

ВОЛОДИН ДЕНИС ПАВЛОВИЧ

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ
РЕТИНОБЛАСТОМЫ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Яровой Андрей Александрович

доктор медицинских наук, заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Официальные оппоненты: Гришина Елена Евгеньевна,

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения, врач офтальмологического отделения, профессор кафедры офтальмологии и оптометрии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Громакина Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «11» декабря 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Ретинобластома (РБ) – злокачественное новообразование сетчатки нейроэктодермального происхождения – является жизнеугрожающим состоянием и наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей (Ушакова Т.Л. с соавт., 2011; Rao R. et al., 2017).

Парадигма лечения РБ на современном этапе включает предварительную хеморедукцию опухоли с последующей консолидацией остаточной опухоли с применением локальных методов лечения: брахитерапии (БТ), криодеструкции (КД) и лазерной транспупиллярной термотерапии (ТТТ) (Shields C.L. et al., 2005; Яровой А.А. с соавт., 2014; Ушакова Т.Л. с соавт., 2018).

На сегодняшний день ТТТ является одним из основных методов локального лечения РБ и используется для разрушения опухолевых очагов малого размера (высотой и протяженностью менее 3,0 мм), как правило, постэкваториальной локализации. Однако масштабные исследования с детальным описанием технологии и результатов лечения в литературе единичны, описаны лишь отдельные узкие аспекты применения данного метода (Levy C. et al., 1998; Shields C.L. et al., 1999; Lumbroso L. et al., 2003; Abramson D.H. et al., 2004; Francis J.H. et al., 2013; Яровой А.А. с соавт., 2015; Саакян С.В. с соавт., 2017).

Параметры лазерного излучения при ТТТ, используемые для лечения РБ: диаметр пятна, мощность и экспозиция – значительно варьируют в различных исследованиях, а разрозненность данных не дает четкого представления о методике и существенно затрудняет сравнение их результатов, что делает оптимизацию и конкретизацию энергетических параметров весьма актуальной и нерешенной задачей. Что же касается анализа эффективности ТТТ как самостоятельного метода лечения РБ, в наиболее масштабных исследованиях было показано, что применение ТТТ позволяет добиться полной регрессии опухоли в 78-92% случаев. Несмотря на довольно высокую эффективность ТТТ, имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для масштабного анализа достоверных факторов ее эффективности, что, несомненно, является ключевым моментом в

оптимизации данной технологии. Влияние степени пигментации глазного дна на эффективность ТТТ и вовсе не представлено в научной литературе, посвященной данной проблеме (Shields C.L. et al., 1999; Lumbroso L. et al., 2003; Abramson D.H. et al., 2004; Яровой А.А. с соавт., 2015)..

Трудной задачей остается лечение резистентных опухолевых очагов РБ в функционально-значимых зонах глазного дна, в особенности, высотой более 2,5 мм. Применение БТ в указанных зонах сопряжено с высоким риском развития радиоиндуцированных осложнений, что может приводить к значимому и стойкому снижению зрительных функций и потере глаза (Schueler A.O. et al., 2006). Опыт применения ТТТ при меланоме хориоидеи и ограниченной гемангиоме хориоидеи показал, что ТТТ является наиболее оптимальным методом с точки зрения функционально-сберегающего эффекта. Однако вопрос границ безопасности применения лазерной ТТТ для лечения РБ является мало изученным, в то время как важной задачей лечения пациентов с РБ является не только достижение полной регрессии опухоли, но и сохранение зрительных функций (Shields C.L. et al., 2002; Булгакова Е.С., 2005; Яровой А.А., 2010; Логинов Р.А. с соавт., 2020).

Сложным аспектом в лечении РБ также остается вопрос лечения малых опухолевых очагов, расположенных на периферии глазного дна. По данным литературы и клиническим рекомендациям, основным методом при лечении опухолевых очагов преэквадриальной локализации и высоте опухоли менее 3,0 мм является криодеструкция (Abramson D.H. et al., 1982; Shields J.A. et al., 1993; Клинические рекомендации. Ретинобластома, 2020). Однако это более агрессивный и травматичный метод с большей площадью повреждения здоровых тканей и большим количеством осложнений (Anagnoste S.R. et al., 2000). Необходимо отметить, что при классических подходах ТТТ опухолей преэквадриальной локализации сопряжена с риском ятрогенного повреждения радужки и экватора хрусталика (Shields C.L. et al., 1999). Возможным подходом при такой локализации может быть транссклеральная термотерапия, возможности которой изучали в экспериментальных исследованиях при меланоме хориоидеи (Бойко Э.В. с соавт., 2005, 2006; Rem A.I. et al., 2001, 2003, 2004), а также в лечении вазопролиферативной опухоли сетчатки (Сдобникова С.В. с соавт., 2014). Однако

для лечения РБ метод транссклеральной термотерапии не применялся.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует целостная технология лазерной термотерапии РБ, четко не определены оптимальные энергетические параметры лазерного излучения, режимы и сроки ее проведения, не определено влияние степени пигментации глазного дна на подбор энергетических параметров, а также на эффективность термотерапии РБ, необходима оптимизация подходов к лечению опухолей, локализованных на средней и крайней периферии глазного дна, а также резистентных очагов, расположенных в функционально-значимых зонах глазного дна, не определены достоверные факторы эффективности термотерапии и отсутствует оценка результатов на достаточном клиническом материале в отдаленные сроки после лечения, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – повысить эффективность лечения интраокулярной ретинобластомы у детей на основе разработки оптимизированной технологии лазерной термотерапии.

Задачи исследования:

1. На основании ретроспективного анализа оценить эффективность лазерной термотерапии у пациентов с интраокулярной ретинобластомой, пролеченных по стандартной технологии.

2. Разработать оптимизированную технологию лазерной термотерапии ретинобластомы на основе усовершенствования техники выполнения лазерного вмешательства, оптимизации режимов, параметров лазерного излучения и разработки вариантов проведения лазерной термотерапии.

3. На основании клинико-функциональных результатов оценить эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы в системе современного органосохраняющего лечения.

4. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности оптимизированной технологии лазерной термотерапии в сравнении со стандартной технологией лазерной термотерапии, а также с криодеструкцией при лечении опухолевых очагов преэкваatorialной локализации.

5. На основании многофакторного статистического анализа определить ведущие факторы эффективности оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы и разработать лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения в зависимости от факторов эффективности и локализации опухоли.

Научная новизна

1. Впервые разработана целостная оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы с учетом оптимизированной техники выполнения лазерного вмешательства, энергетических параметров, режимов лазерной термотерапии, а также оптимальных сроков ее повторного применения.

2. Впервые предложен дифференцированный подход к подбору начальной плотности мощности лазерного излучения при термотерапии ретинобластомы на основе объективной оценки степени пигментации глазного дна при помощи колориметрического анализа.

3. Впервые предложен и обоснован дифференцированный подход к выбору режима лазерной термотерапии у детей с ретинобластомой, включающий применение как сканирующего, так и аппликационного режимов.

4. Впервые обоснована эффективность и локальная безопасность применения лазерной термотерапии в лечении опухолевых очагов периферической локализации.

5. Впервые описаны методика, оптимальные энергетические параметры и разработано инструментальное обеспечение для транссклеральной термотерапии интраокулярной ретинобластомы.

6. Определены достоверные факторы, влияющие на эффективность лазерной термотерапии ретинобластомы, среди которых статистически наиболее значимыми стали высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии.

7. Впервые на основе ROC-анализа количества факторов эффективности термотерапии разработан лечебно-диагностический алгоритм с

дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения ретинобластомы в зависимости от количества факторов эффективности термотерапии и локализации опухолевых очагов.

8. Впервые проведен сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии и криодеструкции в лечении малых опухолевых очагов периферической локализации, на основании которого сделан вывод о статистически более высокой эффективности лазерной термотерапии при достоверно меньшем количестве осложнений и сопоставимом уровне сохраненных глаз.

Практическая значимость

1. Разработана оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы у детей раннего возраста, предложен способ подбора начальной плотности мощности лазерного излучения в зависимости от степени пигментации глазного дна, что позволяет проводить индивидуальный подбор энергетических параметров и, следовательно, повысить эффективность проводимого лечения.

2. Предложен способ определения дифференцированных показаний к выбору режима лазерной термотерапии, который позволяет повысить эффективность проводимого лечения ретинобластомы и уменьшить риск развития осложнений.

3. Предложен способ поэтапного лечения резистентных форм ретинобластомы, позволяющий добиться регрессии опухолевых очагов, в том числе при локализации в функционально-значимых зонах глазного дна, а также при больших для лазерной термотерапии размерах опухолевого очага.

4. Предложены варианты проведения лазерной термотерапии для лечения пациентов с ретинобластомой периферической локализации, показавшие достоверно высокую эффективность и позволившие увеличить количество пролеченных очагов. Предложен вариант проведения транспупиллярной термотерапии со склерокомпрессией, а также способ и устройство для проведения транссклеральной термотерапии.

5. Определены ведущие факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы, что позволяет спрогнозировать эффективность метода при последующем его применении.

6. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом позволяет выбрать метод локального лечения ретинобластомы с учетом комплексной оценки факторов эффективности термотерапии, а также локализации опухолевых очагов.

7. Доказано преимущество лазерной термотерапии в сравнении с криодеструкцией при лечении очагов ретинобластомы периферической локализации, заключающееся в развитии достоверно меньшего числа интраокулярных осложнений при более высоком показателе эффективности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная оптимизированная технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы позволяет повысить эффективность локального лечения ретинобластомы: добиться более высокого уровня локального контроля, снизить число осложнений и повысить количество сохраненных глаз, в том числе в сравнении с криодеструкцией при периферической локализации опухолевых очагов.

2. Ведущими факторами, влияющими на эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы, являются исходная высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии.

Внедрение в практику

Разработанная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы, в том числе подходы в лечении опухолевых очагов ретинобластомы периферической локализации, внедрены в клиническую, педагогическую деятельность Головной организации, института непрерывного профессионального образования, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на еженедельных научно-клинических конференциях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (Москва, 2022, 2023), Конференции молодых ученых «Лига молодых офтальмологов» (Уфа, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2021, 2022, 2023), 18-й, 19-й и 20-й Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2021; Уфа, 2022; Казань, 2023), 21-м Конгрессе Европейского Общества офтальмологов «Euretina Congress» (2021, Virtual), International Society for Genetic Eye Diseases and Retinoblastoma Joint Meeting (Лозанна, 2021), Научно-практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине», посвященной 35-летию ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России (Москва, 2021), International Society of Paediatric Oncology Congress (2021, Virtual), Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021), Международном офтальмологическом конгрессе «IОС Uzbekistan» (Ташкент, 2021), конференции III Дурновские чтения «Ретинобластома. Особенности диагностики и лечения» (Москва, 2021), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2021, 2023), I Дальневосточном Офтальмологическом Саммите (Владивосток, 2022), V Юбилейном Международном Форуме онкологии и радиотерапии «For Life» (Москва, 2022), III Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022» (Москва, 2022), Научно-практической конференции «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения» (Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 13 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов

диссертационного исследования, в том числе 5 статей в зарубежной печати, получено 3 патента РФ на изобретение, оформлена одна заявка на патент.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 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 41 рисунком и 13 таблицами. Список использованной литературы содержит 171 источник, из них – 39 отечественных и 132 зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством д.м.н. Ярового А.А. Клиническая часть исследования выполнена на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии, заведующий отделом – д.м.н. Яровой А.А., заведующая отделением – к.м.н. Булгакова Е.С.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данное исследование включены 305 пациентов (373 глаза) детского возраста с РБ, из которых 55% составили мальчики ($n=168$), 45% – девочки ($n=137$). Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 16 месяцев (от 3 недель до 78 мес.). Исследование носило проспективно-ретроспективный характер.

Критерием включения пациентов в исследование было наличие малых РБ с офтальмоскопически активной опухолевой тканью высотой до 3,0 мм любой локализации и резистентных опухолей большей высоты центральной локализации. Критериями исключения – наличие экстрабульбарного роста опухоли, тотальной отслойки сетчатки, тотального помутнения оптических сред, вторичной глаукомы на момент проведения лечения и срок наблюдения менее 6 месяцев.

В зависимости от применяемой технологии лазерной термотерапии (ТТ) пациенты были разделены на две группы: основную группу составил 201 пациент

(251 глаз, 1487 опухолевых очагов), пролеченный по оптимизированной технологии лазерной ТТ, и контрольную группу № 1, в которую вошел 41 пациент (55 глаз, 148 опухолевых очагов), которым проводилась лазерная ТТ по стандартной технологии. Кроме того, была сформирована контрольная группа № 2 – 63 пациента (67 глаз, 98 опухолевых очагов), которым проводилась КД для сравнительной оценки лечения опухолевых очагов периферической локализации.

Медиана срока наблюдения составила 39 месяцев (от 6 до 126 мес.). Из 305 пациентов, вошедших в данное исследование, 301 ребенок жив (98,5%), 4 ребенка погибли (1,5%), трое – по причине развития трилатеральной РБ, один – из-за возникновения радиоиндуцированной опухоли (эстезионейробластомы). Системного метастазирования и экстраокулярного распространения опухоли до и после лечения не выявлено ни у одного пациента.

Все пациенты до и после лечения проходили общеклиническое, онкологическое и офтальмологическое обследование, включая стандартные и специальные методы. Стандартные методы: визометрия, тонометрия, осмотр переднего отрезка глаза на операционном микроскопе, непрямая офтальмоскопия с широким зрачком в условиях медикаментозного сна. В перечень специальных методов исследования входили осмотр и фотодокументация снимков глазного дна на широкоугольной ретинальной камере «RetCam III» и ультразвуковое исследование (УЗИ) в режимах В-сканирования и ультразвуковой биомикроскопии.

Контроль за состоянием пролеченных методом лазерной ТТ очагов осуществляли через 1-2 месяца после ее проведения, затем, при достижении клинически полной регрессии опухоли – каждые 3 месяца в течение первого года, затем 2 раза в год на протяжении последующих 2 лет, после – 1 раз в год.

Лазерную ТТ во всех случаях проводили с использованием диодного лазера с длиной волны 810 нм в непрерывном режиме лазерного излучения. При использовании транспупиллярного способа доставки диаметр пятна был равен 1,2 мм, при транссклеральном способе – 1,0 мм. Рабочая мощность лазерного излучения варьировала от 180 до 900 мВт (Me – 400 мВт), плотность мощности – от 15 до 70 Вт/см² (Me – 35 Вт/см²). Экспозиция лазерного излучения различалась

в зависимости от используемой технологии ТТ (30-60 секунд при стандартной технологии, 5-20 секунд – при оптимизированной).

Статистические методы исследования. В рамках описательной статистики рассчитывали минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения, медиану – Me, первый и третий квартили – Q1, Q3, среднее значение, стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $sr.\pm\sigma$ при нормальном распределении и Me (Q1, Q3) – при его отсутствии. Распределение показателей в группах оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для проверки достоверности различий выборок по количественным критериям использовали t-критерий Стьюдента, при его отсутствии – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий согласия Пирсона (χ^2) и точный критерий Фишера. Для определения критериев эффективности лазерной ТТ использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой, оценивающей качество модели, а также чувствительность и специфичность. Для определения уровня локального контроля над опухолью, общей и безрецидивной выживаемости пациентов, сохранности глаз, выявления факторов эффективности термотерапии использовали метод Каплана-Мейера и метод пропорциональных рисков Кокса. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости $(p) < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оптимизация энергетических параметров, режимов лазерного излучения и техники выполнения лазерного вмешательства

Учитывая беспигментный характер опухоли, важной задачей было объективно оценить степень фоновой пигментации глазного дна с целью индивидуального подбора начальной плотности мощности лазерного излучения. После достижения адекватного медикаментозного мидриаза получали

офтальмоскопическое изображение с использованием цифровой ретиальной педиатрической камеры («RetCam III»), после чего выполняли колориметрический анализ при помощи компьютерной программы Adobe Photoshop, который заключался в цветовой оценке изображения глазного дна в постэкваториальной области. Для обработки и анализа изображений применяли цветовую модель RGB, в которой абсолютно черный цвет соответствует цифровому коду 0, абсолютно белый – цифровому коду 765.

При обработке снимков было определено, что выраженной степени пигментации глазного дна соответствовало значение цветового кода от 173 до 271, умеренной степени пигментации – от 272 до 348, слабой степени – от 349 до 475, при этом средние значения RGB в группах пациентов с различной степенью пигментации имели достоверные различия ($p < 0,0001$; t-тест).

На основе результатов проведенного колориметрического анализа был предложен способ определения начальной плотности мощности лазерного излучения (патент РФ на изобретение № 2786143 от 19.12.2022 г.), при котором после цифровой оценки пигментации глазного дна, приступали к выполнению лазерной ТТ, которую по полученным данным компьютерного цифрового анализа, при цветовом коде, характерном для выраженной степени пигментации глазного дна, начинали с расчетной плотности мощности лазерного излучения $12,5 \text{ Вт/см}^2$, для умеренной пигментации глазного дна – с 20 Вт/см^2 , для слабой пигментации глазного дна – с 30 Вт/см^2 .

С целью повышения эффективности лечения, а также увеличения дозированнойности воздействия и, как следствие, профилактики развития осложнений, был предложен способ определения дифференцированных показаний к выбору режима ТТ у детей с РБ (заявка на патент № 2023114357 от 01.06.2023 г.). Способ заключался в том, что при однородной пигментации подлежащих тканей, кальцификации опухоли менее 30%, а также при однородной проминенции опухолевого очага, лазерное воздействие на очаг осуществляли в сканирующем режиме с непрерывным плавным перемещением лазерного пятна концентрически от периферии к центру опухоли до последовательного побеления каждого участка.

При расположении опухоли на рубцах с гетерогенной пигментацией

использовали аппликационный режим воздействия, при котором лазерные аппликаты наносили черепицеобразно с перекрытием предыдущего пятна на 1/3 его диаметра. Воздействие в аппликационном режиме также проводили при лечении сливных бугристых очагов неоднородной проминенции, учитывая различную экспозицию, необходимую для достижения побеления поверхности участков опухоли различной высоты; а также при лечении частично кальцифицированных форм РБ со степенью кальцификации опухоли более 30%.

Разработка вариантов проведения лазерной термотерапии ретинобластомы

С учетом большого процента опухолей (n=924, 62%), расположенных на средней и крайней периферии глазного дна, необходимо было разработать подходы к лечению опухолевых очагов данной труднодоступной локализации. Для решения данной проблемы нами были предложены два подхода с различными способами доставки лазерного излучения.

При использовании транспупиллярного способа доставки лазерного излучения в случаях преэкваatorialной локализации опухоли применяли предложенный нами способ ТТТ, при котором лазерное воздействие проводили после предварительной кратковременной компрессии глазного яблока (для достижения умеренной гипотонии) в течение 15-30 секунд. После этого осуществляли склерокомпрессию в проекции очага, что позволяло вывести опухоль в проекцию зрачка и уменьшить риск повреждения радужной оболочки, после чего приступали к выполнению лазерной термотерапии.

В качестве альтернативного подхода для лечения РБ периферической локализации нами был предложен способ трансклеральной лазерной термотерапии (ТСТТ), (патент РФ на изобретение № 2761292 от 06.12.2021 г.), при котором ТСТТ выполняли под контролем непрямой офтальмоскопии при помощи специального трансклерального наконечника прямого или изогнутого типа «Side-focus». Проводили склерокомпрессию лазерным наконечником в зоне опухолевого очага с целью выведения его в проекцию зрачка, после чего ТСТТ выполняли в сканирующем режиме с непрерывным перемещением лазерного пятна по всей поверхности опухоли.

Учитывая неустойчивую фиксацию и возможность смещения лазерного наконечника во время сеанса ТТ из-за скольжения наконечника по поверхности склеры, нами было предложено устройство для ТСТТ внутриглазных опухолей (патент РФ на изобретение № 2766748 от 15.03.2022 г.), включающее лазерный наконечник, оканчивающийся полусферическим окончанием, внутри наконечника расположен волоконный световод, а снаружи к лазерному наконечнику прикреплена полая трубка. Внутри трубки установлен выдвижной элемент с фиксатором, обращенным к окончанию наконечника. Фиксатор удерживает лазерный наконечник в правильном положении, препятствуя его смещению. В свою очередь, выдвижной элемент позволяет фиксировать лазерный наконечник в ходе проведения ТСТТ и убрать фиксатор во время определения проекции опухоли.

В рамках разработки вариантов ТТ очагов центральной локализации нами была предложена методика пигмент-индуцирующей ТТТ резистентных очагов «кавитарной» РБ, которая заключалась в поэтапном лазерном воздействии по периметру опухолевого очага. Сформировавшиеся зоны гиперпигментации на хориоретинальном рубце после предыдущего сеанса ТТТ служат акцептором лазерного излучения при каждом последующем этапе лечения, тем самым потенцируя нагревание опухоли, что в конечном итоге приводит к постепенному концентрическому сокращению опухолевых очагов, являющихся относительно большими для стандартной ТТТ.

Результаты оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы

В результате применения оптимизированной технологии лазерной ТТ полного локального контроля над опухолью удалось достичь в 93% случаев (1382 очага); в подавляющем большинстве случаев отмечалась клинически полная регрессия опухоли (1366 очагов, 92,5%), в 16 случаях была достигнута частичная регрессия опухоли с дальнейшей стабилизацией процесса (0,5%). В 6% случаев (n=92) у пациентов, пролеченных методом оптимизированной ТТ, был выявлен продолженный рост опухоли на рубце, в 13 случаях (1%) наблюдался рецидив

опухоли на рубце в сроки от 3 до 84 месяцев, что потребовало применения других методов лечения. Среднее количество сеансов на один очаг для достижения регрессии опухоли составило 1,6 (от 1 до 10 сеансов).

Осложнения в результате лазерной ТТ, выполняемой по оптимизированной технологии, отмечались весьма редко – лишь в 2% наблюдений (n=5). В двух случаях были зарегистрированы осложнения со стороны переднего отрезка – локальная атрофия радужки и локальное помутнение хрусталика, в трех наблюдениях отмечались осложнения со стороны заднего отрезка – один случай локального помутнения в преретинальных отделах стекловидного тела и по одному случаю клинически не значимого претуморального кровоизлияния и частичного гемофтальма.

В результате проведения органосохраняющего лечения в основной группе удалось сохранить 237 глаз (94,5%), в то время как лишь 14 глаз (5,5%) были энуклеированы по причине продолженного роста опухоли (11 глаз) или развития осложнений (3 глаза), не позволяющих адекватно проводить контроль за состоянием опухоли в динамике: чаще всего глаза были энуклеированы в связи с продолженным ростом других опухолевых очагов (7 глаз), лишь 4 глаза были энуклеированы по причине роста основного опухолевого очага, подвергнутого лазерной ТТ; два глаза были удалены вследствие субатрофии глазного яблока, сопровождающейся субтотальной отслойкой сетчатки и стойкой гипотонией, один глаз – из-за сочетания тотального гемофтальма и субтотальной отслойки сетчатки.

**Сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии
по оптимизированной и стандартной технологии и с криодеструкцией
в лечении опухолей периферической локализации**

Для проведения сравнительного анализа результатов ТТ интраокулярной РБ, выполняемой по оптимизированной и стандартной технологии, группы были приведены к статистической однородности по возрасту пациентов на момент лечения, полу, исходной высоте и протяженности опухоли, типу предшествующей хеморедукции, стадии опухолевого процесса и срокам наблюдения. В результате стандартизации из основной группы были отобраны

178 человек (218 глаз, 559 опухолевых очагов), пролеченных по оптимизированной технологии ТТ. Контрольную группу № 1 составил 41 пациент (55 глаз, 148 опухолевых очагов) с лечением по стандартной технологии термотерапии.

При оценке локального контроля над опухолью в группах сравнения были выявлены статистически достоверные различия. В основной группе полный локальный контроль наблюдался в 88% случаев ($n=489$): клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 85% ($n=473$), частичная регрессия – в 3% ($n=16$), продолженный рост регистрировали в 10% случаев ($n=58$), рецидив опухоли – в 2% ($n=12$). В контрольной группе № 1 полный локальный контроль был достигнут в 73% случаев ($n=108$); продолженный рост наблюдался в 20% случаев ($n=30$), рецидив – в 7% ($n=10$), ($p=0,0002$, рассчитанный по критерию χ^2).

Помимо достоверных различий в уровне локального контроля в сравниваемых группах, частота осложнений лазерной ТТ также существенно различалась в зависимости от применяемой технологии ($p=0,0007$, рассчитанный по точному критерию Фишера). В основной группе осложнения имели место только на трех глазах (1,5%), в контрольной группе № 1 – в 14,5% наблюдений ($n=8$). Кроме того, методом Каплана-Мейера было продемонстрировано, что снижение уровня локального контроля и развитие осложнений в контрольной группе №1 были статистически достоверно связаны со слабой степенью пигментации глазного дна ($p=0,032$ и $p=0,035$ соответственно). Органосохраняющая эффективность в основной группе (95%) была достоверно выше, чем в контрольной № 1 (85%), ($p=0,0135$, рассчитанный по критерию χ^2). При этом, процентное соотношение причин энуклеаций не имело статистически достоверных различий в исследуемых группах ($p=0,65$, рассчитанный по критерию χ^2).

Для проведения сравнительного анализа оптимизированной технологии лазерной ТТ и КД в лечении опухолевых очагов периферической локализации группы также были стандартизированы по возрасту, полу, исходной высоте и протяженности опухоли, стадии опухолевого процесса, типу предшествующей хеморедукции и срокам наблюдения, при этом, локализация опухоли постэкваториально и высота опухолевого очага более 2 мм являлись критериями

исключения для данного анализа. В результате стандартизации в основную группу были отобраны 59 человек (61 глаз, 191 опухолевый очаг), которые были пролечены методом оптимизированной технологии термотерапии. В контрольную группу № 2 – 57 пациентов (61 глаз, 87 опухолевых очагов), пролеченных с использованием криодеструкции.

Сравнительный анализ оценки уровня локального контроля в основной и контрольной группе № 2 выявил существенные различия с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$, рассчитанный по критерию χ^2). Так, в основной группе применение оптимизированной технологии ТТ позволило достичь полного локального контроля над опухолью в 88% случаев ($n=168$), при этом, во всех случаях была выявлена клинически полная регрессия опухоли на рубце. В то время как в контрольной группе № 2, полный локальный контроль с достижением полной регрессии опухоли после проведения одного сеанса КД был достигнут лишь в 52% случаев ($n=45$), в 23% случаев ($n=20$) была выявлена частичная регрессия опухоли с сокращением объема опухолевой ткани, что впоследствии потребовало дополнительного лечения. В 18% случаев ($n=16$) в контрольной группе № 2 отмечался продолженный рост опухоли на рубце, в 6 случаях (7%) был выявлен рецидив опухоли, что потребовало применения других локальных методов.

Помимо достоверных различий в уровне локального контроля в исследуемых группах, частота осложнений также существенно различалась в зависимости от используемого метода локального лечения ($p=0,012$, рассчитанный по точному критерию Фишера). Осложнения оптимизированной ТТ в основной группе имели место лишь в одном случае (1,5%), в группе пациентов, пролеченных КД – в 15% случаев ($n=9$). Что же касается разницы в уровне сохранности глаз в исследуемых группах, то, несмотря на имеющиеся различия, она была статистически не значимой ($p=0,27$, рассчитанный по точному критерию Фишера). В результате проведения органосохраняющего лечения в основной группе удалось сохранить 97% глаз ($n=59$), два глаза (3%) были энуклеированы. В контрольной группе № 2 были сохранены 90% глаз ($n=55$), 6 глаз (10%) были энуклеированы.

Анализ факторов эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы с разработкой лечебно-диагностического алгоритма выбора метода локального лечения

Методом Каплана-Мейера были проанализированы следующие факторы эффективности (ФЭ) лазерной ТТ: мужской пол пациентов, возраст пациентов на момент лечения > 15 мес., наличие и вид предшествующей химиотерапии, степень кальцификации опухоли, количество пролеченных очагов в одном глазу ≤ 2 , плотность мощности лазерного излучения < 33 Вт/см², количество сеансов ТТ ≤ 2 , высота опухолевого очага $\leq 0,8$ мм, протяженность опухолевого очага $\leq 1,5$ мм, локализация опухоли и степень пигментации глазного дна.

Для определения точки «cut-off» для таких ФЭ, как возраст пациентов на момент лечения, количество пролеченных очагов в одном глазу, плотность мощности лазерного излучения, количество сеансов ТТ, высота опухолевого очага и протяженность опухолевого очага, был проведен ROC-анализ.

В результате проведенного ROC-анализа при оценке влияния на эффективность ТТ возраста пациентов, количества пролеченных очагов в одном глазу и мощности лазерного излучения не удалось определить статистически достоверный критерий (точку «cut-off»), ввиду чего в качестве критерия использовалась медиана. При оценке влияния следующих факторов на эффективность ТТ в результате проведенного ROC-анализа были определены статистически значимые критерии: количество сеансов лазерной ТТ ≤ 2 ($p < 0,001$, AUC=0,695), высота опухоли $\leq 0,8$ мм ($p < 0,001$, AUC=0,845), протяженность опухоли $\leq 1,5$ мм ($p < 0,001$, AUC=0,795)

При анализе ФЭ методом Каплана-Мейера и методом пропорциональных рисков Кокса (уровень значимости модели = $p < 0,0001$) было показано, что высота опухолевого очага $\leq 0,8$ мм ($p < 0,0001$), протяженность опухолевого очага $\leq 1,5$ мм ($p < 0,0001$), преэкваatoriальная и постэкваatoriальная локализация опухоли ($p < 0,0001$), выраженная и умеренная степень пигментации глазного дна ($p = 0,0001$) и количество сеансов термотерапии ≤ 2 ($p < 0,0001$), с высокой степенью достоверности связаны с повышением эффективности лазерной ТТ, в то время как возраст пациентов ($p = 0,5$), пол пациентов ($p = 0,3$), плотность мощности лазерного

излучения ($p=0,3$), наличие и вид предшествующей химиотерапии ($p=0,2$), степень кальцификации опухоли ($p=0,33$) и количество пролеченных очагов в одном глазу ($p=0,31$) достоверно не оказывают влияния на эффективность термотерапии.

Для проведения комплексной оценки влияния совокупности вышеуказанных факторов на эффективность ТТ и разработки лечебно-диагностического алгоритма была проведена оценка локального контроля для опухолевых очагов, имеющих разное количество ФЭ лазерной ТТ с последующим проведением ROC-анализа для выявления точки «cut-off».

Распределение опухолевых очагов по наличию ФЭ лазерной ТТ было следующим: 15,5% очагов ($n=230$) имели 5 ФЭ, 49% ($n=732$) – 4 ФЭ, 21% ($n=311$) – 3 ФЭ, 8,5% ($n=125$) – 2 ФЭ, 5% ($n=74$) – 1 ФЭ и 1% ($n=15$) не имели ФЭ. Эффективность лазерной ТТ существенно отличалась для опухолевых очагов, имеющих разное количество ФЭ. Так, эффективность лечения опухолевых очагов, имеющих 5 ФЭ, составила 100%, 4 ФЭ – 98,5%, 3 ФЭ – 94%, в то время как процент локального контроля при лечении очагов, имеющих 2 ФЭ составил 62%, один ФЭ – 61%, не имеющих ни одного ФЭ – 58%.

Методом ROC-анализа было определено, что наличие трех и более ФЭ лазерной термотерапии достоверно связано с увеличением процента локального контроля над опухолью ($p<0,001$, AUC= 0,851).

На основании проведенного ROC-анализа количества ФЭ был предложен лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения в зависимости от количества ФЭ и локализации опухоли. Предложенный алгоритм включает: диагностический этап с проведением офтальмоскопии, УЗИ и колориметрического анализа, после чего проводят подсчет ФЭ, затем при наличии 3 и более ФЭ выполняют ТТ по оптимизированной технологии. При достижении полного локального контроля рекомендовано регулярное динамическое наблюдение, при неполном локальном контроле проводят повторный сеанс ТТ с учетом повторного подсчета ФЭ. В случае неэффективности ТТ, а также при выявлении менее 3 ФЭ, рекомендовано применение других методов лечения в зависимости от локализации опухоли: КД – при преэкваatorialной локализации, БТ – при постэкваatorialной локализации

вне центральных отделов глазного дна, БТ или селективной интраартериальной химиотерапии – при центральной локализации, за исключением лечения резистентных очагов «кавитарной» РБ, которые могут быть пролечены с применением разработанного подхода поэтапной пигмент-индуцирующей термотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Термотерапия интраокулярной ретинобластомы, выполняемая по стандартной технологии, позволила достичь полной регрессии опухоли в 73% случаев, продолженный рост или рецидив опухоли регистрировались в 27% случаев, осложнения выявлялись в 15,5% случаев, что было достоверно связано со слабой степенью пигментации глазного дна; процент сохраненных глаз составил 85%.

2. Разработана оптимизированная технология лазерной термотерапии ретинобластомы, включающая оптимизированную технику выполнения лазерного вмешательства, способ подбора начальной плотности мощности на основе колориметрического анализа степени пигментации глазного дна, способ определения дифференцированных показаний к выбору режима термотерапии ретинобластомы; предложены варианты лечения ретинобластомы, в том числе разработаны подходы для лечения опухолей преэкваториальной локализации, (способ проведения транспупиллярной термотерапии со склерокомпрессией, способ транссклеральной термотерапии и устройство для фиксации лазерного наконечника на поверхности склеры для лечения ретинобластомы периферической локализации), предложены варианты лечения опухолевых очагов центральной локализации, включая пигмент-индуцирующую термотерапию резистентных очагов в функционально-значимых зонах глазного дна; разработаны оптимальные сроки проведения повторных сеансов термотерапии.

3. Оптимизированная технология термотерапии интраокулярной ретинобластомы позволила достичь полного локального контроля в 93% случаев, в то время как продолженный рост и/или рецидив опухоли регистрировались в 7% случаев с низким процентом осложнений (2%) и высоким показателем органосохраняющей эффективности (95%).

4. Сравнительный анализ термотерапии ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии показал, что в группе пациентов, пролеченных по оптимизированной технологии, отмечался достоверно более высокий уровень локального контроля, составивший 88% при достоверно меньшей частоте осложнений (1,5%) и более высоком уровне сохраненных глаз (95%) по сравнению со стандартной технологией лазерной термотерапии, при которой эти показатели составили 73, 14,5 и 85% соответственно.

5. Сравнительный анализ оптимизированной технологии термотерапии ретинобластомы и криодеструкции в лечении опухолей периферической локализации продемонстрировал, что лазерная термотерапия обладает достоверно более высоким уровнем локального контроля по сравнению с криодеструкцией (88 и 75% соответственно), меньшим процентом осложнений (1,5 и 15%) при сопоставимом уровне сохранности глаз (97 и 90%), что свидетельствует о том, что лазерная термотерапия может эффективно и безопасно использоваться для лечения малых опухолевых очагов (высотой менее 2 мм) периферической локализации.

6. Ведущими факторами эффективности оптимизированной технологии термотерапии интраокулярной ретинобластомы по данным проведенного многофакторного анализа с высокой степенью достоверности стали исходная высота опухолевого очага $\leq 0,8$ мм, протяженность опухолевого очага $\leq 1,5$ мм, преэквиаториальная и постэквиаториальная локализация опухоли вне центральных отделов глазного дна, высокая и умеренная степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии ≤ 2 . Методом ROC-анализа было показано, что лазерная термотерапия обладает наибольшей эффективностью в лечении опухолевых очагов, имеющих три и более фактора эффективности, что необходимо учитывать при применении термотерапии и выборе метода локального лечения ретинобластомы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Подбор начальной плотности мощности лазерного излучения при ТТ ретинобластомы следует проводить по предложенному способу с учетом степени пигментации глазного дна, при этом, целесообразно проводить ее объективную оценку с помощью компьютерного колориметрического анализа.

2. В случае выявления таких офтальмоскопических признаков, как гетерогенная пигментация окружающих опухоль тканей, кальцифицированный характер опухоли и неоднородную ее проминенцию, лазерную ТТ следует выполнять в аппликационном режиме с тщательным подбором плотности мощности, во всех остальных случаях целесообразнее использовать сканирующий режим.

3. При выявлении опухолевых очагов «кавитарной» РБ, а также отсутствии дальнейшей регрессии опухоли при проведении химиотерапии и/или брахитерапии, возможно применение поэтапной пигмент-индуцирующей термотерапии с интервалами в 3-4 недели с постепенной консолидацией опухоли.

4. Для лечения опухолей преэкваториальной локализации рекомендуется использовать способ ТТТ со склерокомпрессией для минимизации риска повреждения радужки и экватора хрусталика, при этом рекомендуется при воздействии лазером в непосредственной близости к зрачковому краю радужки уменьшить экспозицию лазерного излучения при работе с большим диаметром пятна.

5. При отсутствии возможности провести ТТТ со склерокомпрессией, а также при наличии помутнений оптических сред, осложнений после ранее проведенного лечения, препятствующих достижению адекватного медикаментозного мидриаза и визуализации опухоли на средней и крайней периферии, целесообразно использование предложенного способа ТСТТ и разработанного устройства для уменьшения скольжения лазерного наконечника по поверхности склеры.

6. При решении вопроса о проведении ТТ и выборе метода локального лечения следует учитывать не только размеры и локализацию опухоли, но и количество факторов эффективности ТТ. При выявлении менее трех факторов, а

также при неэффективности ТТ после одного сеанса целесообразно использовать другие локальные методы, согласно предложенному алгоритму, за исключением лечения очагов «кавитарной» РБ, добиться регрессии которых возможно с помощью пигмент-индуцирующей термотерапии.

7. При лечении малых опухолевых очагов высотой менее 2 мм и выборе между ТТ и КД, целесообразнее применять лазерную термотерапию при наличии трех и более факторов эффективности, учитывая ее более высокую эффективность и меньшую частоту осложнений при сопоставимых характеристиках опухоли.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Володин Д.П.**, Яровой А.А., Яровая В.А., Матяева А.Д. Факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы // Российская детская офтальмология. – 2023. – № 2. – С. 5-13.

2. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Логинов Р.А. Первый опыт транссклеральной лазерной термотерапии ретинобластомы // Офтальмохирургия. – 2023. – № 1. – С. 18-24.

3. Чочаева А.М., **Володин Д.П.**, Котова Е.С., Яровой А.А. Осложнения локального лечения ретинобластомы и их лечение (обзор литературы) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 3. – С. 65-74.

4. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М. Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 3. – С. 48-55.

5. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – № 3. – С. 43-49.

6. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Яровая В.А., Котова Е.С., Чочаева А.М., Котельникова А.В. Транспупиллярная лазерная термотерапия: эффективность в лечении кавитарной ретинобластомы // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 4. – С. 13-19.

7. **Володин Д.П.**, Котова Е.С., Чочаева А.М., Котельникова А.В., Яровой А.А. Транспупиллярная лазерная термотерапия ретинобластомы (обзор литературы) // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 3. – С. 54-60.

8. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Яровая В.А., Котова Е.С., Чочаева А.М., Котельникова А.В. Роль метода транспупиллярной лазерной термотерапии в системе органосохраняющего лечения ретинобластомы // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25. – № 3S. – С. 39.
9. Котова Е.С., Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Котельникова, А.В. Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – № 1. – С. 50-56.
10. Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., **Володин Д.П.**, Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 5-12.
11. Яровой А.А., Яровая В.А., **Володин Д.П.**, Котельникова А.В., Котова Е.С., Городецкая Ю.Б. Псевдоретинобластомы: спектр патологии и частота в различных возрастных группах. Анализ 14-летнего опыта // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 2. – С. 9-14.
12. Яровой А.А., Яровая В.А., Осокин И.Г., Котова Е.С., **Володин Д.П.** Результаты хирургии катаракты у детей с ретинобластомой // Офтальмохирургия. – 2021. – № 3. – С. 65-70.
13. **Володин Д.П.**, Котельникова А.В., Котова Е.С., Яровой А.А. Дифференциальная диагностика ретинобластомы и симулирующих состояний (псевдоретинобластом) // Российская детская офтальмология. – 2020. – № 4. – С. 53-60.
14. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., **Volodin D.P.** et al. Retinoblastoma seeds: impact on American Joint Committee on Cancer clinical staging // British Journal of Ophthalmology. 2023;107(1):127-132.
15. Yarovoy A.A., Golanov A.V., Yarovaya V.A., Kostjuchenko V.V., **Volodin D.P.** Stereotactic gamma knife® radiosurgery of intraocular retinoblastoma: Six-Year Experience // Cureus. 2022;14(9): e28751: 1-12.
16. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., **Volodin D.P.** et al. Metastatic death based on presenting features and treatment for advanced intraocular retinoblastoma: a multicenter registry-based study // Ophthalmology. 2022;129(8):933-945.
17. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., **Volodin D.P.** et al. High-risk pathologic features based on presenting findings in advanced intraocular retinoblastoma: A multicenter, International Data-Sharing American Joint Committee on Cancer Study // Ophthalmology. 2022; 129(8):923-932.

18. **Volodin D.P.**, Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Chochoeva A.M. Long-term results of transpupillary thermotherapy in children with retinoblastoma // *Pediatric Blood & Cancer*. 2021; 68: S37-S37.

Патенты РФ по теме диссертации

1. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Яровая В.А., Володин П.Л. Заявка № 2023114357, МПК А61 F9/007. «Способ определения дифференцированных показаний к выбору режима лазерной термотерапии ретинобластомы у детей». Заявитель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – № 2023114357: заявл. 01.06.2023.

2. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Володин П.Л. Патент № 2786143, МПК А61N 5/067. «Способ определения начальной плотности мощности лазерного излучения при лазерной термотерапии внутриглазных опухолей». Заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – № 2022113399: заявл. 19.05.2022: опубл. 19.12.2022.

3. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Городецкая Ю.Б., Чочаева А.М. Патент № 2766748, МПК А61F 9/008. «Устройство для транссклеральной лазерной термотерапии внутриглазных опухолей». Заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – № 2021113712: заявл. 14.05.2021: опубл. 15.03.2022.

4. Яровой А.А., **Володин Д.П.**, Логинов Р.А., Котова Е.С., Чочаева А.М. Патент № 2761292, МПК А61F 9/008. «Способ транссклеральной лазерной термотерапии внутриглазных опухолей». Заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». – № 2021111098: заявл. 20.04.2021: опубл. 06.12.2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ – брахитерапия

КД – криодеструкция

РБ – ретинобластома

ТСТТ – транссклеральная термотерапия

ТТ – термотерапия

ТТТ – транспупиллярная термотерапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭ – факторы эффективности

Биографические данные

Володин Денис Павлович, 1995 года рождения, в 2019 г. с отличием окончил ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» по специальности «Лечебное дело».

В 2018 году проходил медицинскую стажировку по профилю «глазные болезни» в Университетской клинике «Humanitas research hospital» (г. Милан, Италия).

С 2019 по 2021 гг. проходил обучение в клинической ординатуре по специальности «Офтальмология» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. С 2021 и по настоящее время обучается в очной аспирантуре по специальности «Офтальмология» на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии Головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Является автором и соавтором 40 научных публикаций по различным направлениям офтальмологии, из них 21 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК, 5 – в зарубежной печати. Имеет 12 патентов РФ на изобретение и один патент РФ на полезную модель.

Трехкратный победитель (I место) Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Фёдоровские чтения» (Москва, 2021-2023), а также победитель в номинации лучший доклад в конференции молодых ученых «Лига молодых офтальмологов» (Уфа, 2021).