

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Логинов Роман Александрович

ЛАЗЕРНАЯ ТРАНСПУПИЛЛЯРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ
ОГРАНИЧЕННОЙ ГЕМАНГИОМЫ ХОРИОИДЕИ

14.01.07 – Глазные болезни

диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Дога Александр Викторович

Москва – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Брахитерапия	16
1.2. Наружная лучевая терапия	19
1.3. Лазерная коагуляция	22
1.4. Фотодинамическая терапия	23
1.5. Лазерная транспупиллярная термотерапия	25
1.6. Анти-VEGF терапия	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	31
2.1. Общая характеристика материала клинических исследований	31
2.2. Методы обследования пациентов	32
2.3. Оборудование и инструментарий для проведения лазерной транспупиллярной термотерапии	34
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОЙ ТРАНСПУПИЛЛЯРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ОГРАНИЧЕННОЙ ГЕАНГИОМЫ ХОРИОИДЕИ.	36
3.1. Численное моделирование лазерной транспупиллярной термотерапии при ограниченной гемангиоме хориоидеи	36
3.2. Разработка методики лазерной транспупиллярной термотерапии	54
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОГРАНИЧЕННЫХ ГЕАНГИОМ ХОРИОИДЕИ	70
4.1. Результаты транспупиллярной термотерапии у пациентов с ограниченной гемангиомой хориоидеи	70
4.1.1. Результаты первичного осмотра пациентов	70
4.1.2. Особенности послеоперационного периода	73

4.1.2. Анатомические результаты лазерной транспупиллярной термотерапии.....	75
4.1.3. Осложнения лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиоме хориоидеи.	82
4.1.4. Функциональные результаты	86
4.2 Сравнительный анализ результатов лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи методами лазерной транспупиллярной термотерапии и брахитерапии с ru-106–rh-106.	91
4.2.1 Стандартизация пациентов в группах	91
4.2.2 Анатомические и функциональные результаты сравнительного анализа	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Ограниченная гемангиома хориоидеи (ОГХ) - доброкачественная сосудистая опухоль, наиболее часто встречающаяся среди внутриглазных сосудистых новообразований (P. Mahesh Shanmugam, 2015). Данная патология не связана с системными заболеваниями и имеет врожденное происхождение (Berry M, 2017; Mashayekhi A. 2003). Точная частота встречаемости ОГХ не известна, по данным Jarrett C. (1976), на 1 пациента с ОГХ приходится 15 пациентов с МХ (меланома хориоидеи), частота которой составляет 6-8 случаев на 1 миллион населения (Гришина Е.Е., Кириличев А.Н., 1998; Хиониди, Я.Н, 2013). Клиническая манифестация заболевания, как правило, происходит в 4 – 6 декадах жизни, когда появляются первые жалобы на снижения остроты зрения (ОЗ), в то время как бессимптомные формы ОГХ являются случайной находкой при проведении офтальмологического осмотра (Berry M, 2017). ОГХ в виде изолированного узла поражает часть сосудистой оболочки заднего полюса глаза (Shields C.L., 2001) и, несмотря на медленные темпы роста, может стать причиной необратимого снижения ОЗ по причине развития таких осложнений, как кистозный макулярный отек, вторичная отслойка сетчатки (ВОС) (Shields C.L., 2001; Witschel H., 1976), а возникновение неоваскулярной глаукомы с декомпенсацией внутриглазного давления и развитием болевого синдрома требует проведения энуклеации (Zeisberg A., 2014).

Существует множество методов лечения ОГХ, каждый из которых имеет свои особенности.

Одним из наиболее распространенных методов лечения ОГХ является брахитерапия (БТ) с различными радионуклидами, которая имеет широкое применение в офтальмоонкологической практике и используется для лечения большинства внутриглазных опухолей (Zografos L., 1996; Chao A.N., 2001; Shields C. 2001; Aizman A. 2004; Levy-Gabriel C., 2009; López-Caballero C., 2010) (Anastassiou G., 2006; Seregard S., 2013). БТ имеет очевидные

преимущества, среди которых возможность выполнения лечения при вторичной ОС (отслойке сетчатки) большой высоты и при ОГХ больших размеров. Однако проведение данного варианта лечения сопряжено с необходимостью двукратной операционной травмы, а частая юкстапапиллярная локализация ОГХ создаёт технически непростые условия проведения фиксации офтальмоаппликатора вблизи зрительного нерва. Кроме того, проведение БТ в большинстве случаев приводит к формированию постлучевой хориоретинопатии в зоне воздействия офтальмоаппликатора (López-Caballero С., 2010), что наряду с невозможностью проведения лечения прецизионно влечет высокий риск снижения ОЗ.

К наружным методам облучения, используемым при ОГХ, относятся дистанционная гамма-лучевая терапия (ДЛТ), облучение протоновым пучком с и стереотаксическая лучевая терапия (Augsburger J.J., 1997; Ritland J.S., 2001; Schilling H., 2002).

Одним из первых методов среди наружной лучевой терапии стала применяться ДЛТ, применение которой связано с вовлечением в облучение значительного объема здоровых тканей, следствием чего является высокий риск развития радиационно-индуцированных осложнений, таких как кератит (Sen M., 1965), конъюнктивит, катаракта, лучевая ретинопатия и оптическая нейропатия, симблефарон (Sen M., 1965), тяжесть которых зависит от дозы облучения (Schmidt-Erfurth U., 2002). Учитывая невозможность прецизионного воздействия на ОГХ при ДЛТ и частую локализацию ОГХ в центральных отделах глазного дна, ДЛТ приводит к снижению зрительных функций. Вследствие чего, в настоящее время, ДЛТ потеряла свою актуальность по мере внедрения в офтальмоонкологическую практику других более щадящих методов лечения.

Метод протонотерапии также нашел свое применение в лечении ОГХ. Считается, что протонотерапия, в отличие от ДЛТ, позволяет создавать радикальную дозу облучения с минимальным повреждением прилежащих к опухоли здоровых тканей (Levy-Gabriel С. 2009, Zografos L. 1998). Проведение

протонотерапии сопряжено с фиксацией к склере в проекции ОГХ танталовых клипс для рентгенлокализации опухоли, что требует хирургического вмешательства. Сравнительно небольшой опыт применения протонотерапии в мире свидетельствует о том, что данный метод позволяет добиться полной резорбции субретинальной жидкости у 100% пациентов с формированием плоского рубца в 65 (91,5%) случаях. (Levy-Gabriel С. 2009). Подобная радикальность является излишней при ОГХ, и повышает риск возникновения осложнений, которые наблюдались в 26 случаях (36%), среди которых выявлена постлучевая катаракта (n=20, 28%) и постлучевая макулопатия (n=6, 8%) (Levy-Gabriel С. 2009). Высокая стоимость процедуры, проведение которой возможно лишь в немногих специализированных центрах является недостатком данного варианта лечения ОГХ.

В литературе описаны единичные случаи проведения стереотаксического облучения при ОГХ (Chung K.S., 2020; Kim Y.T., 2010; Kivelä T., 2003; Kong D.S., 2007; Song W.K., 2009), однако оценить безопасность и функциональные исходы стереотаксического облучения не представляется возможным ввиду малочисленности и противоречивости имеющихся работ, что требует дальнейшего изучения данного метода.

Начиная с 1960-70-х годов ксеноновая фотокоагуляция (ФК) и аргоновая лазеркоагуляция (ЛК) были ведущими методами лечения ОГХ (Kong D.S., 2007). Однако малая глубина проникновения лазерного излучения оказывала лишь поверхностное воздействие на ОГХ, следствием чего были высокая частота рецидивов вторичной ОС (до 40%) (Anand R., 1989), отсутствие уменьшения размеров опухоли, частые осложнения, включая рубцовую деформацию сетчатки, формирование эпиретинальной мембраны, окклюзию сосудов сетчатки и субретинальное кровоизлияние (Tsipursky M.S., 2011). Все это стало причиной отказа от использования ЛК при ОГХ в последующем в пользу других лазерных методов – фотодинамической терапии (ФДТ) и лазерной транспупиллярной термотерапии (ТТТ) (Sen M., 1965).

Из-за высокого риска снижения зрения при высокоинтенсивных ФК, ЛК и лучевых методах лечения ОГХ возник интерес к применению альтернативных методов лечения ОГХ, одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ). В литературе приведены данные успешного проведения ФДТ пациентам с ОГХ, где также наблюдалось уменьшение размеров опухоли и рассасывание субретинальной жидкости (Cerman E., 2015; Su Z., 2014). Однако опыт лечения представленный в самой масштабной работе, посвященной проведению ФДТ 237 пациентам с ОГХ, демонстрируя удовлетворительные функциональные результаты после лечения, вместе с тем свидетельствует о достижении полной резорбции субретинальной жидкости лишь у 58,3% пациентов (Shields C.L., 2020). ФДТ не лишена и осложнений: субретинальное кровоизлияние (Baba T., 2011), увеличение отслойки нейроэпителия (Mashayekhi A., 2013), окклюзия ветвей центральной артерии сетчатки (Xiao Y., 2013). Кроме того, из недостатков ФДТ стоит отметить инвазивность процедуры, отсутствие стандартизированных протоколов для пациентов с ОГХ (Liu L., 2018), а так же дороговизну процедуры в совокупности с необходимостью неоднократного повторения, что сказывается на доступности данного метода лечения [Gunduz K., 2004; Sen M., 2019]

Применение анти-VEGF препаратов при ОГХ возможно в качестве симптоматической терапии. Роль анти-VEGF агентов в лечении ОГХ до сих пор остается неопределенной, их применение приводит лишь к кратковременной резорбции субретинальной жидкости (Sagong M., 2011), что в некоторых случаях может быть полезным при подготовке к проведению лазерного лечения ОГХ (Gunduz K., 2004; Zeisberg A., 2014; Chan L.W., 2014).

Одним из методов, предложенных ранее для лечения ОГХ, является транспупиллярная лазерная термотерапия (ТТТ), с успехом применяющаяся в лечении злокачественной опухоли сосудистой оболочки глаза - меланомы хориоидеи (Keunen J.E.E., 1999, Линник Л.Ф. 2000). ТТТ является одним из видов гипертермического селективного повреждения опухолевой ткани, индуцирующего локальный некроз меланомы хориоидеи до 3,9 мм (Journée-de

Korver J.G., 1997). Несмотря на имеющийся успешный опыт лечения меланомы хориоидеи, в литературе также имеется лишь единичные работы по применению этого метода при ОГХ (Garcia-Arumi J. 2000; Rapizzi E., 1999; Othmane I.S., 1999; Kamal A., 2000; Mosci Fuchs AV., 2002; Gunduz K., 2004). При этом авторами описываются лишь небольшие когорты пациентов – не более 10 в каждой из работ. В результате чего данные об эффективности ТТТ противоречивы и статистически не достоверны. Несмотря на определенное упоминание в литературе, целостная технология ТТТ не сформулирована, не определены оптимальные параметры лазерного излучения, не изучен характер осложнений лечения. При ОГХ также не проведена оценка анатомических и функциональных результатов в отдаленные сроки после лечения. Не определена зависимость остроты зрения в послеоперационном периоде от наличия субретинальной жидкости, вторичных изменений макулы, сроков развития данных изменений. Не изучены преимущества ТТТ перед другими методами лечения, в том числе перед БТ, не разработаны показания и противопоказания к ТТТ ОГХ.

Так как ОГХ является доброкачественным образованием с медленной скоростью прогрессии, основным приоритетом при ее лечении является анатомическая сохранность глаза и сохранность максимально высоких зрительных функций. Лучевые методы позволяют добиться стойкой регрессии ОГХ, однако при этом в зону облучения вовлекаются здоровые ткани, повреждение которых повышает риск развития осложнений и неблагоприятного исхода в отношении остроты зрения. Кроме того, лучевая терапия в случаях БТ и протонотерапии требует проведения хирургического вмешательства, что является дополнительным недостатком. Интравитреальное введение anti-VEGF препаратов, как было показано, не влияет на размеры ОГХ, а эффект резорбции субретинальной жидкости, отмеченный в некоторых случаях, имеет кратковременный характер. Опыт проведения ЛК при ОГХ показал низкую эффективность данного метода. Проведение ЛК сопровождалось частыми осложнениями и рецидивами

субретинальной жидкости, что и стало причиной перехода к ФДТ и ТТТ. ФДТ ОГХ относительно новый метод лечения ОГХ, который остается не до конца изученным. Особое внимание обращает на себя высокая частота остаточной субретинальной жидкости после ФДТ и отсутствие стандартов проведения лечения. ТТТ зарекомендовала себя как эффективный способ лечения РБЛ (ретинобластома) и МХ малых размеров. Вопрос же лечения ОГХ при помощи ТТТ до сих пор остается не изученным и открытым. Несмотря на некоторый имеющийся опыт применения ТТТ при ОГХ в мире, данные об эффективности ТТТ ОГХ противоречивы и не стандартизированы. До сих пор не сформулирована целостная технология ТТТ, не определены оптимальные параметры лазерного излучения, не изучен характер осложнений после проведенного лечения и не разработаны способы их профилактики. Кроме того, остаются малоизученными теоретические аспекты ТТТ ОГХ, такие как распространение температурного поля в ткани ОГХ и за ее пределами. Детально не изучено влияние высоты ОГХ и параметров лазерного излучения на формирование температурного поля. Не исследовано вклинение кровотока на нагревание ОГХ. Не произведена оценка влияния вторичной ОС на проведение ТТТ. Также не проведена оценка анатомических и функциональных результатов в отдаленные сроки после лечения. Не определена зависимость наличия субретинальной жидкости и изменений сетчатки на остроту зрения в послеоперационном периоде. 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. В результате чего представляется актуальным тщательное изучение и разработка ТТТ ОГХ. В связи с чем была поставлена цель данного исследования:

Цель работы

Разработать функционально сберегающую технологию лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

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 лазерной 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 трансудации.

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 трансудации 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 трансудации 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 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 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 под руководством заместителя генерального директора по научной-клинической работе, доктора медицинских наук, профессора Доги А.В. Клиническая часть исследования выполнена на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии под руководством д.м.н. А.А. Ярового 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ограниченная гемангиома хориоидеи (ОГХ) является доброкачественной сосудистой опухолью, которая в виде изолированного узла поражает часть сосудистой оболочки глаза [6, 48, 70, 73, 100, 132, 133, 136, 138, 146]. ОГХ имеет врожденное происхождение, однако чаще всего манифестирует в 4-5 декадах жизни [48, 100, 130, 136]. Точно судить о частоте распространенности заболевания сложно ввиду ее редкой выявляемости. Считается, что на 1 случай ОГХ приходится 15 случаев меланомы хориоидеи [72], частота которой варьируется от 6,23 до 8 случаев на 1 миллион населения [15, 16, 18, 34]. Подобная редкость ОГХ обуславливается и тем, что чаще всего ОГХ выявляется при появлении жалоб на снижение зрительных функций, в то время как асимптоматические формы протекают незаметно и не диагностируются или, в редких случаях, являются случайной находкой при проведении офтальмологического осмотра [48, 78, 130, 136]. Офтальмоскопически ОГХ имеет вид оранжево-красного или ало-красного узла хориоидеи, с четкими границами и нередко сопровождается вторичной ОС (отслойкой сетчатки) [51, 69, 73, 93, 133, 138]. В ОГХ отсутствуют меланоциты, однако, с течением времени может появляться очаговая пигментация поверхности опухоли [48, 73, 133, 138, 146]. ОГХ не связана с системными заболеваниями и характеризуется медленным темпом прогрессии. Считается, что увеличение размеров ОГХ является результатом венозного застоя, а не пролиферации клеток [48, 78, 100, 132, 146]. Однако, несмотря на доброкачественный характер и медленное увеличение в размерах, ОГХ может стать причиной необратимого снижения зрительных функций, а в далекозашедших случаях - причиной гибели глаза ввиду развития неоваскулярной глаукомы [29, 48, 70, 78, 100, 132, 146].

В настоящее время существуют несколько вариантов органосохраняющего лечения ОГХ, каждый из которых имеет свои особенности.

1.1. Брахитерапия

Одним из часто применяемых для лечения ОГХ методов является брахитерапия (БТ) [12, 36, 39, 42, 48, 55, 64, 78, 92, 95, 100, 132] - разновидность контактной лучевой терапии, суть которой заключается в фиксации радиоактивного офтальмоаппликатора на склере в проекции опухоли с экспозицией облучения до достижения желаемой дозы облучения. Метод БТ имеет широкое применение в офтальмоонкологической практике и используется для лечения большинства внутриглазных образований [38, 44, 128], чаще всего - при лечении меланомы хориоидеи, являясь «золотым стандартом» в ее лечении [39, 86, 117, 144].

БТ дает возможность проводить лечение ОГХ с вторичной ОС любых размеров и, по сути, позволяет лечить опухоли толщиной до 5-6 мм [13]. В литературе описано использование офтальмоаппликаторов с различными изотопами, среди которых Co-60 [151], I-125 [64, 92], Pd-103 [42] и Ru-106 [74, 90, 95, 106]. Всего в литературе описано 117 случаев проведения БТ при ОГХ из них в 41 случае применялись ОА с Co-60, в 9 с I-125, в 5 с Pd-103 и в 62 случаях с Ru-106 [74, 90, 95, 106].

Первое крупное исследование, посвященное БТ ОГХ, было опубликовано L. Zografos с соавт. в 1996 году. Были представлены результаты лечения 39 пациентов с ОГХ при помощи БТ с радиоизотопом Co-60 [151]. Высота ОГХ до лечения составила от 1,5 до 5,5 мм (в среднем 2,9 мм), протяженность от 6 до 16 мм (в среднем 8,1 мм). Средняя МКОЗ до лечения не обозначена, однако известно, что в 66% случаях МКОЗ была не более 0,4, при этом в 24% МКОЗ была в диапазоне от 0,1 и меньше. Точная локализация ОГХ при этом не указывается. После лечения в 31 случае (79,5%) отмечался плоский атрофический рубец, что свидетельствует о достаточно выраженном сокращении высоты ОГХ в подавляющем большинстве случаев. У 39 (100%) пациентов отмечалось купирование вторичной ОС. После проведения БТ ухудшение остроты зрения (ОЗ) отмечалось у 11% пациентов, а МКОЗ не

более 0,1 было выявлено у 26% пациентов. В данной работе автор не представил информацию об изменении зрительных функций пациентов и об осложнениях после проведения БТ, что не позволяет достоверно судить о безопасности применения БТ с Co-60. Однако, принимая во внимание «жесткое» гамма-излучение Co-60, можно предположить значительный уровень осложнений. При этом ни в одном из случаев не было отмечено признаков продолженного роста опухоли и рецидива вторичной ОС при среднем сроке наблюдения 12 мес., с максимальной продолжительностью 10 лет.

Известно также использование БТ с Pd-103 и I-125 [42, 92]. Однако описанные группы имеют небольшое количество пациентов - по 5 и 8 пациентов в каждой соответственно. В группе пациентов БТ с Pd-103 исходная средняя толщина ОГХ уменьшилась с 3,3 до 1,6мм, среднее сокращение после толщины БТ составило 51,5%. Показатели средней МКОЗ увеличились с 0,2 до 0,3. При этом в 1 случае была отмечена постлучевая ретинопатия ставшая причиной ухудшения зрительных функций наблюдаемого.

В группе пациентов БТ с I-125 наблюдалось еще более выраженное сокращение исходной средней толщины ОГХ с 4,4 до 1,2мм, среднее сокращение толщины после БТ составило 72,7%. Однако при облучении йодом-125 были более частыми осложнения и сильнее страдало зрение: средняя МКОЗ уменьшилась с 0,21 до 0,12, в 5 случаях из 8 была отмечена постлучевая ретинопатия, ставшая причиной снижения центрального зрения, в 3 случаях ретинальные кровоизлияния, в 2 случаях - заднекапсулярная катаракта. После облучения и Pd-103, и I-125 в 100% случаях произошла резорбция субретинальной жидкости с репозицией отслоенной сетчатки.

Наиболее часто при БТ ОГХ применяются ОА с Ru-106, в общей сложности описано 62 случая [74, 90, 95, 106]. После проведения БТ отмечалось существенное уменьшение средней толщины ОГХ – на 56-82%, что является свидетельством достаточно радикального воздействия на ОГХ, что закономерно сказывалось и на окружающих здоровых тканях. Из осложнений развивались постлучевая ретинопатия, ставшая причиной снижения

зрительных функций, субретинальный фиброз [106], нейропатия с исходом в частичную атрофию зрительного нерва [90, 106]. До лечения показатель средней МКОЗ составил 0,1-0,25, показатель средней толщины опухоли составил 3,88-5 мм в каждой из работ. Использование БТ позволило добиться резорбции субретинальной жидкости у большинства (96-100%) пациентов. Случаев продолженного роста и рецидива вторичной ОС при средних сроках наблюдения 25-38,6 мес. ни в одном исследовании описано не было.

Единственной отечественной работой, косвенно затрагивающей вопрос БТ ОГХ, является работа Бровкиной А.Ф. опубликованная в 2020 году [12]. В работе приводятся результаты БТ ОГХ 35 пациентов. БТ проводилась при помощи ОА с бета-источниками (вероятнее всего автор использовал ОА с Ru-106). Точных данных о локализации ОГХ представлено не было. Известно, что в 40% случаях ОГХ располагалась ЮП, в 31,43% случаях парамакулярно и 28,57% случаях с носовой половины глазного дна. Так же в публикации не указаны исходные и конечные данные ОЗ. Не указана конечная толщина ОГХ. В результате лечения резорбция субретинальной жидкости была отмечена лишь в половине случаях (18 из 32). При этом ухудшение зрительных функций наблюдалось у половины (n=17) больных, где ОГХ имело центральное расположение. У второй половины (n=18), где ОГХ располагалась периферично, сохранились высокие показатели МКОЗ (от 0,8 до 1,0). Показатели, отражающие функциональные и анатомические результаты не были полноценно отражены в данной работе, что не дает возможности делать какое-либо заключение.

Несмотря на очевидные достоинства БТ - возможность проведения лечения при вторичной ОС большой толщины и при ОГХ больших размеров - метод не лишен недостатков, к которым относятся необходимость проведения двух хирургических вмешательств, связанных с фиксацией по размещению и удалению офтальмоаппликатора [67, 100], невозможность проведения прецизионного лечения, воздействуя только на выбранную часть ОГХ, высокий риск осложнений, связанных с агрессивным лучевым воздействием на

доброкачественную опухоль и окружающие ее здоровые ткани. Все вышесказанное свидетельствует о том, что БТ не является оптимальным методом лечения ОГХ, особенно при сохранных зрительных функциях, однако не лишает возможности применения БТ при наличии обширной вторичной ОС, при которой другие методы лечения не могут быть применены.

1.2. Наружная лучевая терапия

К наружным методам облучения, используемых при ОГХ, относятся дистанционная гамма-лучевая терапия (ДЛТ), [45, 120, 124], облучение протоновым пучком [62, 68, 89, 152, 148] и стереотаксическая лучевая терапия [80, 81, 82, 137].

Одним из первых методов наружной лучевой терапии стала применяться ДЛТ [67]. Принцип ДЛТ заключается в использовании линейного ускорителя, при работе которого в область проекции опухоли, с височной стороны направляется пучок фотонов [45, 109, 112, 120, 124]. Однако проникающее через костные и мягкотканые структуры орбиты излучение повреждало не только ОГХ, но и подлежащие и располагающиеся за новообразованием здоровые ткани, в том числе хрусталик, несмотря на применяемую в большинстве случаев сберегающую хрусталик методику [109, 112, 120, 124].

Первое крупное исследование, в котором описано 22 случая ДЛТ ОГХ было опубликовано Schilling с соавт. в 1997 году. Стоит отметить, что лечение было низкодозным с суммарной дозой облучения 20 Гр и включало 10 фракций по 2 Гр [124]. В результате резорбция субретинальной жидкости наблюдалась лишь у 64%, а толщина ОГХ оставалась неизменной после проведения лечения, что потребовало дополнительного лечения в виде аргоновой лазеркоагуляции ОГХ. При том, что ни у одного пациента ОГХ не распространялась в проекции фовеа, улучшение МКОЗ наблюдалось лишь у 39% пролеченных пациентов, ухудшение у 22% пациентов. После лечения почти у половины больных (44%) зрение оставалось низким и не превышало 0,1.

Другое схожее по объему исследование опубликовано в 2018 году Papastefanou с соавт. и включало 23 случая ДЛТ ОГХ. В указанной работе суммарная доза была выше, чем в предыдущей, и составила 40 Гр [109]. В 10 (43%) ОГХ располагалась юкстафовеолярно, в 10 (43%) юкстапапиллярно и в 3 (13%) ОГХ имело периферическую локализацию. Лечение включало 20 фракций по 2 Гр в каждой и длилось 28 дней. В результате проведенного лечения лишь в 4 из 7 случаев (57,1%), по данным ОКТ, была отмечена резорбция субретинальной жидкости. Толщина ОГХ в среднем сократилась на 1,6 мм. Улучшение зрительных функций отмечалось в 14 из 23 случаев (61%), ухудшение в 6 из 23 случаев (26%). Изменение средней МКОЗ при этом составило 0,22 до и 0,34 после ДЛТ. Осложнения были отмечены почти у половины из пролеченных пациентов (10 из 23): в 9 случаях постлучевая ретинопатия, в том числе макулопатия, в одном случае развился стойкий отек век. Остальные работы посвящённые ДЛТ ОГХ противоречивы и описывают малое количество случаев ДЛТ ОГХ от 2 до 10 в каждой [45, 95, 112, 120,].

Основными недостатками ДЛТ являются вовлечение в зону облучения значительного объема здоровых тканей и высокий риск развития радиационно-индуцированных осложнений, таких как кератит, конъюнктивит, катаракта, лучевая ретинопатия и оптическая нейропатия, симблефарон и другие осложнения, тяжесть которых зависит от дозы облучения [56, 127]. Невозможность проведения прецизионного воздействия на ОГХ при ДЛТ затрудняет получение высоких зрительных функций, особенно при распространении ОГХ в проекцию фовеа. Кроме того, фракционированное облучение требует длительного времени лечения, а современное оборудование для ДЛТ является дорогостоящим и не всегда доступным в специализированных центрах [127].

Другим примером наружной лучевой терапии является протонотерапия [62, 68, 89, 148, 152], при которой для облучения используется тяжелый элемент атома – протон. Целенаправленный, при заданном ускорении пучок протонов имеет определенный пробег в биологических тканях с максимумом

ионизации в конце пробега – так называемый пик Брегга [89, 148]. Благодаря этому протонный пучок способен создавать радикальную дозу облучения в заданном объеме ткани при минимальном повреждении прилежащих к опухоли здоровых тканей [62, 68, 89, 148, 152]. Однако методика протонотерапии требует хирургического вмешательства: для обозначения границ ОГХ в проекции опухоли к склере крепятся танталовые клипсы [62, 68, 89, 148, 152,]. Для стабильного положения глаза при облучении необходима фиксация взгляда на внешнем световом источнике, для чего требуется значительное напряжение пациента [89, 148], что может быть затруднительно и удлиняет процедуру [148].

Первая крупная работа по протонному облучению ОГХ была представлена Zografos с соавт. в 1997 году. Она включала 48 пациентов с ОГХ толщиной в среднем 3,1 мм [152]. После лечения под наблюдением более 1 года был лишь 31 пациент, среди которых у 22 произошло улучшение МКОЗ у 9 МКОЗ осталась без изменений, а у 4 МКОЗ - снизилась. В 3 случаях причиной снижения МКОЗ стала постлучевая нейропатия при ОГХ ЮП локализации, развившаяся в период от 1 до 3 лет после лечения, в 1 случае зрение снизилось по причине ретинопатии с последующим формированием телеангиоэктазии в фовеа. В 100% случаев была достигнута прилегание ОС.

Наиболее крупная работа по протонотерапии ОГХ представлена Levy-Gabriel С с соавт. [89] в 2009 году и включала 71 пациента. Проведение единственного курса с суммарной дозой 20 Гр позволило достигнуть значительной регрессии опухолевой ткани, формирование плоского рубца отмечено у 91,5% пациентов. При этом также во всех случаях наблюдалась прилегание ОС. ОЗ повысилась у 40 пациентов (56,5%), оставалась стабильной у 28 пациентов (39,5%) и ухудшилась у 3 (4%) пациентов. Осложнения при данном варианте лечения были не редкими и были связаны с лучевым воздействием на здоровые ткани: в 20 случаях (28%) была выявлена постлучевая катаракта, в 6 (8%) постлучевая макулопатия.

Несмотря на то, что протонотерапия позволяет сохранить глаз, она обладает существенными недостатками, к которым относятся высокий риск постлучевых осложнений, необходимость оперативного вмешательства, высокая стоимость процедуры, а проведение ее возможно лишь в немногих специализированных центрах [48, 67, 78, 127, 148].

Стереотаксическое облучение также применялось в попытках лечения ОГХ [56, 80, 81, 82, 137]. Считается, что данный метод позволяет точно фокусировать излучение исключительно на опухолевой ткани и в меньшей степени воздействовать на окружающие структуры, такие как хрусталик и зрительный нерв [78, 80]. При этом облучение проводится за 1 сеанс без хирургического вмешательства. Однако судить о безопасности и функциональных исходах стереотаксического облучения не представляется возможным ввиду того, что данные имеющихся работ противоречивы и имеют лишь малое количество описанных случаев - от 2 до 8 [56, 80, 81, 82, 137].

Лучевые методы показали себя как одновременно эффективный и достаточно агрессивный вариант лечения ОГХ, который в ряде случаев предполагает проведение хирургического вмешательства. Лучевая терапия позволяет сохранить глаз, однако вместе с этим несет в себе угрозу существенного снижения зрительных функций, а в случае с ДЛТ и угрозу повреждения здоровых тканей глаза и тканей окологлазничной области. Указанные недостатки не позволяют лучевым методам лечения быть ведущими в лечении ОГХ, однако могут быть вариантом лечения второй линии, когда лазерные методы лечения неэффективны.

1.3. Лазерная коагуляция

Начиная с 1960-х и 1970-х годов, традиционным методом лечения ОГХ была ксеноновая фотокоагуляция (ФК) и затем аргоновая лазерная коагуляция (ЛК) [5, 6, 9, 10, 48, 52, 61, 85, 134, 139], которая была основным методом лечения ОГХ в течение длительного времени [43, 78, 123, 136, 130]. Однако в настоящее время ЛК заменена, более безопасными и эффективными

лазерными методами лечения, такими как фотодинамическая терапия (ФДТ) и лазерная термотерапия (ТТТ) [78, 136, 132]. Основной причиной отказа от ЛК является ее поверхностное, неглубокое воздействие на ОГХ с образованием рубцовых изменений сетчатки [127]. Это не приводило к уменьшению размеров опухоли при последующих сеансах [48, 67, 95, 140] и являлось причиной сохранения и рецидивов вторичной ОС после лечения, возникновения осложнений, приводящих к стойкому ухудшению зрительных функций [43, 48, 67, 78, 95, 127, 132, 140]. Так, Anand R. с соавт. (1989) в своей работе, описывающей использование ксеноновой и аргоновой ЛК в 64 случаях ОГХ, отметил высокую частоту рецидивов вторичной ОС после первоначального лечения - до 40% случаев [43]. Улучшение МКОЗ после лечения было не частым и отмечалось лишь у 20% пролеченных пациентов [43]. В другой работе, опубликованной Shields С. с соавт. в 2001 г. и включающей 200 ОГХ, 86 из которых были пролечены ксеноновой и аргоновой ЛК, только в 53 (62%) случаях наблюдалось полное рассасывание субретинальной жидкости [132]. Madreperla S. с соавт. (1997) так же при использовании аргоновой ЛК в 13 случаях ОГХ отмечали полную резорбцию субретинальной жидкости лишь в 6 (46%) из 13 глаз [95]. Из осложнений ЛК ОГХ, повлекших снижение зрительных функций, были отмечены: хориоретинальная атрофия [67, 78, 127, 132, 140], формирование эпиретинальной мембраны, возникновение неоваскуляризации в области ЛК, окклюзия сосудов сетчатки, преретинальные кровоизлияния [78, 132, 140]. Ввиду широкого спектра описанных недостатков, использование ЛК при ОГХ на получило дальнейшего развития.

1.4. Фотодинамическая терапия

Из-за высокой степени риска снижения зрения при ЛК и лучевых методах лечения ОГХ возник интерес к применению альтернативных методов лечения ОГХ, одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ) [2, 3, 31, 33, 49, 54, 71, 76, 77, 84, 94, 102, 107, 111, 113, 129, 135, 143, 150]. ФДТ при ОГХ проводится с использованием препарата вертепорфин, являющегося

производным бензопорфина. Препарат вводится внутривенно, затем на выбранную зону ОГХ воздействуют лазером длиной волны 689 - 690 или 692 нм, активируя фотосенсибилизатор в сосудистом русле опухоли. Активированный фотосенсибилизатор вызывает фотохимическое разрушение эндотелиальных клеток сосудов гемангиомы, что, в свою очередь, индуцирует тромбоз с последующей облитерацией сосудов ОГХ и уменьшением продукции субретинальной жидкости [78, 125]. Для стабильного эффекта ФДТ часто приходится использовать повторно, до четырех раз, с 3-месячными интервалами [109].

Первая работа описывающая ФДТ ОГХ была опубликована Barbazetto I. с соавт, в 2000 году, где было описано 2 случая ФДТ ОГХ [47]. В каждом из случаев ОГХ находилась в стороне от макулы. Лечение оказалось эффективным и было отмечено улучшение зрения с резорбцией субретинальной жидкости, при этом наблюдалось чрезмерное уменьшение толщины ОГХ с 3,3 мм до 0 мм и с 4,6 мм до 0,4 мм и формирование грубой хориоретинальной атрофии, что свидетельствует о высоком риске возникновения осложнений и снижении зрительных функций. Однако не смотря на спорный результат, данный опыт показал возможности нового метода лечения, что стало поводом к его дальнейшему изучению и модернизации. По прошествии времени, в 2019 году вышла самая масштабная работа Shields с соавт. которая описывает 458 случаев ОГХ, пролеченных за последние 50 лет []. В работе проводится сравнение результатов лечения ОГХ группы из 237 пациентов, пролеченных ФДТ и группы из 220 пациентов, пролеченных другими методами, в основном методом аргоновой ЛК (n=114, 52%) и брахитерапии (n=23, 10%). В данной работе, в группе ФДТ, несмотря на наличие в 236 (99%) случаях субретинальной жидкости, в 111 (47,6%) случаях до лечения было предложено динамическое наблюдение. В результате лечения лучшие функциональные исходы получены в группе ФДТ: средняя конечная МКОЗ в группе ФДТ составила 0,3 против 0,05 группы других методов лечения. Однако стоит сказать, что сравнение группы ФДТ проводилось с более

агрессивными вариантами лечения, не предполагающих сохранность нейросенсорной сетчатки в области их воздействия и, как следствие, высоких зрительных функций при центральной локализации ОГХ. Несмотря на сравнительно удовлетворительные функциональные исходы группы ФДТ, полная резорбция субретинальной жидкости была достигнута лишь у 58,3% пациентов [132]. У 3 пациентов (2,2%) ФДТ индуцировала появление субретинальной жидкости [132]. Изменение средней толщины ОГХ после ФДТ было сравнительно небольшим и составило от 3,24 до 2,49 мм, в среднем 0,75 мм (23,1%) [132]. Осложнения ФДТ в данной работе не были представлены, однако в других публикациях имеются упоминания о следующих осложнениях: хориоретинопатия в зоне лазерного облучения [50, 65, 113, 121, 126, 127,], полипозной хориоидальной васкулопатии [141], субретинальном кровоизлиянии [46], окклюзии ветвей центральной артерии сетчатки [147]. На сегодняшний день отсутствует стандартизированный протокол проведения ФДТ при ОГХ [91, 100, 116]. Кроме того, ФДТ является инвазивной и дорогостоящей процедурой, что одновременно с необходимостью неоднократного повторения сказывается на доступности данного варианта лечения [67, 127].

1.5. Лазерная транспупиллярная термотерапия

Учитывая тот факт, что все вышеперечисленные варианты лечения ОГХ либо малоэффективны, либо чрезмерно агрессивны, либо не до конца изучены, возникает потребность в поиске метода лечения ОГХ, который бы позволял эффективно воздействовать на ОГХ, способствуя резорбции субретинальной жидкости, с минимальными негативными последствиями для окружающих опухоль здоровых тканей, позволяя тем самым добиться максимально высоких зрительных функций. Такие перспективы может открыть лазерная ТТТ, в основе которой лежит термическое воздействие излучение волн ближнего инфракрасного диапазона, длиной волны 810 нм на новообразования хориоидеи [67]. В настоящее время ТТТ успешно применяется в лечении различных

внутриглазных образований, таких как МХ, ретинобластома, вазопролиферативная опухоль [11, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 35, 38, 40, 59, 103, 131]. Кроме того, в современной литературе имеются случаи применения транссклеральной термотерапии [4, 5, 118]. ТТТ вызывает термоиндуцированный склероз сосудов ОГХ, приводя к регрессии опухоли и резорбции субретинальной жидкости [67, 108]. Гистопатологические исследования, проведенные на энуклеированных при МХ глазах, где предварительно проводилась ТТТ, выявили тромбоз опухолевых сосудов, цитолиз опухолевых клеток и клеток эндотелия сосудов опухоли после ТТТ [75]. В то же время глубокое проникновение излучения инфракрасного спектра при ТТТ щадит внутренние слои сетчатки, что является преимуществом данного метода [67, 108]. В работе Connolly с соавт. говорится, что при воздействии на интактный участок глазного дна средней пигментации средней мощностью ТТТ (до 530 мВт, при диаметре лазерного луча 2 мм) не возникает критических изменений сетчатки [57].

В настоящее время в литературе можно встретить публикации о применении ТТТ при ОГХ [26, 28, 27, 53, 57, 63, 66, 67, 69, 104, 108, 115, 119, 142, 145, 149]. Однако большая часть представленных работ имеет малый объем описанных случаев, где численность в каждой из работ не превышает 11 пациентов [28, 63, 66, 67, 104, 108, 142, 149], что не дает возможность проводить полноценную оценку эффективности данного метода. Не сегодняшний день существует лишь 2 крупные работы, содержащие 25 и 114 случаев ТТТ ОГХ [53, 145]. В самой масштабной из работ, опубликованной в 2012 году Wang с соавт. (114 случаев ТТТ ОГХ), опухоль имела преимущественно центральное расположение и в 67 случаях (58,8%) ОГХ захватывало фовеа, а в 35 случаях (30,7%) имело юкстапапиллярную (ЮП) локализацию [145]. Средняя исходная МКОЗ не была обозначена, однако известно, что количество пациентов с МКОЗ $\geq 0,5$ до лечения было лишь 14,9% (17 глаз). После ТТТ отмечалось уменьшение средней толщины ОГХ на 38% и резорбция субретинальной жидкости наблюдалась у большинства пациентов.

Однако в 10 (8,8%) случаях вторичной ОС сохранялась. Об изменениях зрительных функций можно судить лишь косвенно. Известно, что улучшение МКОЗ наблюдалось у 28 пациентов (24,6%), а стабилизация МКОЗ у 74 (66,6%), что в сумме составило 104 (91,2%) случая положительного исхода. Негативные последствия ТТТ были отмечены у 9 (8%) больных после ТТТ и включали субретинальное кровоизлияние в 2 случаях, макулярные тракции сетчатки в 3 случаях, кистозный макулярный отек в 2 случаях, окклюзию ветви центральной вены сетчатки в 1 случае и дугообразную скотому в 1 случае.

Другая работа, описывающая 25 случаев ТТТ ОГХ, опубликована Сеппато С. с соавт. в 2011 [53]. Средняя МКОЗ до лечения составила 0,36, средняя толщина ОГХ составила 3,52 мм, у большинства пациентов с ОГХ (15 из 25) имела центральное расположение. После проведения ТТТ у большей части (у 17 из 25) пациентов отмечалось улучшение или стабилизация МКОЗ, средняя МКОЗ повысилась до 0,4. При этом было выявлено статистически достоверное уменьшение толщины ОГХ с 3,52 до 1,8 мм и составило 1,72 (49%) ($p=0,0003$). Стоит сказать, что столь заметное уменьшение толщины ОГХ не было отмечено ни в одном из лазерных вариантов лечения ОГХ. Большинству пациентов (85%) для купирования вторичной ОС и достижения регрессии опухоли понадобилось не более 1 сеанса. Столь значительное снижение толщины ОГХ и быстрое купирование вторичной ОС может свидетельствовать о «жестком» проведении ТТТ у данной группы пациентов. Из осложнений ТТТ были отмечены эпиретинальный фиброз в 2 (8%) случаях, макулярный отек в 4 случаях (16%) и окклюзия ветви центральной вены сетчатки в 1 (4%) случае.

Так же имеется некоторое упоминание о проведении ТТТ ОГХ в отечественной работе Мерзляковой О.Ю., от 2007 года, где приводятся данные выполнения ТТТ 47 пациентам с внутриглазными опухолями, среди которых 35 пациентов с МХ и 12 с ОГХ. ТТТ проводилась всем пациентам по одной методике, заключающейся в проведении отграничительной лазеркоагуляции сетчатки вокруг опухоли, с последующей ТТТ с достижением максимальной регрессии всей опухоли за 1 сеанс. Радикальность данного подхода

демонстрируется результатами регрессии опухоли, оценка которых приводились единым блоком, без дифференцировки по типу опухоли: полная регрессия опухоли с формированием хориоретинального рубца происходила в 71,4% случаев, плотный хориоретинальный рубец толщиной менее 1 мм формировался в 20,1% случае, частичная регрессия опухоли (снижение толщины до 75% от исходного объема) отмечена лишь в 8,5 % случаев. Так же обращает внимание тот факт, что среднее уменьшение размера опухоли за 1 сеанс составило в среднем 3,85мм, что при исходном среднем размере ОГХ 3,7 мм является чрезмерно агрессивным и небезопасным.

1.6. Анти-VEGF терапия

Немногочисленные сообщения представляют попытки применения анти-VEGF препаратов при ОГХ. По данным Khon с соавт., их использование способствовало рассасыванию субретинальной жидкости с последующим прилеганием отслоенной сетчатки и улучшением МКОЗ у 5 из 9 пациентов [83]. Однако продолжительность данного эффекта была короткой и составила от 3 до 12 мес., после чего вторичная ОС рецидивировала. Стоит отметить, что описанный вариант лечения не влиял на толщину ОГХ и не оказывал влияние на кистозный макулярный отек [48, 83, 87, 122]. Описанная неэффективность анти-VEGF препаратов может быть обусловлена зрелыми сосудов гемангиомы [48], в связи с чем целесообразность интравитреального введения анти-VEGF в качестве основного варианта лечения ОГХ сомнительна и может быть применена в некоторых случаях для кратковременного купирования субретинальной жидкости, когда вторичная ОС затрудняет проведение лазерного лечения ОГХ [48, 122].

Анализ отечественных и зарубежных публикаций демонстрирует практически полное отсутствие работ в российских журналах, посвященных проблеме лечения ОГХ.

Так как ОГХ является доброкачественным образованием с медленной скоростью прогрессии основным приоритетом при ее лечении является

сохранность глаза и достижение максимально высоких показателей зрительных функций. Лучевые методы позволяют добиться стойкой регрессии ОГХ, однако при этом в зону облучения вовлекаются здоровые ткани, повреждение которых повышает риск развития осложнений и неблагоприятного исхода для ОЗ. Кроме того, лучевая терапия в случаях БТ и протонотерапии требует проведения хирургического вмешательства, что является дополнительным недостатком. Интравитреальное введение anti-VEGF препаратов, как было показано, не влияет на размеры ОГХ, а эффект резорбции субретинальной жидкости, отмеченный в некоторых случаях, имеет кратковременный характер. Опыт проведения ЛК при ОГХ показал низкую эффективность данного метода. Проведение ЛК сопровождалось частыми осложнениями и рецидивами субретинальной жидкости, что и стало причиной перехода к ФДТ и ТТТ. ФДТ ОГХ - относительно новый метод лечения данного заболевания, который остается не до конца изученным. Особое внимание обращает на себя высокая частота остаточной вторичной ОС после ФДТ и отсутствие стандартизированных протоколов проведения лечения.

ТТТ зарекомендовала себя как эффективный способ лечения РБЛ и МХ малых размеров. Вопрос же лечения ОГХ при помощи ТТТ до сих пор остается не изученным. Несмотря на некоторый имеющийся опыт применения ТТТ при ОГХ в мире, данные об эффективности ТТТ ОГХ неполноценны и не стандартизированы. До сих пор не сформулирована целостная технология ТТТ, не определены оптимальные параметры лазерного излучения, не изучен характер осложнений после проведенного лечения и не разработаны способы их профилактики. Кроме того, остаются малоизученными теоретические аспекты ТТТ ОГХ, такие как распространение температурного поля в ткани ОГХ и за ее пределами. Детально не изучено влияние высоты ОГХ и параметров лазерного излучения на формирование температурного поля. Не исследовано влияние кровотока на нагревание ОГХ. Не произведена оценка влияния вторичной ОС на проведение ТТТ. Также не проведена оценка анатомических и функциональных результатов в отдаленные сроки после

лечения. Не определена зависимость наличия субретинальной жидкости и изменений сетчатки на ОЗ в послеоперационном периоде. Не изучены преимущества ТТТ перед другими методами лечения, в том числе перед БТ как наиболее часто применяемого методом, не разработаны показания и противопоказания к ТТТ ОГХ. Таким образом, представляется актуальным тщательное изучение, обоснование и разработка ТТТ ОГХ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика материала клинических исследований

Исследование носило проспективный характер основной группы и проспективно-ретроспективный характер контрольной группы. В клиническую часть исследования включено 184 пациента (184 глаза) с ОГХ, пролеченных в период с 2006 по 2019 гг. Все пациенты были проинформированы о своем диагнозе, возможных методах лечения данного заболевания с их преимуществами и недостатками. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение. Применялось два метода лечения ОГХ, в соответствии с которыми 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).

Пациенты пролеченные ТТТ и БТ были в возрасте от 14 до 84 лет, средний возраст составил 47,7 лет. Мужчин было 83, женщин 90.

В 167 (91 %) случаях ОГХ имело центральное расположение.

Высота ОГХ до лечения составила от 0,7 до 5,5 мм. Наибольший диаметр основания составил от 3,39 мм до 15,4 мм. Сроки наблюдения пациентов всех составили от 12 мес. до 9 лет. Сроки наблюдения пациентов в группе ТТТ составили от 12 мес. до 5 лет.

Вторичная отслойка сетчатки наблюдалась у 151 (82%) больных при высоте отслойки от 0,3 мм до 7,9 мм,

Исходная максимальная корригируемая острота зрения (МКОЗ) составила от 0,05 до 1,0.

Более подробно данные подгруппы описаны в главе 4 «Результаты лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи».

В исследование включались пациенты с не леченой ранее ОГХ без признаков глаукомы и субатрофии глазного яблока.

Из исследования исключались пациенты с вторичной ОС высотой более 3 мм, покрывающей всю поверхность опухоли, случаи ОГХ без вторичных изменений сетчатки и случаи ОГХ малых размеров, расположенных в пределах проекции фовеа и папилломакулярного пучка.

2.2 Методы обследования пациентов

Всем пациентам после сбора анамнеза, включающего данные о длительности жалоб на снижение зрения, и общего осмотра 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.

Оценку ОЗ проводили без коррекции и с максимальной коррекцией при помощи проектора знаков, стандартного набора очковых линз и электронного фороптера «Торсон» (Япония). При отсутствии предметного зрения светопроекцию и светоощущение определяли, используя прямой офтальмоскоп «Carl Zeiss» (Германия). Рефрактометрия и кератометрия определялась при помощи автокераторефрактометров производителей «Торсон», «Nidek», «Humphrey» (Япония). Тонometriю (исследование внутриглазного давления) проводили компьютерным бесконтактным тонометром «Торсон» (Япония) или при помощи аппланационного тонометра Маклакова весом 10 граммов. Исследование периферического поля зрения проводилось с помощью проекционного периметра РПП-60 (Россия) при

использовании объекта различной величины белого цвета с интервалом в 30 градусов. Для детальной оценки центрального поля зрения применяли статическую автоматизированную периметрию на компьютерном периметре «Field Analyzer» производителя «Humphrey» (США). На щелевой лампе «Carl Zeiss Meditec AG SL-120» (Германия) проводили биомикроскопию переднего отрезка глаза. Биомикроскопию щелевой лампой проводили при помощи бесконтактных асферических высокодиоптрийных линз +78,0 D («Volk Super Field NC», США; «Ocular Instruments Max Field», США) и +90,0 D («Volk II BIO», США). При локализации новообразования в экваториальной зоне применялась непрямая офтальмоскопия налобным бинокулярным офтальмоскопом «Topcon» (Япония) с асферической линзой +20,0 D («Ocular Maxlight Triple Two Panfundus», США) для определения передних границ опухоли и более детального исследования периферии глазного дна. Ультразвуковые исследования (В- и А-сканирование) проводили аппаратом «Ultrascan Imaging System» производителя «Alcon» (США), «Ophthalmoscan 200» производства фирмы «Sonometrics Systems Inc» (США). Ультразвуковое В-сканирование использовали для определения размеров и локализации опухолевого очага и контроля этих показателей в послеоперационном периоде для оценки локальной эффективности ТТТ и БТ, а также для оценки состояния сетчатки. Для определения глубины передней камеры глаза, толщины хрусталика и длины глаза использовали установку «IOL-Master» фирмы «Carl Zeiss» (Германия). При помощи оптического когерентного томографа «RTVue XR Avanti» фирмы «Optovue» (США) и «Cirrus HD-OCT 4000» фирмы «Carl Zeiss Meditech AG» (Германия) проводили оценку структуры хориоидеи и сетчатки в проекции опухолевого очага и в макулярной зоне. Метод компьютерной микропериметрии, используемый для оценки функционального состояния сетчатки посредством оценки ее светочувствительности в центральной зоне, проводили на аппарате «МАІА», фирмы «Center Vue Inc.» (США). Для отслеживания изменений опухолевого очага в динамике и регистрации картины глазного дна до и после лечения использовали цветную

фоторегистрацию с применением фундус-камеры «Visucam 5000» фирмы «Carl Zeiss Meditech AG» (Германия).

Всем пациентам перед операцией для оценки соматического состояния проводили лабораторные исследования: электрокардиографию, анализы крови и мочи, консультации стоматолога, оториноларинголога, терапевта и эндокринолога по показаниям.

Контроль состояния глаза и ОГХ в послеоперационном периоде проводили ежедневно до выписки пациента из стационара, затем каждые 2 месяца в течение 1 года, затем - каждые полгода. На контрольных осмотрах проводилось клинико-инструментальные обследования, включавшее обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, ультразвуковое В-сканирование, ОКТ, тонометрию, визометрию, периметрию, биомикроскопию, цветную фоторегистрацию, при необходимости – ФАГ.

2.3. Оборудование и инструментарий для проведения лазерной транспупиллярной термотерапии

ТТТ ОГХ производилась на установке «OcuLight® SLx» (Iridex США). При этом, в зависимости от локализации, применялись контактные линзы: при локализации ОГХ в центральной зоне использовали Reichel-Mainster 1X («Ocular Instruments», США) и Area Centralis («Volk Optical», США), при локализации опухоли в экваториальной зоне Reichel-Mainster 2X («Ocular Instruments», США), и Quadr Aspheric («Volk Optical», США).

Брахитерапия ОГХ выполняли с использованием отечественного (ГНЦ ФЭИ, г.Обнинск) и зарубежного (фирма Eckert&Ziegler GmbH, Германия) комплектов офтальмоаппликаторов (ОА) для лечения внутриглазных опухолей на основе радионуклида Ru-106 + Rh-106.

Методы статистического анализа результатов исследования

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) $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОЙ ТРАНСПУПИЛЛЯРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ОГРАНИЧЕННОЙ ГЕМАНГИОМЫ ХОРИОИДЕИ.

Целью данной главы было разработать методику лазерной ТТТ ОГХ.

Для достижения данной цели необходимо было решить следующие проблемы:

- на основе численного моделирования обосновать рациональные параметры ТТТ ОГХ.
- на основе клинических исследований разработать методику ТТТ ОГХ.

3.1. Численное моделирование лазерной транспупиллярной термотерапии при ограниченной гемангиоме хориоидеи

Ввиду доброкачественности и медленной прогрессии ОГХ проведение энуклеации возможно лишь при далекозашедшей форме течения заболевания, которая вследствие редкости патологии встречается не часто. Учитывая этот факт, проведение патоморфологического исследования энуклеированного глаза после ТТТ не представляется возможным. По этой причине, для изучения особенностей ТТТ при ОГХ и оценки пространственного температурного поля и его влияния на ткани глаза, мы воспользовались возможностями численного моделирования этого явления.

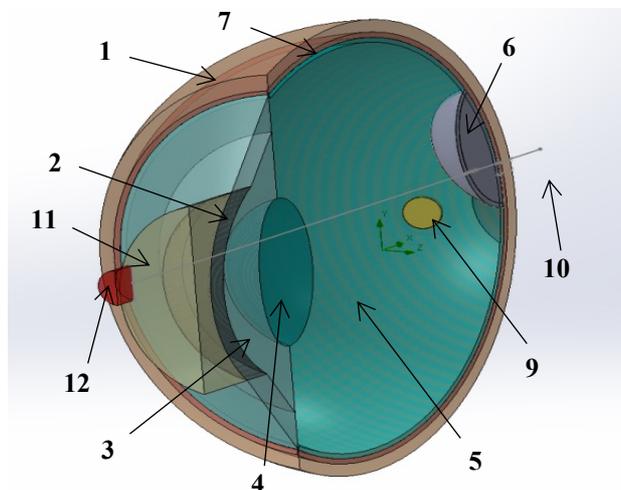
Инструментарий, позволяющий моделировать сложные трехмерные объекты, является САД (computer aided design) – система, в русской аббревиатуре - САПР (система автоматизированного проектирования). Эта система является важным звеном в промышленном конструировании, широко используемым во многих отраслях науки и техники. Инструментарием, позволяющим рассчитывать сложные трехмерные модели течения жидкостей с радиационным излучением и теплообменом, являются так называемые CFD (computation fluid dynamics) пакеты. На сегодняшний день в мире существуют

несколько вариантов CFD пакетов от разных производителей, однако только Simcenter FloEFD подходил для выполнения наших задач. Этот продукт создан в компании Mentor Graphics a Siemens business. Он позволяет эффективно работать со всеми перечисленными мировыми лидерами CAD систем, имея в своем арсенале продукт (FloEFD Standalone), в который CAD включен как составная часть. Данная программа дает возможность эффективно проводить расчеты, необходимые для исследования взаимодействия энергии лазерного излучения с тканями глаза, принимая во внимание поглощение энергии и отвод тепла отдельными структурами глаза. А также производит расчет течения жидкостных сред. Кроме этого, программа наделена рядом необходимых опций:

- возможность быстрого построения трехмерной модели глазного яблока и всех его структурных элементов, в том числе новообразований.
- возможность быстрое изменения модели, ее корректировка, добавление недостающих элементов, возможность изменять при необходимости локализацию новообразования.

Создание упрощенной модели глаза

Вначале была создана упрощенная модель глазного яблока со всеми основными анатомическими структурами, имеющими значение при ТТТ, и



внутриглазным новообразованием, контактная линза для ТТТ и источник лазерного излучения (рисунок 3.1).

1 – склера; 2 – роговица; 3 - влага передней камеры; 4 – хрусталик; 5 - стекловидное тело; 6 - новообразование, 7 – сетчатка; 8 – хориоидея; 9 - зрительный нерв; 10 – ретробульбарная клетчатка; 11 – контактная линза для ТТТ; 12 - источник лазерного излучения.

Рисунок 3.1 - Упрощенная модель глазного яблока

Источник лазерного излучения создавал параллельный пучок излучения заданного диаметра. Линза использовалась для коррекции преломления луча. Для удобства проведения расчетов за новообразование принимались параметры меланомы хориоидеи, как наиболее изученное и исследованное новообразование хориоидеи.

В модели используются следующие размеры элементов глаза:

- Глазное яблоко – сферическая форма с диаметром 23мм
- Хрусталик – эллипсоид вращения с большой осью – 9 мм и малой осью – 4,5 мм
- Толщина хориоидеи – 0,3 мм
- Толщина сетчатки – 0,27 мм
- Диаметр диска зрительного нерва – 1,8 мм
- Диаметр интраламнарной части зрительного нерва – 1,5 мм
- Диаметр опухоли – 7,8 мм
- Высота опухоли – 2,6 мм
- Минимальное расстояние от диска зрительного нерва до опухоли – 1,86 мм

Физические свойства используемых в расчетах анатомических структур приведены в таблице 3.1. и были взяты из данных литературы [1, 32]. В данных расчетах коэффициенты поглощения излучения оптических структур глаза для длины волны 810 нм, находящихся на пути луча до новообразования хориоидеи,

считаются почти прозрачными, т.е. их коэффициенты поглощения приняты $\alpha=0,002$ 1/мм (что соответствует коэффициенту поглощения воды на длине волны 810 нм).

Таблица 3.1.

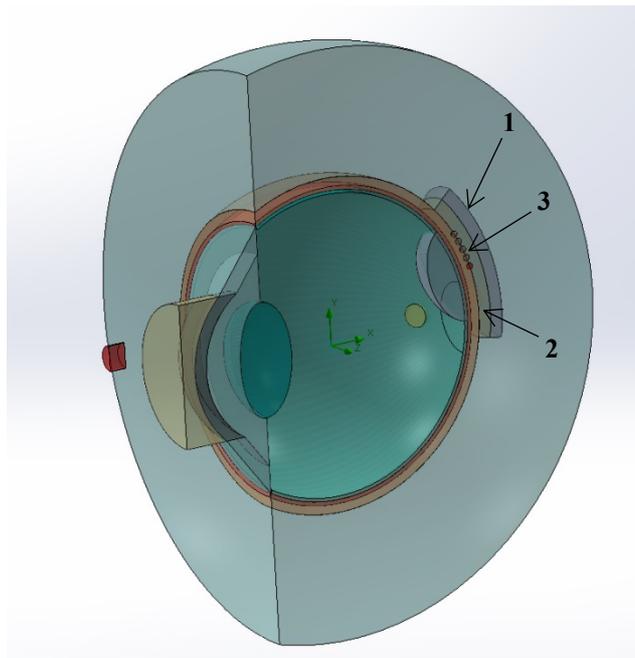
Физические свойства используемых анатомических структур.

Анатомические структуры	n	α , 1/мм	R_0 , кг/м ³	C_p , Дж/(кг*К)	$\lambda_{ам}$, W/(м*К)
Роговица	1,376	0,002	1000	3000	1
Влага передней камеры	1,336	0,002	1000	3000	0,5
Хрусталик	1,386	0,002	2600	670	1
Стекловидное тело	1,336	0,002	1000	3000	0,5
Сетчатка	1	0,02	1036	3350	0,45
Хориоидея	1	0,4	1036	3350	0,5
Склера	1	0,2	1036	3350	0,5
Зрительный нерв	1	0,2	1036	3350	0,5
Ретробульбарная клетчатка	1	0,2	1036	3350	0,5
Меланома хориоидеи	1	0,4	1036	3350	0,5
Линза	1.47	0,001	2600	670	1

n – коэффициент преломления, α – коэффициент поглощения, ρ_0 – плотность, C_p – теплоемкость, λ_{am} – коэффициент теплопроводности, K – градус.

Сравнение с данными полученными при транспупиллярной термотерапии меланомы хориоидеи

Перед началом проведения численных исследований необходимо было проверить работоспособность созданной модели и ее физических свойств на основе имеющихся доказанных экспериментов. В работе Ярового А.А. [39] описаны результаты проведения термометрических исследований при реальной ТТТ МХ в клинике с помощью медь-константановой термопары. Указанные данные были приняты за эталон. При моделировании процесса ТТТ МХ (рисунок 3.2) использовались те же размеры и локализация опухоли, тот же набор инструментов, лазерное излучение длиной волны 810 нм, термопара, ее подложка и офтальмоаппликатор, в точности повторяя их расположение и физические характеристики, в том числе материал, размеры и физические свойства и те же временные интервалы, указанные в работе [39].

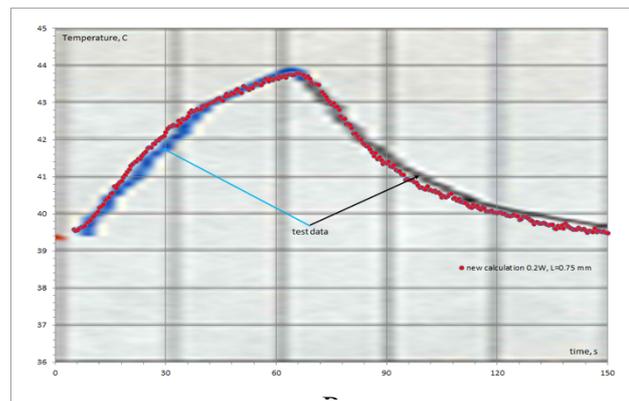
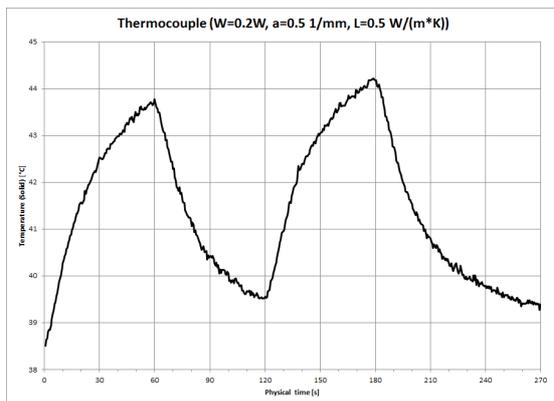


1 – офтальмоаппликатор, 2 - подложка; 3 – термопара

Рисунок 3.2. Упрощенная модель глазного яблока

На рисунке 3.3 (А) показано численное моделирование показаний термопары при двухступенчатом лазерном воздействии.

На рисунке 3.3 (Б) показано сравнение расчетных данных с проведенными термометрическими измерениями. Была получена хорошая корреляция между измеренными и расчетными данными, что свидетельствует о работоспособности созданной модели и достоверности проводимых расчетов на ней. Полученное доказательство позволяет проводить дальнейшие исследования на представленной модели, не сомневаясь в достоверности получаемых данных.



А - Численное моделирование показаний термопары; Б- Сравнение численного моделирования с термометрическими исследованиями работы Ярового А.А.

Рисунок 3.3 - Сравнение расчетных данных с проведенными термометрическими измерениями

Создание упрощенной модели глаза с ограниченной гемангиомой хориоидеи

Для создания модели ОГХ потребовалось изменить физические свойства ранее использованной опухоли. Отличительной особенностью ОГХ с точки зрения физического объекта является отсутствие пигментации и наличие выраженного сосудистого компонента. Как известно, терапевтический эффект ТТТ достигается при температуре в пределах от 45°C до 60°C и позволяет

провести прогревание опухоли на глубину до 2,5 мм при $t = 45^\circ\text{C}$ и на 6 мм при $t = 60^\circ\text{C}$ [23]. Ввиду отсутствия меланоцитов в структуре ОГХ [146], поглощение лазерного излучения при ТТТ ОГХ в основном осуществляется гемоглобином. Для моделирования кровотока в толще ОГХ с учетом поглощения им лазерной энергии использовалась гипотеза Pennes Н. [17, 60, 110], уравнение которой приведена ниже:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \alpha^2 \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} - \eta(T - T_0)$$

где t — время, x — ось, направленная вглубь ткани, T_0 — температура крови, которую принято брать равной 37°C — температуре теплового ядра организма. η — удельный кровоток, α^2 — коэффициент теплопроводности.

Относительно данного уравнения было сформировано следующее соотношение:

$$t \sim t_0 + \frac{W}{AV} (1 - e^{-ah})$$

где t — средняя температура объема ткани ОГХ, сформированного лучом лазера, t_0 — температура крови, W — мощность лазерного излучения в проекции ОГХ, a — коэффициент затухания лазерного излучения в ОГХ, h — высота ОГХ в месте облучения, $A = \rho_{bl} * C_{bl} * v$ — коэффициент (ρ_{bl} — плотность крови, C_{bl} — теплоемкость крови, v — удельный кровоток в ОГХ), V — объем, сформированный лучом лазера в ОГХ ($V = \pi d^2 / 4 * h$, d — диаметр луча). Данное соотношение можно переписать в следующем виде:

$$t = t_0 + dT, \text{ где } dT = W * (1 - \exp(-a * h)) / (A * V)$$

Это соотношение позволяет быстро рассчитать температурные параметры внутри ОГХ. Например, в таблице 3.2 приведены температурные оценки для разных диаметров луча лазера при различных мощностях при высоте ОГХ $h = 2,7$ мм. Видно, что при уменьшении диаметра луча и одинаковой его

мощности, т.е. увеличении плотности мощности, температура внутри ОГХ возрастает. Так при уменьшении диаметра с 2 мм до 1,7 мм температура увеличивается на 3-4 градуса.

Таблица 3.2.

Оценка максимальной температуры ОГХ при различных мощностях лазерного излучения при ГТТ.

Мощность лазерного излучения, Вт	Температура при диаметре лазерного пятна 1,7 мм, °С	Температура при диаметре лазерного пятна 2 мм, °С
0,35	46,17593	43,62961
0,4	47,48677	44,57669
0,45	48,79762	45,52378
0,5	50,10846	46,47087
0,55	51,41931	47,41795
0,6	52,73016	48,36504
0,65	54,041	49,31213

В таблице 3.3 приведены изменения температуры внутри ОГХ при мощности лазера 0,4 Вт и при различной высоте ОГХ в месте облучения, где видно, что с уменьшением высоты ОГХ ее температура возрастает.

Таблица 3.3

Оценка максимальной температуры в ткани ОГХ хориоидеи при различной высоте и мощности 0,4 Вт.

Высота гемангиомы хориоидеи, мм	температура гемангиомы при диаметре лазерного пятна 1,7 мм, °С	температура гемангиомы при диаметре лазерного пятна 2 мм, °С

0,5	52,54353	48,2302
1	51,13475	47,21236
1,5	49,89621	46,31751
2	48,80478	45,52895
2,5	47,84065	44,83237
3	46,9869	44,21554

Однако в реальности внутри ОГХ и окружающих ее элементах глаза существует некоторое объемное температурное распределение, которое дает представление о значениях температур в толще ОГХ (рисунок 3.4). Из таблиц 3.4 и 3.5 видно, что центральная часть ОГХ «горячее», чем ее периферия.

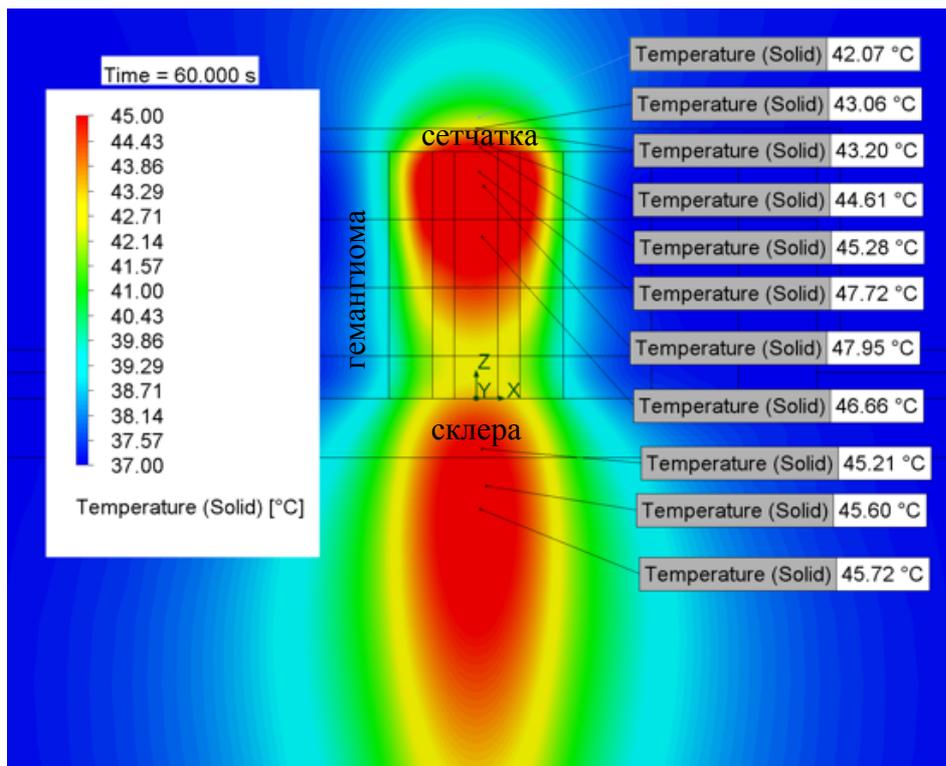


Рисунок 3.4 Объемное температурное распределение в ткани ОГХ при диаметре лазерного пятна 2 мм и мощности 0,4 Вт.

Таблица 3.4.

Температурное распределение в различных структурных элементах глаза при различных мощностях и диаметре пятна 1,7 мм во время ТТТ ОГХ в зоне облучения.

Мощность, Вт	Максимальная температура гемангиомы, °С	Максимальная температура сетчатки, °С	Минимальная температура сетчатки, °С	Максимальная температура склеры, °С	Максимальная температура ретробульбарной клетчатки, °С
0,4	50,02	47,81	44	46,33	46,61
0,5	54,32	50,5	45,7	48,69	49,05
0,6	57,79	53,2	47,5	51,04	51,49

Такие же результаты приведены и в таблице 2.6 для луча диаметром 2 мм.

Таблица 3.5

Температурное распределение в различных структурных элементах глаза при различных мощностях и диаметре пятна 2 мм во время ТТТ ОГХ.

Мощность, Вт	Максимальная температура гемангиомы, °С	Максимальная температура сетчатки, °С	Минимальная температура сетчатки, °С	Максимальная температура склеры, °С	Максимальная температура ретробульбарной клетчатки, °С
0,4	48,04	45,88	43,1	45,38	45,75
0,5	50,73	48,06	44,6	47,48	47,96
0,6	53,55	50,31	46	49,61	50,19

Расчеты показывают, что дальнейшее поглощение луча в склере и ретробульбарной клетчатки способствует формированию максимальной

температуры свыше 45 °С за пределами глаза. При этом уменьшение диаметра лазерного луча способствует уменьшению температуры за склерой. Кроме того, при оценке распространения температурного поля в горизонтальной плоскости, было отмечено отсутствие повышения температуры сетчатки на расстоянии 500 мкм от края.

Влияние кровотока на распространение температурного поля в ограниченной гемангиоме хориоидеи при лазерной транспупиллярной термотерапии.

Очевидным является большое влияние кровотока на формирование температурного поля и распределения температуры в толще ОГХ. Возможная разработка способов уменьшения кровотока в ОГХ при ТТТ позволила бы уменьшить теплоотведение гемангиомы за счет кровотока и, как следствие, позволила бы получить большую температуру при меньшей мощности. Для того, чтобы оценить влияние эффекта уменьшения кровотока, необходимо уменьшить значение удельного кровотока, входящее в определение коэффициента A : $A = q_{in} * C_{in} * v$. Используя описанное соотношение, можно оценить насколько необходимо уменьшить мощность лазерного излучения, чтобы сохранить температуру в ОГХ такой же, как и при нормальном кровотоке. В соответствии с формулой, при уменьшении кровотока в 2 раза мощность тоже должна уменьшиться в два раза. При этом, некая средняя температура в гемангиоме останется на прежнем уровне. Проверим это на двух расчетах, при диаметре луча 2 мм и уменьшенном вдвое кровотоке в ОГХ, при мощности 0,4 Вт и 0,2 Вт.

По оценкам, средняя температура в объеме под лазерным пятном составляет около 52,1 °С при мощности 0,4 Вт, а при мощности 0,2 Вт останется прежней – 44,6 °С. Расчет, проведенный с уменьшенным вдвое кровотоком при мощности 0,4 Вт показал, что максимальная температура внутри ОГХ составляет 53,3 °С. При этом, максимальная температура внутренних слоев

сетчатки составляет $49,7\text{ }^{\circ}\text{C}$, а наружных – $45,7\text{ }^{\circ}\text{C}$. На рисунке 3.5 показано распределение температур для этого случая.

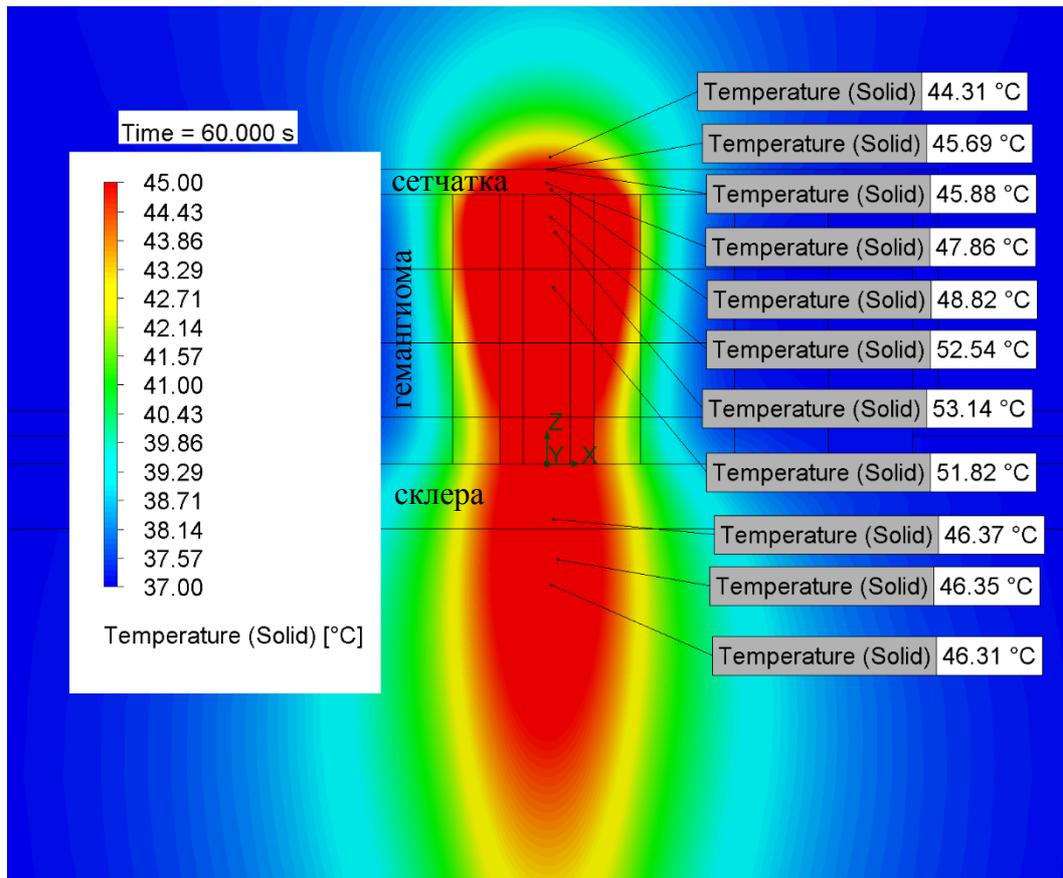


Рисунок 3.5. Распределение температур при ТТТ ОГХ с уменьшенным вдвое кровотоком при мощности 0,4 Вт.

При мощности 0,2 Вт, максимальная температура в ОГХ составляет $45,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, максимальная температура сетчатки составляет $42,9\text{ }^{\circ}\text{C}$, а минимальная ее температура – $41,3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Распределение температур показано на рисунке 3.6.

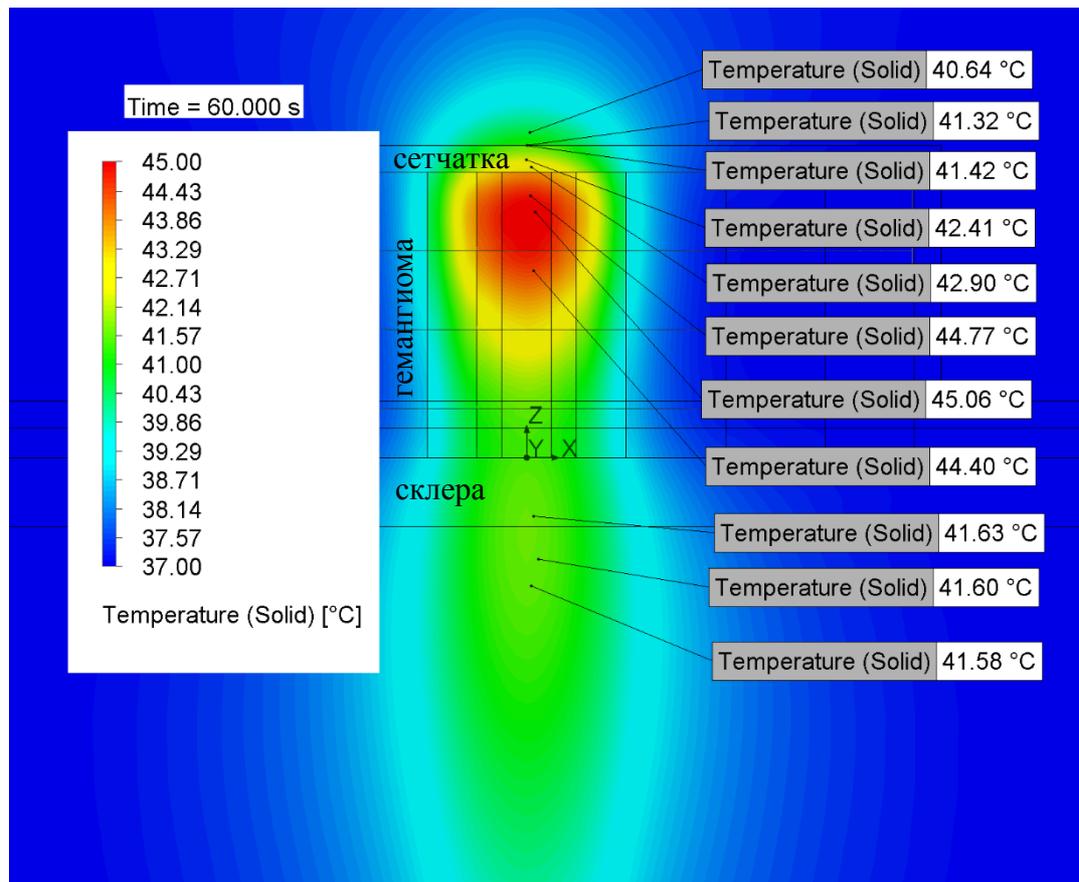


Рисунок 3.6. Распределение температур при ТТТ ОГХ с уменьшенным вдвое кровотоком при мощности 0,2 Вт.

Данные при уменьшенном кровотоке и мощности 0,2 Вт несколько отличаются от данных при нормальном кровотоке при мощности 0.4 Вт – максимальная температура в ОГХ на 3 °С ниже, что может уменьшить лечебный эффект.

Для получения температур, близких к случаю нормального кровотока при 0,4 Вт мощности луча, несколько скорректируем мощность лазерного излучения при уменьшенном кровотоке. При изменении ее до 0,28 Вт, максимальная температура в гемангиоме составила 48,5 °С, максимальная температура в сетчатке составила 45,9 °С, а минимальная температура сетчатки – 43,1 °С.

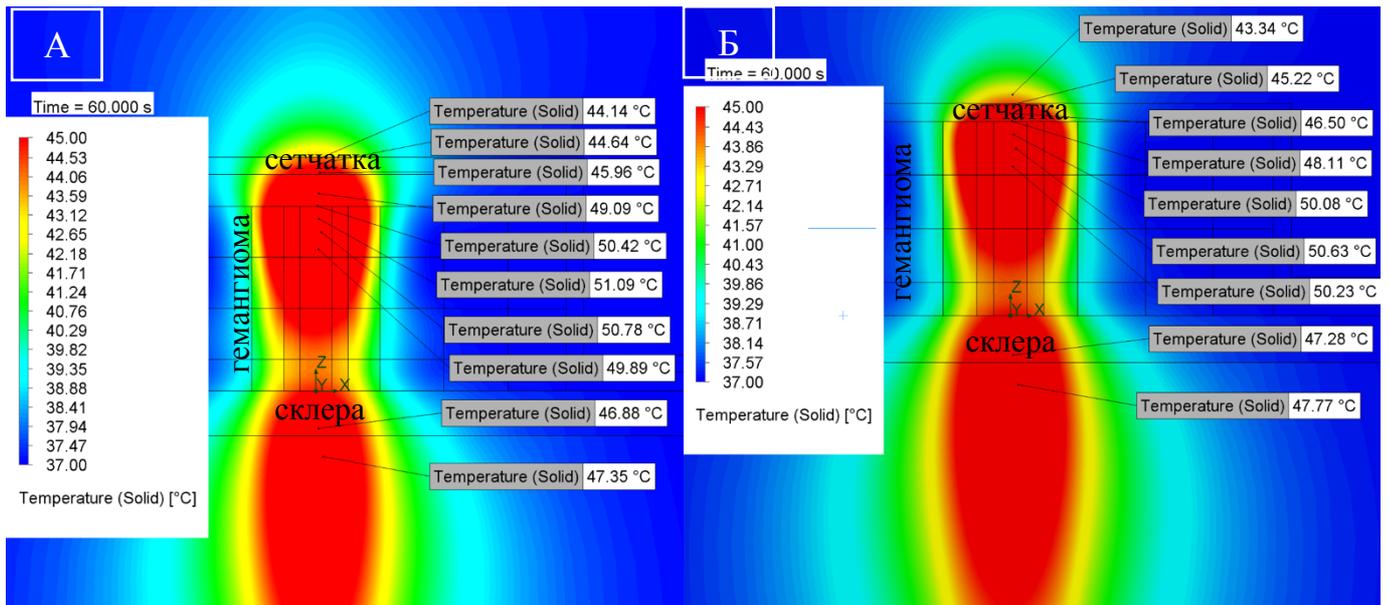
Расчеты показали, что использование эффекта уменьшения кровотока приводят к уменьшению температурного уровня в склере и за глазом. При

этом уровень температур на сетчатке остается таким же, как и при нормальном кровотоке.

Влияние вторичной отслойки сетчатки на температурное поле гемангиомы и соседних элементов глаза

На сегодняшний день не существует четкого представления о влиянии вторичной ОС на проведение ТТГ. Некоторые авторы утверждают, что вторичная ОС значительно препятствует проникновению лазерного излучения и затрудняет проведение эффективного лечения [19]. Однако имеются данные о успешном проведении ТТГ через обширную буллезную вторичную ОС [69]. Для решения этого вопроса необходимо провести эксперимент на созданной модели глаза. Вторичная ОС при ОГХ формируется за счет транссудации жидкой части крови через неполноценные сосуды гемангиомы [114]. Транссудат располагается между гемангиомой и сетчаткой. Точные физические характеристики транссудата найти непросто, поэтому частично для него были взяты параметры плазмы крови: $\rho=1010 \text{ kg/m}^3$, $C=3880 \text{ J/(kg}\cdot\text{K)}$, $\lambda=0.5 \text{ W/(m}\cdot\text{K)}$, $a=0.0836 \text{ 1/mm}$.

Транссудат отдаляет сетчатку от нагретой ОГХ, поэтому его влияние на температурный режим сетчатки – благотворное. Рассмотрим транссудат толщиной 0,5 мм. Соответствующая модель показана на рисунке 3.7. Полученное в расчете температурное поле при нормальном кровотоке, диаметре луча 2 мм и его мощности 0,5 Вт.



А – ТТТ ОГХ с вторичной ОС высотой 0,5мм.

Б – ТТТ ОГХ без вторичной ОС.

Рисунок 3.7. Распределение температур при ТТТ ОГХ

Сравнивая температурное поле на рисунке 3.7, можно увидеть, что при вторичной ОС сама температура ОГХ не изменилась, а максимальная температура сетчатки уменьшилась с 48 С до 46 С. При этом, температурные поля в других элементах практически не изменились. Транссудат не оказывает существенного влияние на рассеивание и поглощение лазерного излучения, а лишь влияет на температуру сетчатки, что само по себе немаловажно и является благоприятным фактором.

Транссудат является тепловым сопротивлением между нагретой ОГХ и сетчаткой. Величина этого теплового сопротивления увеличивается с ростом толщины транссудата. Однако, при лечении ОГХ используется непараллельный луч лазерного излучения [97], следовательно, влияние транссудата может быть существенным в зависимости от угла расходимости луча.

Влияние вторичной отслойки сетчатки на размер лазерного пятна при расходящемся лазерном луче

При ТТТ используются контактные линзы которые позволяют детально визуализировать глазное дно, однако их применение оказывает влияние на лазерный луч, в результате чего на поверхность сетчатки подпадает расходящийся лазерный луч, при этом диаметр пятна-мишени, находящийся на сетчатке, не соответствует заданному диаметру выходного луча установленного на приборе лазерной установки [97]. На рисунке 3.8 схематично показано распространения лазерного луча.

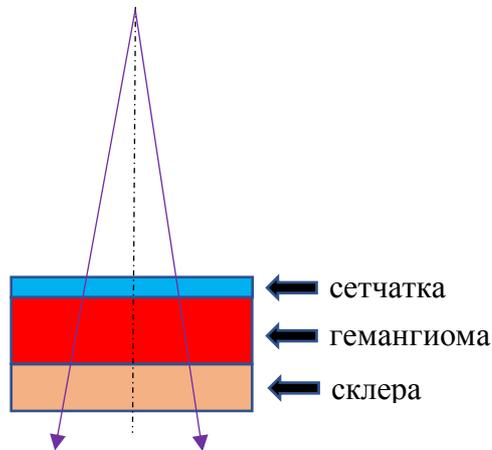


Рисунок - 3.8. - Схематичное распространения лазерного луча без вторичной ОС.

Учитывая данную особенность при поведении ТТТ в области вторичной ОС, необходимо понимать, что диаметр пятна-мишени будет отличаться от диаметра лазерного луча в проекции поверхности ОГХ (рисунок 3.10).

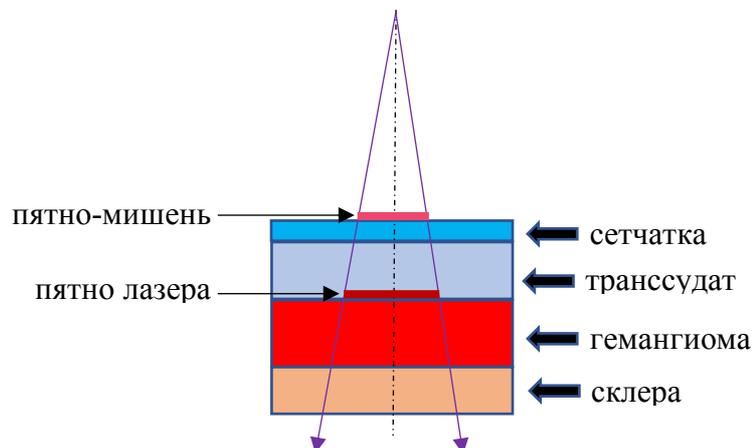


Рисунок - 3.10. - Схематичное распространения лазерного луча с вторичной ОС.

Так как размер лазерного пятна, находящегося на поверхности гемангиомы больше пятна-мишени на сетчатке, то необходимо увеличение мощности лазерного излучения в зависимости от высоты вторичной ОС. Для определения того, насколько требуется увеличить мощность при различной высоте вторичной ОС, необходимо выполнить расчет. Допустим, что диаметр луча на сетчатке - d , радиус - r . Обозначим толщину сетчатки через h_s , толщину трансудата – через h_r , толщину ОГХ – через h . Обозначим расстояние от фокуса луча до сетчатки в здоровом глазу через H_1 (это расстояние равно 20,6 мм) [97, 98]. Для того, чтобы найти расстояние от фокуса луча до склеры, добавим к этому расстоянию толщину хориоидеи (0,3 мм). Тогда расстояние от фокуса луча до склеры будет составлять $H=20,9$ мм.

Для оценки некоторой средней температуры внутри ОГХ, необходимо определить объем ткани ОГХ под лучом лазера. Этот объем определяется как объем усеченной пирамиды и равен:

$$V = \frac{\pi[H^3 - (H - h)^3]}{3(H - h - h_r - h_{tr})^2} r^2$$

Из этого соотношения можно найти объем под лучом в гемангиоме при нулевой толщине трансудата:

$$V(0) = \frac{\pi[H^3 - (H - h)^3]}{3(H - h - h_r)^2} r^2$$

При расположении пятна-мишени определенного размера в области вторичной ОС различной высоты, можно оценить эффективность лечения, используя соотношение, в виде $dT/dT(0)$, где dT – температурное приращение при наличии трансудата, $dT(0)$ – температурное приращение при отсутствии

транссудата (следует отметить, что $dT \sim 1/V$). Эта оценка для $h=2.9$ мм, $h_1=0,27$ мм, $H=20,9$ мм – расстояние от фокуса луча до склеры [97]. Эта оценка приведена на рисунке 3.11.

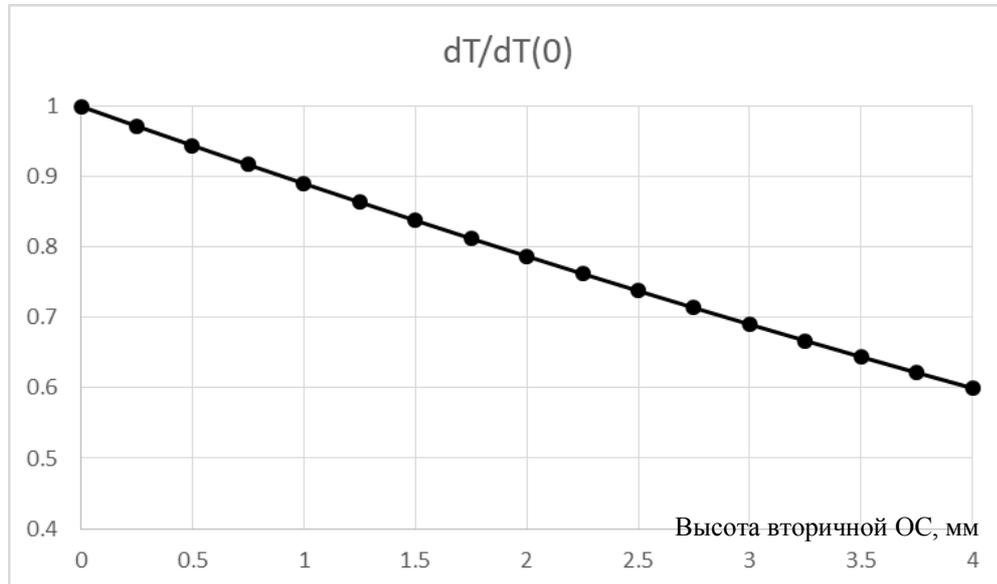


Рисунок - 3.11. – Расчет потери плотности мощности при различной высоте вторичной ОС.

Видно, что при толщине транссудата 3 мм, эффективность лечения уменьшается на $\sim 30\%$. На эту величину необходимо увеличить мощность, чтобы достичь того же эффекта, который проявлялся в отсутствии транссудата.

Как изменяется ПМ (плотность мощности) во время ТТТ при переходе с участка ОГХ без вторичной ОС на участок ОГХ с вторичной ОС при сохранении размера лазерного пятна ($r=\text{const}$). В этом случае сохраняется угол расхождения лазерного луча, который можно определить следующим образом:

$$\alpha = \text{arctg} \left(\frac{r_0}{H_1} \right)$$

Здесь r_0 – радиус луча на сетчатке на здоровом глазу. Искомый объем под лазерным лучом в гемангиоме можно определить по следующему соотношению:

$$V = \frac{\pi}{3} [H^3 - (H - h)^3] \frac{r_0^2}{H_1^2}$$

Из этого следует, что этот объем не зависит от высоты вторичной ОС, а, значит, и параметры ТТТ не должны зависеть от ее наличия. Однако, сам трансудат играет роль теплового сопротивления и уменьшает температуру на сетчатке. Следует отметить, что размер пятна-мишени на сетчатке будет уменьшаться с увеличением высоты вторичной ОС (рисунок 3.12). При этой оценке поглощением и рассеиванием луча в трансудате можно пренебречь.

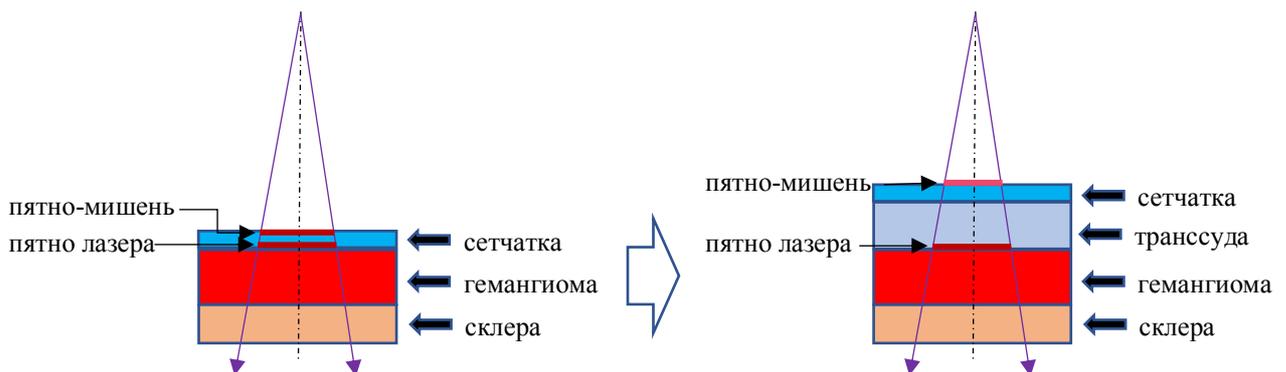


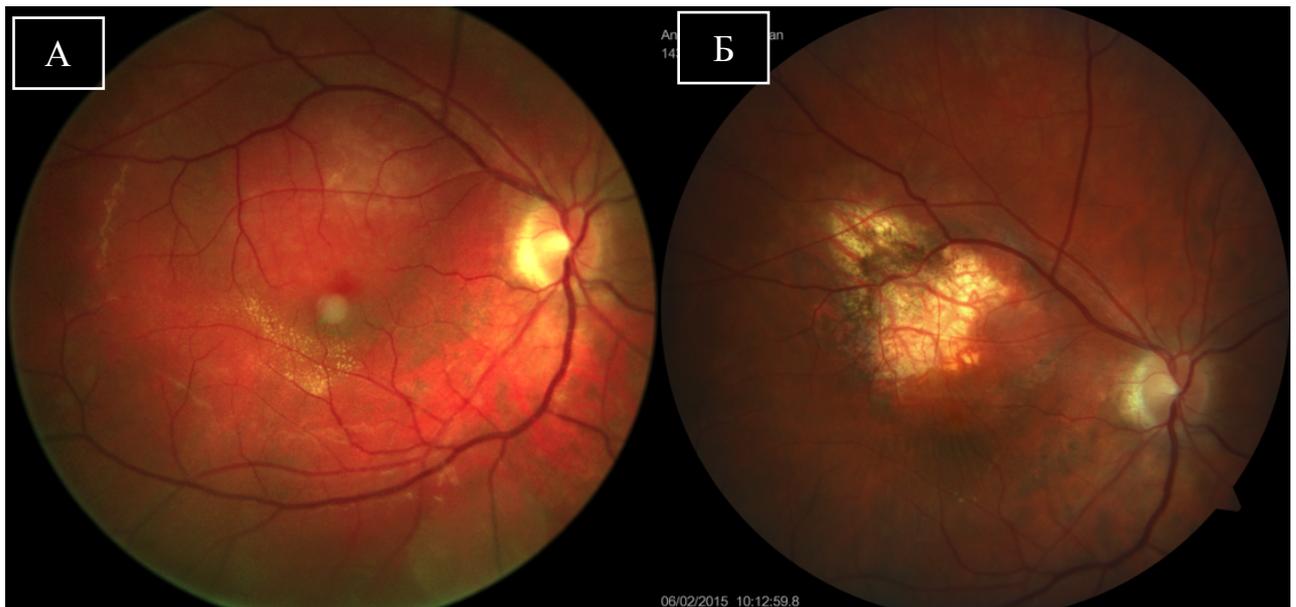
Рисунок 3.12. Уменьшение размера пятна-мишени при увеличении вторичной ОС.

Таким образом, полученные данные численного моделирования, включающие оценку формирования температурного поля при различных вариациях параметров опухоли и лазерного излучения, позволили провести оценку влияния кровотока на формирование температурного поля при ТТТ ОГХ, оценку потери плотности мощности при проведении ТТТ в области вторичной ОС, определить безопасное для макулы и зрительного нерва расстояние от края лазерного пятна, равное 500 мкм. Проведенное исследование легло в основу разработки методики ТТТ ОГХ.

3.2. Разработка методики лазерной транспупиллярной термотерапии

До начала разработки методики ТТТ ОГХ, подход к лечению ОГХ был аналогичен лечению МХ (рисунок 3.13). Основной задачей при лечении МХ является достижение полного разрушения опухоли, в то время как сохранение

зрительных функций имеет второстепенное значение. Повреждение ответственных за центральное зрение структур глазного дна в результате ТТТ при стремлении к полному разрушению очага приводит к необратимому ухудшению зрительных функций пациента. Подобная радикальность является излишней при лечении ОГХ ввиду ее доброкачественного характера и, соответственно, отсутствия угрозы диссеминации. Следовательно, при лечении ОГХ требуется особый подход, отличный от подхода при МХ.



А – до ТТТ, МКОЗ 0,4.

Б – после ТТТ, МКОЗ 0,05.

Рисунок 3.13 Проведения ТТТ с полным разрушением ОГХ макулярной локализации.

Критериями необходимости проведения лечения при выявлении ОГХ являлось наличие вторичной транссудативной отслойки сетчатки и/или кистозный макулярный отек. ТТТ выполняли в амбулаторных условиях в первые дни после выявления описанных признаков активности. Предварительно проводили ряд мероприятий, обеспечивающих наиболее эффективное выполнение всех этапов лечения.

С целью максимальной визуализации глазного дна достигали максимального мидриаза трехкратным закапыванием в конъюнктивальную

полость комбинированного препарата мидримакс (м-холиноблокатор + α -адреномиметик, тропикамид 0,8% + фенилэфрин 5%) за 40-50 мин до ТТТ.

Обезболивание при ТТТ включало эпибульбарную инстилляцию местного анестетика инокаина (оксибупрокаин 0,4%). В единичных случаях при малой высоте ОГХ при возникновении болевых ощущений во время сеанса ТТТ применяли ретробульбарное введение 2,5 мл смеси, состоящей из наропина 0,2 мг/кг и лидокаина 0,7 мг/кг.

Плотность мощности лазерного излучения при проведении ТТТ в среднем составляла 16,9 Вт/см² (от 12,7 до 25,5 Вт/см²). При этом диаметр лазерного пятна варьировался в пределах от 1 и до 3 мм (в среднем - 1,7 мм). Мощность излучения составляла от 100 до 900 мВт, (в среднем - 450 мВт).

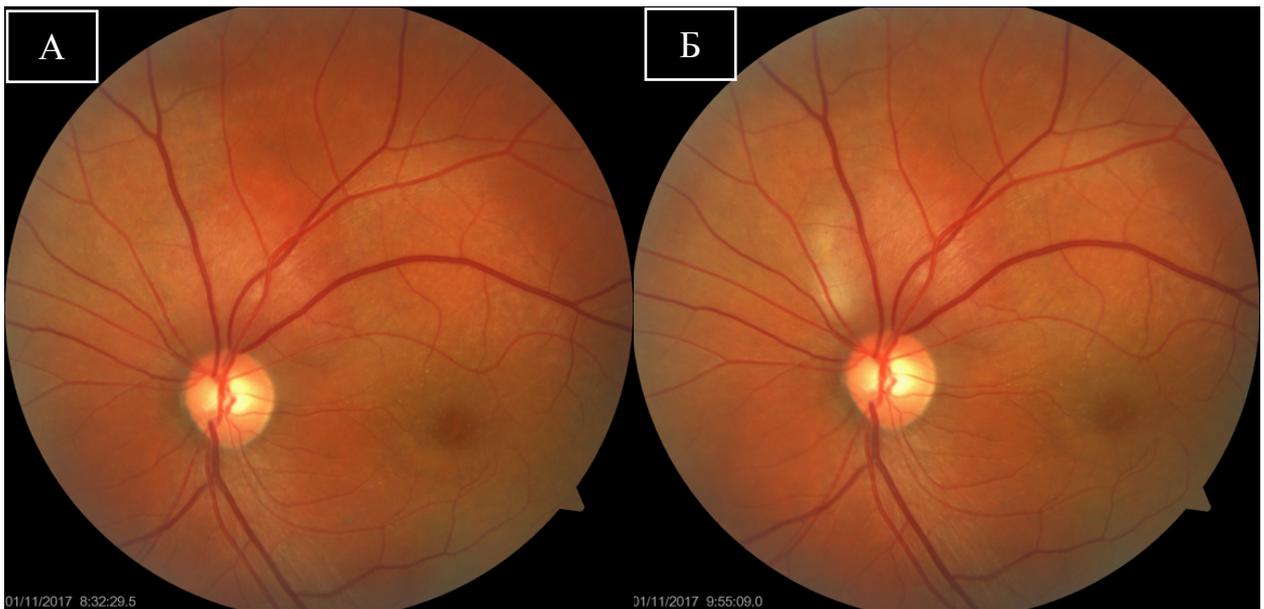
Температура, необходимая для субкоагуляционного режима (45 – 60°C), достигается не ранее, чем через 40 секунд лазерного облучения [79]. Клиническим признаком достижения необходимого эффекта термотерапии является появление начального изменения цвета поверхности ОГХ – ее побеление, которое, как уже отмечалось, должно проявляться к концу воздействия на участок ОГХ. Поэтому во избежание излишнего термического повреждения тканей подбор осуществлялся путем постепенного пошагового увеличения мощности. Подбор оптимальной ПМ осуществлялся в каждом случае индивидуально и достигался комбинированным изменением лазерного пятна и мощности излучения в зависимости от следующих факторов: степени прозрачности хрусталика и стекловидного тела, наличия и высоты вторичной отслойки сетчатки над поверхностью ОГХ, наличия пигментации на поверхности ОГХ.

Непосредственно во время проведения ТТТ наблюдалось изменение внешнего вида поверхности образования в области лазерного воздействия: цвет поверхности приобретал белесоватый оттенок.

Основной целью в лечении ОГХ являлось улучшение или сохранение имеющихся зрительных функций пациента. Для этого был предложен ряд

приемов, позволяющих минимизировать повреждающее действие теплового эффекта ТТТ на функционально значимые структуры глазного дна.

Так, подбор оптимальных режимов лазерного излучения начинали с минимальных значений ПМ в наиболее удаленной от фовеа части опухоли (рисунок 3.14), которая в силу куполообразной формы ОГХ имеет наименьшую толщину и наибольшее количество пигмента, при его наличии, и следовательно, имеет наибольшую восприимчивость к излучению 810нм.



А – до ТТТ.

Б – начало изменения цвета поверхности дистального края ОГХ при ТТТ.

Рисунок 3.14 Подбор мощности ТТТ в наиболее удаленной от фовеа части опухоли

Участки с очаговыми скоплениями пигмента на поверхности ОГХ требовали уменьшения значения ПМ, так как подобранная для других участков ПМ являлась избыточной для данной области. Затем возвращались к предыдущим значениям.

От диаметра лазерного пятна и диаметра основания ОГХ зависит общее количество необходимых для полного покрытия всей поверхности опухоли лазерных аппликаций, а следовательно, и время проведения сеанса ТТТ. Однако различные участки ОГХ имеют различную толщину и включения пигмента различной интенсивности (рисунок 3.15). В связи с этим использование постоянного диаметра лазерного пятна затрудняет проведение лечения прецизионно.



Рисунок. 3.15. Неоднородная пигментация поверхности ОГХ

В тех случаях, когда поверхность ОГХ была однородна на всем протяжении - имела одинаковую степень пигментации и толщину, а для ее покрытия требовалось более 1 лазерного пятна, нанесение аппликаторов проводилось в непрерывном «сканирующем» режиме. При этом нагревание ОГХ проводилось в течение 30-50 сек на каждый отдельный участок до начала «побеления», с последующим плавным перемещением лазерного пятна в пределах границ однородной поверхности.

Однако проведение ТТТ в «сканирующем» режиме возможно не во всех случаях. Прерывание ТТТ было необходимым при переходе на области ОГХ с

разной степенью пигментации, вблизи крупных ретинальных сосудов. В таких случаях нанесение аппликаций производили последовательно «край в край», а не в черепицеобразном порядке [13]. При необходимости вносились изменения в параметры лазерного излучения, после чего нанесение аппликатов продолжали в «классическом» варианте - с продолжительностью каждой аппликации до 1 мин до начала «побеления». Нанесение аппликаций «край в край» является более рациональным, по так как прогревание последовательных участков опухоли и сетчатки над ней происходит равномерно, без перегрева участков перекрытия лазерных аппликатов, и, соответственно, меньшего повреждения сетчатки.

ОГХ имеют преимущественно центральное расположение, однако индивидуально различную удаленность от критически значимых для центрального зрения структур глазного дна.

Максимально ответственно проведение ТТТ в области заднего полюса глаза. В 128 (94,1%) случаях в зону поражения ОГХ были вовлечены фовеа, папилломакулярный пучок и ЮП область, что могло негативно сказаться на зрительных функциях при проведении ТТТ (рисунок 3.16).

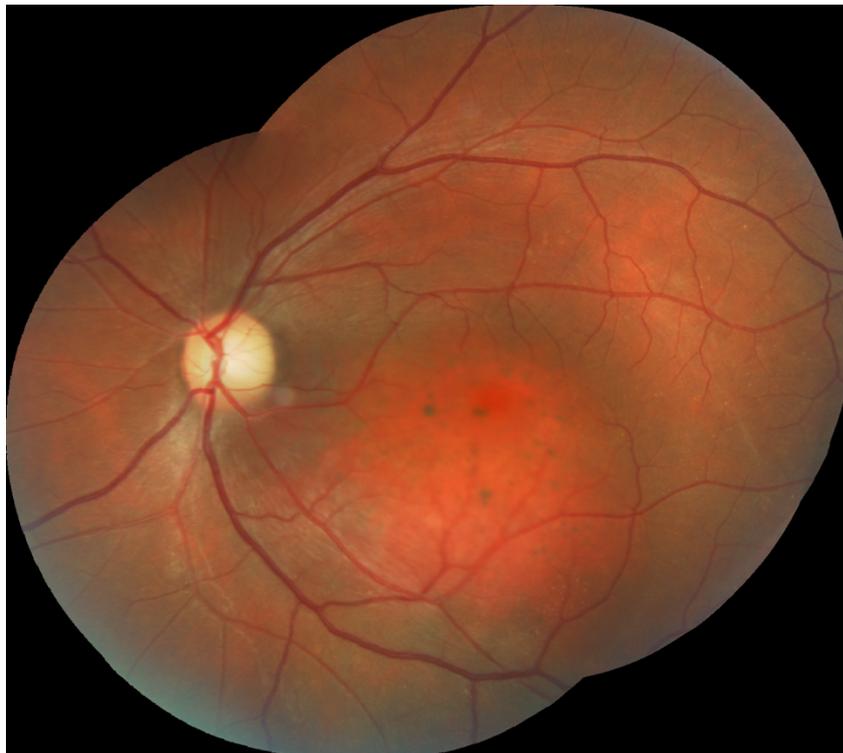
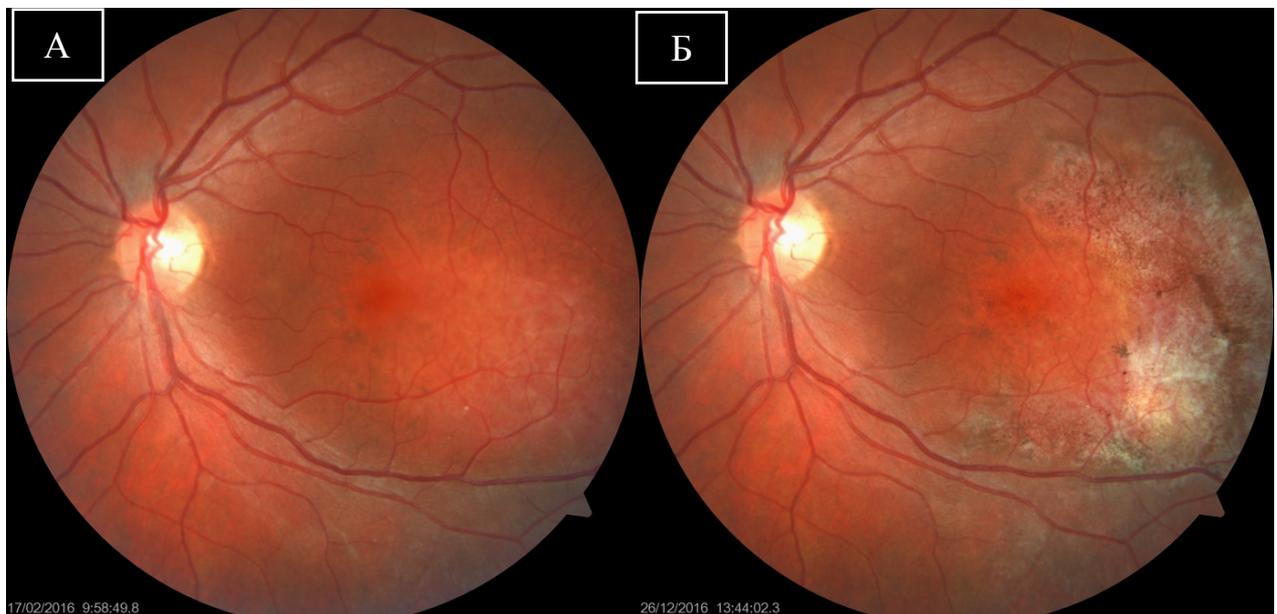


Рисунок 3.16 Расположение ОГХ в проекции фовеа и папилломакулярного пучка.

Одной из составляющих при разработке методики ТТТ ОГХ стало проведение частичного воздействия на ОГХ с оставлением интактной той части опухоли, которая находится в фовеа, зоне папилломакулярного пучка и в непосредственном контакте с ДЗН (рисунок 3.17).



А – до ТТТ, МКОЗ 0,5.

Б – после ТТТ, МКОЗ 1,0.

Рисунок 3.17 Проведение ТТТ с сохранением части опухоли в проекции фовеа

При ТТТ ОГХ воздействие не осуществлялось на сетчатку в области фовеа, папилломакулярного и ДЗН. Кроме этого, учитывая распространение теплового эффекта за пределы лазерного пятна, которое было продемонстрировано при оценке данных численного моделирования, между указанными зонами и краем лазерного пятна выдерживалось безопасное

расстояние не менее 500 мкм, которое было определено при численном моделировании. Это также способствовало сокращению распространения теплового эффекта. ПМ оставалась без изменений при пропорциональном уменьшении мощности лазерного излучения.

В случаях, когда ограниченная гемангиома малых размеров располагалась в пределах проекции фовеа и папилломакулярного пучка, ТТТ не проводилось, так как проведение ТТТ было связано с высоким риском необратимого ухудшения зрительных функций (рисунок 3.18).



Рисунок 3.18 ОГХ высотой 1,1 мм, расположенная в пределах проекции фовеа и папилломакулярного пучка.

Учитывая практически беспигментный характер ОГХ и повышенный кровоток в самой опухоли [7], влияние которого было показано при численном моделировании ТТТ ОГХ, для достижения термотерапевтического эффекта приходится применять высокие значения мощности лазерного излучения (до 900 мВт), что повышает риск повреждения здоровых окружающих тканей, и в первую очередь сетчатки. Для снижения уровня мощности лазерного излучения нами был предложен способ лазерной ТТТ внутриглазных опухолей в условиях повышенного внутриглазного давления (Патент РФ № 2676248),

согласно которому во время проведения ТТТ на глаз больного производили компрессию лазерной контактной линзой до офтальмоскопически контролируемого прекращения пульсации центральной артерии сетчатки (ЦАС). Повышение внутриглазного давления способствовало уменьшению кровотока не только в ЦАС, но и в собственных сосудах ОГХ, тем самым уменьшая отведение тепла кровотоком. Далее проводили ТТТ ОГХ в течение 30-50 сек, после чего компрессию прекращали. Применение описанного способа позволило добиться необходимого лечебного эффекта при снижении мощности на 20-60% по сравнению со стандартной процедурой без компрессии. Это соотносится с полученными при численном моделировании данными. Каких-либо осложнений при проведении описанной процедуры не отмечено.

Как правило, при проведении ТТТ в области лазерного пятна могут попадать крупные ретинальные сосуды, сохранение функций которых обеспечивает благоприятный визуальный исход. При проведении лечения в сканирующем режиме, лазерное воздействие прекращалось у границ сосудов. При проведении ТТТ с перемещением «край в край», для предотвращения наложения лазерного пятна на крупный ретинальный сосуд, диаметр пятна и мощность уменьшали, сохраняя неизменной ПМ. Тот же принцип использовали при проведении ТТТ на «стыках» между ранее нанесенными аппликациями для максимального и равномерного охвата всей поверхности ОГХ.

Наиболее частое осложнение ОГХ – вторичная ОС, которая была отмечена у 114 (83,8%) пролеченных пациентов. Несмотря на то, что по данным численного моделирования вторичная ОС не оказывает значительного влияния на поглощение и рассеивание лазерного излучения, проведение ТТТ в указанной зоне затруднительно, а в случаях локализации ОГХ в непосредственной близости к фовеа и ДЗН - небезопасно ввиду ухудшения контроля за скоростью нагревания и характером изменения цвета поверхности ОГХ из-за отслоенной сетчатки. В результате чего ТТТ не проводилось в случаях, когда ОГХ была полностью покрыта вторичной ОС высотой более 3

мм. Кроме того, при вторичной ОС затруднен подбор мощности, в связи с чем требуется особый подход при проведении ТТТ в данной области.

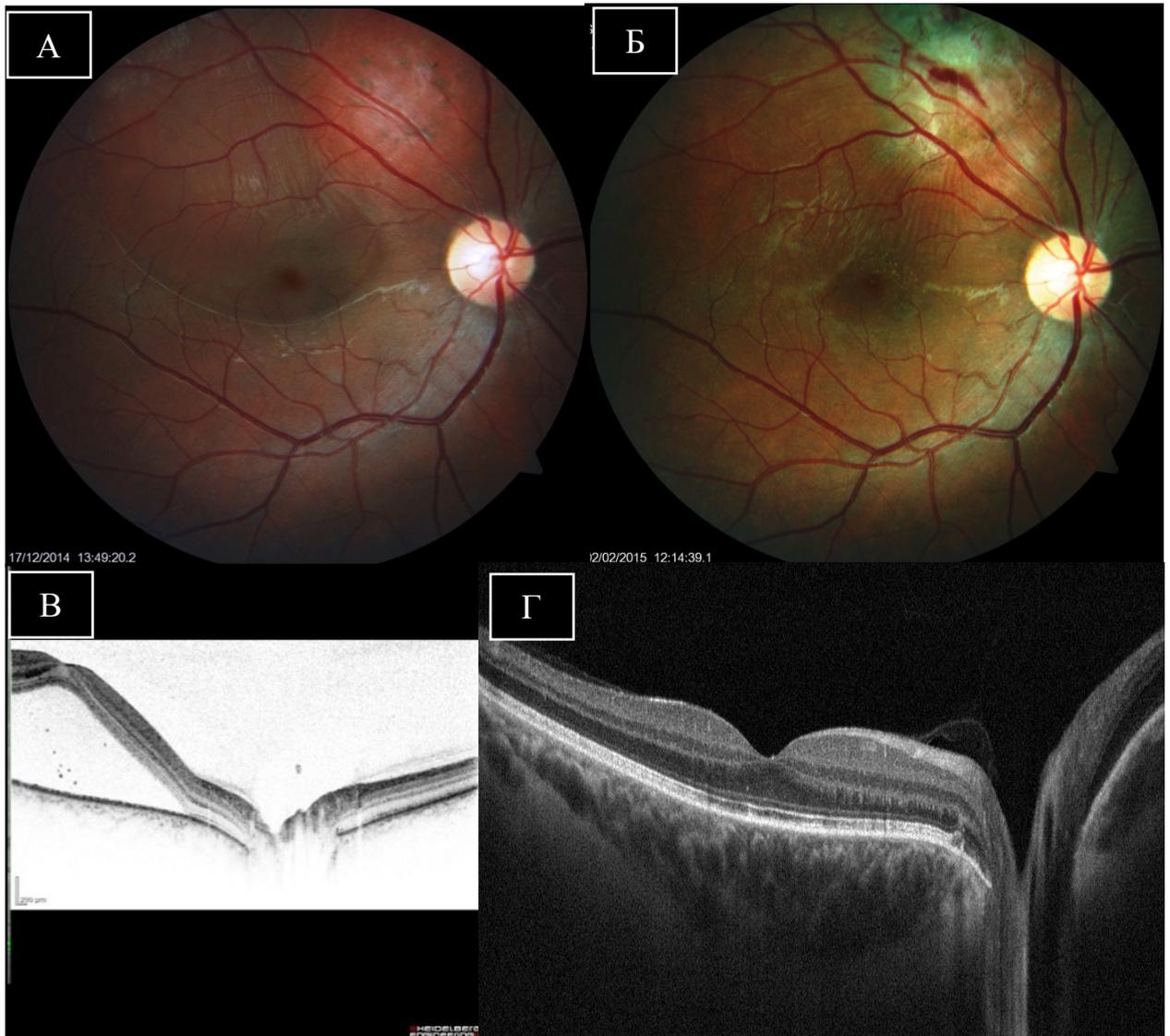
Учитывая, что ОГХ является доброкачественным образованием, имеющим медленные темпы развития, отсутствует необходимость в ее скорейшем и полном разрушении. Основной задачей, как уже отмечалось, является повышение, либо стабилизация на высоком уровне зрительных функций. В связи с этим, ТТТ ОГХ проводилось поэтапно, щадяще, с постепенным, от сеанса к сеансу, расширением области воздействия на ОГХ. Проведение ТТТ даже небольшой части ОГХ запускает закономерный процесс частичной регрессии опухоли и резорбции субретинальной жидкости, что делает возможным последующее проведение ТТТ в ранее труднодоступных из-за вторичной ОС зонах.

В случаях больших размеров ОГХ с высокой вторичной ОС, перекрывающей значительную часть ОГХ, выбор метода лечения неоднозначен и стоит между ТТТ, чаще неоднократной, с высокими уровнями мощности, необходимыми для достижения теплового эффекта в таких условиях, и БТ, позволяющей с большей долей вероятности достичь разрушения опухоли при однократной процедуре. Для такого обоснованного выбора нами был предложен способ определения дифференцированных показаний к выбору метода лечения ОГХ, основанный на оценке перспектив улучшения зрения (Патент РФ № 2698446) и учитывающий структурные изменения фовеа при проведении ОКТ и длительность существования нарушений зрительных функций.

Судить о длительности имеющихся нарушений при первичном выявлении ОГХ, основываясь лишь на данных ОКТ, при отсутствии ранее проводимых обследований не всегда возможно. С целью определения давности выявленных изменений проводился тщательный анализ анамнестических данных пациента. При ОГХ больной, как правило, предъявляет жалобы на снижение зрения двух видов. Наиболее редкими являются жалобы (n=4) на снижение зрения в течение нескольких лет, связанные с постепенным гиперметропическим сдвигом

рефракции одного из глаз, обусловленного элевацией фовеа утолщенной ОГХ. На ОКТ при этом отсутствуют признаки вторичной ОС. Такой анамнез свидетельствует о длительном течении неосложнённой ОГХ и о благоприятном прогнозе по зрению после ТТТ.

Однако чаще выявлялись жалобы на внезапное одностороннее снижение зрения или снижение зрения интермиттирующего характера (n=25), что свидетельствует об осложнении течения ОГХ развитием вторичной ОС. В последнем случае решающую роль играет длительность существования вторичной ОС в фовеа. Ведь чем дольше существует вторичная ОС в фовеа, тем грубее и необратимее становятся нарушения нейроэпителия, претерпевающего дистрофические изменения. Если подобный характер жалоб пациент отмечал менее 12 мес. и по данным ОКТ имелись вторичные изменения нейроэпителия в фовеа, то у пациента имел место благоприятный прогноз ОЗ (рисунок 3.19), и приоритет в выборе лечения отдавался ТТТ. Если подобные жалобы отмечались пациентом более 12 мес., и по данным ОКТ отмечались вторичные изменения нейроэпителия в фовеа, то у пациента имел место неблагоприятный прогноз ОЗ (рисунок 3.20), и приоритет в выборе лечения отдавали БТ.



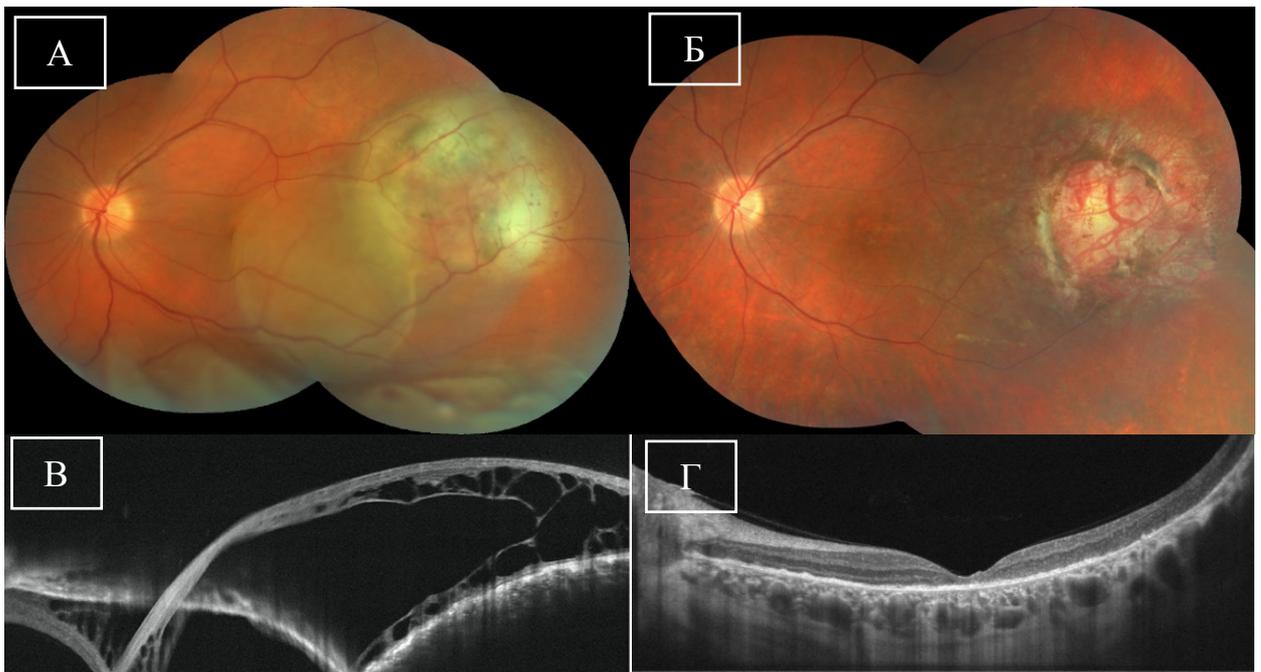
А – фото глазного дна до ТТТ, МКОЗ 0,2.

Б – ОКТ до ТТТ

В – фото глазного дна после ТТТ, МКОЗ 0,8.

Г – ОКТ после ТТТ

Рисунок 3.19 Пример клинической картины глазного дна при жалобах на снижение зрения в течение 6 мес., с благоприятным прогнозом ОЗ



А – фото глазного дна до ТТТ, МКОЗ 0,1.

Б – ОКТ до ТТТ

В – фото глазного дна после ТТТ, МКОЗ 0,1.

Г – ОКТ после ТТТ

Рисунок 3.20 Пример клинической картины ОГХ при жалобах на снижение зрение в течение 15 мес., с неблагоприятным прогнозом ОЗ

Для случаев, когда значительную часть ОГХ перекрывает вторичная ОС (рисунок 3.21), была разработана следующая тактика ТТТ. Учитывая тот факт, что на поверхность сетчатки попадает расходящийся лазерный луч, при вторичной ОС диаметр пятна-мишени будет отличаться от диаметра лазерного пятна в проекции поверхности ОГХ, как это было показано при численном моделировании (рисунок 3.11). При подборе мощности лазерного излучения необходимо учитывать высоту вторичной ОС. При увеличении вторичной ОС на каждый 1 мм, снижается эффективность ТТТ за счет уменьшения ПМ на ~10%. Поэтому для достижения нужного эффекта «побеления», с сохранением рассчитанной ПМ, мощность лазера необходимо увеличить на величину, соответствующую уменьшению ПМ. Например, если высота вторичной ОС

составляет 3 мм, то ПМ уменьшится на ~30%. На эту величину необходимо увеличить мощность для достижения нужного эффекта.

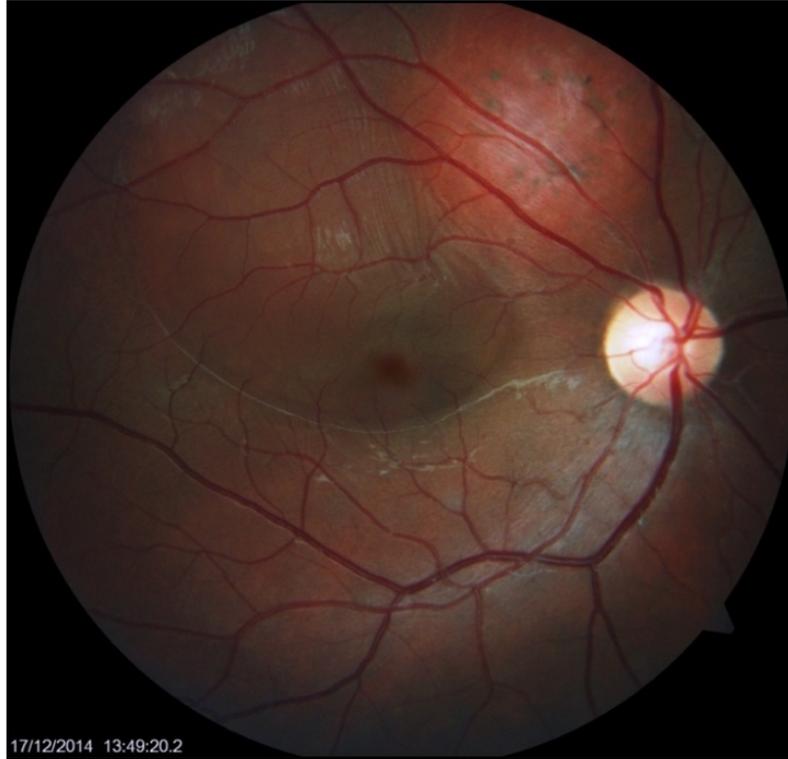


Рисунок 3.21 Клинический пример ОГХ с закрывающей ее вторичной ОС.

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 (рисунок 3.12). При этом ПМ остается неизменной вследствие незначительного поглощения и рассеивания трансудатом, которое было продемонстрировано при численном моделировании.

В ситуации наличия у пациента с ОГХ катаракты, препятствующей детальной визуализации ОГХ, а следовательно, и полноценному выполнению

ТТТ, рекомендовали удаление катаракты с последующей явкой на контроль для решения вопроса о проведении ТТТ.

Проведение ТТТ у большинства пациентов сопровождалось умеренным болевым синдромом, который, как правило, не являлся препятствием в проведении сеанса. В единичных случаях при малой высоте ОГХ и возникновении выраженных болевых ощущений, затрудняющих проведение лечения, во время сеанса ТТТ применяли ретробульбарную анестезию.

После ТТТ использовали следующую схему ведения послеоперационного периода: назначали инстилляцию нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака натрия 0,1% по 1 капле 3 раза в день в течение 10-14 дней. Так же назначали внутримышечные инъекции ангиопротектора этамзилата натрия 12,5% по 2,0 мл в течение 10 дней. Пациенту назначали явку на контрольный осмотр через 2 мес.

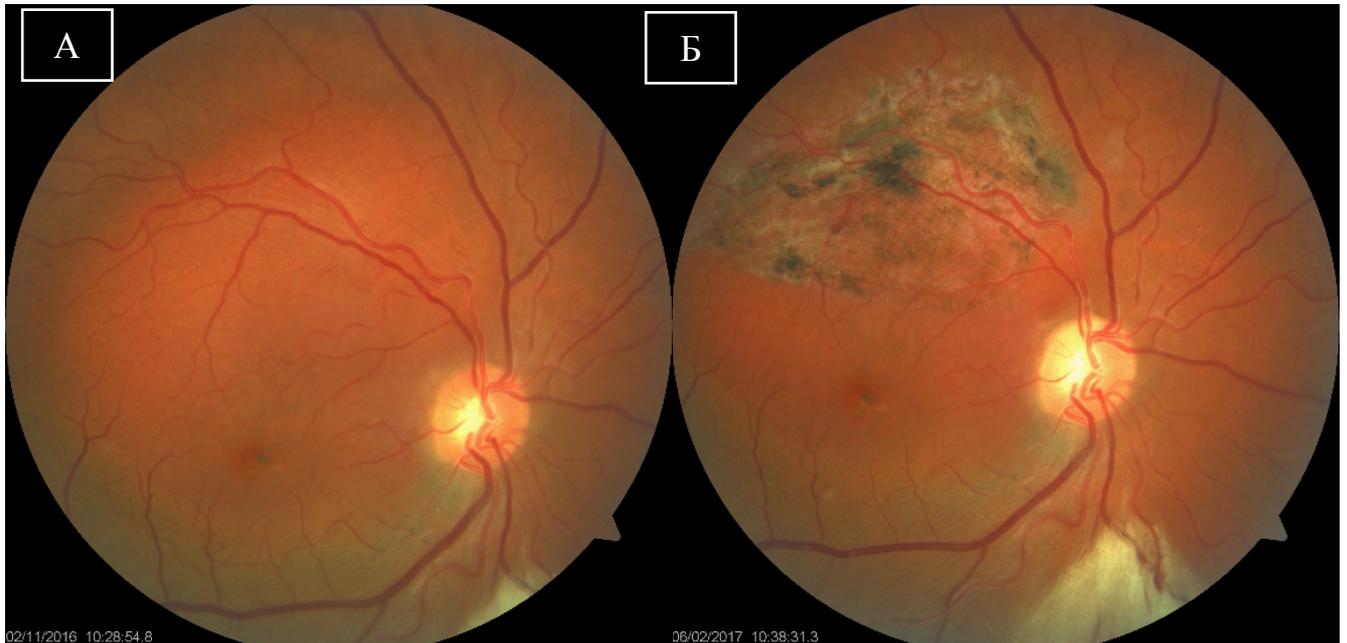
Лечение считали завершенным, если на контрольном осмотре, по данным офтальмоскопии, В-сканирования и ОКТ отсутствовали вторичные экссудативные изменения сетчатки, и при этом максимальная высота опухоли могла быть ниже первоначальной или оставаться неизменной.

Если на контрольном осмотре через 2 мес. выявлялись вторичные экссудативные изменения сетчатки, то пациенту назначали повторный сеанс ТТТ. Методика проведения ТТТ при повторных сеансах не имела особых отличий и ТТТ проводилось, руководствуясь указанными принципами.

Однако, если после сеанса ТТТ у пациента отсутствовала вторичная отслойка сетчатки, но оставались признаки живой опухолевой ткани, то проводился дополнительный сеанс ТТТ в безопасной для центрального зрения зонах с использованием ранее описанные принципы.

Руководствуясь идеей сохранения максимально возможных зрительных функций пораженного глаза, мы считали допустимым и целесообразным достижение частичной регрессии ОГХ с полным купированием субретинальной трансудации, при регулярном контроле за остаточной опухолевой тканью.

Остаточная опухолевая ткань сохранялась в тех случаях, когда полное разрушение опухоли влекло за собой риск снижения зрения (рисунок 3.22).



А – до ТТТ, МКОЗ 0,5.

Б – после ТТТ, МКОЗ 1,0.

Рисунок 3.22 Частичная регрессия ОГХ

Таким образом, была разработана методика ТТТ ОГХ предполагающая поэтапный подбор мощности начиная с наиболее удаленной от фовеа части опухоли, проведение ТТТ в «сканирующем режиме», включающая способ лазерной ТТТ внутриглазных опухолей в условиях повышенного внутриглазного давления и способ определения дифференцированных показаний к выбору метода лечения ОГХ, основанный на оценке перспектив улучшения зрения позволяет проводить воздействие на ОГХ прецизионно, не вызывая чрезмерного нагревания ОГХ и окружающих ее здоровых тканей позволяет проводить лечение ОГХ в области вторичной ОС с сохранением части ОГХ в фовеа и зоне папилломакулярного пучка.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОГРАНИЧЕННЫХ ГЕАНГИОМ ХОРИОИДЕИ

Целью данной главы является оценка результатов лечения ОГХ.

Для достижения данной цели необходимо решить следующие задачи:

- Оценить анатомические и функциональные результаты ТТТ ОГХ.
- Провести сравнительный анализ результатов лечения ОГХ методами ТТТ и БТ с Ru-106–Rh-106 и определить показания и противопоказания к проведению ТТТ ОГХ.

4.1. Результаты транспупиллярной термотерапии у пациентов с ограниченной гемангиомой хориоидеи

Целью данного раздела была оценка результатов ТТТ ОГХ на основании клинико-анатомических, функциональных исследований.

Для достижения цели необходимо было сформировать группу пациентов с ОГХ для проведения ТТТ, определить особенности течения послеоперационного периода, оценить анатомические и функциональные результаты ТТТ с учетом осложнений.

4.1.1. Результаты первичного осмотра пациентов.

ТТТ проведена у 136 пациентах с диагнозом ОГХ в возрасте от 17 до 78 лет, средний возраст составил $47,7 \pm 12,6$ лет. Мужчин было 67, женщин 69.

Высота ОГХ до лечения составила от 0,7 до 5,5 мм, в среднем $3,24 \pm 0,84$ мм. При этом ОГХ высотой менее 1 мм было 1(0,7%), от 1 до 2 мм – 8 (5,9%), от 2 до 3 мм – 44 (32,4%), от 3 до 4 мм – 56 (41,2%), 4 мм и более - 27 (19,8%) (рисунок 4.1).

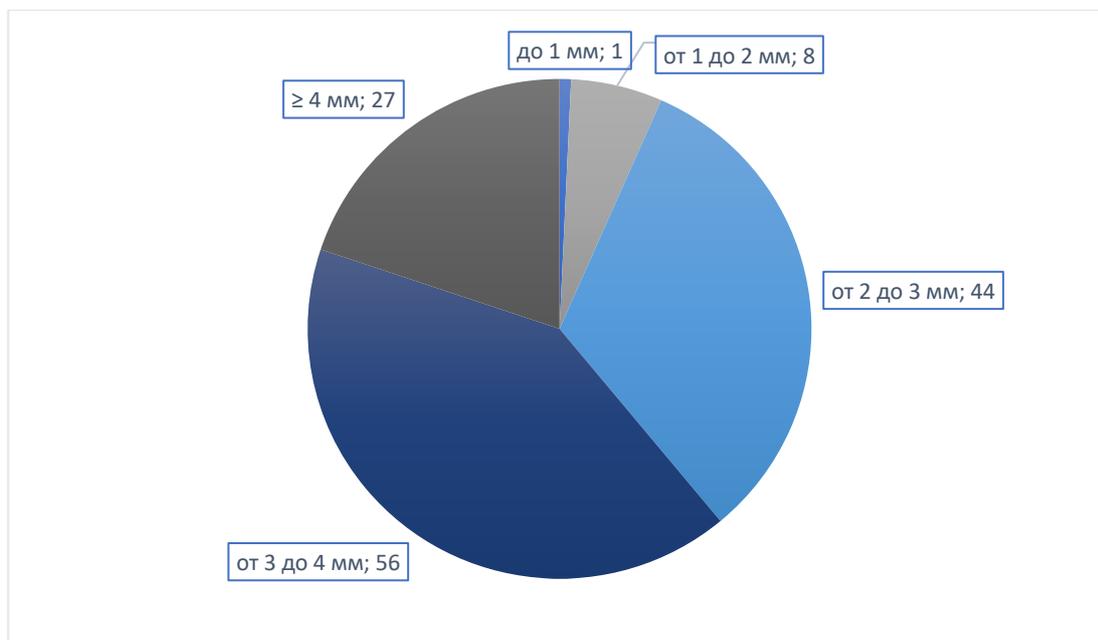


Рисунок – 4.1. Распределение пациентов по высоте ОГХ

Наибольший диаметр основания составил от 3,39 мм до 15,4 мм, в среднем $8,5 \pm 2,1$ мм.

Большинство ОГХ локализовались в центральных отделах глазного дна: в 56 (41,2%) случаях - в фовеа, у 46 (33,8%) – макулярно вне фовеа и в 26 (19,1%) – юкстапапиллярно (ЮП). В 8 (5,9%) случаях ОГХ имела постэкваториальное расположение, однако не затрагивала указанные зоны (рисунок 4.2).

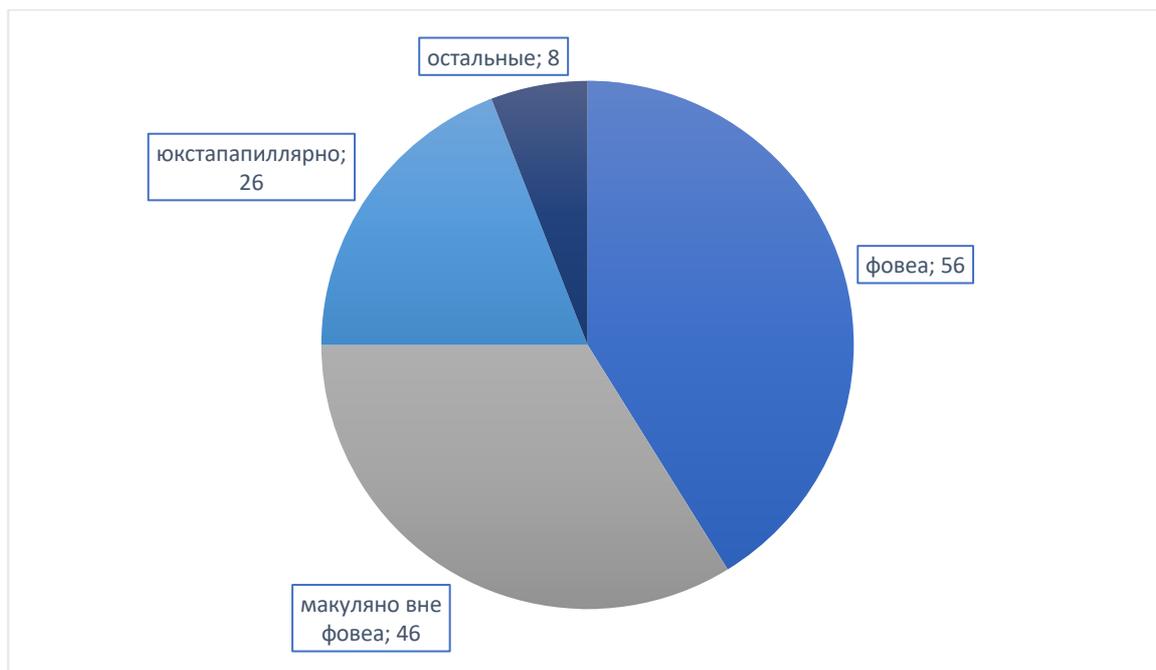


Рисунок – 4.2. Распределение пациентов по локализации ограниченной гемангиомы хориоидеи.

При этом, если ОГХ одновременно захватывала несколько зон, то локализация определялась по наиболее значимой по степени риска для зрения локализации.

Вторичная ОС наблюдалась у 114 (83,8 %) больных. Высота ОС составляла от 0,3 мм до 7,9 мм (в среднем 1,17 мм).

Исходная МКОЗ варьировалась от 0,05 до 1,0, в среднем $0,41 \pm 0,3$. При этом зрение от 0,5 до 1 наблюдалось у 61 (44,8%) пациентов, от 0,1 до 0,5 - у 50 (36,8%) и менее 0,1 - у 25 (18,4%) (рисунок 4.3).

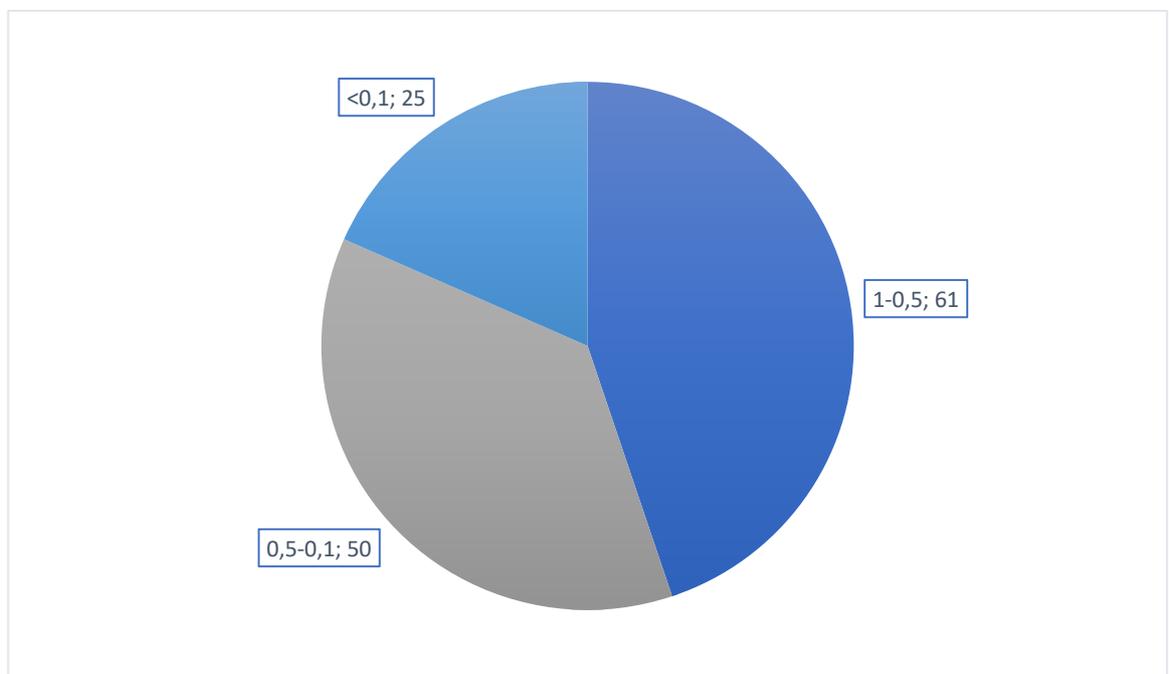


Рисунок – 4.3. Распределение пациентов по МКОЗ до лечения.

У 40 (29%) пациентов с центральной локализацией ОГХ отмечался гиперметропический сдвиг по сравнению с здоровым глазом по данным визометрии.

Для более детальной оценки зрительных функций, пациентам проводилась компьютерная микропериметрия. По результатам которой светочувствительность составила от 3,5 до 27 дБ, в среднем 14,5 дБ.

Нестабильная точка фиксации отмечалась в 56 (41%) случаях, относительно стабильная в 27 (20%) случаях, стабильная в 53 (39%) случаях.

Сроки наблюдения пациентов составили от 12 мес. до 5 лет (в среднем $27 \pm 28,6$ мес.).

Отдельно обращает на себя внимание группа пациентов с ОГХ, не вошедших в исследование. Данную группу составили 11 пациентов, у которых не было выявлено вторичных изменений сетчатки и была выбрана тактика динамического наблюдения с проведением контрольного офтальмологического обследования 1 раз в 6 мес. 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 наблюдения не было отмечено признаков увеличения размеров ОГХ и появления вторичных изменений сетчатки.

4.1.2 Особенности послеоперационного периода

Ранним послеоперационным периодом считался временной интервал до 2-х недель после ТТТ, так как именно в данный период наблюдались нарастающие изменения как самой ОГХ, так и окружающих ее тканей. После 12-14 дня отмечалось их постепенное обратное развитие.

На следующий день после ТТТ у всех больных отмечали увеличение вторичной ОС по площади и высоте за счет усиления транссудации. Данная реакция являлась закономерным ответом на тепловое воздействие лазера и связана в первую очередь с повреждением стенки сосудов ОГХ. Выявлялась ступенчатость границ опухоли, вторичная ОС располагалась над ОГХ и книзу от нее. Особенно заметны данные изменения были у пациентов с расположением ОГХ кверху от фовеа, когда вторичная ОС распространялась в фовеа и сопровождалась снижением зрительных функций. Это и являлось причиной жалоб ряда пациентов на следующий день после лечения.

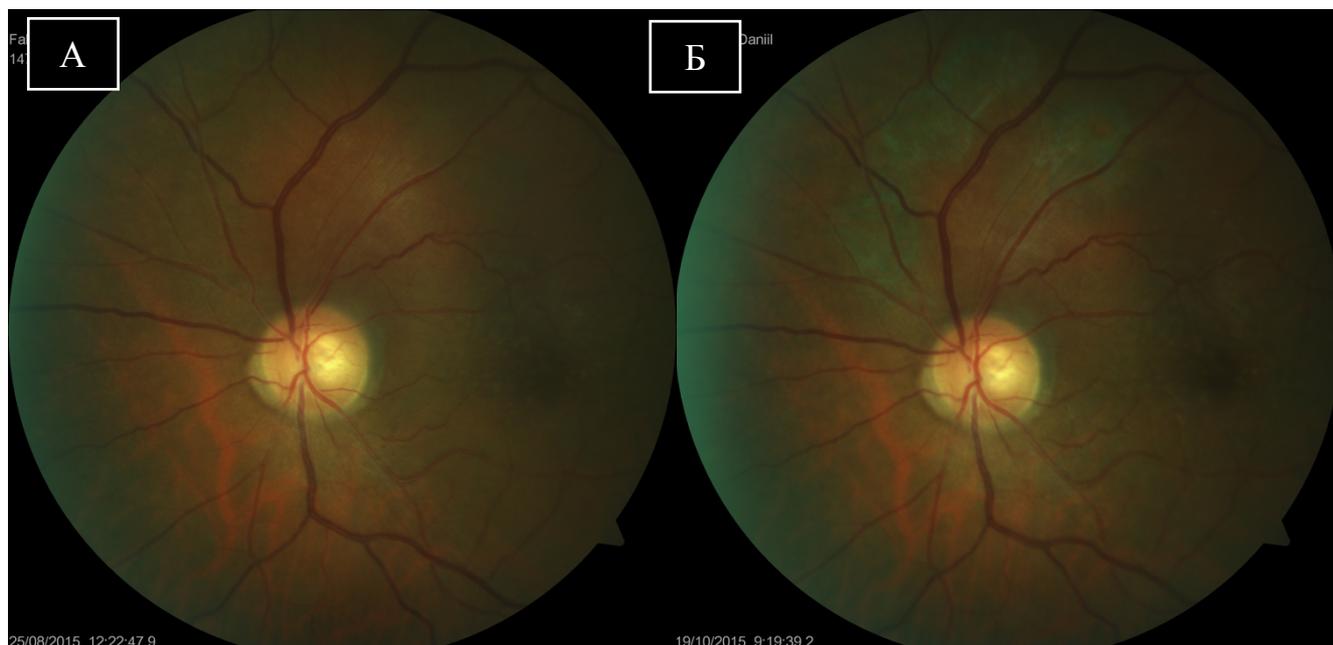
Через 2-3 дня мы наблюдали увеличение вторичной ОС и ступеванности границ опухоли.

Ни в одном случае не были отмечены воспалительные явления переднего отрезка глазного яблока, геморрагические проявления, отек ДЗН, повышение внутриглазного давления.

Поздним послеоперационным периодом считалось время, начиная с 3 недели после ТТТ. Данный период характеризуется стиханием реактивных изменений, наблюдаемых в раннем послеоперационном периоде.

После 3-4-ой недели у всех пациентов отмечалось постепенное улучшение зрительных функций, связанное с резорбцией субретинальной жидкости и прилеганием вторичной ОС. Это касалось прежде всего пациентов, имевших ОГХ в верхних и наружных отделах глазного дна. Именно при такой локализации опухоли вторичная ОС имела тенденцию к распространению в фовеа в раннем послеоперационном периоде. Уменьшение вторичной ОС продолжалось в течение 2 месяцев после ТТТ, далее наступала стабилизация. Полное купирование вторичной ОС после проведения первого сеанса ТТТ наблюдали лишь у 24 % пациентов (n=33).

Фокальная хориоретинопатия (рисунок 4.4) на месте лазерного воздействия – закономерное проявление ТТТ, которое развивалось спустя 1-2 месяца после сеанса ТТТ и которое не расценивалось, как осложнение ТТТ.



При формировании хориоретинопатии вне фовеа и папилломакулярного пучка снижения зрения не наблюдали.

А – до ТТТ, МКОЗ 0,8.

Б – после ТТТ, МКОЗ 1,0.

Рисунок 4.4 Фокальная хориоретинопатия на месте лазерного воздействия спустя 2 месяца после ТТТ

У 8 (5,9%) пациентов после ТТТ развилась локальная хориоретинопатия в фовеа, которая стала причиной снижения зрительных функций пациентов. Данная особенность была учтена при совершенствовании методики ТТТ при ОГХ. Это позволило избежать подобных ситуаций в дальнейшем.

4.1.2. Анатомические результаты лазерной транспупиллярной термотерапии.

Первую оценку результатов проведенного лечения (степени регрессии опухоли, резорбции субретинальной жидкости с купированием вторичной ОС, состояние окружающих тканей, динамику функционального статуса) проводили через 2 месяца. В обследование входило проведение визометрии, рефрактометрии, тонометрии, В-сканирования, периметрии, микропериметрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, ОКТ, ФАГ, фоторегистрации состояния глазного дна.

Определение степени регрессии проводили при помощи офтальмоскопии и В-сканирования. Если при офтальмоскопии выявляли остаточную опухолевую ткань, то регрессию расценивали как частичную, а при плоском атрофическом рубце на месте ОГХ регрессию расценивали как полную. Далее по данным В-сканирования проводили сравнение максимальной высоты ОГХ до и после ТТТ.

Уменьшение толщины ОГХ опухоли составило от 0,12 до 3,4 мм, в среднем 1,13 мм. При этом уменьшение менее 0,5мм наблюдалось в 29 случаях (22,5%),

от 0,5 до 1 мм в 42 случаях (32,5%), от 1 до 1,5 мм в 27 случаях (21,25%), от 1,5 до 2 мм в 19 случаях (15%), более 2 мм в 11 случаях (8,75%) (рисунок 4.5)

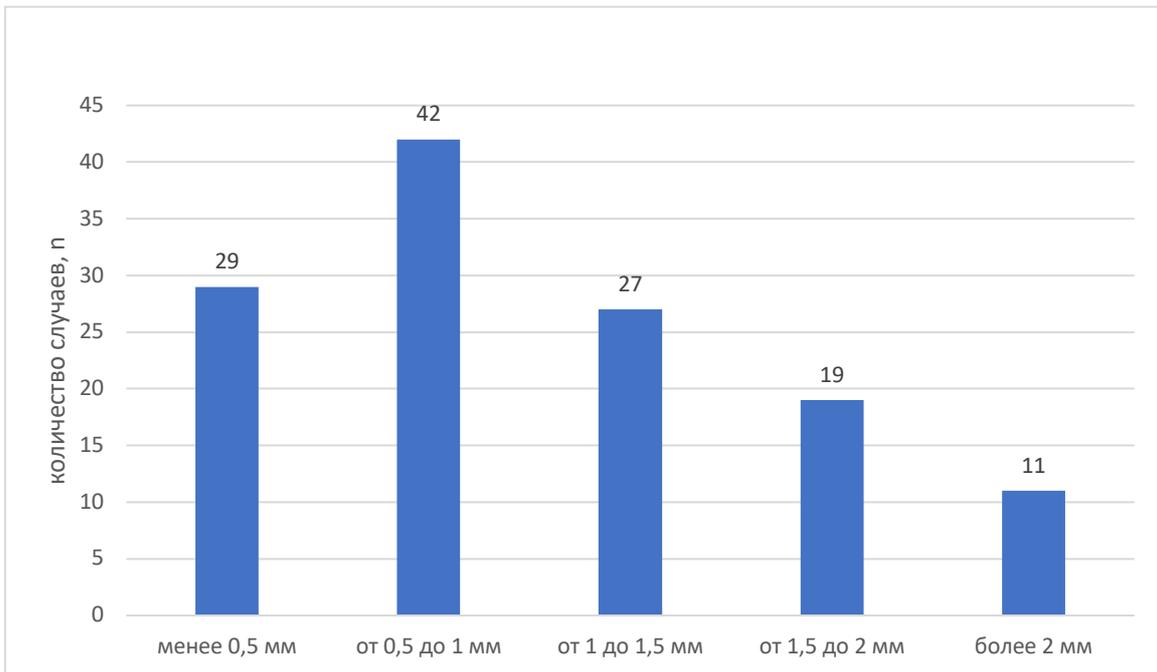


Рисунок 4.5 Распределение пациентов по уменьшению толщины ОГХ

В процентном соотношении уменьшение толщины ОГХ составило от 3 до 71%, в среднем 34%. При этом уменьшение толщины менее 10% наблюдалось в 11 случаях (8,1%), от 10 до 20 % в 16 в случаях (11,8%), от 20 до 30% в 20 случаях (14,7%), от 30 до 40% в 35 случаях (25,7%), от 40 до 50% в 26 случаях (19,1%), более 50% в 20 случаях (14,7%) (рисунок 4.6).

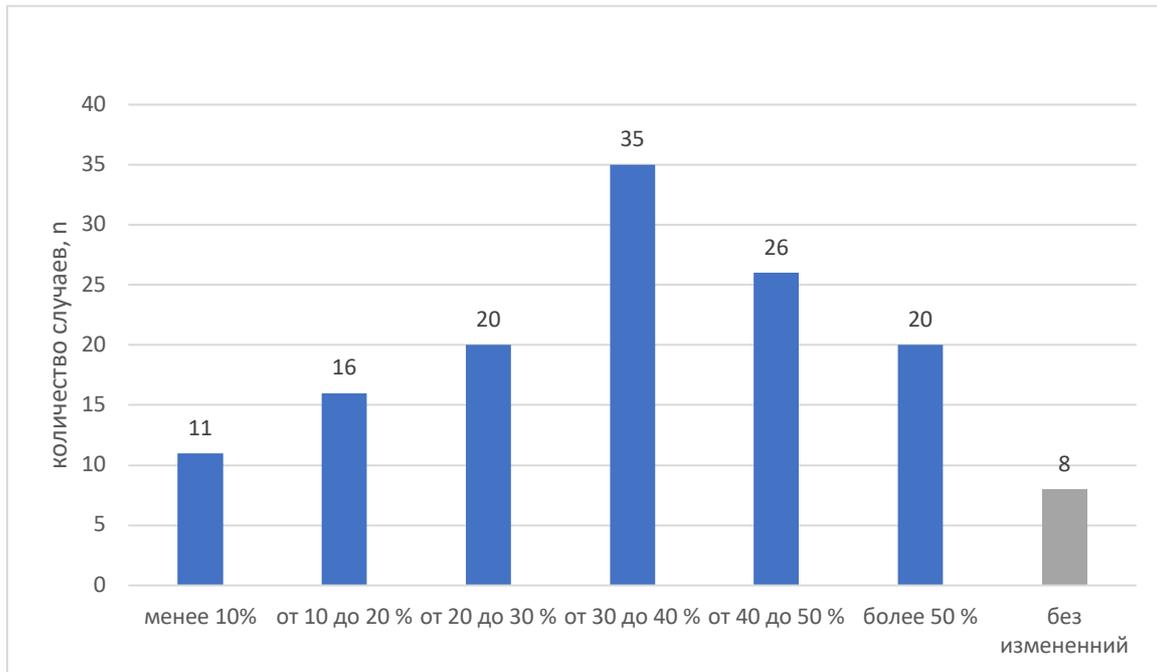


Рисунок 4.6. Распределение пациентов по процентному уменьшению толщины ОГХ.

Особое внимание на себя обращает группа пациентов ($n=8$, 6%), где толщина ОГХ после ТТТ осталась неизменной и составила от 0,7 до 3,9 мм (в среднем 2,56 мм). Количество сеансов ТТТ в данной группе варьировалось от 1 до 4, в среднем 2,25. Срок наблюдения составил от 12 до 29 мес., в среднем 16. Отличительной особенностью данной группы являлась локализация ОГХ у 7 пациентов в фовеа и проекции папилломакулярного пучка, только у 1 пациента ОГХ располагалась ЮП у верхневнутреннего края ДЗН. Такое неблагоприятное расположение ОГХ не могло не сказаться на зрительных функциях пациентов. После лечения у 4 пациентов отмечено сохранение исходно низкого уровня МКОЗ, у 2 пациентов отмечено снижение ОЗ после лечения вследствие формирования хориоретинальной атрофии в фовеа и папилломакулярного пучка, у одного пациента с относительно безопасной ЮП локализацией у верхневнутреннего края ДЗН, отмечалось улучшение МКОЗ (таблица 4.1). Отсутствие снижения высоты ОГХ у пациентов данной группы обуславливается сложностью выполнения ТТТ при поражении ОГХ фовеа и папилломакулярного пучка. Попытки минимального щадящего воздействия на

периферическую часть ОГХ оказали положительное влияние на резорбцию вторичной ОС во всех случаях, но не повлияли на высоту ОГХ, а в 2 случаях стали причиной ухудшения зрительных функций пациентов по причине развития хориоретинопатии.

Таблица 4.1.

Характеристика пациентов без изменения толщины ОГХ после ТТТ.

Пациент	Локализация ОГХ	Высота ОГХ (мм)	Кол-во сеансов ТТТ	МКОЗ до лечения	МКОЗ после лечения
Б.	Фовеа + ПМП + ЮП	2,8	4	0,5	0,05
Л	ПМП + ЮП	2,3	3	0,6	0,05
К.	Фовеа + ПМП + ЮП	2,5	2	0,05	0,05
С.	Фовеа + ПМП	2,5	2	0,05	0,05
Ц.	Фовеа + ПМП + ЮП	0,7	1	0,05	0,05
Х.	Фовеа + ПМП + ЮП	3,9	2	0,05	0,05
П.	Фовеа + ПМП + ЮП	3,78	2	0,05	0,05
Ш.	ЮП	2,0	2	0,7	1

*ПМП - папилломакулярный пучок

Стоит отметить, что, учитывая отсутствие у пациента С. на момент обращения вторичной ОС при наличии МКОЗ - 0,3 и невозможности

проведения лечения без повреждения фовеа и папилломакулярного пучка, была выбрана тактика динамического наблюдения. В течение 3 лет с интервалом в 6 мес. пациент С. проходил контрольное офтальмологическое обследование, где отмечалась стабильная картина ОГХ и зрительных функций. Спустя 3 года пациент заметил резкое снижение ОЗ пораженного глаза. При осмотре была выявлена вторичная ОС, снижение МКОЗ до 0,05, после чего было рекомендовано проведение ТТТ. У остальных пациентов группы наблюдения не было отмечено признаков увеличения размеров ОГХ и появления вторичных изменений сетчатки при сроках наблюдения до 9 лет.

Критериями достаточности проведённого лечения являлась совокупность двух составляющих: отсутствие живой опухолевой ткани вне фовеа и папилломакулярного пучка и полное купирование транссудации и связанной с ней вторичной ОС. При наличии указанных критериев лечение ОГХ считалось завершённым. ОЗ при этом не учитывалась, так определяющим фактором улучшения ОЗ при сохранении фовеа и прекращении транссудации с прилеганием ОС является длительность существования субретинальной жидкости, о которой упоминалось ранее.

Завершённое лечение после первого сеанса наблюдалось лишь в 27 случаях (19,8%). В большинстве случаев (n=109, 80,2%) в плановом порядке проводили дополнительные сеансы ТТТ (Рисунок 4.7). В результате, для достижения необходимого эффекта количество сеансов ТТТ варьировалось от 1 до 8 (в среднем 2,6). Между сеансами был выбран двухмесячный интервал так как уменьшение высоты вторичной ОС после ТТТ у всех пациентов длилось не более 2 месяцев, после чего наступала стабилизация.

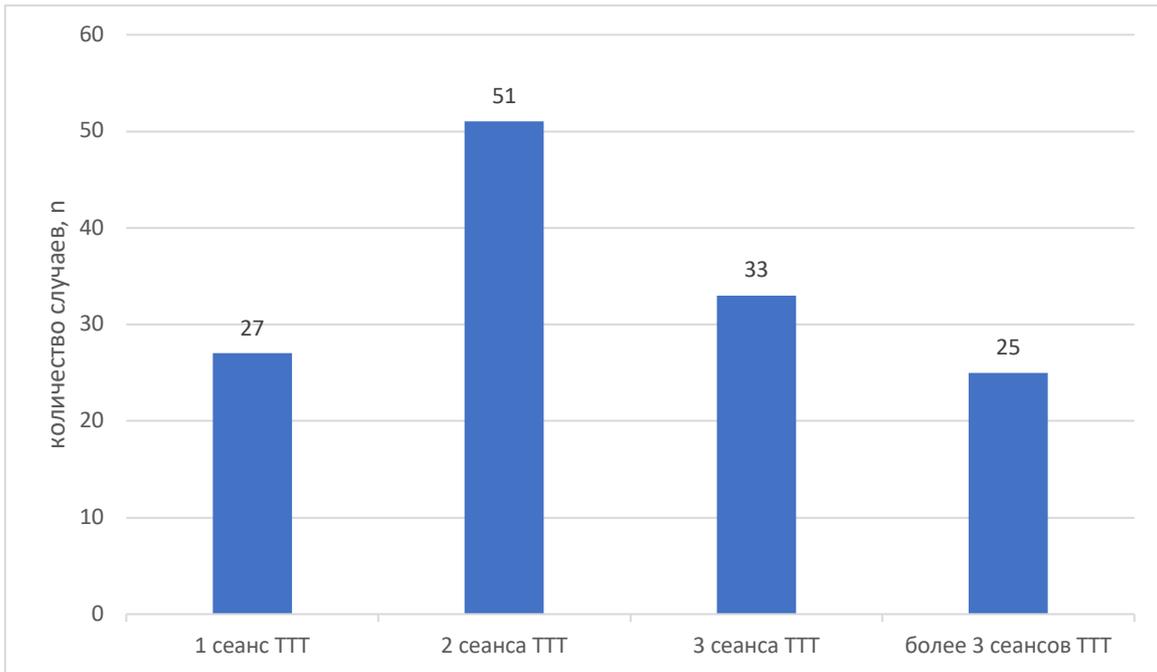


Рисунок 4.7. Распределение пациентов по количеству проведенных сеансов.

Проведение ТТТ при ОГХ способствовало рассасыванию субретинальной жидкости и прилеганию отслоенной сетчатки, что наблюдалось во всех 136 случаях (100%).

При этом в 58 (42,6%) случаях полная резорбция субретинальной жидкости отмечалась после проведения 1 сеанса ТТТ, в 56 (41,2%) после проведения 2 сеансов ТТТ, в 9 (6,6%) после проведения 3 сеансов ТТТ и в 13 случаях более 3 сеансов ТТТ (рисунок 4.8)

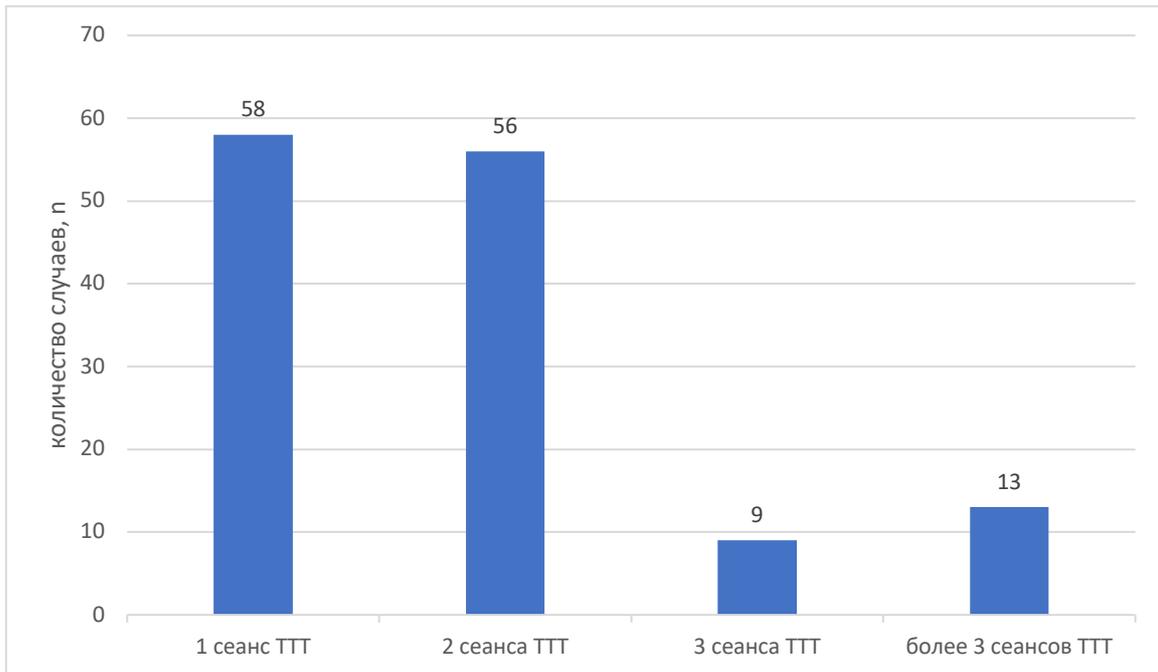
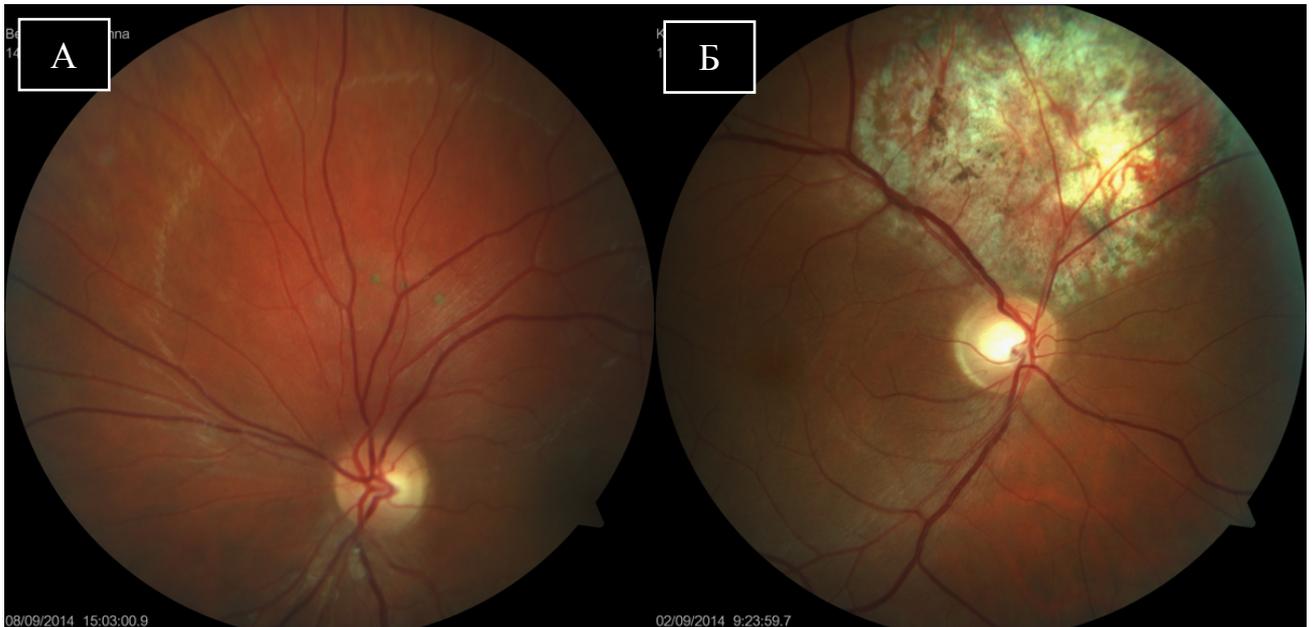


Рисунок 4.8. Распределение пациентов по количеству проведенных сеансов ТТТ, необходимых для достижения полной резорбции субретинальной жидкости.

Полная резорбция субретинальной жидкости наблюдалась в период от 2 до 12 мес. от начала лечения, в среднем через 4,67 мес.

В целом, полная регрессия опухоли (рисунок 4.9) была отмечена у 53 пациентов (39%), частичная регрессия - в 83 случаях (61%). Ни в одном случае, в том числе при частичной регрессии ОГХ, в сроки наблюдения от 12мес. до 5 лет (в среднем 27 мес) после ТТТ не отмечено признаков продолженного роста опухоли, а также рецидивов вторичной ОС и транссудативных явлений. В 1 случае с изначально грубыми изменениями нейроэпителия после ТТТ

сохранился кистозный макулярный отек, при этом зрительные функции пациента остались без изменений, МКОЗ сохранилась на уровне 0,05.



А – до ТТТ, МКОЗ 1,0.

Б – после ТТТ, МКОЗ 1,0.

Рисунок 4.9 полная регрессия опухоли.

4.1.3. Осложнения лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиоме хориоидеи.

При проведении ТТТ ОГХ были отмечены осложнения, представленные в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Осложнения ТТТ при ОГХ

Вид осложнений	Количество глаз, n (%)
Хориоретинопатия в проекции фовеа и папилломакулярного пучка	8 (5,9)

Тракционные складки сетчатки	2 (1,5)
Тромбоз ветвей второго порядка	2 (1,5)
Развитие реактивной вторичной ОС, затрудняющей проведение ТТТ	1 (0,7)
Термическое повреждение пигментной каймы радужки	1 (0,7)
Всего	14 (10,3)

Самым частым осложнением при ТТТ ОГХ являлось повреждение нейросенсорной сетчатки в фовеа и папилломакулярном пучке при попытках проведения ТТТ в непосредственной близости к последним (рисунок 4.10). В результате у 8 пациентов после лечения отмечалась локальная хориоретинопатии в фовеа и папилломакулярном пучке, ставшая причиной снижения зрения.



Рисунок - 4.10 Хориоретинопатия повлекшая снижение ОЗ после попыток максимально полного воздействия на ОГХ, МКОЗ 0,05.

У 2 пациентов отмечались тракционные складки сетчатки (рисунок 4.11) спустя 3 мес. после ТТТ в результате формирования грубой хориоретинальной атрофии после воздействия вблизи фовеа и папилломакулярного пучка, что стало причиной появлению жалоб на снижение зрения и искажение предметов



у пациентов.

Рисунок - 4.11 Тракционные складки сетчатки в фовеа после ТТТ.

У 1 пациента с ОГХ высотой 4,0 мм и протяженностью 9,8 мм, расположенной книзу от края ДЗН с сопутствующей вторичной ОС высотой 2,2 мм и при МКОЗ 0,1 спустя 2 месяца после ТТТ было выявлено увеличение высоты вторичной ОС до 3,8 мм, что затрудняло визуализацию опухолевого очага и проведение ТТТ с адекватным контролем изменения цвета поверхности ОГХ. Пациенту была проведена микроинвазивная субтотальная витрэктомия с тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. После чего проведены дополнительно 2 сеанса ТТТ с интервалом 2 мес. и достигнута частичная регрессия ОГХ. Спустя 4 мес. силиконовое масло было удалено, МКОЗ после лечения составила 0,2.

Вышеупомянутые осложнения были учтены и на их основе разработаны тактические приемы и усовершенствования, использование которых снижается риск возникновения ухудшения зрительных функций пациентов.

Среди общих осложнений, не оказывающих влияние на зрительные функции пациента, были отмечены следующие:

У 2 пациентов отмечался тромбоз ветвей 2 порядка центральной вены сетчатки с кровоизлияниями за зоной хориоретинального рубца (рисунок 4.12), по поводу чего проводилась лазеркоагуляция сетчатки в данной зоне. Данное осложнение не стало причиной снижения зрения.

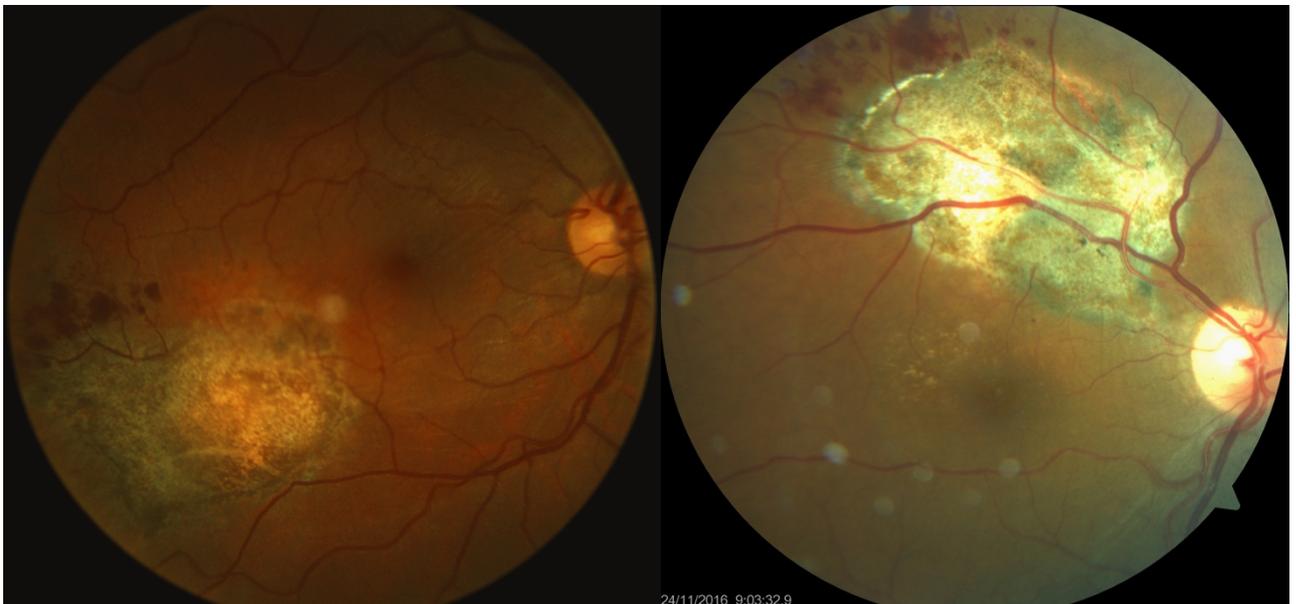


Рисунок 4.12 Тромбоз ветвей 2 порядка центральной вены сетчатки с кровоизлияниями за зоной хориоретинального рубца.

У 1 пациента после выполнения ТТТ был отмечен термическое повреждение пигментной каймы радужки. Развитие данного осложнения связано с ригидностью зрачка и отсутствием достаточной реакции на инстилляцию мидриатиков. Пациенту проведен курс консервативной терапии комбинированного препарата мидримакс (м-холиноблокатор + α -адреномиметик, тропикамид 0,8% + фенилэфрин 5%), после чего сократительная способность радужки была частично восстановлена. Данное осложнение так же не повлияло на зрительные функции больного.

4.1.4. Функциональные результаты

После проведенного лечения конечная МКОЗ у пациентов после ТТТ составила от 0,05 до 1,0 в среднем $0,55 \pm 0,38$. При этом МКОЗ от 0,5 до 1 наблюдалась чаще, чем до лечения и была отмечена у 81 (59,6%) пациентов против 61 (45%) до лечения. МКОЗ же от 0,1 до 0,5 наблюдалось реже и отмечено у 27 (19,8%) пациентов против 50 до лечения. МКОЗ же менее у 0,1 осталась на прежнем уровне и была выявлена у 28 (20,6%) пациентов против 25 (18%) до лечения. (рисунок 4.13). Данные количественные изменения в группах статистически достоверны $p=0,016$ (критерий χ^2).

Отмечено статистически значимое улучшение средней МКОЗ по сравнению с исходной: 0,55 против 0,41 ($p < 0,01$).

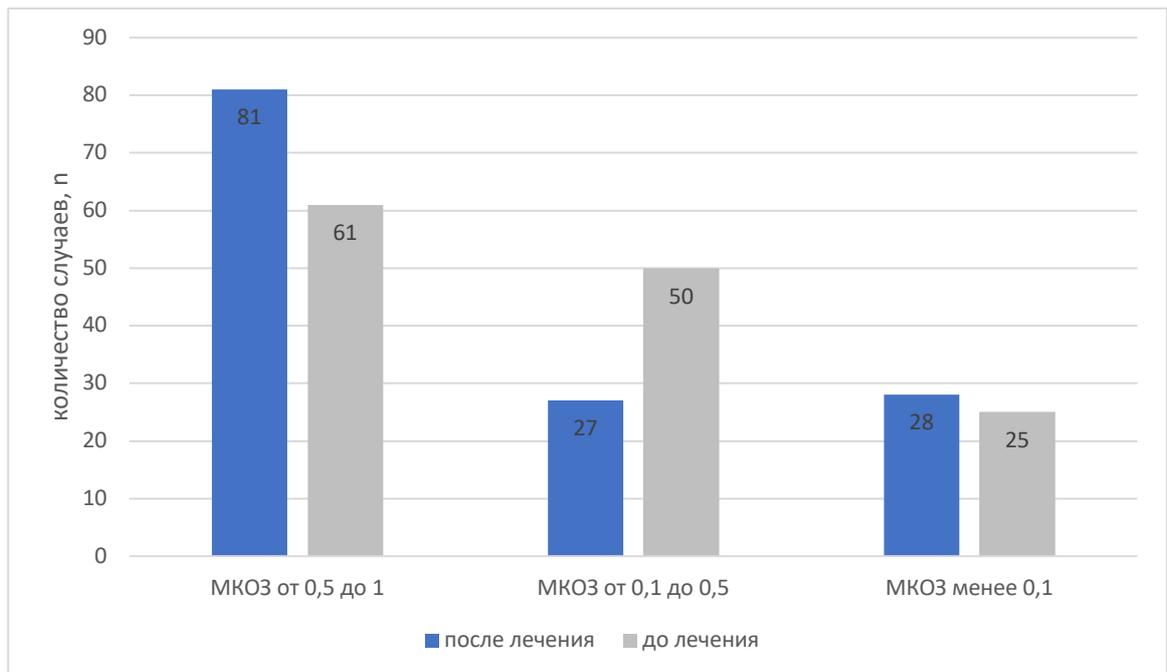


Рисунок 4.13. Распределение пациентов по МКОЗ до и после лечения.

В целом, улучшение МКОЗ после ТТТ достигнуто в 77 случаях (57%), ухудшение - в 11 (8%), сохранение (стабилизация) исходной МКОЗ - в 48 случаях (35%). При этом средняя МКОЗ в группе улучшения составила 0,74, в группе ухудшения 0,11 и в группе стабилизации 0,37 (таблица 4.4).

Для детального изучения изменений МКОЗ была проведена оценка изменений по строчкам. При этом улучшение на 1 строчку отмечалось у 22 (16%) пациентов, улучшение на 2 строчки у 13 (10%) пациентов, улучшение на 3 строчки - у 15 (11%) пациентов, улучшение на 4 и более строчек - у 27 (20%) пациентов (таблица 4.3).

Таблица 4.3.

Изменение МКОЗ после ТТТ.

Степень изменения ОЗ	0,1	0,2	0,3	≥0,4	Общее количество больных	Средняя МКОЗ в группе
Улучшение	22 (16%)	13 (10%)	15 (11%)	27 (20%)	77 (57%)	0,74
Ухудшение	-	5 (4%)	3 (2%)	3 (2%)	11 (8%)	0,11
Без изменений (стабилизация)					48 (35%)	0,37

Отрицательные результаты в виде ухудшения зрения отмечены в 11 случаях (8%), при этом ухудшение на 0,2 отмечалось у 5 (4%) пациентов, ухудшение на 0,3 у 3 (2%) пациентов, ухудшение на 4 и более строчек у 3 (2%) пациентов (таблица 3.4). В целом, разработанная технология, позволила проводить лечение безопасно с достижением высоких зрительных функций пациентов с ОГХ: улучшение и стабилизация МКОЗ отмечены у 92% пациентов (n=125).

При оценке функциональных результатов по данным микропериметрии светочувствительность после ТТТ составила от 3,7 до 31,3 дБ, в среднем 18,8 дБ. Это достоверно выше показателей светочувствительности до лечения, которая составляла в среднем 14,5 дБ (p=0,00046). Нестабильная точка фиксации отмечалась в 18 (13%) случаях, относительно стабильная в 33 (25%)

случаях, стабильная в 85 (62%) случаях (рис. 4.14). Это так же достоверно лучше аналогичных показателей до лечения ($p < 0,05$).

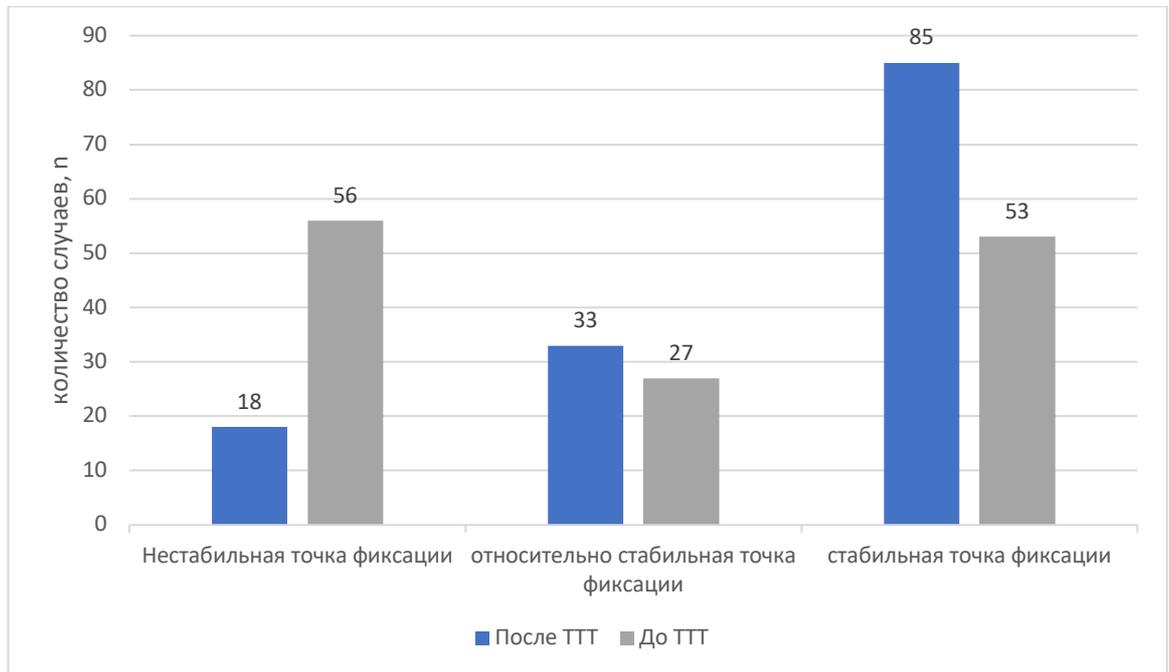


Рисунок 4.14 Распределение пациентов по стабильности точки фиксации до и после ТТТ ОГХ.

У части пациентов ($n=15$) с ОГХ расположенной в фовеа или в непосредственной близости к последней, после проведения ТТТ с сохранением фовеа отмечалась скотома в области лазерного воздействия, которая не сказывалась на ОЗ и не вызывала жалоб у пациента (рисунок 4.15). При формировании частичной регрессии опухоли и сохранении части ОГХ в

области фовеа сохранялись удовлетворительные показатели светочувствительности по данным микропериметрии (рисунок. 4.16).

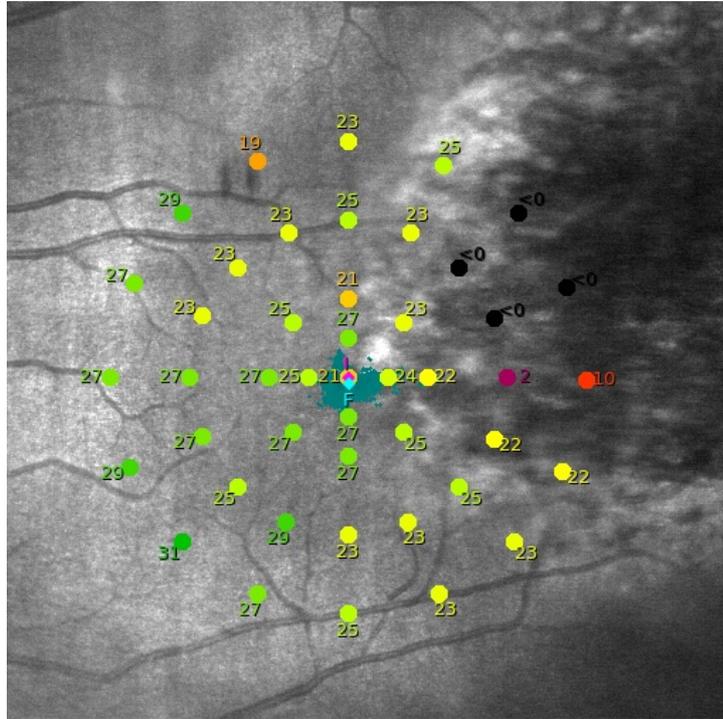


Рисунок 4.15 Отрицательная скотома после ТТТ ОГХ.

в среднем на 34%. Определены темпы резорбции субретинальной жидкости, которая отмечалась у всех пациентов после проведения ТТТ, в среднем через 4,67 мес. Изучены осложнения ТТТ ОГХ, которые наблюдались в 11 (8%) случаях. Была поведена оценка функциональных результатов и было отмечено улучшение средней МКОЗ по сравнению с исходной у пациентов после ТТТ, улучшение светочувствительности и точки фиксации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что позволяет проводить лечение ОГХ эффективно и безопасно с достижением улучшения и стабилизация МКОЗ в 92% случаев (n=125).

4.2 Сравнительный анализ результатов лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи методами лазерной транспупиллярной термотерапии и брахитерапии с ^{106}Rh -106.

Целью данного раздела было проведение сравнительного анализа результатов лечения ОГХ методами ТТТ и БТ и определение показаний и противопоказаний к ТТТ ОГХ.

Для достижения поставленных целей, необходимо было проведение сравнительного анализ между пациентами ОГ и КГ в статистических однородных группах с учетом возраста пациентов, размеров и локализации ОГХ, наличия и характера сопутствующих осложнений, сроков наблюдения.

4.2.1 Стандартизация пациентов в группах

Для подтверждения эффективности лечения ОГХ методом ТТТ проведено сравнение результатов ТТТ ОГХ по разработанной технологии с одним из часто применяемых на сегодняшний день методов лечения ОГХ - БТ [74, 90, 95, 106].

Основную группу (n=136) составили пациенты, пролеченные при помощи ТТТ, контрольную группу – пациенты, пролеченные при помощи БТ (n=37).

ТТТ ОГХ проводилась по ранее описанной разработанной технологии Пациенты, лечение которых проводилось до усовершенствования ТТТ, были исключены из данного сравнения.

БТ проводилась по стандартной технологии с использованием ОА (офтальмоаппликаторов) на основе радионуклида Ru-106+Rh-106. Проведение БТ включает 2 хирургических этапа: подшивание и снятие ОА. Перед операцией подшивания ОА пациенту выполняли обезболивание при помощи ретробульбарного введения 2,5 мл смеси, состоящей из наропина 0,2 мг/ и лидокаина 0,7 мг/кг. После чего проводилась обработка операционного поля: кожу век обрабатывали 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата, в конъюнктивальную полость закапывали 0,05% раствор пиклоксидина дигидрохлорида. Для уточнения локализации ОГХ проводили прямую офтальмоскопию глазного дна при помощи силиконовой контактной линзы. Далее осуществляли разрез и сепарацию конъюнктивы и теноновой оболочки в соответствующем расположению ОГХ квадранте. Для стабилизации положения глазного яблока на соседние прямые глазодвигательные накладывались уздечные швы-держалки (шелк 5-0). Место фиксации ОА над проекцией опухоли определяли с использованием трансиллюминации изогнутым сведоводом диаметром 23G. После этого ОА фиксировали узловыми швами к склере в проекции ОГХ. На завершающем этапе удаляли швы-держалки и операционная рана закрывалась с помощью непрерывного обвивного шва (викрил 7-0).

Снятие ОА проводили после достижения необходимой поглощенной дозы на вершине ОГХ, которая составила в среднем 91 Гр. Операция снятия ОА начиналась с обезболивания и обработки операционного поля по стандартной методике. Удалялся конъюнктивальный шов, визуализировался ОА, удалялись фиксационные швы и снимался ОА. Завершающим этапом накладывался непрерывный обвивной шов на конъюнктиву.

Группы были стандартизированы по возрасту, исходной толщине ОГХ, протяженности основания, локализации опухоли, срокам наблюдения, исходной МКОЗ, частоте и высоте выявляемой вторичной ОС, возрасту.

Была проведена стандартизация групп по размеру опухоли, основываясь на данных В-сканирования. В результате были сформированы группы, однородные по высоте опухоли (0,218, t- тест) и протяженности (0,102, t- тест), по высоте вторичной ОС (0,073, t- тест), а также по частоте, выявляемой вторичной ОС по В-скан (0,72, критерий χ^2). В случаях, когда проведение В-скан не определяло вторичную ОС, вторичные изменения сетчатки были зарегистрированы при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) и являлись показанием к лечению ОГХ.

ОГХ локализовались преимущественно в центральных отделах глазного дна: в группе ТТТ в 20 случаях ОГХ локализовалась в фовеа, в 25 – в макуле, вне фовеа и в 9 - ЮП. В группе БТ в 14 случаях находилось в проекции фовеа, в 11 – папилломакулярном пучке и в 1 - ЮП. В результате в 100% случаев ОГХ имела постэкваториальное расположение. Ввиду этого группы были однородны по локализации опухолевого узла ($p=0,171$ по критерию χ^2). При этом, если ОГХ локализовалась одновременно в нескольких зонах, то локализация определялась по наиболее значимой по степени риска для зрения локализации.

Средняя МКОЗ до лечения в группах не имела значимых различий и составила 0,33 в группе ТТТ, 0,21 в группе БТ ($p=0,138$, t- тест).

Основные показатели в стандартизированных группах сравнения - группах ТТТ и БТ – представлены в таблице 4.4. В результате стандартизации группа ТТТ составила 57 пациентов, а группа БТ - 35 человек. В группе ТТТ было 28 мужчин и 29 женщин в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст – 48,5 лет), а в группе БТ 22 мужчины и 13 женщин в возрасте от 14 до 75 лет (средний возраст – 52 года). Возраст в группах был достоверно однородным ($p=0,055$, t-тест)

Таблица 4.4.

Основные функциональные и анатомические показатели в стандартизированных группах сравнения - группах ТТТ и БТ.

Показатель	ТТТ	БТ	P-value
Ср. высота, мм (диапазон)	3,9 (3,2- 5,5)	4,0 (2,3- 5,6)	0,218*
Ср. протяженность, мм (диапазон)	9,5(6,1-15,4)	9,9 (7,2- 14,4)	0,102*
Локализация (фовеа/макула вне фовеа /ЮП)	20/25/9	14/11/1	0,171**
Ср. срок наблюдения, мес. (диапазон)	27 (6-60)	30 (6-65)	0,78*
Средняя МКОЗ до лечения	0,33±0,3	0,22±0,26	0,138*
Частота вторичной ОС (наличие/отсутствие)	48/9	27/8	0,72**
Высота вторичной ОС, мм	1,6 (0,3-5,5)	2,47 (0,4- 7,4)	0,073*
Средний возраст, лет (диапазон)	48,5 (19-74)	52 (14-75)	0,055*

* t- тест

** критерий χ^2

4.2.2 Анатомические и функциональные результаты сравнительного анализа

После проведенного лечения степень регрессии опухоли была схожей в каждой из групп: в группе ТТТ полная регрессия отмечена у 19 пациентов

(33%), частичная у 38 (67%); группа БТ полная регрессия n=18 (51%), частичная n=17 (49%), что, однако, не имело статистически значимых различий ($p=0,086$). При этом уменьшение средней толщины опухоли в группе ТТТ было достоверно меньше (1,47 мм), чем в группе БТ (2,34 мм) ($p=0,014$) (таблица 4.5).

Таблица 4.5.

Показатели локального контроля опухоли в группах ТТТ и БТ.

Метод лечения ОГХ	Степень регрессии частичная/полная, n	Уменьшение толщины опухоли, мм
ТТТ	38/19	1,47
БТ	17/18	2,34
P-value	0,086 (критерий χ^2)	0,014 (t- тест)

Отличительной особенностью ТТТ в лечении ОГХ является многоэтапность ее проведения: так, для достижения регрессии опухоли вне фовеа и папилломакулярного пучка с прилеганием отслоенной сетчатки пациентам в группе ТТТ понадобилось проведение от 1 до 8 сеансов, среднем 2,6 сеанса с интервалом 2 мес. между сеансами. При этом в 14 случаях (25%) достаточным оказалось проведение 1 сеанса ТТТ, в 20 (35%) случаях 2 сеанса, в 13 (23%) 3 сеанса и в 10 (17%) более 3 сеансов (рисунок 4.17). В группе БТ лечение чаще проходило в один этап: в 31 случае (89%) достаточным был единственный курс БТ (рисунок 4.18), в 4-х случаях (11%) дополнительно проводилось от 1 до 2 сеансов ТТТ остаточной опухолевой ткани. Стоит отметить, что проведение дополнительных сеансов ТТТ в группе БТ не сказалось на зрительных функциях больных.

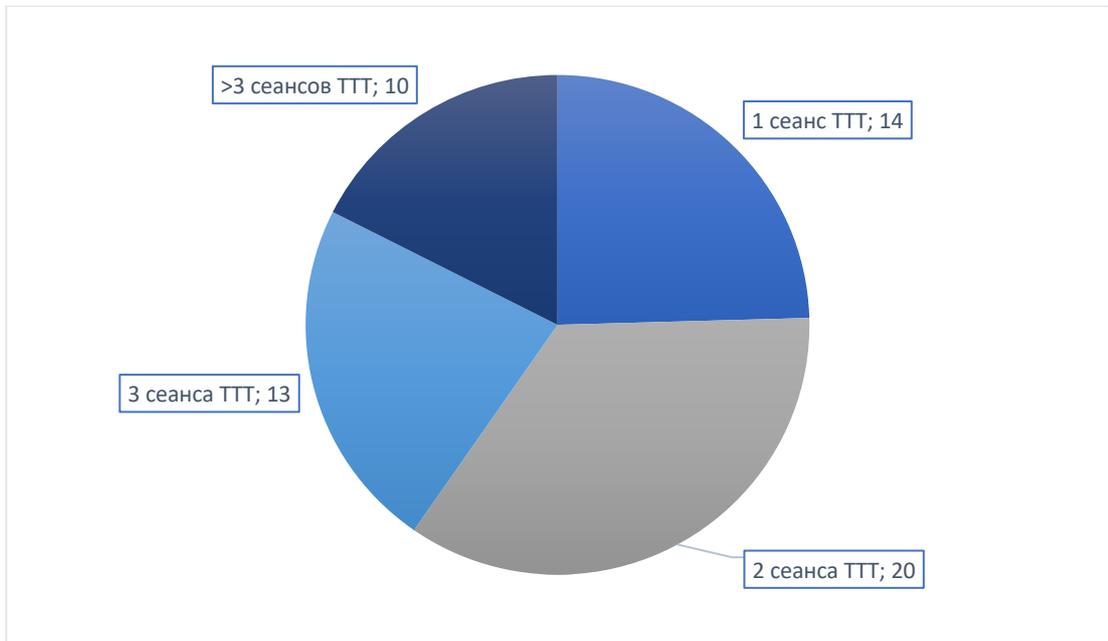


Рисунок 4.17 Распределение пациентов по количеству сеансов лечения в группе ТТТ.

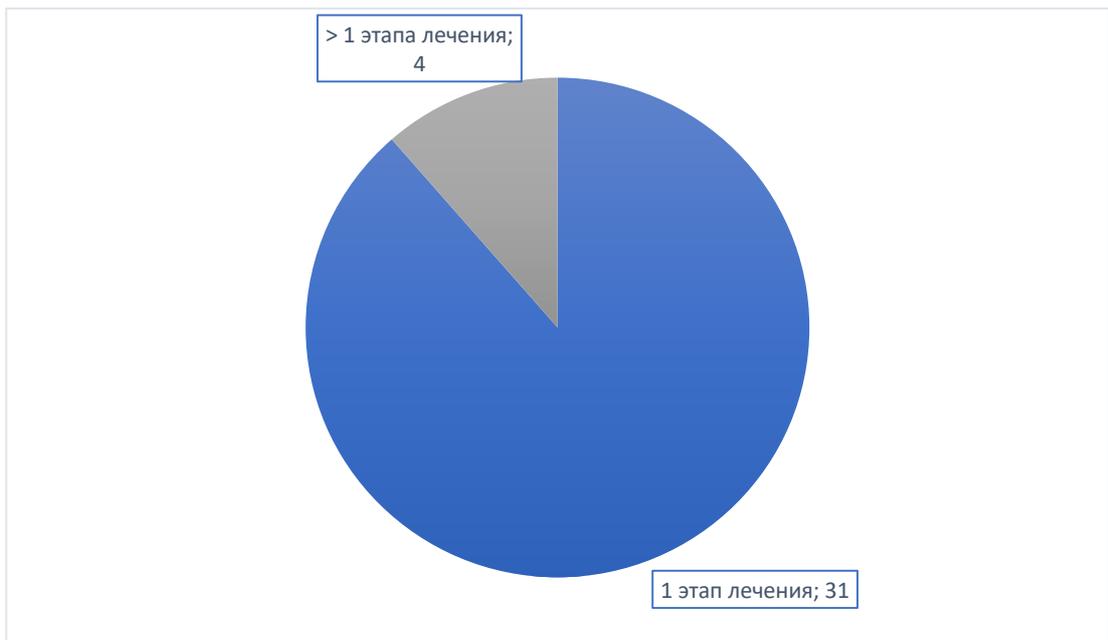


Рисунок 4.18 Распределение пациентов по количеству этапов лечения в группе БТ.

Проведение каждого из вариантов лечения во всех случаях привело к рассасыванию субретинального трансудата и репозиции отслоенной сетчатки. Последняя в группе ТТТ наступала достоверно раньше: 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. ($p=0,007$).

Средняя МКОЗ после лечения в группе ТТТ была достоверно выше (0,49), чем в группе БТ (0,21) ($p=0,0017$). Для более детальной оценки МКОЗ была проведена оценка уровня изменений ОЗ. Отмечено, что улучшение МКОЗ после ТТТ в 31 (54%) случаях достигнуто чаще, чем после БТ - 6 случаев (17%) ($p=0,01$ по критерию χ^2) (табл. 4.6). Случаев ухудшения МКОЗ по усовершенствованной технологии ТТТ отмечено не было. В группе БТ в 7 случаях (20%) отмечалось ухудшение МКОЗ различной степени (таблица 4.7).

Таблица 4.6.

Распределение пациентов по степени улучшения зрения после лечения.

Метод лечения ОГХ	Количество строчек				Количество больных
	1	2	3	≥ 4	
ТТТ	10 (18%)	7 (13%)	3 (5%)	9 (17%)	29 (51%)
БТ	2 (6%)	1 (3%)	-	2 (9%)	5 (14,2%)
P-value					0,01 (критерий χ^2)

Таблица 4.7

Распределение пациентов по степени ухудшения зрения после лечения.

Метод лечения ОГХ	Количество строчек				Количество больных
	1	2	3	≥ 4	
ТТТ	-	-	-	-	0 (0%)

БТ	3 (9%)	-	1 (3%)	3 (9%)	7 (20%)
P-value					<0,01 (критерий χ^2)

Пациенты без изменений МКОЗ после лечения в обеих группах были в статистически сопоставимом количественном соотношении ($p=0,08$): после ТТТ $n=25$ (46%), после БТ $n=20$ (60%).

Оценивались изменения средней МКОЗ до и после лечения в группах ТТТ и БТ. Были отмечены статистически значимые различия в группе ТТТ (0,33 до лечения, 0,49 после лечения; $p=0,0014$) и отсутствие таковых в группе БТ (0,22 до лечения, 0,21 после лечения; $p=0,8$) (таблица 4.8).

Таблица 4.8.

Изменение средней МКОЗ.

Метод лечения ОГХ	Средняя МКОЗ до лечения	Средняя МКОЗ после лечения	P-value, Т-критерий Вилкоксона
ТТТ	0,33	0,49	0,0014
БТ	0,22	0,21	0,8
P-value, t-тест	0,138	0,0017	

Отдельно обращает на себя внимание группа стабилизации (без изменений) МКОЗ после лечения (табл. 5.6). У пациентов после проведения ТТТ средняя МКОЗ, которая составила от 0,01 до 1 (в среднем 0,3), была статистически выше ($p=0,01$), чем у пациентов после БТ: от 0,01 до 0,1 (в среднем 0,03) (таблица 4.9).

Таблица 4.9.

МКОЗ пациентов в группе стабилизации.

Метод лечения ОГХ	Количество больных (n)	Средняя МКОЗ зрения
ТТТ	25 (46%)	0,3 (от 0,01 до 1)
БТ	20 (60%)	0,03 (от 0,01 до 0,1)
P-value	0,1 (критерий χ^2)	0,01 (t-тест)

В группе ТТТ осложнений выявлено не было. Формирование хориоретинального рубца после проведения лечения в зоне лазерного воздействия являлось закономерным и не расценивалось как осложнение.

В группе БТ у 7 пациентов отмечены осложнения, которые стали причиной снижения зрения: 4 случая постлучевой ретинопатии, 2 случая атрофии ЗН, 1 случай неоваскуляризации и отека в фовеа спустя 5 лет после БТ. Статистические различия по количеству осложнений между группами имели тенденцию к достоверности ($p=0,06$).

В результате стандартизации в группах оказались опухоли относительно большого для ОГХ размера – в среднем 3,9 в группе ТТТ и 4,1 мм в группе БТ. По мнению Gunduz K., проведение ТТТ опухолей хориоидеи «большого» размера малоэффективно из-за ограниченной глубины проникновения лазерного излучения в ткани и через субретинальную жидкость [67]. Ввиду этого при опухолях значительного размера и с вторичной ОС, экранирующей опухоль, предпочтительно проведение БТ.

Однако проведенный анализ исходно статистически однородных групп больных с ОГХ показал, что несмотря на наличие осложняющих проведение

ТТТ факторов (толщина опухоли, вторичная ОС), метод ТТТ показал достоверно лучшие ($p=0,01$) (улучшение ОЗ в 53%) по сравнению с БТ (улучшение ОЗ в 15%) функциональные результаты. Ухудшение ОЗ после ТТТ (0%) так же отмечалось достоверно реже, чем после БТ (21%) ($p=0,0014$).

Лучшие функциональные показатели лечения ОГХ ТТТ во многом связаны с возможностью проводить воздействие на опухолевую ткань избирательно, оберегая функционально критические структуры глазного дна, не стремясь при этом добиться полной регрессии опухоли (рисунок 3.1) и принимая во внимание доброкачественный характер ОГХ. При этом продолженного роста опухоли и активности остаточной ткани не наблюдалось ни в одном случае при длительных сроках наблюдения – в среднем до 2,5 лет.

Также немаловажными фактами при сравнении данных методов являются особенности проведения лечения. БТ является инвазивным методом, выполнение которого связано с проведением двойного хирургического вмешательства, длительным послеоперационным периодом реабилитации и риском возникновения постлучевых осложнений. ТТТ является нехирургическим видом лечения, не связанным с операционной травмой, и ее выполнение возможно в амбулаторных условиях.

Таким образом после проведенной 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. В группе ТТТ была выявлена достоверно меньшая степень регрессии опухоли в группе ТТТ (на 1,47 мм, 37%) по сравнению с группой БТ (на 2,34 мм, 58%) ($p=0,014$). Полная резорбция субретинальной жидкости в группе ТТТ наблюдалась во всех случаях, в группе БТ 89% случаев. В группе ТТТ репозиция ОС наблюдалась в более короткий срок, чем в группе БТ. Были отмечены достоверно лучшие показатели зрительных функций в группе ТТТ по сравнению с группой БТ. При этом в группе ТТТ не было отмечено случаев ухудшения зрения в отличие от группы БТ, где ухудшение МКОЗ отмечалось в 20% случаев. Проведенный анализ исходно статистически однородных групп

показал достоверно лучшие анатомические и функциональные результаты в группе ТТТ. Исходя из этого можно прийти к выводу, что пациентам с ОГХ больших размеров, даже при наличии вторичной отслойки сетчатки более целесообразным является проведение ТТТ с последующим регулярным наблюдением пациента. На основании проведенного исследования были сформулированы показания и противопоказания к ТТТ ОГХ:

Показания к проведению ТТТ при ОГХ

Наличие вторичных изменений сетчатки таких как вторичная отслойка сетчатки и кистозный макулярный отек

Противопоказания к проведению ТТТ при ОГХ

Наличие вторичной ОС высотой более 3 мм, полностью покрывающей поверхность ОГХ.

Локализация ОГХ малых размеров в пределах фовеа и папилломакулярного пучка.

Отсутствие перспективы на улучшение зрительных функций при отказе пациента от многоэтапного проведения лечения.

Вторичная неоваскулярная глаукома.

Ригидность зрачка.

Непрозрачность оптических сред.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОГХ – доброкачественная опухоль сосудистой оболочки глаза, которая несет угрозу зрению больных, а в случае развития неоваскулярной глаукомы может стать причиной потери глаза [67, 127]. ОГХ обычно выявляется в зрелом возрасте, когда у пациентов появляются жалобы на снижение зрения, связанные с появлением субретинальной жидкости [58]. ОГХ в виде изолированного узла поражает часть сосудистой оболочки заднего полюса глаза. При этом часто в область поражения оказывается вовлеченной фовеа [132].

В литературе описаны различные варианты лечения ОГХ. Аргоновая и ксеноновая ЛК длительное время были основным вариантом лечения ОГХ [78]. Однако неглубокое проникновение лазерного излучения позволяло лишь поверхностно воздействовать на опухоль, при этом формируя грубые изменения сетчатки. Это явилось причиной частых рецидивов субретинальной жидкости после лечения и, как следствие, причиной отказа от использования ЛК при ОГХ в пользу других лазерных методов - ФДТ и ТТТ [127].

Одним из распространенных подходов к лечению ОГХ является лучевая терапия, которая включает ДЛТ, БТ, протонотерапию и стереотаксическое облучение. Одной из первых среди лучевых методов лечения ОГХ стала применяться ДЛТ, которая, однако, ввиду вовлечения в зону облучения значительного объема здоровых тканей и высокого количества осложнений потеряла свою актуальность по мере внедрения в офтальмоонкологическую практику более щадящих методов лучевой терапии.

Другие варианты лучевой терапии, включая БТ, протонотерапию и стереотаксическую радиотерапию, продемонстрировали большую эффективность в борьбе с ОГХ, однако при этом проявили и существенные недостатки, связанные с лучевой реакцией окружающих тканей с последующими необратимыми изменениями сетчатки и значительным количеством постлучевых осложнений. Методы же БТ и протонотерапии

связаны и с необходимостью проведения хирургических вмешательств. Данные лучевые методы не стали ведущими в лечении ОГХ, однако сохраняют своё значение при больших размерах опухоли, при наличии высокой вторичной ОС, когда применение других методов малоэффективно.

Применение ФДТ при ОГХ в настоящее время расширяется, однако остается малоизученным, не имеет единого протокола использования при ОГХ. Кроме того, как показало самое крупное сообщение по данной теме, ФДТ ОГХ имеет существенные недостатки. В частности, в 41,7% случаев после ФДТ сохраняется субретинальная жидкость [132]. Кроме того, ФДТ является инвазивной и дорогостоящей процедурой, что одновременно с необходимостью неоднократного повторения сказывается на доступности данного варианта лечения [18, 50].

Попытки лечения ОГХ при помощи интравитреального введения анти-VEGF препаратов не оправдали своих надежд. Данные препараты не оказывают влияния на ткань ОГХ, однако, в некоторых случаях позволяют временно уменьшить объем субретинальной жидкости, что может быть полезным при подготовке к проведению лазерного лечения ОГХ [83, 87, 122].

Учитывая доброкачественный характер опухоли и медленные темпы ее прогрессии, приоритетом в лечении ОГХ является сохранение или достижение максимально высоких показателей зрительных функций с купированием сопутствующих осложнений. Ввиду того, что ни один из перечисленных выше методов не удовлетворяет указанным требованиям, в настоящее время продолжается поиск метода лечения, имеющего минимальное количество негативных последствий и при этом позволяющий эффективно воздействовать на ОГХ.

Такие перспективы открывает лазерная ТТТ, которая зарекомендовала себя как эффективный способ лечения злокачественных внутриглазных опухолей, таких как МХ и РБЛ [11, 19, 22, 24, 25, 35, 36, 40, 59, 103, 131, 37]. В основе ТТТ ОГХ лежит термический эффект излучения волн ближнего инфракрасного диапазона (810нм), вызывающее термоиндуцированный

склероз сосудов ОГХ. В мире имеется небольшой опыт применения ТТТ, в единичных работах - с количеством пациентов более 25 [53, 145]. Однако, несмотря на это, важнейшие аспекты технологии ТТТ остаются неразработанными и неизученными. Так, не проведена теоретическая оценка термического эффекта ТТТ при ОГХ, в том числе глубина его распространения и влияние его на здоровые ткани. Не определена роль кровотока в ОГХ в характере изменений температуры при ТТТ. Не проведена оценка влияния субретинальной жидкости на эффект ТТТ. Не определены оптимальные параметры лазерного излучения. Не изучен характер осложнений после проведенного лечения, не разработаны способы их профилактики. Не сформулированы показания и противопоказания к выполнению ТТТ ОГХ. Основной целью работы стала разработка технологии ТТТ ОГХ. Для достижения поставленной цели, были решены следующие задачи:

1. На основе численного моделирования обосновать рациональные параметры лазерной (810нм) ТТТ в лечении ОГХ.
2. На основе клинических исследований разработать методику и технику ТТТ ОГХ.
3. Оценить анатомические и функциональные результаты ТТТ ОГХ.
4. Провести сравнительный анализ результатов лечения ОГХ методами ТТТ и БТ с Ru-106–Rh-106.
5. Определить показания и противопоказания к проведению ТТТ ОГХ.

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 этих целей 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 были

математически смоделированы описанные в работе Ярового А.А. термометрические исследования при ТТТ МХ в эксперименте с медь-константановой термопарой [39]. В результате была получена хорошая корреляция между полученными ранее измерениями и расчетными данными, 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. Были произведена оценка зависимости максимальной температуры ОГХ при ТТТ от диаметра лазерного пятна, мощности лазерного излучения и высоты ОГХ. Рассчитано объемное распределение температуры в ОГХ при ТТТ, где было отмечено отсутствие повышения температуры сетчатки на расстояние 500 мкм от края пятна.

. Определено влияние кровотока на формирование температурного поля при ТТТ ОГХ. При моделировании ТТТ ОГХ в области вторичной ОС было показано отсутствие существенного влияния транссудата на формирование температурного поля в ОГХ ввиду незначительного рассеивания и поглощения лазерного излучения транссудатом. При этом показано, что транссудат играет роль теплового сопротивления между нагретой ОГХ и сетчаткой и способствует меньшему нагреванию сетчатки, что является благоприятным фактором. Проведена оценка потери плотности мощности при различной высоте вторичной ОС при расходящемся лазерном луче. Определено безопасные для макулы и зрительного нерва расстояние от края лазерного пятна, равное 500. Полученные данные легли в основу усовершенствования технологии ТТТ при ОГХ в клинических условиях.

Клиническая часть исследования была выполнена на группе пациентов с ранее нелеченой ОГХ, которым была проведена ТТТ. Группа пролеченных пациентов стала наиболее крупной из описанных в литературе и составила 136

пациентов (136 глаз) с ОГХ. У большинства пациентов ($n=56$, 41,2%) ОГХ локализовалась в проекции фовеа, при этом исходная МКОЗ составила в среднем $0,44 \pm 0,3$. Высота ОГХ до лечения в среднем составила $3,24 \pm 0,84$. Вторичная ОС наблюдалась у 114 (83,8 %) со средней высотой 1,17 мм. Срок наблюдения пациентов в среднем составил $27 \pm 28,6$ мес.

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 лучшим поглощением энергии. В связи с этим подбор ПМ повторяли заново с целью предотвращения чрезмерного нагревания ОГХ.

С целью сокращения времени проведения сеанса ТТТ и более равномерного нагревания ТТТ проводилось 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 [13]. При необходимости вносились изменения в параметры лазерного излучения. После этого нанесение аппликаций продолжали в «классическом» варианте - 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 с сохранением центрального зрения пациента и без случаев продолженного роста опухоли при максимальных сроках наблюдения до 5 лет.

Беспигментный характер поверхности ОГХ и наличие кровотока в опухоли [7], влияние которых было показано при численном моделировании ТТТ ОГХ, формируют условия, когда лечение с низкими показателями мощности не дает желаемого эффекта. В результате приходится использовать высокую мощность лазерного излучения (до 900 мВт), что повышает риск повреждения здоровых окружающих тканей, и в первую очередь сетчатки. С целью 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 на протяжении сеанса ТТТ на глаз больного производили компрессию лазерной 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 уменьшения риска возможных осложнений, связанных с повреждением ретинальных сосудов, находящихся в области ОГХ, была предложены следующие технические приемы. Если ТТТ проводилась в сканирующем режиме, то лазерное воздействие прекращалось у границ крупных ретинальных сосудов. 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, с целью сохранения максимально высоких зрительных функций пациента, был предложено поэтапное щадящее проведение ТТТ ОГХ с постепенным, от сеанса к сеансу, расширением области воздействия на ОГХ. Проведение ТТТ даже небольшой части ОГХ запускает закономерный процесс частичной регрессии опухоли и резорбции субретинальной жидкости, что делает возможным последующее проведение ТТТ в ранее недоступных из-за вторичной ОС зонах.

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), который применялся 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 позволяет обоснованно сделать выбор в пользу более рационального варианта лечения, основываясь на прогнозе ОЗ после лечения. ОН базировался на оценке структурных изменений сетчатки в фовеа при проведении ОКТ и длительности жалоб пациента. Так, при благоприятном прогнозе на улучшение ОЗ приоритет в выборе лечения отдавали ТТТ, при неблагоприятном прогнозе – БТ.

При осуществлении подбора мощности лазерного излучения в области вторичной ОС учитывалась высота вторичной ОС, каждый 1 мм которой, как было установлено при численном моделировании, уменьшает ПМ на ~10%. Поэтому для достижения нужной ПМ и возникновения эффекта «побеления»,

было предложено увеличить мощность лазера на величину, соответствующую уменьшению ПМ.

Если вначале подбор мощности и ТТТ ОГХ проводился на свободной от вторичной ОС области ОГХ, а затем осуществлялся переход на область вторичной ОС, то для сохранения настроенной ПМ, не нужно изменять мощность лазерного излучения. Это объясняется тем, что при фиксированном на лазерном аппарате диаметре луча, переход на область вторичной ОС сопровождается уменьшением расстояния от фокуса лазерного луча до сетчатки, в результате чего происходит уменьшение диаметра пятна-мишени, в то время как лазерное пятно и ПМ на поверхности ОГХ остаются неизменными из-за незначительного поглощения и рассеивания трансудатом.

Описаны особенности послеоперационного периода ТТТ ОГХ, где был выявлен период завершения уменьшения вторичной ОС и наступления стабилизации после ТТТ, который составил 2 мес. На основании чего был определен интервал между сеансами ТТТ, который так же составил 2 мес. Была произведена детальная оценка анатомических результатов после ТТТ - уменьшения толщины опухоли в количественном и процентном отношении. Сокращение ОГХ отмечено в среднем на 1,13 мм, при этом чаще всего имело место уменьшение в диапазоне от 0,5 до 1 мм и было отмечено в 42 (31%) случаях. 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. Степень регрессии ОГХ по толщине, представленная в нашей работе, оказалась ниже степени регрессии в работах других авторов, которая составила 1,49 мм (38%) [145] и 1,72 мм (49%) [53], что указывает на использование более «мягких режимов» и более щадящем подходе ТТТ в нашей работе.

Определены критерии достаточности проведенного лечения ОГХ. Лечение считали завершенным при совокупности двух составляющих: отсутствие опухолевой ткани вне фовеа и папилломакулярного пучка и отсутствие субретинальной жидкости с полным прилеганием отслоенной сетчатки. 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. В сравнении с опытом зарубежных авторов, когда в 85% случаев для стабилизации понадобилось не более 1 сеанса, в нашей работе лишь в 27 (20%) пациентам достаточным оказалось проведение 1 сеанса, а в 57 (42%) случаях понадобилось проведение 3 и более сеансов. Данные различия свидетельствуют о более щадящем подходе к ТТТ ОГХ при применении разработанной нами технологии, которая, с учетом умеренного уменьшения толщины ОГХ, позволяет проводить ТТТ ОГХ с меньшим риском снижения ОЗ.

Определены темпы резорбции субретинальной жидкости, которая была отмечена в нашем исследовании у всех 136 пациентов после проведения ТТТ, в среднем через 4,67 мес. после начала лечения. Если сравнивать эффективность купирования субретинальной транссудации, то только в единственной работе, посвященной ТТТ ОГХ и включающей 114 пациентов, указываются некоторые данные о резорбции субретинальной жидкости, где у 8,8% пациентов после ТТТ ОГХ субретинальная жидкость сохранялась [145]. В работе, включающей 237 пациентов, пролеченных ФДТ, полная резорбция субретинальной жидкости была достигнута лишь в 81 из 133 случаев (58,3%), при этом проводилось от 1 до 19 (!) сеансов ФДТ, в среднем 1,7 [132]. Представленная в работе технология ТТТ продемонстрировала большую эффективность в борьбе с транссудацией при ОГХ.

Затрагивая вопрос длительности нахождения субретинальной жидкости, стоит отметить, что в работе Shields С. с соавт. [132], пациентам группы ФДТ, несмотря на наличие в 236 (99%) случаях субретинальной жидкости, в 111 (47,6%) случаях пациентам было предложено динамическое наблюдение. Подобная пролонгация начала лечения увеличивает длительность нахождения транссудата под сетчаткой, что отрицательно сказывается на прогнозе ОЗ [48]. В некоторых случаях, при отсутствии признаков транссудации, было рекомендовано динамическое наблюдение, однако у большинства пациентов

нашей работы были четкие показания к проведению лечения и ТТТ проводилась в первые дни после выявления ОГХ.

Осложнения, ставшие причиной снижения зрения пациентов, были отмечены в 11 (8%) случаях. Их процентное соотношение которых не превышало отмеченное в работах зарубежных коллег: 9 (8%) [145] и 7 (28%) [53]. В целом же ТТТ ОГХ позволила проводить лечение безопасно с достижением улучшения и стабилизация МКОЗ в 92% случаев (n=125).

При оценке функциональных результатов лечения было отмечено статистически значимое улучшение средней МКОЗ по сравнению с исходной у пациентов с ОГХ после ТТТ: 0,55 против 0,41 ($p < 0,01$). Ранее в работе Сеппато G. с соавт. [53], включающей 25 случаев ТТТ ОГХ, отмечалось изменение средней МКОЗ с 0,36, до 0,4, однако эти данные не были статистически выверены. По данным исследования ФДТ 237 случаев ОГХ, были также отмечены положительные функциональные результаты и показано статистически значимое улучшение МКОЗ с 0,05 до 0,3. Однако при этом, как было отмечено ранее, в 41,7% случаев сохранялась субретинальная жидкость после лечения [132].

Кроме того, было детально исследовано изменение МКОЗ по строчкам после ТТТ. Так, 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%) пациентов, улучшение на 4 и более строчек у 27 (20%) пациентов.

Также проведена оценка данных микропериметрии после ТТТ: показано статистически значимое улучшение светочувствительности с 14,5 дБ до 18,8 дБ ($p=0,00046$). 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 незначительно увеличилось с 27 (20%) до 33 (25%) случаев ($p < 0,05$), со стабильной увеличилось с 53 (39%) до 85 (62%) случаев ($p < 0,05$).

Для подтверждения эффективности ТТТ ОГХ по разработанной технологии был проведен сравнительный анализ результатов данного метода с БТ, которая на сегодняшний день является наиболее востребованным и часто применяемым вариантом лечения [39, 42, 78, 48, 106]. Сведений о проведении подобного сравнения двух методов в литературе не найдено. Для проведения сравнения были сформированы 2 группы. Основная состояла из 136 пациентов с ОГХ, пролеченных при помощи ТТТ по ранее описанной технологии. Контрольную составили 37 пациентов, пролеченных БТ. Для корректного сравнения группы были стандартизированы по основным показателям: по толщине и протяженности основания ОГХ, локализации опухоли, срокам наблюдения, исходной МКОЗ, частоте выявляемой вторичной ОС и ее высоте. Так как в основном БТ подвергались пациенты с большой высотой опухоли, то при стандартизации из исследования была исключена большая часть пациентов с ОГХ малой высоты. 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 дополнительное проведение от 1 до 2 сеансов ТТТ остаточной опухолевой ткани.

В группе ТТТ прилегание отслоенной сетчатки наблюдалась в достоверно более короткий срок, чем в группе БТ, что 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 ухудшение зрения в отличие от группы БТ, где ухудшение МКОЗ отмечалось в 20% случаев. Несмотря на то, что количество случаев без изменений ОЗ было в обеих группах не различалось (группа ТТТ $n= 25$ (46%), группа БТ $n= 20$ (60%) ($p= 0,08$)), средняя МКОЗ, составившая у пациентов без изменений ОЗ 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. Данная тактика доказала свою эффективность и обоснованность отсутствием продолженного роста опухоли и рецидивов ОС при среднем сроке наблюдения 2,5 года и максимальном сроке до 5 лет.

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

транспупиллярной термотерапии в условиях повышенного внутриглазного давления с дозированной компрессией глазного яблока.

Для сохранения максимально высоких зрительных функций при ограниченной гемангиомы хориоидеи 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 лазерную транспупиллярную термотерапию в области вторичной отслойки сетчатки с увеличением мощности на ~10% при увеличении вторичной ОС на каждый 1 мм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ	брахитерапия
ДЗН	диска зрительного нерва
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
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
РБЛ	ретинобластома
САПР	система автоматизированного проектирования
ТТТ	транспупиллярная термотерапия
ФДТ	фотодинамическая терапия
ФК	фотокоагуляция
ЦАС	центральная артерия сетчатки
ЮП	юкстапапиллярный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Башкатов А. Н. и др. Оптические свойства склеры глаза человека в спектральном диапазоне 370-2500 нм //Оптика и спектроскопия. – 2010. – Т. 109. – №. 2. – С. 226-234.
2. Белый Ю. А. и др. Способ фотодинамической терапии внутриглазных новообразований. – 2006.
3. Белый Ю. А. и др. Экспериментальное обоснование применения транспупиллярной фотодинамической терапии с производным хлорина еб в лечении меланом сосудистой оболочки глаза //Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2007. – Т. 7. – №. 4. – С. 22-27.
4. Бойко Э. В. и др. Экспериментальное обоснование возможности транссклеральной лазерной термотерапии внутриглазных новообразований (Сообщение первое) //Офтальмохирургия. – 2005. – №. 4. – С. 38-42.
5. Бойко Э. В. Лазеры в офтальмологии: теоретические и практические основы //СПб: Военно-медицинская академия. – 2003.
6. Бровкина А. Ф. Гемангиомы хориоидеи // в кн.: Современные технологии в диагностике и лечении сосудистой патологии органа зрения.– Краснодар.–2002.– с.52–53.
7. Бровкина А. Ф., Амирян А. Г., Лелюк В. Г. Особенности кровоснабжения отграниченных гемангиом хориоидеи // Клиническая офтальмология. – 2003. – № 4. – С. 165-168.
8. Бровкина А. Ф., Зарубей Г. Д. Опыт лечения опухолей органа зрения узким медицинским протонным пучком //Медиц. радиол. – 1987. – №. 8. – С. 61-66.
9. Бровкина А. Ф., Макарская Н. В. Возможности применения лазерного излучения при опухолях органа зрения //Лазеры в офтальмологии. Ташкент. – 1987. – С. 84-87.

10. Бровкина А. Ф., Макарская Н. В. Гемангиомы хориоидеи //Офтальмологический журнал. – Одесса. – 1985. – №7. – С. 407–411.
11. Бровкина А. Ф., Панова И. Е. Осложнения транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи, возможности их профилактики //Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 126. – №. 3. – С. 18-21.
12. Бровкина А. Ф., Стоюхина А. С., Мусаткина И. В. Отграниченная гемангиома хориоидеи: особенности течения, лечение //РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20. – №. 2.
13. Булгакова Е. С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии: дис. канд. мед. наук М., 2005. - 158 с.
14. Володин П. Л. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в офтальмологии (экспериментально-клиническое исследование): дис. докт. мед. наук. – ГУ "Медицинский радиологический научный центр РАМН", 2009. – 265с.
15. Гришина Е. Е., Лернер М. Ю., Гемджян Э. Г. Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении //Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – №. 1. – С. 68-75.
16. Гришина Е. Е., Федотова О. Ф., Житнев В. М. Анализ офтальмоонкологической патологии у взрослого населения Москвы по данным МОКБ //Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. тр. научно-практической конференции. - М., 1998. - С. 23-24.
17. Жеребцова А. И. Аналитический обзор математических моделей взаимосвязи параметров кровоснабжения и кожной температуры //Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – Т. 1. – №. 5. – С. 104-113.
18. Кириличев А. И., Дягтерева С. В., Макарова Т. Ф. Заболеваемость внутриглазными меланомами в регионе обслуживания Оренбургского

межобластного офтальмоонкологического центра //Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. тр. научно-практической конференции. - М., 1998. - С. 57-59.

19. Кравченко И. З., Сорокин Е. Л. Исследование возможности повышения клинической эффективности транспупиллярной термотерапии меланомы хориоидеи системным применением авастина //РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2012. – Т. 13. – №. 1.
20. Линник Л. Ф. и др. О влиянии скорости внутриопухолевого кровотока на чувствительность меланомы хориоидеи к лазерной транспупиллярной термотерапии //Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии. На-учно-практ. конф., посв. – 2004. – С. 216-217.
21. Линник Л. Ф. и др. Транспупиллярная лазерная термотерапия опухолей хориоидеи //Съезд офтальмологов России. – 2000. – С. 114.
22. Линник Л. Ф. и др. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диодлазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом //Офтальмохирургия. – 2003. – №. 4. – С. 17-24.
23. Линник Л. Ф., и др. Лазерная транспупиллярная термотерапия меланом хориоидеи //Офтальмохирургия. – 2002. – №. 3. – С. 45-50.
24. Магарамов Д. А. и др. 12-летний опыт использования органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с Ru-106+ Rh-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии //Практическая медицина. – 2012. – Т. 2. – №. 4 (59).
25. Магарамов Д. А. и др. Комбинированное воздействие на меланому хориоидеи большого размера брахитерапией с рутением-106 и транспупиллярной термотерапией: морфологические изменения //Офтальмохирургия. – 2010. – №. 5. – С. 38-41.

26. Магарамов Д. А. и др. Методика лазерного лечения гемангиомы хориоидеи //Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – №. 1. – С. 92-94.
27. Магарамов Д. А. и др. Способ лазерного лечения гемангиомы хориоидеи. – 2016.
28. Магарамов Д. А., Яровой А. А., Соломин В. А. Оптимизация методов диагностики и лазерных методов лечения хориоретинальных новообразований //Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – №. 3. – С. 111-115.
29. Мачехин В. А. Гистологическая верификация внутриглазных опухолей //Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – Т. 17. – №. 3.
30. Мерзлякова О. Ю. Способы повышения эффективности термотерапии внутриглазных опухолей: дис. канд. мед. наук. ГУ "Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН", 2007. - 131 с.
31. Панова И. Е., Гюнтнер Е. И. Транспупиллярная фотодинамическая терапия в лечении внутриглазных новообразований //Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – Т. 3. – №. 1. – С. 36-37.
32. Пушкарева А. Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани: учебное пособие //СПб: СПбГУ ИТМО. – 2008. – Т. 103.
33. Тахчиди Х. П. и др. Фотодинамическая терапия в офтальмологии (обзор литературы) //Офтальмохирургия. – 2005. – №. 1. – С. 45-51.
34. Хиониди Я. Н. Поздние осложнения брахитерапии увеальных меланом и меры их профилактики: дис. канд. мед. наук. – М., 2013. – 150 с
35. Яровой А. А. и др. Малые меланомы хориоидеи: брахитерапия или термотерапия? //Российский онкологический журнал. – 2005. – №. 4. – С. 10-10.

36. Яровой А. А. и др. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии //Офтальмохирургия. – 2014. – Т. 1. – С. 79-84.
37. Яровой А. А. и др. Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия в схеме органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей //X Съезд офтальмологов России. – 2015. – С. 218-218.
38. Яровой А. А. и др. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме //Офтальмохирургия. – 2016. – №. 1. – С. 52-58.
39. Яровой А. А. Органосохраняющее и функционально-сберегающее лечение меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии: дис. докт. мед. наук. – М., 2010. – 362 с.
40. Яровой А. А., Магарамов Д. А., Булгакова Е. С. Термометрия in vivo при лазерной транспупиллярной термотерапии меланомы хориоидеи //Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №. 1.
41. Agarwal A. et al. Treatment of circumscribed choroidal hemangioma using CyberKnife: A viable alternative //Indian journal of ophthalmology. – 2019. – Vol. 67. – №. 5. – P. 704.
42. Aizman A. et al. Palladium 103 (^{103}Pd) plaque radiation therapy for Circumscribed choroidal hemangioma with retinal detachment //Archives of Ophthalmology. – 2004. – Vol. 122. – №. 11. – P. 1652-1656.
43. Anand R, Augsburger J.J, Shields J.A. Circumscribed choroidal hemangiomas //Archives of Ophthalmology. – 1989. – Vol. 107. – №. 9. – P. 1338-1342.
44. Anastassiou G. et al. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for symptomatic vasoproliferative tumours of the retina //British journal of ophthalmology. – 2006. – Vol. 90. – №. 4. – P. 447-450.
45. Augsburger J.J., Freire J., Brady L. W. Radiation therapy for choroidal and retinal hemangiomas //Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. – 1997. – Vol. 30. – P. 265-280.

46. Baba T. et al. Subretinal hemorrhage after photodynamic therapy for juxtapapillary retinal capillary hemangioma //Case reports in ophthalmology. – 2011. – Vol. 2. – №. 1. – P. 134-139.
47. Barbazetto I. Schmidt-Erfurth U. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports //Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2000. – Vol. 238. – №. 3. – P. 214-221.
48. Berry M., Lucas L. J. H. Circumscribed choroidal hemangioma: A case report and literature review //Journal of optometry. – 2017. – Vol. 10. – №. 2. – P. 79-83.
49. Blasi M. A. et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: five-year outcomes //Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117. – №. 8. – P. 1630-1637.
50. Boixadera A. Prospective clinical trial evaluating the efficacy of photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma //Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. – №. 1. – P. 100-105.
51. Bonnet M. Cavernous hemangioma of the choroid //Ophthalmologica. – 1981. – Vol. 182. – №. 2. – P. 113-118.
52. Boucher M. C. Comparison of the efficacy of argon green and krypton yellow laser photocoagulation by sectorial treatment of a circumscribed choroidal hemangioma //Canadian journal of ophthalmology. – 2000. – Vol. 35. – №. 1. – P. 23-25.
53. Cennamo G. et al. Transpupillary thermotherapy as a primary treatment for circumscribed choroidal haemangioma //Acta Ophthalmologica. – 2016. – Vol. 94. – №. 2. – P. 167-169.
54. Chan L. W., Hsieh Y. T. Photodynamic therapy for choroidal hemangioma unresponsive to ranibizumab //Optometry and Vision Science. – 2014. – Vol. 91. – №. 9. – P. 226-229.
55. Chao A. N. N. et al. Plaque radiotherapy for choroidal hemangioma with total retinal detachment and iris neovascularization //Retina. – 2001. – Vol. 21. – №. 6. – P. 682-684.

56. Chung K.S. et al. Gamma Knife Radiosurgery for Choroidal Hemangioma: A Single-Institute Series //World Neurosurgery. – 2020. – Vol. 133. – P. 129-134
57. Connolly B.P. et al. The histopathologic effects of transpupillary thermotherapy in human eyes //Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – №. 2. – P. 415-420.
58. Dalvin L.A. et al. Circumscribed choroidal hemangioma: Clinical features and outcomes by age category in 458 cases //Saudi Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 33. – №. 3. – P. 219-228.
59. Diaz C. E., Capone Jr A., Grossniklaus H. E. Clinicopathologic findings in recurrent choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy //Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105. – №. 8. – P. 1419-1424.
60. Duck F. A. Physical properties of tissue: a comprehensive reference book. 1990 //London, UK: Academic.
61. Duquesne N. et al. Argon laser photocoagulation of circumscribed choroidal hemangiomas //Journal Francais D'ophtalmologie. – 2002. – Vol. 25. – №. 1. – P. 42-47.
62. Frau E. et al. Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas //Archives of Ophthalmology. – 2004. – Vol. 122. – №. 10. – P. 1471-1475.
63. Fuchs A.V. et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) in circumscribed choroidal hemangioma //Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. – 2002. – Vol. 240. – №. 1. – P. 7-11.
64. Fujimoto L. T., Anderson S. F. Iodine-125 plaque radiotherapy of choroidal hemangioma //Optometry (St. Louis, Mo.). – 2000. – Vol. 71. – №. 7. – P. 431.
65. García-Arumí J., Ramsay L. S., Guraya B. C. Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas //Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107. – №. 2. – P. 351-356.

66. Gill H.S., Simpson E. R. Transpupillary thermotherapy in the management of juxtapapillary and parafoveal circumscribed choroidal hemangioma //Canadian journal of ophthalmology. – 2005. – Vol. 40. – №. 6. – P. 729-733.
67. Gunduz K. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma //Survey of ophthalmology. – 2004. – Vol. 49. – №. 3. – P. 316-327.
68. Hannouche D. et al. Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serous retinal detachment //Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104. – №. 11. – P. 1780-1784.
69. Hirakata A. et al. A case of choroidal hemangioma with bullous exudative retinal detachment treated successfully by transpupillary thermotherapy //Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2001. – Vol. 105. – №. 6. – P. 415-420.
70. Hogan M. J. Choroidal hemangioma //Archives of Ophthalmology. – 1964. – Vol. 71. – №. 1. – P. 69-70.
71. Jamison A., Cauchi P., Gilmour D. F. Photodynamic therapy for circumscribed choroidal haemangioma in a Scottish cohort //Ocular oncology and pathology. – 2018. – Vol. 4. – №. 5. – P. 322-330.
72. Jarrett W.H. 2nd et al. Clinical experience with presumed hemangioma of the choroid: radioactive phosphorus uptake studies as an aid in differential diagnosis //Transactions. Section on Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. – 1976. – Vol. 81. – №. 5. – P. 862-870.
73. Jones I. S., Cleasby G. W. Hemangioma of the choroid: a clinicopathologic analysis //American Journal of Ophthalmology. – 1959. – Vol. 48. – №. 5. – P. 612-628.
74. Joshi S. et al. Ruthenium 106 plaque brachytherapy: indications and outcome in ocular tumors //J Cancer Res Ther. – 2009. – Vol. 5. – C. 88-89.

75. Journée-de Korver J.G. et al. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy //British journal of ophthalmology. – 1997. – Vol. 81. – №. 3. – P. 234-239
76. Jurklies B. et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma //British journal of ophthalmology. – 2003. – Vol. 87. – №. 1. – P. 84-89.
77. Jurklies B., Bornfeld N. The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma //Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2005. – Vol. 243. – №. 5. – P. 393-396.
78. Karimi S., Nourinia R., Mashayekhi A. Circumscribed choroidal hemangioma //Journal of ophthalmic & vision research. – 2015. – Vol. 10. – №. 3. – P. 320.
79. Keunen J.E.E., Journee-de Korver J.G., Oosterhuis J.A. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy: a dilemma //British journal of ophthalmology. – 1999. – Vol. 83. – №. 8. – P. 987-987.
80. Kim Y.T., Kang S.W., Lee J.I. Gamma knife radiosurgery for choroidal hemangioma //International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2011. – Vol. 81. – №. 5. – P. 1399-1404.
81. Kivelä T. et al. Stereotactic radiotherapy of symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas //Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – №. 10. – P. 1977-1982.
82. Kong D.S., Lee J.I., Kang S.W. Gamma knife radiosurgery for choroidal hemangioma //American journal of ophthalmology. – 2007. – Vol. 144. – №. 2. – P. 319-322.
83. Kwon H.J. et al. Treatment of serous macular detachment associated with circumscribed choroidal hemangioma //American journal of ophthalmology. – 2012. – Vol. 154. – №. 1. – P. 137-145.

84. Landau I. M. E., Steen B., Seregard S. Photodynamic therapy for circumscribed choroidal haemangioma //Acta Ophthalmologica Scandinavica. – 2002. – Vol. 80. – №. 5. – P. 531-536.
85. Lanzetta P. et al. Diode laser photocoagulation of choroidal hemangioma //International Ophthalmology. – 1995. – Vol. 19. – №. 4. – P. 239-247.
86. Le, B. H. A. et al. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics plaques: a 25-year review //Brachytherapy. – 2018. – Vol. 17. – №. 6. – P. 981-989.
87. Lee J. et al. Retinal fluid changes and therapeutic effects in symptomatic circumscribed choroidal hemangioma patients: a long-term follow up study //BMC ophthalmology. – 2018. – Vol. 18. – №. 1. – P. 321
88. Lee V., Hungerford J. L. Proton beam therapy for posterior pole circumscribed choroidal haemangioma //Eye. – 1998. – Vol. 12. – №. 6. – P. 925-928.
89. Levy-Gabriel C. et al. Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas //Retina. – 2009. – Vol. 29. – №. 2. – P. 170-175.
90. Li J., Jin E.Z., Liang J.H. High-dose ruthenium-106 plaque therapy for circumscribed choroidal hemangioma: a retrospective study of 25 Chinese patients //International Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 13. – №. 3. – P. 425.
91. Liu L. et al. Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma in 22 Chinese patients: a retrospective study //Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2018. – Vol. 24. – P. 372-376.
92. López-Caballero C. et al. High-dose iodine-125 episcleral brachytherapy for circumscribed choroidal haemangioma //British journal of ophthalmology. – 2010. – Vol. 94. – №. 4. – P. 470-473.
93. Maclean A. L., Maumenee E. Hemangioma of the choroid //American journal of ophthalmology. – 1960. – Vol. 50. – №. 1. – P. 3-11.

94. Madreperla S. A. Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin //Archives of Ophthalmology. – 2001. – Vol. 119. – №. 11. – P. 1606-1610.
95. Madreperla S.A. et al. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy //Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104. – №. 11. – P. 1773-1779.
96. Mahdjoubi A. et al. Treatment of exudative circumscribed choroidal hemangioma: efficacy of fractionated proton therapy (20 gray relative biological effectiveness in 8 fractions) //Retina. – 2019. – Vol. 39. – №. 4. – P. 692-699.
97. Mainster M. A. et al. Ophthalmoscopic contact lenses for transpupillary thermotherapy //Seminars in ophthalmology. – Taylor & Francis, 2001. – Vol. 16. – №. 2. – P. 60-65.
98. Mainster M. A. et al. Retinal laser lenses: magnification, spot size, and field of view //British journal of ophthalmology. – 1990. – Vol. 74. – №. 3. – P. 177-179.
99. Mandal S. et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for circumscribed choroidal hemangioma //Indian Journal of Ophthalmology. – 2011. – Vol. 59. – №. 3. – P. 248.
100. Mashayekhi A., Shields C.L. Circumscribed choroidal hemangioma //Current opinion in ophthalmology. – 2003. – Vol. 14. – №. 3. – P. 142-149.
101. Medlock R. D. et al. Enlargement of circumscribed choroidal hemangiomas //Retina (Philadelphia, Pa.). – 1991. – Vol. 11. – №. 4. – P. 385-388.
102. Michels S. et al. Verteporfin therapy for choroidal hemangioma: a long-term follow-up //Retina. – 2005. – Vol. 25. – №. 6. – P. 697-703.
103. Midená E. et al. Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma //Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – №. 11. – P. 2216-2222.

104. Mosci C., Polizzi A., Zingirian M. Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas: first choice in therapy //European journal of ophthalmology. – 2001. – Vol. 11. – №. 3. – P. 316-318.
105. Nam T.K., Lee J.I., Kang S.W. Gamma knife radiosurgery for circumscribed choroidal hemangioma //Acta Neurochirurgica. – 2005. – Vol. 147. – №. 6. – P. 651-654.
106. Naseripour M. et al. Ruthenium-106 brachytherapy in the treatment of circumscribed choroidal hemangioma //Retina. – 2018. – Vol. 38. – №. 5. – P. 1024-1030.
107. Nicolo M. et al. Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin: report of a case //European journal of ophthalmology. – 2003. – Vol. 13. – №. 7. – P. 656-661.
108. Othmane I.S. et al. Circumscribed choroidal hemangioma managed by transpupillary thermotherapy //Archives of Ophthalmology. – 1999. – Vol. 117. – №. 1. – P. 136-137.
109. Papastefanou V.P. et al. Analysis of long-term outcomes of radiotherapy and verteporfin photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma //Ophthalmology Retina. – 2018. – Vol. 2. – №. 8. – P. 842-857.
110. Pennes H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm //Journal of applied physiology. – 1948. – Vol. 1. – №. 2. – P. 93-122.
111. Pilotto E. et al. Standard versus bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma: functional outcomes //European journal of ophthalmology. – 2011. – Vol. 21. – №. 4. – P. 452-458.
112. Plowman P.N., Harnett A.N. Radiotherapy in benign orbital disease. I: Complicated ocular angiomas //British journal of ophthalmology. – 1988. – Vol. 72. – №. 4. – P. 286-288.
113. Porrini G. et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma //Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – №. 4. – P. 674-680.

114. Rahman W., Horgan N., Hungerford J. Circumscribed choroidal haemangioma mimicking chronic central serous chorioretinopathy //Journal Français d'Ophtalmologie. – 2013. – Vol. 36. – №. 3. – P. 37-40.
115. Rapizzi E., Grizzard W. S., Capone Jr A. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma //American journal of ophthalmology. – 1999. – Vol. 127. – №. 4. – P. 481-482.
116. Raval V. et al. Understanding the structural changes following photodynamic and transpupillary thermotherapy for choroidal hemangioma using optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography //Indian journal of ophthalmology. – 2019. – Vol. 67. – №. 12. – P. 2023.
117. Reichstein D., Karan K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications //Current Opinion in Ophthalmology. – 2018. – Vol. 29. – №. 3. – P. 191-198.
118. Rem A. I. et al. Transscleral thermotherapy: short-and long-term effects of transscleral conductive heating in rabbit eyes //Archives of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 121. – №. 4. – P. 510-516.
119. Rishi P., Sharma T. Transpupillary thermotherapy for large-sized subfoveal circumscribed choroidal hemangioma //Retina. – 2006. – Vol. 26. – №. 8. – P. 974-976.
120. Ritland J.S, Eide N., Tausjø J. External beam irradiation therapy for choroidal haemangiomas. Visual and anatomical results after a dose of 20 to 25 Gy //Acta Ophthalmologica Scandinavica. – 2001. – Vol. 79. – №. 2. – P. 184-186.
121. Robertson D.M. Photodynamic therapy for choroidal hemangioma associated with serous retinal detachment //Archives of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 120. – №. 9. – P. 1155-1161.

122. Sagong M., Lee J., Chang W. Application of intravitreal bevacizumab for circumscribed choroidal hemangioma //Korean Journal of Ophthalmology. – 2009. – Vol. 23. – №. 2. – P. 127-131.
123. Sanborn G. E., Augsburger J. J., Shields J. A. Treatment of circumscribed choroidal hemangiomas //Ophthalmology. – 1982. – Vol. 89. – №. 12. – P. 1374-1380.
124. Schilling H., et al. Long term results after low dose ocular irradiation for choroidal haemangiomas //British journal of ophthalmology. – 1997. – Vol. 81. – №. 4. – P. 267-273.
125. Schmidt-Erfurth U. M. et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels //Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101. – №. 12. – P. 1953-1961.
126. Schmidt-Erfurth U.M. et al. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results //Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – №. 12. – P. 2284-2294.
127. Sen M., Honavar S.G. Circumscribed choroidal hemangioma: An overview of clinical manifestation, diagnosis and management //Indian journal of ophthalmology. – 2019. – Vol. 67. – №. 12. – P. 1965.
128. Seregard S., Pelayes D.E., Singh A.D. Radiation therapy: uveal tumors //Ophthalmic Radiation Therapy. – Karger Publishers, 2013. – Vol. 52. – P. 36-57.
129. Sheidow T. G., Harbour J. W. Photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma //Canadian Journal of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 37. – №. 5. – P. 314-317.
130. Shields C. L. et al. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases //Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. – №. 12. – P. 2237-2248.
131. Shields C. L. et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations //Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – №. 2. – P. 225-234.

132. Shields C.L. et al. Circumscribed choroidal hemangioma: visual outcome in the pre-photodynamic therapy era versus photodynamic therapy era in 458 cases //Ophthalmology Retina. – 2020. – Vol. 4. – №. 1. – P. 100-110
133. Shields J. A. et al. Progressive enlargement of a circumscribed choroidal hemangioma: a clinicopathologic correlation //Archives of Ophthalmology. – 1992. – Vol. 110. – №. 9. – P. 1276-1278.
134. Shields J. A. The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors. The 1993 H. Christian Zweng Memorial Lecture //Retina (Philadelphia, Pa.). – 1994. – Vol. 14. – №. 4. – P. 310-322.
135. Singh A. D. et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma //British journal of ophthalmology. – 2004. – Vol. 88. – №. 11. – P. 1414-1418.
136. Singh A. D., Kaiser P. K., Sears J. E. Choroidal hemangioma //Ophthalmology clinics of North America. – 2005. – Vol. 18. – №. 1. – P. 151-161.
137. Song W.K., et al. Gamma knife radiosurgery for choroidal haemangiomas with extensive exudative retinal detachment //British Journal of Ophthalmology. – 2009. – Vol. 93. – №. 6. – P. 836-837.
138. Spraul C. W. et al. Mushroom-shaped choroidal hemangioma //American journal of ophthalmology. – 1996. – Vol. 122. – №. 3. – P. 434-436.
139. Sun X. Q., Wang Y. Q. Argon green laser photocoagulation for solitary choroidal hemangioma //Chinese journal of ophthalmology. – 1993. – Vol. 29. – №. 5. – P. 263-265.
140. Tzipursky M.S., Golchet P.R., Jampol L.M. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma in sturge-weber syndrome, with a review of treatments for diffuse and circumscribed choroidal hemangiomas //Survey of ophthalmology. – 2011. – Vol. 56. – №. 1. – P. 68-85.

141. Tuncer S. et al. Polypoidal choroidal vasculopathy following photodynamic therapy for choroidal hemangioma //European journal of ophthalmology. – 2009. – Vol. 19. – №. 1. – P. 159-162.
142. Umazume K. et al. Review of clinical features of circumscribed choroidal hemangioma in 28 cases //Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2011. – Vol. 115. – №. 5. – P. 454-459.
143. Verbraak F. D. et al. Longstanding symptomatic choroidal hemangioma managed with limited PDT as initial or salvage therapy //Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. – 2003. – Vol. 241. – №. 11. – P. 891-898.
144. Wagner A. et al. Outcomes and control rates for I-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma: a community-based institutional experience //International Scholarly Research Notices. – 2014. – Vol. 2014.
145. Wang G.L., Wang M.Y., Wei W.B. Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas //Chinese journal of ophthalmology. – 2012. – Vol. 48. – №. 4. – P. 318-322.
146. Witschel H., Font R.L. Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature //Survey of ophthalmology. – 1976. – Vol. 20. – №. 6. – P. 415-431.
147. Xiao Y., Guo X., Ouyang P. Branch retinal artery occlusion associated with photodynamic therapy in a circumscribed choroidal haemangioma //Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2013. – Vol. 10. – №. 4. – P. 644-646.
148. Zeisberg A. et al. Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation //Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2014. – Vol. 252. – №. 7. – P. 1165-1170.
149. Zhang C.F. et al. Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangioma // Chinese journal of ophthalmology. – 2005. – Vol. 41. – №. 10. – P. 882.

150. Zhang Y. et al. Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed macular choroidal hemangioma in Chinese patients //American journal of ophthalmology. – 2010. – Vol. 150. – №. 5. – P. 710-715.
151. Zografos L. et al. Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas //American journal of ophthalmology. – 1996. – Vol. 121. – №. 2. – P. 190-199.
152. Zografos L. et al. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas //American journal of ophthalmology. – 1998. – Vol. 126. – №. 2. – P. 261-268.