наблюдали явления легкого переднего иридоциклита, истончение склеры и фтизис. Однако процент данных осложнений был невелик и составлял 1,1%. В дальнейшем технология совершенствовалась, создавались специальные блоки HIFU с круговым зондом (EyeTechCare, Rillieux-la-Pape, Франция). Концепция, лежащая в основе этого устройства – ультразвуковая круговая транссклеральная циклокоагуляция (UC 3) [422, 62]. Она включает в себя одновременную обработку всего ЦТ с помощью кругового зонда, в котором регулируется уровень подаваемой ультразвуковой энергии.

В последнее время выдвигается предположение о возможности использования ультразвука для воздействия на увеосклеральный отток [423, 44, 67]. Итальянские авторы в 2016 году, используя в качестве контроля оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза и конфокальную микроскопию, продемонстрировали увеличение внутрисклеральных гипорефлективных пространств и конъюнктивальных микрокист после ультразвуковой циклофотодеструкции (ЦФД) при транссклеральном воздействии на область плоской части ЦТ, что могло указывать на потенцирование увеосклерального оттока [108].

В качестве неинвазивного метода воздействия на ЦТ в 2003 году была предложена пневмоциклодеструкция, при которой, по мнению авторов, происходит ишемически-механическое разрушение тканей ЦТ за счет кратковременного создания отрицательного давления с помощью инструментов, используемых в рефракционной хирургии – вакуумного кольца или вакуумной помпы микрокератома [11]. По словам автора, в ходе данной операции важно сопоставить поверхность кольца с проекцией отростков ЦТ, при этом длительность воздействия вакуума должна составлять не более 65–80 сек. По данным клинического исследования, в которое вошло 46 глаз (42 пациента) с первичной открытоугольной глаукомой I-III стадий, в течение 11 месяцев наблюдения после проведения данной операции у всех пациентов сохранялся стойкий гипотензивный эффект без усиления гипотензивного режима, при этом серьезных осложнений в ходе исследования зафиксировано не было.

В 90-х годах отечественными учеными был разработан метод воздействия на ЦТ путем электроимпульсной стимуляции [26, 32, 33]. Данная операция доказала свою эффективность и безопасность при лечении пациентов с глаукомой на различных стадиях заболевания (в том числе начальной и развитой). Суть метода заключалась в проведении транссклеральной неинвазивной стимуляции в проекции ЦТ специальным электростимулятором, состоящим из цепи четырех электродов, входящих в состав специально разработанной линзы-электрода. Время одного сеанса составляло 3–5 мин. При этом получение клинически выраженного

гипотензивного эффекта достигалось проведением около 10 сеансов. Ученые объясняли механизм снижения ВГД не за счет уменьшения продукции ВГЖ, а за счет усиления увеосклерального оттока, связанного с изменением тонуса цилиарной мышцы, периодического сокращения и расслабления ее мышечных волокон, что подтверждалось характерными изменениями гидродинамических показателей глаза в виде увеличения коэффициента легкости оттока.

1.2. Лазерные технологии транссклеральной циклофотокоагуляции (циклофотодеструкции) в области зубчатой части цилиарного тела

Транссклеральные лазерные методики лечения условно можно разделить в зависимости от точки приложения лазерного воздействия. Технологии, оказывающие воздействие на зубчатую часть ЦТ (на расстоянии 1,5–2 мм от лимба), получили наибольшее распространение на сегодняшний день. Именно с них началась история транссклеральных лазерных операций в лечении глаукомы.

В 1969 году Smith et al. теоретически предположили возможность использования рубинового лазера и лазера на основе кристалла иттрий-алюминиевого граната (ИАГ) для проведения циклофотокоагуляции (ЦФК) [128, 129]. В 1971 году академик АМН СССР Краснов М.М. впервые в медицине и в офтальмологии предложил использовать лазерное модулированное излучение рубинового лазера в видимом красном диапазоне ($\lambda = 0,694$ мкм) при проведении лазерной гониопунктуры, став основоположником лазерных методов лечения пациентов с глаукомой [20]. Позже Beckman et al. в 1972 году впервые сообщили о лазерном транссклеральном воздействии на ЦТ с гипотензивной целью, используя короткоимпульсное излучение того же рубинового лазера при лечении пациентов с рефрактерными формами глаукомы [49].

Годом позднее впервые было доложено о возможности использования короткоимпульсного излучения ИАГ-лазера (на основе кристалла Иттрий-алюминиевого граната) на $\lambda = 1,064$ мкм для транссклерального воздействия на ЦТ. Результаты применения ИАГ-лазера доказали его большую эффективность в сравнении с рубиновым лазером [50]. Реализация механизма короткоимпульсного

лазерного излучения связана с очень быстрым нагревом тканевой жидкости до температуры, превышающей температуру кипения. При этом «взрывное» вскипание тканевой жидкости сопровождается удалением ткани без обугливания. Данное явление, именуемое лазерной абляцией, сопровождается генерацией ударной волны, вызывающей механическое рассечение тканей в зоне воздействия.

В 70–90-х годах прошлого столетия указанный вид излучения являлся более предпочтительным для проведения ЦФК [50, 125]. При этом одновременное использование диафаноскопии ЦТ позволяло повысить прецизионность вмешательства за счет точного ориентирования лазерного излучателя на поверхности склеры в проекции отростков ЦТ [21]. По данным нескольких исследований бесконтактная ИАГ-лазерная ЦФК позволяла достичь уровня целевого ВГД у 45–86% пациентов. При этом отмечено, что повторное лазерное вмешательство для достижения желаемых значений ВГД требовалась у 21–46% пациентов. Аналогичные исследования других авторов демонстрируют соизмеримые результаты. Так, уровень целевого ВГД после контактной ИАГ-лазерной ЦФК достигался у 66–71% пациентов, а проведение повторного лазерного лечения требовалось в 11–57% случаев [89].

В сравнении с криодеструкцией ИАГ-лазерная ЦФК вызывает меньшее количество осложнений [125], однако и она является достаточно травматичным вмешательством, нередко провоцируя болевой синдром, увеит, гифему, истончение склеры, дистрофию роговицы, гипотонию, субатрофию глазного яблока, симпатическую офтальмию, снижение остаточных зрительных функций [69, 109]. Не исключено, что не последнюю роль в снижении зрения после проведения ИАГ-лазерной ЦФК играет не сам факт проведения лазерной операции, а неуклонное прогрессирование глаукомной нейрооптикопатии, несмотря на гипотензивный эффект после вмешательства. Вместе с тем отдельные авторы склонны считать, что ухудшение зрения в половине случаев связано с фототоксическим действием лазерного излучения, индуцирующего макулярный отек и воспалительную реакцию [41]. Несмотря на хороший гипотензивный эффект

после ИАГ-лазерной транссклеральной ЦФК, возможность достаточно частого развития осложнений ограничивает ее применение [69, 109].

Появившийся позже диодный лазер, получивший в дальнейшем широкое распространение в офтальмологии, впервые был представлен в 1984 году [115], а уже в 1992 году Хеннис и Стюарт сообщили о возможности использования полупроводникового диодного лазера для транссклеральной ЦФК, наглядно показав эффективность и перспективность данного вида излучения ($\lambda = 0,810$ мкм) в непрерывном режиме для снижения ВГД [84]. Именно транссклеральная диодная лазерная ЦФК в последние десятилетия стала наиболее популярной среди циклодеструктивных лазерных методик. Популярность диодного лазера связана с наличием целого ряда преимуществ: портативность, простота в эксплуатации, высокая надежность, невысокие затраты на техническое обслуживание (за счет отсутствия лазерных трубок) [27, 73, 84]. Кроме того, используемая длина волны (0,810 мкм) лучше поглощается увеальным меланином, что позволяет снизить энергетические затраты по сравнению с тем же ИАГ-лазером [80, 124].

Сравнительные исследования по применению различных лазерных методик дают возможность оценить не только эффективность, но и их безопасность, а также комфортность при их проведении. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование, проведенное Youn et al. в течение 12 месяцев наблюдения, не выявило достоверной разницы при сравнении результатов после транссклеральных ИАГ-лазерной и диодной ЦФК [147]. В то же время болевой синдром и наличие дискомфорта после лечения было менее выраженным после диодной ЦФК [63, 131]. Имеется целый ряд работ, позволяющих констатировать более щадящий характер диодной ЦФК. Так снижение зрительных функций после диодной транссклеральной ЦФК можно наблюдать у 7–31% пациентов, тогда как после ИАГ-лазерной ЦФК и циклокриотерапии – в 30–47% и 69% случаев соответственно [59, 66, 81, 82, 95, 107].

Несмотря на востребованность диод-лазерные циклодеструктивные вмешательства, так же как и ИАГ-лазерная ЦФК, иногда сопровождаются болевым синдромом и снижением остроты зрения, а также сопряжены с риском развития

таких осложнений как хронический увеит, гипотония и субатрофия глазного яблока [17, 84, 95, 110, 114, 122]. В ходе экспериментальных исследований на кроликах было выдвинуто предположение, что причиной развития лазериндуцированной гипотонии и последующей субатрофии глазного яблока после транссклеральных процедур является тромбоз сосудов ресничного тела с развитием послеоперационной ишемии. При этом вероятность развития данного осложнения существует в том случае, если уже имеется атрофия ЦТ [103].

Так же как ИАГ-лазерная, диодная транссклеральная ЦФК выполняется в контактном (зонд напрямую контактирует со склерой в проекции зубчатой части ЦТ) и бесконтактном режимах. Исследование, сравнивающее между собой обе методики диодной ЦФК у пациентов с рефрактерной глаукомой, доказало равную эффективность в снижении ВГД. В обоих случаях использовалась одинаковая стандартная мощность, равная 1500 мВт с экспозицией в 2 сек (40 аппликаций по всей окружности 360°). Однако отмечено, что контактный режим позволяет увеличить прецизионность лазерного вмешательства, обеспечивая лучшее проникновение излучения через склеру в сравнении с бесконтактным режимом. Как известно, при бесконтактной технологии наведения пятна в ручном режиме не всегда позволяет правильно сфокусироваться на ЦТ и способствует иногда развитию ожогов конъюнктивы [37].

Исторически сложилось, что транссклеральные методы циклокоагуляции использовались только для пациентов с терминальной, рефрактерной глаукомой в качестве «операции отчаяния». Однако зачастую транссклеральная ЦФК не уступает по эффективности другим хирургическим методикам. Так в сравнительном исследовании Yildirim et al. продемонстрирована эквивалентная эффективность снижения ВГД после диодной ЦФК и постановки клапана Ахмеда при лечении пациентов с неоваскулярной глаукомой [79]. Частота случаев снижения или потери зрения была статистически равнозначна между двумя группами (27% у пациентов с клапаном Ахмеда и 24% у пациентов после диодной ЦФК). Обращает на себя внимание то, что у 6% пациентов с клапаном Ахмеда

имела место субатрофия глазного яблока. В группе пациентов после диод-лазерной ЦФК таких осложнений в данном исследовании выявлено не было.

Появление работ, указывающих на возможность расширения показаний для транссклеральной ЦФК, побудило хирургов использовать излучение диодного лазера на более ранних стадиях глаукомы [96, 145]. Так в 2010 году было проведено ретроспективное исследование на 49 глазах пациентов со средней остротой зрения 20/30 (0,67 по таблице Сивцева) [119]. Его результаты свидетельствовали, что после проведенной диодной транссклеральной ЦФК в конце 5-летнего периода наблюдений у 67,3% острота зрения составила 20/60 (0,33) или выше, при этом у 63,2% произошла потеря 1–2 строчек, а у 16,3% острота зрения составляла <20/200 (0,1). В работе отмечалось, что основными причинами снижения остроты зрения более чем на две строки являлось усугубление глаукомной нейрооптикопатии (9 глаз) и формирование отека в макулярной зоне сетчатки (4 глаза). Несмотря на достаточно высокий процент снижения зрения ученые отметили, что другие способы лечения глаукомы также сопряжены с возможным подавлением зрительных функций даже в бóльшей степени. К такому выводу приходит Gedde et al., которые сравнивали пациентов, перенесших имплантацию дренажа или трабекулэктомии и имевших равноценную исходную остроту зрения [76].

Похожее исследование, в котором оценивалась эффективность проведения диодной ЦФК у пациентов (46 глаз) с относительно высокой остротой зрения >6/18 (0,33), было опубликовано в 2014 году. В течение 24 месячного периода наблюдений процент пациентов, у которых наблюдалось снижение остроты зрения после проведения диодной ЦФК, оказался аналогичным в сравнении с результатами лечения пациентов, перенесших традиционную трабекулэктомию или операцию с использованием дренажа [78].

Конечно, такие единичные работы с относительно небольшой выборкой недостаточно убедительны. Существует необходимость в проведении контролируемых проспективных исследований, чтобы доказать безопасность использования транссклеральной диодной ЦФК на глазах с высоким зрительным потенциалом. Однако интересным оказался результат опроса, проведенный в 2011

году среди 510 британских офтальмологов, который показал, что только 12,3% респондентов используют диодную ЦФД исключительно для пациентов с низким зрением, остальные успешно применяют указанную лазерную технологию при лечении пациентов с более ранними стадиями заболевания [38]. Большой процент специалистов применяют данный вид лазерного лечения при высокой остроте зрения, что указывает на теоретически возможное расширение показаний для транссклеральной диод-лазерной ЦФК и ее использования не только как «терапии отчаяния» в лечении терминальных глауком.

В продолжение поисков щадящего способа воздействия на ЦТ с помощью диодного лазера следует упомянуть предложенную В.Ю. Скворцовым с соавт. методику транссклеральной термотерапии ЦТ при лечении рефрактерной глаукомы, которая клинически доказала свою безопасность благодаря сведению к минимуму механических разрывных эффектов, больше характерных для коагуляционных методик [5, 22]. Традиционная диодная транссклеральная ЦФК ($P = 0,8-3,0$ Вт, $t = 1-6$ с) сопровождается мгновенным вскипанием воды, проявляющимся эффектом «porcogn» и сопровождающимся достаточно грубым повреждением окружающих тканей [83, 85]. С данным эффектом, по мнению авторов, связано большинство осложнений, особенно геморрагических, возникающих после выполнения традиционной диодной ЦФК. Механизм предложенной исследователями транссклеральной термотерапии ($P = 0,5$ Вт, $t = 60$ с) заключается в более плавном постепенном нагревании тканей, не превышающем 60°C , отсутствии вскипания воды, что позволяет избежать значительных повреждений [5, 22].

1.3. Эндоскопическая лазерная циклофотокоагуляция с транссклеральным доступом

Эндоскопическая ЦФК (ЭЦФК) с транссклеральным доступом через плоскую часть ЦТ впервые была описана Uram в 1992 году и была применена в комбинации с витреоретинальными вмешательствами и фактоэмульсификацией [137].

В настоящее время ЭЦФК выполняется с помощью диодного лазера $\lambda = 0,810$ мкм посредством небольшого оптоволоконного эндоскопа. Благодаря видеокамере обеспечивается визуальный контроль в зоне воздействия на ресничные отростки. Несомненным преимуществом данного метода является непосредственная визуализация ресничных отростков. Их прямая коагуляция повышает шансы положительного исхода лазерного лечения. Это особенно важно в тех ситуациях, когда пациент имеет атипичное расположение цилиарных отростков, например, при некоторой врожденной патологии глаза.

Опубликованы результаты патогистологического исследования Pantcheva et al. Изучая аутопсийные образцы глазных тканей с помощью методов светооптической и электронной микроскопии, было подтверждено, что после ЭЦФК коагуляционные изменения в тканях за пределами ресничных отростков минимальны или отсутствуют по сравнению с транссклеральной диодной ЦФК, что демонстрирует ее более щадящий характер и возможность использования ЭЦФК на глазах с хорошей остротой зрения [113].

Имеется и противоположное мнение. В частности, утверждается, что ввиду своей инвазивности и сложности выполнения технология ЭЦФК сопряжена с высоким риском развития осложнений. Последнее объясняет то, что технология не получила широкого распространения как самостоятельный метод лечения [87]. Несмотря на это, ЭЦФК показала свою эффективность при лечении глаукомы в комбинации с другими инвазивными оперативными вмешательствами. Используя транссклеральный доступ (через плоскую часть), ЭЦФК может использоваться одновременно с витрэктомией, например, у пациентов с неоваскулярной глаукомой и гемофтальмом на фоне сахарного диабета, а также при силикон-индуцированной или посттравматической глаукомах [98].

Лимбальный доступ при выполнении факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ обеспечивает одновременное проведение ЭЦФК. Такая тактика приобрела определенную популярность у офтальмологов [74, 104, 136]. Возможность визуального контроля за ходом проведения прямой ЭЦФК увеличивает результативность операции, способствуя повышению гипотензивного эффекта при

лечении тяжелой врожденной глаукомы [47, 111]. Целесообразность выполнения ЭЦФК может быть обусловлена атипичным расположением ресничных отростков, в связи с чем их прямая коагуляция повышает шансы положительного исхода лазерного лечения. Проведение ЭЦФК оправдано и в тех случаях, когда традиционная транссклеральная ЦФК не приносит желаемого результата.

Также прямая визуализация отростков ЦТ возможна при транспупиллярной циклофотокоагуляции с использованием специальной линзы путем воздействия аргонового лазера (0,488 мкм) на области ЦТ, поддающиеся визуализации [91]. Однако возможность реализации данной технологии связана с рядом требований, прежде всего – с необходимостью обеспечения прозрачности оптических сред (роговицы, хрусталика) и наличием максимально расширенного зрачка. В виду этого повсеместное применение данной методики в широкой клинической практике достаточно ограничено, однако в некоторых случаях она может рассматриваться как операция выбора, например, для отдельных пациентов с аниридией [91, 100, 118, 138] или у пациентов со смещенной вперед радужкой из-за множественных передних синехий в тех случаях, когда отростки ЦТ поддаются осмотру [118].

1.4. Транссклеральная селективная трабекулопластика

Основной точкой приложения, используемой при перечисленных выше транссклеральных методах лечения глаукомы, является ресничное тело (причем как отростчатая, так и плоская его части). Однако нельзя не упомянуть, что в последнее время появились работы израильских ученых о транссклеральном воздействии непосредственно на дренажную зону глаза. Разработана так называемая технология транссклеральной селективной трабекулопластики (СЛТ) через перилимбальную склеру без использования гониоскопической линзы. С этой целью был создан и выпущен в производство «Belkin laser».

По утверждению авторов, преимущество данного лазера при сопоставимом гипотензивном эффекте состоит в меньшем количестве лазерных аппликаций (60, вместо 100 при контактной СЛТ) и отсутствии признаков воспаления со стороны

роговицы. В перспективе предполагается использование данной технологии у пациентов с закрытоугольной глаукомой при отсутствии условий для доступа к структурам угла передней камеры. Ведутся работы по разработке технологии одномоментного нанесения аппликаций по всей окружности. Результаты проведения бесконтактной транссклеральной СЛТ, по мнению авторов, указывают на то, что ее применение может быть таким же эффективным, как и после обычной СЛТ на протяжении 1 года наблюдений [51, 77].

1.5. Лазерная транссклеральная циклофотокоагуляция в области плоской части цилиарного тела

Результаты исследований, представленные ранее в разделе 1.2, были посвящены транссклеральной ЦФК (на ИАГ или диодном лазерах), отличительной особенностью которой является область нанесения лазерных аппликаций. Последние наносятся в 1–2 мм кзади от лимба, то есть в проекции pars plicata ресничного тела, вызывая разрушение его отростков, продуцирующих водянистую влагу.

Вместе с тем в настоящее время активно развиваются новые лазерные технологии, предполагающие воздействие в области pars plana на расстоянии 3–4 мм от лимба.

Стоит отметить, что указанные расстояния очень условны. Воздействуя транссклерально на зубчатую или плоскую часть ЦТ, врач чаще всего действует «вслепую», ориентировочно отступая от лимба 1–2 мм или 3–4 мм соответственно. Однако хотелось бы обратить внимание на важность более точного определения расположения ЦТ в каждом конкретном случае, тем более, если речь идет о переходе от более радикальных и травмирующих транссклеральных методик к более щадящим вмешательствам. Так Agrawal et al. отмечают, что расстояния между лимбом и ЦТ серьезно различаются не только среди разных пациентов (в особенности различия могут быть существенными между людьми с высокими степенями миопии или гиперметропии, при различных аномалиях развития органа зрения, врожденных глаукомах), но и в разных квадрантах одного и того же глаза

[39]. В настоящее время уже существуют лазеры с зондом, в который встроены сам лазер и осветитель, для одновременного проведения транскллюминации и самой циклокоагуляции (например, прибор G-Probe Illuminate Delivery Device).

Механизм снижения ВГД при трансклеральной ЦФК в области плоской части ЦТ (в 3 мм от лимба) не до конца ясен. Большинство клиницистов предполагает, что воздействие лазерного излучения в этой области способствует усилению увеосклерального и трансклерального оттока. Впервые предположение о существовании дополнительного вида оттока было выдвинуто в 60-х годах прошлого века, когда ряд авторов получили данные о существовании оттока ВГЖ по пути отличному от классического трабекулярного через склеральный синус, назвав его задним или нетрадиционным (unconventional) [10, 29, 544, 57, 566].

В начале для демонстрации этого пути оттока в 1961 году использовали взвесь красителя туши и каменного угля, которые *in vivo* вводили в переднюю камеру глаз кроликов с последующим их обнаружением в тканях ЦТ и отростков, супрахориоидальном пространстве и эмиссариях склеры [29]. В 1963 году Berggren доказал, что при введении в переднюю камеру глаз кроликов специального раствора с различными по размеру молекулами, быстрее выводятся именно крупные молекулы, что подтверждало предположение о существовании для них специфического пути оттока. А в 1965 году вновь проводив эксперимент *in vivo* на глазах кроликов, но уже с введением в переднюю камеру альбумина, меченного радиоактивным йодом, было замечено, что значительная часть данных частиц «покидала» глазное яблоко трансклерально, попадая в лимфатические сосуды конъюнктивы и далее по лимфатическим сосудам обнаруживалась в лимфатических сосудах шеи [555].

В 70-х годах, используя в качестве экспериментальной модели глаза приматов, а в качестве красителя для изучения оттока ВГЖ – раствор с различными по размеру микролатексными частицами, был продемонстрирован значительно более быстрый отток относительно крупных частиц размером 0,5–1,0 мкм в супрахориоидальное пространство. При этом отток мелких частиц размером 10 нм осуществлялся дополнительно через соединительные ткани, окружающие

кровеносные сосуды и нервы, и также непосредственно через склеру, что позволило продемонстрировать возможность транссклеральной фильтрации [86]. Результаты целого ряда подобных экспериментов *in vivo* на глазах кроликов, лошадей и собак подтверждают заключение о существовании транссклерального пути оттока [120, 127, 134].

Известны исследования и на глазах человека, самое известное из которых заключалось в том, что в переднюю камеру глаз, пораженных меланомой, перед энуклеацией вводили специальный раствор альбумина с радиоактивным йодом. После операции глазное яблоко подвергалось ауторадиографическому анализу, по результатам которого значительная часть меченых частиц была обнаружена по ходу увеосклерального и транссклерального оттока: в ЦТ и отростках, супрахориоидее и склере [588].

Эксперименты на изолированных глазах человека, посвященные транссклеральному току жидкости, отображены в работах Черкасовой И.Н. с соавт., где были численно рассчитаны значения скорости транссклерального тока жидкости, продемонстрирована схожая проницаемость различных слоев склеральной оболочки [23, 34]. В других работах Fatt et al. представили численные данные транссклерального оттока у кроликов и человека (0,74 мл/мин и 0,53 мл/мин соответственно), а также прямую линейную зависимость данного оттока от градиента давления [70, 92].

Проводя эксперименты на кадаверных глазах и используя в качестве красителя раствор метилметакрилата, в конце 1990-х годов было выявлено, что благодаря множеству периваскулярных пространств транссклеральных сосудов супрахориоидальное пространство сообщается с наружной поверхностью склеры [94]. Также участие транссклерального оттока в отведении ВГЖ из передней камеры было продемонстрировано в другой работе, в которой контрастное вещество (желатин, подкрашенный тушью), введенное в супрахориоидальное пространство, обнаруживалось во внутренних слоях передних сегментов склеры и периваскулярных пространствах интрасклеральных сосудов [97].

Предположение о возможности воздействовать лазером на дополнительный путь оттока получило первое подтверждение в исследовательской работе Liu et al. [105]. Ученые провели исследование на глазах обезьян рода *cynomolgus* для сравнения механизма действия контактной ИАГ-лазерной ЦФК $\lambda = 1,064$ мкм, выполненной *pars plana* и *pars plicata*. Незадолго до выведения животных из эксперимента в переднюю камеру глаза вводился специальный раствор с мечеными частицами (микросферами латекса), которые в дальнейшем идентифицировались с помощью электронного микроскопа. В первой группе меченые частицы были обнаружены в супрахориоидальном пространстве. Тем самым авторы наглядно продемонстрировали, что проведение ЦФК через *pars plana* позволяет добиться снижения ВГД за счет усиления увеосклерального оттока.

В настоящее время активно внедряется в клиническую практику новая методика диодной транссклеральной ЦФК в микроимпульсном режиме (мЦФК) на $\lambda = 0,810$ мкм. Диодный лазер излучает серию коротких (микросекундных) повторяющихся импульсов. Активная фаза излучения («on» time, то есть рабочий цикл) оказывает ограниченный тепловой эффект на ткань, содержащую меланин (пигментный эпителий ресничных отростков ЦТ). Период охлаждения («off» time) длится в два раза дольше, чем время самого импульса, составляя большую часть рабочего цикла, поэтому в окружающих эпителий тканях значительного повышения температуры не происходит, что позволяет тканям избежать перегревания и коагуляционных повреждающих эффектов, вернуться к исходной температуре с минимальным распространением тепла на соседние структуры глаза, сохраняя последние абсолютно интактными [68, 71, 90, 93, 106]. Maslin et al. обнаружили минимальное коагуляционное повреждение тканей ЦТ при проведении мЦФК по сравнению с классической контактной ТЦЛК [106].

При этом на сегодняшний день нет опубликованных исследований, точно описывающих эффект лазерного воздействия диодного лазера в микроимпульсном режиме на внутриклеточном уровне. Однако некоторые внутриклеточные эффекты были описаны при его воздействии на сетчатку. Вызывая небольшое повышение температуры, предполагается, что тем самым происходит денатурация только

небольшой части белков, не вызывая эффекта фотокоагуляции. Несмотря на то, что данное исследование проводилось только на сетчатке, разумно предположить, что этот эффект может проявляться и в клетках пигментного эпителия ЦТ, уменьшая тем самым продукцию ВГЖ при отсутствии видимых повреждений [93]. Также было выдвинуто предположение, что, вызывая активацию внутриклеточных метаболических процессов в клетках пигментного слоя эпителия ЦТ, при мЦФК происходит ремоделирование внеклеточного матрикса в том числе за счет усиления синтеза определенных металлопротеиназ [121].

Исходя из механизма действия микроимпульсного лазера, логично предположить, что его использование оказывается менее травматичным. В настоящее время для выполнения транссклеральной мЦФК используется прибор «Cyclo G6 Glaucoma Laser System» компании IRIDEX, США. Уже опубликовано несколько работ, изучающих действие диодной транссклеральной ЦФК в микроимпульсном режиме (мЦФК) $\lambda = 0,810$ мкм. Некоторые исследования доказывают, что прямого разрушения ЦТ при данном виде воздействия не происходит [112].

В 2016 году Lin et al. провели ультразвуковую биомикроскопию лимбальной зоны до и после лечения, которая показала отсутствие значимых морфологических изменений в ЦТ, несмотря на клиническое снижение ВГД [102]. Mengya Zhao et al. сравнили между собой изменения, возникающие в человеческих кадаверных глазах, после воздействия на них диодного лазера в непрерывном и микроимпульсном режимах [150]. Гистологически подтверждено, что в отличие от непрерывного режима, действие излучения диодного лазера в микроимпульсном режиме не вызывает разрушения ресничных отростков, что теоретически доказывает его менее травматичный характер.

Интересные результаты представили Murray A. Johnstone et al. в постерном докладе в 2019 на ежегодном конгрессе Ассоциации исследований в области зрения и офтальмологии (ARVO – The Association for Research in Vision and Ophthalmology) в Ванкувере. Они подтвердили отсутствие прямого повреждения ресничного эпителия ЦТ, отметили наличие коагуляционных изменений в области

внутренней склеры и ЦТ вблизи склеры. Ученые пришли к выводу, что гипотензивный эффект обусловлен расширением пространства между склерой и ресничной мышцей в связи с контракцией ткани ЦТ, вызванной воздействием излучения после мЦФК, и, в этой связи, с опосредованным увеличением оттока ВГЖ по увеосклеральному пути. Так же указывается, что данный метод вызывает сокращение мышцы ЦТ, оказывая гипотензивный эффект по механизму, схожему с действием пилокарпина [88].

Достоинные внимания результаты недавно представили Barac et al., опубликовавшие исследование, в котором проводили статистический анализ изменения толщины хороидальной оболочки, измеряемой с помощью оптической когерентной томографии. Было обнаружено, что у пациентов, у которых снижалось ВГД после проведения мЦФК, наблюдалось увеличение толщины хороидального слоя на 16 мкм через 6 месяцев. При этом толщина хороидального слоя не изменялась после лазерного вмешательства у тех пациентов, у которых гипотензивный эффект отсутствовал. Данная закономерность может косвенно указывать на то, что изменение толщины хороидальной оболочки может быть связана с увеличением увеосклерального оттока, а следовательно – со снижением ВГД после проведения мЦФК [46].

Maria Cecilia D Aquino et al. провели исследование у пациентов с рефрактерной глаукомой. Целью исследования являлось сравнение результатов традиционной диодной транссклеральной ЦФК в непрерывном режиме в проекции отростков ЦТ (в 1,2 мм от лимба) и мЦФК в проекции плоской части (в 3 мм от лимба). Обе методики продемонстрировали эффективность в снижении уровня ВГД. Однако исследователи отметили, что микроимпульсный режим обеспечивает более стойкий гипотензивный эффект с меньшим процентом осложнений [45].

В пользу доказанной безопасности проведения мЦФК можно привести результаты исследований, проводившихся в педиатрической практике. Авторами получены неоднозначные результаты в отношении эффективности мЦФК. Однако отмечена ее высокая безопасность [36, 99]. Abdelrahman et al. разделили 36 детей (45 глаз) на 2 группы, в одной из которых применялась классическая контактная

диодная ЦФК, а в другой – мЦФК. Обе методики продемонстрировали свою эффективность для снижения ВГД у детей с рефрактерной глаукомой, при этом лучший результат отмечался в первой группе, хотя разница не была статистически достоверной. Вместе с тем частота осложнений, выраженность болевого синдрома и воспаления были намного ниже во второй группе [36].

Lee et al. продемонстрировали результаты проведения мЦФК на небольшой выборке детей (9 пациентов, 9 глаз). До операции среднее ВГД составляло $34,28 \pm 9,92$ мм рт. ст., через 6 месяцев ВГД снизилось до $23,00 \pm 8,31$ мм рт. ст. (снижение на 33%, $P = 0,018$), через 12 месяцев ВГД оказалось на уровне $27,20 \pm 15,68$ мм рт. ст., при этом общий процент успешных операций снизился до 22,2%. Авторы объяснили такой низкий процент в снижении ВГД среди педиатрических пациентов ввиду более высокой способности к регенерации ЦТ у детей, вариабельностью положения ЦТ, сложностью случаев (множество сопутствующих аномалий развития органа зрения), а также отказом от повторного лечения [99].

Исследования последних лет подтвердили востребованность мЦФК, зарекомендовавшей себя в качестве самостоятельного и безопасного метода лечения рефрактерной глаукомы [130, 133]. Н.С. Ходжаев с соавт. продемонстрировали безопасность и эффективность применения мЦФК (на том же приборе «Cyclo G6 Glaucoma Laser System» компании IRIDEX) при комбинированном лечении пациентов с рефрактерными формами неоваскулярной глаукомы после предварительного интравитерального введения ингибитора VEGF в сочетании с непроникающей глубокой склерэктомией [14, 30].

Также успешное применение мЦФК в лечении рефрактерной глаукомы продемонстрировали отечественные ученые в 2022 году [12]. В клиническое исследование было включено 30 глаз (30 пациентов) с рефрактерной глаукомой III степени, в том числе 7 глаз с неоваскулярной глаукомой и 1 глаз с постувеальной. Исходный уровень ВГД составлял в среднем $32,2 \pm 3,8$ мм рт. ст. Спустя 6 месяцев после операции удалось добиться значительного снижения ВГД (в среднем $21,6 \pm 1,9$ мм рт. ст.), при этом в 26 глазах (87%) уровень ВГД составил 18–22 мм рт.

ст., в 4 глазах – 23–26 мм рт. ст. После лазерного вмешательства не было зафиксировано ни одного из серьезных осложнений, однако в раннем послеоперационном периоде в 6 глазах в передней камере наблюдали опалесценцию влаги передней камеры (симптом Тиндаля I степени), в 2 глазах – единичную нить фибрина. Данные проявления иридоциклита в легкой форме купировались субконъюнктивальными инъекциями Дексаметазона спустя 2–3 суток.

Subramaniam et al. сообщают о возможном применении мЦФК в качестве альтернативы хирургическому вмешательству при лечении глаукомы после различных видов кератопластики (сквозной, послойной, в т.ч. эндотелиальной) [132].

Однако наибольший интерес для клиницистов представляет возможность использования мЦФК для лечения глаукомы на более ранних стадиях. В 2019 году на эту тему были опубликованы результаты 2 исследований. Для проведения мЦФК отбирались пациенты с относительно высокой остротой зрения [40, 140]. Varikuti et al. провели мЦФК на 61 глаз с хорошим центральным зрением ($MКОЗ \geq 0,3-0,4$), период наблюдения составил 12 месяцев [140]. В 75,0% через 12 месяцев ($P < 0,0001$) было зафиксировано сохранение гипотензивного эффекта (от 6 до 21 мм рт. ст. или снижение ВГД на $\geq 20\%$;) при отсутствии выраженного снижения МКОЗ. В 10 случаях снижение зрения составило ≥ 2 строчек, однако в 7 из них причиной снижения зрения явилась прогрессирующая катаракта. В остальных случаях причиной снижения зрения стали послеоперационный ирит (3,3%) и кистозный макулярный отек (3%).

Среди российских ученых успешные результаты использования транссклеральной мЦФК среди пациентов с первичной открытоугольной неоднократно оперированной субкомпенсированной глаукомой (ПОУГ) развитой (13 глаз) и далекозашедшей (30 глаз) продемонстрировали Июшин И.Э с соавт. В частности, было продемонстрировано снижение ВГД спустя 6 месяцев наблюдения у всех пациентов [18]. При этом при II стадии заболевания ВГД с $26,8 \pm 7,8$ мм рт. ст. снизилось до средних значений $17,1 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (количество

гипотензивных средств – с $2,89 \pm 0,74$ до $2,4 \pm 0,6$), а при III стадии заболевания отмечалось снижение ВГД с $29,9 \pm 7,8$ до $21,0 \pm 8,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При этом ученые отмечают, что максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) у всех пациентов за весь период наблюдения оставалась на дооперационном уровне.

Следует отметить, что ни в одном из исследований, посвященных изучению безопасности мЦФК, не наблюдалось таких грозных осложнений, как субатрофия глазного яблока, эндофтальмит или выраженная гипотония. Не было зафиксировано значительного болевого синдрома и заметного снижения остроты зрения. Несмотря на столь обнадеживающие результаты, стоит отметить, что транссклеральная мЦФК требует дальнейших масштабных исследований с более длительным периодом наблюдения. Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, эта методика теоретически может использоваться на более ранних стадиях глаукомы, а в отдельных случаях – стать альтернативой ее хирургическому лечению.

Поиск новых решений с применением лазерного излучения приводит к необходимости разработки новых технологий, предусматривающих использование лазеров со спектральными характеристиками, ранее не использовавшимися в офтальмологии. Так, теоретически и в эксперименте доказана возможность усиления увеосклерального оттока при транссклеральном воздействии излучением оптоволоконного лазера на основе эрбия с $\lambda = 1,56$ мкм при воздействии на кадаверные глаза мини-свиней [48]. Результаты исследования продемонстрировали лазериндуцированные изменения в склере выражающиеся расслоением коллагеновых волокон и образованием пор, а также формированием газовых пузырьков, стабилизирующих поверхность пор и предотвращающих их схлопывание. По мнению авторов, большое количество вновь образованных микропор увеличивает увеосклеральный отток и может служить важным механизмом, объясняющим снижение ВГД после лазерного воздействия.

Экспериментальное подтверждение эффективности импульсно-периодического излучения на длине волны 1,56 мкм Er-glass волоконного лазера при контактном воздействии на склеру в проекции плоской части ЦТ получило

отражение в работах отечественных авторов. Исследования на субмикронном уровне с помощью электронного и атомно-силового микроскопов продемонстрировали формирование в образцах аутопсийной склеры новых пористых структур. Доказано, что созданные микропоры значительно повышают гидропроницаемость склеры, способствуя усилению увеосклерального оттока. Стоит отметить отсутствие выраженных побочных деструктивных изменений в глазных тканях, расположенных рядом с зоной лазерного облучения [6]. В клинике эффективность импульсно-периодического излучения на длине волны 1,56 мкм Er-glass волоконного лазера продемонстрирована при лечении пациентов с терминальными, резистентными к лечению формами глаукомы [1].

1.6. Заключение обзора литературы

Трансклеральные методы лазерного лечения являются методами выбора при рефрактерной терминальной глаукоме или глаукоме с выраженным болевым синдромом. На протяжении нескольких десятилетий данные методики усовершенствовали, однако они оставались травматичными, вызывая серьезные постоперационные осложнения.

При развитой и далекозашедшей стадиях глаукомы предпочтение отдается другим методам лазерного лечения (SLT, гониопунктура, трабекулэтомия и т.д.), для проведения которых обязательным условием является наличие прозрачности роговицы. Кроме того, их проведение требует использование специальных лазерных подфокусирующих контактных линз.

В последнее время появляются новые трансклеральные лазерные технологии, отличающиеся меньшей травматичностью, что позволяет использовать их при лечении пациентов на более ранних стадиях глаукомы даже в условиях отсутствия прозрачности роговицы. К ним можно отнести диодную трансклеральную ЦФК в микроимпульсном режиме на $\lambda = 810$ мкм. Многочисленными исследованиями продемонстрирован щадящий характер таких вмешательств с хорошим клиническим результатом.

Доказана эффективность и атравматичность другой транссклеральной лазерной технологии, позволяющей увеличить гидропроницаемость склеры при лечении рефрактерной глаукомы на терминальной стадии заболевания с минимальными осложнениями. Результаты использования с этой целью импульсно-периодического излучения лазера на $\lambda = 1,56$ мкм могут также указывать на его перспективность при лечении пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями заболевания. В этой связи представляется актуальным продолжить исследования, позволяющие расширить показания к использованию лазеров с указанными спектральными характеристиками для возможности применения перечисленных технологий на более ранних стадиях глаукомы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

2.1.1. Общая характеристика экспериментального материала

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.

Использовался донорский материал, полученный *post mortem* не позднее 12 часов от момента смерти без признаков хронических и офтальмологических заболеваний, что позволяло исключить аутолитические изменения в каркасных и фильтрующих структурах глаза, а также применить суправитальную схему контрастирования в эксперименте. Получение, обработка и утилизация данного материала выполнялись в соответствии с действующим законодательством РФ.

В модельном эксперименте использование цельного глаза на первом этапе обеспечивало максимально приближенное к естественному внутреннее теплоотведение от ткани склеры в зоне воздействия лазером. На втором этапе сохранение целостности глазных оболочек способствовало созданию условий, имитирующих естественный ток ВГЖ из передней камеры глаза.

Для анатомического эксперимента сохранение целостности глазных оболочек способствовало созданию условий максимально приближенных к естественным. Ввиду того, что склера бедна сосудами и нервами и представлена в основном фиброзной тканью, даже исключение в условиях анатомического эксперимента роли сосудистой нервной ткани и ответной реакции организма на лазерное воздействие, позволяло в дальнейшем допустить наличие схожих изменений в витальных условиях.

2.1.2. Общая характеристика клинического материала

Клинические исследования проводились на базе Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательского института глазных болезней Российской Академии Медицинских наук (ФГБУ «НИИ ГБ» РАМН).

В клиническую часть исследования был включен 71 пациент (71 глаз) с некомпенсированной далекозашедшей (III b-c) стадией первичной открытоугольной глаукомы. В большинстве случаев пациенты находились на максимальном гипотензивном режиме ($n = 62$). В 9 случаях включение пациентов в исследование объяснялось индивидуальной непереносимостью местной гипотензивной терапии и/или наличием противопоказаний к назначению такой терапии (бронхиальная астма, AV-блокада, брадикардия). Возраст пациентов находился в пределах от 54 до 90 лет. Критериями исключения являлись:

1. Единственно видящий глаз;
2. Воспалительные заболевания глаз;
3. Закрытый угол передней камеры;
4. Пациенты с наличием острых и обострений хронических воспалительных заболеваний;
5. Больные шизоаффективными расстройствами и другими заболеваниями, связанными с нарушениями психики.

В зависимости от вида транссклерального воздействия (ЛАГС или мЦФК) пациенты были распределены на 2 группы. В первую основную группу А вошло 43 пациента (43 глаза), которым была проведена ЛАГС. Вторую группу контроля В составили 28 пациентов (28 глаз), которым была проведена мЦФК.

Распределение пациентов на группы проводили методом слепой рандомизации. При этом полученные две группы были сопоставимы по половозрастному составу, что отражено в представленных ниже таблицах и рисунках (табл. 1, 2; рис.1, 2).

Таблица 1 – Соотношение полового состава в группах А и В

Пол	Группа А (ЛАГС)		Группа В (мЦФК)	
	n	%	n	%
мужчины	21	48,8	15	53,6
женщины	22	51,2	13	46,4

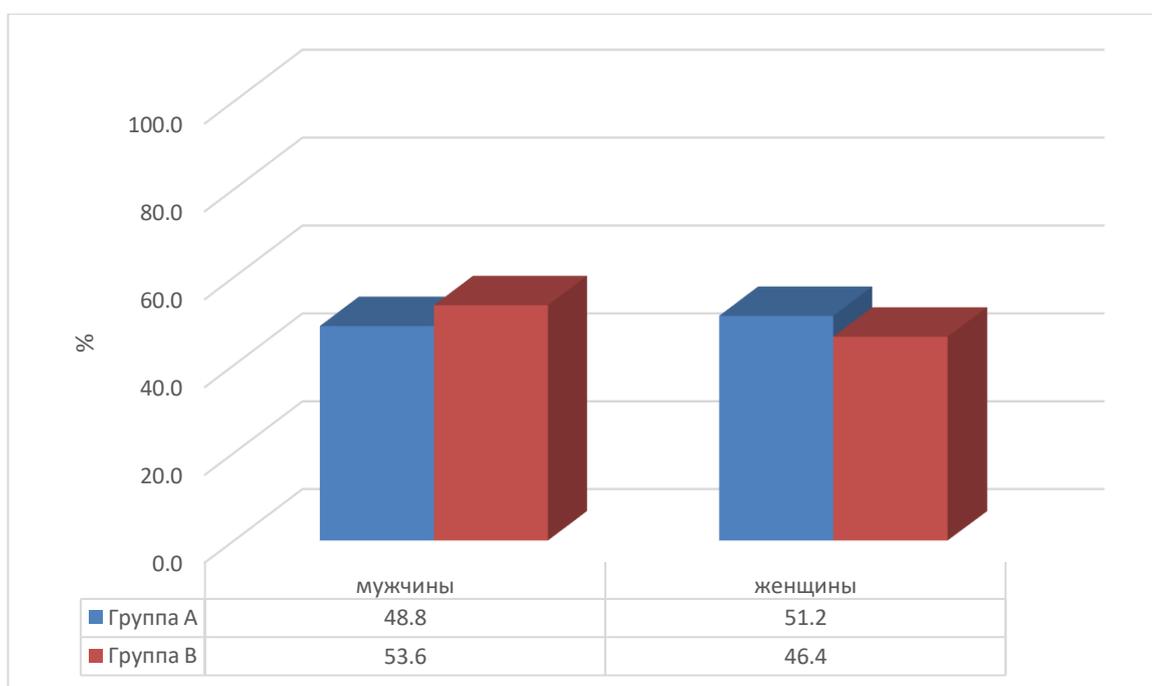


Рисунок 1 – Соотношение по половому составу в группах А и В

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1 в группе А – 21 мужчина (48,8%) и 22 женщины (51,2%), в группе В – 15 мужчин (53,6%) и 13 женщин (46,4%).

Таблица 2 – Соотношение возраста участников групп А и В

Пол	Группа А		Группа В	
	Ср. зн.	Ст. откл.	Ср. зн.	Ст. откл.
Возраст	71,1	8,5	74	5,6

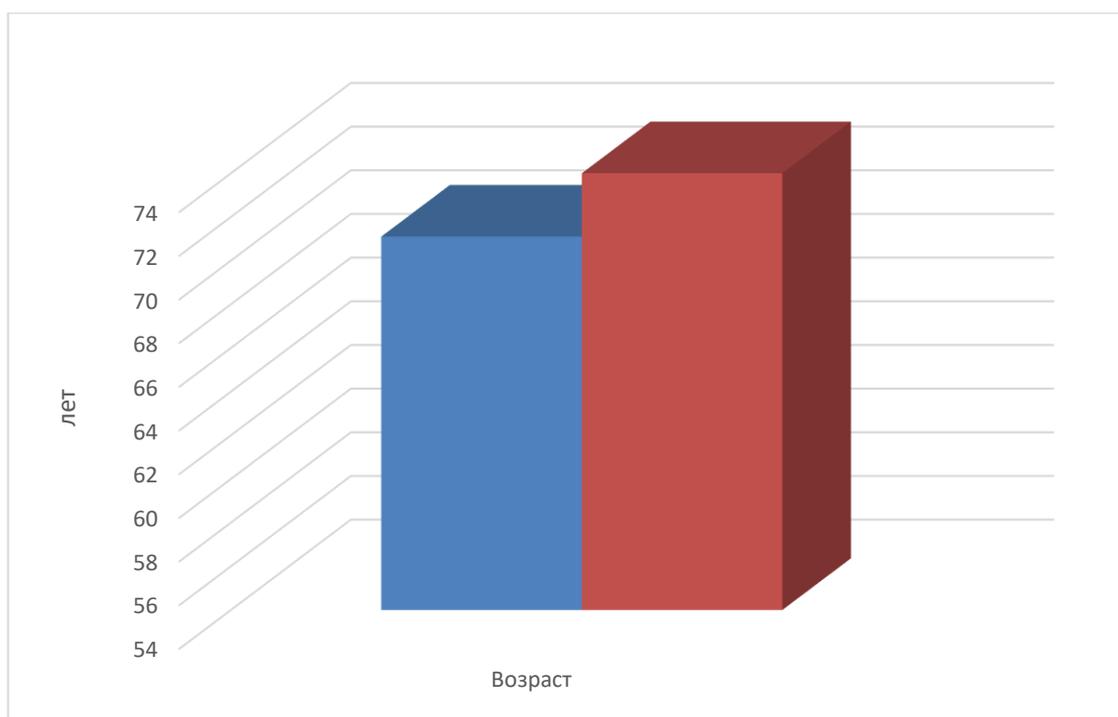


Рисунок 2 – Соотношение по возрасту в группах А и В

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 54 до 90 лет. При этом в группе А средний возраст участников составил 71,1 год, в группе В – 74 года (табл. 2, рис. 2.). Стандартное отклонение от среднего значения возраста в группе А составило 8,5 лет, в группе В – 5,6 лет. Таким образом, можно сказать, что группы, в целом, были уравнены и по возрастному признаку тоже.

Сравнение групп по изначальным значениям ВГД и МКОЗ представлено в таблице 3 и рисунках 3, 4.

Таблица 3 – Сравнение групп по изначальным показателям ВГД и МКОЗ

	Группа А		Группа В	
	Ср. зн.	Ст. откл.	Ср. зн.	Ст. откл.
vis МКОЗ	0,429	0,22	0,488	0,28
ВГД	26,25	3,36	26,68	3,89

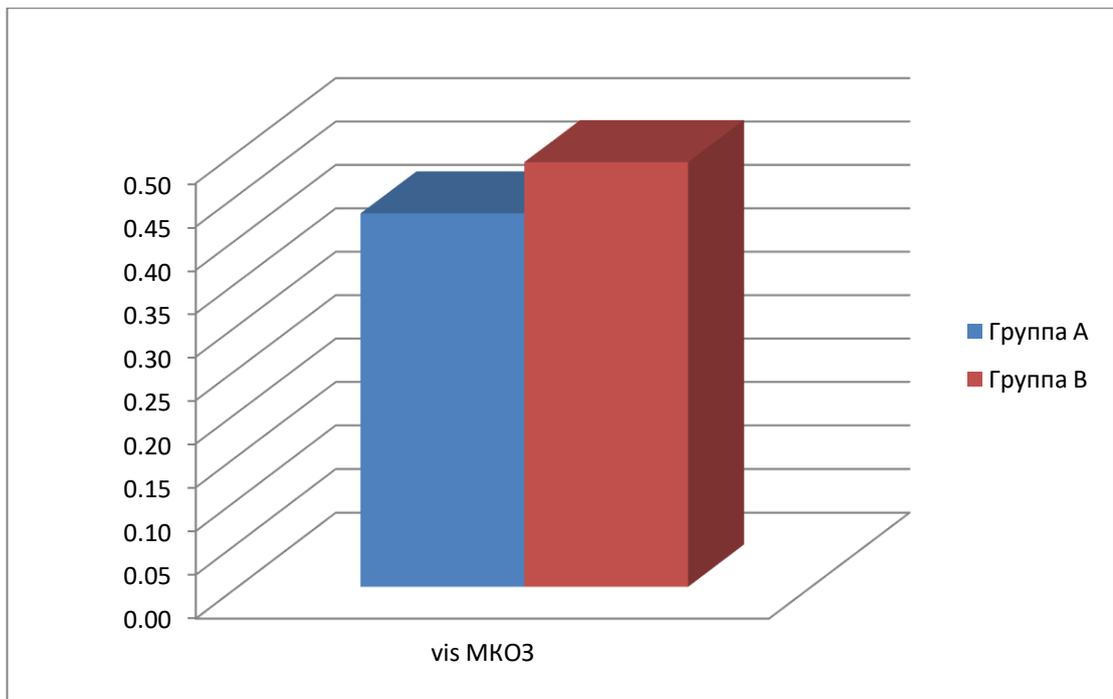


Рисунок 3 – Сравнение групп по МКОЗ

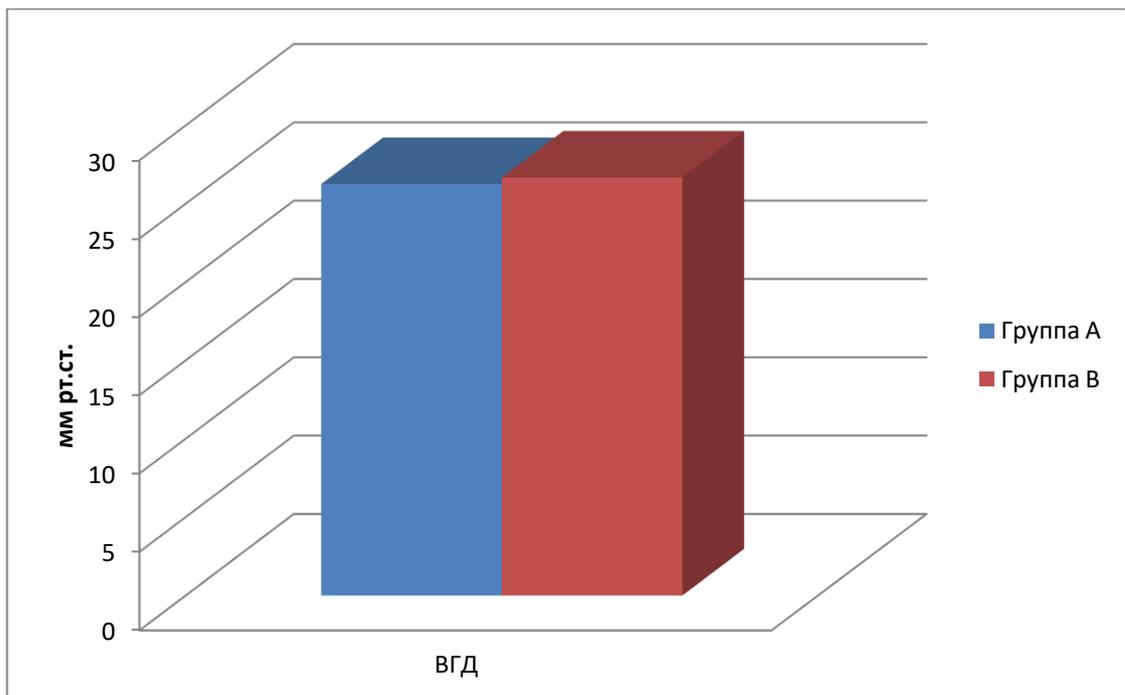


Рисунок 4 – Сравнение групп по показателю ВГД

Таким образом, обе группы были изначально сопоставимы по МКОЗ и ВГД, что было очень важно для дальнейшего сравнения между собой по эффективности и безопасности данных двух транссклеральных методик.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Характеристика лазеров, применяемых в эксперименте и клинической части исследования

В экспериментальной и в клинической частях работы использовали:

1. **Прибор фирмы «ЛАХТА-МИЛОН» (Россия)** (рис. 5) с импульсно-периодическим излучением Er-glass волоконного лазера с длиной волны 1,56 мкм и различными параметрами мощности (0,4–0,9 Вт) с экспозицией импульсов от 50 до 500 мс, используемый при ЛАГС;

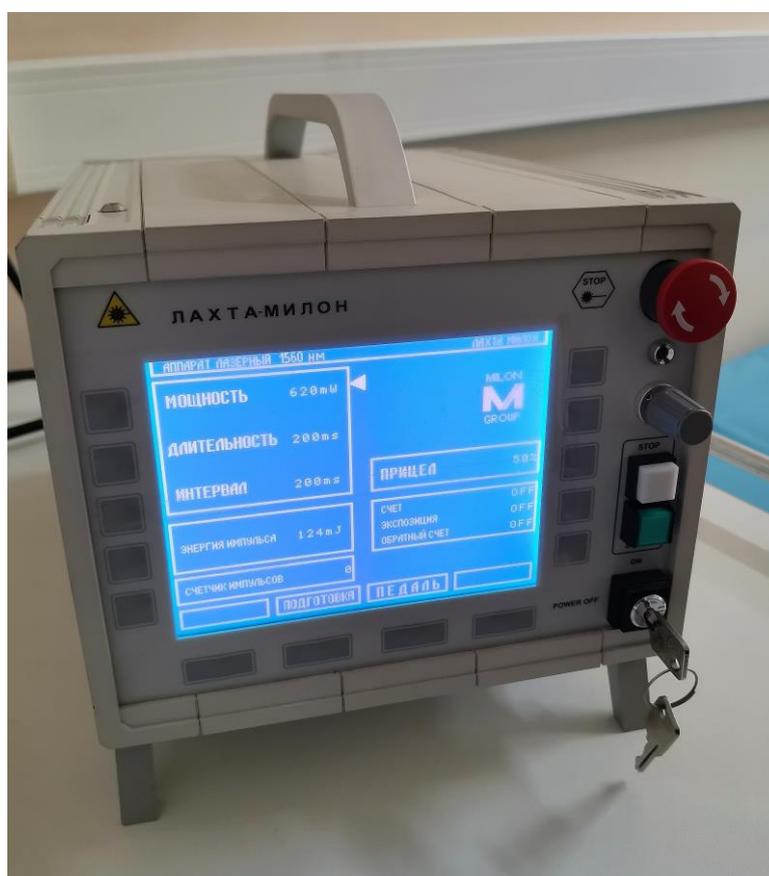


Рисунок 5 – Прибор фирмы «ЛАХТА-МИЛОН» (Россия)

2. **Прибор Cyclo G6 Glaucoma Laser System** (рис. 6) со специальным зондом Micro Pulse Pars Plana Probe (MP3), **IRIDEX (США)**, длиной волны лазерного излучения 0,810 мкм, работающий в микроимпульсном режиме (длительность рабочего цикла 33,3%) с различными параметрами мощности (от 1800 до 4000 мВт) и экспозицией 80 секунд, используемый при проведении мЦФК.



Рисунок 6 – Прибор Cyclo G6 Glaucoma Laser System, IRIDEX (США)

2.2.2. Методы исследования в экспериментальной части работы

2.2.2.1. Модельный эксперимент с проведением сканирующей электронной микроскопии и оценкой ультрафильтрации внутриглазной жидкости

Модельный эксперимент заключался в оценке ультрафильтрации жидкости сквозь ткани облученного аутопсийного образца склеры человека. При этом в одних случаях различные части образца были подвергнуты лазерному облучению импульсно-периодическим излучением Er-glass волоконного лазера 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, в других случаях – лазерному облучению диодного лазера в микроимпульсном режиме с применением стандартных рекомендуемых параметров (мощность 2500 мВт, суммарная экспозиция 160 сек) и соблюдением геометрических параметров воздействия, близких к проведению мЦФК. Оценка скорости ультрафильтрации проводилась по оригинальной методике с использованием маркирующего агента на основе хлорида неодима и сканирующей электронной микроскопии.

Разметка образцов склеры для лазерного воздействия

Образец был закреплен на специальном держателе, что позволило ориентировать его для разметки на 8 частей (при проведении ЛАГС) или 2 полусферы (при проведении мЦФК) и в дальнейшем выкраивать блоки тканей, подвергшихся лазерному излучению с различными параметрами мощности (при этом одну часть/одну полусферу оставляли интактными для контроля, не подвергая их лазерному облучению). В качестве источника лазерного воздействия использовали Er-glass волоконный лазер с ИК-излучением на длине волны 1,56 мкм в импульсно-периодическом режиме, при диаметре пятна 600 мкм с эффективным радиусом гауссовского распределения интенсивности лазерного излучения на выходе из оптоволокна – 0,27 мкм и ИК-излучение диодного лазера с длиной волны 0,810 мкм в микроимпульсном режиме.

Лазерное воздействие излучением Er-glass волоконного ИК-лазера в импульсно-периодическом режиме для подбора оптимальной мощности

В ходе эксперимента лазерные аппликации наносили на склеру изолированного глаза в проекции плоской части ЦТ в 3–4 мм от лимба на одинаковом расстоянии (1,5 мм) друг от друга в шахматном порядке. Как упоминалось ранее, перикорнеальная зона склеры была разграничена маркером на 8 частей (рис. 7). Одна из частей в каждом из кадаверных глаз оставалась интактной и лазерному облучению не подвергалась. Остальные части облучались со значениями мощности равными или меньше 0,9 Вт, которые ранее использовали при лечении терминальных резистентных форм глауком с шагом в 0,03 Вт. При подборе показателей мощности выдерживали экспозицию в 4 сек.

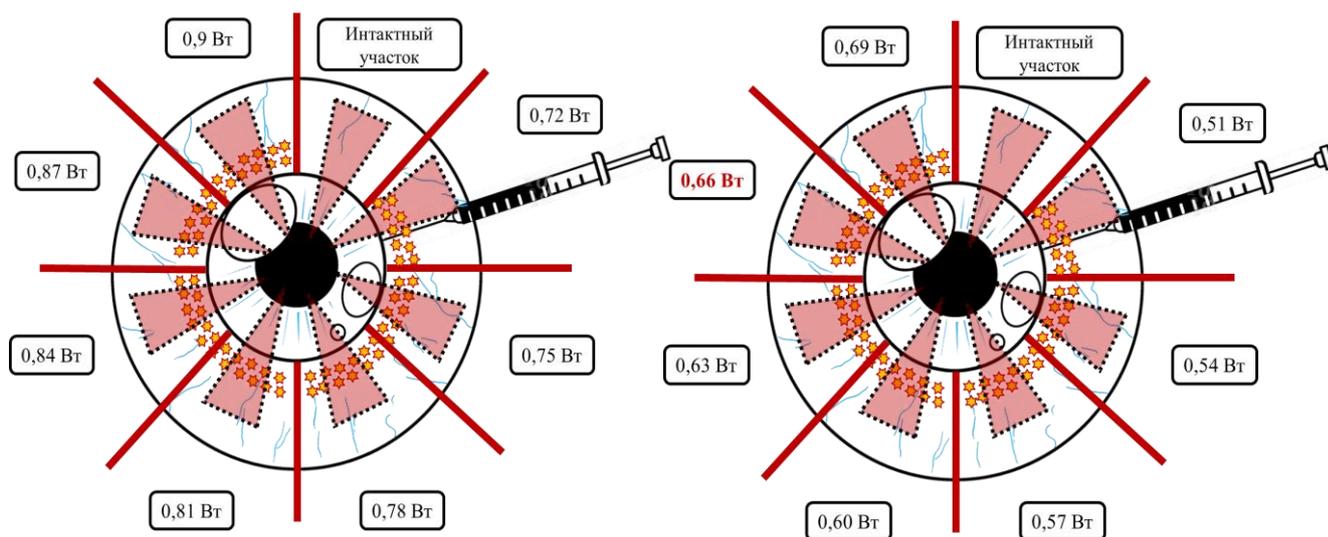


Рисунок 7 – Разметка глазного яблока для подготовки образцов к СЭМ при ЛАГС.

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.

Лазерное воздействие излучением диодного ИК-лазера в микроимпульсном режиме

Наконечник зонда Micro Pulse Pars Plana Probe (MP3), используемый при операции мЦФК, смазывали каплей глазного геля (Декспантенола 5% или Корнерегеля) и устанавливали перпендикулярно главному яблоку в проекции плоской части ЦТ таким образом, чтобы край рабочей поверхности излучателя не переходил границу – область лимба. Наконечником излучателя осуществляли скольжение с небольшим давлением по дуге окружности длиной 180° в одной полусфере глазного яблока вдоль лимба. При мЦФК для последующей оценки ультрафильтрации применяли стандартные рекомендуемые производителем параметры диодного лазера в микроимпульсном режиме: мощность лазерного воздействия при этом составляла 2500 мВт, общее время лазерного воздействия –

40 сек на полусферу (20 сек на «проход» в одну сторону полусферы по дуге окружности). Вторая полусфера оставалась интактной (рис. 8).

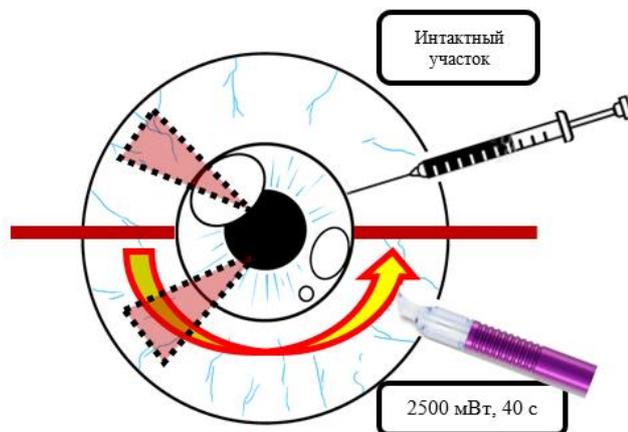


Рисунок 8 – Разметка глазного яблока для подготовки образцов к СЭМ при мЦФК. Глазное яблоко в проекции ЦТ маркировано на 2 полусферы, одна из которых соответствует облучению со стандартными параметрами, вторая оставалась интактной. С помощью шприца показано место парацентеза с внутрикамерным введением контраста. Красными треугольниками обозначены выкраиваемые блоки корнеосклеральных лоскутов.

Модель для исследования ультрафильтрации влаги передней камеры (ВПК) с использованием контраста

Для оценки ультрафильтрации жидкости при ее прохождении сквозь ткань склеры за единицу времени применяли сбалансированный суправитальный контрастирующий раствор на основе хлорида неодима BioREE-A (ООО «Глаукон», Россия). После лазерного облучения кадаверного глаза посредством парацентеза передней камеры (ППК) иглой 27G одновременно внутрикамерно вводили 1–1,5 мл контраста до достижения состояния гипертонуса на уровне 40 мм. рт. ст., периодически осуществляя контроль посредством тонометрии по Маклакову. При снижении показателей ВГД, через парацентез внутрикамерно вводили дополнительный объем контраста (0,2–0,3 мл). Состояние глазного гипертонуса поддерживали в течение двух часов.

Под действием гидростатического давления осмотически-нейтральный раствор хлорида неодима перемещался через естественные пути оттока, имитируя фронт распространения конечной порции ВГЖ. При этом на пути перемещения контраста происходило необратимое связывание неодима с остатками фосфорной кислоты и кальций-связывающими белками, что позволило визуализировать и морфометрически описать фронт распространения жидкости посредством сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

Подготовка образцов тканей глаза к сканирующей электронной микроскопии

После снятия избыточного давления глаз препарировали, рассекая вдоль экватора с выделением корнеосклерального лоскута (рис. 7, 8). Из каждого квадранта или полусферы корнеосклерального лоскута выкраивали блок таким образом, чтобы его рабочая поверхность была одновременно ориентирована перпендикулярно оболочкам глаза (поперечный срез) и перпендикулярно лимбу (радиальное направление). При этом в каждом выкроенном блоке плоскость рабочей поверхности среза проходила через зону воздействия. Полученные блоки в течение 2 минут промывали в физиологическом растворе, после чего фиксировали в растворе глутарового альдегида в течение суток. В последующем данные образцы тканей просушивали и размещали в специальных тисках для электронной микроскопии.

Сканирующая электронная микроскопия и химическое микрокартирование исследуемых образцов тканей глаза

Электронную микроскопию проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа EVO LS10 фирмы Carl Zeiss (Германия–Великобритания) (рис. 9), снабженного энергодисперсионным спектрометром Oxford X-Max50 (Великобритания). Визуализацию поверхности образца осуществляли посредством детектора обратно-рассеянных электронов (BSE), при ускоряющем напряжении 21 кВ и токе на образце 26–41 пА. Для минимизации возможной контракции ткани все исследования проводили в режиме низкого

вакуума (70 Па). Химическое микрокартирование проводили с разрешением 1024 на 768 точек, при токе на образце 112 пА и экспозиции 540 сек/кадр.



Рисунок 9 – Электронный микроскоп EVO LS10 фирмы Carl Zeiss (Германия–
Великобритания)

2.2.2.2. Анатомический эксперимент с проведением гистологического исследования образцов тканей глаза

Лазерное воздействие выполняли по той же технологии, которую используют при выполнении мЦФК и ЛАГС. При проведении анатомического эксперимента с ЛАГС лазерные аппликации наносили на склеру аутопсийных глаз (в пределах одной полусферы) в проекции плоской части ЦТ в 3–4 мм от лимба на одинаковом расстоянии (1,5 мм) друг от друга в 2 ряда в шахматном порядке. При этом использовали параметры, подобранные в ходе первой части эксперимента. Вторая полусфера оставалась интактной в качестве контроля.

При мЦФК одну полусферу обрабатывали лазером со стандартными параметрами воздействия: мощностью 2500 мВт и общим временем лазерного воздействия - 40 сек на полусферу (20 сек на «проход» в одну сторону полусферы по дуге окружности). Вторую полусферу сохраняли интактной в качестве контроля.

После лазерного воздействия в течение 3–4 часов энуклеированные глаза фиксировали в холодном 2,5% растворе глутаральдегида, затем их препарировали, рассекая вдоль экватора с выделением корнеосклеральных лоскутов, аналогично подготовке образцов тканей для СЭМ. Полученные блоки в течение 5 минут промывали в физиологическом растворе, после чего фиксировали в холодном 2,5% растворе глутаральдегида в течение суток. Далее их фиксировали в 1% растворе осмиевой кислоты (1 ч) с последующим обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации и помещением в смесь эпоксидных смол эпон-аралдит. Полутонкие срезы получали с помощью Ультратома-IV («LKB», Швеция), после чего проводили их окрашивание с помощью метиленового синего и фуксина (полихромное окрашивание).

Всего в рамках исследования было подготовлено 112 гистологических препаратов (36 после лазерного воздействия при мЦФК, 44 после проведения ЛАГС, 32 контрольных препарата с интактными тканями). Серийные срезы исследовали и фотографировали на световом микроскопе Leica DM 2500 (Германия).

2.2.3. Характеристика методов исследования в клинической части работы

Стандартные методы исследования

Стандартный набор исследований включал в себя визометрию с определением максимально скорректированной остроты зрения, гониоскопию для верификации открытоугольной глаукомы, точечную контактную тонометрию с помощью тонометра офтальмологического ICare Pro – TA03 (Финляндия). ВГД измеряли до лечения, через 1 и 6 месяцев после проведения лазерной операции. Биомикроскопию переднего отдела глаза проводили с помощью щелевой лампы Opton (Германия).

Специальные методы исследования

Для отбора пациентов в группу исследования предварительно верифицировалась стадия глаукомы. С этой целью использовались такие методы исследования, как компьютерная периметрия, выполняемая с помощью

анализатора полей зрения Humphrey Field Analyzer HFA-II 750i (Carl Zeiss, Германия), и оптическая когерентная томография, выполняемая на оптическом спектральном когерентном томографе RTVue-100 (Optovue, США) с возможностью оценки морфометрических параметров диска зрительного нерва, комплекса ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки в перипапиллярной зоне.

Для оценки безопасности, объяснения механизма действия технологии ЛАГС и мЦФК, а также для расширения доказательной базы и показаний к использованию операции ЛАГС в лечении пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы использовали методы прижизненной визуализации тканей глаза в участках, подвергнутых лазерному вмешательству: оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза (Optovue RTVue-100 ОСТ, США) и конфокальную микроскопию конъюнктивы и склеры (КМСК) (прибор НРТ III со специальной роговичной насадкой Rostock Cornea, Heidelberg, Германия). Перечисленные исследования проводили до и после лазерных операций (сразу, через 1 и 6 месяцев). Также всем пациентам проводили ЭТГ с помощью электронного тонометра-тонографа ТНЦ-100 (Россия) до оперативного вмешательства и спустя 1 и 6 месяцев после по стандартной методике.

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. В последующем строили для каждого изображения гистограмму, т.е. график, на котором указывалось число пикселей, что позволяло по уровню интенсивности цвета от белого (100% яркости) до черного (0% яркости) фиксировать степень оптической плотности склеры (рис. 10).

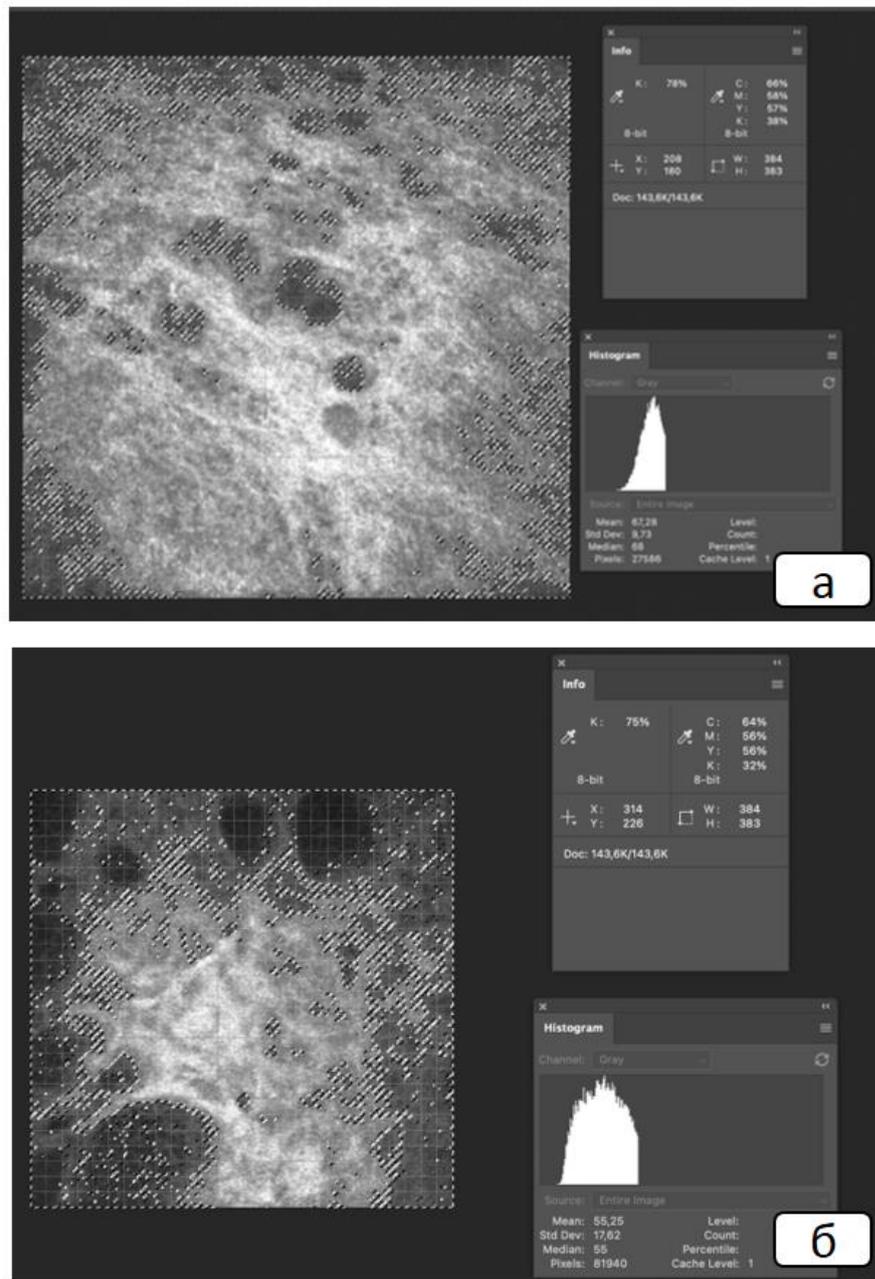


Рисунок 10 – Снимок конфокальной микроскопии склеры до операции ЛАГС (а) и после (б) с построением гистограммы с помощью графического редактора AdobePhotoshop и выделением интересующей зоны, пиксели в которой по яркости меньше или равны 40% в черно-белом изображении

Гистограммы позволяют выделить и посчитать количество пикселей, которое входило в определенный диапазон интенсивности цвета в каждом полученном черно-белом изображении. Для выделения интересующей «серо-черной» зоны выделялись пиксели черно-белого изображения, меньшие или равные 40% яркости

(где 100% соответствовал белый цвет) и затем высчитывали процент занимаемой заданными пикселями зоны от общего количества пикселей, составляющих данное изображение. Для изучения степени разрежения склеры при ЛАГС у всех пациентов изучались снимки конфокальной микроскопии склеры, полученные с одного и того же участка – на часовом меридиане 2 ч в 3 мм от лимба на уровне 450 мкм в глубину от глазной поверхности. Это позволяло минимизировать погрешности в измерениях.

2.2.4. Технологии выполнения лазерных транссклеральных операций в проекции плоской части цилиарного тела

Предоперационная подготовка в обеих группах пациентов была одинаковой и заключалась в назначении препаратов ингибиторов карбоангидразы (Диакарб 0,25 г), а также калий- и магнийсберегающих препаратов (Панангин, Аспаркам) в течение 3 дней (за день, в день операции и на следующий день после).

Операции в группе А (при выполнении ЛАГС) проходили только под местной анестезией: для этого в конъюнктивальную полость двукратно инстиллировался раствор глазного анестетика (Sol. Alkaini 1%). При проведении мЦФК также предварительно требовалось проведение ретробульбарной анестезии 2 мл 2% раствором Лидокаина. Обе операции проводились в положении лежа на спине: пациента укладывали на кушетку, фиксировали голову в горизонтальном положении, накладывали векорасширитель, на поверхность роговицы наносили глазной гель (Декспантенол 5%) для профилактики ее «пересыхания».

Техника выполнения ЛАГС: эрбиевым волоконным лазером с излучением на длине волны 1,56 мкм в импульсно-периодическом режиме с помощью контактного зонда наносили 40–50 лазерных аппликаций в два ряда в шахматном порядке на расстоянии 2,5–3,5 мм от лимба, за исключением боковых меридианов на 3 и 9 часах. При этом применялись более щадящие параметры, предварительно подобранные в экспериментальной части исследования. Расстояние между аппликатами составляло 1,5 мм.

Техника выполнения мЦФК проводилась по стандартной рекомендуемой методике: наконечник зонда Micro Pulse Pars Plana Probe (MP3) устанавливали перпендикулярно главному яблоку на расстоянии 3 мм от лимба (в проекции плоской части ЦТ). Для обеспечения скольжения зонда и правильного распределения лазерной энергии каплю глазного геля (Декспантенола 5%) наносили на его контактную поверхность, во время скольжения осуществляли легкое давление на глазное яблоко. В процессе операции общее время лазерного воздействия составляло 80 сек (20 сек на «проход» в одну сторону полусферы по дуге окружности), используемая мощность лазерного воздействия при этом составляла 2500 мВт. Во время процедуры во избежание повреждения цилиарных сосудисто-нервных пучков избегали лазерного воздействия в горизонтальных меридианах 3 и 9 часов.

В послеоперационном периоде в обеих группах сохранялся прежний гипотензивный режим. После проведения ЛАГС пациентам дополнительно назначали нестероидные противовоспалительные препараты (Непафенак 0,1%) в виде глазных инстилляций 3 р/д в течение 7 дней, после проведения мЦФК согласно общепринятым рекомендациям назначали стероидные препараты (Дексаметазон 0,1%) по убывающей схеме на 7–10 дней. Гипотензивные капли, содержащие аналоги простагландинов, в случае их постоянного использования, временно отменялись после операции сроком на 3 дня.

2.3. Методы информационной обработки данных

При обработке полученного и накопленного в ходе исследования материала использовались современные методы накопления и оценки данных.

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты экспериментальных исследований

3.1.1. Расчет оптимальных параметров лазерного излучения для проведения ЛАГС

Одной из целей экспериментальной части работы было опытным путем подобрать параметры наиболее щадящего, но при этом эффективного, режима для лазерного транссклерального воздействия по технологии ЛАГС, который мог бы применяться на более ранних стадиях глаукомы. 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 и образованию пористых структур, являются значения равные 0,66 Вт. Увеличение значений мощности способствовало повышению проницаемости контраста, однако достоверно вызывало заметную деструкцию коллагеновых волокон, приводившей к нарушению архитектоники склеральной ткани (рис 11).

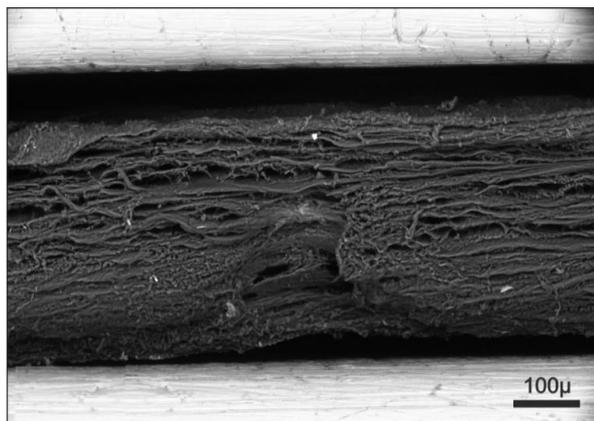


Рисунок 11 – Картина СЭМ склеры после ЛАГС при облучении мощностью 0,8 Вт, экспозицией в 4 сек. Визуализируется деструкция коллагеновых волокон с проявлением коагуляционного эффекта и выраженным нарушением архитектоники склеральной ткани

В свою очередь, уменьшение значений мощности ниже уровня 0,66 Вт не способствовало выраженному образованию пористых структур, в связи с чем в последующем на снимках СЭМ не было зафиксировано повышения ультрафильтрации контраста и соответственно в дальнейшем не могло гарантировать клинически значимого снижения ВГД.

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. Таким образом увеличение суммарного времени экспозиции с пятисекундным перерывом не вызывало нарушения архитектоники ткани и коагуляционного эффекта в тканях склеры, но способствовало усилению транссклеральной проницаемости контраста, а, следовательно, в дальнейшем клинически более выраженному гипотензивному эффекту.

3.1.2. Изменение ультрафильтрации после применения ЛАГС и мЦФК

Результаты электронной микроскопии с использованием контрастирующего вещества позволили определить наиболее вероятный механизм действия ЛАГС и оценить степень его травматичности. На сканограммах общая картина распределения яркости (интенсивности обратного рассеяния электронов) в пределах поверхности блока ткани (рис. 12а, 13а) соответствует относительной концентрации неодима, оцениваемой методом химического микрокартирования для аналогичного участка ткани склеры (рис. 12б, 13б). Это подтверждает эффективность разработанного метода маркирования проникающей в структуры глаза жидкости из передней камеры глаза.

Ниже представлены результаты сравнения интактного (рис. 12) и облученного (мощность 0,66 Вт, экспозиция 6 сек) образцов склеры (рис. 13). На

изображении поперечного среза интактного образца склеры (рис. 12а) можно выделить две относительно яркие зоны, накопившие контрастирующее вещество.

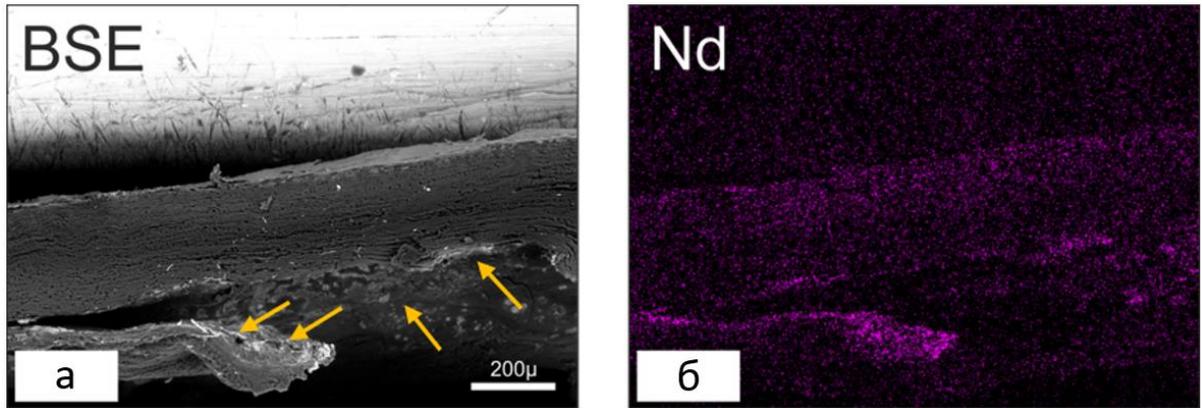


Рисунок 12 – Картина СЭМ интактной склеры в проекции плоской части ЦТ:
 а – относительно яркие участки обогащены контрастирующим веществом на основе неодима (желтыми стрелками указаны структуры, непосредственно контактировавшие с внутрикамерной влагой);
 б – данные химического микрокартирования в интенсивности характерного излучения неодима, соответствующего рис. а.

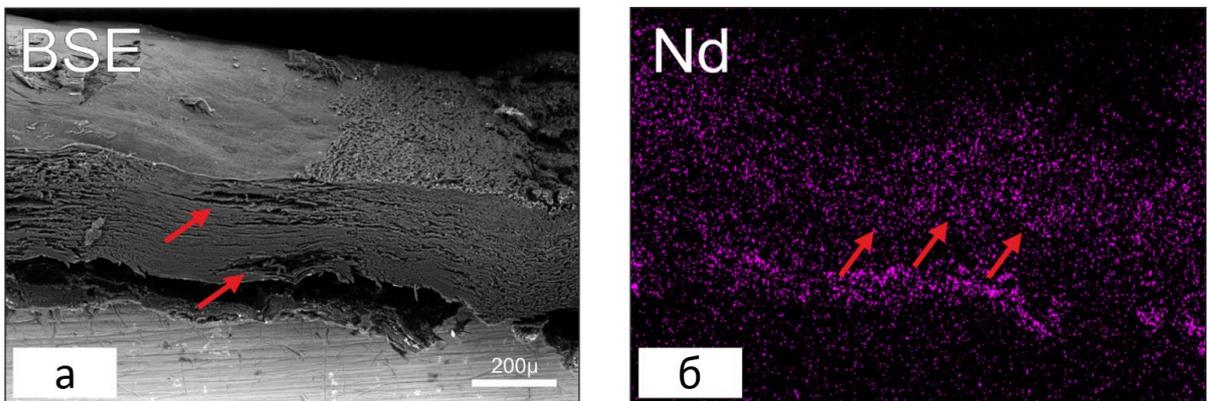


Рисунок 13 – Картина СЭМ склеры после ЛАГС:
 а – на поперечном срезе участка склеры после ЛАГС с использованными параметрами (мощность – 0,66 Вт, экспозиция – 6 сек): визуализируется расслоение и разуплотнение коллагеновых волокон (указано стрелками) с образованием пористых структур при сохранении архитектоники 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.

Первая зона – внутренние структуры, непосредственно контактировавшие с внутрикамеральной влагой: задний эпителий роговицы, эпителиальная выстилка угла передней камеры, фрагменты корня радужки (рис. 12а, желтые стрелки). Вторая, более массивная, но менее интенсивно «окрасившаяся» зона имела отношение к наружной трети склеры. Помимо диффузного просачивания контрастирующего вещества, соответствующего ультрафильтрации влаги передней камеры через плотную соединительнотканную оболочку, во второй зоне отчетливо визуализировались исключительно контрастные (белые) сечения, соответствующие месту расположения сосудов, вероятно связанных с системой выпускников. Изображение поперечного среза образца склеры после воздействия лазерного излучения (мощность 0,66 Вт, экспозиция 6 сек) (рис. 13) имело сходную картину распределения контрастирующего вещества. Это могло указывать на стабильность архитектоники проводящих структур и отсутствие признаков экстремального перераспределения оттекающей жидкости, что наряду с отсутствием выраженных деструктивных изменений тканей глаза могло указывать на щадящий механизм при воздействии данного лазера.

В отличие от интактного сечения после лазерного воздействия значительную добавленную яркость и связанную с ней увеличенную концентрацию контрастирующего агента приобретала наружная часть слоев в передней трети склеры. Предполагается, что это связано с большей степенью поглощения лазерного излучения поверхностными слоями склеры, в отличие от ее глубоких слоев. Таким образом было выявлено усиление общей транссклеральной ультрафильтрации, но с более выраженным ее характером именно в наружных слоях склеры.

На сканограммах, полученных после проведения мЦФК (рис. 14а, б), общая картина распределения яркости (интенсивности обратного рассеяния электронов), а также маркирующего агента, практически не отличалась от распределения в интактной склере.

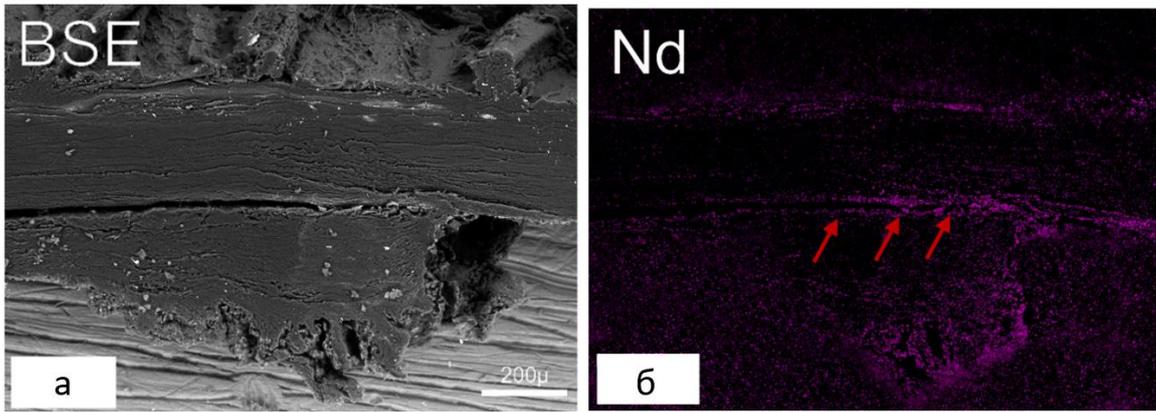


Рисунок 14 – Картина СЭМ после мЦФК:

- а – на поперечном срезе участка склеры после мЦФК визуализируется интактная склера с сохранной структурой волокон с небольшим усилением контраста в области внутренних слоев на уровне увеосклеральной щели;
- б – химическое микрокартирование поперечного среза того же участка склеры. Стрелки указывают на зону умеренного обогащения контрастирующего вещества.

На изображении поперечного среза образца склеры визуализируется лишь небольшое усиление контрастирующего агента во внутренних слоях стромы склеры на уровне увеосклеральной щели, при этом интенсивность данного окрашивания ниже, чем после проведения ЛАГС. Полученные данные указывают, во-первых, на отсутствие деструктивного влияния на ткани глаза при воздействии диодного лазера в микроимпульсном режиме, а, во-вторых, на отсутствие заметного влияния лазерного облучения на проницаемость склеры. Усиление распределения контраста в области увеосклеральной щели может косвенно указывать на усиление увеосклерального оттока именно за счет его увеальной части.

3.1.3. Результаты гистологического исследования с применением метода световой микроскопии после проведения ЛАГС

При оценке острых постлазерных изменений после воздействия импульсно-периодическим излучением Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1.56$ мкм) на гистологических срезах в области лазерных аппликаций (2–3 мм от лимба)

визуализировались достаточно ярко выраженные изменения в конъюнктиве и склере (рис. 15).

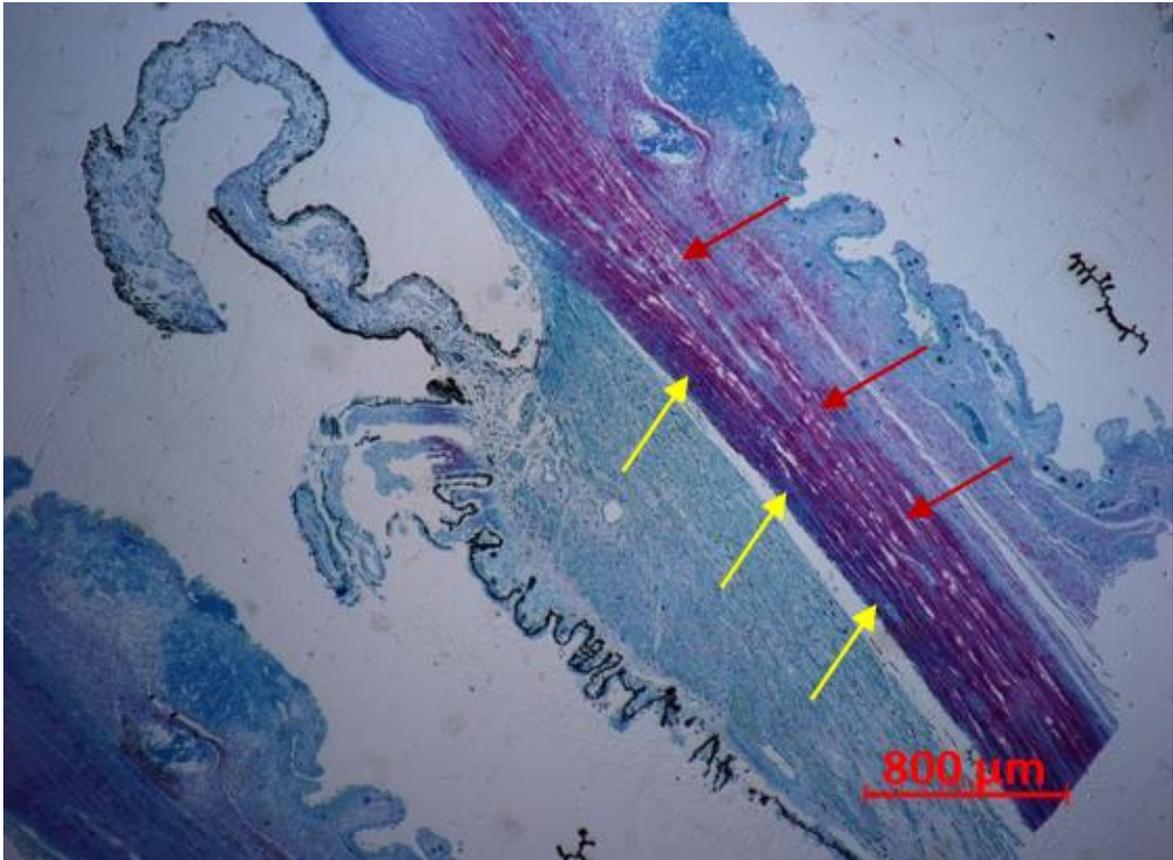


Рисунок 15 – Гистологический препарат в зоне ЛАГС.

Четко различимы по плотности слои склеры: внутренние слои (желтые стрелки), прилежащие к бурой пластинке, выглядят компактно, и наружные слои (красные стрелки) более рыхлые за счет множественных щелевидных полостей.

Полутонкий срез, полихромное окрашивание.

На поперечном срезе склеры можно различить две зоны: более плотную внутреннюю, прилегающую к слабо пигментированной бурой пластинке, граничащей с увеальным трактом, и расположенную ближе к глазной поверхности – наружную зону с множественными щелевидными меридионально ориентированными пространствами. Последние являются результатом неполного расслоения последовательно расположенных в проекции лазерного излучения коллагеновых пучков, формирующих фиброзную ткань склеры. При этом

отсутствует какая-либо выраженная реакция со стороны отростчатой и плоской частей ЦТ.

При большом увеличении примерно четверть внутренней толщины склеры, прилежащей к слабо пигментированной бурой пластинке, приобретала компактный вид с плохо различимыми межволоконными пространствами, напоминая картину тепловой денатурации, сопровождающуюся местным обезвоживанием и «усадкой» ткани (рис. 16).

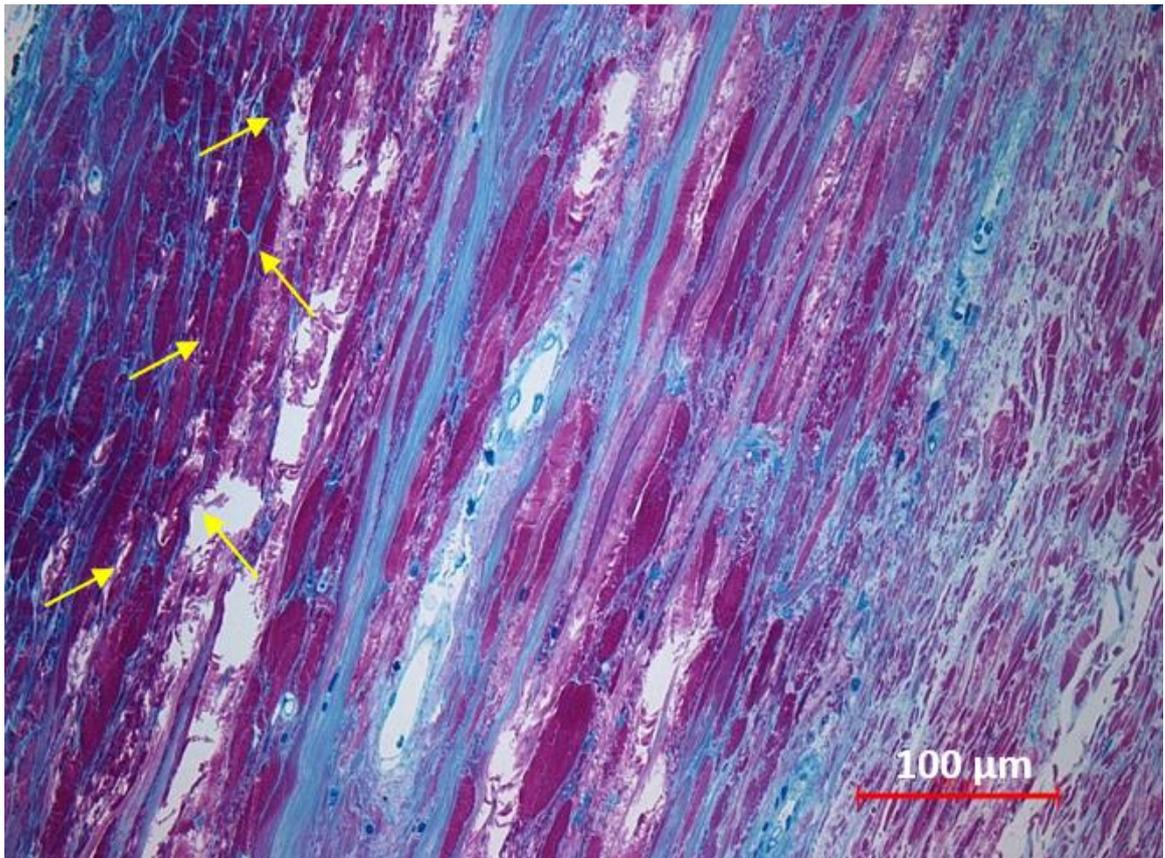


Рисунок 16 – Склера в зоне проведения ЛАГС.

Граница участков компактного и разреженного расположения коллагеновых волокон (желтые стрелки). Зоны разрежения обусловлены участками частичного щелевидного расхождения соседних волокон. Волокна склеры отечные, сосуды между ними дилатированы. Полутонкий срез, полихромное окрашивание.

Напротив, наружные слои склеры пребывали в состоянии «фиссуризации» (*от лат. fissura – «щель»*) за счет появления щелевидных пространств и расширений (растяжений) межволоконных промежутков, небольшой отечности

самых волокон и дилатации межволоконных сосудов, что придавало склере вид более светлой ткани по сравнению с окружающими зону лазерного воздействия участками. Супрахориоидальное пространство было неравномерно расширено.

Зафиксированные после ЛАГС изменения в конъюнктиве характеризовались участками просветления, локального отека и умеренного изменения рельефа. Обращают на себя внимание дилатированные сосуды конъюнктивы на фоне умеренно расширенного субконъюнктивального пространства (рис.17, 19).

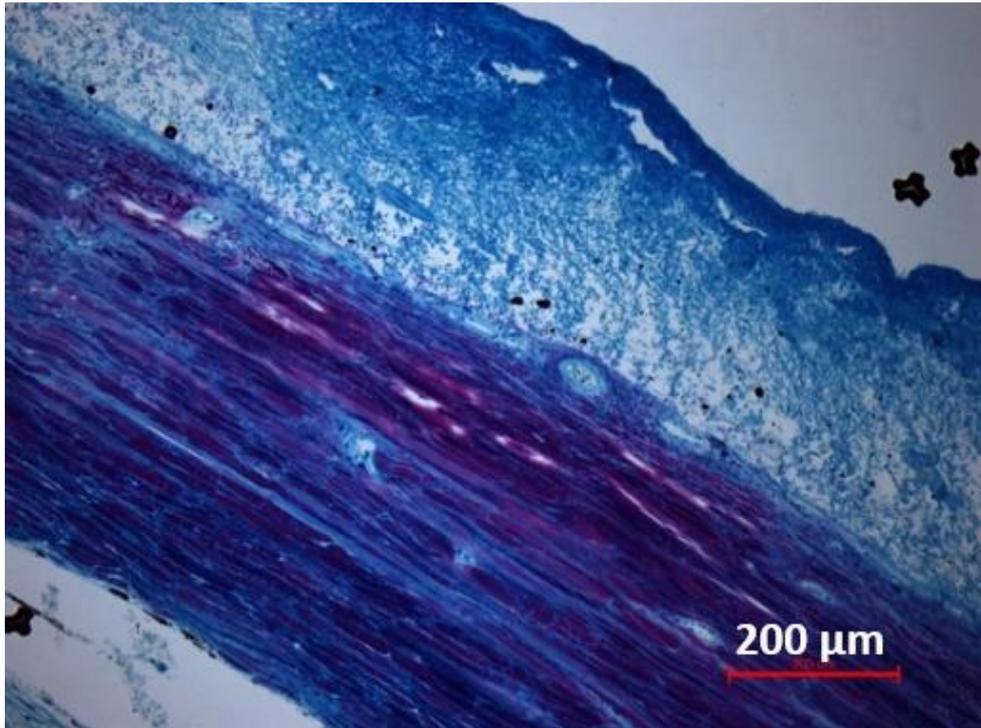


Рисунок 17 – Картина светооптической микроскопии конъюнктивы после ЛАГС: мелкодисперсная деструкция глубоких слоев конъюнктивы, ее локальный отек с выстоянием рельефа, дилатация сосудов. Малочисленная фиссуризация склеры затрагивает лишь наружную ее четверть толщины. Полутонкий срез, полихромное окрашивание.

Ниже представлен рисунок, демонстрирующий эффект фиссуризации склеры в облученном участке (рис. 18а) и его отсутствие в интактной (не подвергавшейся облучению) склере (рис. 18б), а также в участках склеры, расположенных рядом с областью воздействия (рис. 18в). Отсутствие деструктивных изменений в соседних с облучением участках склеры говорит об отсутствии побочного коллатерального действия ЛАГС на окружающие ткани.

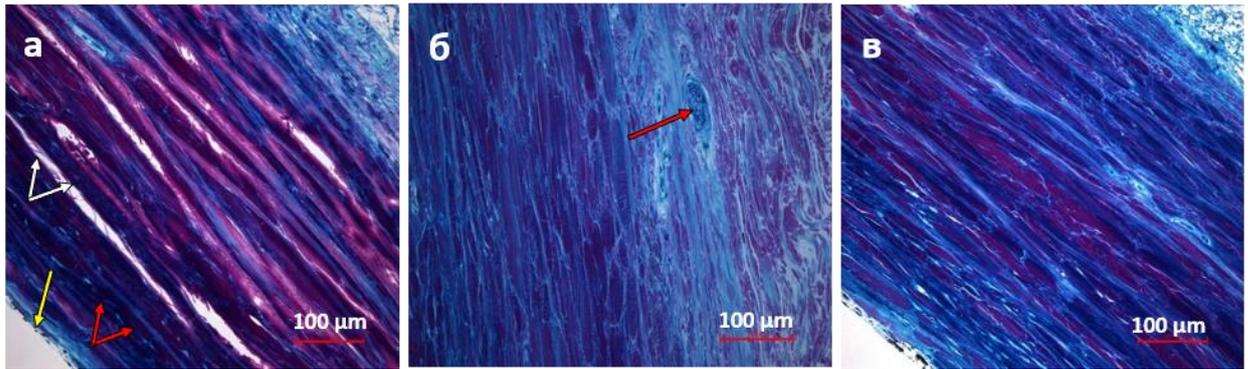


Рисунок 18 – Картина светооптической микроскопии склеры после ЛАГС:

а – склера в зоне лазерного воздействия: при слабо выраженной бурой пластинке (желтая стрелка) внутренние слои склеры выглядят компактными (красные стрелки), отмечается расхождение соседних коллагеновых пучков с образованием узких меридиональных щелей с сохранными соединительными межфасцикулярными волокнами-перемычками внутри щелей (белые стрелки);

б – интактная склера: склеральная ткань однородная, не содержит щелевидных полостей, коллагеновые пучки на всем протяжении плотно прилегают друг к другу кроме участков прохождения сосудисто-нервного пучка (красная стрелка);

в – соседний с облучением участок склеры: изменений не выявлено, гистологическая картина практически соответствует интактной склере.

Отмечено, что эффект компактизации внутренних слоев собственно склеры зависит от пигментации самого внутреннего склерального слоя – бурой пластинки (*lamina fusca sclerae*), состоящей из истонченных волокон склеры с примесью эластической ткани и пигментосодержащих клеток. При слабопигментированной и тонкой бурой пластинке эффект компактизации внутренних слоев выражен слабее, чем при ее толстой и хорошо пигментированной организации (рис. 19).

Так же важно отметить относительную сохранность после ЛАГС межфасцикулярных коллагеновых волокон в участках, примыкающих к компактным слоям склеры. Указанные волокна выполняют роль перемычек, препятствующих значительному расхождению смежных коллагеновых пучков и образованию чрезмерно широких меридиональных щелей.

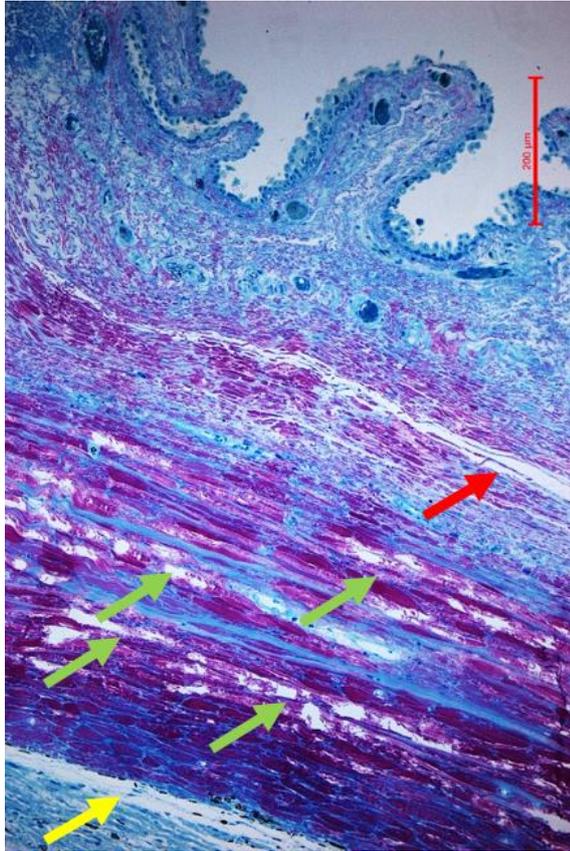


Рисунок 19 – Картина светооптической микроскопии склеры и конъюнктивы после ЛАГС: визуализируется расширение субконъюнктивального (красная стрелка) и супрахориоидального (желтая стрелка) пространств, множественные щелевидные полости в строме склеры (зеленые стрелки). Четко различимые по плотности слои склеры: компактные внутренние слои, прилежащие к бурой пластинке, и наружные – более рыхлые за счет множественных щелевидных полостей. Полутокий срез, полихромное окрашивание.

Результаты исследования наглядно доказывают, что проведение ЛАГС не сопровождается деструкцией отростков ЦТ: отсутствуют признаки воспалительной реакции, разрушения пигментного эпителия и мышечных волокон. При большом увеличении на гистологических срезах отмечается лишь частичная дезорганизация беспигментного слоя эпителия (рис. 20).

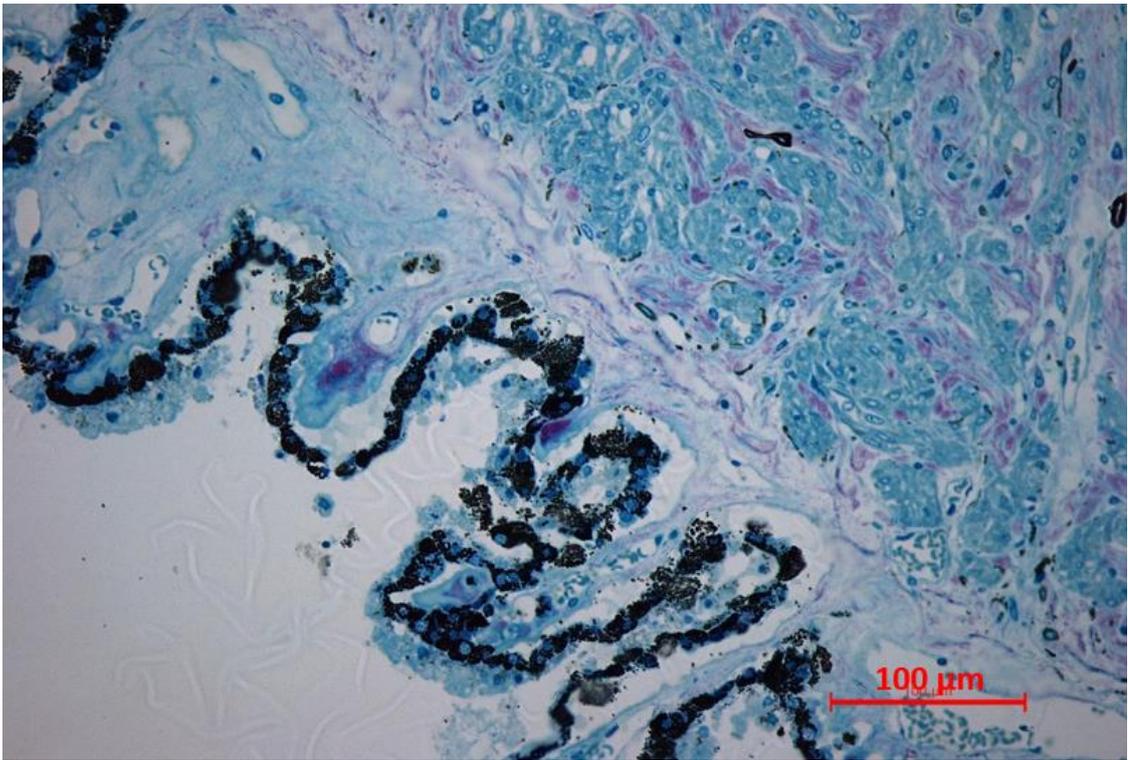


Рисунок 20 – Цилиарное тело после ЛАГС.

Частичная дезорганизация беспигментного слоя цилиарного эпителия.

3.1.4. Результаты гистологического исследования с применением метода световой микроскопии после проведения мЦФК

При обзорном увеличении сагиттальных срезов кадаверных глаз после лазерного облучения диодным лазером ($\lambda = 0,810$ мкм) в микроимпульсном режиме каких-либо заметных структурных изменений в склере выявлено не было. Гистологическая картина склеры в области воздействия на всех срезах свидетельствовала о том, что коллагеновые волокна не изменяли своего вида и сохраняли плотное прилегание друг к другу на всем протяжении (рис. 21).

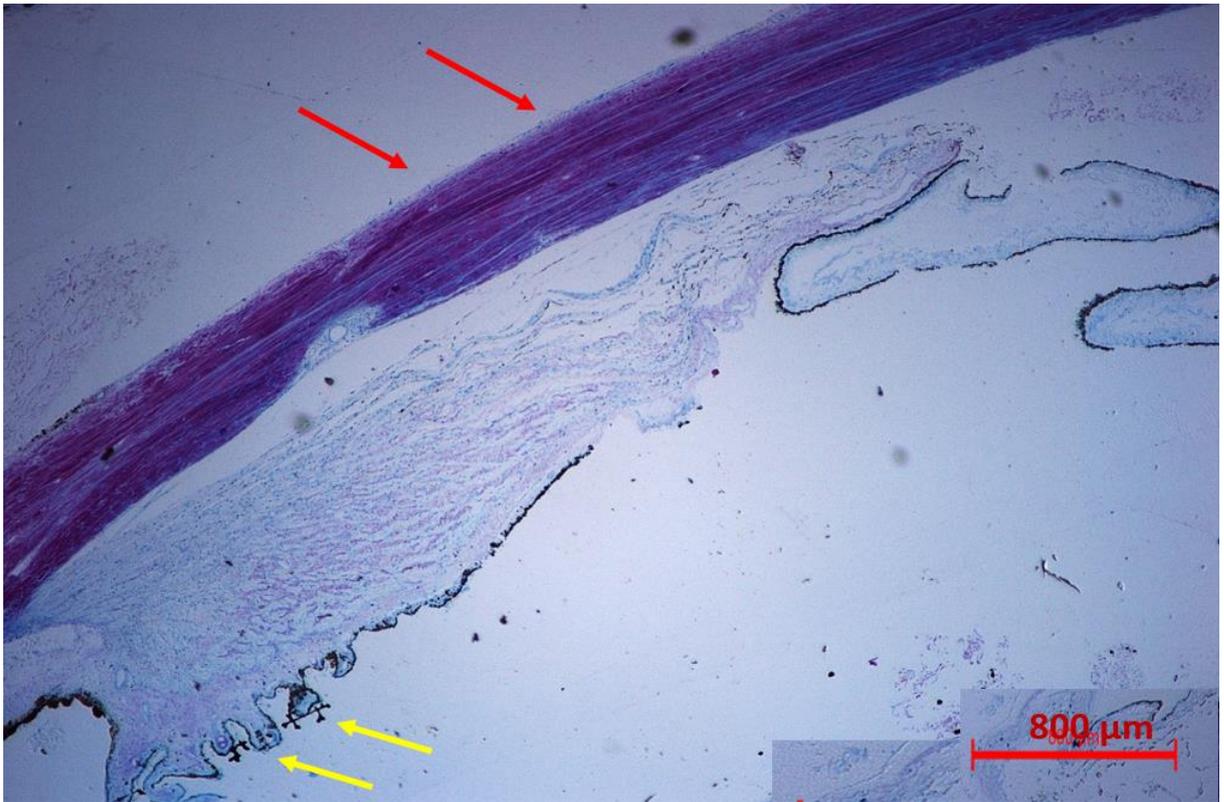


Рисунок 21 – Картина светооптической микроскопии ЦТ и склеры после мЦФК. Красными стрелками указана область лазерного облучения в проекции плоской части ЦТ. Желтыми стрелками показана интактная отростчатая часть ЦТ.

Область отростчатой части ЦТ после лазерного воздействия, так же, как и на контрольных интактных срезах, выглядела без значительных изменений. Беспигментный слой эпителия цилиарных отростков сохранял относительную целостность, при этом отсутствовали явные признаки коагуляционного некроза и повреждений мышечных волокон ЦТ в средних и внутренних слоях.

Однако на всех срезах фиксировали изменения в области плоской части ЦТ в виде появления участков истонченного пигментного слоя эпителия, местами прерывистого (рис. 22).

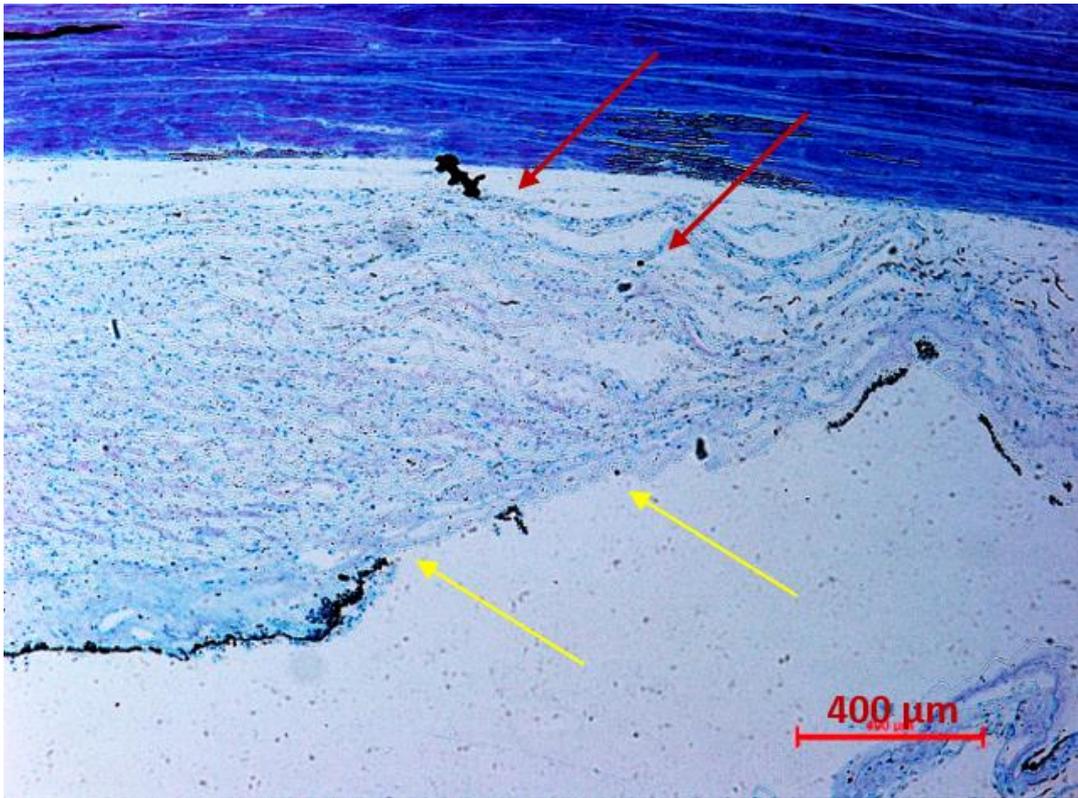


Рисунок 22 – Гистологический препарат в зоне мЦФК.

Участок плоской части ЦТ с истонченным и прерывистым эпителием (желтые стрелки). Расширение пространств между передними длинными соединительнотканными волокнами (красные стрелки). Полутонкий срез, полихромное окрашивание.

Вместе с тем на тех же препаратах отмечали локальное, ограниченное зоной воздействия, увеличение промежутков между передними длинными соединительнотканными волокнами, фиксирующими ЦТ к склере и расширение супрахориоидального пространства, что могло указывать на возможность потенцирования увеосклерального оттока и объяснять механизм гипотензивного эффекта после мЦФК.

Область склерального синуса и трабекулярного переплета после мЦФК сохраняли свое исходное нативное состояние: полностью проходимый канал и трабекулярный переплет с неизмененными межпластинчатыми пространствами выглядели интактными (рис. 23).

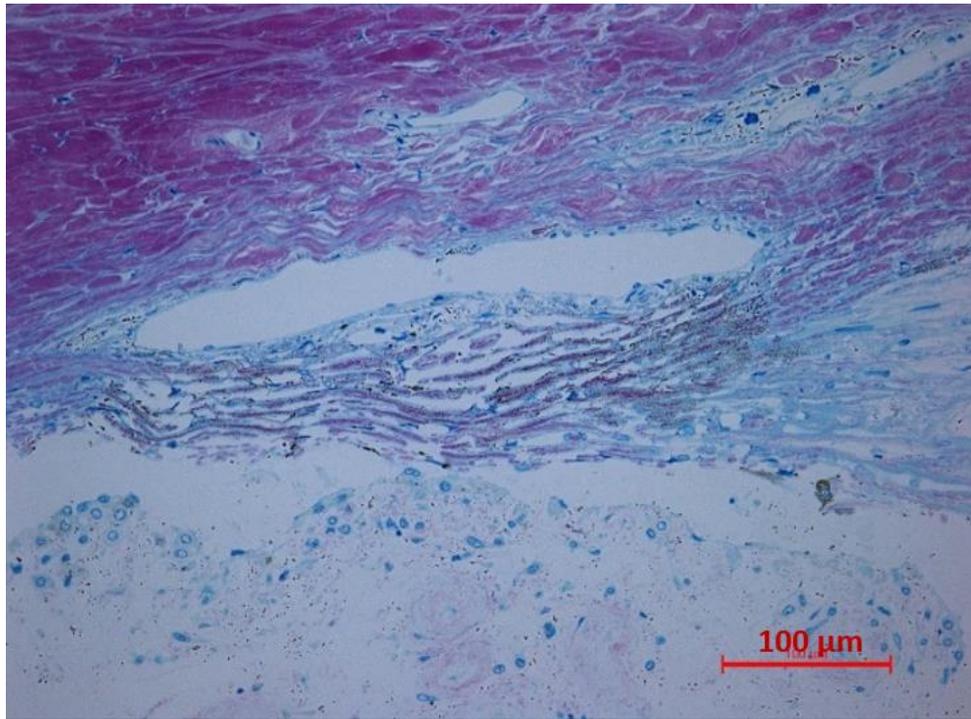


Рисунок 23 – Картина светооптической микроскопии трабекулярного переплета и склерального синуса после мЦФК.

Полутонкий срез, полихромное окрашивание.

Полученные данные соотносятся с общепринятыми на сегодняшний день представлениями о щадящем характере воздействия лазерного излучения в микроимпульсном режиме и отсутствии выраженного побочного коллатерального деструктивного влияния на соседние ткани глаза.

3.2. Результаты клинических исследований

3.2.1. Результаты биомикроскопии переднего отрезка глаза

Биомикроскопическая картина после выполнения ЛАГС отличалась однородностью проявлений. Так, в зоне лазерных аппликатов наблюдали точечные гидратированные участки конъюнктивы в виде «микроподушечек» с локальным побледнением в зоне вмешательства (рис. 24). Биомикроскопическая картина изменялась спустя 5 дней, что сопровождалось уменьшением или исчезновением побледнения в зоне аппликаций при сохранении «подушечек» конъюнктивы. При этом локальная приподнятость конъюнктивы в зоне лазерного воздействия

сохранялась на протяжении нескольких месяцев наблюдений, что косвенно свидетельствовало об усиленной транссклеральной фильтрации ВГЖ.

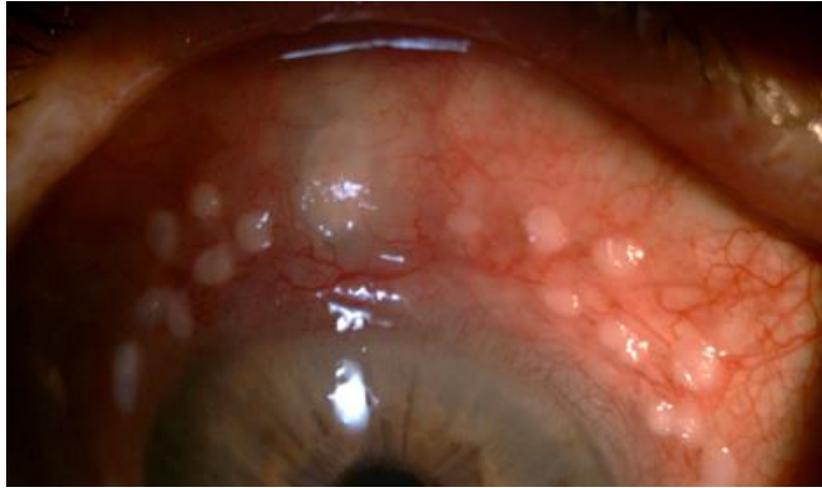


Рисунок 24 – Биомикроскопическая картина в зоне проведения ЛАГС сразу после вмешательства: точечные участки побледнения конъюнктивы на месте лазерных аппликаций, расположенные в шахматном порядке в 2 ряда.

После проведения микроимпульсной циклофотокоагуляции со стороны переднего отрезка глаза изменения были минимальны – у всех пациентов наблюдалась лишь разной степени выраженности смешанная инъекция, проходящая спустя 5–7 суток (рис. 25).

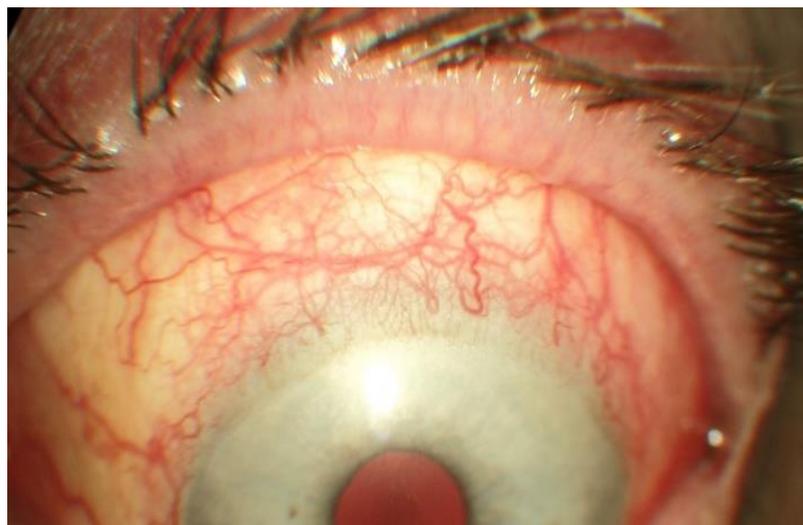


Рисунок 25 – Биомикроскопическая картина в зоне проведения мЦФК сразу после вмешательства: видна смешанная инъекция и гиперемия конъюнктивы.

Стоит отметить, что никаких серьезных осложнений в нашей выборке пациентов, в том числе в виде проявления даже легких признаков переднего иридоциклита (например, по типу опалесценции влаги передней камеры глаза), ни разу зафиксировано не было ни в одном из случаев на протяжении всего периода наблюдений в обеих группах.

Определяя выраженность болевой реакции при проведении данных операций, стоит отметить, что в группе А лишь у 4 пациентов отмечался выраженный болевой синдром ($n = 4$; 9,3%), и у 3 пациентов из группы В ($n = 3$; 10,7%). При этом следует учесть, что в группе А (ЛАГС) все операции проводились исключительно под местной эпibuльбарной инстилляционной анестезией путем двукратного закапывания раствора глазного анестетика (Sol. Alkaini 1%), а перед мЦФК дополнительно проводилась ретробульбарная анестезия 2 мл 2% раствора Лидокаина.

3.2.2. Результаты исследования прижизненных изменений структур глаза после проведения ЛАГС и мЦФК

3.2.2.1. Данные ОКТ переднего отрезка глаза

Изменения в зоне лазерного воздействия, выявленные в ходе экспериментальных исследований соотносились со структурными изменениями в конъюнктиве и склере, регистрируемыми с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и конфокальной микроскопии склеры и конъюнктивы (КМСК).

Проведение указанных исследований в динамике (до воздействия, сразу после вмешательства, спустя месяц и через полгода после выполнения операции ЛАГС) позволило судить об эффективности и продолжительности гипотензивного эффекта после лазерного лечения.

На снимках ОКТ (рис. 26) представлена динамика подобных структурных изменений. Так, до лазерного вмешательства у всех пациентов отмечалось минимальное количество гипорефлективных участков в склере, либо они практически отсутствовали, при этом расположение волокон склеры и их ход выглядели упорядоченными, а сама фиброзная оболочка имела вид уплотненной

ткани (рис. 26а). Также отмечено плотное и равномерное прилегание конъюнктивы к склере и отсутствие в ней полых включений.

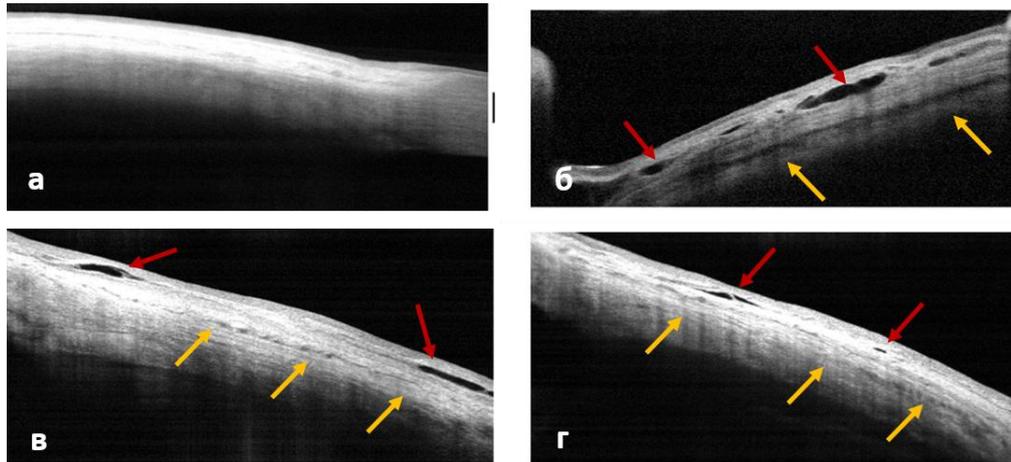


Рисунок 26 – Картина ОКТ склеры и конъюнктивы при ЛАГС:

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.

ОКТ сразу после проведения ЛАГС во всех случаях позволила зафиксировать образование в области лазерного воздействия пузырькообразных или плоских «подушечек» в конъюнктиве и расширение интрастромальных щелей в склере, что выражалось формированием обширных гипорефлективных участков в склеральной строме (рис. 26б).

Таким образом, исследование ОКТ переднего отрезка глаза показало, что наблюдаемое лазериндуцированное расслоение коллагеновых волокон склеры и конъюнктивы приводит к увеличению количества и объема пространств (пор и щелей), обуславливая повышение гидравлической проницаемости склеры. Данные ОКТ подтверждают более ранние исследования с помощью оптоакустической и ультразвуковой биомикроскопии после проведения ЛАГС в режиме, выбранном для лазерного лечения при терминальной глаукоме [31]. Это может служить доказательством улучшения транссклерального оттока ВГЖ и связанного с этим снижения ВГД.

В отдаленном периоде у всех пациентов ($n = 43$) в течение полугода отмечалось некоторое уменьшение площади интрастромальных участков с разрежением в склере. Тем не менее, на снимках ОКТ (рис. 26в, г), полученных соответственно через 1 и 6 месяцев после ЛАГС отчетливо прослеживалась приподнятость конъюнктивы, что могло свидетельствовать о сохраняющейся повышенной проницаемости самой склеры и продолжающейся фильтрации ВГЖ через ранее сформированные поры.

По сравнению с ЛАГС при мЦФК изменения на ОКТ переднего отрезка были менее значительны: ткани склеры не претерпевали никаких изменений, полностью сохранялась ее архитектура. Однако сразу после проведения операции у пациентов визуализировались и меньшие, чем при ЛАГС, микрополости в конъюнктиве (красные стрелки), и расширение супрасклерального пространства (желтые стрелки) (рис. 27б). Данные изменения сохранялись в течение 6 месяцев наблюдения, что могло свидетельствовать о лазериндуцированном усилении увеосклерального оттока (рис. 27в, г). В большинстве случаев ($n = 21$; 75%) так же, как и при ЛАГС, спустя 6 месяцев фиксировалась приподнятость конъюнктивы, что может являться подтверждением того, что отток ВГЖ в определенной степени обеспечивается за счет вновь созданных путей (рис. 27г).

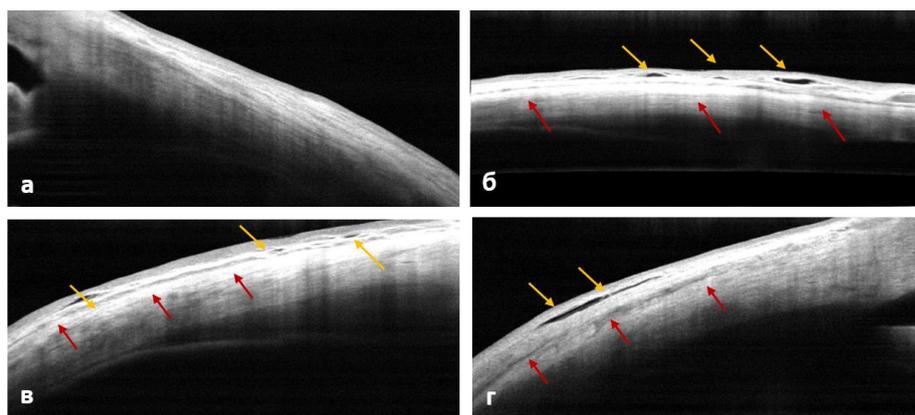


Рисунок 27 – Картина ОКТ склеры и конъюнктивы при мЦФК:

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.

3.2.2.2. Данные конфокальной микроскопии склеры и конъюнктивы

При сравнении снимков КМСК до (рис. 28а, рис. 29а) и сразу после ЛАГС (рис. 28б, рис. 29б) отмечали индуцированное лазерным излучением выраженное разрежение коллагеновых волокон, образование множества пористых структур в поверхностных слоях склеры и «микророзрывы» в конъюнктиве. Указанные изменения формировались во всех без исключения случаях ($n = 43$).

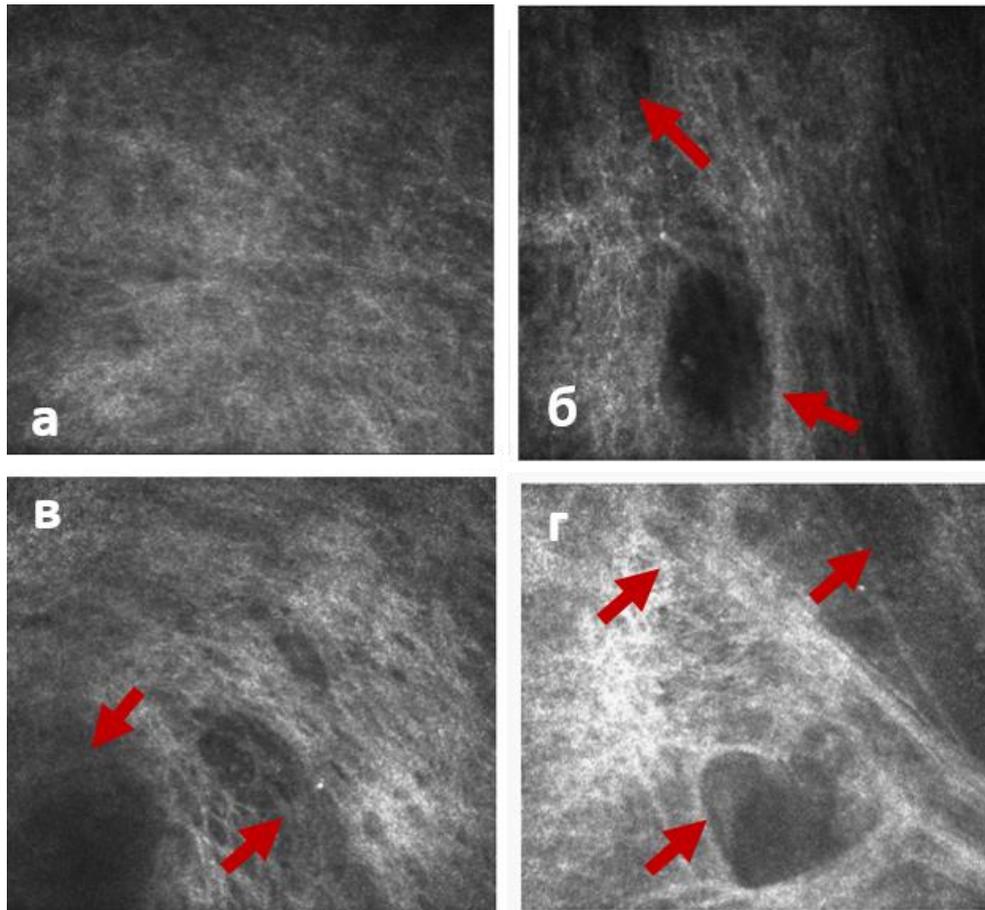


Рисунок 28 – Картина конфокальной микроскопии конъюнктивы после ЛАГС: а – до вмешательства; б – сразу после операции ЛАГС; в – через 1 месяц после операции; г – через полгода после операции. Красными стрелками указаны зоны «разрежения» коллагеновых волокон с образованием «микророзрывов» конъюнктивы.

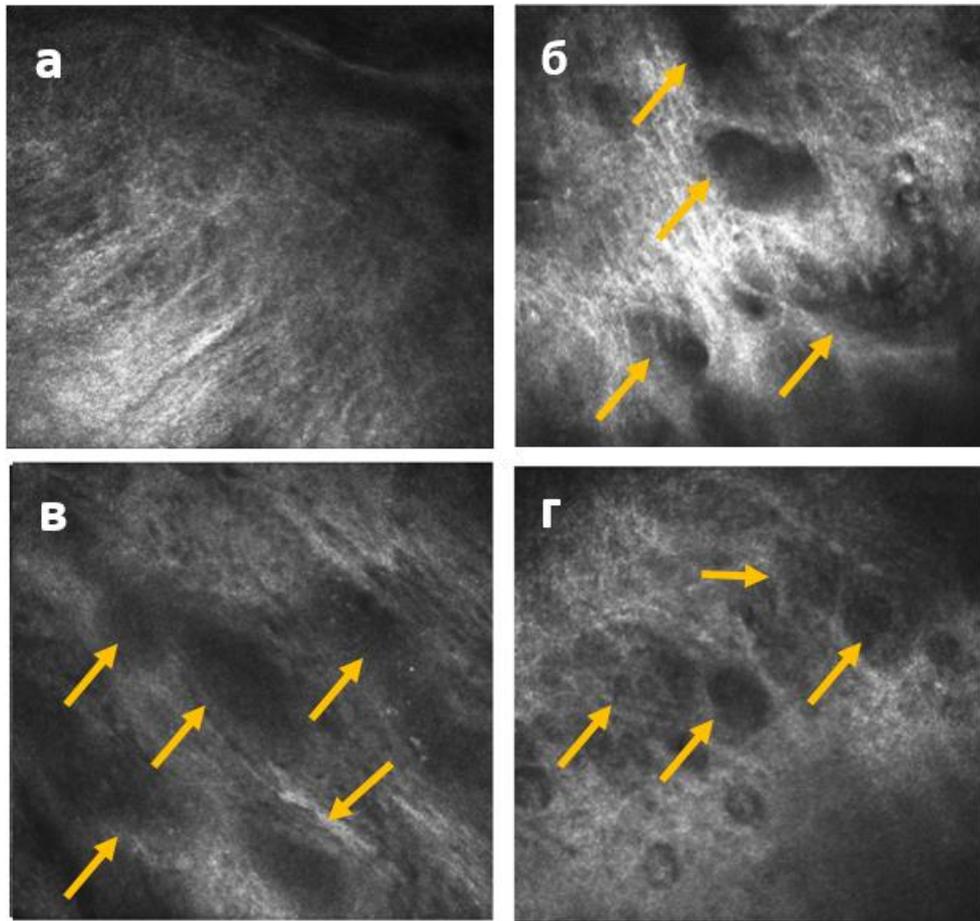


Рисунок 29 – Картина конфокальной микроскопии склеры после ЛАГС: а – до вмешательства; б – сразу после операции ЛАГС; в – через 1 месяц после операции; г – через полгода после операции. Желтыми стрелками указаны образованные пористые структуры в склере.

Через месяц после ЛАГС проведение КМСК показало сокращение размеров микрополостей в конъюнктиве, а также уменьшение зон в конъюнктиве и склере с разрежением коллагеновых волокон (рис. 28в, рис. 29в) по сравнению с картиной КМСК, демонстрируемой ранее. Стоит отметить, что в течение полугода наблюдений зафиксированная через 1 месяц после ЛАГС картина КМСК конъюнктивы и склеры сохраняла стабильный характер, не претерпев существенных изменений у подавляющего большинства пациентов ($n = 39$) (рис. 28г, рис. 29г).

Кроме того, отсутствие на снимках КМСК и ОКТ грубых деструктивных изменений в перифокальных областях тканей указывает на щадящий характер технологии ЛАГС и на возможность использования данного метода при лечении

пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. Данные визуализированные разуплотненные структуры в склере и конъюнктиве в местах лазерного воздействия импульсно-периодического излучением Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1.56$ мкм) *in vivo* соответствуют разуплотнению тканей, полученных в ходе ранее описанного экспериментального исследования на снимках электронной и световой микроскопии, и объясняет эффект усиления транссклеральной ультрафильтрации в местах лазерного воздействия.

После проведения КМСК пациентам, перенесшим мЦФК, визуализировалось образование небольших пористых структур (микрополостей) на фоне разряжения ткани бульбарной конъюнктивы (рис. 30б, г).

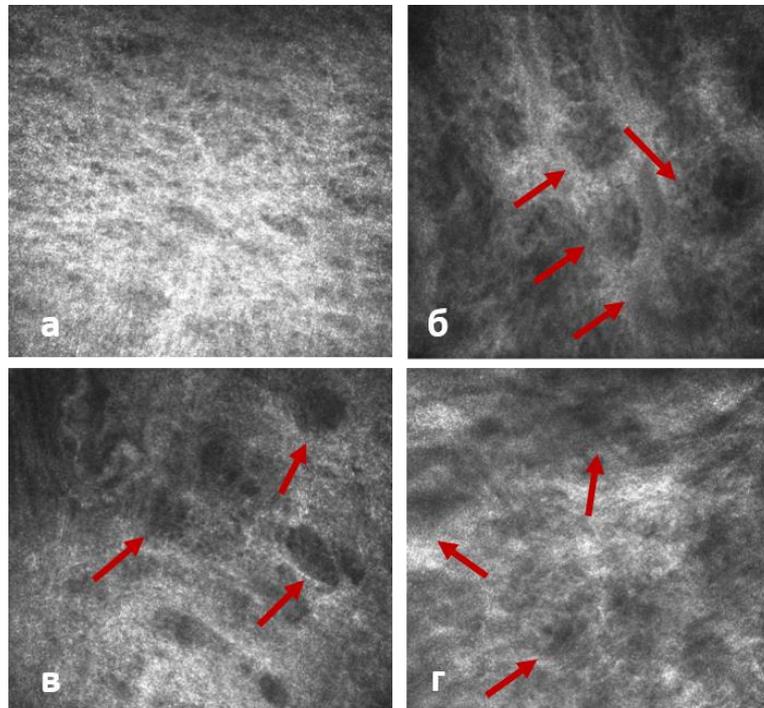


Рисунок 30 – Картина конфокальной микроскопии конъюнктивы после мЦФК: а – до вмешательства; б – сразу после операции мЦФК; в – через 1 месяц после операции; г – через полгода после операции. Красными стрелками указаны «микрокисты» бульбарной конъюнктивы.

При этом данные изменения сохранялись спустя полгода наблюдений, но в меньшей степени выраженности (рис. 30г). Существует ряд работ, свидетельствующих об образовании подобных «микрокист» и «микрополостей» в

области бульбарной конъюнктивы, которые свидетельствуют об усилении увеосклерального оттока [61, 142].

Вместе с тем изменений со стороны склеры ни у одного из пациентов, которым была проведена мЦФК, по данным КМСК не выявлялось (рис. 31). Этот факт может дополнительно свидетельствовать в пользу того, что основным механизмом снижения ВГД после мЦФК является потенцирование увеосклерального оттока. При этом никакого заметного влияния на ткань склеры, которое могло бы указывать на усиление транссклеральной фильтрации, при воздействии диодным лазером в микроимпульсном режиме не происходит.

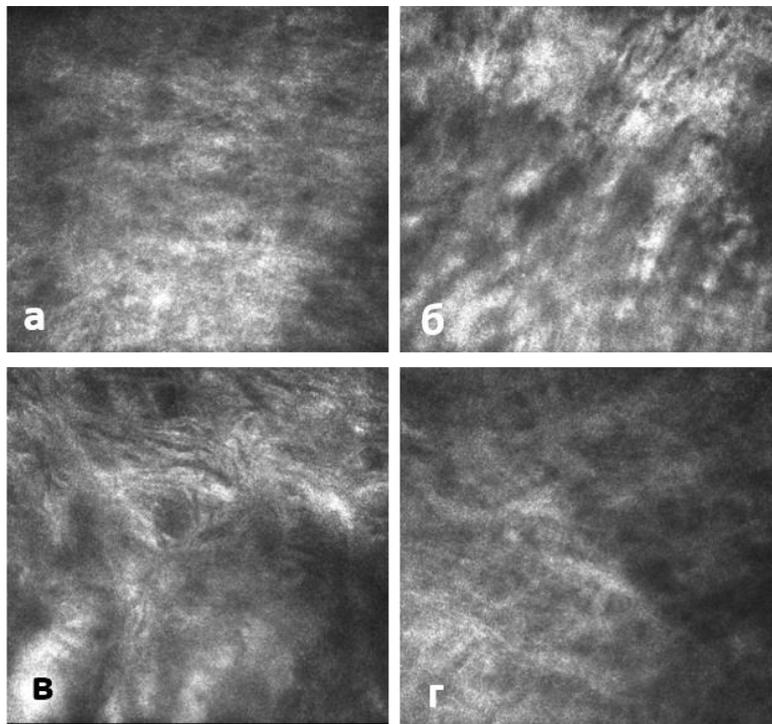


Рисунок 31 – Картина конфокальной микроскопии склеры после мЦФК:
 а – до вмешательства; б – сразу после операции мЦФК; в – через 1 месяц после операции; г – через полгода после операции. Архитектоника и структура ткани склеры не претерпела значительных изменений во все периоды наблюдения (б–г) в сравнении с изначальной картиной до лазерного вмешательства (а).

3.2.3. 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.

Достоверность различий оценивалась с помощью критерия F – Фридмана. Изменение динамики ВГД в первой группе пациентов, которым проводилась операция ЛАГС представлена ниже (табл. 4, рис. 32).

Таблица 4 – Результаты оценки ВГД в группе А (после ЛАГС)

ВГД	Группа А		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	26,25	3,36	70,5	0,001
1 мес.	18,60	2,38		
6 мес.	17,71	2,17		

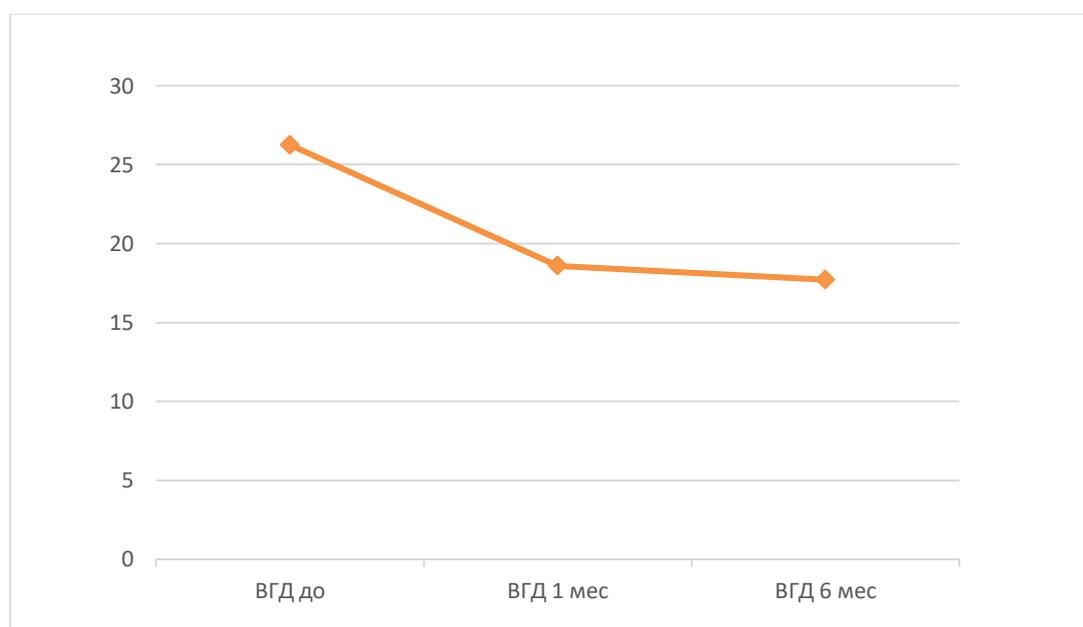


Рисунок 32 – Динамика ВГД в группе А

Как видно из выше представленных таблицы 4 и рисунка 32, в группе А получены статистически-значимые изменения ($p = 0,001$). 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.

При этом из особенностей послеоперационного периода наблюдения необходимо выделить то, что в группе А снижение ВГД в некоторых случаях

происходило постепенно. У 11 пациентов (25,5%) в течение первых 2 недель регистрировали умеренную транзиторную гипертензию, сопровождавшуюся повышением ВГД на несколько единиц относительно исходного уровня. В этих случаях дополнительно назначали препарат с ингибитором карбоангидразы (Диакарб 0,25 г) в течение недели. Для уменьшения воспалительной реакции назначали нестероидный противовоспалительный препарат в глазных каплях.

У трех пациентов ($n = 3$; 4,65%) после однократного проведения операции ЛАГС к концу 2 месяца на фоне отсутствия заметного гипотензивного эффекта отмечен рост ВГД. В связи с этим было проведено повторное лазерное вмешательство с использованием тех же параметров лазерного излучения. Положительный гипотензивный эффект после повторного вмешательства сопровождался снижением ВГД до целевых значений, что позволило сделать заключение о возможности проведения повторной операции ЛАГС при недостаточном снижении ВГД после первого воздействия.

У пациентов, перенесших циклофотокоагуляцию в микроимпульсном режиме, было выявлено статистически значимое снижение ВГД ($p = 0,001$) (табл. 5, рис. 33). При этом через 1 месяц отмечено снижение ВГД 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.).

Таблица 5 – Результаты оценки ВГД в группе В

ВГД	Группа В		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	26,68	3,89	42,8	0,001
1 мес.	18,19	2,85		
6 мес.	17,58	1,99		

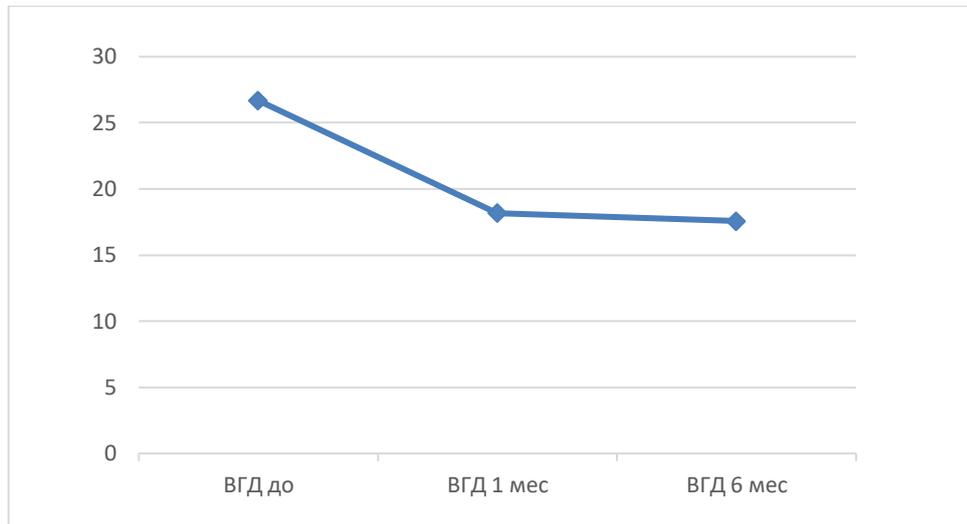


Рисунок 33 – Динамика ВГД в группе В

При этом так же, как и в группе А, были пациенты ($n = 3, 10,7\%$), у которых в ближайшем послеоперационном периоде имела место быть транзиторная гипертензия, которая купировалась на фоне дополнительного приема препарата из группы ингибиторов карбоангидразы. Повторная операция спустя 6 месяцев после операции в группе В потребовалась двум пациентам ($n = 2, 7,1\%$) ввиду недостаточного снижения ВГД.

При сравнении полученных данных можно сделать вывод о том, что в обеих группах выявлено сопоставимое достоверное снижение ВГД (рис. 34).

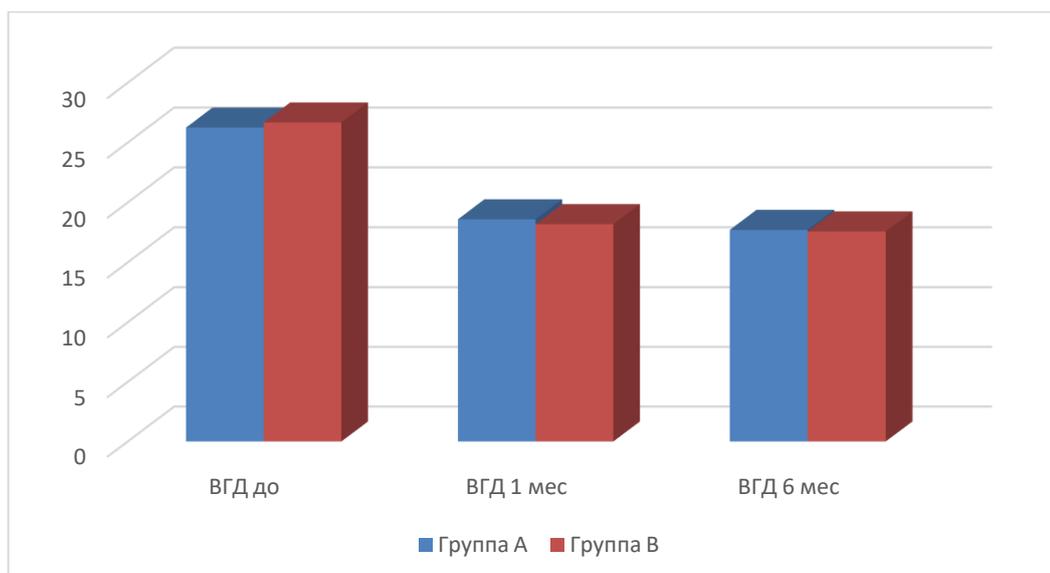


Рисунок 34 – Сравнение результатов по снижению ВГД в группе А и группа В

3.2.4. Динамика максимально корригированной остроты зрения после проведения ЛАГС и мЦФК

Для оценки возможного негативного влияния технологии ЛАГС и мЦФК на зрительные функции в обеих группах проводилась контрольная визометрия до и спустя 6 месяцев после операции. Достоверность различий проверялась с помощью критерия Т – Вилкоксона (табл. 6, 7, рис. 35, 36). Следует отметить, что определение МКОЗ проводилось у пациентов с сохранным центральным зрением.

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 – $0,415 \pm 0,220$. (табл. 6, рис. 35).

Таблица 6 – Результаты оценки показателя «vis МКОЗ» в группе А

Показатель	до		6 мес.		p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.	Ср. зн.	Ст. откл.	
vis МКОЗ	0,429	0,224	0,415	0,220	0,043

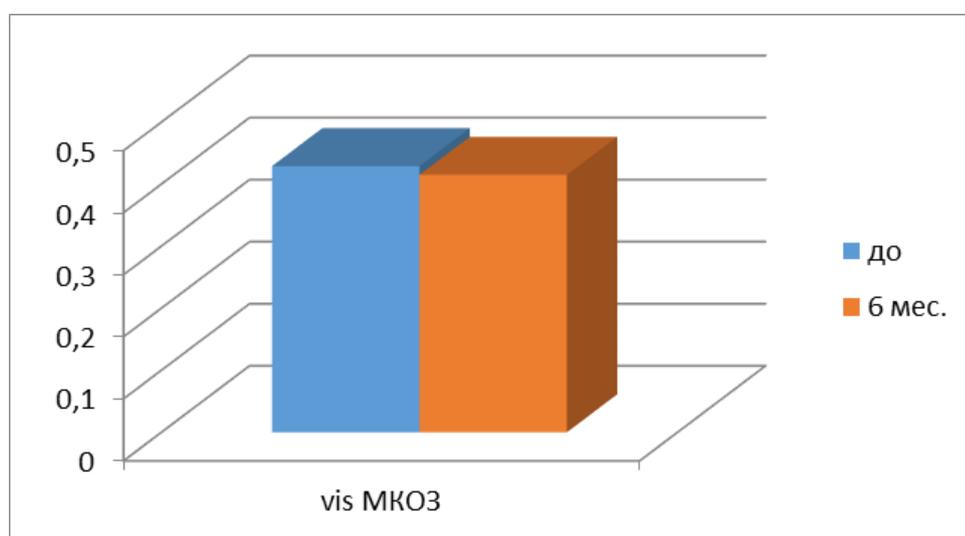


Рисунок 35 – Динамика показателя vis МКОЗ в группе А

Вместе с тем в группе В статистически значимых различий обнаружено не было ($p = 0,108$) (табл. 7, рис. 36): МКОЗ до лечения в среднем составляла $0,488 \pm 0,283$, а спустя 6 месяцев – $0,473 \pm 0,282$.

Таблица 7 – Результаты оценки показателя «vis МКОЗ» в группе В

Показатель	до		6 мес.		р-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.	Ср. зн.	Ст. откл.	
vis МКОЗ	0,488	0,283	0,473	0,282	0,108

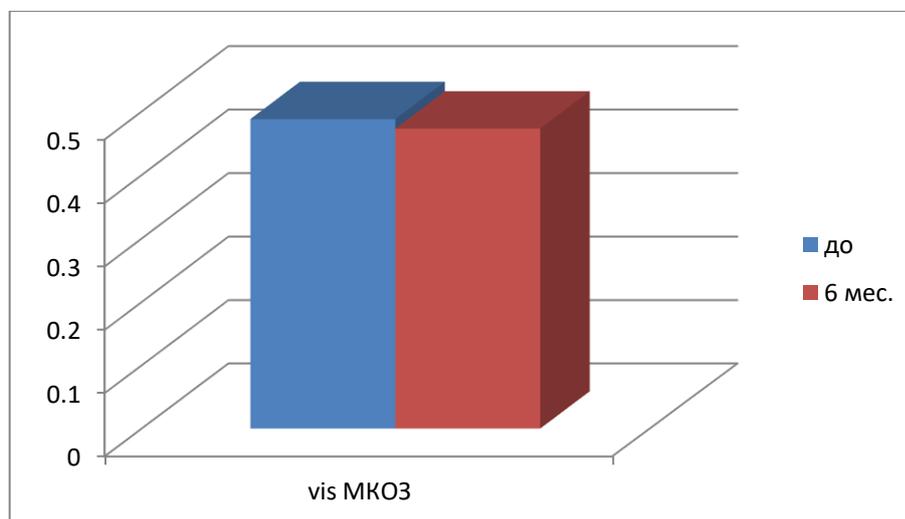


Рисунок 36 – Динамика показателя vis МКОЗ в группе В

Оценка изменений в процентном соотношении показала, что в группе А изменения спустя 6 месяцев были отмечены всего у 4 пациентов (9,3% выборки), в группе В – у 3 пациентов (10,7% выборки) (табл. 8).

Таблица 8 – Результаты оценки показателя «vis МКОЗ» (в %)

Показатель	Группа А		Группа В	
	n	%	n	%
vis МКОЗ до / 6 мес. – изменение	4	9,3	3	10,7

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

3.2.5. Оценка изменений показателей электронной тонографии после проведения ЛАГС и мЦФК

Необходимость исследования гидродинамики глаза с помощью ЭТГ – единственного на сегодняшний день метода численного вычисления коэффициентов оттока и продукции ВГЖ, обусловлена возможностью исследования механизма снижения ВГД, демонстрации возможного влияния ЛАГС и мЦФК на отток ВГЖ. Вместе с тем, следует отметить, что полученные с помощью этого метода данные весьма относительны, так как расчет основных показателей гидродинамики глаза производится по специальным усредненным таблицам. 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 электротонографических показателей являлось сохранение прежнего гипотензивного режима в ходе всего исследования, что было тщательно соблюдено в данной работе. Ниже представлена динамика основных показателей ЭТГ в обеих группах.

3.2.5.1. Изменение коэффициента легкости оттока водянистой влаги

При оценке изменения коэффициента легкости оттока водянистой влаги («с») в обеих группах было выявлено статистически значимое повышение данного показателя ($p = 0,001$) (табл. 9, рис. 37).

Таблица 9 – Результаты оценки коэффициента легкости оттока «с» в группе А

Показатель «с»	Группа А		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	0,08	0,04	70,3	0,001
1 мес.	0,25	0,13		
6 мес.	0,31	0,15		

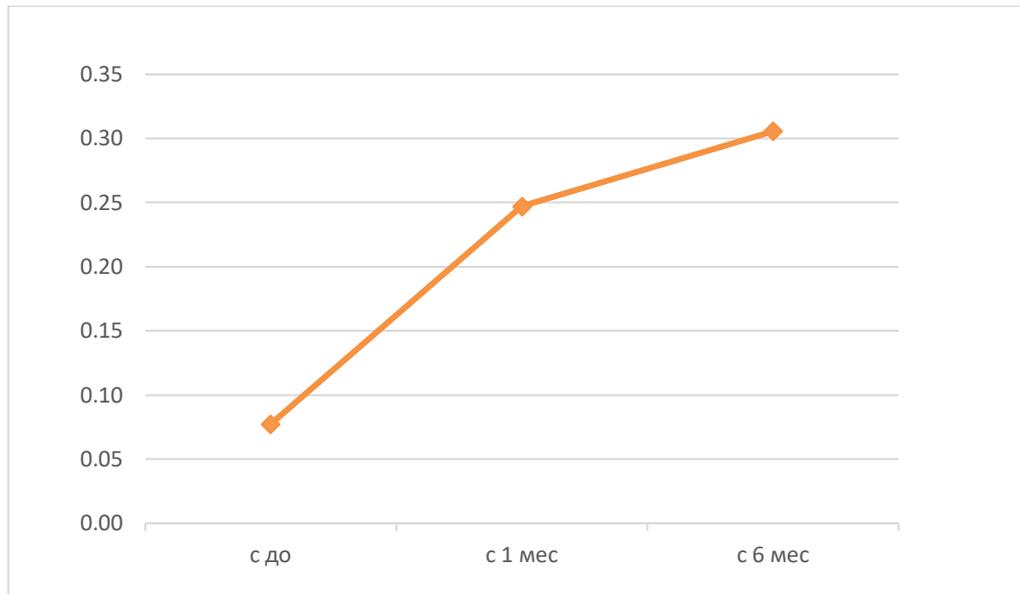


Рисунок 37 – Динамика показателя коэффициента легкости оттока «с» в группе А

Из таблицы 9 и рисунка 37 следует, что в группе А средние значения показателя коэффициента легкости оттока «с» со временем повышались в течение всего срока наблюдения и были максимальными через полгода (от 0,08 мм³/мин 1 мм рт. ст. до 0,31 мм³/мин 1 мм рт. ст.).

В группе В средние значения коэффициента «с» так же изменились в сторону увеличения, составив 0,06 мм³/мин 1 мм рт. ст. до проведения мЦФК и 0,26 мм³/мин 1 мм рт. ст. к концу срока наблюдения (табл. 10, рис. 38). Было выявлено, что различия между измерениями были статистически значимы ($p = 0,001$).

Таблица 10 – Результаты оценки показателя «с» в группе В

Показатель «с»	Группа В		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	0,06	0,02	43,4	0,001
1 мес.	0,28	0,09		
6 мес.	0,26	0,09		

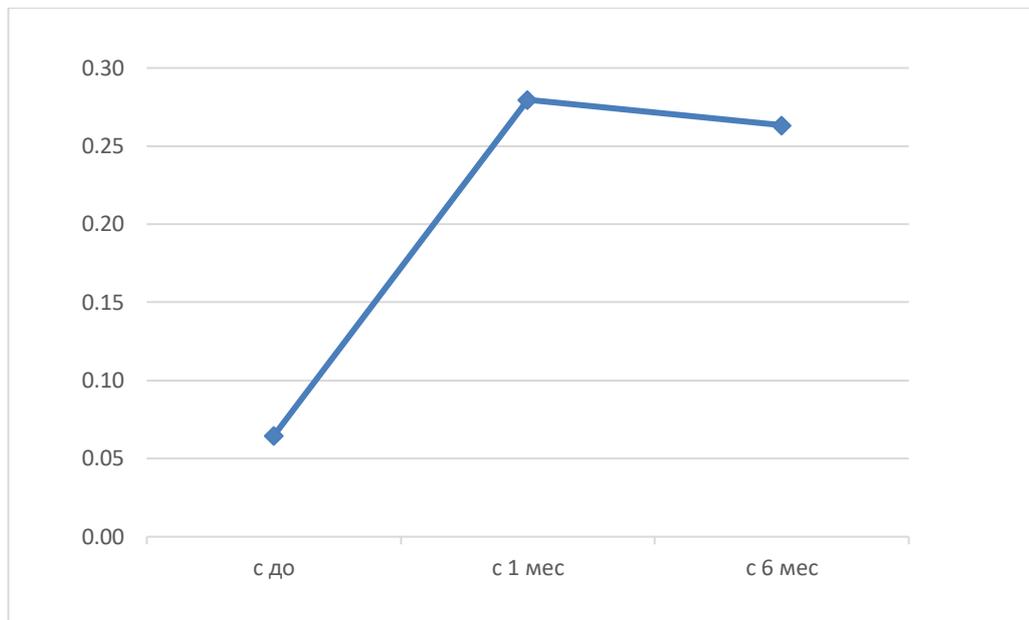


Рисунок 38 – Динамика коэффициента легкости оттока «с» в группе В

При сравнении полученных результатов в двух группах можно сказать, что в целом изменения в группе А и группе В были сопоставимы (рис. 39). Однако спустя 1 месяц в группе А было отмечено более выраженное повышение показателя «с» в сравнении с группой В. В группе В сначала происходит повышение показателя «с», а к 6-му месяцу – некоторое снижение.

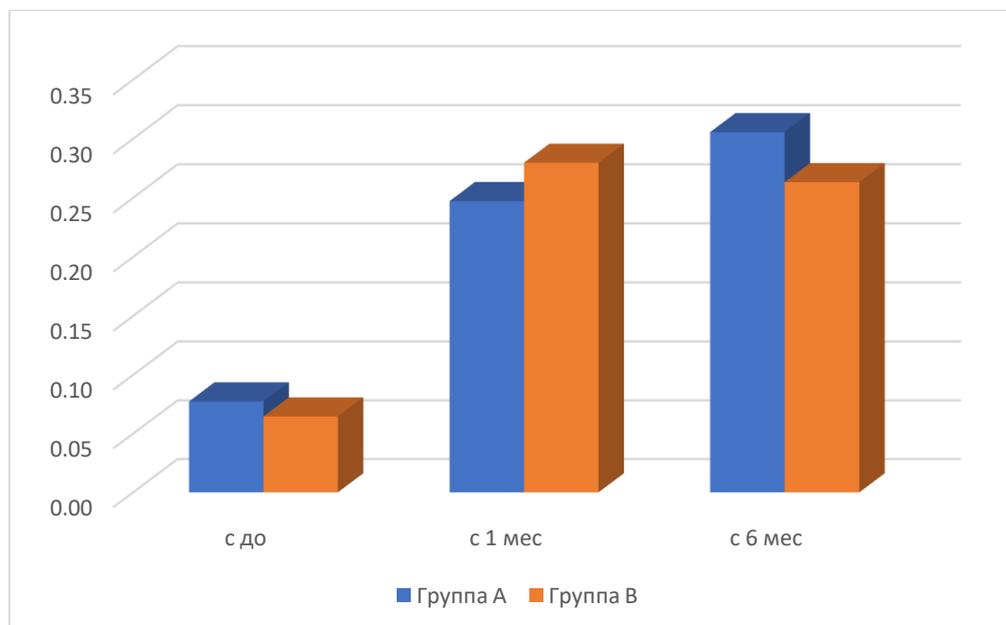


Рисунок 39 – Сравнение результатов в группе А и группе В по коэффициенту легкости оттока «с»

Зафиксированные изменения коэффициента легкости оттока в обеих группах в течение 6 месяцев наблюдения могут косвенно указывать на то, что снижение ВГД в обеих группах происходило главным образом за счет усиления оттока, а не за счет снижения продукции ВГЖ. Для обоснования данного предположения необходимо было выяснить, есть ли взаимосвязь между степенью увеличения коэффициента легкости оттока «с» и степенью снижения ВГД.

3.2.5.2. Взаимосвязь между степенью изменения коэффициента легкости оттока и снижением ВГД

Для исследования взаимосвязи между показателями Δc и $\Delta ВГД$ через 1 мес. и 6 мес. применялся корреляционный анализ по r – Спирмену.

Несмотря на некоторую степень условности данных ЭТГ, в нашей выборке пациентов в обеих группах по результатам электронной тонографии, проводившейся до оперативного вмешательства и спустя 1 и 6 месяцев после, удалось выявить положительную высокую корреляционную зависимость между степенью увеличения коэффициента легкости оттока камерной влаги (Δc) и степенью снижения ВГД ($\Delta ВГД$) в группе А, о чем наглядно свидетельствуют представленные результаты (табл. 11, рис. 40–42).

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа в группе А

Группа А	r-Spearman	p-value
Δc 1 мес. & $\Delta ВГД$ 1 мес.	0,854	0,001
Δc 6 мес. & $\Delta ВГД$ 6 мес.	0,824	0,001

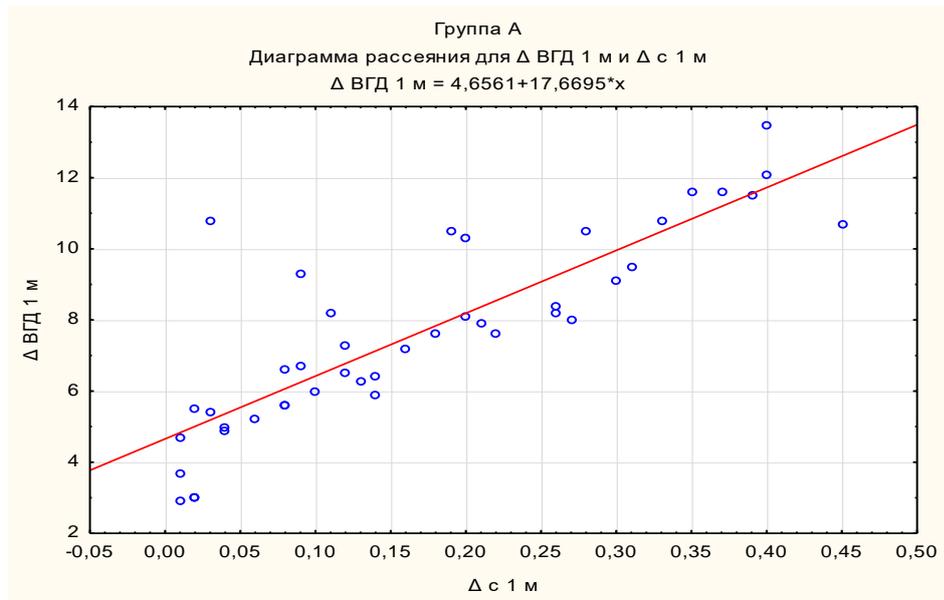


Рисунок 40 – Диаграмма рассеивания для корреляций в группе А
 (Δ с 1 мес. & Δ ВГД 1 мес.)

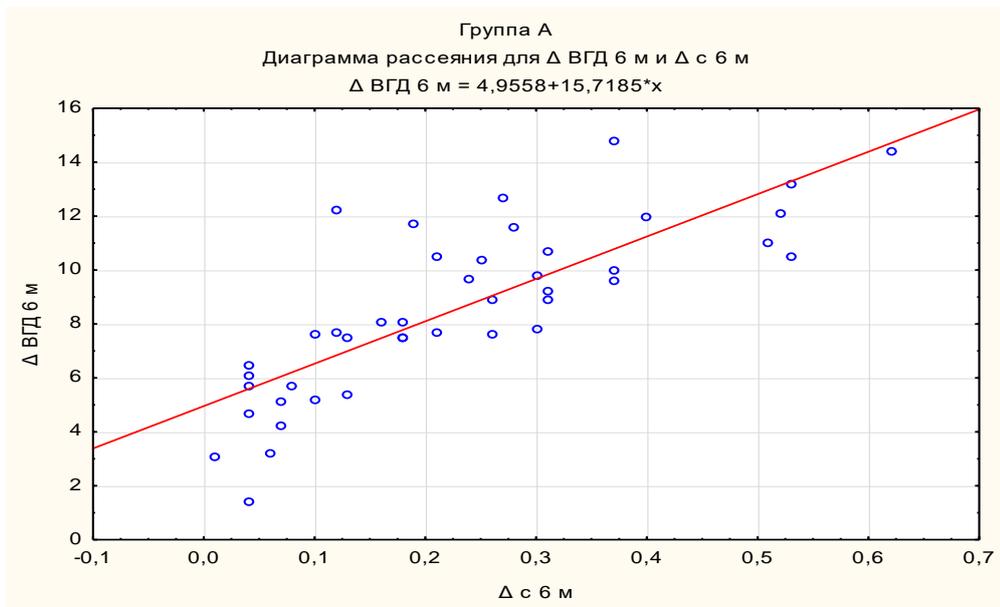


Рисунок 41 – Диаграмма рассеивания для корреляций в группе А
 (Δ с 6 мес. & Δ ВГД 6 мес.)

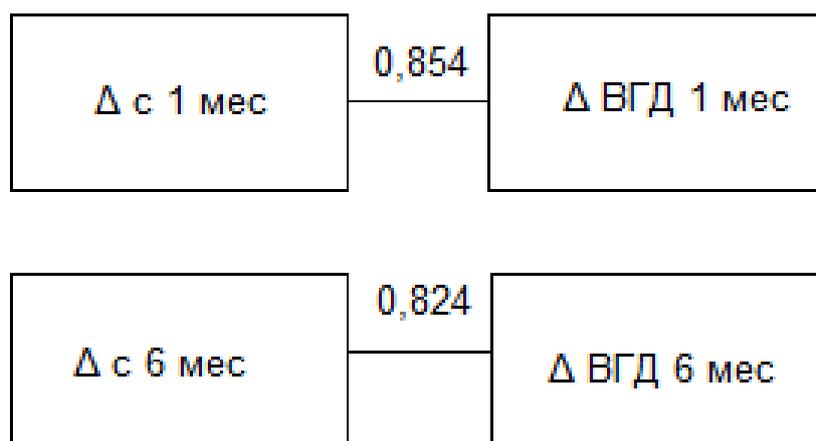


Рисунок 42 – Результаты корреляционного анализа в группе А

Из данного корреляционного анализа можно сделать вывод о том, что чем выше была степень повышения коэффициента легкости оттока (Δc), тем более заметно снижалось ВГД ($\Delta ВГД$) ($p = 0,001$). Данная закономерность прослеживалась как при сопоставлении результатов спустя 1 месяц, так и спустя полгода.

Схожие результаты были продемонстрированы в результате проведенного корреляционного анализа в группе пациентов, которым была выполнена мЦФК (группа В) (табл. 12, рис. 43–45)

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа в группе В

Группа В	r-Spearman	p-value
Δc 1 мес. & $\Delta ВГД$ 1 мес.	0,833	0,001
Δc 6 мес. & $\Delta ВГД$ 6 мес.	0,773	0,001

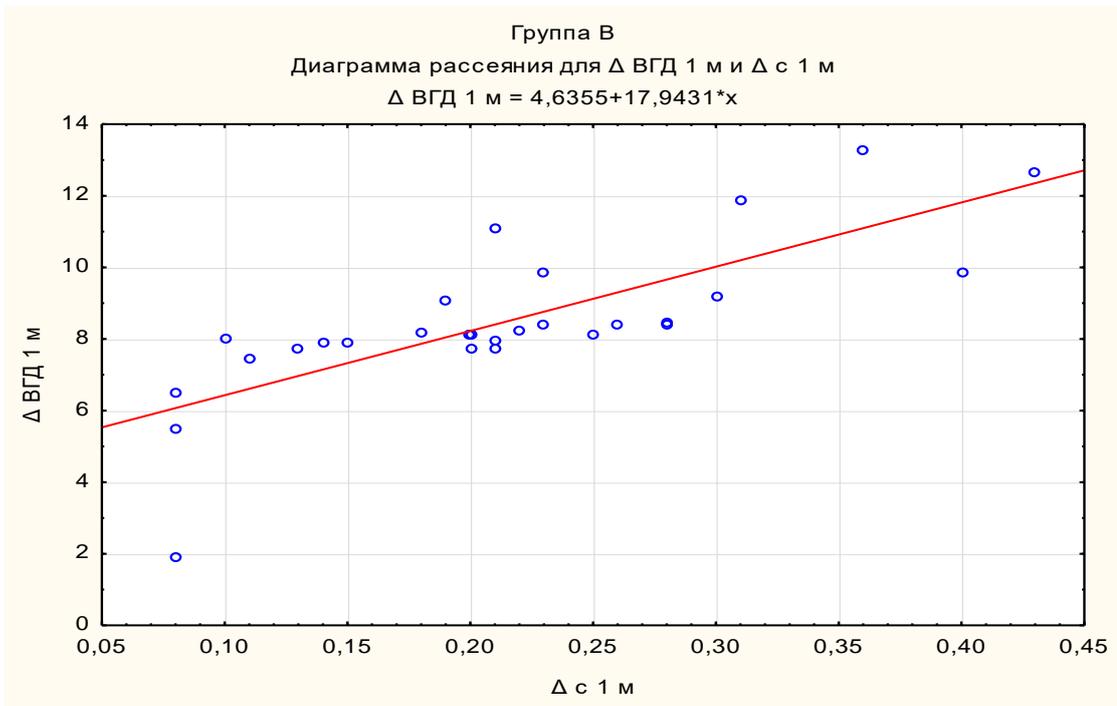


Рисунок 43 – Диаграмма рассеивания для корреляций в группе В
 (Δ с 1 мес. & Δ ВГД 1 мес.)

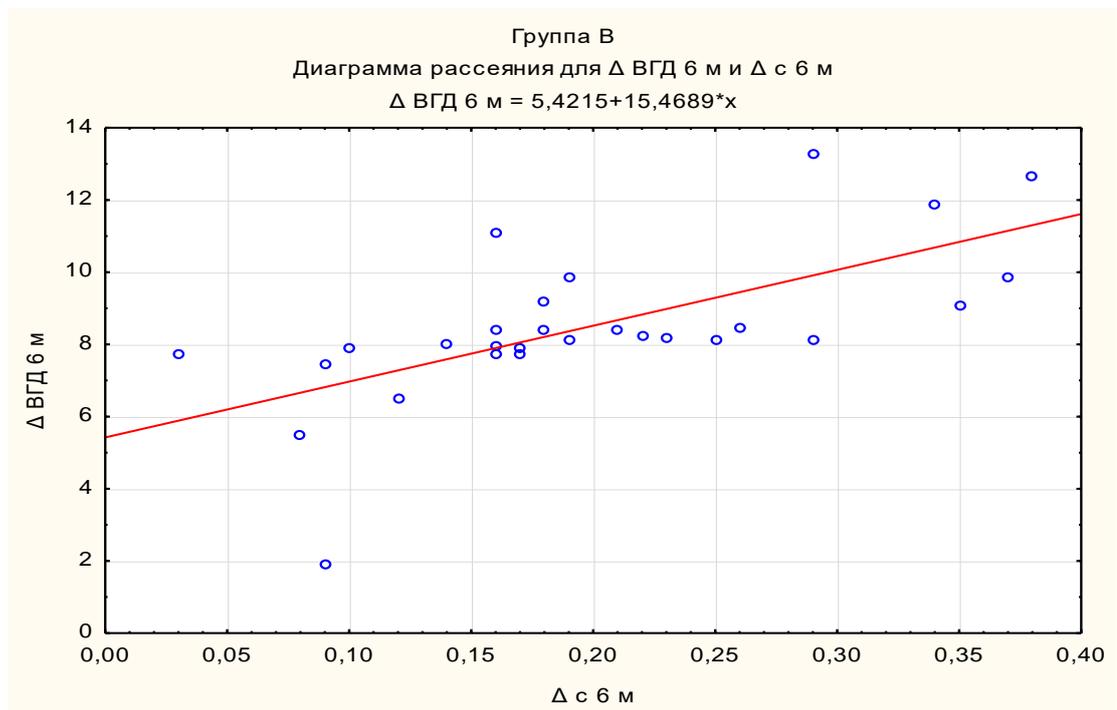


Рисунок 44 – Диаграмма рассеивания для корреляций в группе В
 (Δ с 6 мес. & Δ ВГД 6 мес.)



Рисунок 45 – Результаты корреляционного анализа в группе В

В группе пациентов В, перенесших мЦФК, так же, как и у пациентов после ЛАГС, отмечена та же зависимость: чем выше значение показателя Δc , тем сильнее снижение ВГД (т.е. тем выше значения показателя $\Delta ВГД$) ($p = 0,001$). Аналогичная зависимость выявлена при сопоставлении результатов ЭТГ спустя 1 месяц и спустя полгода.

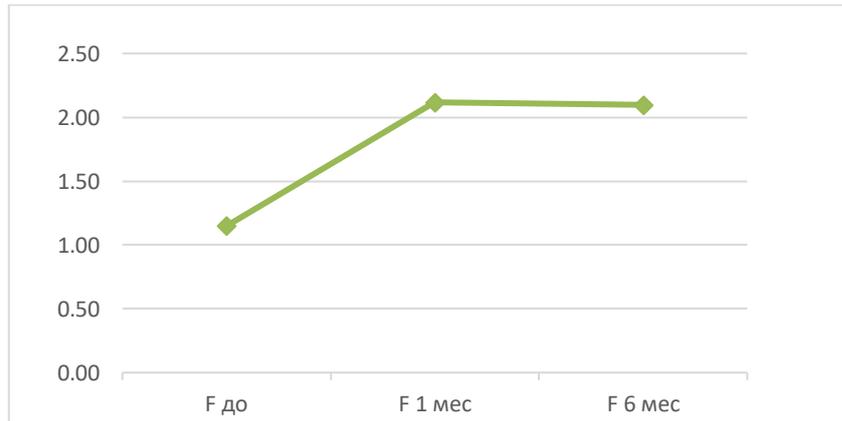
3.2.5.3. Изменение минутного объема внутриглазной жидкости

Итак, выявленная сильная положительная взаимосвязь между степенью увеличения коэффициента легкости оттока ВГЖ и степенью снижения ВГД напрямую может указывать на тот факт, что снижение ВГД у пациентов в обеих группах происходило в бóльшей степени за счет увеличения оттока ВГЖ.

При этом уменьшение другого электронографического показателя – минутного объема ВГЖ (F , мм³/мин), характеризующего скорость образования водянистой влаги, установлено не было, что в совокупности так же свидетельствует в пользу снижения ВГД за счет усиления оттока ВГЖ, а не уменьшения ее продукции. Наоборот, отмечено, что заметное увеличение оттока ВГЖ («с») сопровождалось некоторым компенсаторным увеличением минутного объема ВГЖ (« F ») (табл. 13, рис. 46).

Таблица 13 – Результаты оценки показателя «*F*» в группе А

Показатель « <i>F</i> »	Группа А		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	1,15	0,65	26,2	0,001
1 мес.	2,12	1,51		
6 мес.	2,10	1,31		

Рисунок 46 – Динамика показателя «*F*» в группе А

Как видно из выше представленных таблицы 13 и рисунка 46, в группе А получены статистически значимые изменения ($p = 0,001$). Значение показателя «*F*» со временем повышалось (от 1,15 мм³/мин до 2,10 мм³/мин), а не снижалось, как возможно было предположить, если бы механизм снижения ВГД у данных пациентов осуществлялся за счет угнетения продукции ВГЖ.

В группе В также были получены статистически значимые изменения ($p = 0,001$) (табл. 14, рис. 47). Значение показателя «*F*» в течение периода наблюдения повысилось от 0,98 мм³/мин до 2,16 мм³/мин.

Таблица 14 – Результаты оценки показателя «*F*» в группе В

Показатель « <i>F</i> »	Группа В		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	0,98	0,49	35,5	0,001
1 мес.	2,23	1,13		
6 мес.	2,16	1,84		

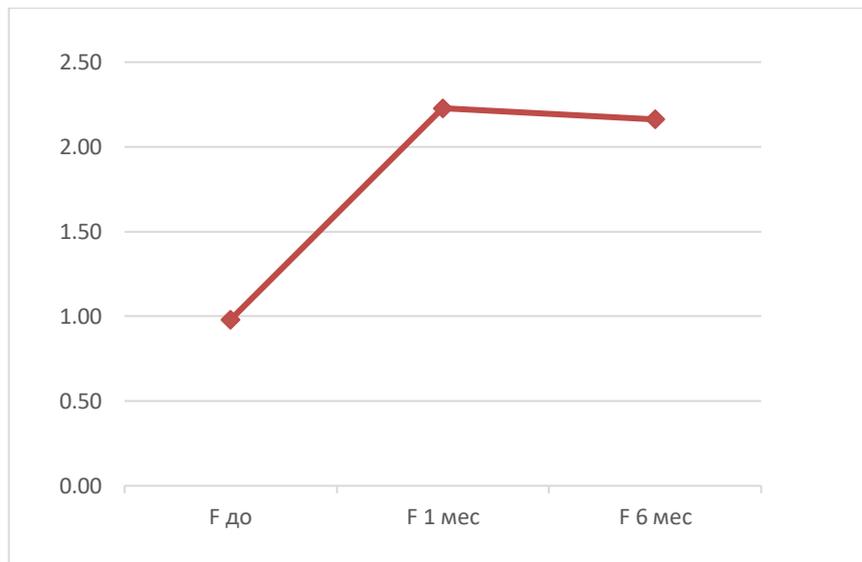


Рисунок 47 – Динамика показателя «*F*» в группе В

При сравнении данных по показателю «*F*» (минутного объема внутриглазной жидкости) в двух группах можно констатировать наличие сходных результатов (рис. 48). Спустя 1 месяц в обеих группах происходят изменения в сторону роста значения показателя, а к концу периода наблюдения обнаруживается незначительное его снижение относительно 1-ого месяца.

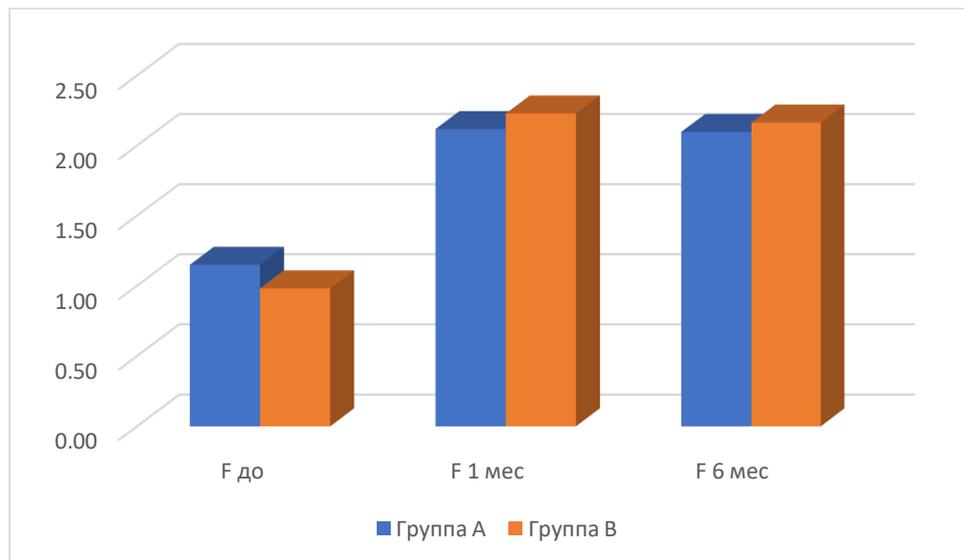


Рисунок 48 – Сравнение результатов в группе А и группе В
(по показателю «*F*»)

Таким образом, важный вывод, который можно сделать из данного анализа по изменению показателя, характеризующего образование водянистой влаги («*F*»):

проведение транссклеральных операций ЛАГС и мЦФК не вызывает угнетения продукции ВГЖ.

3.2.5.4. Изменение коэффициента Беккера

Получить представление об изменении оттока ВГЖ можно, проанализировав изменение другого электронографического показателя, – коэффициента Беккера «*Кб*». *Кб* – это относительная величина, равная отношению истинного ВГД к коэффициенту легкости оттока, т.е. $Kб = P_0/C$. При усилении оттока ВГЖ наблюдается снижение *Кб*. Ниже представлена динамика изменений данного коэффициента через 1 и 6 месяцев в обеих группах (табл. 15, 16, рис. 49, 50).

В группе А были получены значительные изменения коэффициента Беккера ($p = 0,001$), отмечалось существенное снижение значений (от 381,8 к 77,2) (табл. 15, рис. 49).

Таблица 15 – Результаты оценки *Кб* в группе А

Показатель <i>Кб</i>	Группа А		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	381,86	168,06	63,8	0,001
1 мес.	105,02	69,88		
6 мес.	77,28	55,31		

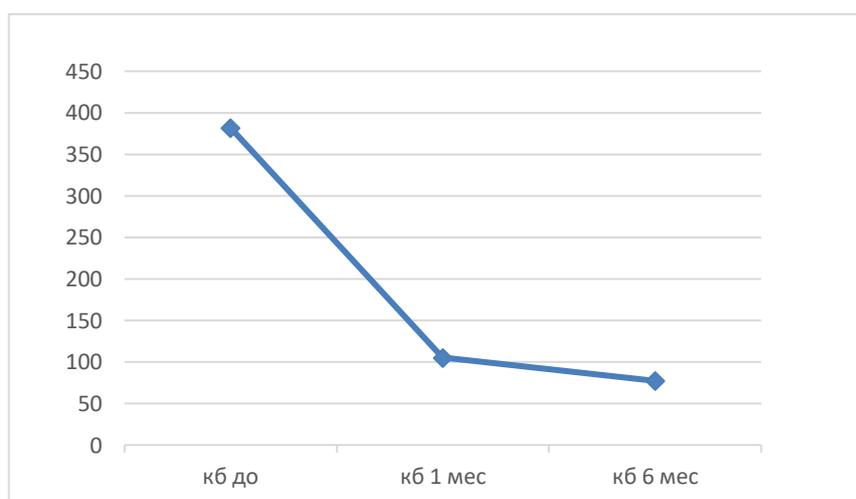


Рисунок 49 – Динамика *Кб* в группе А

В группе В наблюдалась схожая картина: значения *Кб* снижались к последнему измерению через 6 месяцев наблюдения (от 411,8 до 76,7) (табл. 16, рис. 50). Полученное различие имело достоверные значения ($p = 0,001$).

Таблица 16 – Результаты оценки *Кб* в группе В

Показатель <i>Кб</i>	Группа В		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
до	411,89	136,45	42,5	0,001
1 мес.	71,32	28,86		
6 мес.	76,75	40,45		

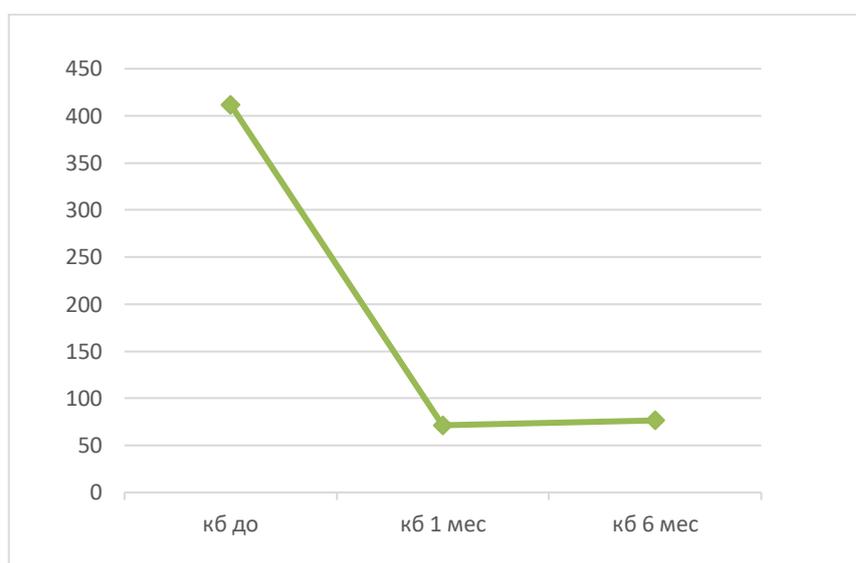


Рисунок 50 – Динамика *Кб* в группе В

Сравнение полученных данных в группах А и В показало сопоставимые результаты (рис. 51). Спустя 1 месяц в обеих группах происходят изменения в сторону снижения значения коэффициента Беккера. К третьему измерению через полгода после проведенных лазерных операций обнаруживали, что значение *Кб* практически сравнивались в обеих группах.

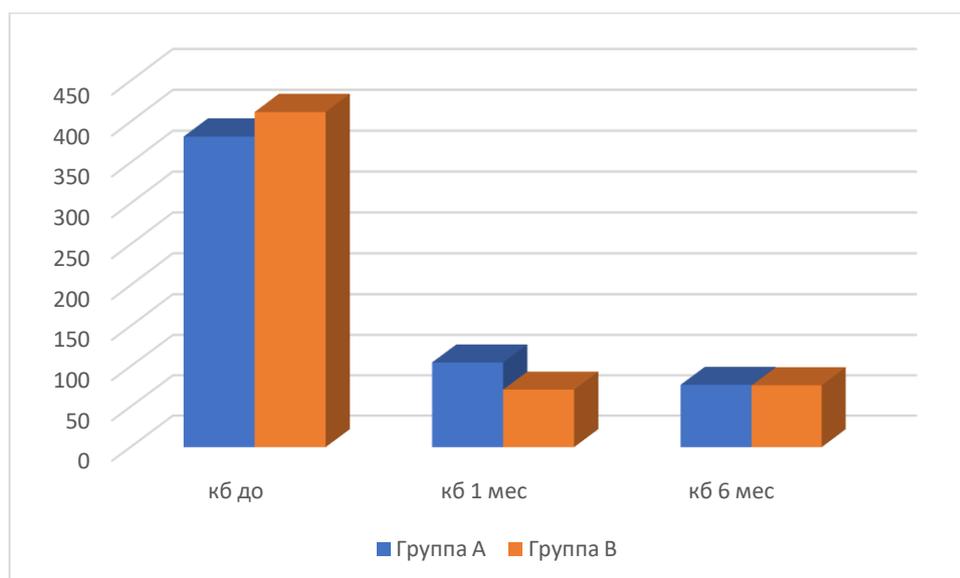


Рисунок 51 – Сравнение результатов в группе А и группе В по *Кб*

3.2.6. Результаты исследования оптической плотности склеры после проведения ЛАГС

Благодаря возможности визуализации прижизненных изменений в участках лазерных аппликаций после проведения ЛАГС с использованием конфокальной микроскопии, были выявлены зоны с явной разреженностью соединительнотканых волокон склеры. Учитывая тот факт, что архитектура коллагеновых волокон склеры у пациентов в группе В (после мЦФК) не изменялась, данный анализ выполнялся только среди пациентов группы А.

С помощью графического редактора AdobePhotoshop проводилась цифровая обработка с построением гистограмм для изображений конфокальной микроскопии склеры до и после ЛАГС, в результате которой удалось получить численные выражения плотности тканей склеры с помощью вычисления процента занимаемой темной («серо-черной») области (т.е. области, в которой яркость цвета пикселей была меньше или равна 40%, где 100% соответствовал белый цвет). Результаты изменений данного показателя (процент занимаемой площади «серо-черной» зоны от всего черно-белого изображения конфокальной микроскопии) представлены ниже для группы А с помощью таблицы 17 и рисунка 52.

Таблица 17 – Результаты оценки показателя «% серо-черного» в группе А

Показатель	Группа А		F	p-уров.
	Ср. зн.	Ст. откл.		
% серо-черного до	9,74	2,83	86	0,001
% серо-черного 1 мес.	41,54	14,85		
% серо-черного 6 мес.	32,65	9,75		

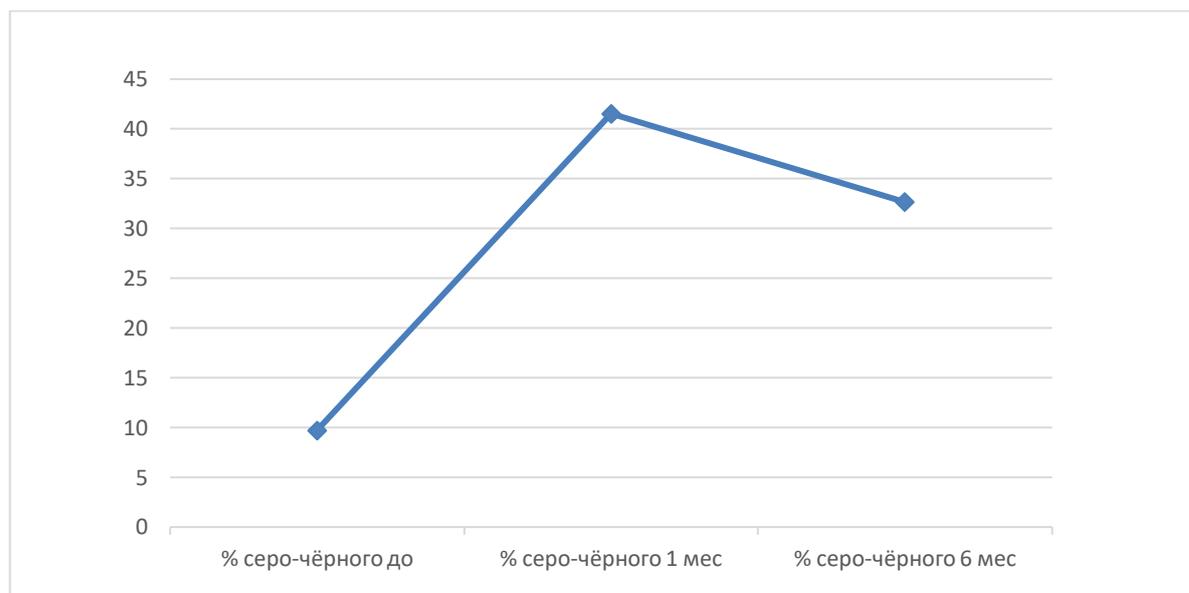


Рисунок 52 – Результаты оценки показателя «% серо-черного» в группе А

В результате исследования выявили статистически – значимое увеличение площади, занимаемой темным цветом, то есть процент «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 было выдвинуто предположение, что чем выше степень разуплотнения ткани склеры после лазерного воздействия при ЛАГС, тем значительнее должно быть снижение ВГД. Для оценки данной корреляции между показателями в группе А – ΔВГД и «Δ% серо-черного» применялся корреляционный анализ, результаты которого представлены ниже (табл. 18, рис. 53–55).

Таблица 18 – Результаты корреляционного анализа в группе А между изменением ВГД (Δ ВГД) и увеличением площади, занимаемой «серо-черной» зоной ($\Delta\%$ серо-черного)

Группа А	r-Spearman	p-value
Δ ВГД 1 мес. & $\Delta\%$ серо-черного 1 мес.	0,877	0,001
Δ ВГД 1 мес. & $\Delta\%$ серо-черного 6 мес.	0,780	0,001

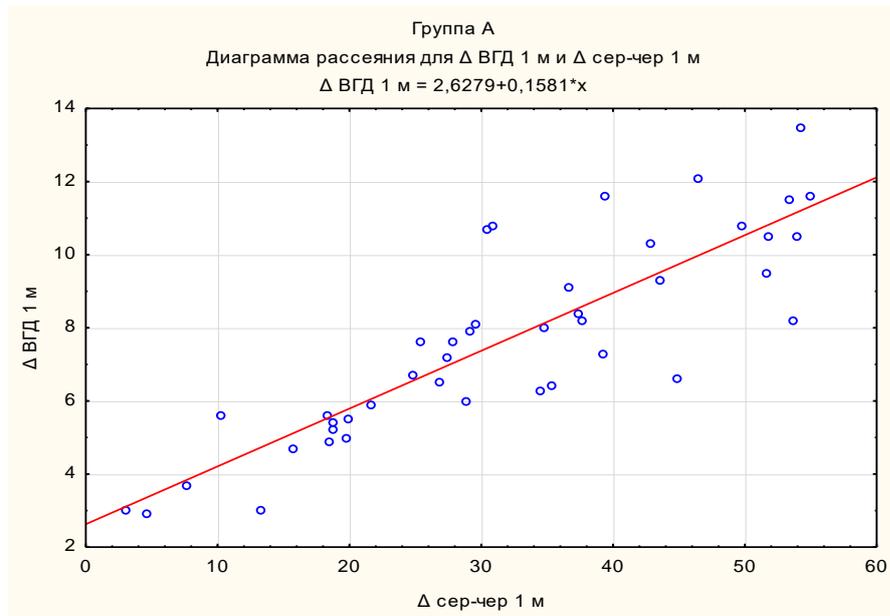


Рисунок 53 – Диаграмма рассеивания для корреляций в группе А (Δ ВГД 1 мес. & $\Delta\%$ серо-черного 1 мес.)

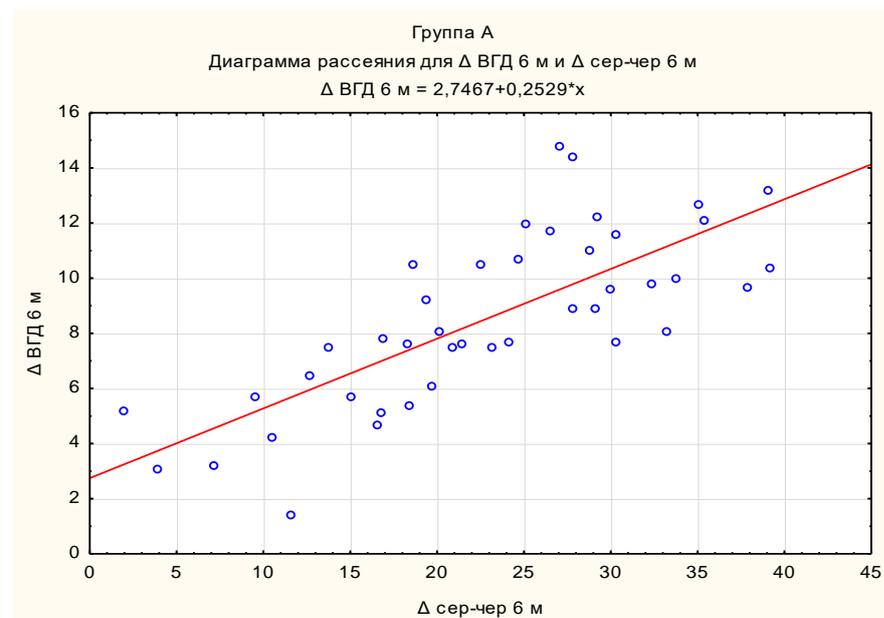


Рисунок 54 – Диаграмма рассеивания для корреляций в группе А (Δ ВГД 6 мес. & $\Delta\%$ серо-черного 6 мес.)

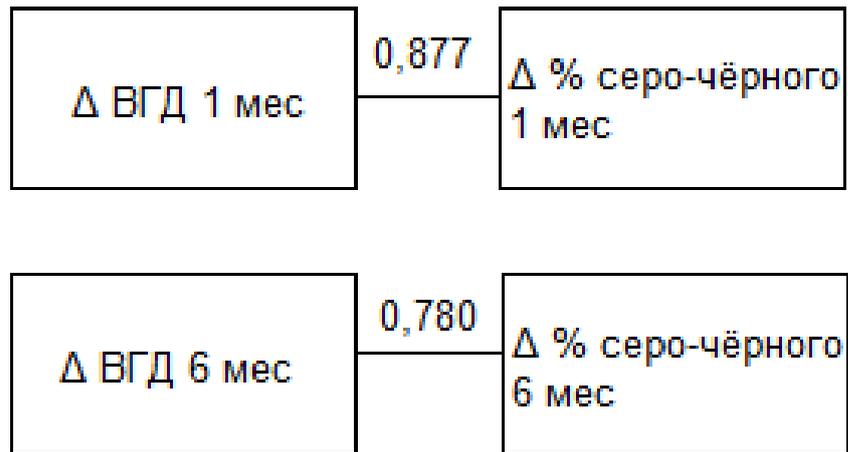


Рисунок 55 – Результаты корреляционного анализа в группе А

Таким образом была выявлена достаточно высокая положительная корреляционная связь: чем выше значение показателя « Δ % 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждение полученных результатов

Глаукома продолжает сохранять одно из лидирующих мест среди причин необратимой слепоты [117]. В настоящее время, несмотря на наличие большого количества способов воздействия (хирургических, лазерных, медикаментозных) на ВГД, эффективное снижение офтальмотонуса с достижением его целевых значений, остается по-прежнему одной из основных задач, стоящей перед офтальмологами и требующей решения [7, 13, 101].

Лазерные транссклеральные технологии, ориентированные на решение данной задачи, среди существующих методов лазерного лечения, занимают одно из лидирующих положений. До последнего времени лазерные транссклеральные вмешательства при глаукоме рассматривались исключительно как операции с циклодеструктивным механизмом действия, подавляющие секрецию ВГЖ [19, 80, 84]. Работы по созданию новых эффективных способов лечения пациентов с глаукомой ознаменовались появлением щадящих транссклеральных лазерных технологий, направленных на потенцирование увеосклерального оттока [40, 45, 140]. Это стало возможным благодаря появлению новых лазеров, разработке новых режимов их работы и иных точек приложения при транссклеральном воздействии (например, транссклеральная ЦФК в микроимпульсном режиме на $\lambda = 0,810$ мкм и ЛАГС с применением импульсно-периодического излучения лазера на $\lambda = 1,56$ мкм в проекции плоской части ЦТ). Они оказывают более щадящий эффект и, соответственно, вызывают меньшее количество побочных и нежелательных явлений.

Одна из таких технологий разработана отечественными учеными в результате совместной работы сотрудников НИИ глазных болезней и Института Фотонных технологий РАН. Первые шаги в этом направлении были предприняты в 2011 году [1, 6, 48]. Суть технологии заключается в усилении оттока ВГЖ посредством лазерной активации гидропроницаемости склеры (ЛАГС).

Механизм действия ЛАГС основан на термомеханических эффектах, возникающих при воздействии на структуру склеры. Вмешательство сопровождается расширением интрасклеральных пор, формированием микроканалов в толще склеры и расширением УСЦ, что способствует улучшению оттока ВГЖ и нормализации ВГД. На сегодняшнем этапе ранее проведенные исследования позволили выработать режимы для лазерного лечения пациентов исключительно с рефрактерными формами терминальной стадии глаукомы, плохо поддающимися медикаментозной, хирургической и традиционной лазерной терапии.

В настоящее время перед нами встал вопрос о продолжении начатых исследований для изучения возможности использования данной технологии на более ранних стадиях глаукомы. Для этого необходимо было решить ряд задач, связанных с доказательством эффективности и безопасности ЛАГС. Экспериментальная часть представленной работы отчасти была посвящена подбору максимально щадящих параметров воздействия импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера для безопасного проведения операций у пациентов при III стадии глаукомы, одновременно гарантирующих снижение ВГД. С помощью современных методов исследования удалось визуализировать изменения, происходящие в местах лазерных аппликаций, в том числе с целью расширения доказательной базы по безопасности, эффективности и механизму действия данной операции.

Кроме этого, как в экспериментальной, так и в клинической частях работы являлось сопоставление результатов операции ЛАГС с результатами другой щадящей транссклеральной лазерной технологии – микроимпульсной транссклеральной циклокоагуляции (мЦФК) с $\lambda = 0,810$ мкм. Данная лазерная технология подверглась нашему детальному изучению по нескольким причинам. Во-первых, точка приложения лазерного воздействия при ЛАГС и мЦФК схожа – лазерные аппликации при мЦФК наносят на склеру в проекции плоской части ЦТ. Во-вторых, технология мЦФК уже доказала свою безопасность и эффективность, в том числе при лечении на начальных стадиях глаукомы. Ее щадящий характер

воздействия связан, главным образом, с особенностями микроимпульсного режима работы данного лазера, суть которого заключается в излучении повторяющихся импульсов с продолжительностью рабочего цикла 31,3% («on» time, активная фаза). Основную часть (2/3) цикла («off» time, неактивная фаза) составляет период охлаждения. Благодаря данной особенности работы лазера исключается перегрев ЦТ и окружающих его тканей, что позволяет сохранить последние абсолютно интактными [24, 25, 28, 121].

В-третьих, несмотря на доказанную эффективность и безопасность данной методики до конца не изучен точный механизм снижения ВГД при ее выполнении. Предполагается, что гипотензивный эффект после мЦФК связан с усилением увеосклерального оттока [112]. Кроме того, положительный результат мЦФК связан с возможным влиянием лазерного излучения на мышечные волокна цилиарной мышцы, сокращение которой способствует расширению склерального синуса и увеличению расстояния между цилиарной мышцей и склерой, что в конечном итоге потенцирует отток ВГЖ [88].

Таким образом, сравнение данных двух методик было целесообразно и интересно как в качестве дополнительного способа изучения механизма их действия, так и в сопоставлении по клинической эффективности и безопасности между ними.

Задачей первого этапа исследования являлся подбор максимально щадящих, но при этом сохраняющих эффективность, параметров лазерного воздействия. Для этого проводился эксперимент на цельных изолированных кадаверных глазах человека (с сохранной герметичностью оболочек) с применением уникальной методики с использованием маркирующего агента на основе хлорида неодима и сканирующей электронной микроскопии. Было продемонстрировано, что экспериментально подобранный оптимальный режим лазерного воздействия (0,66 Вт с суммарной экспозицией 6 сек) при ЛАГС позволяет избежать грубых деструктивных изменений в тканях глаза, обеспечивая щадящий характер предложенного вмешательства. При данных параметрах в облучаемых участках склеры возрастает яркость (интенсивность обратного рассеяния электронов),

соответствующая увеличению относительной концентрации неодима в ткани склеры, что свидетельствует о повышении транссклеральной фильтрации.

В свою очередь, проведение эксперимента с использованием диодного лазера в микроимпульсном режиме с рекомендованными установленными параметрами выявило 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 увеосклеральной щели.

Благодаря анатомическому эксперименту с проведением гистологических исследований удалось визуализировать картину острых постлазерных изменений в тканях-мишенях, возникающих после проведения ЛАГС и мЦФК. Полученная морфологическая картина позволила определить наиболее вероятные механизмы лазериндуцированного действия и степень безопасности рассматриваемых транссклеральных технологий.

При исследовании гистологических срезов в местах, подвергшихся лазерному воздействию излучением импульсно-периодического Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1,56$ мкм) и диодного лазера ($\lambda = 0,81$ мкм) в микроимпульсном режиме, значимых деструктивных изменений в зонах непосредственного облучения и участках тканей, примыкающих к нему, выявлено не было. Отсутствовали выраженная воспалительная реакция, явления коагуляционного некроза, не было отмечено значительной дезорганизации соединительной и мышечной тканей. Перечисленное доказывает атравматичный характер указанных лазерных вмешательств.

Исходя из полученных данных, мы предполагаем, что наиболее вероятный механизм снижения ВГД после мЦФК – усиление увеосклерального оттока за счет расширения супрахориоидального пространства и опосредованного увеличения промежутков между передними длинными соединительнотканными волокнами, в норме фиксирующими ЦТ к склере. 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.

Если говорить о влиянии излучения Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1.56$ мкм), то проведение настоящего исследования позволило выявить, что при ЛАГС изменения происходят главным образом в склере, а не в ЦТ. Доказана решающая роль усиления транссклеральной фильтрации в механизме гипотензивного действия данного лазерного излучения. Эффект усиления гидропроницаемости склеры связан с лазериндуцированным локальным сокращением склеральных волокон и опосредованным расширением пор в склере. Проведенные после ЛАГС исследования показали, что основная часть склеры (собственно склера) в проекции лазерного воздействия подразделяется на внутренний (примерно четверть толщины), более компактный, и наружный слои, 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. Уплотнение внутренних волокон является результатом тепловой денатурации внутренних коллагеновых пучков над пигментированной бурой пластинкой в участках трансформации энергии лазерного излучения в тепловую энергию. В результате создается натяжение со стороны денатурированной внутренней части склеры ее наружных слоев, что в итоге приводит к разрушению соединительных волокон-перемычек между соседними коллагеновыми пучками и формированию интрасклеральных пор. Множественные поры имеют неправильную прерывистую форму в силу непараллельного расположения склеральных волокон. 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.

Для проведения клинической части работы был отобран 71 пациент (71 глаз) с далекозашедшей III b-c стадией глаукомы, которые были разделены на 2 группы. В первую группу А, которым была проведена ЛАГС, вошло 47 пациентов (47 глаз). В группу В, которым выполнялась мЦФК, вошло 28 пациентов (28 глаз). Данные группы были сопоставимы по поло-возрастному составу, изначальному ВГД и МКОЗ.

Результаты клинической части работы позволили выявить прижизненные изменения в склере и конъюнктиве, которые соотносились в обеих группах с изменениями, полученными ранее в ходе экспериментов. У всех пациентов из группы А после проведения операции ЛАГС на снимках оптической когерентной томографии 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. По данным конфокальной микроскопии в склере и конъюнктиве также выявляли признаки разуплотнения соединительной ткани в местах лазерного воздействия. Кроме того, что удалось продемонстрировать атравматичность данного воздействия, благодаря отсутствию признаков грубого нарушения архитектоники тканей глаза, была отмечена прямая сильная корреляция между степенью разуплотнения ткани склеры и степенью снижения ВГД. Тем самым, удалось подтвердить предположение, что при данном типе операций происходит снижение ВГД главным образом за счет склеральной части увеосклерального оттока.

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: 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». Наличие «кист» может, по данным некоторых авторов, 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) [61, 142].

При этом, благодаря анализу изменений основных показателей ЭТГ среди пациентов (не в диагностическом, а в сравнительном аспекте), в обеих группах наблюдалось повышение коэффициента легкости оттока (c) и снижение коэффициента Беккера (Kb), косвенно свидетельствующие о повышении оттока ВГЖ, как основополагающего механизма снижения ВГД. Вместе с тем отсутствие снижения показателя, свидетельствующего о продукции ВГЖ (F), а также прямая корреляционная зависимость между степенью снижения ВГД и степенью повышения c , аналогично подтверждают данное предположение.

Важным моментом является тот факт, что в обеих группах степень снижения ВГД была соразмерной и статистически достоверной ($p = 0,01$). В группе ЛАГС в конце периода наблюдения снижение ВГД произошло на 32,5%, в группе мЦФК – на 34,1%.

Таким образом, технология ЛАГС, ранее уже доказавшая свою эффективность и безопасность при лечении пациентов с рефрактерными формами терминальной глаукомы, наряду с мЦФК, подтвердила возможность ее использования при более ранней – далекозашедшей стадии заболевания. Отсутствие после ЛАГС выраженных деструктивных изменений и рубцеваний склеры и конъюнктивы в зоне воздействия подтверждается объективными методами исследования в течение всего срока наблюдения. Таким образом, представленные в работе данные указывают на возможность использования технологии ЛАГС в качестве самостоятельного способа снижения ВГД при далекозашедшей стадии глаукомы, не уступающего по показателям эффективности и безопасности такой лазерной операции, как мЦФК. При этом к несомненному

преимуществу ЛАГС перед мЦФК можно отнести тот факт, что метод анестезии, заключающийся в использовании капельных анестетиков, не требует проведения с этой целью инвазивных ретробульбарных или субтеноновых инъекций.

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; конфокальную микроскопию склеры и конъюнктивы; электронную тонографию.

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 цилиарного тела 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 увеосклеральной щели.

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 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

ЭЦФК – эндоскопическая циклофотокоагуляция

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов С.Э. Лазериндуцированное повышение гидропроницаемости склеры в лечении резистентных форм открытоугольной глаукомы / С.Э. Аветисов, А.В. Большунов, О.В. Хомчик, А.А. Федоров, В.И. Сипливый, О.И. Баум, А.И. Омельченко, Е.М. Щербаков, В.Я. Панченко, Э.Н. Соболев // Национальный журнал глаукома. – 2015. – № 14 (2). – С. 5–13.
2. Анисимов С.И. Оценка эффективности антиглаукомных операций / С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, Л.Л. Арутюнян, А.П. Вознюк // Национальный журнал глаукома. – 2021. – № 20 (2). – С. 57–65.
3. Арутюнян Л.Л. Оценка морфометрических параметров диска зрительного нерва у пациентов с различными формами открытоугольной глаукомы / Л.Л. Арутюнян, Ю.С. Морозова, С.Ю. Анисимова, С.И. Анисимов // Российский офтальмологический журнал. – 2022. – № 15(2). – С. 24–30.
4. Балацкая Н.В. Факторы врожденного иммунитета в патогенезе глаукомы и оптической нейропатии / Н.В. Балацкая, С.Ю. Петров, В.И. Котелин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – № 1. – С. 29–38.
5. Бойко Э.В. Оценка эффективности и безопасности применения диод-лазерной транссклеральной термотерапии цилиарного тела как способа лечения рефрактерной глаукомы / Э.В. Бойко, А.Н. Куликов, В.Ю. Скворцов // Вестник офтальмологии. – 2014. – № 5. – С. 64–67.
6. Большунов А.В. Изучение возможности усиления фильтрации внутриглазной жидкости при неразрушающем лазерном воздействии на склеру в проекции плоской части цилиарного тела (экспериментальное исследование) / А.В. Большунов, Э.Н. Соболев, А.А. Федоров, О.И. Баум, А.И. Омельченко, О.В. Хомчик, Е.М. Щербаков // Вестник офтальмологии. – 2013. – № 129 (1). – С. 22–26.
7. Братчук А.А. Особенности диагностики и лечения глаукомы у лиц молодого возраста / А.А. Братчук, С.Ю. Анисимова, Л.Л. Арутюнян, С.И. Анисимов // Современные технологии в офтальмологии. – 2023. – № 48. – С. 273–279.

8. Вьюнова Д.М. Циклокриотерапия при болящей глаукоме / Д.М. Вьюнова // Офтальмологический журнал. – 1972. – № 2. – С. 133–134.
9. 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.
10. Голубева К.И. К вопросу о путях оттока внутриглазной жидкости / К.И. Голубева // Ученые записки Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. – 1961. – № 6. – С. 102–109.
11. Джафарли Т.Б. Использование пневмоциклодеструкции в лечении открытоугольной глаукомы / Т.Б. Джафарли // Клиническая офтальмология. – 2003. – № 2. – С. 80.
12. Егоров В.В. Эффективность микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении рефрактерной глаукомы / В.В. Егоров, А.В. Поступаев, Н.В. Поступаева // Современные технологии в офтальмологии. – 2022. – № 2. – С. 88–94.
13. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме / Е.А. Егоров. – 3-е изд., ред. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 44–62.
14. Елисеева М.А. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты / М.А. Елисеева, Н.С. Ходжаев, А.В. Сидорова, А.В. Старостина // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 4. – С. 95–98.
15. Еричев В.П. Первичная открытоугольная глаукома: учеб. пособ. для ординаторов, врачей курса повышения квалификации / В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.Э. Асламазова, Н.Д. Фокина, И.В. Козлова, Л.А. Панюшкина, А.А. Гамидов, С.Э. Аветисов. – М.: Издательство Сеченовского университета, 2019. – 78 с.

16. Жданова Л.В. Прямая циклокриопексия в сочетании с кератостомией при терминальной неоваскулярной глаукоме с болевым синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Жданова Лариса Викторовна. – Л., 1988. – 16 с.
17. Зубашева С.А. Современный взгляд на циклодеструктивные операции при глаукоме / С.А. Зубашева // Офтальмохирургия. – 2020. – № 4. – С. 67–72
18. Иошин И.Э. Сравнительный анализ лечения пациентов с рефрактерной глаукомой различных стадий методом микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции / И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, И.В. Максимов // Офтальмология. – 2022. – № 19 (2). – С. 318–324.
19. Калинин М.Е. Эффективность гониоассоциированной транслюминальной трабекулотомии при вторичной глаукоме на фоне силиконовой тампонады витреальной полости / М.Е. Калинин, Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский, Э.Д. Босов, Г.О. Карпов, А.В. Суханова // Отражение. – 2022. – № 1 (13). – С. 47–50.
20. Краснов М.М. Способ лечения открытоугольной глаукомы: авторское свидетельство SU 1358956 A1, 4 A 61 F 9/00 / М.М. Краснов – № 399159 A61N 5/00 // Бюл. / Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий. – 1971. – № 46. – 2 с.
21. Краснов М.М. Способ лечения глаукомы: авторское свидетельство № 1480167 / М.М. Краснов, А.В. Большунов, Т.С. Ильина // Государственный комитет Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий. – 1989.
22. Куликов А.Н. Изучение особенностей различных режимов диод-лазерной транссклеральной контактной циклокоагуляции в эксперименте / А.Н. Куликов, В.Ю. Скворцов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 482–484.
23. Нестеров А.П. Увеосклеральный путь оттока водянистой влаги и методы его стимуляции / А.П. Нестеров, И.Н. Черкасова, Ю.Е. Батманов, Л.Н. Колесникова // Вестник офтальмологии. – 1978. – № 3. – С. 3–6.
24. Петров С.Ю. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция: современный подход к лечению глаукомы / С.Ю. Петров,

А.Н. Журавлева, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова // Медицина. – 2021. – № 9 (1). – С. 24–35.

25. Петров С.Ю. Современные тенденции в лечении глаукомы / С.Ю. Петров, Л.В. Якубова, О.И. Маркелова // Российский офтальмологический журнал. – 2024. – № 17 (1). – С. 136–143.

26. Рябцева А.А. Прямая электростимуляция цилиарной зоны глаза в комплексном лечении больных глаукомой / А.А. Рябцева, О.Б. Ченцова, В.В. Оковитов, А.А. Рябцева, Е.Н. Савватеева // Офтальмохирургия. – 1994. – № 2. – С. 14–17.

27. Файзрахманов Р.Р. Современное представление о неоваскулярной глаукоме (обзор) / Р.Р. Файзрахманов, М.Е. Калинин, О.А. Павловский, Е.С. Чехонин, О.Л. Сехина // Офтальмологические ведомости. – 2023. – № 16 (3). – С. 99–108.

28. Файзрахманов Р.Р. Морфологические особенности радужки у пациентов с неоваскулярной глаукомой с закрытым углом / Р.Р. Файзрахманов, М.Е. Калинин, М.М. Шишкин, О.А. Павловский // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2023. – № 24 (2). – С. 1484–1493.

29. Фрадкин М.Я. Задние пути оттока внутриглазной жидкости / М.Я. Фрадкин, В.И. Певзнер, Ф.С. Левина // Ученые записки Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. – 1961. – № 6. – С. 95–101.

30. Ходжаев Н.С. Микроимпульсная циклофотокоагуляция в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы / Н.С. Ходжаев, А.В. Сидорова, М.А. Елисеева // Новости глаукомы. – 2020. – № 1 (53). – С. 71–75.

31. 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. – № 137 (6). – С. 82–86.

32. Ченцова О.Б. Электроимпульсная стимуляция цилиарного тела в комплексном лечении первичной глаукомы / О.Б. Ченцова, А.А. Рябцева, М.П.

Югай // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: тез. докл. – 1999. – С. 233–239.

33. Ченцова О.Б. Электроимпульсная стимуляция цилиарного тела при первичной глаукоме / О.Б. Ченцова, А.А. Рябцева, И.В. Ямщикова // Ерошевские чтения. Тез. Докл. – 1997. – С. 361–363.

34. Черкасова И.Н. Исследование проницаемости склеры в эксперименте / И.Н. Черкасова, О.А. Румянцева // Вестник офтальмологии. – 1979. – № 1. – С. 30–32.

35. Эль-Айди И.С. Криовискохирургия рефрактерной глаукомы (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Эль-Айди Ирина Сергеевна. – М., 2013. – 24 с.

36. Abdelrahman A.M. Micropulse versus continuous wave transscleral cyclophotocoagulation in refractory pediatric glaucoma / A.M. Abdelrahman, Y.M. El Sayed // J Glaucoma. – 2018. – Vol. 27. – P. 900–905.

37. Agarwal H.C. Evaluation of contact versus non-contact diode laser cyclophotocoagulation for refractory glaucomas using similar energy settings // H.C. Agarwal, V. Gupta, R. Sihota // Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2004. – Vol. 32 (1). – P. 33–38.

38. Agarwal P. The UK National Cyclodiode Laser Survey / P. Agarwal, S. Dulku, W. Nolan, V. Song // Eye. – 2011. – Vol. 25 (2). – P. 166–173.

39. Agrawal P. Ciliary body position variability in glaucoma patients assessed by scleral transillumination / P. Agrawal, K. Martin // Eye. – 2008. – Vol. 22. – P. 1499–1503.

40. Al Habash A. Outcome Of MicroPulse Transscleral Photocoagulation In Different Types Of Glaucoma / A. Al Habash, A.S. AlAhmadi // Clinical Ophthalmology. – 2019. – Vol. 13. – P. 2353–2360.

41. Allingham R. Shields' Textbook of Glaucoma / R. Allingham, K. Damji, S. Freedman, S. Moroi, G. Shafranov, M. Shields // 5th ed. Archives of Ophthalmology. – 2006. – Vol. 124 (8). – P. 1213.

42. Aptel F. Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study / F. Aptel, T. Charrel, C. Lafon // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52 (12). – P. 8747–8753.

43. Aptel F. Short- and long-term effects on the ciliary body and the aqueous outflow pathways of high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation / F. Aptel, A. Begle, A. Razavi // *Ultrasound Med Biol.* – 2014. – Vol. 40. – P. 2096–2106.

44. Aptel F. Treatment of refractory open-angle glaucoma using ultrasonic circular cyclocoagulation: a prospective case series / F. Aptel, C. Dupuy, J.F. Rouland // *Curr Med Res Opin.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1599–1605.

45. Aquino M.C. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma / M.C. Aquino, K. Barton, A.M.W. Tan, C. Sng, X. Li, S.C. Loon, P.T. Chew // *Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 43 (1). – P. 40–46.

46. Barac R. Choroidal thickness increase after micropulse transscleral cyclophotocoagulation / R. Barac, M. Vuzitas, F. Balta // *Rom J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 62. – P. 144–148.

47. Barkana Y. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body after repeated failure of transscleral diode-laser cyclophotocoagulation / Y. Barkana, Y. Morad, J. Ben-nun // *American Journal of Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 133 (3). – P. 405–407.

48. Baum O. Laser-assisted formation of micropores and nanobubbles in sclera promote stable normalization of intraocular pressure / O. Baum, S. Wachsmann-Hogiu, T. Milner, E. Sobol // *Laser Physics Letters.* – 2017. – Vol. 14 (6). – P. 065601.

49. Beckman H. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma / H. Beckman, A. Kinoshita, A. Rota, H. Sugar // *Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* – 1972. – Vol. 76. – P. 423–436.

50. Beckman H. Neodymium laser cyclocoagulation / H. Beckman, H.S. Sugar // *Archives Of Ophthalmology.* – 1973. – Vol. 90. – P. 27–28.

51. Belkin M. Direct Trans-Scleral Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) Without a Gonioscopy Lens / M. Belkin, N. Geffen, S. Ofir, A.K. Messas, Y. Barkana,

A. Belkin, E.I. Assia // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2014. – Vol. 55. – P. 819.

52. Benson M. Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period / M. Benson, M. Nelson // *British Journal Of Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 74 (2). – P. 103–105.

53. Bietti G. Surgical intervention on the ciliary body / G. Bietti // *Journal Of The American Medical Association*. – 1950. – Vol. 142 (12). – P. 889–897.

54. Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures / A. Bill // *Exp. Eye Res*. – 1966. – Vol. 5. – P. 45–54.

55. Bill A. Movement of albumin and dextran through the sclera / A. Bill // *Arch. Ophthalmol*. – 1965. – Vol. 74. – P. 248–252.

56. Bill A. Production and drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) / A. Bill, K. Hellsing // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 1965 – Vol. 4. – P. 920–926.

57. Bill A. The aqueous humour drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes / A. Bill // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 1965. – Vol. 4. – P. 911–919.

58. Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes / A. Bill, C.I. Phillips // *Exp. Eye Res*. – 1971. – Vol. 12 (3). – P. 275–281.

59. Bloom P.A. Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma / P.A. Bloom, J.C. Tsai, K. Sharma, M.H. Miller, N.S. Rice, R.A. Hitchings, P.T. Khaw // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104. – P. 1508–1520.

60. Caprioli J. Regulation of intraocular pressure during cyclocryotherapy for advanced glaucoma / J. Caprioli, M. Sears // *American Journal Of Ophthalmology*. – 1986. – Vol. 101 (5). – P. 542–545.

61. Carnevale C. Confocal Microscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Imaging of the Ocular Surface and Bleb Morphology in Medically and Surgically Treated Glaucoma Patients: A Review / C. Carnevale, I. Riva,

G. Roberti, M. Michelessi, L. Tanga, A.C. Verticchio Vercellin, L. Agnifili, G. Manni, A. Harris, L. Quaranta // *Pharmaceuticals*. – 2021. – Vol. 14 (6). – P. 581.

62. Cato S. Ultrasound circular cyclo-coagulation – innovation in glaucoma with high intensive focused ultrasound / S. Cato // *Eur Ophthalmic Rev*. – 2011. – Vol. 5 (2). – P. 1–76.

63. Chen T.C. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation / T.C. Chen, L.R. Pasquale, D.S. Walton, C.L. Grosskreutz // *International Ophthalmology Clinics*. – 1999. – Vol. 39 (1). – P. 169–176.

64. Covell L. Cyclodiathermy in glaucoma / L. Covell, R. Batungbacal // *American Journal Of Ophthalmology*. – 1955. – Vol. 40 (1). – P. 77–82.

65. De Roeth A.Jr. Cryosurgery for the treatment of glaucoma / A. Jr. De Roeth // *Trans Am Ophthalmol Soc*. – 1965. – Vol. 63. – P. 189–204.

66. Delgado M.F. Long-Term Results Of Noncontact Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Cyclophotocoagulation In Neovascular Glaucoma / M.F. Delgado, C.J. Dickens, A.G. Iwach, G.D. Novack, D.S. Nychka, P.C. Wong, N. Nguyen // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110 (5). – P. 895–899.

67. Denis P. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study / P. Denis, F. Aptel, J.F. Rouland // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2015. – Vol. 56. – P. 1089–1096.

68. Desmettre T.J. Micropulse and continuous wave diode retinal photocoagulation: visible and subvisible lesion parameters / T.J. Desmettre, S.R. Mordon, D.M. Buzawa // *Br J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90. – P. 709–712.

69. Devenyi R. Neodymium-YAG transscleral cyclophotocoagulation in human eyes / R. Devenyi, G. Trope, W. Hunter, O. Badeeb // *Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 94. – P. 1519–1522.

70. Fatt I. Flow of water in the sclera / I. Fatt, B.O. Hedbys // *Exp. Eye Res*. – 1970. – Vol. 10 (2). – P. 243–249.

71. Fea A.M. Laser treatment of glaucoma: evolution of laser trabeculoplasty techniques / A.M. Fea, G. Dorin // *Techniques in Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 6 (2). – P. 45–52.

72. Flaxman S.R. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis / S.R. Flaxman, R.R.A. Bourne, S. Resnikoff // *Lancet Glob Health*. – 2017. – Vol. 5. – P. 1221–1234.
73. Gaasterland D.E. Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma / D.E. Gaasterland, I.P. Pollack // *Trans Am Ophthalmol Soc*. – 1992. – Vol. 90. – P. 225–243.
74. Gayton J.L. Combined cataract and glaucoma surgery: trabeculectomy versus endoscopic laser cycloablation / J.L. Gayton, M. Van Der Karr, V. Sanders // *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. – 1999. – Vol. 25 (9). – P. 1214–1219.
75. Gazizova I. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment / I. Gazizova, R. Avdeev, A. Aleksandrov // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2016. – Vol. 57 (12). – P. 6470.
76. Gedde S.J. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy study after one year of follow-up / S.J. Gedde, J.C. Schiffman, W.J. Feuer // *American Journal of Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 143 (1). – P. 9–22.
77. Geffen N. Transscleral Selective Laser Trabeculoplasty Without a Gonioscopy Lens / N. Geffen, S. Ofir, A. Belkin, F. Segev, Y. Barkana, A.K. Messas, E.I. Assia, M. Belkin // *Journal of Glaucoma*. – 2017. – Vol. 26 (3). – P. 201–207.
78. Ghosh S. Efficacy of transscleral diode laser cyclophotocoagulation in patients with good visual acuity / S. Ghosh, S. Manvikar, N. Ray-Chaudhuri, M. Birch // *European Journal of Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 375–381.
79. Gorsler I. Cyclophotocoagulation and cyclocryocoagulation as primary surgical procedures for open-angle glaucoma / I. Gorsler, H. Thieme, C. Meltendorf // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 253. – P. 2273–2277.
80. Gupta N. Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation / N. Gupta, R.N. Weinreb // *J Glaucoma*. – 1997. – Vol. 6. – P. 426–429.
81. Hampton C. Evaluation Of A Protocol For Transscleral Neodymium:Yag Cyclophotocoagulation In One Hundred Consecutive Patients / C. Hampton, M.B. Shields, K.N. Miller, M. Blasin // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 97. – P. 910–917.

82. Hawkins T.A. One Year Results Of Semiconductor Transscleral Cyclophotocoagulation In Patients With Glaucoma / T.A. Hawkins, W.C. Stewart // Arch Ophthalmol. – 1993. – Vol. 111. – P. 488–491.

83. Heinz C. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation as primary surgical treatment for secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis: high failure rate after short term follow up / C. Heinz, J.M. Koch, A. Heiligenhaus // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90. – P. 737–740.

84. Hennis H. Semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation in patients with glaucoma / H. Hennis, W. Stewart // American Journal of Ophthalmology. – 1992. – Vol. 113 (1). – P. 81–85.

85. Iliev M.E. Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma / M.E. Iliev, S. Gerber // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91. – P. 1631–1635.

86. Inomata H. Unconventional routes of aqueous humor outflow in cynomolgus monkey (*Macaca irus*) / H. Inomata, A. Bill, G.K. Smelser // Am. J. Ophthalmol. – 1972. – Vol. 73. – P. 893–907.

87. Ishida K. Update on results and complications of cyclophotocoagulation / K. Ishida // Current Opinion in Ophthalmology. – 2013. – Vol. 24 (2). – P. 102–110.

88. Johnstone M.J. Microscope real-time video (MRTV), high-resolution OCT (HR-OCT) & histopathology (HP) to assess how transcleral micropulse laser (TML) affects the sclera, ciliary body (CB), muscle (CM), secretory epithelium (CBSE), suprachoroidal space (SCS) & aqueous / M.J. Johnstone, S. Song, S. Padilla. – Presented at: ARVO April 28 – May 2, 2019. – Vancouver, BC.

89. Kammer J. Ciliary Body as a Therapeutic Target / J. Kammer // Surgical Innovations in Glaucoma. – 2013. – Vol. 1. – P. 45–59.

90. Kammer J.A. Laser trabeculoplasty: treatment with a diode laser appears to lower IOP while minimizing complications / J.A. Kammer // Glaucoma Today. – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 18–28.

91. Kim D.D. Transpupillary argon laser cyclophotocoagulation in the treatment of traumatic glaucoma / D.D. Kim, M.R. Moster // *J Glaucoma*. – 1999. – Vol. 8. – P. 340–341.
92. Kleinstein R.N. Pressure dependency of transcleral flow / R.N. Kleinstein, I. Fatt // *Exp. Eye Res.* – 1977. – Vol. 24 (4). – P. 335–340.
93. Knepper P.A. *Glaucoma Research and Clinical Advances: 2016 to 2018* / P.A. Knepper – Amsterdam: Kugler Publications, 2016. – 336 p.
94. Kosaka N. In vivo real-time lymphatic draining using quantum-dot optical imaging in mice / N. Kosaka, M. Mitsunaga, P.L. Choyke, H. Kobayashi // *Contrast Media Mol. Imaging*. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 96–100.
95. Kosoko O. Long term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. The diode laser ciliary ablation study group / O. Kosoko, D.E. Gaasterland, I.P. Pollack, C.L. Enger // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103 (8). – P. 1294–1302.
96. Kramp K. Transscleral Diode Laser Contact Cyclophotocoagulation In The Treatment Of Different Glaucomas, Also As Primary Surgery / K. Kramp, H.P. Vick, R. Guthoff // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2002. – Vol. 240. – P. 698–703.
97. Krohn J. Light microscopy of uveoscleral drainage routes after gelatine injections into the suprachoroidal space / J. Krohn, T. Bertelsen // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1998. – Vol. 76 (5). – P. 521–527.
98. Kumar H. Lasers in glaucoma / H. Kumar, T. Mansoori, G.B. Warjri, B.I. Somarajan, S. Bandil, V. Gupta // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 66 (11). – P. 1539–1553.
99. Lee J.H. Outcome of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients / J.H. Lee, Y. Shi, B. Amoozgar // *J Glaucoma*. – 2017. – Vol. 26. – P. 936–939.
100. Lee P.F. Argon laser photocoagulation of the ciliary processes in cases of aphakic glaucoma / P.F. Lee // *Arch Ophthalmol*. – 1979. – Vol. 97. – P. 2135–2138.

101. Leske M.C. Early manifest glaucoma trial: design and baseline data / M.C. Leske, A. Heijl, L. Hyman, B. Bengtsson // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106 (11). – P. 2144–2153.

102. Lin S. Micropulsetransscleral diode laser cyclophotocoagulation: short term results and anatomical defects / S. Lin, K. Babic, M. Masis. – American Glaucoma Society, 2016.

103. Lin S.C. Vascular effects on ciliary tissue from endoscopic versus transscleral cyclophotocoagulation / S.C. Lin, M.J. Chen, M.S. Lin, E. Howes // *Br J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90 (4). – P. 496–500.

104. Lindfield D. «Phaco-ECP»: combined endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma / D. Lindfield, R.W. Ritchie, M.F. Griffiths // *BMJ Open*. – 2012. – Vol. 2 (3). – P. 578.

105. Liu G.J. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd: YAG laser cyclophotocoagulation / G.J. Liu, A. Mizukawa, S. Okisada // *Ophthalmic Research*. – 1994. – Vol. 26 (2). – P. 65–79.

106. Maslin J. Comparison of acute histopathological changes in human cadaver eyes after micropulse and continuous wave trans-scleral cyclophotocoagulation / J. Maslin, P. Chen, N.R. Sinard. – Poster presented at: The 26th Annual AGS Meeting; March, 2016.

107. Mastrobattista J.M. Ciliary Body Ablation: Where Are We And How Did We Get Here? / J.M. Mastrobattista, M. Luntz // *Surv Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 41 (3). – P. 193–213.

108. Mastropasqua R. Uveo-scleral outflow pathways after ultrasonic cyclocoagulation in refractory glaucoma: an anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal study / R. Mastropasqua, L. Agnifili, V. Fasanella, L. Toto, L. Brescia, S. Di Staso, E. Doronzo, G. Marchini // *British Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 100. – P. 1668–1675.

109. Maus M. Choroidal detachment, flat anterior chamber, and hypotony as complications of neodymium: YAG laser cyclophotocoagulation / M. Maus, L. Katz // *Ophthalmology*. – 1990. – Vol. 97. – P. 69–72.

110. Mistlberger A. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for refractory glaucoma / A. Mistlberger, J.M. Liebmann, H. Tschiderer, R. Ritch // *J Glaucoma*. – 2001. – Vol. 10 (4). – P. 288–293.
111. Neely D.E. Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas / D.E. Neely, D.A. Plager // *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 2001. – Vol. 5 (4). – P. 221–229.
112. Nemoto H. Potential Mechanisms of Intraocular Pressure Reduction by Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Rabbit Eyes / H. Nemoto, M. Honjo, M. Okamoto, K. Sugimoto, M. Aihara // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2022. – Vol. 63 (6). – P. 3.
113. Pantcheva M.B. Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and trans-scleral cyclophotocoagulation / M.B. Pantcheva, M.Y. Kahook, J.S. Schuman, R.J. Noecker // *British Journal of Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 91 (2). – P. 248–252.
114. Pastor S.A. Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology / S.A. Pastor, K. Singh, D.A. Lee, M.S. Juzych // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108 (11). – P. 2130–2138.
115. Pratesi R. Diode lasers in photomedicine / R. Pratesi // *IEEE J. Quantum Electron*. – 1984. – Vol. 20. – P. 1433–1439.
116. Quigley H. Histological and physiological studies of cyclocryotherapy in primate and human eyes / H. Quigley // *American Journal Of Ophthalmology*. – 1976. – Vol. 82 (5). – P. 722–732.
117. Quigley H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // *Br J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90. – P. 262–267.
118. Roberto G.C. Cyclophotocoagulation. Ophthalmic surgery: Principles and practice e-book / G.C. Roberto, G.L. Spaeth, H. Danesh-Meyer, I. Goldberg, A. Kampik // *Elsevier Health Sciences*. – 2012. – P. 318–325.
119. Rotchford A.P1. Transscleral diode laser cycloablation in patients with good vision / A.P1.Rotchford, R. Jayasawal, S. Madhusudhan, S. Ho, A.J. King, S.A. Vernon // *British Journal of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 94 (9). – P. 1180–1183.

120. Samuelson D.A. Aqueous outflow in the beagle: unconventional outflow, using differentsized microspheres / D.A. Samuelson, G.G. Gum, K.N. Gelatt, K.P. Barrie // *Am. J. Vet. Res.* – 1985. – Vol. 46. – P. 242–248.

121. Sanchez F.G. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Hypothesis for the Ideal Parameters / F.G. Sanchez, J.C. Peirano-Bonomi, T.M. Grippo // *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 7 (3). – P. 94–100.

122. Schlote T. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma / T. Schlote, M. Derse, K. Rassmann, T. Nicaeus // *J Glaucoma.* – 2001. – Vol. 10 (4). – P. 294–301.

123. Schlote T. Long-term results after transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory posttraumatic glaucoma and glaucoma in aphakia / T. Schlote, M. Greb, M. Kynigopoulos // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 246 (3). – P. 405–410.

124. Schuman J.S. Experimental Use Of Semiconductor Diode Laser In Contact Transscleral Cyclophotocoagulation In Rabbits / J.S. Schuman, J.J. Jacobson, C.A. Puliafito, R.J. Noecker, W.T. Reidy // *Arch Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 108. – P. 1152–1157.

125. Shields M.B. Noncontact transscleral Nd: YAG cyclophotocoagulation: A long-term follow-up of 500 patients / M.B. Shields, S.E. Shields // *Transactions of the American Ophthalmological Society.* – 1994. – Vol. 92. – P. 271–287.

126. Silverman R.H. Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma / R.H. Silverman, B. Vogelsang, M.J. Rondeau, D.J. Coleman // *Am J Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 111 (3). – P. 327–337.

127. Smith P.J. Unconventional aqueous humour outflow of microspheres perfused into the equine eye / P.J. Smith, D.A. Samuelson, D.E. Brooks, R.D. Whitley // *Am. J. Vet. Res.* – 1986. – Vol. 47 (11). – P. 2445–2453.

128. Smith R.S. Ocular hazards of transscleral laser radiation:I. Spectral reflection and transmission of the sclera, choroid and retina / R.S. Smith, M.N. Stein // *Am J Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 66. – P. 21–31.

129. Smith R.S. Ocular Hazards of Transscleral Lasr Radiation / R.S. Smith, M.N. Stein // *Am J Ophthalmol.* – 1969. – Vol. 67. – P. 100–110.

130. Souissi S. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation using a standard protocol in patients with refractory glaucoma naive of cyclodestruction / S. Souissi, C. Baudouin, A. Labbé, P. Hamard // *Eur J Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 31 (1). – P. 112–119.

131. Stinson W.G. Cyclodestructive Procedures For Advanced Glaucoma: An Update / W.G. Stinson, M.B. Sherwood // *Recent advances in ophthalmology.* – 1995. – Vol. 1. – P. 91–103.

132. Subramaniam K. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Keratoplasty Eyes / K. Subramaniam, M.O. Price, M.T. Feng, F.W. Price // *Cornea.* – 2019. – Vol. 38 (5). – P. 542–545.

133. Tan A.M. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma / A.M. Tan, M. Chockalingam, M.C. Aquino, Z.I-L. Lim, J.L-S. See, P.T.K. Chew // *Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 38. – P. 266–272.

134. Tripathi R.C. Uveoscleral Drainage of aqueous humour / R.C. Tripathi // *Exp Eye Res.* – 1977. – P. 305–308.

135. Troncoso M. Diathermic surgery of the ciliary body in glaucoma / M. Troncoso // *American Journal Of Ophthalmology.* – 1946. – Vol. 29 (3). – P. 269–290.

136. Uram M. Combined phacoemulsification, endoscopic ciliary process photocoagulation, and intraocular lens implantation in glaucoma management / M. Uram // *Ophthalmic Surg.* – 1995. – Vol. 26 (4). – P. 346–352.

137. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma / M. Uram // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol. 99 (12). – P. 1823–1828.

138. Uzunel U.D. Transpupillary argon laser cyclophotocoagulation in a refractory traumatic glaucoma patient with aphakia and aniridia / U.D. Uzunel, B. Yüce, T. Küsbeci, H. Ateş // *Turk J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 38–40.

139. Van der Zypen E. The Effect of Transscleral Laser Cyclophotocoagulation on Rabbit Ciliary Body Vascularization / E. Van der Zypen, C. England, F. Fankhauser,

S. Kwasniewska // Graefe's Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology. – 1989. – Vol. 227 (2). – P. 172–179.

140. Varikuti V.N.V. Outcomes of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Eyes With Good Central Vision / V.N.V. Varikuti, P. Shah, O. Rai, A.C. Chaves, A. Miranda, B-A. Lim, S.K. Dorairaj, S.F. Sieminski // Journal of Glaucoma. – 2019. – Vol. 28 (10). – P. 901–905.

141. Verhoeff F. Cyclectomy: a new operation for glaucoma / F. Verhoeff // Arch Ophthalmol. – 1924. – Vol. 53. – P. 228–229.

142. Villani E. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: From bench to bedside / E. Villani, C. Baudouin, N. Efron, P. Hamrah, T. Kojima, S.V. Patel, S.C. Pflugfelder, A. Zhivov, M. Dogru // Curr. Eye Res. – 2014. – Vol. 39. – P. 213–231.

143. Vogt A. Cyclodiathermypuncture in cases of glaucoma / A. Vogt // British Journal Of Ophthalmology. – 1940. – Vol. 24 (6). – P. 288–297.

144. Weekers R. Effects of photocoagulation of ciliary body upon ocular tension / R. Weekers, G. Lavergne, M. Watillon, M. Gilson, A. Legros // American Journal Of Ophthalmology. – 1961. – Vol. 52. – P. 156–163.

145. Wilensky J.T. Long-Term Visual Outcome Of Transscleral Laser Cyclotherapy In Eyes With Ambulatory Vision / J.T. Wilensky, J. Kammer // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111 (7). – P. 1389–1392.

146. Yildirim N. A Comparative Study Between Diode Laser Cyclophotocoagulation And The Ahmed Glaucoma Valve Implant In Neovascular Glaucoma / N. Yildirim, I.S. Yalvac, A. Sahin, A. Ozer, T. Bozca // A Long Term Follow-Up. J Glaucoma. – 2009. – Vol. 18 (3). – P. 192–196.

147. Youn J. A Clinical Comparison Of Transscleral Cyclophotocoagulation With Neodymium:Yag And Semiconductor Diode Lasers / J. Youn, T.A. Cox, L.W. Herndon, R.R. Allingham, M.B. Shields // Am J Ophthalmol. – 1998. – Vol. 126. – P. 640–647.

148. Zaarour K. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients / K. Zaarour, Y. Abdelmassih, N. Arej // J. Glaucoma. – 2019. – Vol. 28 (3). – P. 270–275.

149. Zhang B. Contrast of surgical effect of two different operations for neovascular glaucoma / B. Zhang // International Journal of Ophthalmology. – 2010. – Vol. 10 (4). – P. 671–673.

150. Zhao M. Histologic Changes Following Continuous Wave And Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Randomized Comparative Study / M. Zhao, M. Pekmezci, R.K. Lee, Y. Han. – American Glaucoma Society. San Francisco, 2019.