

На правах рукописи

ЛОГИНОВ РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЛАЗЕРНАЯ ТРАНСПУПИЛЛЯРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ
ОГРАНИЧЕННОЙ ГЕМАНГИОМЫ ХОРИОИДЕИ**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2020

Работа выполнена на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научный руководитель: **Дога Александр Викторович**
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель генерального директора по
научной работе ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.
Федорова» Минздрава России.

Официальные оппоненты: **Шишкин Михаил Михайлович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой глазных болезней
ФГБУ «Национальный медико-
хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Гришина Елена Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник
офтальмологического отделения ГБУЗ МО
«Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Защита диссертации состоится «8» февраля 2021г. 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, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ограниченная гемангиома хориоидеи (ОГХ) - доброкачественная опухоль, наиболее часто встречающаяся среди внутриглазных сосудистых новообразований (P. Mahesh Shanmugam, 2015). Точная частота встречаемости ОГХ не известна, по данным Jarrett С. (1976), на 1 пациента с ОГХ приходится 15 пациентов с меланомой хориоидеи (МХ). Как известно, частота встречаемости МХ составляет 6-8 случаев на 1 миллион населения (Гришина Е.Е., 1998; Хиониди Я.Н., 2013). ОГХ может стать причиной необратимого снижения остроты зрения (ОЗ) по причине развития таких осложнений, как кистозный макулярный отек, вторичная отслойка сетчатки (ОС) (Shields С.L., 2001; Witschel Н.,1976), а неоваскулярная глаукома. Последнее может потребовать проведения энуклеации (Zeisberg А., 2014).

Для лечения ОГХ используют лучевые методы: наиболее часто – брахитерапию, реже - дистанционную гамма-лучевую терапию (ДЛТ), облучение протоновым пучком и стереотаксическую лучевую терапию (Augsburger J.J., 1997; Ritland J.S., 2001; Schilling Н., 2002, Aizman А. 2004; Levy-Gabriel С., 2009; López-Caballero С., 2010). Лучевые методы являются агрессивными вариантами лечения ОГХ, имеют серьезные осложнения, а в случае брахитерапии и протонотерапии требуют хирургических вмешательств.

Среди лазерных вариантов лечения ОГХ выделяют лазеркоагуляцию (ЛК), фотодинамическую терапию (ФДТ) и диод-лазерную транспупиллярную термотерапию (ТТТ). Проведение ЛК характеризуется частыми осложнениями, рецидивами субретинальной жидкости и отсутствием выраженной регрессии опухоли (Anand R.,1989, Tsipursky M.S., 2011), что стало причиной отказа от ЛК при ОГХ в пользу ФДТ и ТТТ. ФДТ ОГХ - относительно новый не до конца изученный метод лечения, не имеющий стандартизированных протоколов проведения лечения, который также

характеризуется высокой частотой остаточной вторичной ОС (Liu L., 2018; Gunduz K., 2004; Sen M., 2019).

Вопрос применения ТТТ, с эффективностью используемой при лечении ретинобластомы и меланомы хориоидеи (Keunen J.E.E., 1999, Линник Л.Ф. 2000, Яровой А.А 2011), для лечения ОГХ остается мало изученным с противоречивыми данными об эффективности метода (Garcia-Arumi J. 2000; Rapizzi E., 1999; Othmane I.S., 1999; Kamal A., 2000; Mosci Fuchs AV., 2002; Gunduz K., 2004). Остаются неосвещенными теоретические аспекты ТТТ ОГХ, такие, как распространение температурного поля в ОГХ и в окружающих тканях, зависимость распространения температурного поля от высоты ОГХ и параметров лазерного излучения. Не сформулирована целостная технология ТТТ, не определены оптимальные параметры лазерного излучения. Не исследовано влияние кровотока в ОГХ и вторичных изменений сетчатки на эффективность ТТТ. Отсутствует оценка анатомических и функциональных результатов на достаточном клиническом материале в отдаленные сроки после лечения. Не изучены преимущества ТТТ перед другими методами лечения, в том числе перед БТ, как наиболее часто применяемым методом, не разработаны показания и противопоказания к ТТТ ОГХ. Таким образом, актуальным является разработка технологии и изучение эффективности ТТТ ОГХ.

Цель работы - Разработать функционально сберегающую технологию лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Задачи исследования:

1. На основе численного моделирования обосновать оптимальные параметры лазерной (810нм) транспупиллярной термотерапии в лечении ограниченной гемангиомы хориоидеи.
2. На основе клинических исследований разработать методику лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

3. Оценить анатомические и функциональные результаты лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.
4. Провести сравнительный анализ результатов лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи методами лазерной транспупиллярной термотерапии и брахитерапии с Ru-106–Rh-106.
5. Определить показания и противопоказания к проведению лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Научная новизна

Впервые на основе численного моделирования создана модель глазного яблока с новообразованием хориоидеи и продемонстрирован характер распространения теплового эффекта при лазерной термотерапии с учетом физических особенностей ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Впервые разработана целостная технология лазерной транспупиллярной термотерапии для ограниченной гемангиомы хориоидеи, позволяющая проводить лечение с минимальным повреждением здоровых тканей, добиваясь при этом получения максимально высоких зрительных функций и стойкого купирования субретинальной транссудации.

Впервые определены критерии необходимости и достаточности объема проведения лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи для достижения максимального функционального и стабильного анатомического результата: полное купирование субретинальной транссудации без необходимости достижения полной регрессии опухоли при сохранении сетчатки макулярной области.

Впервые показано, что частичная регрессия ограниченной гемангиомы хориоидеи при лазерной транспупиллярной термотерапии не вызывает продолженного роста опухоли и рецидива транссудации в сроки наблюдения до 5 лет.

Впервые на основе подробной оценки функциональных и анатомических исходов показано статистически достоверное улучшение зрительных функций

при проведении лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Впервые на основании сравнительного анализа доказана большая безопасность и эффективность лазерной транспупиллярной термотерапии по сравнению с брахитерапией с рутением-106 в лечении ограниченной гемангиомы хориоидеи, в том числе при опухолях большого размера.

Впервые определены четкие показания и противопоказания к лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Практическая значимость

Численное моделирование глазного яблока с новообразованием хориоидеи является удобным инструментом для подбора параметров термотерапии и проведения экспериментов *ex vivo*, что позволяет наглядно наблюдать физические процессы, протекающие во время лечения, с целью дальнейшего совершенствования технологии.

Разработана технология лазерной транспупиллярной термотерапии, позволяющая проводить функционально-сберегающее лечение ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Показано, что достижение частичной регрессии опухоли с сохранением сетчатки макулярной области с полным купированием субретинальной транссудации и достижением максимального функционального результата не приводит к продолженному росту опухоли и рецидиву транссудации.

Разработанный способ лазерной транспупиллярной термотерапии внутриглазных опухолей в условиях повышенного внутриглазного давления, позволяет добиться необходимого лечебного эффекта при снижении мощности лазерного излучения на 20-60% по сравнению со стандартной процедурой, тем самым снижая степень повреждения здоровых тканей глазного дна.

Доказаны функциональные преимущества лазерной транспупиллярной термотерапии в лечении ограниченной гемангиомы хориоидеи перед брахитерапией с рутением-106.

Определены показания и противопоказания к лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Основные положения, выносимые на защиту

Разработанная на основании численного моделирования и клинических исследований технология лазерной транспупиллярной термотерапии позволяет проводить лечение ограниченной гемангиомы хориоидеи с минимальным повреждением здоровых тканей и достижением максимального функционального результата.

Достижение максимально зрительных функций при лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи не требует полной регрессии опухоли и может быть получено при полном купировании субретинальной транссудации, что не вызывает продолженного роста опухоли и рецидива транссудации в отдаленные сроки наблюдения.

Разработанная технология диод-лазерной транспупиллярной термотерапии позволяет достичь достоверно более высоких зрительных функций при лечении пациентов с ограниченной гемангиомой хориоидеи по сравнению с брахитерапией с рутением-106.

Внедрение в практику

Разработанная технология диод-лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи внедрена в клиническую, научно-педагогическую деятельность Головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской офтальмологической конференции «Ерошевские чтения - 2017» (Самара,

2017), на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2017), на 51-th OOG Spring Meeting and EuRTV Meeting (Нидерланды, Роттердам, 2017), на XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018), на 18th EURETINA Congress (Вена, 2018), на XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2019), на Научно-практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине» (Москва, 2019), на XXIII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2019), на 14th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (Рио-де-Жанейро, 2019), на 55-th OOG Spring Meeting (Великобритания, Лондон, 2019), на научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России», (Москва, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования, получено 4 патента РФ на изобретение.

Объем и структур работы

Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 14 таблицами. Список использованной литературы содержит 152 источника, из них 40 – отечественных и 112 – зарубежных. Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Клиническая часть исследования выполнена на базе отдела

офтальмоонкологии и радиологии (зав. отделом д.м.н. А.А. Яровой) и отдела лазерной хирургии сетчатки с участием в.н.с., к.м.н. Д.А. Магарамова ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». Численное моделирование выполнено в Московском Филиале Компании «Ментор Графикас Девелопмент Сервисез Лимитед» при участии заместителя директора к.ф-м.н. Г.Е. Думнова.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование носило проспективный характер основной группы и проспективно-ретроспективный характер контрольной группы. В клиническую часть исследования включено 184 пациентов (184 глаза) с ОГХ, пролеченных в период с 2006 по 2019 гг. в возрасте от 14 до 84 лет, средний возраст составил 47,7 лет, мужчин было 88, женщин – 96. В 167 (91 %) случаях ОГХ имела центральное расположение. Высота ОГХ до лечения составила от 0,7 до 5,5 мм, наибольший диаметр основания от 3,39 мм до 15,4 мм. Вторичная отслойка сетчатки высотой от 0,3 мм до 7,9 мм наблюдалась у 151 (82%) больного. Исходная максимальная корригируемая острота зрения (МКОЗ) варьировалась от 0,05 до 1,0.

В исследование включались пациенты с не леченной ранее ОГХ без признаков глаукомы и субатрофии глазного яблока. Лечение не проводилось пациентам с вторичной ОС высотой более 3 мм, покрывающей всю поверхность опухоли, без вторичных изменений сетчатки и с ОГХ малых размеров, расположенных в пределах фовеа и папилломакулярного пучка.

Всем пациентам после сбора анамнеза, включающего данные о длительности жалоб на снижение зрения, и после лечения проводили комплексное офтальмологическое обследование, включающее: визометрию, тонометрию, рефрактометрию, ультразвуковое исследование глаза (А- и В-сканирование), периметрию, микропериметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ),

флуоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГ), фоторегистрацию состояния глазного дна. Контроль состояния глаза и ОГХ после лечения проводили каждые 2 месяца в течение 1 года, затем – каждые полгода.

В соответствии с применяемыми методами лечения ОГХ все пациенты были разделены на две группы: основную группу (n=136) составили пациенты, пролеченные при помощи ТТТ, контрольную группу – пациенты, пролеченные при помощи БТ (n=37). Кроме того, отдельно были проанализированы данные пациентов с ОГХ без вторичных изменений сетчатки, которым была выбрана тактика динамического наблюдения (n=11). Срок наблюдения за пациентами составил от 12 мес до 9 лет, а в группе ТТТ – от 12 мес до 5 лет.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США). Рассчитывали среднюю арифметическую величину – M , стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $M \pm \sigma$. Для проверки достоверности различий между средними значениями двух выборок использовался параметрический t -критерий Стьюдента (p). Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий χ^2 и критерий Фишера, а также критерий Вилкоксона. Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Численное моделирование лазерной транспупиллярной термотерапии при ограниченной гемангиоме хориоидеи

На первом этапе работы, для подробного изучения особенностей ТТТ при ОГХ, оценки пространственного температурного поля и его влияния на ткани

глаза, было проведено численное моделирование ТТТ ОГХ с использованием программы Simcenter FloEFD «Mentor Graphics a Siemens business». Для этого была создана упрощенная модель глазного яблока со всеми основными анатомическими структурами, имеющими значение при ТТТ, внутриглазным новообразованием, контактной линзой для ТТТ и источником лазерного излучения. Для оценки достоверности создаваемой модели ТТТ ОГХ был математически смоделирован описанный в работе Ярового А.А (2010 г.) термометрический эксперимент при ТТТ МХ с медь-константановой термопарой. При сравнении данных моделируемого и реального экспериментов была получена высокая корреляция изменения температурной кривой, что свидетельствовало о работоспособности созданной модели и достоверности проводимых расчетов на ней.

Доказанная достоверность разработанной модели позволила проводить дальнейшие расчеты с изменением характеристик опухоли и параметров лазерного излучения. В результате была создана модель ОГХ с учетом кровотока, на которой моделировалась ТТТ при различных вариациях параметров опухоли и лазерного излучения. Была произведена оценка зависимости максимальной температуры ОГХ при ТТТ от диаметра лазерного пятна, мощности лазерного излучения и высоты ОГХ. Так, наглядно показано, что при уменьшении диаметра луча и одинаковой его мощности, т.е. увеличении плотности мощности, температура внутри ОГХ возрастает. Также температура внутри ОГХ возрастает при уменьшении толщины ОГХ. Рассчитано объемное распределение температуры при ТТТ в ОГХ и за

пределами опухолевой ткани (рисунок 1). Определено безопасное для макулы и зрительного нерва расстояние от края лазерного пятна, равное 500 мкм.

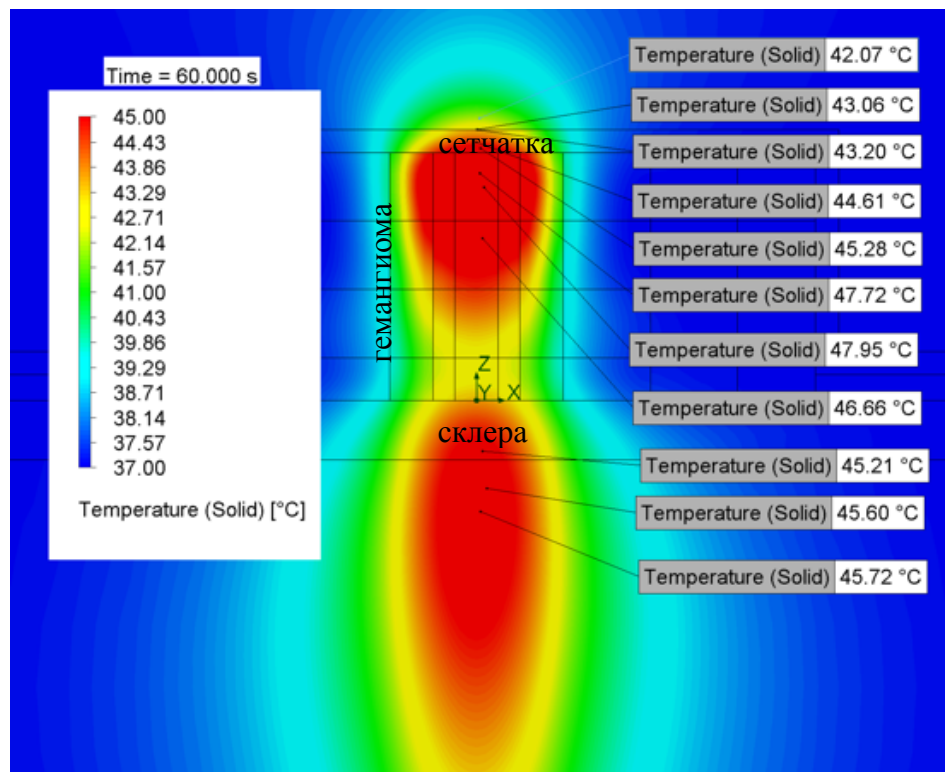


Рисунок 1 Объемное температурное распределение в ткани ОГХ при диаметре лазерного пятна 2 мм и мощности 0,4 Вт

Было определено влияние кровотока на формирование температурного поля при ТТТ ОГХ. Кровоток ОГХ играет роль отводящего тепло фактора. Следовательно, чем больше кровотоков, тем меньше температура в ОГХ. Для более детального изучения влияния кровотока было проведено сравнение формирования температурного поля с нормальным кровотоком и с уменьшенным вдвое кровотоком и мощности лазерного излучения. Расчеты показали, что использование эффекта уменьшения кровотока приводит к уменьшению температурного уровня в склере и за глазом. При этом уровень температур на сетчатке остается таким же, как и при нормальном кровотоке. Полученный результат свидетельствует о целесообразности разработки способа способствующего уменьшению кровотока ОГХ.

При моделировании ТТТ ОГХ в области вторичной ОС при параллельном лазерном луче было показано отсутствие существенного влияния транссудата

на формирование температурного поля в ОГХ ввиду незначительного рассеивания и поглощения лазерного излучения трансудатом. Расчеты показали, что во время ТТТ трансудат играет роль теплового сопротивления между нагретой ОГХ и сетчаткой и способствует меньшему нагреванию сетчатки, что является благоприятным фактором для сохранности сетчатки.

При ТТТ используются контактные линзы, которые позволяют детально визуализировать глазное дно, однако их применение оказывает влияние на лазерный луч. На поверхность сетчатки попадает расходящийся лазерный луч, при этом диаметр пятна-мишени, находящегося на сетчатке, не соответствует заданному диаметру выходного луча, установленного на приборе лазерной установки. Учитывая данную особенность при поведении ТТТ в области вторичной ОС, диаметр пятна-мишени будет отличаться от диаметра лазерного луча в проекции поверхности ОГХ. Расчеты показали, что увеличение вторичной ОС на каждый 1 мм, снижает эффективность ТТТ за счет уменьшения ПМ (плотности мощности) на ~10% за счет увеличения площади лазерного пятна. Полученные данные легли в основу усовершенствования технологии ТТТ при ОГХ в клинических условиях.

Разработка методики лазерной транспупиллярной термотерапии

Разработанная технология предполагает проведение подбора ПМ с минимальными значениями в наиболее удаленной от фовеа части опухоли. При воздействии на участки с очаговыми скоплениями пигмента на поверхности ОГХ требовались меньшие значения ПМ в связи с большим поглощением энергии. Учитывая данный факт, подбор ПМ повторяли заново с целью предотвращения чрезмерного нагревания ОГХ.

С целью сокращения времени проведения сеанса ТТТ и более равномерного нагревания ТТТ проводили в непрерывном «сканирующем» режиме с воздействием в течение 30-50 сек на каждый отдельный участок до начала «побеления» с последующим плавным перемещением лазерного пятна в пределах границ однородной поверхности. В тех случаях, когда проведение ТТТ в «сканирующем» режиме не было возможным (при переходе на области ОГХ

с разной степенью пигментации, вблизи крупных ретинальных сосудов), нанесение аппликаций производили последовательно «край в край», а не в черепицеобразном порядке, в отличие от ТТТ МХ. При необходимости вносились изменения в параметры лазерного излучения. После этого нанесение аппликаций продолжали «край в край» - с продолжительностью каждой аппликации до 1 мин до начала «побеления». Нанесение аппликаций «край в край» является более рациональным по сравнению с черепицеобразным вариантом, так как не вызывает чрезмерного перегрева участков пересечения лазерных аппликаций. Нагревание происходит равномернее, что снижает риск грубого повреждения сетчатки.

Учитывая доброкачественный характер ОГХ и медленные темпы роста, задача полного разрушения опухолевой ткани при разработке технологии ТТТ ОГХ отходила на второй план. Приоритетным являлось достижение максимально высоких функциональных результатов, в связи с чем разрушение ОГХ проводилось частично с сохранением интактной той части опухоли, которая находится в фовеа, зоне папилломакулярного пучка и в непосредственном контакте с ДЗН. Такой подход позволял добиться полной и стабильной резорбции субретинальной жидкости без повреждения функционально значимых структур глазного дна, с сохранением центрального зрения пациента и без случаев продолженного роста опухоли при максимальных сроках наблюдения до 5 лет.

Беспигментный характер ОГХ и наличие кровотока в опухоли, создают условия, при которых лечение с низкими показателями мощности не дает желаемого эффекта и требует использования высокой мощности лазерного излучения (до 900 мВт). Это повышает риск повреждения окружающих здоровых тканей и в первую очередь сетчатки. Для снижения мощности лазерного излучения нами был предложен способ лазерной ТТТ внутриглазных опухолей в условиях повышенного внутриглазного давления (Патент РФ № 2676248): с целью уменьшения потери тепла за счет кровотока ОГХ во время лазерных аппликаций на глаз больного производили компрессию контактной

линзой до офтальмоскопически контролируемого прекращения пульсации ЦАС. Повышение внутриглазного давления позволяло снизить кровоток не только в ЦАС, но также и в сосудах ОГХ, тем самым уменьшая отведение тепла кровотоком. Применение данного способа позволило добиться необходимого лечебного эффекта при снижении мощности на 20-60% по сравнению со стандартной процедурой без компрессии.

С целью максимального снижения риска возможных осложнений, связанных с повреждением ретинальных сосудов, находящихся над ОГХ, были предложены следующие технические приемы. Если ТТТ проводили в сканирующем режиме, то у крупных ретинальных сосудов лазерное воздействие прекращали. Если ТТТ проводилась с перемещением пятна «край в край», то для предотвращения наложения лазерного пятна на крупный ретинальный сосуд, диаметр пятна и мощность уменьшали, сохраняя неизменной ПМ. Аналогичный принцип применяли при проведении ТТТ на «стыках» между ранее нанесенными аппликациями для максимального и равномерного охвата всей поверхности ОГХ.

Кроме того, для сохранения максимально высоких зрительных функций, было предложено поэтапное щадящее проведение ТТТ ОГХ с постепенным, от сеанса к сеансу, расширением области воздействия на ОГХ. Проведение ТТТ даже небольшой части ОГХ запускает процесс частичной регрессии опухоли и резорбции субретинальной жидкости, что делает возможным последующее проведение ТТТ на ранее трудновизуализируемых из-за вторичной ОС участках ОГХ.

В процессе разработки методики ТТТ ОГХ был предложен способ определения дифференцированных показаний к выбору метода лечения ОГХ, основанный на оценке перспектив улучшения зрения (Патент РФ № 2698446), используемый в случае возникновения трудностей в выборе метода лечения при сопутствующей ОГХ высокой вторичной ОС, перекрывающей значительную часть поверхности ОГХ. Как правило, в таких случаях выбор стоит между многократной ТТТ с высокой мощностью, необходимой для коррекции потери

ПМ из-за разности размеров пятна-мишени и лазерного пятна в проекции поверхности ОГХ, и БТ, позволяющей с большей вероятностью достичь разрушения опухоли при однократной процедуре. Данный способ позволял сделать выбор в пользу более рационального варианта лечения, основываясь на прогнозе ОЗ после лечения. Критериями оценки являются структурные изменения сетчатки в фовеа при проведении ОКТ и длительность жалоб пациента. Если пациент отмечал жалобы на одностороннее снижение зрения менее 12 мес и по данным ОКТ имелись вторичные изменения нейроэпителия в фовеа, то прогноз ОЗ оценивали как благоприятный и рекомендовали ТТТ. Если жалобы не превышали 12 мес и по данным ОКТ отмечались вторичные изменения нейроэпителия в фовеа, то констатировали неблагоприятный прогноз ОЗ и приоритет в выборе лечения отдавали БТ.

В случаях, при которых значительную часть ОГХ перекрывает вторичная ОС, ТТТ разрешалось проводить в области ОС, однако при подборе мощности учитывалась, что каждый 1 мм вторичной ОС уменьшает ПМ на ~10%. Данное соотношение было выявлено при численном моделировании. Поэтому для достижения нужной ПМ и возникновения эффекта «побеления», было предложено увеличить мощность лазера на величину, соответствующую уменьшению ПМ.

Если вначале ТТТ ОГХ проводилось на свободной от вторичной ОС области ОГХ, а затем было осуществлено перемещение в область ОГХ с вторичной ОС и была сохранена исходная настройка диаметра пятна на аппарате, то для сохранения заданной ПМ, не нужно изменять мощность лазерного излучения. Это объясняется тем, что при переходе на область вторичной ОС наблюдается уменьшение размера пятна-мишени, в то время как лазерное пятно в проекции поверхности ОГХ остается прежним. При этом ПМ остается неизменной вследствие незначительного поглощения и рассеивания лазерного луча трансудатом, что было продемонстрировано при численном моделировании.

Руководствуясь задачей достижения максимально возможных зрительных функций пораженного глаза, лечение считали завершенным при совокупности двух признаков: отсутствия опухолевой ткани вне фовеа и папилломакулярного пучка и отсутствия субретинальной жидкости с полным прилеганием отслоенной сетчатки. При сохранении остаточной опухолевой ткани пациент регулярно наблюдался с контролем за остаточной опухолевой тканью и состоянием окужающих тканей.

Результаты лечения ограниченных гемангиом хориоидеи ограниченной гемангиомы хориоидеи

Клиническая часть исследования была выполнена на группе пациентов с ранее не леченной ОГХ при проведении ТТТ. Группа пролеченных пациентов стала наиболее крупной из описанных в литературе и составила 136 пациентов (136 глаз) с диагнозом ОГХ в возрасте от 17 до 78 лет (средний - $47,7 \pm 12,6$ лет). Мужчин было 67, женщин – 69. У большинства пациентов ($n=56, 41,2\%$) ОГХ локализовалась в проекции фовеа, у 46 (33,8%) – макулярно вне фовеа, у 26 (19,1%) – юстапапиллярно (ЮП). Исходная МКОЗ составила в среднем $0,44 \pm 0,3$. Средняя высота ОГХ до лечения составила $3,24 \pm 0,84$. Вторичная ОС (средняя высота - 1,17 мм) наблюдалась у 114 (83,8 %) пациентов. Светочувствительность варьировалась от 3,5 до 27 дБ (средняя - 14,5 Дб). Нестабильная точка фиксации отмечалась в 56 (41%) случаях, относительно стабильная – в 27 (20%) случаях, стабильная – в 53 (39%) случаях. Срок наблюдения пациентов в среднем составил $27 \pm 28,6$ мес. Критериями необходимости проведения лечения при ОГХ являлось наличие вторичной транссудативной ОС и/или кистозного макулярного отека.

При изучении особенностей послеоперационного периода ТТТ ОГХ был выявлен период завершения уменьшения вторичной ОС и наступления стабилизации регрессии опухоли после ТТТ, который составил 2 мес. На основании этого был определен интервал между сеансами ТТТ, который составил 2 мес. Была произведена детальная оценка анатомических результатов после ТТТ: среднее уменьшение толщины ОГХ составило 1,13 мм,

при этом чаще всего ($n=42$, 31%) уменьшение варьировалось от 0,5 до 1 мм. В процентном отношении ОГХ регрессировала в среднем на 34%, чаще регрессия наблюдалась в диапазоне от 30 до 40%, что было отмечено в 35 (26%) случаях. Было определено среднее количество сеансов ТТТ для достижения стабильного состояния ОГХ с полной резорбцией субретинальной жидкости, которое составило 2,6 сеансов при среднем интервале 2,4 мес. Резорбция субретинальной жидкости отмечена у всех 136 пациентов после проведения ТТТ в среднем через 4,67 мес после начала лечения.

При оценке функциональных результатов лечения было отмечено статистически значимое улучшение средней МКОЗ после ТТТ по сравнению с исходной: 0,55 против 0,41 ($p<0,01$). В целом, повышение МКОЗ после ТТТ достигнуто в 77 случаях (57%), сохранение (стабилизация) исходной МКОЗ – в 48 случаях (35%). Детальное исследование изменения МКОЗ по строчкам после ТТТ показало, что улучшение МКОЗ на 1 строчку отмечалось у 22 (16%) пациентов, улучшение на 2 строчки – у 13 (10%) пациентов, улучшение на 3 строчки – у 15 (11%), улучшение на 4 и более строчек – у 27 (20%). Отрицательные результаты в виде снижения МКОЗ отмечены в 11 случаях (8%), при этом снижение на 0,2 отмечалось у 5 (4%) пациентов, ухудшение на 0,3 – у 3 (2%), ухудшение на 4 и более строчек – у 3 (2%).

Проведенная оценка данных микропериметрии показала статистически значимое улучшение светочувствительности с 14,5 дБ до 18,8 дБ после проведения ТТТ ($p=0,00046$). Кроме того, было отмечено статистически значимое улучшение стабильности точки фиксации: количество пациентов с нестабильной точкой фиксации сократилось с 56 (41%) до 18 (13%) случаев, с относительно стабильной фиксацией незначительно увеличилось с 27 (20%) до 33 (25%) случаев ($p < 0,05$), со стабильной фиксацией увеличилось с 53 (39%) до 85 (62%) случаев ($p < 0,05$).

Осложнения, ставшие причиной снижения ОЗ пациентов, были отмечены в 11 случаях (8%): хориоретинопатия в проекции фовеа и папилломакулярного пучка ($n=8$; 5,9%), тракционные складки сетчатки ($n=2$; 1,5%), развитие

реактивной вторичной ОС, затрудняющей проведение последующей ТТТ (n=1; 0,7%). В целом, ТТТ ОГХ позволила проводить лечение безопасно с достижением улучшения и стабилизация МКОЗ в 92% случаев (n=125).

Отдельно обращает на себя внимание группа пациентов с ОГХ, у которых не было выявлено вторичных изменений сетчатки и была выбрана тактика динамического наблюдения с проведением контрольного офтальмологического обследования 1 раз в 6 мес (n=11). Возраст пациентов данной группы варьировал от 31 до 84 лет (в среднем – 57 лет). Высота ОГХ составила от 1,8 до 3,4 мм (в среднем 2,6 мм), протяженность от 5,5 до 10,12 мм (в среднем 7,9 мм), МКОЗ от 0,3 до 1 (в среднем 0,7). У 10 из 11 пациентов данной группы при сроках наблюдения от 21 мес до 9 лет не было отмечено признаков увеличения размеров ОГХ и появления вторичных изменений сетчатки.

Сравнительный анализ результатов лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи методами лазерной транспупиллярной термотерапии и брахитерапии с Ru-106–Rh-106.

Для подтверждения эффективности разработанной технологии ТТТ ОГХ был проведен сравнительный анализ результатов данного метода с БТ, которая на сегодняшний день является наиболее востребованным и часто применяемым методом лечения таких образований. Сведений о проведении подобного сравнения двух методов в литературе не найдено. Для проведения сравнения были сформированы 2 группы. Основная группа включала 136 пациентов с ОГХ, пролеченных при помощи ТТТ по ранее описанной технологии. Контрольную группу составили 37 пациентов, пролеченных БТ. Для корректного сравнения группы были стандартизированы по основным показателям: исходной МКОЗ, локализации опухоли, толщине и протяженности основания ОГХ, частоте выявляемой вторичной ОС и ее высоте, срокам наблюдения. В итоге стандартизации были получены статистически однородные группы численностью 57 пациентов в группе ТТТ и

35 пациентов в группе БТ, при средней высоте 3,9 мм в группе ТТТ и 4,1 мм в группе БТ.

При оценке результатов лечения в группах была выявлена достоверно меньшая степень регрессии опухоли в группе ТТТ (на 1,47 мм) по сравнению с группой БТ (на 2,34 мм) ($p=0,014$).

Полная резорбция субретинальной жидкости наблюдалась во всех 57 (100%) случаях группы ТТТ после проведения в среднем 2,6 сеансов. В группе БТ лечение чаще ($n=31$, 89%) проходило в один этап, однако в 4 случаях понадобилось проведение дополнительных сеансов ТТТ (от 1 до 2) остаточной опухолевой ткани.

В группе ТТТ прилегание отслоенной сетчатки ОС наблюдалось в достоверно более короткий срок от 2 до 12 мес, в среднем через 3,8 мес, по сравнению с группой БТ: от 3 до 10 мес, в среднем через 4,9 мес ($p=0,007$). Это является дополнительным преимуществом ТТТ, так как длительно существующая субретинальная жидкость повышает риск ухудшения ОЗ.

Оценка изменений ОЗ показала преимущество ТТТ перед БТ по всем анализируемым параметрам. Так, средняя МКОЗ после лечения в группе ТТТ была достоверно выше (0,49), чем в группе БТ (0,21) ($p=0,0017$). При этом в группе ТТТ не было отмечено случаев ухудшения зрения в отличие от группы БТ, где снижение МКОЗ отмечалось в 20% случаев. Несмотря на то, что количество случаев без изменений МКОЗ в обеих группах не имело статистически значимых различий (группа ТТТ: $n=25$ (46%), группа БТ: $n=20$ (60%) ($p=0,08$)), средняя МКОЗ, составившая у пациентов без изменений МКОЗ в группе ТТТ 0,3, была статистически выше, чем у аналогичных пациентов группы БТ (в среднем 0,03 ($p=0,01$)).

Проведенный анализ исходно статистически однородных групп показал достоверно лучшие анатомические и функциональные исходы в группе ТТТ. Лучшие функциональные результаты объясняются возможностью избирательного воздействия на ОГХ при ТТТ без стремления добиться полной регрессии ОГХ при отсутствии повреждения сетчатки фовеа, папилло-

макулярного пучка и ДЗН. Отсутствие продолженного роста опухоли и рецидивов ОС при среднем сроке наблюдения 2,5 года и максимальном сроке наблюдения до 5 лет доказывает эффективность и обоснованность данной тактики.

Данные, полученные в нашей работе, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности проведения ТТТ по разработанной технологии у пациентов с ОГХ, в том числе при ОГХ больших размеров и при наличии вторичной ОС.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная с использованием численного моделирования модель глаза с ограниченной гемангиомой хориоидеи позволяет оценить качественно и количественно распространение теплового поля в опухоли и окружающих тканях при лазерной транспупиллярной термотерапии с учетом их физических особенностей, дает возможность определить оптимальные параметры лазерного воздействия в зависимости от размеров, топографических взаимоотношений опухоли и критических структур глазного дна, наличия и высоты транссудативной отслойки сетчатки и обосновывает новые методические подходы к термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.
2. Разработанная технология лазерной транспупиллярной термотерапии ОГХ, включающая оптимальные режимы и предложенные новые методические подходы при лазерном воздействии, в том числе доказанное отсутствие необходимости достижения полного разрушения опухоли при сохранении сетчатки макулярной зоны и обязательном полном купировании субретинальной транссудации, дает возможность эффективного воздействия на опухоль, в том числе при отслойке сетчатки и позволяет проводить лечение с минимальным повреждением здоровых тканей и максимальным функциональным результатом.
3. Разработанная технология лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи обеспечивает статистически достоверное

стойкое улучшение зрительных функций у 57% пациентов в среднем на 0,14 ($p=0,016$), достоверное улучшение светочувствительности в среднем на 4,3 дБ ($p=0,00046$) и стабильности точки фиксации ($p= 0,03$). Во всех случаях отсутствует продолженный рост опухоли и рецидив субретинальной транссудации в сроки наблюдения до 5 лет. Условием положительного прогноза улучшения зрения является длительность снижения зрения не более 1 года.

4. Сравнительный анализ результатов лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи с применением разработанной технологии лазерной транспупиллярной термотерапии и брахитерапии с Ru-106–Rh-106 в стандартизированных группах пациентов показал, что лазерная транспупиллярная термотерапии позволяет получить достоверно более высокие зрительные функции – на 0,21 ($p=0,0014$), в том числе при опухолях толщиной более 3 мм, при достоверно меньшем количестве осложнений и при отсутствии необходимости проведения хирургических вмешательств.

5. Разработанная технология показана при наличии опухоли с вторичными изменениями сетчатки независимо от размеров ограниченной гемангиомы хориоидеи. Разработанная технология противопоказана при высоком риске снижения зрения, когда ограниченная гемангиома расположена в пределах проекции фовеа и папилломакулярного пучка, высокой отслойке сетчатки при отсутствии перспективы улучшения зрительных функций, отсутствии перспективы улучшения зрительных функций при отказе пациента от многоэтапного проведения лечения, при вторичной неоваскулярной глаукоме, при ригидности зрачка, при непрозрачности оптических сред.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Технологию лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи целесообразно применять при ограниченной

гемангиоме хориоидеи, при наличии вторичных вторичной отслойки сетчатки и кистозного макулярного отека.

При отсутствии вторичных изменений сетчатки у пациентов с ограниченной гемангиомы хориоидеи следует осуществлять регулярный мониторинг размерами опухолевого очага и состоянием вышележащей сетчатки 1 раз в 6 месяцев.

При наличии вторичной отслойки сетчатки, высотой более 3 мм, полностью покрывающей поверхность ограниченной гемангиомы хориоидеи, проведение лазерной лазерной транспупиллярной термотерапии не рекомендуется.

При однородной поверхности ограниченной гемангиомы хориоидеи на всем протяжении возможно нанесение аппликатов в непрерывном «сканирующем» режиме с воздействием в течение 30-50 сек на каждый отдельный участок.

При неоднородной поверхности ограниченной гемангиомы, при переходе на области ограниченной гемангиомы хориоидеи с разной степенью пигментации и вблизи крупных ретинальных сосудов нанесение аппликаций целесообразно проводить последовательно «край в край».

Учитывая доброкачественный характер ограниченной гемангиомы хориоидеи, ее разрушение необходимо осуществлять частично с сохранением интактной той части опухоли, которая находится в макулярной области, зоне папилломакулярного пучка и не ближе 500 мкм к диску зрительного нерва и к указанным областям с целью сохранения максимально возможных зрительных функций.

Для уменьшения потери тепла за счет кровотока ограниченной гемангиомы хориоидеи и снижения мощности лазерного излучения целесообразно использовать разработанный способ диод-лазерной транспупиллярной термотерапии в условиях повышенного внутриглазного давления с дозированной компрессией глазного яблока.

Для сохранения максимально высоких зрительных функций при ограниченной гемангиомы хориоидеи диод-лазерную транспупиллярную термотерапию следует проводить поэтапно, с интервалом в 2 месяца, с постепенным, от сеанса к сеансу расширением области воздействия, при наличии вторичной отслойки сетчатки.

Для осуществления обоснованного выбора в пользу более рационального варианта лечения стоит использовать разработанный способ определения дифференцированных показаний к выбору метода лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи, заключающийся в определении прогноза основываясь на оценке структурных изменений сетчатки при проведении оптической когерентной томографии и длительности жалоб пациента.

В случаях, когда значительная часть ограниченной гемангиомы хориоидеи находится под вторичной отслойкой сетчатки целесообразно учитывать высоту вторичной ОС и проводить диод-лазерную транспупиллярную термотерапию в области вторичной отслойки сетчатки с увеличением мощности на ~10% при увеличении вторичной ОС на каждый 1 мм.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. **Логинов, Р.А.** Лечение гемангиом хориоидеи: место лазерной термотерапии и брахитерапии / Р.А. Логинов, Д.А. Магарамов, А.В. Дога, П.Л. Володин, А.А. Яровой // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23. – №. S3. – С. 70.
2. Яровой, А.А. Брахитерапия внутриглазных сосудистых образований / А.А. Яровой, Д.А. Магарамов, А.В. Дога, **Р.А. Логинов**, В.А. Яровая, А.В. Котельникова // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – №. 3-S1. – С. 120.
3. **Логинов, Р.А.** Лечение диффузной гемангиомы хориоидеи при синдроме Стюрдж–Вебера / **Р.А. Логинов**, А.А. Яровой, А.В. Дога, Н.А. Гаврилова, В.А. Яровая //Head and neck/голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2019. – № 2s. – С. 44.
4. Яровой, А.А. Лечение ограниченной гемангиомы хориоидеи: термотерапия или брахитерапия. Сравнительный анализ / А.А. Яровой, А.В. Дога, Д.А. Магарамов, **Р.А. Логинов**, Н.А. Гаврилова, Д.С. Астарханова //Офтальмохирургия. – 2020. – №. 4. – С. 37-41

Прочие публикации:

5. **Loginov, R.A.** Intraocular vascular tumors and various approaches to their treatment / R.A. Loginov, D.A. Magaramov, O.V. Golubeva, S.S. Kleyankina, A.A. Yarovoy // 52rd OOG Spring Meeting and EuRTB Meeting: Abstract book. – Rotterdam, 2017.

6. **Loginov, R.A.** Intraocular vascular tumors: various lesions, various treatment approaches / R.A. Loginov, D.A. Magaramov, A.A. Yarovoy, P.L. Volodin // Abstract book Euretina 2018 – Vienna, 2018

7. Yarovoy, A. The first our application of gamma-knife radiosurgery for diffuse choroidal hemangioma in a patient with Sturge-Weber/ A.A. Yarovoy, A.V. Golanov, A.V& Doga, **R.A Loginov**, V.A Yarovaya, V.V. Kostyuchenko // ISRS2019 Abstract book. – Rio de Janeiro, 2019

8. Магарамов, Д.А. Отдаленные результаты лазерных методов лечения гемангиомы хориоидеи / Д.А. Магарамов, А.А. Яровой, **Р.А. Логинов**, В.А. Соломин //Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – №. 1. – С. 176-178.

9. Магарамов, Д.А. Сосудистые новообразования сетчатки и хориоидеи. Методы лечения и результаты / Д.А. Магарамов, А.А. Яровой, Н.А. Гаврилова, **Р.А. Логинов** //Труды офтальмологической конференции, посвященной 115-летию со дня рождения Героя Социалистического Труда, лауреата Государственной премии СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, члена-корреспондента АМН СССР, профессора Тихона Ивановича Ерошевского «Ерошевские чтения - 2017» – 2017. - С. 425–456.

10. **Логинов, Р.А.** Сравнительный анализ лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи брахитерапией и лазерной транспупиллярной термотерапией / Р.А. Логинов, Д.А. Магарамов, А.В. Дога, В.А. Яровая, А.А. Яровой. //Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – №. 4. – С. 181-183.

11. Магарамов, Д.А. Диагностика и лазерные методы лечения доброкачественных хориоретинальных новообразований глаз / Д.А. Магарамов, П.Л. Володин, Р.А. Логинов. //Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – №. 1. – С. 373-377.

Патенты РФ на изобретение:

1. Патент № 2676248: Способ диод-лазерной транспупиллярной термотерапии внутриглазных опухолей в условиях повышенного внутриглазного давления. Дога А.В., Магарамов Д.А, Яровой А.А., Р.А. Логинов В.А. Яровая В.А.; Федеральное государственное бюджетное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2018115912; заявл. 27.04.2018; опубл. 26.12.2018.

2. Патент № 2698446: Способ определения дифференцированных показаний к лечению ограниченной гемангиомы хориоидеи. Яровой А.А., Дога А.В. Магарамов Д.А., Логинов Р.А., Яровая В.А., Чочаева А.М.; Федеральное государственное бюджетное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2019117909; заявл. 10.06.2019; опубл. 26.08.2019.

3. Патент № 2715194: Способ лазерного лечения патологии крайней периферии глазного дна при обратной офтальмоскопии. Яровой А.А., Дога А.В., Логинов Р.А., Яровая В.А., Котельникова А.В.; Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2019122745; заявл. 18.07.2019; опубл. 25.02.2020.

4. Патент № 2734137: Способ определения положения офтальмоаппликатора при брахитерапии новообразований глазного дна. Яровой А.А., Котова Е.С., Логинов Р.А., Городецкая Ю.Б., Котельникова А.В. ; Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2020107431; заявл. 12.12.2019; опубл. 24.07.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ	брахитерапия
ДЗН	диска зрительного нерва
ЛК	лазеркоагуляция
МКОЗ	максимальная корригируемая острота зрения
МХ	меланома хориоидеи
ОА	офтальмоаппликатор
ОГХ	ограниченная гемангиома хориоидеи
ОЗ	острота зрения
ОС	отслойка сетчатки
ПМ	плотность мощности
ТТТ	транспупиллярная термотерапия
ЮП	юкстапапиллярный

БИОГРАФИЯ

Логинов Роман Александрович, 1991 года рождения, в 2015 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2015 по 2017 гг. проходил обучение в ординатуре, а с 2017 по 2020 гг. обучался в очной аспирантуре на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор 23 научных работ, из них 6 в журналах, рецензируемых ВАК РФ, в том числе 6 – в зарубежной печати, 8 патентов РФ на изобретение.