На правах рукописи

ИВАЩЕНКО ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛАЗЕРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ ДАЛЕКО ЗАШЕДШЕЙ СТАДИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ОПЕРИРОВАННОЙ ГЛАУКОМЫ

14.01.07. – Глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, заведующая научно-образовательным центром ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России
Туманян Элеонора Ролландовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, главный врач глазного центра «Восток прозрение»
Анисимова Светлана Юрьевна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела глаукомы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Петров Сергей Юрьевич

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» им А.И. Евдокимова Минздрава РФ

Защита состоится «27» апреля 2020 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук **И.А. Мушкова**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В современной структуре первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) ее далеко зашедшая стадия составляет не менее 42%, что свидетельствует о достаточно широком распространении и позднем выявлении заболевания среди населения (Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л., 2013).

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения данной стадии заболевания являются хирургические операции, среди которых широкое распространение получила двухэтапная методика последовательного применения непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) и десцеметогониопунктуры (ДГП). При этом послеоперационные рецидивы гипертензии и отсутствие компенсации офтальмотонуса в далеко зашедшей стадии оперированной ПОУГ наступают раньше, чем при начальных стадиях заболевания (в среднем, от 1 до 6 месяцев), что во многом объясняется дистрофическими и склеротическими изменениями в структурах угла передней камеры (УПК) и более выраженным рубцеванием хирургически сформированных путей оттока (ХСПО) (Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г., 2007; Тахчиди Е.Х., 2008).

Признаками активности пролиферативного процесса в ХСПО, по данным ОСТ Visante, являются: появление включений различной оптической плотности в интрасклеральной полости (ИСП) и тоннелях, отводящих внутриглазную жидкость (ВГЖ), уплотнение фильтрационной подушки (ФП), уменьшение высоты ФП и ИСП, а также затрудненная визуализация путей оттока ВГЖ (Чеглаков П.Ю., 2009; Тахчиди Е.Х., 2011; Konstantopoulos A. 2007; Labbe A., 2007; Zhang Yi, 2008).

По данным литературы активация пролиферативного процесса в зоне проведенной антиглаукомной операции возникает вследствие местных структурно-обменных нарушений, обусловленных повышением содержания цитокина TGF-β1. В клинических и экспериментальных исследованиях широко изучено его влияние на выраженность пролиферативного процесса после хирургического лечения глаукомы. Кроме того, в литературе представлены

различные методы снижения его концентрации для уменьшения процессов рубцевания зоны проведенного хирургического вмешательства (Cordeiro M. F., 2000; Burghardt I., 2007; Shi Q., 2011; Choi K., 2012; Anumanthan G., 2017 и др.).

Наряду с далеко зашедшей стадией глаукомы, к факторам риска повышения активности пролиферативного процесса после хирургического лечения многие авторы относят наличие псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС), который в 45,9-100 % случаев сопровождает глаукому и часто ассоциируется с выраженной пигментацией структур УПК (Ritch R. 1994; Hammer T. 2001; Нестеров А.П. 2002, 2004; Puska P.M. 2002; Sowka J. 2004; Курышева Н.И. 2007; Бессмертный А.И. 2008 и др.).

Для очищения трабекулярной сети (ТС) от наложений гранул пигмента при ПОУГ в «МНТК «Микрохирургия глаза» разработана методика селективной лазерной активации трабекулы (СЛАТ), в ходе которой осуществляется селективное нацеливание лазерной энергии исключительно на пигментные клетки, расположенные в ТС УПК, что способствует очищению межтрабекулярных щелей и позволяет снижать офтальмотонус на 4-8 мм рт. ст. (Туманян Э.Р., Иванова Е.С., Любимова Т.С, 2008; Любимова Т.С., 2008).

В настоящее время СЛАТ успешно применяется в качестве самостоятельного вмешательства или в комбинации с гипотензивной терапией при лечении пациентов с начальной и развитой стадиями неоперированной ПОУГ с наличием выраженной пигментации ТС УПК и отсутствием нормализации офтальмотонуса (Любимова Т.С., 2008), а также в аналогичных случаях в тех же стадиях ПОУГ после микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии с уже проведенной ДГП (Субхангулова Э.А., 2013).

Данных об эффективности проведения СЛАТ вместе с ДГП на глазах с далеко зашедшей стадией ранее оперированной ПОУГ и при наличии ПЭС и выраженной пигментации в доступной литературе не найдено.

Цель настоящего исследования

Разработка и оценка эффективности комбинированной лазерной технологии, включающей селективную лазерную активацию трабекулы и

десцеметогониопунктуру у пациентов с далеко зашедшей стадией первичной открытоугольной оперированной глаукомы при отсутствии нормализации офтальмотонуса, выраженной пигментации структур угла передней камеры и наличии псевдоэксфолиативного синдрома.

Задачи исследования

1. С помощью методов математического моделирования оценить изменения уровней дифференциального и суммарного оттоков ВГЖ после проведения комбинированного лазерного вмешательства, включающего СЛАТ и ДГП, определить оптимальную протяженность дуги СЛАТ для совместного применения с ДГП.

2. В эксперименте in vitro оценить влияние СЛАТ на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток в органной культуре ткани трабекулы, а также на уровень TGF-β1 в среде, полученной при ее культивировании.

3. Разработать способ комбинированного лазерного лечения, включающий ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ.

4. Оценить клинико-функциональные результаты комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной первичной открытоугольной глаукомой при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментацией структур УПК и ПЭС.

5. Оценить состояние ХСПО (ФП, ИСП, включения в ИСП) по данным ОСТ Visante в динамике после проведения комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной первичной открытоугольной глаукомой при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментацией структур УПК и ПЭС.

Научная новизна

1. С помощью методов математического моделирования разработана оригинальная математическая модель, доказывающая увеличение суммарного

оттока ВГЖ при проведении комбинированного лазерного вмешательства, включающего ДГП и СЛАТ, проводимую в верхнем сегменте ТС УПК.

2. Впервые на основании проведенного экспериментального исследования in vitro, доказано сохранение жизнеспособности клеток со снижением их пролиферативной активности, а также снижение цитокина TGF-β1 в культуральной среде, полученной при культивировании органной культуры ткани трабекулы после проведения СЛАТ.

3. Разработан способ комбинированного лазерного лечения, включающий ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ, для нормализации офтальмотонуса у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС.

4. Впервые проведен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов ДГП и комбинированного лазерного воздействия, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС, свидетельствующий, что в сравнении с классической ДГП предложенное комбинированное лазерное лечение обладает более выраженным и длительным гипотензивным эффектом с более выраженной сохранностью ХСПО.

Практическая значимость работы

1. Применение предложенного комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ, у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС позволяет продлить гипотензивный эффект проведенной НГСЭ с сохранением параметров ХСПО.

2. Разработанный способ получения органной культуры ткани трабекулы обеспечивает максимальное удаление ткани, окружающей трабекулу, оставляя

ее не поврежденной, что позволяет использовать полученную органную культуру ткани трабекулы в различных экспериментальных исследованиях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная комбинированная технология лазерных вмешательств, включающая ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ и дугой протяженности 60-80° с ТДМ по центру в лечении пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, выраженной пигментации структур УПК и наличии ПЭС, позволяет, в сравнении с классической ДГП получить более выраженный и длительный гипотензивный эффект с сохранностью параметров ХСПО.

2. Воздействие Nd:YAG лазером длиной волны 532 нм на органную культуру ткани трабекулы позволяет снизить секрецию цитокина TGF-β1 клетками трабекулы, таким образом, снижая их пролиферативную активность с сохранением жизнеспособности.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на X съезде офтальмологов (Москва, 2014), научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2015), всемирном глаукомном конгрессе (Италия, 2018), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2018), III Международном конгрессе «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2018), еженедельной научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России» (Москва, 2019), 37-м Конгрессе Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов (Франция, 2019), научно-практической конференции «Лечение глаукомы: инновационный вектор» (Москва, 2020).

Формы внедрения

Материалы работы включены в курс обучающих лекций Научно-образовательного центра ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Методика комбинированного лазерного вмешательства, включающего ДГП и СЛАТ, внедрена и широко используется в клинической практике головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертант принимал непосредственное участие в разработке концепции и проведении экспериментальных исследований и математического моделирования, осуществлял сбор материала, самостоятельно выполнил комплексное клинико-диагностическое обследование пациентов до и после операции с использованием современных методов исследования. Провел анализ и статистическую обработку полученных результатов. Подготовил печатные работы по результатам исследования к публикации в журналах и сборниках, представлял полученные результаты работы на всероссийских и международных научных конференциях.

Публикации

По теме диссертации получено 2 патента на изобретения и опубликовано 8 печатных работ, из них – 2 в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 11 таблицами. Библиографический указатель содержит 178 публикации, из них 100 отечественных и 78 зарубежных источников.

Работа выполнена в головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Научный руководитель – заведующая Научно-образовательным центром ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, д.м.н. Туманян Э.Р.

Теоретические исследования (математическое моделирование) выполнены на базе Вычислительного центра ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России совместно с заведующим центром к.т.н. Бессарабовым А.Н.

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

Клиническая часть работы, включающая отбор и предоперационное обследование пациентов, проведение антиглаукомных лазерных операций и послеоперационное наблюдение пациентов проведена на базе отдела хирургического лечения глаукомы ФГАУ НИМЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Математическое моделирование посвящено изучению изменений уровней суммарного и дифференциального оттоков ВГЖ (т.е. оттока ВГЖ в различных отделах ТС УПК) после проведения комбинированного лазерного вмешательства, включающего СЛАТ и ДГП. Для этого ТС УПК представили в виде равномерно распределенной круговой мембраны в полярной системе координат и применили уравнение свободных колебаний мембран. Принимая во внимание сопротивление ТС оттоку ВГЖ, зависящее от ВГД, продукции ВГЖ и давления в эписклеральных венах, вычислили величину затухания колебаний ТС, возникающее вследствие лазерного воздействия. Затем

моделировали изменения дифференциального оттока ВГЖ при глаукоме, после НГСЭ, ДГП и ДГП в комбинации со СЛАТ, а также изменения суммарного оттока ВГЖ после проведения ДГП со СЛАТ в различных сегментах ТС УПК.

Экспериментальные исследования in vitro, посвящены изучению влияния СЛАТ на содержание TGF-β1 в культуральной среде, пролиферативную активность и жизнеспособность клеток органной культуры ткани трабекулы, полученной по разработанной методике выделения органной культуры ткани трабекулы путем максимального отсечения тканей, окружающих трабекулярную сеть (патент РФ № 2662416).

Исследования проводили на 12-ти кадаверных глазах, из которых было выделено 48 образцов органной культуры ткани трабекулы. Опытную группу составили 25 образцов, подверженных подобному СЛАТ лазерному воздействию, контрольную – 23 интактных образца. Затем все образцы помещали в культуральный раствор (DMEM/F12 (1:1) (Sigma, США), L-глутамин – 0,58 г/л (ПанЭко, Россия), пенициллин - 10000 ЕД/мл, стрептомицин - 10000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл (MP Biomedicals, LLC, США), 10 об.% фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США) и культивировали при стандартных условиях до 47 суток с заменой среды каждые 3 дня. Оценку уровня TGF-β1 в среде проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Human/Mouse TGF-β1 Uncoated ELISA фирмы «Thermo Fisher Scientific Inc.» (США) по стандартному протоколу. Для определения пролиферативной активности производили подсчет клеток и оценку экспрессии белка Ki-67, а для определения жизнеспособности клеток после лазерного воздействия оценивали апоптоз клеток. Для этого после культивирования образцы нарезали с помощью криостатного микротома HM525 NX (Thermo Fisher Sceintific, США) толщиной 5 микрон с последующим выполнением иммуногистохимического исследования.

Клинические исследования базируются на анализе результатов диагностики и лечения 150-ти пациентов (150 глаз) с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса после НГСЭ, наличии ПЭС и выраженной пигментации (3 степень) ТС УПК. В связи

с повышением офтальмотонуса после НГСЭ все пациенты до лазерного лечения получали гипотензивную терапию: β-блокаторы и/или ингибиторы карбоангидразы. В зависимости от проведенного лазерного лечения пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и срокам после НГСЭ (в среднем, 9,5±2,2 месяцев). Основную группу составили 95 пациентов (95 глаз), которым было выполнено комбинированное лазерное лечение, состоящее из ДГП и СЛАТ, проводимую в верхнем сегменте ТС УПК с захватом ТДМ. Контрольную группу составили 55 глаз (55 пациентов), которым была проведена только лазерная ДГП.

Всем пациентам до и после лазерных вмешательств было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, дополненное оптической когерентной томографией на приборе OCT Visante фирмы «Carl Zeiss Meditec Inc.» (Германия). Оценивали ФП (высоту, мм; оптическую плотность; наличие микрополостей), ИСП (высоту, мм), наличие включений в просвете ИСП (их расположение, оптическую плотность); ТДМ (высоту, мм; плотность, профиль, наличие и состоятельность перфорационного отверстия после проведения лазерной операции); ПО (наличие, степень визуализации). Также с помощью денситометрии оценивали включения в ИСП с использованием программы Adobe Photoshop CC (2019). Срок наблюдения - 3 года.

Статистический анализ результатов проводили с помощью компьютерной программы SPSS 10.0. Полученные данные представляли в виде средней арифметической величины – M и стандартного отклонения - σ (Standard Deviation). Для сравнения средних и оценки достоверности полученных результатов использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. В таблицах и рисунках значения представляли в виде M±σ.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты математического моделирования изменения дифференциального и суммарного оттоков ВГЖ после проведения комбинированного лазерного вмешательства, включающего СЛАТ и ДГП

На данном этапе согласно 1-й задаче диссертационного исследования, в ходе математического моделирования, оценивали дифференциальный отток ВГЖ. В результате моделирования было выявлено, что при повышении офтальмотонуса после НГСЭ происходит снижение легкости оттока ВГЖ во всех сегментах ТС, а при проведении только ДГП отмечается увеличение оттока ВГЖ в основном за счет верхнего сегмента, вследствие активации тока жидкости по ХСПО. При проведении комбинированного лазерного лечения уровень оттока ВГЖ повышается в большей степени. Так, при проведении ДГП со СЛАТ в нижнем сегменте ТС УПК (классическая СЛАТ) происходит более равномерное усиление оттока ВГЖ как в верхнем, так и в нижнем сегментах ТС УПК. В то же время при выполнении ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК, происходит резко выраженное усиление оттока жидкости в верхнем сегменте за счет активации оттока ВГЖ по ХСПО, а также за счет максимального очищения ТС в данном сегменте.

При этом сравнительный анализ уровня суммарного оттока ВГЖ при проведении ДГП и классической СЛАТ и ДГП со СЛАТ в верхнем сегменте, значимой разницы не выявил. Однако в результате расчетов было установлено, что в случае выполнения ДГП со СЛАТ в верхнем сегменте целесообразно выполнять СЛАТ протяженностью 60-80°, что позволяет увеличить отток ВГЖ на 0,27 мм^3/мин*мм рт. ст. Дальнейшее увеличение протяженности СЛАТ не приводит к повышению суммарного оттока ВГЖ, что связано с увеличением ее тока не только через естественные пути, но и через ХСПО.

Результаты экспериментальных исследований in vitro влияния СЛАТ на уровень TGF- β1 и пролиферацию клеток в органной культуре ткани трабекулы

На данном этапе согласно 2-й поставленной задаче, был разработан способ выделения органной культуры ткани трабекулы путем максимального отсечения тканей, окружающих ТС (патент РФ № 2662416 от 25.07.2018 г.).

В результате иммуноферментного анализа определения уровня TGF-β1 в культуральной среде в обеих группах на 1-е сутки наблюдения была зафиксирована максимальная концентрация TGF-β1, составившая 6,27±0,18 и 4,58±0,45, соответственно. В дальнейшем в контроле отмечали плавное снижение содержания TGF-β1 до 8-х суток, в опытной - до 14-х суток наблюдения. Кроме того, было установлено, что в опытной группе уровень TGF-β1 на всем сроке исследования был достоверно ниже, чем в контроле, составляя на 47-е сутки наблюдения 3,42±0,25 и 4,95±0,40, соответственно.

Исходное количество клеток в органной культуре ткани трабекулы в обеих группах было равнозначным, составляя в опытной группе 465,7±32, в контроле - 475,2±12. Однако, начиная с 8-х суток наблюдения в контроле было отмечено увеличение количества клеток, составившее к 47-м суткам 613,4±28, что было достоверно выше данного показателя в опытной группе, где количество клеток оставалось стабильным на всем сроке наблюдения и к 47-м суткам составило 489,5±16. Эти данные коррелировали с уровнем экспрессии белка Ki-67, позволяющего выделить клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла. Так, было выявлено большее количество активно делящихся клеток в контрольной группе на всем сроке наблюдения, тогда как в опытной группе их количество было достоверно ниже (Таблица 1).

Таблица 1 — Количество клеток, экспрессирующих Ki-67

	Сроки наблюдения (в сутках)						
	1	8	14	26	35	41	47
опыт	53,6±12	58,6±17	55,4±12	60,5±7	60,2±12	61,7±15	63,5±6
контроль	59,2±16	71,2±11	98,2±13	124,3±43	128,9±61	139,7±32	142,4±17
P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

При анализе жизнеспособности клеток в органной культуре ткани трабекулы, которую оценивали через апоптоз, в обеих группах была обнаружена экспрессия маркеров апоптоза клеток. Однако достоверной разницы между исследуемыми группами по данному показателю не было обнаружено (Таблица 2.).

Таблица 2 - Суммарное количество клеток, экспрессирующих маркеры апоптоза

Группа	**Срок наблюдения**						
	1 сутки	**8 сутки**	**14 суток**	**26 суток**	**35 суток**	**41 сутки**	**47 сутки**
опыт	63,1±12,4	47,4±7,6	32,1±1,2	25,7±1,3	17,3±3,5	16,4±5,7	14,5±4,3
контроль	58,2±15,5	44,6±5,5	34,2±5,9	29,3±2,6	19,1±4,1	18,7±4,3	17,4±1,8
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таким образом, результаты экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о том, что, в сравнении с контролем, воздействие СЛАТ на органную культуру ткани трабекулы приводит к достоверному снижению уровня TGF-β1 в культуральной среде, а также снижению количества клеток в органной культуре и уменьшению количества клеток, экспрессирующих Ki-67, что может указывать на снижение пролиферативной активности в зоне воздействия СЛАТ. При этом сохранение жизнеспособности клеток, подтвержденное отсутствием достоверной разницы проявлений каспазного и митохондриального механизма апоптоза в исследуемых группах, дополнительно подтверждает безопасность использования СЛАТ в клинической практике.

Результаты клинических исследований эффективности комбинированного лазерного лечения далеко зашедшей стадии оперированной ПОУГ

На данном этапе согласно 3-й и 4-й задачам диссертационного исследования разрабатывали комбинированное лазерное лечение у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ после НГСЭ при отсутствии нормализации офтальмотонуса и наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС.

В основу его разработки были положены результаты математических расчетов и экспериментальных исследований, свидетельствующие о целесообразности комбинации ДГП со СЛАТ, проводимой в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ. Целесообразность переноса СЛАТ в верхний сегмент ТС с захватом зоны НГСЭ подтверждалась не только математически доказанным увеличением в этом случае дифференциального оттока ВГЖ в верхнем сегменте ТС УПК с учетом сокращения дуги СЛАТ до 60-80°, но и доказанным в эксперименте *in vitro,* достоверным снижением TGF-β1 в культуральной среде и, соответственно, снижением активности пролиферации клеток в органной культуре ткани трабекулы при отсутствии выраженного апоптотического действия СЛАТ.

Комбинированное лазерное вмешательство включало последовательное проведение сразу выполняющихся друг за другом двух лазерных методик. Так, сначала выполняли СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом ТДМ. Для этого с помощью Nd-YAG-лазера длиной волны 532 нм, с диаметром пятна 400 мкм на уровне проекции Шлеммова канала наносили перекрывающиеся лазерные импульсы с уровнем мощности 0,7 – 1,0 мДж по дуге окружности 60-80° и с ТДМ в середине. При этом суммарное количество импульсов составляло 70-80 (патент РФ № 2576811 от 10.02.2016). Далее проводили классическую лазерную ДГП по общепринятой методике с использованием Nd-YAG-лазера длиной волны 1064 нм, с диаметром пятна 50 мкм, мощностью 2,4-4,5 мДж, нанося 4-19 импульсов до появления парогазовых пузырьков в области воздействия или обратного тока жидкости и визуализации перфорационного отверстия в ТДМ.

Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов ДГП и комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС с захватом зоны НГСЭ

До выполнения лазерных вмешательств острота зрения у пациентов обеих групп составляла, в среднем, 0,52±0,3, поля зрения соответствовали далеко зашедшей стадии ПОУГ. P_0 в основной группе составило 26,65±6,2 мм рт. ст., в

контрольной – 25,63±6,4 мм рт. ст. Коэффициент легкости оттока ВГЖ в основной группе был равен 0,12±0,03 мм^3/мин*мм рт. ст., в контрольной – 0,11±0,02 мм^3/мин*мм рт. ст. Гониоскопически во всех случаях УПК был открыт, средней ширины, пигментация структур ТС была выраженной, на всех структурах УПК отмечали отложение ПЭМ. На 12-ти часах визуализировали ТДМ в виде полупрозрачного прямоугольника с наложениями гранул пигмента и ПЭМ в виде россыпи. Все лазерные операции прошли без осложнений.

На всем сроке наблюдения P_0 в основной группе было достоверно ниже, а коэффициент легкости оттока С выше, чем в контроле. Динамика P_0 и С представлена в Таблице 3.

Таблица 3 — Динамика ВГД и коэффициента легкости оттока

сроки наблюдения до и после лазерных вмешательств	**P_0 (мм рт. ст.)**		**С (мм^3/мин*мм рт. ст.)**	
	Группы исследования			
	основная	**контроль**	**основная**	**контроль**
до операции	26,65±6,2*	25,63±6,4*	0,12±0,03*	0,11±0,02*
1 месяц	13,85±3,5	17,41±3,3	0,27±0,06	0,16±0,07
3-6 месяцев	14,56±3,2	17,87±2,3	0,26±0,09	0,17±0,09
1 год	14,76±4,6	18,26±3,1	0,25±0,08	0,17±0,08
2 года	15,5 ±4,9	17,9±3,6	0,24±0,08	0,16±0,08
3 года	17,8 ±3,9	21,9±2,6	0,23±0,08	0,15±0,08

$p<0,05$, кроме значений отмеченных (*), где статистическая разница между группами не выявлена

При этом необходимость возобновления гипотензивного режима в группе контроля впервые возникла через 6 месяцев после лазерного лечения у 6-ти пациентов (10,9%), в связи с повышением P_0 до 19,1±1,2 мм рт. ст. и снижением С до 0,10±0,09 мм^3/мин*мм рт. ст., тогда как в основной группе повышение P_0 до 19,2±0,2 мм рт. ст. и снижение С до 0,18±0,07 мм^3/мин*мм рт. ст. впервые произошло через 1 год в 11,6% случаев (11 пациентов).

При дальнейшем наблюдении количество пациентов на гипотензивном режиме возрастало в обеих группах, и к 1-му, 2-му и 3-му годам наблюдения составило, соответственно, в основной группе – 11,6%, 14,7% и 20,9%, в контроле - 14,5%, 19,6% и 38,9%. Показанием для проведения повторной

хирургии являлось повышение офтальмотонуса на гипотензивном режиме. Так, в контроле повторная НГСЭ была выполнена через 1 год после ДГП – в 7,2%, через 2 года – в 29,4%, а к концу срока наблюдения – в 41,7% случаев; в основной группе, соответственно, лишь через 2 года - в 9,5%, к концу срока наблюдения – в 13,9% случаев.

Гониоскопически, начиная с первых дней после лазерных вмешательств и на всем сроке наблюдения в глазах обеих групп определяли перфорационное отверстие в ТДМ. При этом в основной группе уже на 1-е сутки отмечали уменьшение наложений ПЭМ в зоне СЛАТ, а к 1-му месяцу послеоперационного периода фиксировали сохранявшееся до 1-го года наблюдения максимальное равномерное очищение зоны СЛАТ от гранул пигмента и ПЭМ. В ходе дальнейшего наблюдения до 3-х лет в основной группе отмечали побледнение зоны СЛАТ, стушеванность ее границ и лишь небольшое накопление гранул пигмента и ПЭМ. Что касается глаз контрольной группы, то в них помимо перфорационного отверстия в ТДМ на всем сроке наблюдения гониоскопическая определялась сохранность выраженной пигментации структур УПК и отложение на них ПЭМ.

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС комбинированная технология практически одномоментного проведения ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ оказывает, в сравнении с классической ДГП, более выраженный и пролонгированный гипотензивный эффект со значительным увеличением коэффициента легкости оттока.

Результаты анализа состояния ХСПО после ДГП и комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС с захватом зоны НГСЭ

До выполнения лазерных вмешательств на сканограммах OCT Visante зоны НГСЭ у всех пациентов обеих групп на фоне снижения параметров ФП и ИСП

отмечали большое количество включений в ИСП, имеющих низкую оптическую плотность и пристеночное положение: в основной группе в 56-ти глазах (58,9 %), в контроле в 33-х глазах (60 %). Во всех случаях визуализировали пути оттока ВГЖ. Показатель денситометрии ИСП в основной группе, в среднем, составил 13,26±0,3, в контроле – 13,82±0,5 ($p \geq 0,05$). ТДМ во всех глазах была тонкая (толщина в основной группе 0,08±0,02 мм, в контроле 0,08±0,01 мм), оптически плотная и в большинстве случаев проминировала в ИСП: в основной группе в 64,2%, в контроле в 63,6%.

Через 1 месяц после лазерного лечения по данным ОСТ в глазах обеих групп регистрировали увеличение средних параметров ФП и ИСП: в основной до 0,46±0,11 мм и 0,41±0,35 мм, в контрольной до 0,39±0,06 мм и 0,29±0,13 мм, соответственно. В основной группе ИСП в 92,6% случаев (88 глаз) представляла собой оптически пустое пространство с четкими границами, в 7,3% случаев (11 глаз) визуализировали небольшое количество пристеночных включений низкой оптической плотности. В контрольной группе ИСП не содержала включений в 52,7% случаев (29 глаз), при этом включения низкой плотности диагностировали в 30,9% (17 глаз) и средней плотности – в 12,7% (7 глаз). По данным денситометрии показатель плотности содержимого ИСП в основной группе значительно снизился в сравнении с дооперационными показателями и был достоверно ниже, чем в контроле, составляя 3,07±0,7 против 9,46±0,2 ($p \leq 0,05$). В обеих группах визуализировали перфорационное отверстие в ТДМ и гипорефлективные пути оттока ВГЖ.

Через 3-6 месяцев после лазерного лечения на ОСТ Visantae параметры ХСПО в основной группе оставались стабильными (ФП 0,47±0,08 мм, ИСП 0,45±0,07 мм). Полное очищение ИСП от включений пролиферативной ткани наблюдали в 88,4% (84 глаза). В 11,6% случаев включения в ИСП были пристеночными, из них в 7,4% случаев (7 глаз) – низкой оптической плотности, в 4,2 % (4 глаза) – средней оптической плотности. Показатель денситометрии также оставался, в среднем, на прежнем уровне, составляя 3,78±0,6.

В контрольной группе отмечали незначительное снижение высоты ФП (0,42 ±0,02 мм) и ИСП (0,38 ±0,03 мм). При этом включения в ИСП были более

выражены и занимали пристеночное положение в 41,8% (23 глаза). Отсутствие включений диагностировали в 45,4% (25 глаз) случаев, а значительное заполнение ими ИСП - в 12,7% (7 глаз). При этом отмечали увеличение денситометрического показателя, который составил 12,2±0,2 и был достоверно выше, чем в основной группе ($p \leq 0,05$). Также визуализировали небольшое количество включений в путях оттока ВГЖ, причем в контрольной группе их визуализировали в 25,4% случаев (14 глаза), а в основной группе в 11,5% случаев (11 глаз).

На данном сроке наблюдения у 6-ти пациентов (10,9%) контрольной группы на ОСТ определяли снижение высоты ФП и ИСП, соответственно, до 0,25±0,02 мм и 0,19±0,01 мм, при этом включения занимали практически весь просвет ИСП. Эти изменения ХСПО сопровождались повышением офтальмотонуса, в среднем, до 19,1±1,2 мм и были расценены как активация пролиферативной активности в зоне НГСЭ.

При анализе сканограмм ОСТ Visante через 1 год после лазерного лечения в основной группе наблюдали стабильность высоты ФП со снижением высоты ИСП (0,42±0,09 мм и 0,34±0,14 мм, соответственно). Включения в ИСП, как правило, располагались пристеночно и имели низкую (15,7% - 15 глаз), или среднюю (7,4% - 7 глаз) оптическую плотность. Средний показатель денситометрии составил 4,59±0,7. У пациентов, которым был назначен гипотензивный режим, было выявлено снижение высоты ИСП до 0,22±0,03 мм с резким увеличением количества включений средней оптической плотности, занимающих большую часть ИСП, а также их скопление в путях оттока ВГЖ.

В контрольной группе отмечали стабильность средних показателей ФП (0,4±0,01 мм) с дальнейшим уменьшением высоты ИСП, в среднем, до 0,31±0,07 мм. Практически полное заполнение ИСП включениями различной оптической плотности визуализировали в 14,5% случаев (8 глаз), частичное заполнение ИСП с пристеночным расположением включений в 50,9% случаев (28 глаз). Показатель денситометрии ИСП составлял 14,76±0,9 ($p \leq 0,05$). Пути оттока ВГЖ в 43,6 % (24 глаза) также содержали включения разной плотности.

У 4-х пациентов (7,2%) контрольной группы, которым не удалось медикаментозно компенсировать ВГД, на ОСТ Visante отмечали спадение ФП и ИСП со значительным заполнением ее просвета и путей оттока ВГЖ включениями.

Через 2 года после лазерного вмешательства в основной группе регистрировали сохранность параметров ФП и ИСП, их средняя высота составляла 0,41±0,07 мм и 0,33±0,11 мм, соответственно. Полное отсутствие включений в ИСП диагностировали в 64,2% случаев (61 глаз), а их пристеночное положение в 26,3% (25 глаз). У 9-ти пациентов (9,5%) включения средней и высокой оптической плотности занимали практически весь просвет ИСП, снижая ее функциональную высоту, а также заполняли пути оттока ВГЖ, что корригировало с повышением офтальмотонуса даже на гипотензивном режиме.

В контрольной группе было диагностировано дальнейшее снижение средней высоты ФП и ИСП (соответственно, до 0,37±0,05 мм и 0,26±0,07 мм) с прогрессирующим нарастанием количества включений в ИСП и увеличением плотности ФП. Пристеночный характер включений в контрольной группе визуализировали в 27,4% случаев (14 глаз). Заполнение ИСП включениями низкой оптической плотности с нарастанием их плотности в направлении к дистальным отделам ИСП визуализировали в 15,6% (8 глаз). В 29,4% случаев (15 глаз) включения заполняли весь просвет полости и делали ее щелевидной, что сопровождалось повышением офтальмотонуса даже на гипотензивном режиме, в связи с чем проводили повторную антиглаукомную операцию.

Несмотря на нарастание количества и плотности включений в обеих группах, при сравнении показателей денситометрии, отмечали достоверно более низкие значения в основной группе, чем в контроле – 5,82±0,7 и 17,5±0,6, соответственно ($p \leq 0,05$).

Через 3 года при анализе сканограмм ОСТ Visante регистрировали снижение параметров ХСПО в обеих группах. В основной группе высота ФП составила 0,39±0,07 мм, ИСП 0,31±0,12 мм. Включения в ИСП визуализировали в 44,2% (38 глаз), что на 8,4% больше, чем в предыдущий срок наблюдения. Но несмотря на это, средний показатель денситометрии увеличился незначительно и

составил 9,05±0,6. У 10-ти пациентов (11,6%) включения занимали практически весь просвет ИСП, значительно снижая ее высоту, а также практически полностью заполняли ПО. У большинства пациентов на данном сроке наблюдения четко визуализировали ПО в виде гипоэхогенных тоннелей, в 39,5% случаев (34 глаза) они содержали включения, в основном низкой оптической плотности.

В контрольной группе на данном сроке наблюдения было зафиксировано более выраженное снижение ФП и ИСП. Средняя высота ФП составила 0,29±0,02 мм, ИСП - 0,21±0,03 мм, включения визуализировали в ИСП в 85,4% случаев, а в 41,6% случаев (15 глаз) они заполняли значительную часть ИСП, что сопровождалось повышением офтальмотонуса на гипотензивном режиме и потребовало проведения повторного хирургического вмешательства.

Показатель денситометрии ИСП увеличился, в сравнении с предыдущим сроком наблюдения, и составил 18,2±0,7. Пути оттока ВГЖ в 41,6% (15 глаз) не визуализировали, а в остальных случаях визуализация ПО была снижена, ввиду значительного заполнения их просвета включениями различной плотности.

Сводные данные параметров ХСПО за весь период наблюдения представлены в Таблице 4.

Таблица 4 — Динамика параметров ХСПО по данным OCT Visante

Сроки наблюдения	**ФП (мм)**		**ИСП (мм)**	
	Группы исследования			
	основная	**контроль**	**основная**	**контроль**
до операции	0,31 ± 0,09*	0,32 ± 0,02*	0,15 ± 0,12*	0,12 ± 0,1*
1 месяц	0,46 ± 0,11	0,39 ± 0,06	0,41 ± 0,35	0,29 ± 0,13
3-6 месяцев	0,47 ± 0,08	0,42 ± 0,02	0,45 ± 0,07	0,38 ± 0,03
1 год	0,42 ± 0,09	0,40 ± 0,01	0,34 ± 0,14	0,31 ± 0,07
2 года	0,41 ± 0,07	0,37 ± 0,05	0,33 ± 0,11	0,26 ± 0,07
3 года	0,39 ± 0,07	0,29 ± 0,02	0,31 ± 0,12	0,21 ± 0,03

$p<0,05$, кроме значений отмеченных (*), где статистическая разница между группами не выявлена

Таким образом анализ динамики состояния ХСПО после комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС с

захватом зоны НГСЭ, у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС 2-й и 3-й стадии в сравнении с классической ДГП способствует более длительной и выраженной сохранности параметров ХСПО и уменьшению признаков активности пролиферативного процесса в зоне НГСЭ, что подтверждается сохранением высоты ФП и ИСП, уменьшением количества включений в ИСП и путях оттока ВГЖ.

ВЫВОДЫ

1. На основании методов математического моделирования установлено, что комбинированное лазерное вмешательство, включающее ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК, приводит к значительному увеличению уровня оттока ВГЖ в верхнем сегменте ТС в сравнении с проведением только классической ДГП. Значимая разница увеличения суммарного оттока ВГЖ при проведении СЛАТ в верхнем или нижнем сегментах в комбинации с ДГП не выявлена. В ходе выполнения комбинации СЛАТ в верхнем сегменте с ДГП целесообразно уменьшить дугу протяженности СЛАТ до 60-80°.

2. Результаты экспериментальных исследований in vitro свидетельствуют о том, что под влиянием СЛАТ происходит снижение уровня TGF-β1 в культуральной среде, а также снижение пролиферативной активности с сохранением жизнеспособности клеток органной культуры ткани трабекулы.

3. Разработанный способ комбинированного лазерного лечения пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС включает проведение ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с дугой окружности 60-80° и с ТДМ в середине дуги.

4. Клинико-функциональные результаты комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ, у пациентов с далеко зашедшей стадии оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС в сравнении проведением только классической ДГП

оказывает более выраженный гипотензивный эффект за счет увеличения оттока ВГЖ по естественным путям, вследствие максимального очищения структур УПК от пигментных наложений и ПЭМ и за счет активации оттока ВГЖ по ХСПО.

5. Результаты оценки состояния ХСПО свидетельствуют о том, что проведение комбинированного лазерного лечения включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ при далеко зашедшей стадии оперированной ПОУГ при отсутствии нормализации офтальмотонуса, наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС способствует в сравнении с классической ДГП сохранению параметров ХСПО и уменьшению признаков активности пролиферативного процесса в зоне НГСЭ, что подтверждается сохранением высоты ФП и ИСП, уменьшением количества включений в ИСП и путях оттока ВГЖ за счет предполагаемого снижения TGF-β1 в зоне НГСЭ.

Практические рекомендации

1. При отсутствии нормализации офтальмотонуса после НГСЭ у пациентов с далеко зашедшей стадией оперированной ПОУГ при наличии выраженной пигментации структур УПК и ПЭС целесообразно проведение комбинированного лазерного лечения, включающего ДГП и СЛАТ в верхнем сегменте ТС УПК с захватом зоны НГСЭ и при сокращении дуги протяженности СЛАТ до 60-80°.

2. Предложенный способ получения органной культуры ткани трабекулы обеспечивает максимальное удаление ткани, окружающей трабекулу, оставляя ее не поврежденной, что позволяет использовать полученную органную культуру в различных экспериментальных исследованиях in vitro.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Егорова, Э.В.* Комбинированные лазерные операции в алгоритме лечения пациентов с первичной открытоугольной оперированной глаукомой // *Э.В. Егорова, Т.С. Любимова,* ***Е.В. Иващенко*** // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. научных материалов. – М.: Издательство «Офтальмология», 2015.– С.79.

2. ***Иващенко, Е.В.*** Комбинированные лазерные операции в лечении пациентов с первичной открытоугольной оперированной глаукомой // ***Е.В. Иващенко,*** *Э.Р. Туманян, Т.С. Любимова Д.Г. Узунян* // Современные технологии в офтальмологии. - 2015.- №3.- С.72-75.

3. *Егорова, Э.В.* Комбинированные лазерные операции в лечении пациентов с первичной открытоугольной оперированной глаукомой // *Э.В. Егорова, Т.С. Любимова, Д.Г. Узунян*, ***Е.В. Иващенко*** // Сб.научн. трудов IV Конгресс офтальмологов Армении. – Ереван. 2015. – С. 251.

4. *Туманян, Э.Р.* Комбинированная технология одномоментного проведения лазерных вмешательств в алгоритме лечения далекозашедшей стадии первичной открытоугольной оперированной глаукомы // *Э.Р. Туманян, Т.С. Любимова, Е.Е. Козлова, И.Н. Шормаз,* ***Е.В. Иващенко*** // Офтальмологические ведомости. - 2018. - Т. 11. - №2. - С. 29-35. doi: 10.17816/OV11229-35

5. ***Иващенко, Е.В.*** Лазерные методы лечения далеко зашедшей стадии оперированной первичной глаукомы // ***Е.В. Иващенко,*** *Н.Р. Туманян, Т.С. Любимова, Е.Е. Козлова, И.Н. Шормаз* // Современные технологии в офтальмологии. - 2018. - № 4. - С. 103-105.

6. *Tumanyan, E.* The Efficacy of Severe Surgically-Operated Primary Glaucoma Combined Laser Treatment // *E. Tumanyan, T. Lyubimova,* ***E. Ivashchenko*** // Abstract book of European Glaucoma Society Congress (EGS-2018)

7. *Tumanyan, E.* The Effectiveness of the One-step Combined Laser Technic,Consisting of the Modified Selective Laser Activation of the Trabecula (MSLAT) and Descemet's goniopuncture (DGP) // *E. Tumanyan, T. Lyubimova,* ***E. Ivashchenko*** // ESCRS Congress, XXXVII.–Paris,14-18 September 2019.

8. *Туманян, Э.Р.* Анализ признаков пролиферативного процесса после одномоментного комбинированного лазерного лечения пациентов с далекозашедшей стадией оперированной глаукомы по данным ОСТ Visantae // *Э.Р. Туманян, Т.С. Любимова, И.Н. Шормаз,* ***Е.В. Иващенко*** // Вестник офтальмологии. – 2020. - Т. 136. - №1. – С. 36-41.

Патенты по теме диссертации

1. Егорова Э.В., Любимова Т.С., Узунян Д.Г., ***Иващенко Е.В.*** Способ лазерного лечения первичной открытоугольной глаукомы после проведенной микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии // Патент России №2576811. 2016.

2. Борзенок С. А., Туманян Э. Р., Любимова Т. С., Островский Д. С., ***Иващенко Е. В.,*** *Герасимов М. Ю., Казанцев А. Д.* Способ получения органной культуры трабекулярной сети из кадаверного глаза человека // Патент России № 2662416. 2018.

Список сокращений

ВГД – внутриглазное давление

ВГЖ – внутриглазная жидкость

ДГП – десцеметогониопунктура

ИСП – интрасклеральная полость

НГСЭ – непроникающая глубокая склерэктомия

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПО – пути оттока

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ПЭМ – псевдоэксфолиативный материал

ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром

СЛАТ – селективная лазерная активация трабекулы

ТС – трабекулярная сеть

УПК – угол передней камеры

ФП – фильтрационная подушка

ХСПО – хирургически сформированные пути оттока

С – коэффициент легкости оттока

P_0 – истинное внутриглазное давление

TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1