

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

*На правах рукописи*

**ПЕЧЕРСКАЯ МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА**

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ  
ДИОД-ЛАЗЕРНОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ В  
МИКРОИМПУЛЬСНОМ РЕЖИМЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ТЕРМИНАЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

3.1.5. – Офтальмология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ЛАЗЕРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Клинико-патогенетические особенности терминальной стадии глаукомы .....	14
1.2. История развития циклодеструктивных методов лечения глаукомы ...	16
1.3. Трансклеральная диод-лазерная непрерывно-волновая циклофотокоагуляция .....	22
1.4. Морфологические аспекты механизмов циклодеструктивных методов лечения терминальной глаукомы.....	25
1.5. Микроимпульсное трансклеральное лазерное лечение глаукомы.....	29
1.6. Изучение морфологии цилиарного тела после микроимпульсного лазерного воздействия.....	36
1.7. Эффективность и безопасность мЦФК в клинической практике .....	39
1.8. Актуальность вопроса изучения технологии мЦФК.....	46
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>49</b>
2.1. Материалы и методы математического моделирования .....	49
2.2. Материалы и методы экспериментальных исследований .....	53
2.2.1. Характеристика донорского материала.....	53
2.2.2. Моделирование операции мЦФК на донорских глазах и подготовка материала для исследования .....	54
2.2.3. Культивирование органной культуры тканей цилиарного тела ..	56
2.2.4. Обработка данных экспериментального исследования .....	56
2.3. Материалы и методы клинического исследования .....	57
2.3.1. Общая характеристика клинического материала .....	57
2.3.2. Клинико-функциональные методы исследования.....	59
2.3.3. Показатели гидродинамики .....	60
2.3.4. Ультразвуковая биомикроскопия при терминальной глаукоме...	60

2.4. Методики проведения ЦФК в микроимпульсном и непрерывно-волновом режимах .....	62
2.5. Методы статистической обработки клинико-функциональных результатов .....	63

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЗОПАСНОГО ДИАПАЗОНА ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ЦФК .....**

3.1. Сравнительный анализ лазерного воздействия на биологические ткани непрерывно-волновой и микроимпульсной ЦФК .....	64
3.2. Основные показатели воздействия лазерной энергии на биологические ткани при проведении мЦФК с различными уровнями энергетического воздействия.....	68

**ГЛАВА 4 . РЕЗУЛЬТАТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОЙ ЭНЕРГИИ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ЦФК НА СТРУКТУРЫ ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....**

4.1. Морфологические особенности цилиарного тела после воздействия микроимпульсной ЦФК .....	74
4.2. Результаты проведения иммуноферментного анализа .....	80
4.2.1. Методика выделения органной культуры тканей ЦТ .....	80
4.2.2. Оценка содержания про- и противовоспалительных цитокинов в культуральной среде.....	81
4.3. Анализ результатов экспериментальных исследований.....	85

**ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МИКРОИМПУЛЬСНОГО ТРАНССКЛЕРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ .....**

5.1. Оптимизация технологии мЦФК при лечении ТГ .....	87
5.2. Результаты клинических исследований .....	88

5.2.1. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов проведения ЦФК в микроимпульсном и непрерывно-волновом режимах у пациентов с ТГ .....	89
5.2.2. Результаты анатомо-топографического состояния ЦТ в динамике после ЦФК .....	97
5.2.3. Проведение операции мЦФК у пациентов с низкой толщиной ЦТ.....	103
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>107</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>125</b>
<b>ОСНОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>128</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>129</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Глаукома – одно из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, ведущих к слепоте и слабовидению во всем мире (Егоров Е.А. с соавт., 2019). Частота заболеваемости глаукомой неуклонно растет. По данным Международного агентства по профилактике слепоты (IAPB), данное заболевание в настоящее время занимает второе место в нозологической структуре необратимой потери зрения. Количество людей, ослепших по причине глаукомы, на сегодняшний день достигает более 10 млн человек с предполагаемым ростом во всем мире.

Несмотря на имеющиеся успехи, достигнутые в ранней диагностике и лечении данной патологии, в последнее время увеличивается число обращений пациентов с тяжелыми формами глаукомы, трудно поддающихся традиционным методам лечения (Абрамова Т.В. с соавт., 2012; Егоров Е.А. с соавт., 2019; Петров С.Ю. с соавт., 2016; Любимова Т.С. с соавт. 2019). Причем в 45% случаев глаукома впервые выявляется уже на далеко зашедшей и даже терминальной стадии (Нестеров А.П., 2003; Либман Е.С. с соавт., 2006). По данным Всемирной организации здравоохранения, число пациентов с терминальной стадией глаукомы (ТГ), наиболее сложной в лечении, имеет тенденцию к неуклонному росту.

В течение последних десятилетий контактная транссклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция (ЦФК), как операция выбора у пациентов с ТГ, направленная на снижение внутриглазного давления (ВГД) и снятие болевого синдрома (БС), удерживает лидирующие позиции (Гаврилова И.А. с соавт., 2014; Гусев А.Н. с соавт., 2016; Дробышева И.С., 2016). Для выполнения операции используются диодные лазерные приборы со следующими характеристиками: длина волны 810 нм, выходная мощность излучения 0,1-3,0 Вт, длительность непрерывного импульса излучения до нескольких минут.

В многочисленных исследованиях после проведения ЦФК доказана возможность снижения ВГД, сохранения остаточных зрительных функций и глаза, как органа. Механизм непрерывно-волновой ЦФК (нвЦФК)

направлен на снижение продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) вследствие частичной атрофии ЦТ и его отростков (Бойко Э.В. с соавт., 2013; Гаврилова Т.В. с соавт., 2012; Гусев А.Н. с соавт., 2017; Егоров В.В. с соавт., 2007; Frezzotti P. et al., 2010). Также есть мнение, что развитие гипотензивного эффекта связано с послеоперационной ишемией, вызванной тромбозом сосудов ЦТ, и дополнительных увеличением оттока жидкости по супрахориоидальному пространству вследствие его расширения (Махмет Д. с соавт., 2005; Liu G.J. et al., 1994).

Эффективность гипотензивного действия нвЦФК довольно вариабельна и колеблется в большом промежутке от 25% до 86%, при этом депривация БС достигает практически 100% в различные сроки после операции (Дробница А.А., 2016; Поступаев А.В. с соавт., 2015). В то же время пациентами зачастую отмечается болезненность во время операции нвЦФК (Егорова Э.В. с соавт., 2013, 2015; Тахчиди Х.П. с соавт., 2007).

Проведение нвЦФК сопровождается развитием таких осложнений, как реактивный иридоциклит с частотой встречаемости до 75,5%, гифема в 3,3%-11,4%, гемофтальм в 0,5-4%, увеит в 10-19%, а также гипотония в 0,8-18% с переходом в субатрофию глазного яблока в 0,8-3,5% случаев (Бойко Э.В. с соавт., 2012; Egbert P.R. et al., 2001; Iliev M.E. et al., 2007; Shlote T. et al., 2008). Непрерывный поток лазерной энергии при нвЦФК ограничивает его проведение у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее в связи с высоким риском повреждения ЦТ вплоть до развития клинической субатрофии глаза (Егорова Э.В. с соавт., 2014-2016).

Также морфологическая картина зоны лазерного воздействия при нвЦФК во многих экспериментальных исследованиях показала наличие коагуляционного некроза различной степени выраженности, что подтверждает механизм снижения влагопродукции за счет необратимых изменений в тканях ЦТ (Feldman R.M. et al., 1997; Liu G.J. et al., 1994; McKelvie P.A. et al., 2002; Pantcheva M.B. et al., 2007).

Непредсказуемость гипотензивного эффекта и ряд серьезных осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде,

ограничивают широкое применение данного метода в лечении ТГ, поэтому на сегодняшний день нвЦФК используется в качестве средства последнего выбора (Гаврилова Т.В. с соавт., 2012; Еричев В.П. с соавт., 2003; Chang S.H. et al., 2004; Iliev M.E. et al., 2007). В связи с этим, в настоящее время остается актуальным поиск оптимального метода лечения ТГ. Ограничение традиционных методов ЦФК привело к разработке нового подхода, известного как микроимпульсная циклофотокоагуляция (мЦФК).

При проведении мЦФК используется специальный зонд, доставляющий в ЦТ лазерную энергию, которая предварительно разбивается прибором на короткие импульсы. Во время цикла «включения» излучение с длиной волны 810 нм поглощается меланином в пигментном слое ресничного эпителия. Во время цикла «выключения» структуры, подверженные лазерному воздействию, охлаждаются (Aquino M.C. et al., 2015; Tan A.M. et al., 2010). Технология микроимпульсов позволяет доставлять лазерную энергию в локализованную область с минимальным коллатеральным повреждением тканей, что приводит к уменьшению риска послеоперационных осложнений без ущерба для эффективности снижения ВГД (Ходжаев Н.С. с соавт., 2018; Курышева Н.И. с соавт., 2020; Петров С.Ю. с соавт., 2021; Emanuel M.E. 2017; Gavris M.M. et al., 2017; Nguyen A.T. et al., 2019; Zaarour K. et al., 2019).

В известной литературе ранее был изучен механизм микроимпульсного лазерного воздействия на пигментный эпителий сетчатки, включающий активацию метаболических процессов, транспорт веществ, поддержание гематоретинального барьера, резорбцию жидкости, а также стимулирование синтеза внутриклеточных биологических факторов (PEDF и другие), обладающих мощным нейропротективным, нейротрофическим эффектом, антиангиогенной активностью (Буряков Д.А. с соавт., 2016; Ricci F. et al., 2004; Parodi M.V. et al., 2006).

По результатам ряда экспериментальных исследований на кроличьих, свиных, а также донорских глазах, ученые сравнили результаты воздействия мЦФК и нвЦФК. Был сделан вывод о том, что мЦФК не вызывает выраженную

деструкцию в эпителии и строме ЦТ, в отличие от нвЦФК. Имеющиеся по данным литературы постулируемые гипотезы, касаемо механизма действия мЦФК при снижении ВГД, включают: «пилокарпиноподобный» эффект, при котором происходит сокращение цилиарной мышцы (ЦМ) с изменением положения трабекулы и увеличением оттока ВГЖ по естественному пути; высвобождение простагландинов в ответ на воспалительную реакцию, что приводит к увеличению супрахориоидального пространства и положительно влияет на увеосклеральный отток (Fea A.M. et al., 2008; Fudenberg S.J. et al., 2008; Johnstone M. Et al., 2018; Kuchar S. et al., 2016; Maslin J.S. et al., 2020; Sanchez F.G. et al., 2018).

При этом сохраняется неопределенность в отношении точного механизма действия на структуры ЦТ, подверженных лазерному воздействию, при проведении мЦФК. В литературе отсутствует информация об изучении различных уровней мощности лазерного воздействия на донорских глазах, а также картина воспалительного ответа после мЦФК, что делает вопрос дальнейшего изучения механизма действия данной технологии актуальным.

Неоднородность исходных форм глаукомы у пациентов, которым проводилась мЦФК в клинической практике, а также относительно небольшие размеры выборки в представленных исследованиях, не позволяют сделать однозначные выводы о показаниях для проведения данной операции. Кроме того, отсутствует стандартизированный протокол лечения и выбора оптимальных параметров лазерного воздействия при проведении мЦФК, обеспечивающих не только эффективность, но и безопасность лечения. В связи с этим актуальным является дополнительное изучение данного метода лечения.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности и безопасности лечения терминальной глаукомы с применением микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции на основании изучения морфо-функционального состояния цилиарного тела с обоснованием параметров лазерной энергии.



### **Задачи исследования**

1. На основании методов математического моделирования сравнить лазерное воздействие на биологический объект непрерывно-волновой и микроимпульсной циклофотокоагуляции с определением безопасного диапазона энергетического воздействия микроимпульсного режима на цилиарное тело.

2. На основании экспериментального исследования морфологии цилиарного тела после микроимпульсной циклофотокоагуляции на донорских глазах обосновать безопасный диапазон суммарной лазерной энергии.

3. На основании органотипического культивирования тканей цилиарного тела после воздействия микроимпульсного лазера изучить цитокиновый профиль методом иммуноферментного анализа и обосновать безопасные и эффективные энергетические параметры микроимпульсной циклофотокоагуляции.

4. Обосновать технологию микроимпульсной циклофотокоагуляции при лечении терминальной глаукомы на основании данных математического моделирования и результатов экспериментальных исследований.

5. Провести микроимпульсную циклофотокоагуляцию по предложенной технологии пациентам с терминальной глаукомой и изучить полученные клиничко-функциональные и анатомо-топографические результаты в сравнении с другими уровнями используемой лазерной энергии и непрерывно-волновой методикой до и в различные сроки после операции.

6. Оценить безопасность и эффективность предложенной технологии на глазах с толщиной цилиарного тела 0,37 мм и менее у пациентов с терминальной глаукомой.

### **Научная новизна**

1. На основании математического моделирования и экспериментально-морфологического исследования впервые определен безопасный диапазон лазерной энергии при проведении микроимпульсной циклофотокоагуляции, включающий мощность от 2,0 Вт до 2,8 Вт с экспозицией до 160 с и рабочим

циклом 31,3%, при котором температура в тканях цилиарного не достигает до уровня коагуляции.

2. На основании гистологического исследования и иммуноферментного анализа цитокинового профиля при органотипическом культивировании впервые разработаны критерии безопасности и эффективности энергетических параметров микроимпульсной циклофотокоагуляции, включающие мощность 2,8 Вт, экспозицию 160 с и рабочий цикл 31,3%, при которых корреляционная зависимость уровня про- и противовоспалительных цитокинов обусловлена достоверным увеличением концентрации TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ).

3. Впервые показано, что у пациентов с толщиной цилиарного тела 0,37 мм и менее проведение микроимпульсной циклофотокоагуляции по предложенной технологии с мощностью 2,8 Вт, экспозицией 120 с и рабочим циклом 31,3%, обеспечивает высокую эффективность и безопасность лечения.

### **Практическая значимость**

1. Проведение микроимпульсной циклофотокоагуляции по предложенной технологии у пациентов с терминальной глаукомой и любой толщиной цилиарного тела, включающей мощность 2,8 Вт, экспозицию 120-160 с и рабочий цикл 31,3%, обеспечивает депривацию болевого синдрома на первые сутки, эффективное снижение внутриглазного давления и количества гипотензивных капель на фоне анатомо-функциональной сохранности цилиарного тела при наблюдении до 2 лет

2. Обоснована безопасность проведения микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее при сохранении мощности 2,8 Вт за счет снижения уровня суммарной лазерной энергии на 21,9% путем уменьшения времени экспозиции до 120 с, что позволяет снизить количество послеоперационных осложнений.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение микроимпульсной циклофотокоагуляции с мощностью 2,8 Вт, экспозицией до 160 с и рабочим циклом 31,3% является безопасным по данным гистологического исследования, которое показало отсутствие коагуляционного некроза в тканях цилиарного тела, при этом цитокиновый ответ по данным иммуноферментного анализа при органотипическом культивировании укладывается в концепцию физиологической альтерации.

2. Предложенная технология циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме при лечении терминальной глаукомы, заключающаяся в применении мощности лазерного воздействия 2,8 Вт, экспозиции 160 с и рабочего цикла 31,3%, со снижением времени экспозиции до 120 с при толщине ЦТ 0,37 мм и менее, позволяет получить эффективное снижение внутриглазного давления и купирование болевого синдрома с сохранением анатомо-топографических параметров цилиарного тела.

3. Микроимпульсная циклофотокоагуляция с рабочим циклом 31,3% в безопасном диапазоне мощности от 2,0 Вт до 2,8 Вт и временем экспозиции от 120 с до 160 с показана для проведения у пациентов с любой толщиной ЦТ.

## **Внедрение в практику**

Оптимизированная технология хирургического лечения терминальной глаукомы внедрена в практическую деятельность отдела хирургии глаукомы Головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 14-й Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2019 год), на 15-й Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2020 год), на еженедельной научно-клинической конференции №23 ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад.

С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2021 год), на научно-практической конференции с международным участием «XIV Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2021 год), на ежегодной Нижегородской межрегиональной научно-практической конференции «Офтальмологические чтения памяти профессора Л.В. Коссовского – 2021» (Нижний Новгород, 2021 год), на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лечение глаукомы: инновационный вектор» (Москва, 2022 год), на еженедельной научно-клинической конференции №8 ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2022 год), на Всероссийском научном симпозиуме «Современные достижения лазерной офтальмохирургии» (Санкт-Петербург, 2022 год), на научно-практической конференции с международным участием «XV Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2022 год), на ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Москва, 2022 год), на научно-практической конференции с международным участием «XIX Конгресс Российского глаукомного общества (Москва, 2022)».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 статей, из них 3 научные работы в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Получено 2 патента РФ на изобретение №2688974, №2741373, 1 заявка на приоритет №2022124819.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит 8 таблиц и 23 рисунка. Указатель литературы включает 202 источника, из них 66 отечественных и 136 зарубежных авторов.

Работа выполнена в Головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Научный руководитель – заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, д.м.н., профессор Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич.

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

Экспериментальные исследования выполнены на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России под руководством д.м.н. Борзенка Сергея Анатольевича, при содействии сотрудников: заведующей Глазным банком, к.м.н. Хубецовой М.Х., научного сотрудника, к.м.н. Островского Д.С. Морфологические исследования выполняли на базе Патологоанатомической лаборатории ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России при участии зав. лабораторией, врача-патологоанатома, к.м.н. Шацких Анны Викторовны.

Клиническая часть работы, включающая отбор, обследование, проведение лазерных и хирургических операций и послеоперационное наблюдение пациентов, проводилась в отделе хирургии глаукомы ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России под руководством врача-офтальмолога высшей категории, заведующей отделением хирургического лечения глаукомы Сидоровой Аллы Валентиновны.

# ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ЛАЗЕРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ

## 1.1. Клинико-патогенетические особенности терминальной стадии глаукомы

В настоящее время в офтальмологии глаукома рассматривается в качестве мультифакторного хронического заболевания, основной причиной которого является нарушение гидродинамических параметров ВГЖ. Повышение ВГД по различным причинам приводит к постепенному прогрессированию глаукомной оптической нейропатии и, как следствие, снижению остроты зрения вплоть до полной слепоты [29, 45, 182]. По данным Международного агентства по профилактике слепоты (IAPB) и Всемирной организации здравоохранения, число пациентов с глаукомой с каждым годом неуклонно растет [16, 45, 54, 56, 172]. При этом переход глаукомы в терминальную стадию в течение 5 лет наблюдается в среднем в 45% случаев у пациентов с далеко зашедшей глаукомой, в 7% – с развитой и в 3% – с начальной стадиями процесса [1, 41, 97, 160].

Среди общего количества пациентов с глаукомой в последнее время отмечается рост процентного соотношения наиболее неблагоприятной в течении стадии заболевания – терминальной глаукомы, которая занимает одно из ведущих мест в нозологической структуре потери зрения среди офтальмологической патологии. Для пациентов с ТГ характерно стойкое снижение зрительных функций вплоть до полной слепоты за счет атрофии зрительного нерва. Помимо этого, неблагоприятное течение заболевания может привести к развитию БС различной степени выраженности, что значительно снижает качество жизни у пациентов с ТГ [2, 54, 160, 182].

Патоморфологической особенностью терминальной стадии глаукомы является наличие грубых дистрофических изменений структур глаза, в особенности, склеры и ЦТ, которые приводят к возникновению определенных трудностей в лечении таких пациентов. Различная степень

атрофии ЦТ и его отростков у больных с ТГ диагностируется методом ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) и характеризуется уменьшением толщины ЦТ и длины цилиарных отростков (ЦО) вплоть до их локального отсутствия [28, 31, 32, 49, 62, 154].

Исключительно медикаментозное лечение ТГ в силу её высокой степени рефрактерности нецелесообразно. Создание дополнительных путей оттока ВГЖ с применением фистулизирующих операций, в том числе с использованием цитостатиков, и имплантация различных видов дренажей при ТГ, обладают нестабильным гипотензивным эффектом в связи с имеющимися органическими изменениями и выраженной фибропластической активностью в структурах переднего отрезка глаза. Также достаточно высок риск таких интра- и послеоперационных осложнений, как: ограничение подвижности глазного яблока, протрузия дренажей, формирование кистозной подушки, эрозия конъюнктивы, смещение импланта, гифема, дистрофия роговицы, послеоперационная гипотония и другие [16, 29]. У 10-25% больных в отдаленные сроки после антиглаукомной операции (АГО) в связи с повышенной склонностью к рубцеванию возникает блокада созданных ранее путей оттока камерной влаги соединительной тканью [37, 108].

Когда проникающие методы лечения глаукомы являются малоперспективными, приоритетным направлением в стабилизации ВГД и купировании БС является проведение циклодеструктивных операций, историческое развитие которых берет свое начало еще в 1933 году в качестве циклодиатермии, а далее – циклокриодеструкции. Переломным моментом в лечении ТГ послужило появление лазерных методов воздействия на ЦТ, в частности, циклофотокоагуляции [18, 19, 42, 43, 124, 138].

## 1.2. История развития циклодеструктивных методов лечения глаукомы

В центре внимания офтальмохирургов в вопросе лечения ТГ всегда находились различные методы деструктивного воздействия на структуры ЦТ, которые позволяли не только достичь гипотензивного и анальгетического эффекта без вскрытия фиброзной капсулы глазного яблока, но и сохранить глаз, как орган.

### Циклодеструкция с применением температурного воздействия

В 1933 году Weve H. впервые предложил использовать в качестве метода циклодеструкции при лечении ТГ непенетрирующую циклодиатермию [197]. При проведении диатермокоагуляции происходило тепловое воздействие на сосудисто-нервные сплетения и ткани цилиарного тела, приводящее к их денервации и частичной атрофии с последующим уменьшением выработки ВГЖ. Данную технологию в 1936 году модифицировал Vogt A., предложив использовать диатермический зонд с пенетрацией склеры в 2,5-5,0 мм от лимба в проекции ЦТ, после чего данная операция в течение долгого времени являлась стандартной циклодеструктивной методикой в лечении ТГ [191]. Механизм действия диатермии обуславливал высокий процент осложнений, в частности, послеоперационной атрофии глазного яблока, а также переменную эффективность в снижении ВГД [191, 197]. В связи с этим учеными был продолжен поиск менее травматичных и более предсказуемых методов лечения ТГ.

Циклокриодеструкция, разработанная Vietti G. в 1950 году, основывалась на использовании холода в качестве циклодеструктивного элемента и оказалась более предсказуемой методикой с меньшим количеством осложнений, чем пенетрирующая циклодиатермия [79]. Механизм действия аналогичен: происходит разрушение пигментного (ПЭ) и беспигментного эпителия (БПЭ) цилиарных отростков, снижается выработка ВГЖ, но под



воздействием крайне низких температур (ниже  $-60^{\circ}\text{C}$ ). Благодаря более контролируемому воздействию на ткани ЦТ, циклокриодеструкция в свое время была ведущей методикой лечения ТГ. При криовоздействии использовался специальный наконечник с площадкой 4 мм, который после охлаждения углекислотой прикладывался к склере вдоль лимба в нескольких точках в течение 30-60 с. По данным литературы, анальгетический эффект после данной процедуры достигался примерно в 65% случаев, а снижение ВГД отмечалось в 37,5% [21]. Говоря о послеоперационных осложнениях, стоит отметить болевой синдром, транзиторный подъем ВГД, снижение остроты зрения у 30-60% больных, а также увеит, гифему и гемофтальм, симпатическую офтальмию и стойкую послеоперационную гипотонию в 12% случаев [79].

В попытках снизить число послеоперационных осложнений и повысить эффективность лечения ТГ, в 80-е годы 20-го века хирургами были предложены различные комбинированные методики с применением секторальной криодеструкции в сочетании с фистулизирующей хирургией. Несмотря на относительно высокий процент успеха, который доходил до 80%, широкое применение данного метода ограничивалось наличием серьезных послеоперационных осложнений: экссудативная реакция (32,6%), гифема (26,1%), гипертензия (10,9%), отслойка сосудистой оболочки (6,5%) [3, 36, 68].

### **Воздействие на цилиарное тело с применением вакуума и ультразвука**

В литературе также известны методы транссклерального воздействия на ЦТ с использованием вакуума и ультразвука.

Такой метод, как пневмоциклодеструкция, основан на применении отрицательного давления для разрушения тканей ЦТ с использованием вакуумной помпы микрокератома и вакуумного кольца, которые применяются при рефракционных операциях. Под воздействием отрицательного давления в структурах ЦТ происходит деструкция его отдельных участков, и как следствие, снижается секреция ВГЖ. В 2003 Джафарли Т.Б. с соавторами

провели клиническое исследование, в которое вошло 46 глаз с первичной открытоугольной глаукомой на разных стадиях, которым проводилась пневмоциклодеструкция [21, 52]. После проведения местной анестезии на глазное яблоко устанавливалось вакуумное кольцо и в течение 65-80 с нагнетался вакуум до значений ВГД величиной 60 мм рт. ст., которое контролировалось аппланационным тонометром Барракера. В результатах исследования через 11 месяцев у всех пациентов была отмечена стабилизация цифр ВГД до 17-18 мм рт. ст. без гипотензивного режима. Однако механизм данного воздействия не позволяет фокусироваться исключительно на структурах ЦТ при проведении операции. В связи с большим риском послеоперационных осложнений, связанным с повреждением смежных структур иридо-цилиарной зоны, данный метод не вошел в широкую практику хирургов [21, 52, 63].

Механизм действия ультразвуковой ЦФК основан на том, что ультразвук, будучи сфокусированным, вызывает локальное тепловое воздействие и деструкцию эпителия ЦТ, что снижает продукцию ВГЖ. Также по данным различных авторов, после ультразвуковой ЦФК возможно усиление оттока ВГЖ через трабекулярную сеть (ТС) и по увеосклеральному пути вследствие деструктуризации волокон коллагена. Специальный прибор для проведения ультразвуковой ЦФК оснащен УЗ-генератором и зондом с шаровидным наконечником, с помощью которого в 2 мм от лимба наносят от 6 до 10 ультразвуковых аппликатов с амплитудой 15 мкм, частотой 42-44 кГц и экспозицией 2-3 с. Описано, что после операции гониоскопически визуализируется перераспределение пигмента в трабекуле и взвесь пигментных клеток во влаге передней камеры. Гипотензивный эффект удается достигнуть в 64,7% случаев, причем ВГД в среднем снижается до 27 мм рт. ст. и ниже, депривация болевого синдрома наступает в 84% случаев, удается сохранить остаточные зрительные функции. В качестве послеоперационных осложнений описаны иридоциклит (15,7%) и кровоизлияния под конъюнктиву (15,7%) с увеличением их частоты до 20,0% и 46,7%, соответственно, при наличии в анамнезе вторичной глаукомы [22, 51].

Вследствие способности ультразвука беспрепятственно проникать в глубжележащие ткани, при проведении ультразвуковой ЦФК затруднено регулирование глубины проникновения и фокусировки энергии ультразвука исключительно на тканях ЦТ. В связи с нестабильностью клинических результатов, высоким числом послеоперационных осложнений, технической сложностью и трудно контролируемыми параметрами ультразвука, данная технология уступает лазерному воздействию при проведении ЦФК.

### **Лазерное воздействие на цилиарное тело**

Очень важным этапом в истории развития циклодеструктивных методик при лечении ТГ стало применение лазерной энергии. В 1961 году Weekers R. с соавторами впервые применил ксеноновый лазер при фотокоагуляции, что положило начало для появления большого количества исследований в данной области [195]. По мере становления методики, ученые предлагали использовать с циклодеструктивной целью различные лазеры: рубиновый, неодимовый, аргоновый, диодный и криптоновый [20, 90].

В 1969 году Smith R. и Stain M. впервые применили Nd:YAG-лазер при циклодеструкции [59]. У данной методики были обнаружены явные преимущества: малая инвазивность, возможность выполнения в амбулаторных условиях, выраженный гипотензивный эффект с меньшим числом осложнений в сравнении с циклодиатермией [6, 78].

В связи с актуальностью поиска новых неинвазивных методов лечения глаукомы, в 1988 году Hampton C. и Shields M.B. предложили использовать бесконтактную лазерную циклодеструкцию [112]. Лазер был вмонтирован в оптическую часть щелевой лампы, с его помощью наносились аппликаты на поверхность склеры в 2 мм от лимба в количестве 30-40 штук по всей окружности глазного яблока. Лазер фокусировался на структурах ЦТ, приводил к их нагреванию, частичному разрушению и снижению продукции ВГЖ. По данным литературы, депривация болевого синдрома и снижение ВГД достигались в 65-70% случаев. Среди осложнений отмечались: потеря

остаточных зрительных функций – 4-50%, отек роговицы – 6%, гифема – 0,6%, субатрофия глаза в 6-8% случаев [9, 104, 183]. Такой феномен, как рассеивание лазерной энергии на границе «воздух-ткань» при проведении данного метода привел к трудностям в фокусировке лазера на структурах ЦТ, а также четком дозировании энергии, что не позволило бесконтактной лазерной циклодеструкции войти в широкую практику [48, 176].

Перечисленные недостатки лазерного воздействия удалось избежать с применением контактной методики, при которой лазерная энергия доставляется к ЦТ тремя основными способами: транспупиллярно, эндоскопически и трансклерально [7, 10].

Особенностью транспупиллярной ЦФК является использование аргонового лазера. Через систему оптических линз лазерная энергия доставляется в ЦТ и его отростки, вызывая в них коагуляционный эффект, вследствие чего снижается продукция ВГЖ и ВГД. На глазное яблоко устанавливается линза Гольдмана, с помощью которой производят визуализацию цилиарных отростков при наличии дополнительных условий: склерального вдавления, большой иридэктомии, широкой передней синехии или аниридии, смещающей радужку кпереди. Величину необходимой лазерной энергии при проведении транспупиллярной ЦФК подбирают индивидуально в диапазоне от 0,7 до 1,0 Вт, с длительностью каждого воздействия 0,1 с, опираясь на степень побледнения ткани ЦТ. Ввиду технической сложности визуализации цилиарных отростков, непредсказуемости результата и наличия послеоперационных осложнений (иритов, иридоциклитов, гифемы, образования круговой задней синехии), данный метод не получил широкого применения [119, 120, 141].

Циклофотокоагуляция с использованием эндоскопического доступа и диодного лазера с длиной волны 810 нм впервые начала применяться в начале 90-х годов. Механизм эндоскопической ЦФК аналогичен предыдущему методу, при этом воздействие на ЦТ и его отростки производится напрямую при помощи специального наконечника. Также длина лазерной волны 810 нм имеет свойство избирательно поглощаться клетками меланина в пигментном

эпителии ЦТ, что позволяет более эффективно контролировать степень коагуляции тканей ЦТ с наименьшим рассеиванием энергии [142].

Данная операция может проводиться с эндоскопической визуализацией через фиброоптику и позволяет визуализировать ЦТ в режиме реального времени [28, 129]. Также возможно проведение эндоскопической ЦФК во время ленсэктомии или витрэктомии с доступом через *pars plana* с транспупиллярной визуализацией, когда не требуются дополнительные оптические приборы [56, 202]. По данным разных авторов, эффективность данного метода составляет от 17% до 82%, однако также описаны послеоперационные осложнения: снижение остроты зрения, гемофтальм, гифема, отслойка сосудистой оболочки, гипотония [15, 87, 101, 118, 128, 193]. Несмотря на возможность четкой визуализации цилиарных отростков и позиционирования наконечника, которые делают данный метод более предсказуемым, он также не вошел в широкую клиническую практику ввиду высокой инвазивности и технической сложности [100, 107].

В 1988 году Красновым М.М. и Наумиди Л.П. была предложена контактная транссклеральная циклокоагуляция, основанная на воздействии лазерной энергии через склеру в проекции ЦТ [43]. Явным преимуществом транссклеральной ЦФК стала способность более точно фокусировать лучи в определенной зоне и низкая абсорбция лазерной энергии склерой, расположенной между датчиком и ЦТ, что позволило снизить воздействие на окружающие ткани иридо-цилиарной зоны [49]. При проведении операции использовался специальный гибкий световод с наконечником, который прикладывали к склере вдоль лимба и наносили от 16 до 40 коагулятов с экспозицией от 0,1 до 10 с.

Технология циклодеструктивного воздействия постепенно совершенствовалась, и в конце 20-го века в качестве основного источника воздействия на ЦТ был предложен диодный лазер, который активно упоминался в работах Волкова В.В. и Бойко Э.В. Технология транссклеральной диод-лазерной ЦФК в непрерывно-волновом режиме постепенно вошла в широкое применение благодаря простоте в использовании

и низким экономическим затратам, зарекомендовав себя в качестве высокоэффективной и относительно безопасной методики в лечении ТГ [68, 57, 189].

### **1.3. Трансклеральная диод-лазерная непрерывно-волновая циклофотокоагуляция**

В настоящее время основным показанием для применения нвЦФК является терминальная глаукома с болевым синдромом. Для выполнения операции используется диодный лазер со следующими характеристиками: длина волны 810 нм, выходная мощность излучения 0,1-3,0 Вт, длительность непрерывного импульса до нескольких секунд. Гипотензивный эффект операции основывается на снижении продукции внутриглазной жидкости вследствие разрушения цилиарного эпителия [5, 15, 16, 40, 43, 162]. Также в экспериментальном исследовании Liu G.J. с соавторами 1994 года на глазах приматов было высказано предположение об увеличении увеосклерального оттока при коагуляционном воздействии преимущественно на часть *pars plana* с открытием супрахориоидального пространства [130].

По данным нескольких авторов развитие гипотензивного эффекта связано с послеоперационной ишемией, вызванной тромбозом сосудов цилиарного тела. При этом деструктивный эффект также отражается на сенсорной иннервации переднего сегмента, что было продемонстрировано в эксперименте при изучении циклокриотерапии, приводящей к уменьшению или исчезновению болевого синдрома при ТГ, что может быть относительно независимым от снижения ВГД [196]. При выполнении традиционной ЦФК высокоинтенсивная лазерная энергия доставляется в ЦТ в непрерывном режиме. Непредсказуемость гипотензивного эффекта и ряд серьезных осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, ограничивают широкое применение данной операции в лечении терминальной глаукомы, поэтому данный метод лечения зачастую

используется в качестве средства последнего выбора и имеет свои особенности и риски [31, 32, 62, 65, 102].

По данным многих авторов, эффективность диод-лазерной нвЦФК очень вариабельна в различные сроки наблюдения. Гипотензивный эффект достигается в среднем в 25-86% случаев с дополнительным применением гипотензивной терапии в послеоперационном периоде или без нее. Депривация болевого синдрома достигает практически 100%, однако данный эффект бывает отсроченным и отмечается через 2-3 суток после операции [26, 55]. Также стоит отметить, что многие авторы отмечают непредсказуемость гипотензивного эффекта и выраженный болевой синдром в момент проведения операции [31, 32, 34, 19, 40, 81, 86, 94, 115, 123, 138, 159]. Хотя вероятность осложнений при лазерной ЦФК остается, она все же значительно ниже, чем при других методах циклодеструкции.

К основным послеоперационным осложнениям после проведения нвЦФК относятся: реактивный иридоциклит с частотой встречаемости до 75,5%, гифема в 3,3%-11,4%, гемофтальм в 0,5-4%, увеит в 10-19%, а также гипотония в 0,8-18% с переходом в субатрофию глазного яблока в 0,8-3,5% случаев [5, 40, 86, 94, 115, 116, 124, 193]. Экспериментально и клинически выявлена зависимость реакции глаза на контактную ЦФК от суммарной энергии лазерного воздействия. По мнению ряда авторов, отмеченные осложнения могут быть связаны с передозировкой лазерной энергии, так как с увеличением мощности импульса отмечаются более выраженные деструктивные эффекты. Индивидуальный подбор параметров позволяет снизить риск осложнений и повысить эффективность операции [7, 28, 42, 115, 141, 159, 192].

Также после проведения операции может отмечаться постепенное истончение фиброзной оболочки с последующим уменьшением ее плотности, которое сочетается с изменениями в ЦТ вплоть до его частичной или полной атрофии [13, 31, 32, 113, 151]. Считается, что эти осложнения являются результатом повреждения тканей в результате непрерывного распространения энергии. Риск послеоперационной гипотонии, рубцевания

и воспаления делает использование нвЦФК для зрячих глаз слишком небезопасной и рискованной процедурой [116, 170, 171, 164]. Разработка новых лазеров и методик циклодеструкции в лечении пациентов с различными стадиями глаукомы является актуальной задачей на сегодняшний день.

В 2013 году в отделе хирургии глаукомы на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России, под руководством профессора Егоровой Э.В. было проведено исследование, в ходе которого оценивали влияние энергии диодного лазера на ЦТ у больных с терминальной болящей глаукомой [31]. При исследовании методом УБМ до оперативного вмешательства была измерена толщина ЦТ на глазах с ТГ, которая составляла в среднем  $0,53 \pm 0,1$  мм, достоверно отличаясь от парного глаза (средняя толщина  $0,74 \pm 0,12$  мм), что свидетельствует об имеющейся исходной атрофии ЦТ у пациентов с ТГ. Всем пациентам основной группы была проведена нвЦФК с различным уровнем мощности (1,2-1,8 Вт) в зависимости от исходной толщины ЦТ. По результатам исследования был сделан вывод, что выраженность атрофии ЦТ после нвЦФК зависит от суммарной дозы лазерной энергии, доставляемой во время операции, и является более интенсивной при максимальных параметрах. При этом выявленная методом УБМ толщина ЦТ 0,30 мм и менее после проведения нвЦФК является признаком повышенного риска развития субатрофии глазного яблока. У пациентов с толщиной ЦТ более 0,53 мм было рекомендовано проведение нвЦФК с суммарным уровнем лазерной энергии от 86,4 Дж до 140,4 Дж, с толщиной 0,53 мм и менее – от 43,2 Дж до 86,4 Дж (снижение суммарной энергии на 38,5-50%). Толщина ЦТ 0,37 мм и менее является прямым противопоказанием к проведению нвЦФК.

Дробышевой И.С. в 2016 году было проведено исследование диод-лазерной нвЦФК на 103 глазах [27]. У всех пациентов в первые сутки после операции уровень ВГД значительно снизился в среднем на 14,4 мм рт. ст. от исходного, но степень снижения была неоднозначна и варьировала в пределах от 8,1 до 27,7 мм рт. ст., что говорит о непредсказуемости гипотензивного результата операции. Также в сроки от 4 месяцев до года



после операции у двух пациентов была диагностирована субатрофия глазного яблока. По результатам исследования был сделан вывод, что, несмотря на достаточную эффективность в компенсации ВГД и купировании БС, у ряда пациентов после проведения нвЦФК существует риск развития субатрофии глазного яблока.

#### **1.4. Морфологические аспекты механизмов циклодеструктивных методов лечения терминальной глаукомы**

Помимо проведения множества клинических исследований воздействия на ЦТ температуры, воздуха, ультразвука и различных видов лазера, ученые пытались коррелировать данные эффекты в морфологических исследованиях, начиная со второй половины 20-го века.

В 1970 году Edmonds С. с соавторами изучали сравнительное воздействие криотерапии и циклодиатермии на ткани ЦТ у кроликов двух видов: альбиносов – с отсутствием пигментации, и породы шиншилла – со стандартной пигментацией глазных структур [93]. По результатам гистологического исследования через 1-3 недели после циклокриодеструкции глаза в группе кроликов породы шиншилла демонстрировали более выраженную реакцию тканей: наличие глиальной мембраны с некротическими ядрами, разрушение пигментных клеток, увеличение ЦО, разрыв капилляров. Чем ближе к лимбу применялся криозонд, тем более выраженной была сосудистая реакция в ресничных отростках. После циклодиатермии в группе кроликов породы шиншилла также была выявлена более выраженная реакция тканей, дополнительно сопровождающаяся некрозом в месте проколов. В данном исследовании было доказано более щадящее воздействие криохирургии на ткани ЦТ благодаря непенетрирующему механизму.

В 1976 году Quigley Н.А. более подробно изучил воздействие холода на ткани ЦТ на глазах приматов и человека [158]. Результат гистологического исследования показал аналогичные изменения как в области *pars plana*, так и в

*pars plicata*. В глазах человека и приматов после циклокриотерапии эпителиальные и капиллярные элементы ресничных отростков были разрушены и заменены фибробластоподобными клетками. Потеря ресничного эпителия привела к разрушению гематоэнцефалического барьера и стала причиной хронического воспаления.

Воздействие лазера на ткани иридо-цилиарной зоны впервые было изучено Hampton C. и Shields M.B. в 1988 году [112]. В эксперименте на донорских глазах оценивалась морфологическая картина тканей ЦТ после воздействия ЦФК с применением неодимового лазера при различном положении наконечника на склере с параметрами энергии 4,0-8,0 Дж. Световая микроскопия показала различную степень поражения тканей ЦТ в зависимости от изученных параметров. При расположении наконечника в 0,5 мм от лимба лазерная энергия затрагивала периферическую часть радужки, в 1,0-1,5 мм – пораженные ткани находились в основном в пределах *pars plicata*, в 2,0 мм – отмечалось поражение плоской части ЦТ. Высокие уровни энергии показали более выраженное деструктивное воздействие на ткани ЦТ. В заключение, основываясь на описанных результатах, авторы предложили стандартный клинический протокол транссклеральной неодимовой ЦФК: тангенциальный лазерный луч, размещенный на расстоянии 1,0-1,5 мм кзади от лимба, с максимальной расфокусировкой и уровнем энергии 8,0 Дж.

Последующие исследования Nd:YAG транссклеральной ЦФК на донорских и энуклеированных глазах демонстрировали аналогичные результаты. При смещении наконечника ближе к области лимба отмечалось поражение корня радужки вплоть до базальной колобомы. При расположении наконечника кзади от лимба более, чем на 1,5 мм, отмечалось поражение плоской части ЦТ. С увеличением суммарной мощности до 9,0-11,0 Дж отмечались выраженные ожоги тканей ЦТ и грубое разрушение цилиарных отростков [71, 80, 82, 177].

Liu G.J. с соавторами в 1994 году провели экспериментальное исследование на глазах приматов, которые были разделены на 2 группы с проведением ЦФК в 1,0 мм и в 3,0 мм от лимба [130]. До операции в обеих

группах проводили перфузию радиоактивных частиц (латексные сферы диаметром 0,1, 0,5 и 1,0 мкм) в переднюю камеру для выявления тока жидкости. В обеих группах отмечалась схожая картина световой микроскопии: коагуляционный некроз ресничного эпителия и стромы, разрушение меланоцитов, миграция воспалительных клеток в течение 1 недели. Через 3-5 недель отмечалась регенерация БПЭ за счет фибробластов, через 3-6 месяцев – плоский рубец в зоне ЦО, пролиферация фибробластов под эпителием, скопление волокон коллагена.

В обеих группах была проведена электронная микроскопия для оценки состояния супрахориоидального пространства и наличия радиоактивных частиц. В первой группе воздействия супрахориоидальное пространство оставалось закрыто на протяжении всего периода наблюдения, латексные сферы обнаруживались в передней камере и ТС. В группе с коагуляцией *pars plana* через 3 недели супрахориоидальное пространство было широко открыто, латексные сферы были обнаружены во внеклеточном пространстве стромы ЦТ и открытом супрахориоидальном пространстве. Авторы эксперимента сделали вывод о том, что гипотензивным механизмом после циклофотокоагуляции в *pars plicata* может быть уменьшение секреции водянистой влаги, в области *pars plana* – дополнительное увеличение увеосклерального оттока.

В 1991 году Schuman J.S. с соавторами в своей работе провели анализ результатов воздействия диодного лазера на ткани ЦТ донорских глаз с различным расположением наконечника и уровнями лазерного воздействия [173]. Морфологическое исследование показало, что при расположении наконечника на расстоянии 0,5 мм от лимба область поражения захватывала корень радужки, в 1,0-1,25 мм от лимба наблюдалась картина коагуляционного некроза ПЭ и БПЭ, признаки термической коагуляции ресничной стромы и стромальной сосудистой сети при мощности 2,0-5,0 Дж, с увеличением мощности до 9,0 Дж отмечались нарушение архитектурной структуры ЦТ и потеря анатомической целостности ЦО. При установке зонда на расстоянии 1,5 мм аналогичные изменения наблюдались в области плоской части. Авторы сделали вывод, что наиболее оптимальными параметрами для

проведения диод-лазерной ЦФК являются: мощность 2,0-5,0 Дж с зондом, расположенным на расстоянии 1,0-1,25 мм кзади от лимба.

В последующих экспериментальных работах при изучении результатов воздействия диод-лазерной ЦФК на энуклеированных глазах была обнаружена схожая морфологическая картина: разрушение ПЭ, БПЭ, капилляров в ЦО, скопление гранул пигмента в межклеточном пространстве, картина коагуляционного некроза, обширное разрушение ЦМ со снижением количества сосудов, в некоторых очагах наблюдалась полная потеря ресничных отростков [99, 111, 135, 194].

В 1994 году Simmons R.B. с соавторами провели сравнительное исследование неодимовой и диодной ЦФК [178]. Лазерные поражения Nd:YAG-лазером показали заметное разрушение ресничного эпителия с незначительным воздействием на ресничную строму. Диодный лазер, наоборот, оказывал наибольшее коагуляционное действие на уровне ЦМ с меньшим эффектом на уровне цилиарного эпителия. Авторы сделали вывод об относительно повышенном поглощении меланина и уменьшении проникновения в ткани диодного лазера с длиной волны 810 нм по сравнению с Nd:YAG-лазером с длиной волны 1064 нм.

После выявления преимуществ диод-лазерной ЦФК появились различные пути доставки лазерной энергии к тканям ЦТ, помимо транссклерального воздействия. В 2007 году Pantcheva M.B. с соавторами в своем исследовании на 2 донорских глазах сравнили морфологические результаты проведения транссклеральной и эндоскопической диодной ЦФК [152]. Световая микроскопия в обеих группах показала разрушение ПЭ и БПЭ в области ЦО с минимальными изменениями в тканях за их пределами. По данным электронной микроскопии было отмечено нарушение архитектуры эпителия ЦО после эндоскопической ЦФК, тогда как после транссклеральной ЦФК – обширное разрушение стромы ЦТ, более выраженное в плоской части.

Морфологические исследования циклодеструктивных методик с применением силы тока, низких температур и лазера с различной длиной волны показали картину коагуляционного некроза различной степени

выраженности в тканях ЦТ. Разрушение ПЭ и БПЭ, стромы, сосудов, ЦМ вплоть до нарушения архитектоники на уровне световой микроскопии, подтверждают механизм снижения влагопродукции за счет необратимых изменений в тканях ЦТ.

В связи с этим, в настоящее время остается актуальным поиск оптимального метода лечения ТГ, в ходе которого сводится к минимуму риск развития послеоперационных осложнений, в частности атрофии ЦТ, и при этом достигается стабилизация ВГД с устранением БС. Ограничение традиционных методов ЦФК привело к разработке нового подхода, известного как микроимпульсная транссклеральная ЦФК (мЦФК).

### **1.5. Микроимпульсное транссклеральное лазерное лечение глаукомы**

Современная технология «Micropulse» становится наиболее используемой в лазерной офтальмохирургии, так как позволяет более точно контролировать фототермические эффекты в тканях. Показания для проведения мЦФК включают: первичную открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому и рефрактерную глаукому.

Появление инфракрасного диодного лазера с длиной волны 810 нм, который позволяет работать в микроимпульсном режиме, стало новым шагом в лазерном лечении глаукомы [106]. В данном устройстве рабочий цикл лазерного воздействия составляет 31,3% (0,5 мс), 68,7% времени лазер выключен из работы (1,1 мс), снижается фокальное перегревание и чрезмерная деструкция тканей ЦТ. Специальный наконечник с волоконно-оптическим кабелем позволяет точно позиционировать выход лазерного луча на уровне плоской части ЦТ. При проведении операции исключают воздействие в меридианах проекции цилиарных сосудов и нервов на 3 и 9 часах, а также областях истончения склеры и зон предыдущих хирургических вмешательств. В послеоперационном периоде назначают местную противовоспалительную терапию, гипотензивные капли сохраняют в раннем послеоперационном периоде и постепенно снижают их количество на усмотрение хирурга.

## Особенности технологии «Micropulse»

Спектр применения технологии «Micropulse» в настоящее время включает в себя лазерную хирургию сетчатки: лечение макулярного отека, диабетической ретинопатии, серозной отслойки пигментного эпителия при центральной серозной хориоретинопатии; а также лазерную хирургию глаукомы: микроимпульсную лазерную трабекулопластику (МЛТ), микроимпульсную ЦФК [77, 131, 139, 151, 154, 146, 166, 186, 187].

Ранее в работах было изучено микроимпульсное лазерное воздействие (МЛВ) на пигментный эпителий сетчатки, описанное по подобию «стимула» с улучшением его трофики путем активации белков теплового шока, не достигая критического уровня нагревания, приводящего к гибели клеток [17, 85, 91, 153, 163]. Также МЛВ приводит к активации метаболических процессов, транспорта веществ, поддержанию гематоретинального барьера, резорбции жидкости, стимулирует синтез внутриклеточных биологических факторов, таких как PEDF, который обладает мощным нейропротективным и нейротрофическим эффектом, антиангиогенной активностью и способствует поддержанию клеточной жизнеспособности за счет уменьшения апоптоза [24, 25, 60, 77, 83].

В ходе экспериментального изучения характера тканевого ответа хориоретинального комплекса на субпороговое МЛВ на кроличьих глазах по данным морфологического исследования было показано, что применение технологии с длительностью импульса 100 мкс, длительностью пакета 100-200 мс, скважностью 5% и диаметром 100 мкм является наиболее безопасной, при которой отсутствуют структурные изменения сетчатки [14]. Результаты иммуногистохимического исследования продемонстрировали высокое содержание PEDF в первые сутки после МЛВ в сравнении с интактным глазом.

В экспериментальном исследовании при изучении воздействия диод-лазерного МЛВ на клетки культуры пигментного эпителия сетчатки донорского глаза было показано, что процент погибших клеток с применением

различных параметров составил всего 0,94-3,21% от общего их количества, что свидетельствует о безопасности данной технологии [23].

Также в литературе проводилось изучение результатов иммунного ответа тканей сетчатки на МЛВ. В 2019 году Midena E. с соавторами провели изучение состава слезной жидкости у пациентов после МЛВ на сетчатку методом иммуноферментный анализ (ИФА), в которой определялось повышение уровня PEDF и снижение концентрации фактора роста сосудов [137].

В 2020 году Hirabayashi K. с соавторами провели эксперимент на глазах мышей, в котором было показано, что МЛВ не вызывает повреждения сетчатки в сравнении с короткоимпульсным лазерным облучением [114]. Через 24 часа происходит увеличение уровня биомаркера аквапорина-3 в среднем в 6 раз, что клинически помогает уменьшить макулярный отек за счет дренирования субретинальной жидкости. Также был произведен анализ экспрессии факторов, связанных с ангиогенезом, который показал снижение концентрации ангиопоэтина-1 и адреномедуллина после МЛВ.

В исследовании на глазах крыс было выявлено снижение экспрессии фактора роста сосудов, TGF- $\beta$ , и повышение образования PEDF, а также отсутствие значимого влияния на жизнеспособность клеток и апоптоз после МЛВ на ткани сетчатки [127]. При этом в исследовании жидкости передней камеры глаза человека после МЛВ на сетчатку при диабетическом макулярном отеке не было выявлено изменение уровней PEDF и эритропоэтина по отношению к исходным данным [136].

В лечении глаукомы технология «Micropulse» нашла свое применение при проведении МЛТ и мЦФК. В своих работах 2007-2011 годов Samples J.R. и Grzbowski D.M. с соавторами исследовали воздействие различных лазеров на ТС после проведения МЛТ, селективной и аргонной лазерной трабекулопластики [110, 119, 166]. Согласно гистологической картине исследования аутопсийных глаз, после проведения аргонной трабекулопластики на трабекуле визуализировался коагулят, при этом после селективной трабекулопластики и МЛТ трабекула оставалась

неповрежденной. Было сделано предположение о механизме снижения ВГД при МЛТ, обусловленного увеличением оттока ВГЖ по трабекулярному пути вследствие высвобождения цитокинов и матричных протеаз, вследствие чего увеличивается естественный отток ВГЖ.

О повышении цитокина TGF- $\beta$ 1 во влаге передней камеры у пациентов с глаукомой впервые сообщил Tirthi R. в 1994 году [185]. Позже в ряде исследований было подтверждено повышение содержания TGF- $\beta$ 1 во влаге передней камеры и слезе у пациентов с дистрофическими заболеваниями глаз [35, 47, 50]. В 2020 году было исследовано содержание данного цитокина в среде, выделенной из органной культуры тканей трабекулы после воздействия селективной трабекулопластики, которое показало снижение концентрации TGF- $\beta$ 1 после лазерного селективного воздействия на ткани трабекулы в сравнении с контрольной группой, что позволяет снизить рубцевание зоны антиглаукомной операции [38].

В своем неопубликованном докладе в 2005 году Lanzetta P. и Midea E. продемонстрировали результаты экспериментального исследования МЛТ, после которого было выявлено повышение уровня цитокинов ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , протеинов теплового шока и TNF- $\alpha$  во влаге передней камеры. Также был отмечен дисбаланс матричных протеиназ с последующим рассасыванием меланинсодержащих пигментов, препятствующих оттоку ВГЖ.

В 2016 году Баум О.И. в своей научной работе проводила оценку воздействия лазерного излучения на ткани склеры и роговицы [4]. В экспериментально-морфологическом исследовании было выявлено, что микроимпульсное воздействие на склеру приводит к её незначительному нагреванию, что приводит к увеличению в несколько раз гидравлической проницаемости. Через 45 суток наблюдалось локальное утолщение склеры, при гистологическом исследовании зоны лазерного воздействия было выявлено расширение супрахориоидального пространства, гипергидратация и разрыхление тканей склеры, образование микропор. Полученные данные были подтверждены исследованием Аветисова С.Э. с соавт. в 2015 году, с чем можно связать увеличение увеосклерального оттока [2].



## Механизм воздействия микроимпульсного лазера на цилиарное тело

Во время проведения мЦФК лазерная энергия при поступлении в ткани ЦТ делится на короткие последовательные импульсы, промежуток между которыми обозначен как время «тепловой релаксации». Данный метод лечения позволяет доставлять лазерную энергию в локализованную область с минимальным коллатеральным повреждением тканей, что снижает риск послеоперационных осложнений без ущерба эффективности снижения ВГД [72, 75, 134, 161, 198, 143].

В настоящее время механизм действия мЦФК остается недостаточно изучен. Подобно традиционной нвЦФК, мЦФК приводит к снижению ВГД, воздействуя на участки ЦТ, ответственные за выработку водянистой влаги. Однако снижение ВГД при проведении мЦФК вызвано преимущественно увеличением оттока, а не снижением продукции ВГЖ, как при нвЦФК [67, 125, 147, 130].

По мнению ряда авторов, стоит обращать внимание на выраженность общей пигментации у пациентов с глаукомой. Более пигментированные ткани лучше поглощают лазерную энергию, следовательно, у таких пациентов необходимо использовать более низкие параметры мощности лазера, чтобы избежать чрезмерного воздействия и воспалительной реакции. Пациентам с меньшей выраженностью пигментации, в частности со светлой радужкой, можно проводить ЦФК с более высоким уровнем мощности лазера [161, 167, 168, 143]. Восстановление структуры ЦТ после мЦФК имеет свои особенности. После микроимпульсного лазерного воздействия в тканях происходит воспалительная реакция в значительно меньшей степени, чем при непрерывно-волновом воздействии, которая купируется в течение нескольких недель при проведении противовоспалительной терапии [74, 161, 180].

В 2016 году было проведено исследование Soh P. с соавторами, в ходе которого оценивалось влияние лазерного воздействия при проведении мЦФК на ЦТ по данным УБМ [89]. Для проведения мЦФК использовался диодный лазер с рабочим циклом 31,1%, мощностью лазерного воздействия 2,0 Вт в

течение 160 с. По результатам исследования среднее значение снижения ВГД составило 20% от исходного уровня. По данным УБМ было показано, что в изученных анатомических структурах и прилегающих тканях (супрахориоидальное пространство, склеральная шпора и угол передней камеры) через 6 месяцев после мЦФК не наблюдалось никаких морфологических изменений. Осложнений также не наблюдалось ни в одном из случаев, в связи с чем можно сделать вывод о безопасности и эффективности проведения мЦФК у пациентов с глаукомой.

Тем не менее прямых доказательств влияния мЦФК на увеосклеральный отток в имеющихся исследованиях не представлено. Однако этот эффект наблюдался при изучении нвЦФК, как гистологически [172], так и с помощью перфузии радиоактивных частиц [130]. Кроме того, увеличение увеосклерального оттока было косвенно подтверждено увеличением толщины хориоидеи в среднем на 7,3%, которое сохранялось в течение трех месяцев наблюдения после мЦФК [76].

В 2018 в исследовании Sanchez F.G. с соавторами был выявлен так называемый «пилокарпиноподобный эффект» при мЦФК, который заключается в том, что при воздействии лазера на ЦТ, его мышечная часть сокращается, как при воздействии пилокарпина [168]. При сокращении мышечных волокон размеры ЦТ уменьшаются, что приводит к смещению склеральной шпоры в заднем и внутреннем направлении, смещению трабекулы и улучшению эвакуации ВГЖ. При прекращении лазерного воздействия размеры ЦТ постепенно восстанавливаются за счет расслабления ЦМ. В ходе эксперимента было установлено, что суммарная энергия при мЦФК, которая складывается из времени воздействия (с), мощности лазера (Вт) и рабочего цикла (31,3%), влияет на эффективность сокращения ЦМ. Для облегчения сравнения исследований с использованием разных параметров была предложена формула доставляемой энергии в Джоулях (Дж) = мощность (Вт) × общая продолжительность лечения (с) × рабочий цикл (стандартный, 31,3%).

Полное расслабление ЦТ (отсутствие «пилокарпиноподобного эффекта») наблюдалось при наиболее низком уровне энергии (менее 62 Дж). Постепенное уменьшение скорости расслабления ЦТ наблюдалось по мере увеличения уровня мощности лазерного воздействия. Наиболее длительный спазм ЦТ наблюдался при уровне лазерного воздействия более 150 Дж.

Исходя из этого, исследователи предположили, что для более длительного достижения «пилокарпиноподобного эффекта» при проведении мЦФК уровень энергии должен быть увеличен. Полученные клинические данные указывают на оптимальный баланс эффективности и безопасности операции при цифрах лазерной энергии, варьирующей в диапазоне от 112 до 150 Дж. Выполнение мЦФК при таких показателях приводит к умеренному снижению ВГД с минимальным уровнем воздействия на ЦТ и, как следствие, снижению количества осложнений или их отсутствие.

В 2019 году Johnstone M.A. с соавторами подтвердили данный механизм воздействия на ЦТ в эксперименте на глазах приматов [117]. Энуклеированные глаза фиксировались держателем так, чтобы в область видеофиксации попадал срез иридо-цилиарной зоны, где проводили моделирование операции мЦФК. Под воздействием лазерной энергии четко отслеживался момент сокращения ЦМ с оттягиванием склеральной шпоры в задне-внутреннем направлении.

При исследовании тканей трабекулы было показано, что тепловое микроимпульсное воздействие активирует определенные клеточные биохимические каскады, которые высвобождают медиаторы воспаления [98, 103]. Предположительно, схожие реакции наблюдаются при мЦФК в ЦТ. Под воздействием воспалительной реакции ткани ЦТ гидратируются, происходит изменение его формы и увеличение размеров, что предположительно приводит к увеличению межклеточного и супрахориоидального пространства, благодаря чему улучшаются дренирующие свойства пигментного эпителия и отмечается положительное влияние на отток ВГЖ [130].

Ранее в работах были успешно выделены органные культуры тканей ЦТ (ОКЦТ), которые остаются жизнеспособными не менее двух недель и позволяют экспериментально изучать жизнедеятельность ЦТ [95, 165, 174, 175]. В экспериментальных исследованиях было показано, что ЦТ выделяет множество веществ, включая нейропептиды [88], арахидоновую кислоту и простагландины [200]. Также при изучении секреторной функции ЦТ было выявлено соотношение фосфолипидов, высвобождаемых культивируемым ЦТ, и фосфолипидов, присутствующих во влаге передней камеры и сыворотке крови [133].

Несмотря на возможность создания и поддержания ОКЦТ, всесторонние анализы про- и противовоспалительных цитокинов при проведении ЦФК в микроимпульсном режиме ранее не проводились. Недостаток анализов был в значительной степени обусловлен ограничениями высокопроизводительных аналитических методов и чувствительностью технологий. Эти аналитические препятствия в настоящее время в значительной степени устранены благодаря быстрым достижениям в области масс-спектрометрической идентификации различных цитокинов и методов количественного определения.

### **1.6. Изучение морфологии цилиарного тела после микроимпульсного лазерного воздействия**

Появление микроимпульсного режима при проведении диод-лазерной ЦФК позволило значительно снизить число послеоперационных осложнений. Изучение данной методики в клинической практике началось еще в 2010 году [180]. Однако результаты исследования морфологии ЦТ после воздействия мЦФК в зарубежной литературе впервые были опубликованы позже. Nicholas Y.Q. Tan с соавторами в 2019 году провели экспериментальное исследование на 10 кроличьих глазах, поделенные на 2 группы, которым выполнялась ЦФК с различными режимами: нвЦФК с мощностью 1,75-2,0 Вт, временем воздействия 2 с, всего производили 16 импульсов по 4 Дж (суммарно 64 Дж); мЦФК с мощностью 2,0 Вт, временем воздействия 100 с и рабочим циклом

31,3% (суммарно 62,6 Дж) [181]. Авторы исследования в своей работе поставили целью изучение морфологии и иммунофлюоресценции конъюнктивы после нвЦФК и мЦФК для выявления ее возможного субклинического повреждения. По результатам эксперимента авторы продемонстрировали наличие воспаления и фиброза конъюнктивы через 4 недели после мЦФК в глазах кролика на уровне, сопоставимом с уровнем нвЦФК, что также было подтверждено методом иммунофлюоресценции. Также в работе дополнительно оценивалось состояние склеры и ЦТ после лазерного воздействия. После нвЦФК морфология ЦТ показала участки коагуляционного некроза с разрушением ПЭ, после мЦФК изменений в ЦТ обнаружено не было. Авторами был сделан вывод о том, что мЦФК не оказывает циклодеструктивного воздействия, в отличие от нвЦФК. Но она может оказывать аддитивный эффект на рубцевание конъюнктивы совместно с местными гипотензивными препаратами, что может ограничить применение мЦФК перед хирургией. При этом ограничением данного исследования является его проведение на кроличьих глазах, чья конъюнктивальная оболочка отличается от человеческого глаза.

Прицельное изучение морфологии ЦТ после мЦФК было проведено Maslin J. S. с соавторами в 2020 году [134]. На 6 донорских глазах, которые были поделены на 4 равных сектора, проводилась нвЦФК в двух режимах с мощностью 2,0 Вт в течение 2 с (4 Дж) и 1,25 Вт в течение 4 с (5 Дж), а также мЦФК с мощностью воздействия 2,0 Вт в течение 90 с (суммарно 360 с) при рабочем цикле 31,3%. Контрольный сектор оставался без лазерного воздействия. Авторы исследования сделали вывод о том, что после мЦФК с увеличением времени экспозиции в тканях ЦТ отмечаются минимальные изменения, включая единичный участок коагуляционного некроза в области контакта стромы и базальной мембраной. При нвЦФК были отмечены значительные термически индуцированные изменения в строме, капиллярно-сосудистой сети, ЦМ и эпителии.

Еще одно экспериментальное исследование по сравнению непрерывно-волнового и микроимпульсного режимов ЦФК было опубликовано Moussa K.

с соавторами в 2020 году [140]. В работе исследовали 6 донорских глаз, каждый был разделен на 4 секции: 1 – контроль без лазерного воздействия, 2 – нвЦФК с мощностью 2,0 Вт в течение 4 с (8 Дж), 3 – мЦФК с мощностью 2,0 Вт, рабочим циклом 31,3% и временем воздействия 80 с, 4 – мЦФК с теми же параметрами лазера и удвоенным временем воздействия до 160 с (дважды по 80 с), что моделировало повторную операцию.

Гистологическое исследование показало, что в обеих группах наблюдалось расщепление в слоях цилиарного эпителия с равной частотой. После нвЦФК отмечалось более частое отделение ПЭ от стромы, а также признаки коагуляции коллагена и разрушения ресничек стромы, участки полного разрушения обоих листков мерцательного эпителия. В группах мЦФК существенной разницы между временем воздействия 80 с и 160 с не было отмечено, однако в группе после двойной обработки чаще встречались участки отделения ПЭ от стромы и зоны нарушения строения коллагена. По результатам исследования авторы сделали предположительный вывод о том, что механизм снижения ВГД после непрерывно-волновой и микроимпульсной ЦФК различен. После мЦФК не было отмечено признаков выраженной коагуляции тканей ЦТ и разрушения ЦО, приводящих к снижению влагопродукции при нвЦФК, что свидетельствует о наличии другого механизма снижения ВГД.

Операция мЦФК и ее влияние на ткани ЦТ, прилежащую хориоидею и сетчатку были также изучены на глазах свиней в 2021 году Ahn S.M. с соавторами [69]. В эксперименте прижизненно проводили операцию мЦФК на 15 свиных глазах с уровнем мощности 1,8 Вт и рабочим циклом 31,3%, но различным временем воздействия, сравнив 5 энергетических режимов: 60, 120, 180, 240 и 300 Дж. ЦФК в непрерывном режиме проводили с мощностью 1,5-1,7 Вт в течение 2,5 с (80 Дж суммарно) на трех глазах, еще три глаза составили контрольную группу без воздействия. Гистологические изменения и иммуногистохимический анализ в сосудистой оболочке и периферической сетчатке различались в зависимости от уровня энергии мЦФК. В частности, мЦФК с низким уровнем 60-120 Дж энергии в основном поражал ЦМ, тогда

как мЦФК с высоким уровнем энергии 180-300 Дж и более поражал как ЦМ, так и складчатую часть. При мЦФК на низком и средних уровнях в тканях ЦТ термической коагуляции не было выявлено.

Также в исследовании было произведено измерение длины ТС до и после лазерного воздействия при нвЦФК и мЦФК с различной экспозицией. При средней энергии 60-180 Дж длина ТС уменьшалась, при 180-240 Дж – увеличивалась, при энергии 240-300 Дж составила максимальные значения. Данные результаты косвенно подтвердили лазерное воздействие на ЦМ при мЦФК. Авторы склоняются к тому, что механизм действия мЦФК включает в себя воздействие на ЦМ с изменением положения склеральной шпоры и ТС, что приводит к увеличению оттока ВГЖ по естественному пути.

### **1.7. Эффективность и безопасность мЦФК в клинической практике**

Один из первых опытов применения микроимпульсной диодной транссклеральной ЦФК среди российских исследователей был предпринят Мазуниным И.Ю. в 2010 году [46]. В исследование было включено 36 пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы. При мЦФК пациентам было произведено 24 аппликации по всей окружности лимба с мощностью энергии от 2,0 до 3,0 Вт, рабочим циклом 10% и временем экспозиции 20 с. Снижение ВГД после лечения составило 33% от исходного уровня через 6 месяцев наблюдения. Это исследование уже в 2010 году показало, что мЦФК является новой эффективной методикой лечения глаукомы.

В 2018 году в отделе хирургии глаукомы на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России впервые в России была проведена клиническая апробация прибора для проведения микроимпульсной ЦФК под руководством Ходжаева Н.С. [64]. Исследование объединяло 26 пациентов (26 глаз) с терминальной болящей глаукомой. При проведении мЦФК были установлены средние параметры лазерного воздействия, которые применялись ко всем пациентам: энергия импульса 2,0 Вт, экспозиция – 160 с, рабочий цикл – 31,3%. Контрольную

группу составили 28 пациентов (28 глаз) с терминальной болящей глаукомой, которым было проведено лечение методом контактной непрерывно-волновой диод-лазерной ЦФК. По результатам исследования у всех пациентов было достигнуто купирование болевого синдрома. Через 4 месяца наблюдения ВГД было снижено на 28,7% в основной группе и на 24,4% в контрольной группе по сравнению с исходным уровнем. Количество гипотензивных препаратов было снижено с 3,0 до 1,53 в основной группе и до 2,1 в контрольной группе. Также в рамках исследования оценивалось состояние ЦТ после проведения микроимпульсной и непрерывно-волновой ЦФК методом УБМ, по результатам которой были выявлены морфологические изменения в ЦТ с уменьшением его толщины в контрольной группе через 4 месяца наблюдения. У пациентов основной группы через 4 месяца после мЦФК толщина ЦТ соответствовала дооперационной. Предварительные данные проведенного исследования показали, что мЦФК является менее травматичным методом лечения ТГ, который позволяет устранить болевой синдром и эффективно снизить ВГД.

Далее, начиная с 2019 года по настоящее время, данная технология начала входить в широкую практику офтальмохирургов в России, постепенно вытесняя непрерывно-волновой метод [30, 44, 53].

Большое количество исследований, посвященных оценке эффективности мЦФК, встречается в иностранных работах. В 2010 Тап А.М. с соавторами выполнили проспективное исследование, включающее 38 пациентов (40 глаз), которым проводилась мЦФК с мощностью 2,0 Вт, экспозицией 100 с в каждом полушарии и рабочим циклом 31,3% [180]. Общий показатель успеха после проведенной мЦФК в среднем составил 72,7%. Уровень ВГД был снижен на 30% от исходного через 18 месяцев наблюдения. Среднее количество гипотензивных препаратов также было снижено с 2,1 до 1,3 препаратов.

Также в клинической практике особое внимание уделялось сравнительному анализу результатов проведения ЦФК в непрерывно-волновом и микроимпульсном режимах. В исследовании Aquino M.C. с соавторами в 2015 году 48 пациентов были разделены на две группы,



которым проводилась нвЦФК и мЦФК с мощностью 2,0 Вт и экспозицией 100 с [74]. Через 18 месяцев наблюдения 52% после мЦФК и 30% после нвЦФК показали снижение ВГД в среднем на 45% от исходного уровня. Среднее количество гипотензивных капель было уменьшено с 2,0 до 1,0 к 18 месяцам наблюдения, без статистической разницы между двумя группами. Что касается осложнений, то их больший процент наблюдался в группе после проведения нвЦФК – 60% против 12% в группе после мЦФК. Длительная гипотония наблюдалась только в группе с непрерывно-волновой ЦФК. По результатам данного исследования авторы обнаружили сопоставимую эффективность между двумя методами лечения с точки зрения снижения ВГД с меньшим количеством осложнений у пациентов после мЦФК.

В 2015 году Robert J. Noecker принял участие в одной из первых клинических апробаций нового прибора для проведения мЦФК [146]. В ряде последующих исследований у пациентов с различными формами и стадиями глаукомы при проведении мЦФК использовались схожие параметры лазерной энергии. Мощность лазерного воздействия варьировала от 2,0 до 2,5 Вт при экспозиции 100-180 с. Через различное время наблюдения (от 1 до 21,5 месяцев), среднее значение снижения ВГД составило 28,2-45% от исходного уровня, среднее количество гипотензивных препаратов при этом было уменьшено на 0,2-0,9. Послеоперационных осложнений, в частности, стойкой гипотонии, не было выявлено. По результатам исследований был сделан вывод, что мЦФК является эффективным и безопасным методом снижения ВГД [70, 74, 75, 105, 106, 125, 129, 145, 157, 161, 167, 169, 180, 184, 190, 201].

После изучения стандартных параметров проведения мЦФК несколько исследователей приняли решение об изучении клинической эффективности при увеличении экспозиции лазерного воздействия. Emanuel M.E. в 2017 году в своем исследовании на 84 глазах с различными формами глаукомы проводил мЦФК с мощностью 2,0 Вт (58,3%) и 1,9 Вт (22,6%), при этом экспозиция была повышена до 319 с [96]. Во всех случаях среднее значение

ВГД было снижено на 59,9% в сравнении с исходным уровнем, а количество гипотензивных капель уменьшилось с 3,3 до 2,3 препаратов через 12 месяцев послеоперационного наблюдения. Среди послеоперационных осложнений были диагностированы воспаление в передней камере в 46%, реактивный подъем цифр ВГД в 11% случаев, гифема в 11% случаев, хориоидит в 4% случаев, а также послеоперационная гипотония в 18% случаев.

Аналогичное исследование было проведено в 2018 году Williams A.L. с соавторами на 79 глазах с рефрактерной глаукомой [198]. Микроимпульсная ЦФК проводилась с увеличенной средней продолжительностью лазерного воздействия до 300 с при мощности 2,0 Вт. Результаты исследования показали снижение ВГД на 51,1% по сравнению с исходным уровнем, которое было достигнуто в 75% случаев через 3 месяца и 66% через 6 месяцев. Среднее количество гипотензивных капель также было снижено с 2,3 до 1,5 при последующем наблюдении через 6 месяцев. Повторное проведение мЦФК потребовалось в 10 случаях. Williams A.L. с соавторами описали схожую с исследованием Emanuel M.E. частоту послеоперационных осложнений, которые включали в себя: длительное воспаление в передней камере (26%), макулярный отек (5%), отек роговицы (2,5%), 2 случая субатрофии глазного яблока (2,5%) и 7 случаев послеоперационной гипотонии (8,8%).

Также в 2020 году Preda M.A. с соавторами изучили результаты проведения мЦФК у пациентов с открытоугольной, псевдоэкссфолиативной и неоваскулярной видами глаукомы [157]. В работу было включено 100 глаз, которым проводилась мЦФК с мощностью 2,0 Вт и временем экспозиции от 160 с до 260 с. Экспозицию при мЦФК увеличивали пациентам с наибольшими исходными цифрами ВГД. По результатам исследования было показано, что после мЦФК ВГД снижалось в среднем на 41,8%, а число гипотензивных капель – на 32% через 18 месяцев наблюдения. Из осложнений в 30% случаев было отмечено воспаление в передней камере после операции, в 3% – послеоперационная гипотония при увеличении времени воздействия.

Результаты данных исследований показали, что при увеличении суммарной мощности лазерного воздействия на ЦТ увеличивается и количество осложнений (воспаление в передней камере, гифема, нейротрофическая кератопатия, супархориоидальное кровоизлияние, макулярный отек, послеоперационная гипотония) [84, 92, 121, 122, 155, 156, 157].

В 2018 году Yelenskiy A. с соавторами провели комплексное ретроспективное многоцентровое исследование, в котором были собраны и проанализированы данные о предоперационных характеристиках, выполненных хирургических операциях и исходах после операции мЦФК на различных приборах у 161 пациент (197 глаз) [199]. К 12 месяцам наблюдения общий показатель успеха составил 71%. ВГД в среднем было снижено на 27,2% от исходного уровня, среднее число местных гипотензивных препаратов было снижено с 3,0 до 2,0 при последнем наблюдении. Повторное проведение мЦФК понадобилось лишь в 10% случаев, об осложнениях в исследовании не сообщалось.

После обоснования безопасности проведения мЦФК в клинической практике, офтальмохирурги стали применять данный метод лечения на ранних стадиях глаукомы. В 2017 применение мЦФК при глаукоме на более ранних стадиях изучил Noecker R.J [147]. В исследование вошли 95 пациентов (95 глаз) с глаукомой на развитой и далеко зашедшей стадиях, которым проводилась мЦФК с мощностью лазерной энергии 2,0-2,5 Вт, экспозицией 180 с и рабочем циклом 31,3%. Послеоперационное ВГД через 12 месяцев было снижено в среднем на 30,3%. Среднее количество гипотензивных препаратов снизилось с  $3,0 \pm 1,1$ , до  $1,4 \pm 1,0$ . В 22 случаях было проведено повторное лечение с увеличением энергии, у 13 пациентов понадобилось проведение мЦФК в сумме от трех до пяти раз, что говорит о возможности повторения процедуры.

В 2019 году Varikuti V.N.V. с соавторами было описано два клинических случая проведения мЦФК на глазах с высокими цифрами ВГД и высокими зрительными функциями [188]. Обоим пациентам процедура мЦФК была

показана в связи с нежеланием пациентов выполнять инвазивные вмешательства. У обоих пациентов на сроках до 6 месяцев наблюдения ВГД было компенсировано, зрительные функции были полностью сохранены, осложнения отсутствовали.

По данным проведенных исследований было доказано, что мЦФК имеет высокие показатели безопасности и эффективности, что позволяет использовать данную технологию на всех стадиях глаукомы, в том числе с сохраненными зрительными функциями [105, 143, 147, 184, 188, 199, 201].

Поскольку мЦФК является относительно новым методом лечения, нет четких указаний и протоколов с оптимальными параметрами лазерной энергии, позволяющих обеспечить наилучший баланс между высокой эффективностью операции и минимальными побочными реакциями. В связи с этим, Sanchez F.G. с соавторами в 2018 году провели анализ работ посвященных мЦФК, опубликованных с 2015 по 2018 годы [168]. При анализе данных, в связи со значительным разбросом параметров установок лазера для проведения мЦФК в имеющихся исследованиях, общая энергия лазерного воздействия была переведена в более универсальную единицу измерения – Джоуль (Дж) = мощность в ваттах (Вт) x общая продолжительность обработки в секундах (с) x цикл включения (31,3%). Это исключило другие потенциальные переменные из уравнения, такие как скорость лазерного воздействия и расстояние позиционирования зонда от лимба. Мощность лазерного воздействия была поделена на три уровня: низкий (<112 Дж), средний (112-150 Дж) и высокий (150-225 Дж). При использовании относительно низкого уровня энергии снижение ВГД варьировало в пределах 20-30% с наименьшим количеством осложнений, но при этом во многих случаях для поддержания гипотензивного эффекта потребовалось выполнение более одного сеанса мЦФК. При средней мощности лазерного воздействия наблюдалось умеренное снижение цифр офтальмотонуса, в среднем на 30-35% от исходного при уменьшении или отсутствии количества осложнений. При применении высоких уровней лазерной энергии эффективность снижения ВГД была наиболее высока и составляла более 40%. При этом выявлено

увеличение количества осложнений, что может свидетельствовать о том, что при увеличении параметров лазерного воздействия прямо пропорционально возрастает уровень повреждения ЦТ при мЦФК.

В лечении рефрактерных форм глаукомы особое место занимает врожденная патология, в связи с чем исследование мЦФК также проводилось в педиатрической практике. В 2017 году Lee J.H. с соавторами впервые сравнили клинические результаты проведения мЦФК у детей от 1 до 17 лет (9 глаз) и взрослых (27 глаз) со средним периодом наблюдения 12 месяцев [126]. Операция в обеих группах проводилась на диодном лазере с мощностью лазерного воздействия 2,0 Вт и экспозицией 160 с. Средние значения ВГД до операции составляли  $28,41 \pm 8,32$  мм рт.ст. и  $34,28 \pm 9,92$  мм рт.ст. у взрослых и детей соответственно. После проведенной мЦФК уровень ВГД во взрослой группе постепенно снижался и достиг цифр  $18,98 \pm 6,45$  мм рт.ст. к 12 месяцам наблюдения. Количество гипотензивных капель также снизилось с  $3,00 \pm 0,92$  до  $2,52 \pm 1,12$  после операции. У детей наблюдалась несколько иная картина. К 1 месяцу наблюдений уровень ВГД достиг цифр  $20,44 \pm 13,41$  мм рт.ст., однако, к 12 месяцам наблюдения уровень ВГД увеличился до средних значений  $27,20 \pm 15,68$  мм рт.ст., что статистически не отличалось от исходного уровня ВГД. Количество гипотензивных капель составило  $1,89 \pm 0,60$  до операции и  $2,00 \pm 1,00$  спустя 12 месяцев после мЦФК. В 65% случаев во взрослой группе после операции было выявлено воспаление в передней камере, других послеоперационных осложнений в обеих группах не наблюдалось. Исследователи пришли к выводу, что эффективность мЦФК среди пациентов педиатрической группы ограничена по времени.

В другом исследовании за 2018 год Abdelrahman A.M. с соавторами сравнивали результаты проведения мЦФК (17 глаз) у детей в возрасте  $67,8 \pm 48$  месяцев и традиционной ЦФК (28 глаз) у детей в возрасте  $61,3 \pm 38,3$  месяцев [68]. Снижение ВГД после операции наблюдалось в обеих группах и составило 63% после мЦФК и 67% после традиционной ЦФК от исходного уровня к 3 месяцам наблюдения. У детей после мЦФК не было отмечено никаких осложнений, в то время как после традиционной ЦФК в одном случае (3,5%)

развилась субатрофия глазного яблока, в двух случаях (7,0%) был диагностирован увеит. По результатам исследования был сделан вывод, что традиционная и микроимпульсная ЦФК эффективны для снижения ВГД у детей с рефрактерной глаукомой. Тем не менее, частота осложнений была ниже в группе после мЦФК, что делает данный способ лечения более безопасной альтернативой традиционному методу.

Также отмечается тенденция к проведению комбинированного лечения различных форм глаукомы с применением мЦФК. Хирурги комбинируют данную технологию с непроникающей хирургией и имплантацией различных дренажей [73, 144]. Благодаря избирательному механизму воздействия на ткани ЦТ, многие хирурги проводят мЦФК повторно при недостаточности эффекта при рефрактерной глаукоме [39].

### **1.8. Актуальность вопроса изучения технологии мЦФК**

Терминальная глаукома ввиду своей высокой степени рефрактерности трудно поддается традиционным методам лечения. Уже с начала 20-го века ученые активно изучали различные методы воздействия на ткани ЦТ с целью уменьшения влагопродукции, снижения ВГД и купирования болевого синдрома у пациентов с ТГ. Наиболее оптимальным в использовании и эффективным методом циклодеструктивного воздействия стала транссклеральная ЦФК с использованием диодного лазера. Но уже в начале 21-го века ученые стали искать метод, позволяющий сохранить эффективность традиционной нвЦФК с одновременным снижением числа послеоперационных осложнений. С появлением технологии мЦФК взгляд на проблему транссклерального лазерного лечения глаукомы кардинально меняется.

Помимо эффективности и безопасности метода, особое значение авторы придают контингенту пациентов, у которых мЦФК является методом выбора. В первую очередь это пожилые, одинокие, маломобильные пациенты, с низким уровнем комплаентности, а также пациенты с тяжелой сопутствующей

системной и глазной патологией, при которой традиционная проникающая хирургия трудновыполнима или неэффективна (косоглазие, нистагм, хронический увеит, закрытый угол передней камеры, неоваскуляризация переднего отрезка глаза, неоднократные хирургические АГО в анамнезе). Использование мЦФК в амбулаторных условиях позволяет сократить время, проведенное пациентом в клинике, а отсутствие серьезных осложнений и плавно нарастающий эффект снижения ВГД особенно важны, когда нет возможности наблюдать пациента в раннем послеоперационном периоде [149, 161].

Механизмы, лежащие в основе эффекта снижения ВГД при мЦФК еще предстоит выяснить. Было высказано предположение, что циклофотокоагуляция *pars plicata* приводит к увеличению межклеточного пространства в супрахориоидальной зоне, что косвенно свидетельствует об увеличении увеосклерального оттока [130]. Другие авторы выдвигают предположения о том, что происходит реструктуризация трабекулярного аппарата и, как следствие, улучшение оттока ВГЖ по естественному пути [117]. В имеющихся исследованиях отражены косвенные аспекты, указывающие на превалирование увеличения оттока ВГЖ после мЦФК. Однако в литературе отсутствует информация об изучении различных уровней мощности лазерного воздействия в экспериментальных и клинических исследованиях, а также картина воспалительного ответа после мЦФК, что делает вопрос дальнейшего изучения механизма действия данной операции актуальным.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что мЦФК является безопасной и эффективной альтернативой традиционной нвЦФК. Сравнительные исследования показали, что послеоперационная гипотония реже встречается после проведения мЦФК по сравнению с традиционной ЦФК. При этом увеличение времени экспозиции до 300 с при сохранении мощности 2,0 Вт при мЦФК продемонстрировало появление случаев послеоперационной гипотонии в среднем в 3-18% [96, 157, 198].

Также в имеющихся работах отсутствует анализ клинической эффективности при отдельных видах глаукомы, авторы включают в свои исследования пациентов с несколькими формами данного заболевания. Наиболее часто встречалась первичная открытоугольная глаукома от начальной до терминальной стадии, в том числе на глазах с сохранными зрительными функциями. Вторичные формы глаукомы включали: неоваскулярную, увеальную, псевдоэкссфолиативную, пигментную, посткератопластическую и посттравматическую, которая имела более низкий процент успеха ввиду имеющихся органических изменений в переднем отрезке глаза. Также мЦФК применяется в педиатрической практике с врожденной аномалией.

Максимальная мощность при мЦФК, изученная в литературе, на данный момент составляет 2,5 Вт, хотя в настройках прибора возможно её повышение до 3,0 Вт [70, 145, 147, 169, 179]. Низкие уровни энергии (62-112 Дж) имели самую низкую частоту осложнений, но также и более ограниченную эффективность [74, 75, 168, 169, 179]. Исследования с использованием среднего уровня энергии (112-150 Дж) показали хороший уровень эффективности (более 20%) и низкое число послеоперационных осложнений [145, 199, 201]. Высокий суммарный уровень энергии (150-225 Дж) показал увеличение количества послеоперационных осложнений: стойкое воспаление в передней камере, снижение остроты зрения, гифема, хориоидит, гипотония [96, 132, 157, 198].

Таким образом, необходимо определить безопасный диапазон лазерного воздействия на структуры ЦТ при проведении мЦФК, который позволит разработать критерии безопасности и эффективности энергетических параметров данного метода лечения. Дальнейшая разработка оптимизированной технологии мЦФК позволит изучить клинико-функциональные результаты проведения данной операции у пациентов с терминальной формой глаукомой, наиболее трудно поддающейся стандартным методам лечения.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диссертационная работа представляет собой серию математических, экспериментальных и клинико-функциональных исследований.

На первом этапе проводилось математическое моделирование с обоснованием безопасного диапазона лазерного воздействия мЦФК.

На втором этапе в ходе эксперимента *ex vivo* выполнялось изучение морфологических результатов воздействия лазерной энергии на цилиарное тело при проведении мЦФК в трех режимах мощности. Далее проводился иммуноферментный анализ жидкости культуральной среды, выделенной при органотипическом культивировании тканей ЦТ после проведения мЦФК, с определением критериев безопасности и эффективности энергетических параметров мЦФК.

Далее по результатам математического моделирования и экспериментальных исследований был предложен хирургический этап оптимизированной технологии мЦФК при лечении пациентов с ТГ.

На четвертом этапе полученные данные переносились в клиническую практику. Пациентам с терминальной стадией первичной глаукомы проводилась микроимпульсная ЦФК с тремя различными режимами мощности, включая предложенную технологию, результаты сравнивались с непрерывно-волновой ЦФК.

### 2.1. Материалы и методы математического моделирования

Математическое моделирование выполнено на базе Вычислительного центра ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России совместно с заведующим центром к.т.н. Бессарабовым Анатолием Никитичем.

Лазерная энергия при мЦФК доставляется в ткани-мишени транссклерально с помощью оптоволоконного портативного наконечника с диаметром 700 мкм, площадь которого составляет 0,0038 см<sup>2</sup>. При проведении

мЦФК рабочий цикл составляет 31,3% (0,0313). Рабочий цикл непрерывно-волнового режима не имеет периодов выключения из работы и составляет 100%.

Интенсивность прошедшего через биологическую ткань света может быть оценена на основе закона Ламберта-Бугера-Беера. При прохождении лазерного излучения ( $Q_0$ ) через биоткань происходит его поглощение, приводящее к нагреву ткани и соответствующим термохимическим превращениям. Профиль распределения энергии излучения ( $Q$ ) зависит от таких величин, как плотность потока подведенного излучения ( $Q_0$ ), оптическая глубина ( $x$ ) и коэффициент поглощения ( $\alpha$ ). Данный показатель рассчитывали по формуле 1:

$$Q = Q_0 e^{-\alpha x} \quad (1)$$

Математическая модель при лазерном воздействии для расчета распределения температуры в биоткани заключается в применении следующих уравнений:

$$\rho(M)c(M)\frac{\partial T(M,\tau)}{\partial \tau} = \frac{1}{r}\left(r\lambda\frac{\partial T(M,\tau)}{\partial r}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(\lambda\frac{\partial T(M,\tau)}{\partial z}\right) + Q_p(M) \quad (2)$$

$$M \in V, \tau \in (0, \tau_m] \quad (3)$$

$$T(M,0) = f(M) \quad (4)$$

$$T(r = b, \tau) = T(z = a_1, \tau) = T_{01} = 20^\circ$$

$$T(z = a_2) = T_{02} = 37^\circ$$

$$\frac{\partial T(r=0, \tau)}{\partial r} = 0$$

где  $T(M,t)$  – температура в любой заданной точке  $M$  биоткани;

$t$  – время распространения;

$\lambda$  – длина волны излучения;

$z$  – координата любой заданной точки биоткани по оптической оси;

$Q$  – уровень энергии воздействия;

$c(M)$  – теплоемкость биоткани в любой заданной точке  $M$ ;

$\frac{\partial T(M,\tau)}{\partial \tau} = 0$  – предположение стационарности процесса поглощения энергии;

$\frac{\partial T(r=0, \tau)}{\partial r} = 0$  – предположение симметричности процесса поглощения энергии;

$r(M)$  – координата любой заданной точки биоткани в полярных координатах как отклонения оптической оси.

Эффективность мЦФК зависит от следующих параметров лазерного воздействия: мощность (Вт), общее время воздействия (с), рабочий цикл, площадь контакта световода (мкм), скорость прохождения световода, количество проходов. Рабочий цикл является стандартной постоянной величиной. Параметр мощности задается прибором, в клинической практике в настоящее время офтальмохирурги отдают предпочтение мощности от 2,0 до 2,5 Вт. Время облучения – также переменный параметр, в клинической практике безопасность операции доказана при суммарном времени воздействия до 200 с, чаще используется время 160 с (80 с на каждую полусферу глаза). Важное значение при мЦФК имеет такой показатель, как уровень суммарной энергии (СЭ) при проведении операции, который рассчитывали по формуле 5:

$$\text{СЭ (Дж)} = \text{Мощность (Вт)} \times \text{Рабочий цикл} \times \text{Время (с)} \quad (5)$$

Также важно учитывать время облучения (Dwell time, с), которое приходится на прохождение одного стационарного импульса, в течение которого равная энергия выделяется на единицу площади в единицу времени. Данный показатель рассчитывали по формуле 6:

$$\text{Dwell time} = \text{Площадь зонда (мм)} / \text{Длина полусферы (мм)} \times \text{Время (с)} \quad (6)$$

Помимо суммарного времени прохождения наконечника во время операции можно воздействовать на скорость его движения по дуге окружности, которую рассчитывали по формуле 7:

$$V = L / T \quad (7)$$

где  $L$  – длина окружности (22 мм),

$T$  – Время экспозиции.

При оптимизированном подходе при проведении мЦФК важно учитывать показатель потока энергии (Fluence) – метрической единицы плотности

лазерной энергии. Этот параметр учитывает все переменные значения и показывает лучшую корреляцию с эффективностью. Он представляет из себя интеграл по времени от плотности энергии. Интегральный принцип расчета для методики мЦФК более адаптивен, так как представляет сумму бесконечного числа бесконечно малых величин. Показатель потока энергии (Дж/см<sup>2</sup>) рассчитывали по формуле 8:

$$F = \text{Мощность (Вт)} \times \text{Рабочий цикл} \times \text{Dwell time (с)} / \text{Площадь зонда (см}^2\text{)} \quad (8)$$

Также при помощи уравнения теплопроводности сферически симметричного распространения тепла из точки фокуса лазерного луча (9) было смоделировано распространение тепла по толще биоткани с началом координат на поверхности и положением фокуса в глубине биоткани 0,35 мм:

$$T = T_0 + \frac{Q}{6k} (R^2 - r^2) \quad (9)$$

где  $T_0$  – исходная температура биоткани;

$r$  – положение текущей точки при сферически симметричном распространении тепла;

$R$  – размер изучаемой области;

$Q$  – поток энергии облучения;

$k$  – теплопроводность биоткани.

Долю поглощения лучистой энергии в биоткани склеры и цилиарного тела при различных уровнях мощности воздействия вычисляли по формуле 10:

$$\alpha = \frac{(T_0 + 111,9(2Rr - r^2) + 55)}{3} \frac{E}{100,2} \quad (10)$$

где  $\alpha$  – процент поглощения энергии (%);

$T_0$  – исходная температура биоткани;

$r$  – положение текущей точки при сферически симметричном распространении тепла;

$E$  – уровень энергии (Дж);

$R$  – размер изучаемой области.

## **2.2. Материалы и методы экспериментальных исследований**

Экспериментальные исследования были выполнены на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством д.м.н. Борзенка С.А. Морфологические исследования выполняли на базе Патологоанатомической лаборатории ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России при участии зав. лабораторией, врача-патологоанатома, к.м.н. Шацких А.В.

Исследования включили в себя оценку морфологической структуры ЦТ методом световой микроскопии и анализ жидкости культуральной среды методом иммуноферментного анализа, выделенной при органотипическом культивировании после воздействия мЦФК на донорские глаза в трех различных режимах мощности.

### **2.2.1. Характеристика донорского материала**

Объектами экспериментальных исследований были донорские глаза. Толщина ЦТ образцов донорских глаз находилась в диапазоне от 0,67 мм до 0,88 мм. Согласно лицензии Федеральной государственной службы по надзору в сфере здравоохранения ФС-78-01-003151 от 07.04.2020, Глазной тканевой банк ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России может использовать ткани, выделенные из глаз доноров-трупов, для трансплантации и научных исследований. Перед получением органной культуры проводили серологическую диагностику доноров-трупов на инфицированность ВИЧ I/II, гепатитами В и С, сифилисом.

С учетом критериев отбора, включающих в себя время после смерти (до 18 часов), возраст доноров (до 65 лет), показатель биомикроскопической характеристики донорской роговицы (степень 3 и 2 по С.А. Борзенку, 2008)

и показатель адреналиновой пробы на клеточную витальность (степень А и В по С.А. Борзенку, 2008) [11, 12], было отобрано 5 донорских глазных яблок для проведения эксперимента *ex vivo*. Возраст доноров составил от 43 до 67 лет, двое мужчин и одна женщина. Все глазные яблоки соответствовали коэффициенту трансплантабельности 3А, кроме 1 глаза с дефектом роговицы (2А).

При проведении экспериментальных исследований была разработана оригинальная методика получения органной культуры тканей цилиарного тела, выделенной из донорских глазных яблок, предоставленных Глазным тканевым банком ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (заявка на патент РФ №2022124819 от 21.09.2022).

### **2.2.2. Моделирование операции мЦФК на донорских глазах и подготовка материала для морфологического исследования**

Для проведения эксперимента на донорских глазах были сформированы несколько опытных групп: основные группы 1, 2 и 3 – лазерное воздействие мЦФК с мощностью 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт, соответственно; контрольная – без лазерного воздействия. Моделирование операции мЦФК проводилось на приборе «Cyclo G6» («IRIDEX», США).

Эксперимент был проведен в два основных этапа. На первом этапе оценивалась морфология иридо-цилиарной зоны после лазерного воздействия мЦФК с различными уровнями энергии. На втором этапе было осуществлено культивирование тканей ЦТ с последующим изучением ее морфологических и иммунологических характеристик.

На первом этапе перед моделированием операции донорский глаз был секторально разделен на 4 равные части при помощи шовного материала (Vicryl, 6,0), каждая дуга окружности составила 90 градусов. Первая зона – контрольная. На остальных участках проводили микроимпульсную ЦФК с тремя режимами лазерного излучения 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт.

В основных и контрольной группах после первого этапа проводили подготовку гистологического препарата. Материал был фиксирован в 10% растворе нейтрального формалина, разрезан секторально согласно маркировке зон воздействия, полученные фрагменты промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, выполняли серии гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином. Препараты изучали под микроскопом «Leica DM LB2» («Leica Microsystems», Германия) при x50, x100, x200, x400 кратном увеличении с последующим фотографированием на слайдсканере «Leica Aperio CS2» («Leica Microsystems», Германия). При помощи светового микроскопа оценивали следующие параметры иридо-цилиарной зоны: пигментный и беспигментный эпителий ЦТ, ЦМ и строма, ЦО, просветы и стенки сосудов. Также проводили исследование конъюнктивы, склеры, ТС.

На втором этапе эксперимента *ex vivo* было использовано 4 донорских глаза от двух доноров. На трех донорских глазах была смоделирована операция мЦФК с мощностью 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт, экспозицией 160 с и рабочим циклом 31,3%. Один глаз использовали в качестве контроля, без лазерного воздействия. Далее из каждого донорского глаза была получена ОКЦТ по разработанной методике с последующим органотипическим культивированием. Далее проводили гистологическое исследование образцов и ИФА жидкости культуральной среды на спектрофотометре «Multiscan GO» («Thermo Fisher Scientific», Финляндия).

Анализ результатов динамики про- и противовоспалительных цитокинов по данным ИФА во всех группах проводился с учетом повреждающего фактора при выделении ОКЦТ. Механическое воздействие в таком случае может приводить к повышению тех или иных цитокинов в результате воспалительной реакции в тканях. В связи с этим в эксперимент была введена контрольная группа, которая также подвергалась механическому воздействию при выделении ОКЦТ, но не была предварительно обработана лазерной энергией при мЦФК, что позволило повысить достоверность результатов.

### 2.2.3. Культивирование органной культуры тканей цилиарного тела

По 4 образца из каждой группы помещали в раствор культуральной среды объемом 40 мл следующего состава:

- 1) 38,4 мл (96%) «DMEM/F-12» (1:1) (1X) («Gibco», США) («F-12 Nutrient Mixture» (Ham), «L-Glutamine», 15mM «Hepes»);
- 2) 0,4 мл (1%) стабилизатора среды «GlutaMAX-I» (100X) («Gibco», США);
- 3) 0,4 мл (1%) раствора антибиотика-антимикотика, содержащего: 10,000 units penicillin, 10 mg streptomycin, 25 ug amphotericin B (100X) («Sigma» A5955-100 mL, США);
- 4) 0,8 мл (2%) эмбриональной телячьей сыворотки («FBS Hg Cone», 2016).

Культивирование проводили при температуре 37°C, 5% содержании CO<sup>2</sup> и влажности 95% в течение 21 суток. На контрольные точки исследования (7, 14 и 21 сутки) проводили забор культуральной жидкости для дальнейшего исследования содержания про- и противовоспалительных цитокинов методом ИФА. Полученные аликвоты хранили при t=-80°C.

### 2.2.4. Обработка данных экспериментального исследования

Статистический анализ результатов проводили с помощью компьютерной программы «SPSS 10.0». Оценку результатов производили непараметрическим критерием Манна-Уитни для сравнения 2-х групп. Полученные данные представляли в виде средней арифметической величины – M и стандартного отклонения -  $\sigma$  (Standard Deviation). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. В таблицах и рисунках значения представляли в виде  $M \pm \sigma$ .



## **2.3. Материалы и методы клинического исследования**

Клинические исследования были проведены на базе отдела хирургии глаукомы ФГАУ «НИМЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

### **2.3.1. Общая характеристика клинического материала**

В исследовании было сформировано три основные группы, в которые были включены пациенты с терминальной глаукомой. В основных группах проводилась микроимпульсная ЦФК с тремя режимами мощности лазерного воздействия: в первой основной (всего 30 глаз, включая 5 глаз с «тонким» ЦТ) – 2,0 Вт, во второй основной (всего 30 глаз, включая 5 глаз с «тонким» ЦТ) – 2,5 Вт, в третьей основной (всего 37 глаз, включая 7 глаз с «тонким» ЦТ) – 2,8 Вт. Контрольную группу составили 50 пациентов (50 глаз) с терминальной глаукомой, которым проводилась непрерывно-волновая ЦФК: 35 глаз – ретроспективный анализ, 15 глаз – проспективное исследование.

Критериями включения в исследование являлись глаза с терминальной стадией глаукомы, с наличием болевого синдрома различной степени выраженности, нативным хрусталиком или артефакцией с любой толщиной ЦТ, отсутствием центрального зрения, низкими зрительными функциями (неправильная светопроекция) или их полным отсутствием, а также с некомпенсированными цифрами ВГД (тонометрия 26 и более мм рт.ст.). Все пациенты находились на максимально переносимом гипотензивном режиме, также были включены пациенты с одной и несколькими АГО в анамнезе или без. Из исследования исключены глаза с любой формой вторичной глаукомы, так как хирургическое лечение в данной группе заболевания является клинически непредсказуемым ввиду имеющихся изменений в переднем отрезке глаза, в частности, гониосинехий.

Всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза, позволявший уточнить время возникновения и особенности клинического течения

глаукомы, сроки перехода заболевания в терминальную стадию, а также наличие антиглаукомных или других операций в анамнезе.

В основные группы вошли пациенты в возрасте от 58 до 94 лет, в контрольную – от 53 до 90 лет, распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту  
в основных и контрольной группах (n)

Группа	До 61 года	61-70 лет	71-80 лет	Более 80 лет
Основная 1	2	8	12	8
Основная 2	2	6	15	7
Основная 3	2	10	17	8
Контрольная	3	18	19	10

Соматическое состояние больных оценивали на основании заключения терапевта. Наиболее распространенными заболеваниями были гипертоническая болезнь II и III стадий, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. У двух пациентов в первой основной, одного пациента в третьей основной и двух пациентов в контрольной группах в анамнезе был диагностирован инфаркт миокарда (более 3-х летней давности), у одного пациента во второй основной, одного пациента третьей основной и одного пациента в контрольной группах был выявлен инсульт в анамнезе (более 5-ти летней давности). Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 11 пациентов в основных группах и у 6 пациентов в контрольной группе. Во всех случаях пациенты находились под наблюдением эндокринолога, заболевание было компенсировано.

При сборе анамнеза было установлено, что давность постановки диагноза глаукома колебалась от впервые выявленного на терминальной стадии до 25-ти летнего течения в основных и контрольной группах. Срок постановки диагноза играет большую роль в тактике ведения пациентов с

глаукомой. Во всех группах у части пациентов ранее проводилась АГО в срок от 1 года до 18 лет.

Исходный уровень ВГД ( $P_0$ ) в основных и контрольной группах статистически не различался ( $p > 0,05$ ). Все пациенты постоянно получали гипотензивную терапию в виде инстилляций препаратов различных групп в количестве от 2 до 4.

Наличие и интенсивность болевого синдрома (БС) оценивали при заполнении анкет во всех группах. Частоту возникновения БС до операции определяли по трех-бальной шкале, где его наличие оценивали, как: 1-редкое, 2-частое, 3-постоянное. Интенсивность болей оценивали по пяти-бальной шкале, где: 1-дискомфорт, 2-слабая боль, 3-умеренная, 4-сильная, 5-очень сильная. Также пациентам всех групп предлагали оценить свои ощущения во время проведения операции ЦФК по трех-бальной шкале, где: 0-безболезненно, 1-дискомфорт, чувство жжения, покалывание, 2-выраженный дискомфорт, боль. Далее пациенты отмечали срок купирования БС в сутках.

### **2.3.2. Клинико-функциональные методы исследования**

К основным методам клинико-функциональных исследований, которые проводили пациентам основных и контрольной групп до операции, а также на 1 сутки, через 1, 3, 6 месяцев, 1 и 2 года после операции, относились: визометрия на фороптере «CV-5000» («Торсон», Япония), тонометрия ( $P_0$ ) на приборе «Glautest-60», кинетическая периметрия с использованием объектов белого цвета разной величины и яркости с помощью периметра АППЗ-01 («ЗОМЗ», Россия), электроретинография на приборе «Нейро-ЭРГ» («Нейрософт», Россия), В-сканирование на приборе «Eyescubed» («Ellex», Австралия).

Биомикроскопию переднего отрезка проводили до операции, а также на 1 сутки, через 1, 3, 6 месяцев, 1 и 2 года после операции, на щелевой лампе «SL-130» («Carl Zeiss Meditec AG», Германия). Проводилась оценка состояния придаточного аппарата глаза, конъюнктивы, склеры, роговицы, передней

камеры (глубина, равномерность), радужной оболочки (деструкция пигментной каймы, ригидность зрачка) и хрусталика (наличие и выраженность помутнения, признаки набухания). Также определялось наличие ранее проведенных АГО и артефакции.

Для диагностики гидродинамики пациентам проводили тонографию на приборе «ТНЦ-100» (ПО «Завод им. Масленникова», Россия) до операции, на 1 сутки и через 1 месяц. Также всем пациентам основной и контрольной групп в качестве дополнительного исследования проводили ультразвуковую биомикроскопию на приборе «Eyescubed» («Ellex», Австралия) с оценкой анатомо-топографических характеристик ЦТ до операции, а также на 1 сутки, через 1, 3, 6 месяцев, 1 и 2 года после ЦФК.

### **2.3.3. Показатели гидродинамики**

Такой метод, как тонография, помимо измерения истинного ВГД ( $P_0$ , мм рт.ст.), позволяет оценить показатели гидродинамики глаза, включающие:  $C$  – коэффициент легкости оттока водянистой влаги ( $\text{мм}^3/\text{мин}/\text{мм}$  рт.ст.),  $F$  – минутный объем водянистой влаги ( $\text{мм}^3/\text{мин}$ ), а также коэффициент Беккера ( $P_0/C$ ).

Определение этих параметров у пациентов с ТГ зачастую затруднено ввиду высоких показателей ВГД, а также имеющих функциональных изменений в путях оттока жидкости. Однако возможность их определения позволяет косвенно оценить превалирование одного из механизмов снижения ВГД: уменьшения влагопродукции или увеличения оттока камерной влаги.

### **2.3.4. Ультразвуковая биомикроскопия при терминальной глаукоме**

Ультразвуковая биомикроскопия является методом исследования, позволяющим прижизненно оценить анатомо-топографические параметры и динамику изменений области иридо-цилиарной зоны глазного яблока. При проведении настоящего исследования был использован датчик с частотой

генерируемого звука 50 мегагерц, с шириной сканирования 0,08 мм, глубиной сканирования 0,06 мм, фокусным расстоянием 12 мм, максимальным углом сканирования 35°, разрешением изображения 1280 на 1024 пикселя.

УБМ всем пациентам выполняли при комнатном освещении под местной анестезией по стандартной иммерсионной методике в 2-х сегментах: в верхнем – на протяжении от 11 до 13 часов, в нижнем – с 17 и до 19 часов (в каждом секторе проводили по 5 измерений) с постановкой датчика параллельно исследуемым структурам иридоцилиарной зоны.

Характеристики анатомо-топографических структур ЦТ оценивали по стандартным методикам Pavlin С.Ј. [154] и Егоровой Э.В. [62]. В работе оценивали следующие параметры УЗ-картины иридо-цилиарной зоны:

1) толщина базиса ЦТ (мм) – измерялась перпендикулярно от внутренней поверхности склеры до отростчатой части ЦТ в 1,0-1,5 мм от склеральной шпоры, было проведено по 5 измерений в каждом сегменте, учитывалось максимальное значение;

2) форма и положение ЦТ;

3) толщина склеры в месте проекции датчика при проведении ЦФК в 2 мм от лимба;

4) экзогенность структур и контрастность пигментного эпителия ЦТ (дБ);

5) при технической возможности измерения проводилась оценка размера супрахориоидального пространства.

Помимо анатомо-топографических характеристик, на УЗ-сканограммах оценивали длительность и выраженность воспалительной реакции в тканях ЦТ после проведения ЦФК у пациентов основных и контрольной групп относительно исходных данных, которые сопоставляли с данными клинической картины.

## 2.4. Методики проведения ЦФК у пациентов в микроимпульсном и непрерывно-волновом режимах

В ходе предоперационной подготовки всем пациентам основной и контрольной групп за 30 минут до лазерной операции проводили ретробульбарную анестезию с применением Sol. Proxymetacaini 0,5% 3,0 мл для достижения стойкого анальгетического эффекта.

Для проведения микроимпульсной ЦФК использовали диодный лазер «Cyclo G6» («IRIDEX», США) с длиной волны 810 нм. На приборе устанавливали следующие настройки: мощность – 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт, экспозиция – 120-160 с (60-80 с на каждую полусферу), рабочий цикл – 31,3% (длительность импульса 0,5 мс, период 1,1 мс). У всех пациентов специальный наконечник устанавливали вдоль лимба, мЦФК проводили циклично по дуге окружности длиной 120 градусов с 4 до 8 часов в нижней полусфере глазного яблока, затем циклично по дуге окружности длиной 120 градусов с 10 до 2 часов в верхней полусфере глазного яблока вдоль лимба, при этом экспозиция за один цикл составила 10 с.

Непрерывно-волновая ЦФК проводилась при помощи диодного лазера «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия) по стандартной методике при помощи полупроводникового диодного лазера с длиной волны 810 нм, диаметром рабочего наконечника 2,5 мм, мощностью излучения от 0,6 Вт до 1,8 Вт, длительностью импульса 2-4 с, всего наносилось от 12 до 26 коагулятов.

В завершении операции всем пациентам основных и контрольной групп в оперированный глаз делали две субконъюнктивальные инъекции Sol. Dexamethasoni 0,1% по 0,4 мл в нижний и верхний конъюнктивальные своды, накладывали антисептическую повязку.

Всем пациентам сохраняли гипотензивную терапию после операции в течение 1 месяца, далее число применяемых гипотензивных препаратов корректировалось офтальмохирургом в зависимости от уровня ВГД. Для профилактики гипертензионного синдрома на 1 сутки пациентам назначали однократное применение Tab. Acetazolamidi 250 мг. Послеоперационная

противовоспалительная терапия проводилась по стандартной схеме с назначением инстилляций Sol. Dexamethasoni 0,1% по убывающей схеме в течение 2х недель, антибиотика (Sol. Tobramicini 0,3%) в течение 2х недель, а также нестероидных противовоспалительных препаратов (Sol. Bromfenaci 0,09%) в течение 3х недель.

## **2.5. Методы статистической обработки клинико-функциональных результатов**

Статистический анализ результатов исследований проводили при помощи компьютерных программ Statistica 10.0 и Excel 2022. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Оценку результатов производили непараметрическим критерием Манна-Уитни для сравнения 2-х групп. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, представляли в виде средней арифметической величины – М (Mean) и стандартного отклонения –  $\sigma$  (Standard Deviation). Для сравнения средних величин и оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента для независимых случаев (t-test for independent samples). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. В таблицах и рисунках информация представлена в виде  $M \pm m$ . Межгрупповое сравнение показателей проводили по критериям Стьюдента с определением уровня значимости p (различия считались достоверными при  $p < 0,05$ ).

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЗОПАСНОГО ДИАПАЗОНА ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ЦФК**

Целью данной главы являлось определение безопасного диапазона воздействия различных параметров микроимпульсной энергии на цилиарное тело с использованием методов математического моделирования.

Для этого необходимо было провести сравнительный анализ лазерного воздействия на биологические ткани непрерывно-волновой и микроимпульсной ЦФК, а также провести анализ основных показателей уровня лазерной энергии при проведении мЦФК с различными параметрами энергетического воздействия.

#### **3.1. Сравнительный анализ лазерного воздействия на биологические ткани непрерывно-волновой и микроимпульсной ЦФК**

При прерывистой структуре импульса мЦФК после поглощения света распространение тепла регулируется тепловыми свойствами ткани-мишени, которым является ЦТ. При нвЦФК лазерная энергия проходит через ткани в непрерывном режиме излучения.

В обоих случаях луч лазерной энергии проходит через склеру и фокусируется в структурах ЦТ. На основе закона Ламберта-Бугера-Беера была представлена модель зависимости доли поглощенной энергии в различных точках биоткани (формула 1) при предположении, что лазерное излучение было сфокусировано на глубине 0,35 мм от места соприкосновения наконечника и склеры (Рисунок 1).



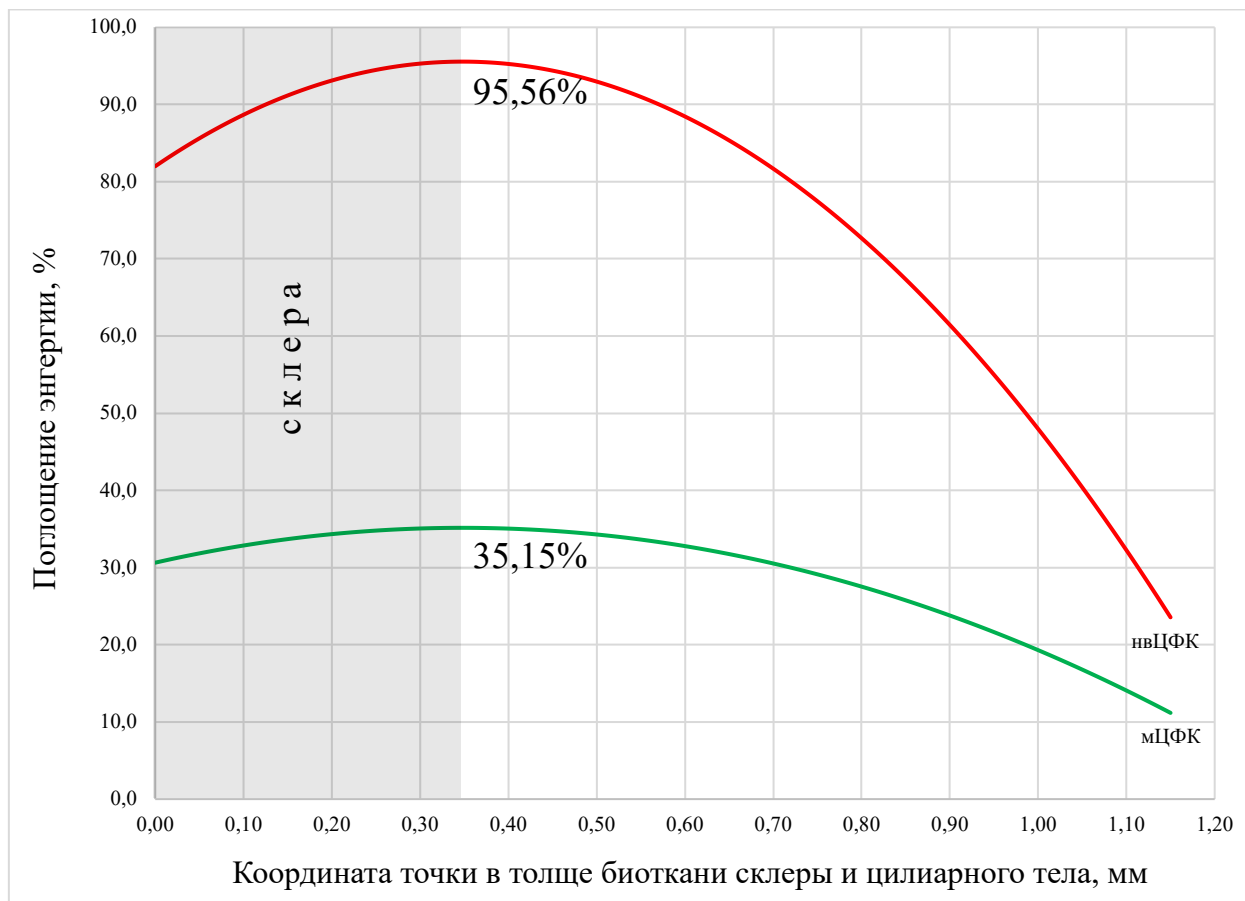


Рисунок 1 – Распределение поглощения лучистой энергии в биоткани склеры и цилиарного тела

По данным рисунка 1 видно, что процент поглощения лазерной энергии в точке фокуса при мЦФК составил в среднем 35,15%, при нвЦФК данный показатель значительно выше – 95,56%, что обусловлено непрерывным режимом лазерного воздействия.

Более детализированной характеристикой лазерного воздействия является распределение температуры. В отличие от моделирования поглощения лучистой энергии, при расчете температуры учитывался фактор внешней среды, когда при отсутствии излучения биологическая ткань остывает. Интенсивность потери тепла пропорциональна градиенту нагретой биоткани и окружающей среды со средней температурой 20<sup>0</sup>С снаружи и 37<sup>0</sup>С внутри. При включении лазера происходил нагрев, а при выключении – остывание, поэтому процесс нагревания и остывания биоткани предполагали стационарным, а производную по времени – равной нулю.

При построении математической модели радиационно-кондуктивного теплообмена при лазерном воздействии (формула 2) было получено распределение температуры внутри биоткани в месте фокуса, расположенного на глубине 0,35 мм (Рисунок 2).

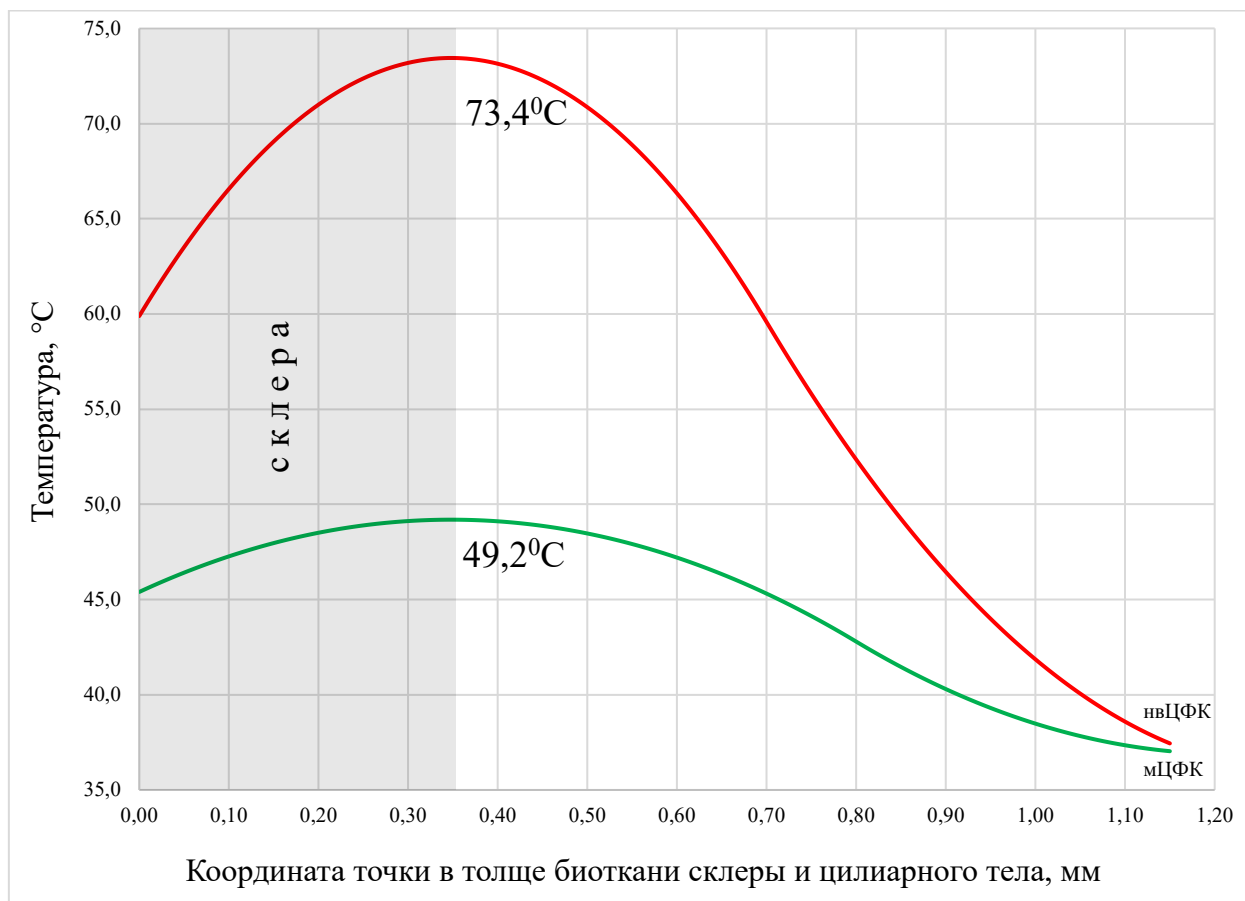


Рисунок 2 – Распределение температуры в биоткани склеры и цилиарного тела

Стоит отметить, что средняя температура денатурации белков – выше  $55^{\circ}\text{C}$ , при температуре более  $70^{\circ}\text{C}$  происходит их коагуляция. Согласно рисунку 2, при воздействии лазерной энергии в микроимпульсном режиме средняя максимальная температура в биотканях не доходила до критического уровня благодаря периодам «тепловой релаксации» и составила  $49,2^{\circ}\text{C}$ . При непрерывно-волновом режиме средняя температуры в биотканях повышалась до  $73,4^{\circ}\text{C}$ , превышая порог, при котором происходит термическая травма тканей.

Также важно учитывать микроимпульсный режим распространения лазерной энергии при проведении мЦФК, что не позволяет тканям нагреваться до уровня термического ожога с последующей коагуляцией. При расчете было проведено моделирование динамики процесса нагревания и охлаждения биоткани в течение 10 с точке фокуса (0,35 мм) с использованием формул 3 и 4 (Рисунок 3).

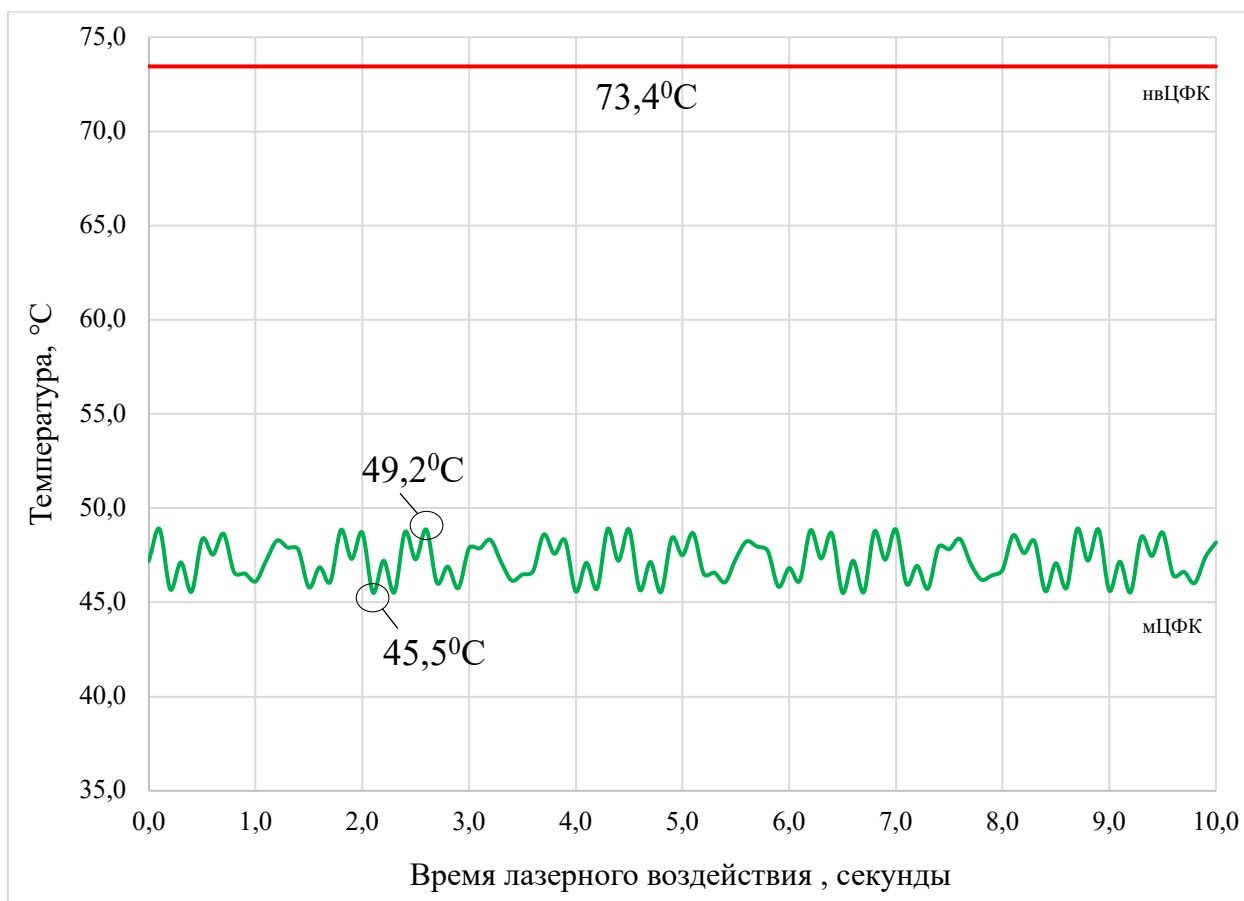


Рисунок 3 – Распределение температуры по времени в биоткани склеры и цилиарного тела в фокусе излучения в течение 10 с

По данным рисунка 3, средняя температура в точке фокуса в биоткани при проведении нвЦФК имела постоянную величину в течение 10 с и составила  $73,4^{\circ}\text{C}$ , в то время как при мЦФК данный показатель в течение 10 с колебался в пределах от  $45,5^{\circ}\text{C}$  до  $49,2^{\circ}\text{C}$ .

### 3.2. Основные показатели уровня лазерной энергии при проведении мЦФК с различными параметрами энергетического воздействия

В данном исследовании при моделировании мЦФК учитывали единые параметры экспозиции – 160 с (80 с на каждую полусферу) и рабочего цикла – 31,3%, при этом были использованы несколько уровней мощности лазерной энергии: 2,0 Вт, 2,5 Вт, 2,8 Вт и 3,0 Вт (максимальный). Уровень СЭ при проведении мЦФК был рассчитан по формуле 5 (Рисунок 4):

$$СЭ_1 = 2,0 \text{ Вт} \times 0,313 \times 160 \text{ с} = 100,2 \text{ Дж}$$

$$СЭ_2 = 2,5 \text{ Вт} \times 0,313 \times 160 \text{ с} = 125,5 \text{ Дж}$$

$$СЭ_3 = 2,8 \text{ Вт} \times 0,313 \times 160 \text{ с} = 140,2 \text{ Дж}$$

$$СЭ_4 = 3,0 \text{ Вт} \times 0,313 \times 160 \text{ с} = 150,2 \text{ Дж}$$

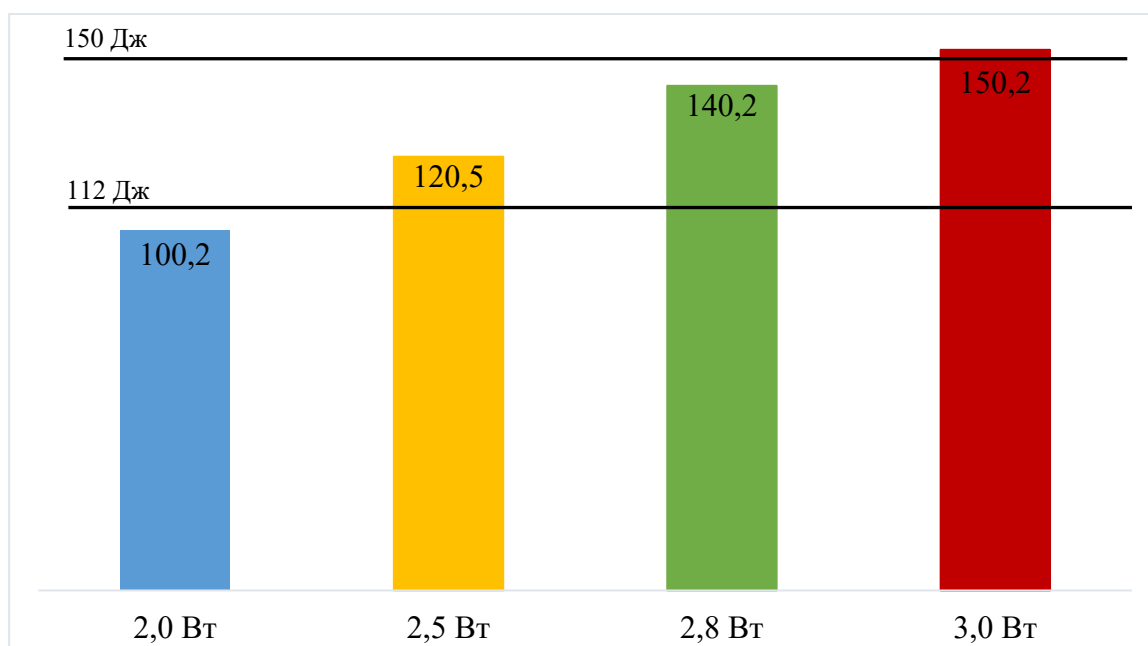


Рисунок 4 – Уровни суммарной лазерной энергии мЦФК при различных параметрах мощности

При повышении уровня мощности до 2,8 Вт увеличение СЭ при мЦФК происходит на 16,3% от максимально применяемого уровня мощности 2,5 Вт, изученного в литературе. При этом СЭ при мощности 2,8 Вт на 6,5% ниже уровня 150 Дж (верхняя граница безопасного диапазона), а максимальная мощность 3,0 Вт, которую можно установить на приборе, превышает

допустимый порог. В связи с этим, дальнейшее моделирование и изучение мЦФК проводилось со стандартным рабочим циклом 31,3%, экспозицией 160 с и уровнями мощности 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт.

При расчете времени облучения учитывали показатели площади зонда, длины полусферы глаза и времени экспозиции на полусферу. При стандартной площади наконечника зонда, равной 0,7 мм, средняя длина полусферы на одно прохождение составляет 22 мм. В данном показателе переменной величиной была скорость прохождения зонда, которая в настоящем исследовании составляла 10 с. Следовательно показатель времени облучения по формуле 6 составил:

$$\text{Dwell time} = 0,7 \text{ мм} / 22 \text{ мм} \times 10 \text{ с} = 0,318 \text{ с}$$

При этом средняя скорость движения зонда при времени прохождения полусферы за 10 с по формуле 7 составила:

$$V = 22/10 = 2,2 \text{ мм/с}$$

Показатель потока энергии при проведении мЦФК учитывает показатели мощности, рабочий цикл, время облучения и площадь зонда. В данном исследовании, регулируя параметрами мощности воздействия, получили различный уровень потока энергии при проведении мЦФК по формуле 8:

$$F_1 = 2,0 \text{ Вт} \times 0,313 \times 0,318 \text{ с} / 0,0038 \text{ см}^2 = 54,4 \text{ Дж/см}^2$$

$$F_2 = 2,5 \text{ Вт} \times 0,313 \times 0,318 \text{ с} / 0,0038 \text{ см}^2 = 65,5 \text{ Дж/см}^2$$

$$F_3 = 2,8 \text{ Вт} \times 0,313 \times 0,318 \text{ с} / 0,0038 \text{ см}^2 = 73,3 \text{ Дж/см}^2$$

Лазерная энергия при мЦФК проникает в ткани ЦТ от внутренней поверхности склеры равномерно, что было рассчитано по формуле 9 при моделировании поглощения лучистой энергии на глубине 0,35 мм конгруэнтно поверхности склеры при трех режимах мЦФК (Рисунок 6).

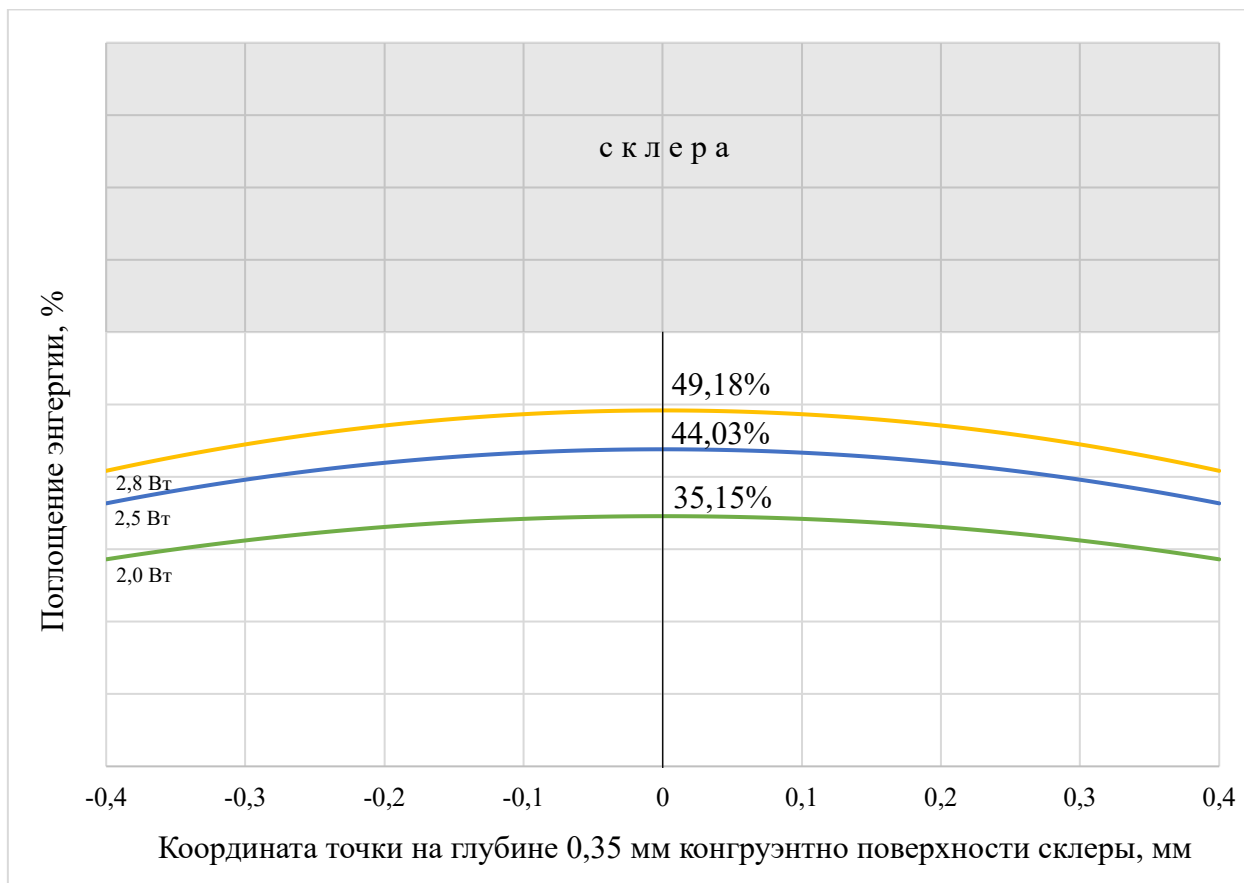


Рисунок 6 – Распределение поглощения лучистой энергии на глубине 0,35 мм конгруэнтно поверхности склеры по трем режимам мЦФК

Также необходимо учитывать глубину проникновения и процентное поглощение лазерной энергии в ткани склеры и ЦТ при использовании различных уровней мощности мЦФК. При расчете по формуле 10 проводили моделирование распределения поглощения лучистой энергии в биоткани цилиарного тела при различных уровнях мощности воздействия мЦФК (Рисунок 5).

По данным рисунка 5 видно, что при повышении мощности при мЦФК процент поглощаемой энергии увеличивался. Также отмечалось более интенсивное поглощение энергии на меньшей толщине ЦТ. При средней толщине ЦТ, равной 0,37 мм, при которой имеются противопоказания для проведения нвЦФК, средний процент поглощения энергии увеличился на 21,9% относительно толщины ЦТ 0,53 мм, которая является средней величиной на глазах с ТГ. При этом относительно толщины ЦТ 0,74 мм,

которая является средней на глазах без диагностированной ТГ, средний процент поглощения энергии при «тонком» ЦТ увеличился вдвое (Рисунок 5).

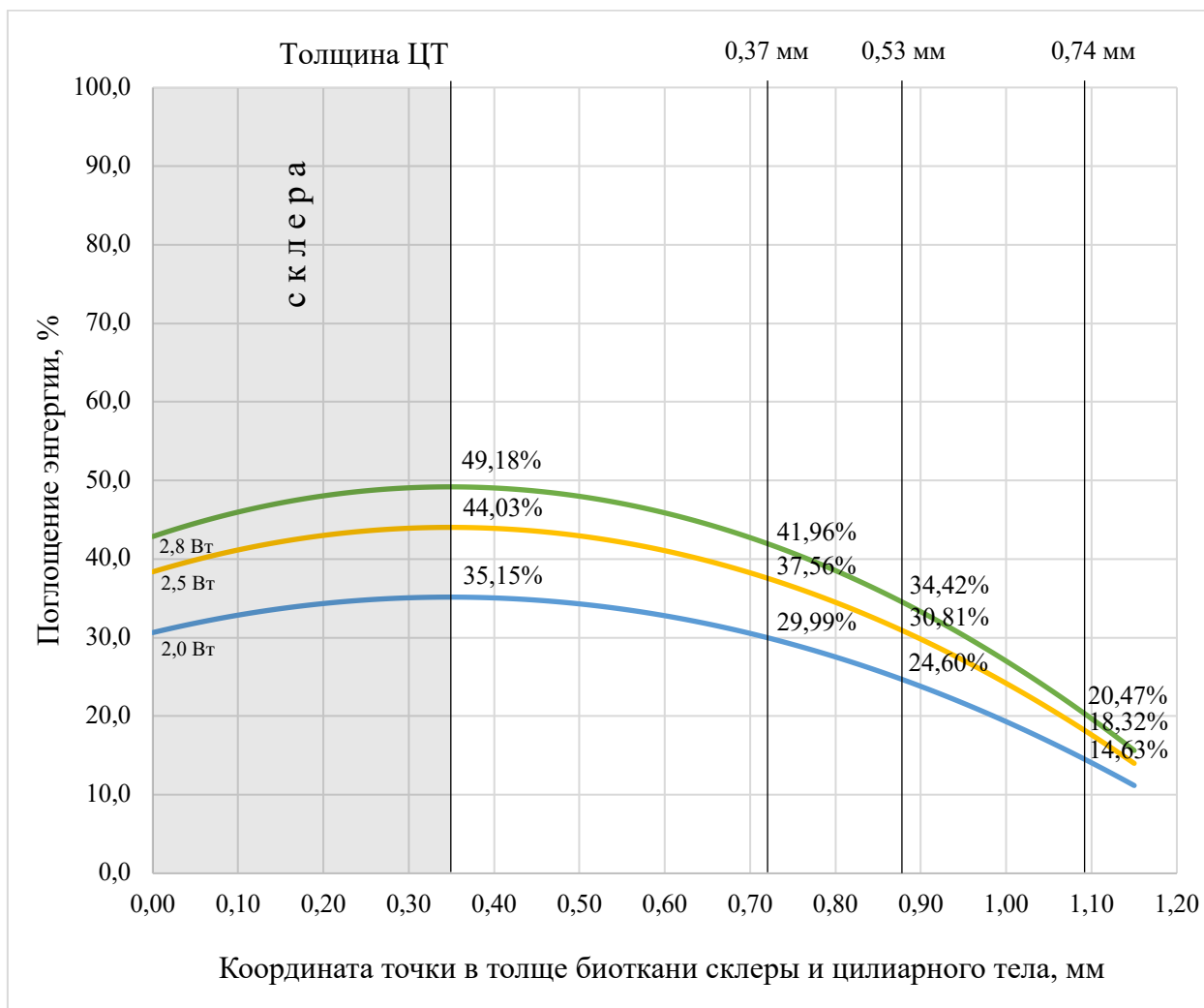


Рисунок 5 – Распределение поглощения лучистой энергии в биоткани цилиарного тела при различных уровнях мощности воздействия мЦФК

Полученные данные говорят о том, что при проведении мЦФК у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее необходимо снижать суммарный уровень лазерной энергии в среднем на 21,9%. Этого можно достичь путем уменьшения мощности или времени экспозиции.

Показатель СЭ при снижении на 21,9% от максимального уровня 140,2 Дж составляет 109,5 Дж, что несколько превышает значения СЭ при использовании мощности 2,0 Вт и экспозиции 160 с, при этом находится ниже значений СЭ при мощности 2,5 Вт. При сохранении экспозиции 160 с и СЭ,

приближенной к 109,5 Дж необходимо снижение мощности до 2,185 Вт. Также возможно снижение времени экспозиции при сохранении мощности 2,8 Вт до 120 с. В связи с тем, что применение мЦФК у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее в литературе малоизучено, при этом имеется много работ по применению мощности до 2,5 Вт с экспозицией 160 с, следует более подробно изучить применение мощности до 2,8 Вт у пациентов с любой толщиной ЦТ.

Уровень СЭ при проведении мЦФК при сохранении параметров мощности 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт со сниженной экспозицией до 120 с был рассчитан по формуле 5:

$$СЭ_1 = 2,0 \text{ Вт} \times 0,313 \times 120 \text{ с} = 75,1 \text{ Дж}$$

$$СЭ_2 = 2,5 \text{ Вт} \times 0,313 \times 120 \text{ с} = 93,9 \text{ Дж}$$

$$СЭ_3 = 2,8 \text{ Вт} \times 0,313 \times 120 \text{ с} = 105,2 \text{ Дж}$$

В настоящем исследовании было проведено математическое моделирование трех режимов мощности при проведении мЦФК 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт с одинаковыми рабочим циклом (31,3%) и экспозицией 120 с и 160 с. Был произведен анализ параметров СЭ, потока энергии на один см<sup>2</sup>, а также процент поглощения лазерной энергии при толщине ЦТ 0,37 мм, 0,53 мм и 0,74 мм (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика трех режимов мЦФК

Мощность	2,0 Вт	2,5 Вт	2,8 Вт
СЭ при экспозиции 160 с, Дж	100,2	125,5	140,2
СЭ при экспозиции 120 с, Дж	75,1	93,9	105,2
Поток энергии, Дж/см <sup>2</sup>	54,4	65,5	73,3
Поглощение энергии при толщине ЦТ 0,37 мм, %	29,99	37,56	41,96
Поглощение энергии при толщине ЦТ 0,53 мм, %	24,60	30,81	34,42
Поглощение энергии при толщине ЦТ 0,74 мм, %	14,63	18,32	20,47



Таким образом, на основании математического моделирования показано, что при проведении ЦФК в микроимпульсном режиме лазерная энергия в биотканях склеры и ЦТ распределяется равномерно, максимальная температура не достигает критического уровня, при котором возникает термическая травма тканей, как при нвЦФК.

Также определены безопасные диапазоны лазерного воздействия на структуры ЦТ при проведении мЦФК. Мощности от 2,0 Вт до 2,8 Вт включительно соответствуют уровню безопасной суммарной лазерной энергии. Однако СЭ при мощности 2,0 Вт с экспозицией 160 с находится ниже оптимального диапазона эффективности 112 Дж. Итоговый поток лазерной энергии, проходящий через ткани ЦТ, также находится в безопасном диапазоне при использовании мощности от 2,0 Вт до 2,8 Вт. Минимальный показатель «Fluence» составил 54,4 Дж/см<sup>2</sup> при применении мощности 2,0 Вт, максимальный показатель увеличился 34,7% и составил 73,3 Дж/см<sup>2</sup> при мощности 2,8 Вт.

При моделировании поглощения лазерной энергии при различных параметрах мощности мЦФК выявлено, что большая толщина тканей ЦТ обеспечивает лучшее рассеивание лазерной энергии при мЦФК, при этом при уменьшении объема биоткани ЦТ тепловая лазерная энергия поглощается интенсивнее на меньшей глубине. Для уменьшения интенсивности теплового лазерного воздействия у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее необходимо снижать уровень СЭ в среднем на 21,9% за счет уменьшения экспозиции до 120 с.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОЙ ЭНЕРГИИ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ЦФК НА СТРУКТУРЫ ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Целью экспериментального исследования являлась сравнительная оценка влияния транссклеральной ЦФК в микроимпульсном режиме с различными уровнями мощности лазерного воздействия на морфологию и иммунологическую активность тканей ЦТ. Для этого необходимо было провести анализ морфологических особенностей ЦТ методом световой микроскопии, а также сравнить результаты ИФА культуральной среды, выделенной из ОКЦТ при органотипическом культивировании после воздействия мЦФК с различными режимами мощности.

### 4.1. Морфологические особенности цилиарного тела после воздействия микроимпульсной ЦФК

Перед проведением гистологического исследования оценивали макроскопическую картину ЦТ (Рисунок 7).

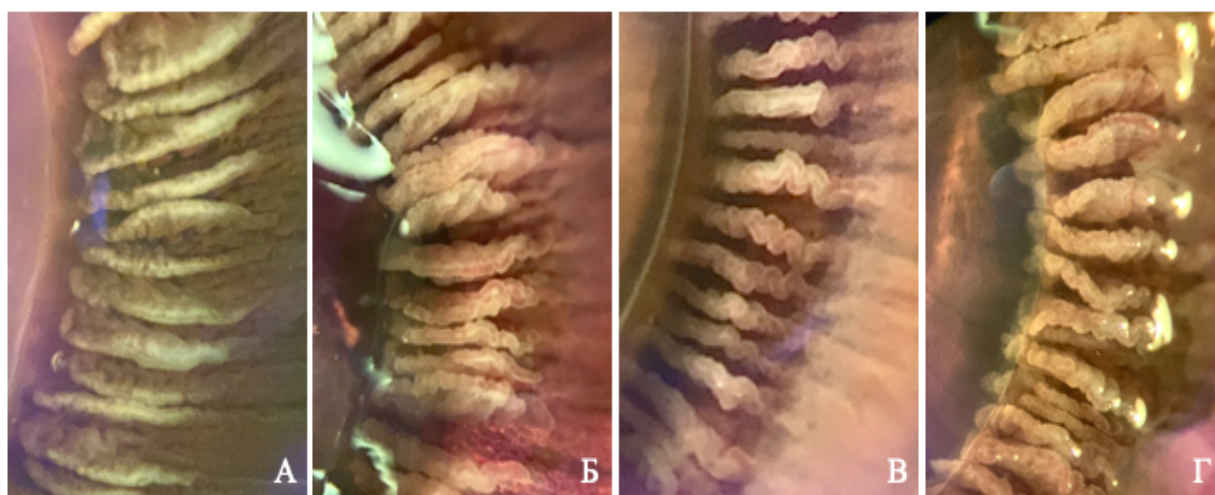


Рисунок 7 – Макроскопическая картина ЦТ (увеличение x64):

А – контрольная зона без лазерного воздействия, Б – после проведения мЦФК с мощностью 2,0 Вт, В – после проведения мЦФК с мощностью 2,5 Вт, Г – после проведения мЦФК с мощностью 2,8 Вт.

В контрольной зоне была отмечена сохранность структур ЦТ, эпителий равномерно покрывал его поверхность, была отмечена более выраженная пигментация у основания ЦО, складчатость отростков была равномерна (Рисунок 7А). Макроскопическая картина всех зон лазерного воздействия показала отсутствие видимых участков некроза и коагуляции. Отмечалась умеренная отечность ЦО, их более выраженная складчатость, умеренная депигментация в концевых отделах (Рисунки 7Б, 7В и 7Г).

По данным световой микроскопии толщина ЦТ во всех зонах в среднем составила 0,73 мм. В первой контрольной зоне морфологическая картина склеры, ЦТ и его отростков соответствовали возрастной норме, без явных патологических изменений, наблюдалось укорочение ЦО, как вариант индивидуальных особенностей глаза донора. При детальном изучении ЦО была отмечена сохранность структурных элементов, четкая дифференцировка ПЭ и БПЭ (Рисунок 8А), пигмент центральных отростков был менее интенсивным (Рисунок 8Б), подлежащие слои без нарушений. В концевых отделах отростков были отмечены полнокровие сосудов, в просвете эритроциты были сладжированы, без признаков лизиса.

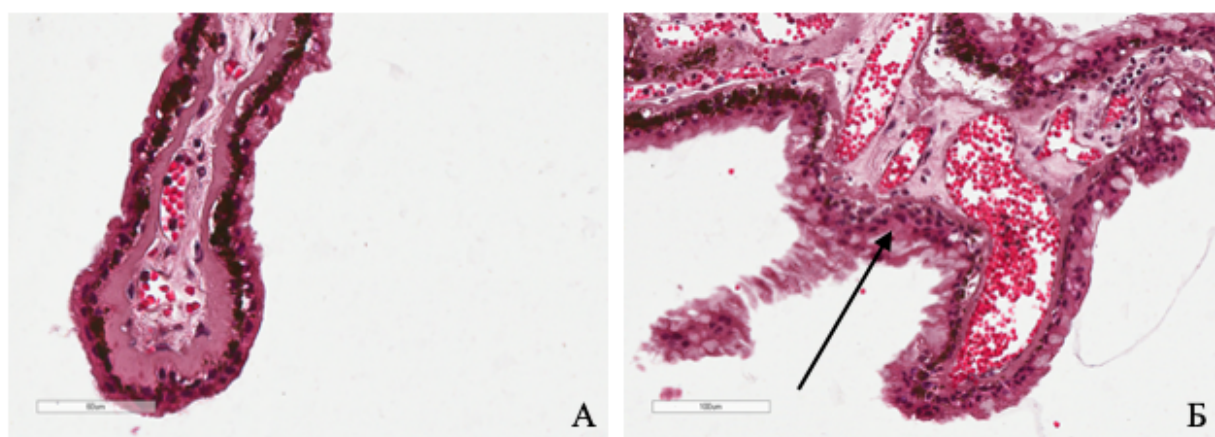


Рисунок 8 – Гистологический препарат 1 зоны донорского глаза (контроль), окраска гематоксилин-эозином, увеличение x400: А – цилиарный отросток, Б – стрелкой указана зона менее интенсивной пигментации.

Во второй зоне донорский материал подвергали лазерному воздействию с мощностью 2,0 Вт. Срез зоны цилиарного тела прошел тангенциально, было возможно изучение только фрагмента корпуса и плоской части цилиарного тела. Морфологическая структура области воздействия не выявила деструктивных изменений со стороны конъюнктивы и склеры. В цилиарном теле в свободной части имеющихся отдельных отростков были обнаружены участки отслойки эпителиальных структур, в концевых отделах отростков отмечали признаки дегидратации с формированием плоского комплекса «склейки» эпителия с базальной мембраной (Рисунок 9). Строма отростков была без изменений, в просвете эктазированных сосудов эритроциты были сладжированы.

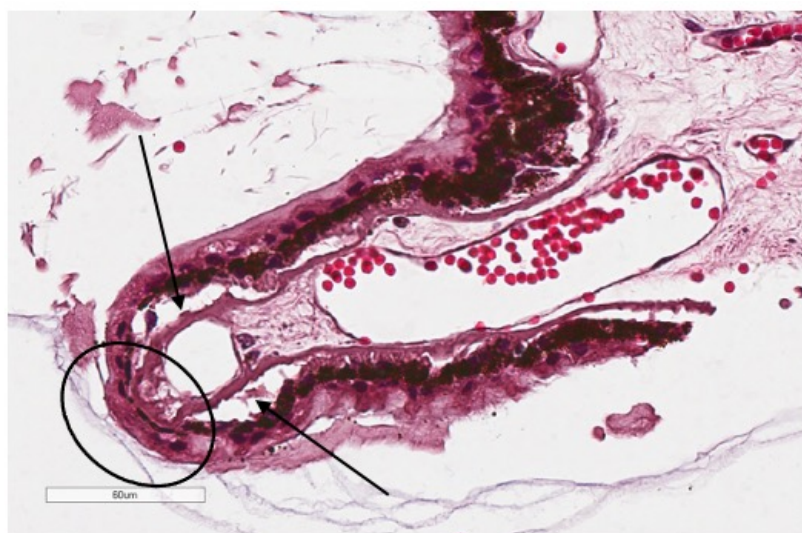


Рисунок 9 – Гистологический препарат 2 зоны донорского глаза (2,0 Вт), окраска гематоксилин-эозином, увеличение x400: овалом отмечена область комплекса «склейки» эпителия с базальной мембраной, стрелками указаны участки отслойки эпителия от базальной мембраны.

Описанная морфологическая картина второй зоны свидетельствовала об отсутствии термической травмы в иридо-цилиарной области после мЦФК с мощностью 2,0 Вт, что подтверждает результаты математического моделирования в предыдущей главе, при которых средняя температура в биоткани ЦТ после мЦФК не доходила до критической отметки, при которой происходит термическая травма.

В третьей зоне донорский материал подвергали лазерному воздействию с мощностью 2,5 Вт. Морфологическая картина области воздействия была сходна с описанием предыдущего фрагмента. Отличительной особенностью можно назвать более уплотненную дегидратированную строму отростков на всем протяжении (Рисунок 10А). В этой области также у отдельных ЦО были обнаружены участки отслойки эпителиальных структур (Рисунок 10Б).

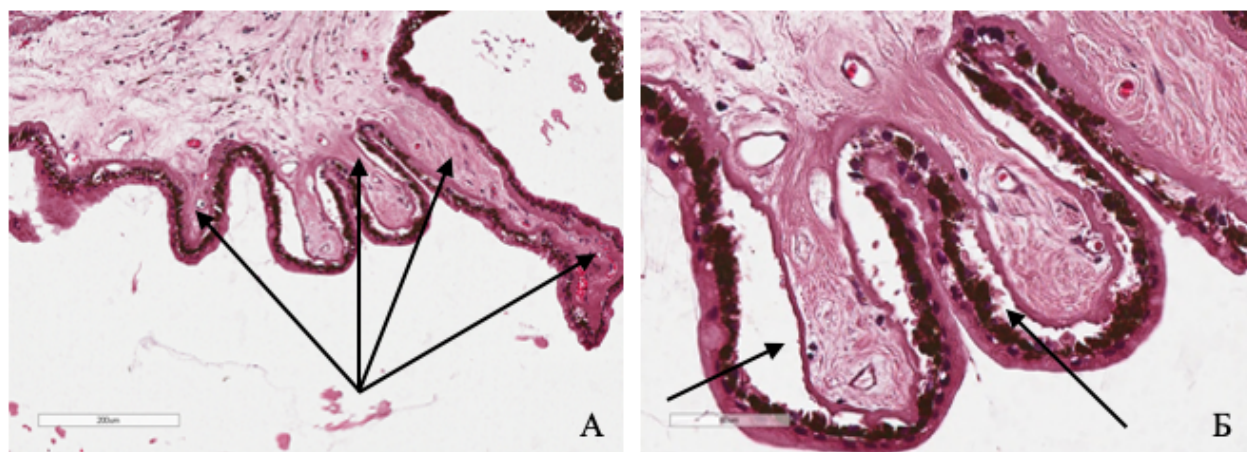


Рисунок 10 – Гистологический препарат 3 зоны донорского глаза (2,5 Вт), окраска гематоксилин-эозином: А (увеличение x200) – стрелками показаны участки дегидратации стромы ЦО, Б (увеличение x400) – стрелками указаны участки отслойки эпителия от базальной мембраны.

В четвертой зоне донорский материал подвергали лазерному воздействию с мощностью 2,8 Вт. Морфологическая картина области воздействия имела набор признаков, выявленных в предыдущих фрагментах. Были выявлены участки дегидратации стромы в концевых отделах ЦО с формированием плоского комплекса «склейки» эпителия с утолщенной базальной мембраной (Рисунок 11А), участки отслойки эпителиальных структур (Рисунок 11Б).

Описанная морфологическая картина третьей и четвертой зон также продемонстрировала наличие умеренного термического воздействия после мЦФК с мощностью 2,5 Вт и 2,8 Вт, без признаков коагуляционного некроза, что подтверждает данные математического моделирования.

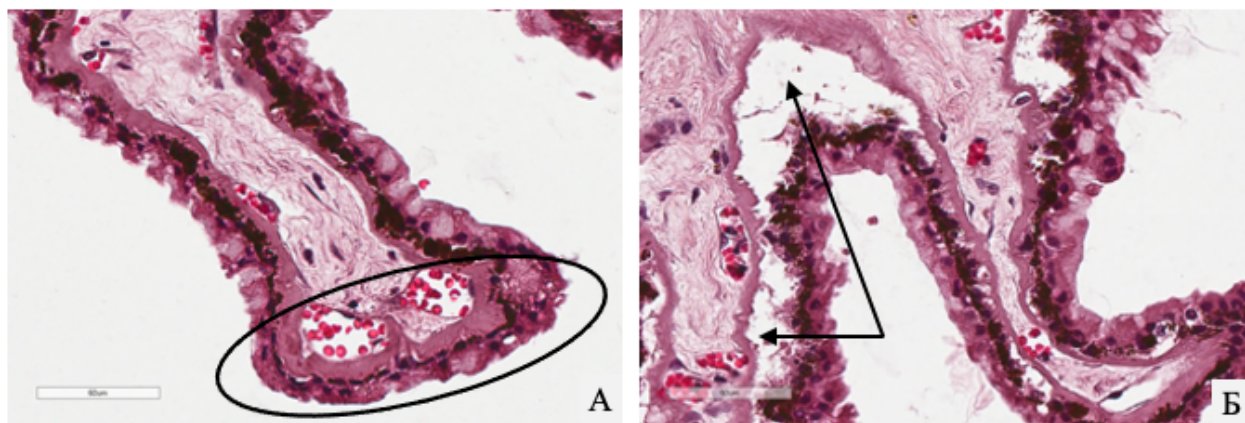


Рисунок 11 – Гистологический препарат 4 зоны донорского глаза (2,8 Вт), окраска гематоксилин-эозином: А (увеличение  $\times 200$ ) – овалом отмечена область комплекса склейки эпителия с базальной мембраной, Б (увеличение  $\times 400$ ) – стрелками указаны участки отслойки эпителия от базальной мембраны.

Морфологическая картина зон воздействия транссклеральной диод-лазерной ЦФК в микроимпульсном режиме демонстрировала признаки термического воздействия различной степени выраженности, соответствующие дегидратации без деструкции. Во 2, 3 и 4 зонах лазерного воздействия были отмечены общие гистологические признаки, включающие:

- участки отслойки эпителиальных структур от базальной мембраны (указаны стрелками на Рисунках 9, 10Б и 11Б);
- признаки дегидратации стромы в концевых отделах ЦО (представлено на Рисунке 10А);
- формирование плоского комплекса «склейки» эпителия с базальной мембраной (отмечено кругом на Рисунках 9 и 11А).

Также была проведена гистология образцов тканей ЦТ после органотипического культивирования через 21 сутки после проведения мЦФК. Операция была проведена со стандартными настройками рабочего цикла 31,3%, экспозицией 160 с и мощностью 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт на каждом донорском глазу. Один донорский глаз без лазерного воздействия служил контролем. Толщина ЦТ донорских глаз в среднем составила 0,79 мм.

В контрольной зоне была отмечена отслойка базальной мембраны и эпителия от стромы ЦТ, что может наблюдаться при длительном хранении материала *in vitro* (Рисунок 12А). Также отмечали единичные участки коллагеноза в области стромы ЦО (Рисунок 12А, отмечено стрелкой).

Во всех зонах после операции мЦФК с мощностью воздействия 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт морфологическая картина тканей ЦТ соответствовала контрольной. Была также выявлена отслойка базальной мембраны, ПЭ и БПЭ от стромы ЦТ, в зоне воздействия 2,5 Вт отмечали участок с коллагенозом ЦО (Рисунок 12В, отмечено стрелкой). Все три режима мЦФК показали сохранность эпителия, стромы и мышцы ЦТ, отсутствовали признаки термической травмы или участки коагуляции (Рисунок 12).

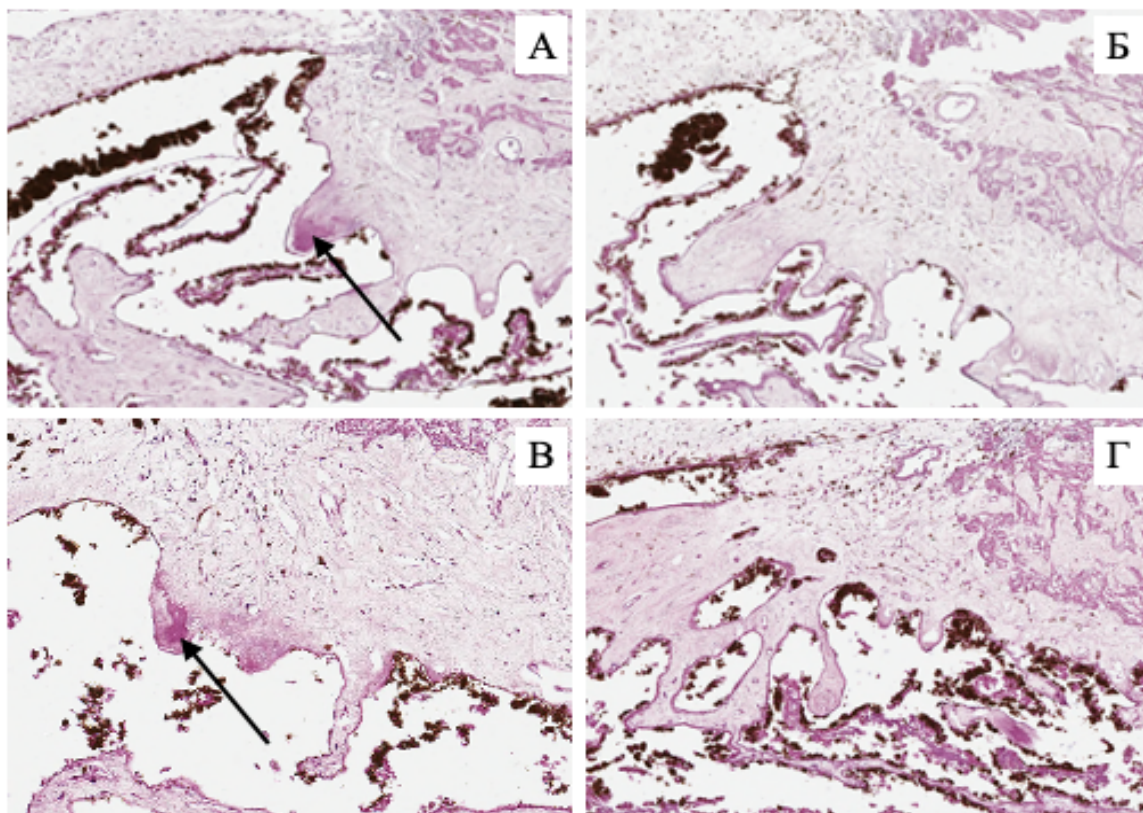


Рисунок 12 – Гистологические препараты иридо-цилиарной зоны донорских глаз через 21 сутки после культивирования в органной среде, окраска гематоксилин-эозином: А – контрольная зона без воздействия, стрелкой отмечена коллагенизация ЦО; Б – зона лазерного воздействия мЦФК с мощностью 2,0 Вт; В – зона лазерного воздействия мЦФК с мощностью 2,5 Вт, стрелкой отмечена коллагенизация ЦО; Г – зона лазерного воздействия мЦФК с мощностью 2,8 Вт

Таким образом, в данном исследовании четкая динамика процессов, связанная с увеличением примененной лазерной энергии при проведении мЦФК, не прослеживается. На основании морфологического исследования обоснован безопасный диапазон лазерной энергии при проведении мЦФК, включающий мощность от 2,0 Вт до 2,8 Вт при экспозиции 160 с и рабочем цикле 31,3%. Суммарный уровень энергии при этом составляет 100,2-140,2 Дж. Морфологическая картина при данном уровне энергии мЦФК показывает полную сохранность эпителия и стромы ЦТ, отсутствие термической травмы и коагуляционного некроза. Морфологические критерии безопасности мЦФК включают мощность 2,8 Вт с экспозицией до 160 с и рабочим циклом 31,3%.

## **4.2. Результаты проведения иммуноферментного анализа**

На данном этапе эксперимента была разработана методика выделения органной культуры тканей ЦТ с проведением иммуноферментного анализа содержания про- и противовоспалительных цитокинов в культуральной среде после лазерного воздействия мЦФК с тремя различными режимами мощности.

### **4.2.1. Методика выделения органной культуры тканей ЦТ**

При проведении органотипического культивирования использовали 4 донорских глазных яблока. Органную культуру ЦТ выделяли по оригинальному способу (заявка на патент РФ №2022124819 от 21.09.2022). После антисептической обработки 5% раствором «Бетадина» в течение 5-ти минут с последующей отмывкой стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, донорский кадаверный глаз фиксировали в держателе глазного яблока с достижением тонуса, близкого к тонузу глаза живого человека, который определяли пальпаторно. Затем проводили операцию мЦФК с заданными параметрами лазера.

Далее при помощи лезвия микротомы глазное яблоко разделяли пополам вдоль экватора. При помощи универсального офтальмохирургического



склерального пинцета и офтальмохирургических ножниц из передней половины глаза эвакуировали стекловидное тело и хрусталик. Затем микротомом от передней половины глаза отсепаровывали часть склеры в 1-2 мм от края зубчатой линии. Полученный образец укладывали роговичной стороной вниз и рассекали меридионально на 4 равные части относительно центра роговицы. Получался образец, включающий неповрежденную ткань ЦТ (отростчатая и плоская части) с прилегающими частями склеры, сетчатки, радужки и роговицы. В результате из 4-х глазных яблок было получено 16 образцов ОКЦТ.

#### **4.2.2. Оценка содержания про- и противовоспалительных цитокинов в культуральной среде**

В эксперименте был изучен дозозависимый иммунный ответ ОКЦТ на лазерную энергию при воздействии мЦФК с оценкой концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-8 и TNF- $\alpha$ , противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, а также ИЛ-4 и трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1.

Достоверно значимой разницы в концентрации таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 и TGF- $\beta$ 1, во всех группах после мЦФК не было выявлено. Уровень провоспалительного ИЛ-8 показал снижение концентрации при наблюдении с 7 по 21 сутки в основных и контрольной группах. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-2, напротив, показал постепенное возрастание концентрации в культуральной среде при наблюдении с 7 по 21 сутки.

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 показал стремительное снижение концентрации с 7 по 14 сутки, после чего при наблюдении до 21 суток его концентрация не определялась. Динамика концентрации цитокина ИЛ-4 демонстрировала повышение уровня с 7 по 14 сутки с последующим снижением концентрации с 14 по 21 сутки в основных и контрольной группах.

Динамика изменения концентрации цитокина TGF- $\beta$ 1 также не имела статистически достоверной разницы в основных и контрольной группах. Было отмечено постепенное повышение уровня его содержания в культуральной среде с 7 по 14 сутки в среднем на 0,1-7% в основных группах и на 3% в контрольной группе, затем концентрация снижалась при наблюдении до 21 суток в среднем на 24-28% в основных группах и на 33% в контрольной группе.

Уровень содержания TNF- $\alpha$  достиг максимальных значений на 7 сутки после лазерного воздействия во всех группах и составил  $13,17 \pm 1,96$  пг/мл после мЦФК с мощностью 2,0 Вт,  $16,50 \pm 0,09$  пг/мл после мЦФК с мощностью 2,5 Вт,  $16,92 \pm 0,09$  пг/мл после мЦФК с мощностью 2,8 Вт,  $12,67 \pm 1,77$  пг/мл в контрольной группе. Статистически значимой разницы на 7 сутки наблюдения между всеми группами не было выявлено.

Далее на 14 сутки наблюдения концентрация TNF- $\alpha$  во всех группах снижалась, причем в контрольной группе цитокин не определялся, после мЦФК с мощностью 2,0 Вт его концентрация составила  $0,78 \pm 0,78$  пг/мл ( $p > 0,05$ ), после мЦФК с мощностью 2,5 Вт –  $10,50 \pm 0,64$  пг/мл ( $p = 0,0141$  в сравнении с контролем,  $p = 0,0064$  в сравнении с мощностью 2,0 Вт), после мЦФК с мощностью 2,8 Вт –  $16,05 \pm 0,05$  пг/мл ( $p = 0,0007$  в сравнении с контролем,  $p = 0,0091$  Вт в сравнении с мощностью 2,0 Вт). Статистически значимой разницы между концентрацией TNF- $\alpha$  в группах 2,5 Вт и 2,8 Вт на 14 сутки наблюдения не было выявлено.

Далее на 21 сутки наблюдения концентрация TNF- $\alpha$  во всех группах продолжала снижаться, причем в контрольной группе и основной с мощностью 2,0 Вт содержание цитокина в культуральной среде не определялось. На 21 сутки наблюдения после мЦФК с мощностью 2,5 Вт его концентрация составила  $7,1 \pm 0,21$  пг/мл ( $p = 0,0141$  в сравнении с контролем,  $p = 0,0278$  в сравнении с мощностью 2,0 Вт), после мЦФК с мощностью 2,8 Вт –  $9,65 \pm 1,52$  пг/мл ( $p = 0,0066$  в сравнении с контролем,  $p = 0,0123$  в сравнении с мощностью 2,0 Вт). Статистически значимой разницы между концентрацией

TNF- $\alpha$  в группах 2,5 Вт и 2,8 Вт на 21 сутки наблюдения не было выявлено (Рисунок 13).

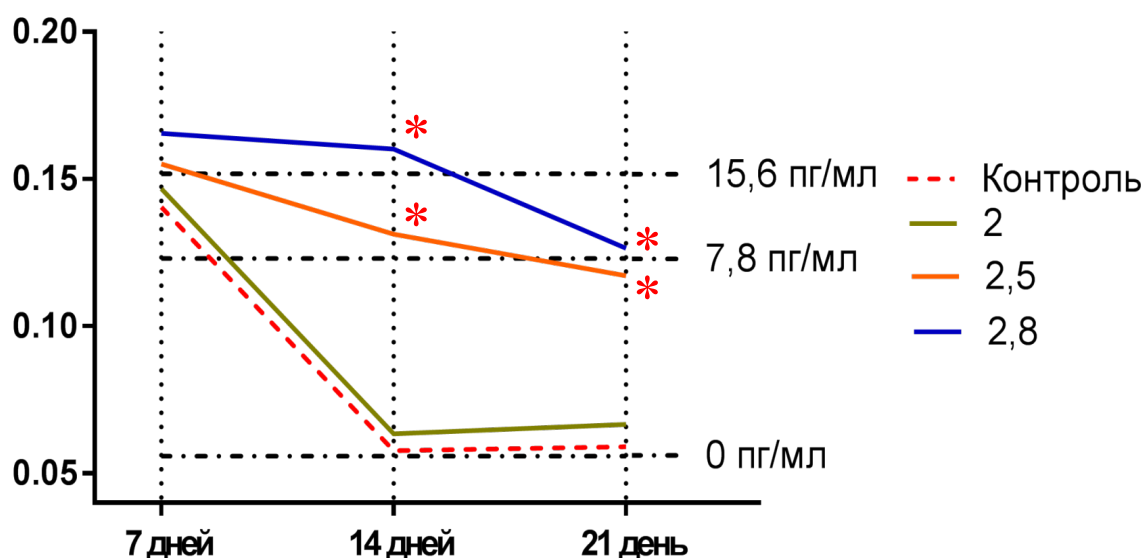


Рисунок 13 – Динамика изменения концентрации TNF- $\alpha$  в культуральной среде в основных и контрольной группах.

Цитокин TNF- $\alpha$  является фактором острого воспаления. Повышение его концентрации провоцируют патогены, иммунные комплексы и другие цитокины. К местному воздействию относятся: активация лейкоцитов, усиление адгезии тромбоцитов к эндотелию, а также пролиферация фибробластов и эндотелия при заживлении ран.

При анализе динамики провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  было отмечено повышение его концентрации с 7 по 21 сутки наблюдения во всех группах. После мЦФК с мощностью 2,0 Вт уровень ИЛ-1 $\beta$  возрос с  $4,35 \pm 0,32$  пг/мл (7 сутки) до  $11,23 \pm 0,32$  пг/мл к 21 суткам наблюдения, средний уровень концентрации увеличился более, чем в два раза. После мЦФК с мощностью 2,5 Вт уровень ИЛ-1 $\beta$  возрос с  $4,70 \pm 0,75$  пг/мл (7 сутки) до  $13,80 \pm 0,64$  пг/мл к 21 суткам наблюдения, средний уровень концентрации увеличился примерно в три раза. После мЦФК с мощностью 2,8 Вт уровень ИЛ-1 $\beta$  возрос с 4,0 пг/мл (7 сутки) до  $7,93 \pm 0,21$  пг/мл к 14 суткам, затем до  $21,85 \pm 0,05$  пг/мл к 21 суткам

наблюдения, средний уровень концентрации увеличился примерно в пять раз (на 193,6%) (Рисунок 14).

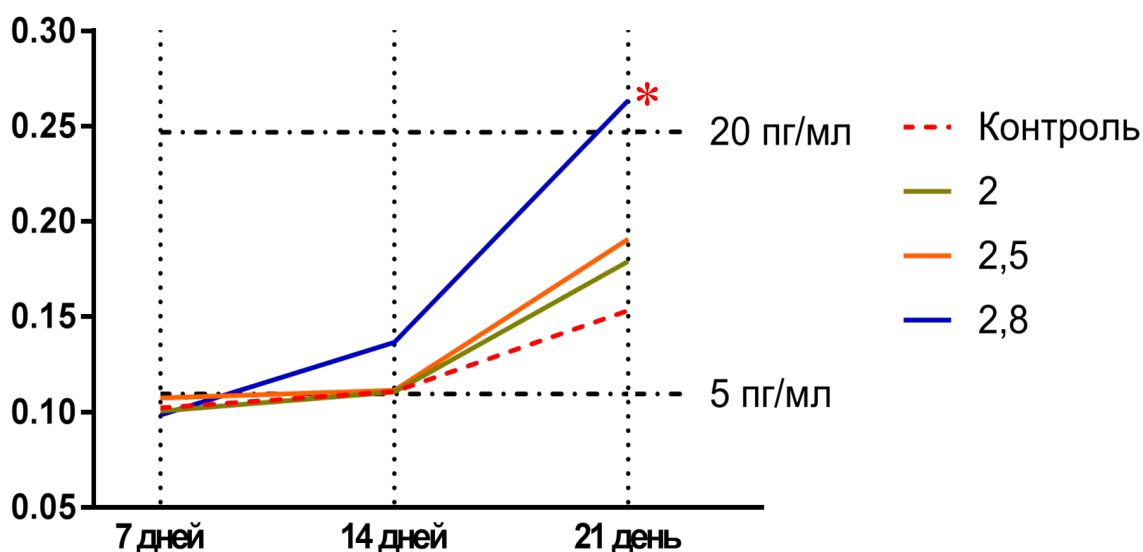


Рисунок 14 – Динамика изменения концентрации ИЛ1-β в культуральной среде в контрольной и основных группах.

Прослеживалась статистически значимая разница по уровню содержания цитокина ИЛ1-β на 21 сутки между основной группой после мЦФК с мощностью 2,8 Вт и группой контроля ( $p=0,0006$ ), а также в сравнении с мощностью 2,0 Вт ( $p=0,0029$ ) и 2,5 Вт ( $p=0,0063$ ) (Рисунок 14).

Цитокин ИЛ-1β также является фактором острого воспаления. Он способствует повышению фагоцитоза, хемотаксиса и проницаемости сосудистой стенки, оказывает пирогенный эффект и стимулирует синтез коллагена. Особенно важным является то, что данный цитокин отвечает за репаративные процессы в клетках в ответ на острое воспаление. Данные свойства ИЛ-1β свидетельствуют о воздействии на сосудистый компонент при мЦФК, включая повышение проницаемости сосудов, что может способствовать обратной резорбции жидкости. Его повышение свидетельствует об активации компенсаторных механизмов в качестве защитного ответа при воспалении, что достоверно отмечается при воздействии мЦФК с мощностью 2,8 Вт.

При отсутствии циклодеструкции основной реакцией тканей при мЦФК является воспаление, которое посредством естественных процессов под действием микроимпульсного режима способствует увеличению оттока жидкости. Иммуный ответ тканей ЦТ усиливается при повышении мощности лазерного воздействия. Динамика цитокинового статуса продемонстрировала физиологический ответ тканей на альтерацию, более выраженный при мощности 2,8 Вт, которая является более эффективной по результатам ИФА.

### **4.3. Анализ результатов экспериментальных исследований**

На данном этапе эксперимента проводилась разработка критериев безопасности и эффективности энергетических параметров мЦФК на основании результатов экспериментальных исследований *ex vivo* трех уровней мощности лазерного воздействия.

При повышении мощности до 2,8 Вт морфологическая картина тканей ЦТ оставалась полностью сохранной, отсутствовали признаки коагуляционного некроза. Иммуный ответ при этом характеризовался достоверным повышением выработки двух провоспалительных цитокинов в сравнении с другими режимами мощности ( $p < 0,01$ ) – TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . При этом разница в концентрации цитокина TNF- $\alpha$  была достоверная на 14 и 21 сутки наблюдения в сравнении с группой контроля и мощностью 2,0 Вт, а концентрация ИЛ-1 $\beta$  была статистически достоверна через 21 день наблюдения в сравнении с контролем и двумя другими основными группами.

Учитывая, что одним из механизмов эффективности мЦФК является наличие воспалительной реакции в тканях ЦТ, которая способствует расширению межклеточного пространства и активации оттока камерной влаги, достоверное увеличение уровня цитокинов TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  при мощности 2,8 Вт свидетельствует о более выраженном и длительном воспалительном ответе в тканях ЦТ. При повышении мощности мЦФК воспалительная реакция в тканях усиливается, при этом не доходит до критического уровня, а достоверное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$

свидетельствует об активации компенсаторного механизма регенерации тканей ЦТ в ответ на воспаление. При этом мощность 2,0 Вт по показателям иммунного ответа достоверно не отличается от контрольной группы, а при мощности 2,5 Вт уровень ИЛ-1 $\beta$  не показал достоверное повышение концентрации.

Таким образом, на основании экспериментальных исследований *ex vivo*, включающих проведение гистологии тканей ЦТ и ИФА культуральной среды, выделенной из ОКЦТ, после лазерного воздействия мЦФК с тремя режимами мощности, разработаны критерии безопасности и эффективности энергетических параметров мЦФК, включающие мощность 2,8 Вт при экспозиции 160 с и рабочем цикле 31,3%. Данные критерии продемонстрировали полностью сохранную морфологическую картину ЦТ с более выраженным иммунным ответом в культуральной среде ОКЦТ.

## **ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МИКРОИМПУЛЬСНОГО ТРАНССКЛЕРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

Целью данного исследования является обоснование оптимальных параметров проведения мЦФК, создание алгоритма лечения пациентов с ТГ и последующее применение его в клинической практике.

Для этого необходимо было оптимизировать хирургический этап технологии транссклеральной диод-лазерной ЦФК в микроимпульсном режиме при лечении ТГ на основании результатов математического моделирования и экспериментальных исследований, а также провести анализ результатов собственных клинических исследований.

### **5.1. Оптимизация технологии мЦФК при лечении ТГ**

В основу оптимизации технологии мЦФК при лечении пациентов с ТГ легли результаты исследований, описанных в предыдущих главах диссертации.

С помощью математического моделирования было доказано, что микроимпульсный режим при проведении ЦФК позволяет минимизировать термическое воздействие на ткани ЦТ, температура в месте фокусировки лазерной энергии не доходит до уровня, способного вызвать коагуляционный некроз, как при нвЦФК. Суммарная энергия при мЦФК, включая применение мощности 2,8 Вт, находится в безопасном диапазоне лазерного воздействия. При математическом моделировании распределения поглощения лазерной энергии при мЦФК было показано, что процент поглощения пропорционально увеличивается с уменьшением толщины ЦТ. В связи с этим необходимо уменьшать уровень СЭ у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и ниже в среднем на 21,9% за счет снижения времени экспозиции до 120 с.

С помощью экспериментальных исследований *ex vivo*, включающих оценку морфологической картины ЦТ и проведение ИФА культуральной среды ОКЦТ, было показано, что после воздействия мЦФК с мощностью в диапазоне от 2,0 Вт до 2,8 Вт в тканях ЦТ отмечаются умеренные термические изменения без признаков коагуляционного некроза и деструкции тканей ЦТ. При повышении мощности мЦФК до 2,8 Вт по данным ИФА отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в культуральной среде вплоть до 21 суток наблюдения. В то время как при мощности 2,5 Вт отмечалось достоверное повышение концентрация цитокина TNF- $\alpha$  на 14 и 21 сутки наблюдения, а при мощности 2,0 Вт концентрация цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  не имела достоверных различий с контролем. По результатам экспериментальных исследований были разработаны критерии безопасности и эффективности энергетических параметров мЦФК, включающие мощность 2,8 Вт, экспозицию 160 с и рабочий цикл 31,3%.

Таким образом, хирургический этап оптимизированной технологии транссклеральной мЦФК включает мощность 2,8 Вт с экспозицией 160 с и рабочим циклом 31,3% у пациентов со средней толщиной ЦТ. При толщине ЦТ 0,37 мм и менее рекомендовано снижение суммарной лазерной энергии в среднем на 21,9% за счет уменьшения экспозиции до 120 с.

## **5.2. Результаты клинических исследований**

На данном этапе исследования проводили изучение клинико-функциональных результатов внедрения предложенной технологии мЦФК у пациентов с ТГ.

Для этого необходимо было провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов проведения нвЦФК и мЦФК, изучить анатомо-топографическое состояние ЦТ в динамике после мЦФК у пациентов с ТГ, в том числе при толщине ЦТ 0,37 мм и менее.



### **5.2.1. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов проведения ЦФК в микроимпульсном и непрерывно-волновом режимах у пациентов с ТГ**

Всем пациентам в трех основных группах проводилась мЦФК. В основную группу 3 вошли пациенты, которым проводилась мЦФК по предложенной технологии с мощностью 2,8 Вт. Средний возраст пациентов основной группы 1 составил  $74,5 \pm 6,6$  года, основной 2 –  $74,4 \pm 7,1$  года, основной 3 –  $74,2 \pm 6,4$  года. У пациентов контрольной группы, которым проводилась нвЦФК, средний возраст составил  $73,5 \pm 7,6$  лет.

Во всех группах у пациентов до операции по данным клинико-функциональных исследований острота зрения варьировала в пределах от неправильной светопроекции с отсутствием центрального зрения до абсолютной слепоты (ноль). В первой основной группе число пациентов с неправильной светопроекцией составило 26,7%, во второй основной – 33,3%, в третьей основной – 29,7%, в контрольной – 26%. Пациенты с отсутствием зрения (ноль) распределились следующим образом: в первой основной – 73,3%, во второй основной – 66,7%, в третьей основной – 70,3%, в контрольной – 74%.

Кинетическую периметрию проводили только на глазах с остаточными зрительными функциями в первой основной группе – у 8 пациентов, во второй основной – у 10 пациентов, в третьей основной – у 11 пациентов, в контрольной – у 13 пациентов, которая показала отсутствие зрения с носовой стороны, неправильную проекцию объекта белого цвета максимальной величины в наружном сегменте поля зрения.

По результатам электроретинографии на пораженном глазу порог чувствительности составил более 200 мкА в первой основной группе в 23,2%, во второй основной – в 26,7%, в третьей основной – в 27% случаев. Порог чувствительности не определялся в первой основной группе в 76,4%, во второй основной – в 73,3%, в третьей основной – в 73% случаев. Лабильность была ниже 10 имп/с в первой основной группе в 20%, во второй основной – в

26,7%, в третьей основной – в 24,4% случаев, а также не определялась в первой основной группе в 80%, во второй основной – в 73,3%, в третьей основной – в 75,6% случаев.

В контрольной группе не было статистически значимых отличий: порог чувствительности у 24% пациентов составил более 200 мкА, у 76% пациентов не определялся; порог лабильности в 18% случаев был ниже 10 имп/с, в 82% случаев не определялся.

По данным биомикроскопии до операции в основных и контрольной группах не было выявлено случаев воспаления. Зона АГО визуализировалась в первой основной группе – в 48%, во второй основной – в 44%, в третьей основной – в 43,3%, в контрольной группе – в 40,8% случаев. Также у части пациентов была артефакция: в первой основной группе – в 28%, во второй основной – в 40%, в третьей основной – в 36,7%, в контрольной – в 28% случаев. По данным В-сканирования во всех группах до операции у пациентов отмечали прилежание оболочек глаза, в стекловидном теле имелись деструктивные изменения различной степени выраженности.

Исходный средний уровень ВГД в основной группе 1 составил  $36,1 \pm 3,7$  мм рт.ст., в основной 2 –  $36,4 \pm 4,6$  мм рт.ст., в основной 3 –  $36,2 \pm 4,9$  мм рт.ст., в контрольной –  $36,9 \pm 4,8$  мм рт.ст. Среднее количество гипотензивных препаратов, которые применял один пациент, до операции в основной группе 1 составило  $2,96 \pm 0,54$ , в основной 2 –  $2,92 \pm 0,52$ , в основной 3 –  $2,93 \pm 0,63$ , в контрольной –  $2,94 \pm 0,56$ . Статистически значимых различий между группами не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Анализ анкет по частоте возникновения и интенсивности болевого синдрома до операции в основных и контрольной группах показал схожие результаты. Во время проведения мЦФК пациенты редко отмечали умеренный дискомфорт и чувство жжения, редко (4,1%) – болезненные ощущения. В контрольной группе пациенты преимущественно отмечали болезненные ощущения при проведении нвЦФК различной интенсивность. Средний балл оценки болезненности при проведении нвЦФК достоверно отличался от основных групп и составил  $1,44 \pm 0,62$  балла ( $p < 0,01$ ). Купирование БС после

мЦФК наступало раньше, чем после нвЦФК, между группами имелась статистически значимая разница ( $p < 0,01$ ) (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ данных анкетирования пациентов по болевому синдрому в основной и контрольной группах

Показатель	Основная 1 (n=30)	Основная 2 (n=30)	Основная 3 (n=37)	Контрольная (n=50)
Частота возникновения БС до операции (от 1 до 3 баллов)	1,88±0,63	1,84±0,67	1,97±0,52	1,98±0,71
Интенсивность БС до операции (от 1 до 5 баллов)	2,28±0,66	2,56±0,77	2,57±0,84	2,62±0,82
Болезненность при проведении операции (от 0 до 2 баллов)	0,24±0,38*	0,28±0,43*	0,27±0,43*	1,44±0,62* ( $p < 0,01$ )
Время купирования БС (1-3 сутки)	1,32±0,46*	1,24±0,36*	1,23±0,37*	2,36±0,64* ( $p < 0,01$ )

Все операции были проведены без осложнений. В послеоперационном периоде всем пациентам во всех группах была назначена стандартная противовоспалительная терапия на срок до 4 недель.

По данным клинико-функциональных исследований в основных и контрольной группах после операции статистически значимых различий по остроте зрения, кинетической периметрии и электроретинографии в сравнении с дооперационными данными не было выявлено на протяжении всего срока наблюдения до 2 лет ( $p > 0,05$ ).

Из имеющихся послеоперационных осложнений, выявленных при биомикроскопии и В-сканировании в основных и контрольной группах были отмечены: отек роговицы на 1 сутки, симптом Тиндаля на 1 сутки, которые были купированы во всех случаях противовоспалительной терапией в течение 1 недели; а также отек и отслойка сосудистой оболочки, купированные в основных группах во всех случаях противовоспалительной терапией в течение 1-2 недель, в контрольной группе – отслойка сосудистой оболочки купирована в трех случаях в течение 3-4 недель после операции, в 4 случаях сосудистая оболочка полностью не прилегла (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота послеоперационных осложнений  
в основной и контрольных группах

Осложнения	Основная 1 (n=30)	Основная 2 (n=30)	Основная 3 (n=37)	Контрольна я (n=50)
Отек роговицы	3	5	4	19*
Симптом Тиндаля	1	1	2	14*
Увеит	0	0	0	3*
Гифема	0	0	0	3*
Отек сосудистой оболочки	3	5	5	15*
Отслойка сосудистой оболочки	0	1	1	7* (от 0,5 до 4,5 мм)
		щелевидная		
Отслойка сетчатки	0	0	0	1*
Гипотония	0	0	0	6*

Только в контрольной группе были диагностированы увеит (6% случаев) и гифема (6% случаев), которые были купированы противовоспалительной терапией в течение 2-3 недель после операции, а также неполная тракционная отслойка сетчатки (в 2% случаев), размером до 1,5 мм, которая полностью не прилегла. Также в контрольной группе в 6 случаях (12%) после операции была

отмечена гипотония (ниже 8 мм рт.ст.): у 3 пациентов – через 1 месяц наблюдения, еще у 3 пациентов – через 3 месяца после операции. Во всех 6 случаях стойкая гипотония сохранялась в течение всего срока наблюдения, через 6 месяцев на двух глазах (4%) была диагностирована клиническая субатрофия. В основной группе пациентов с гипотонией не наблюдалось. Между основными и контрольной группами имелась наглядная статистическая разница ( $p < 0,01$ ) (Таблица 4).

По результатам исследования динамики ВГД было выявлено, что максимальное снижение ВГД в основных группах отмечалось преимущественно на 1 сутки после операции, далее происходило постепенное нарастание цифр ВГД и их стабилизация к 3-6 месяцу наблюдения.

В контрольной группе ВГД максимально снижалось к 1 месяцу наблюдения в среднем на 35,9%, далее также происходило постепенное увеличение цифр ВГД, которое стабилизировалось к 6 месяцу наблюдения. Через два года наблюдения средний уровень ВГД в первой основной группе составил  $29,7 \pm 3,0$  мм рт.ст. (снижение на 17,7%), во второй основной –  $28,9 \pm 3,1$  мм рт.ст. (снижение на 20,4%), в третьей основной –  $28,4 \pm 4,7$  мм рт.ст. (снижение на 21,6%), в контрольной –  $28,9 \pm 3,4$  мм рт.ст. (снижение на 21,5%) (Рисунок 15).

Также проводилась сравнительная оценка динамики ВГД между тремя основными группами. Достоверная статистическая разница была выявлена: между мощностью 2,0 Вт и 2,5 Вт через 1 месяц наблюдения ( $p = 0,04$ ); между мощностью 2,5 Вт и 2,8 Вт на 3 месяце наблюдения ( $p = 0,04$ ); между мощностью 2,0 Вт и 2,8 Вт на 1 сутки ( $p = 0,04$ ), через 1 ( $p = 0,02$ ) и 3 ( $p < 0,01$ ) месяца наблюдения (Таблица 5).

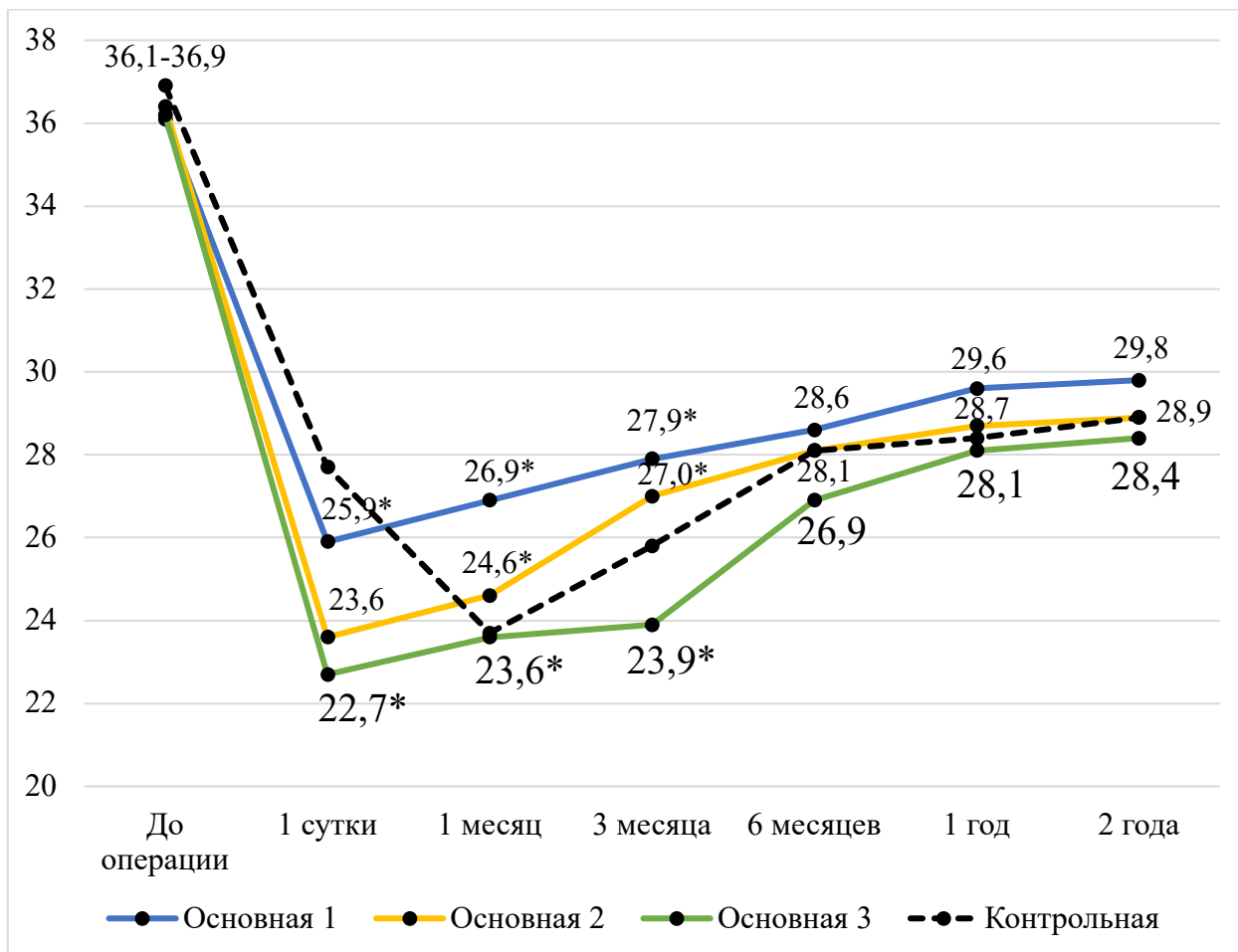


Рисунок 15 – Средние колебания уровня ВГД до и после проведения мЦФК и нвЦФК (мм рт.ст.)

Таблица 5 – Различия уровня ВГД между основными группами

Группа	До мЦФК	1 сутки	1 мес	3 мес	6 мес	1 год	2 года
Разница между группами 1 и 2	p=0,81	p=0,08	<u>p=0,04</u>	p=0,51	p=0,60	p=0,46	p=0,48
Разница между группами 2 и 3	p=0,87	p=0,55	p=0,51	<u>p=0,04</u>	p=0,47	p=0,70	p=0,66
Разница между группами 1 и 3	p=0,95	<u>p=0,04</u>	<u>p=0,02</u>	<u>p&lt;0,01</u>	p=0,24	p=0,32	p=0,28

Через 2 года наблюдения в основных и контрольной группах достоверно снизилось количество инстиллируемых гипотензивных средств. Статистическая разница была выявлена между мощностью 2,0 Вт и группой контроля ( $p < 0,01$ ), а также в сравнении с мощностью 2,8 Вт ( $p < 0,01$ ), которая показала снижение антиглаукомных средств в среднем на 27,3% (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика количества инстиллируемых гипотензивных средств

Группа	До операции	Через 2 года
Основная 1	2,96±0,53	2,60±0,62* (-12,2%)
Основная 2	2,92±0,52	2,28±0,46 (-21,9%)
Основная 3	2,93±0,62	2,13±0,52* (-27,3%)
Контрольная	2,94±0,56	2,22±0,45* (-24,5%)

При проведении тонографии в основных и контрольной группах оценивали показатели ВГД, оттока и выработки ВГЖ, коэффициент Бэкера. В связи с высокими цифрами ВГД проведение тонографии у пациентов с ТГ было затруднено, не всем удалось вычислить показатели оттока и продукции ВГЖ. В основной группе тонография была выполнена у 33 пациентов, в контрольной – у 15 пациентов.

По данным исследования было отмечено, что после мЦФК максимальное снижение ВГД происходило преимущественно на 1 сутки, после нвЦФК – через 1 месяц. Между показателями тонографии в основных и контрольной группах до операции статистической разницы не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Далее статистическая разница в основных группах рассчитывалась в сравнении с контролем (Таблица 7).

Таблица 7 – Изменение основных показателей тонографии  
в основных и контрольной группах после проведения операции

Показатели	1 сутки	1 месяц	1 сутки	1 месяц
	Основная 1 (n=10)		Основная 2 (n=10)	
P <sub>0</sub> (мм рт.ст.)	25,2±6,2 (p=0,51)	26,5±2,4* (p<0,01)	23,7±5,1 (p=0,16)	24,1±4,3 (p=0,31)
C (мм/мин/мм рт.ст.)	0,15±0,04 (p=0,29)	0,12±0,03 (p=0,27)	0,18±0,05 (p=0,06)	0,14±0,0*3 (p=0,03)
F (мм/мин)	2,03±0,45 (p=0,39)	1,94±0,48* (p<0,01)	2,09±0,50 (p=0,31)	1,93±0,32* (p<0,01)
К. Бэффера (P <sub>0</sub> /C)	188±86 (p=0,27)	231±80 (p=0,84)	160±882 (p=0,11)	198±83 (p=0,41)
	Основная 3 (n=13)		Контрольная группа (n=15)	
P <sub>0</sub> (мм рт.ст.)	21,9±5,4* (p=0,03)	24,5±3,2 (p=0,12)	26,8±3,9	22,1±3,3
C (мм/мин/мм рт.ст.)	0,21±0,05* (p<0,01)	0,17±0,04* (p<0,01)	0,13±0,04	0,10±0,02
F (мм/мин)	2,17±0,62 (p=0,21)	2,03±0,35* (p<0,01)	1,76±0,53*	1,12±0,38* (p<0,01)
К. Бэффера (P <sub>0</sub> /C)	133±68* (p=0,02)	178±69 (p=0,17)	239±102* (p<0,01)	241±103* (p<0,01)

Во всех основных группах на 1 сутки после мЦФК достоверно увеличился отток ВГД. Через 1 месяц увеличение оттока было сохранено, однако достоверная разница отмечалась только во второй (p<0,05) и третьей основных группах (p<0,01), при этом снижение продукции ВГЖ в сравнении с исходными данными было статистически не значимо (p>0,05). В контрольной группе на 1 сутки наблюдения было отмечено незначительное увеличение оттока и статистически значимое снижение продукции ВГЖ, через



месяц влагопродукция значительно снизилась ( $p<0,01$ ), что подтверждает циклодеструктивный механизм снижения ВГД после нвЦФК.

При анализе динамики тонографии между тремя основными группами наблюдалась статистически значимая разница между мощностью 2,0 Вт и 2,8 Вт по показателю оттока ВГЖ на 1 сутки наблюдения ( $p=0,04$ ), а также через 1 месяц ( $p=0,03$ ) в пользу третьей основной группы. По остальным показателям тонографии достоверных различий не было отмечено.

### 5.2.2. Результаты анатомо-топографического состояния ЦТ в динамике после ЦФК

По результатам УБМ во всех группах толщина ЦТ была измерена до операции, статистически значимой разницы не было выявлено ( $p>0,05$ ). На первые сутки после проведения ЦФК отмечалось увеличение толщины ЦТ в основных и контрольной группах в среднем на 25,9-33,9%. Через 2 года толщина ЦТ в основных группах достоверно не отличалась от дооперационных значений. В контрольной группе толщина ЦТ достоверно уменьшилась в среднем на 24,7% до  $0,39\pm 0,05$  мм ( $p<0,01$ ), что статистически также отличается от показателей в основных группах ( $p<0,01$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 – Изменение толщины ЦТ у пациентов с ТГ в основных и контрольной группах (мм)

	До	1 сут	1 мес	3 мес	6 мес	1 год	2 года
Основная 1	$0,54\pm 0,13$	$0,68\pm 0,15^*$	$0,54\pm 0,13$	$0,53\pm 0,13$	$0,52\pm 0,13$	$0,52\pm 0,13$	$0,52\pm 0,12$
Основная 2	$0,53\pm 0,12$	$0,69\pm 0,15^*$	$0,56\pm 0,12$	$0,52\pm 0,11$	$0,51\pm 0,12$	$0,51\pm 0,12$	$0,51\pm 0,12$
Основная 3	$0,53\pm 0,13$	$0,71\pm 0,14^*$	$0,59\pm 0,12$	$0,53\pm 0,12$	$0,52\pm 0,12$	$0,51\pm 0,13$	$0,51\pm 0,13$
Контрольная	$0,53\pm 0,11$	$0,70\pm 0,14^*$	$0,53\pm 0,12$	$0,46\pm 0,09$	$0,41\pm 0,07^*$	$0,40\pm 0,05^*$	$0,39\pm 0,04^*$

По результатам динамики УБМ у пациентов основных групп после проведения мЦФК была выявлена схожая ультразвуковая картина иридоцилиарной зоны. Наблюдалось увеличение толщины ЦТ на 1 сутки, которая возвращалась к дооперационным значениям в различные сроки после операции в зависимости от применяемой мощности в среднем через 1-3 месяцев. Через 2 года наблюдения ЦТ оставалось акустически гомогенным, отсутствовали признаки деструкции. После нвЦФК было отмечено резкое нарастание акустических изменений и значительное снижение толщины ЦТ через 2 года наблюдения (Рисунок 16).

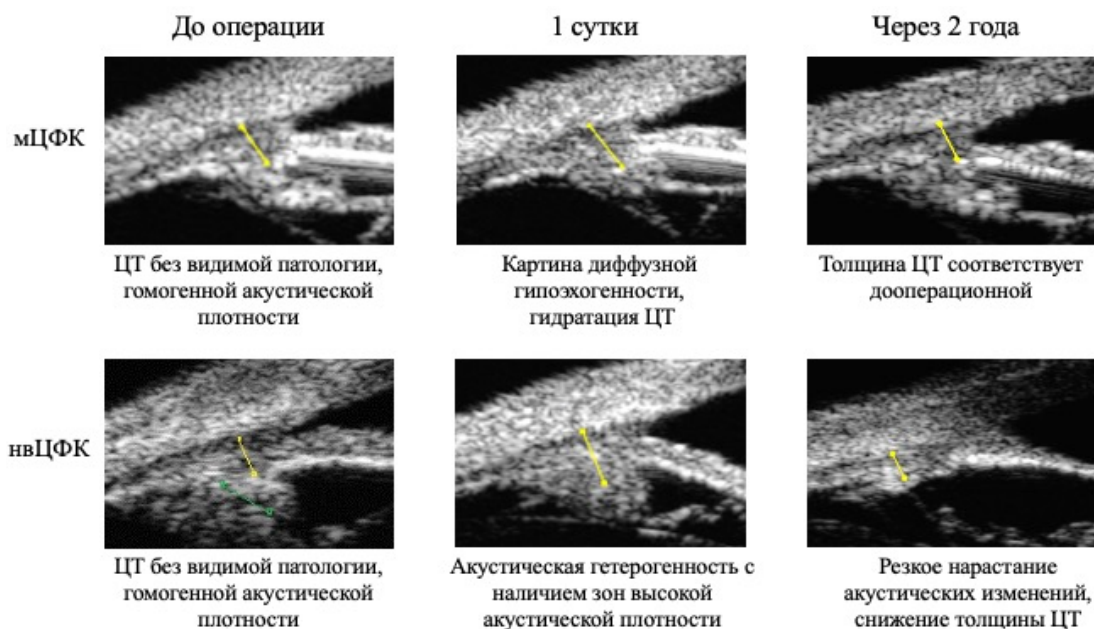


Рисунок 16 – Динамика акустических изменений в ЦТ по данным УМБ в основной и контрольной группах

Применение мЦФК с мощностью 2,0 Вт продемонстрировало относительно быстрое восстановление анатомо-топографических параметров ЦТ. На 1 сутки после операции толщина ЦТ была увеличена в среднем на 25,9%, через 1 месяц наблюдения данный параметр соответствовал дооперационным значениям ( $p=0,93$ ). Через 2 года наблюдения толщина ЦТ статистически не отличалась от дооперационной ( $p=0,52$ ), отсутствовали признаки поражения ЦТ (Рисунок 17).

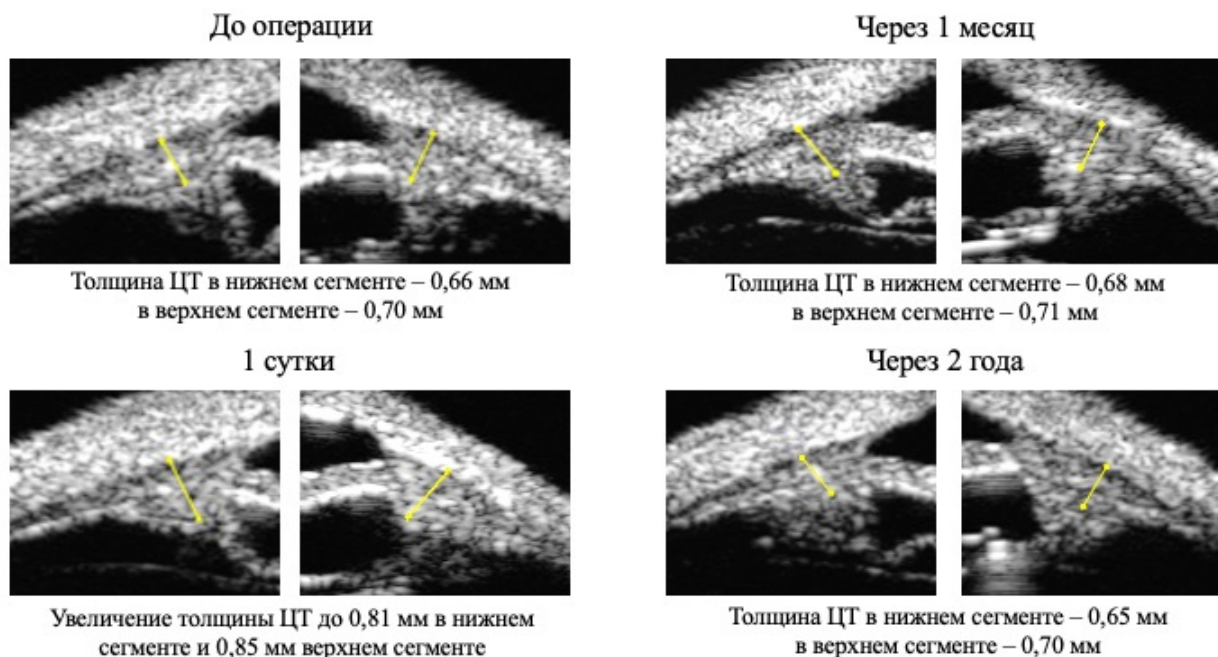


Рисунок 17 – Динамика изменения параметров ЦТ после мЦФК  
с низкой мощностью лазерного воздействия 2,0 Вт.

С увеличением мощности лазерного воздействия ультразвуковая картина динамических изменений в ЦТ сохранялась. С применением мощности 2,5 Вт толщина ЦТ была увеличена в среднем на 30,2% на 1 сутки после операции (Рисунок 18).

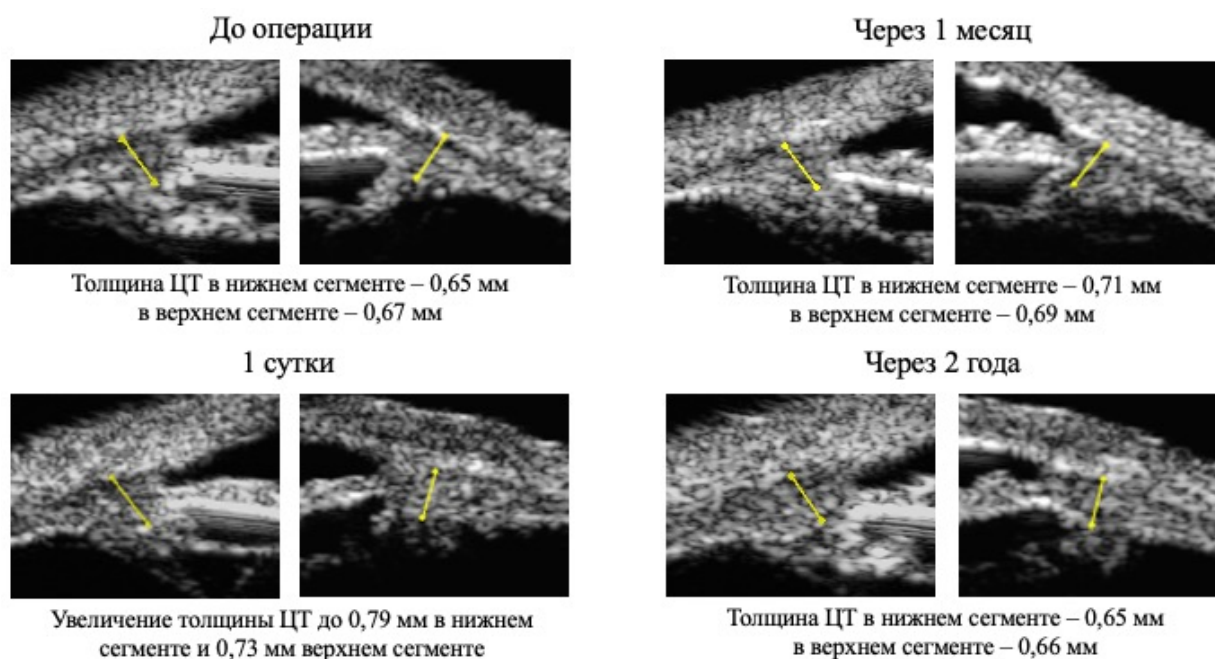


Рисунок 18 – Динамика изменения параметров ЦТ после мЦФК  
со средней мощностью лазерного воздействия 2,5 Вт.

Через 1 месяц наблюдения максимальная толщина ЦТ во второй основной группе была увеличена в среднем на 5,7%, к 3 месяцу наблюдения было отмечено возвращение показателей толщины к дооперационным данным ( $p=0,77$ ). Через 2 года наблюдения также сохранялось незначительное изменение формы ЦТ и его плоской части, оно оставалось гомогенным, отсутствовали признаки локальной деструкции, толщина достоверно соответствовала дооперационным значениям ( $p=0,61$ ) (Рисунок 18).

При увеличении мощности до 2,8 Вт толщина ЦТ в среднем была увеличена на 33,9% на 1 сутки после операции. Через 1 месяц наблюдения сохранялось увеличение толщины отростчатой и плоской частей ЦТ, изменение формы ЦТ, максимальная толщина была увеличена в среднем на 11,3%, к 3 месяцу наблюдения отмечалось возвращение показателей толщины к дооперационным данным ( $p=0,96$ ), через 2 года наблюдения сохранялось незначительное изменение формы ЦТ и его плоской части, оно оставалось гомогенным, отсутствовали признаки локальной деструкции, толщина соответствовала дооперационным значениям ( $p=0,72$ ) (Рисунок 19).

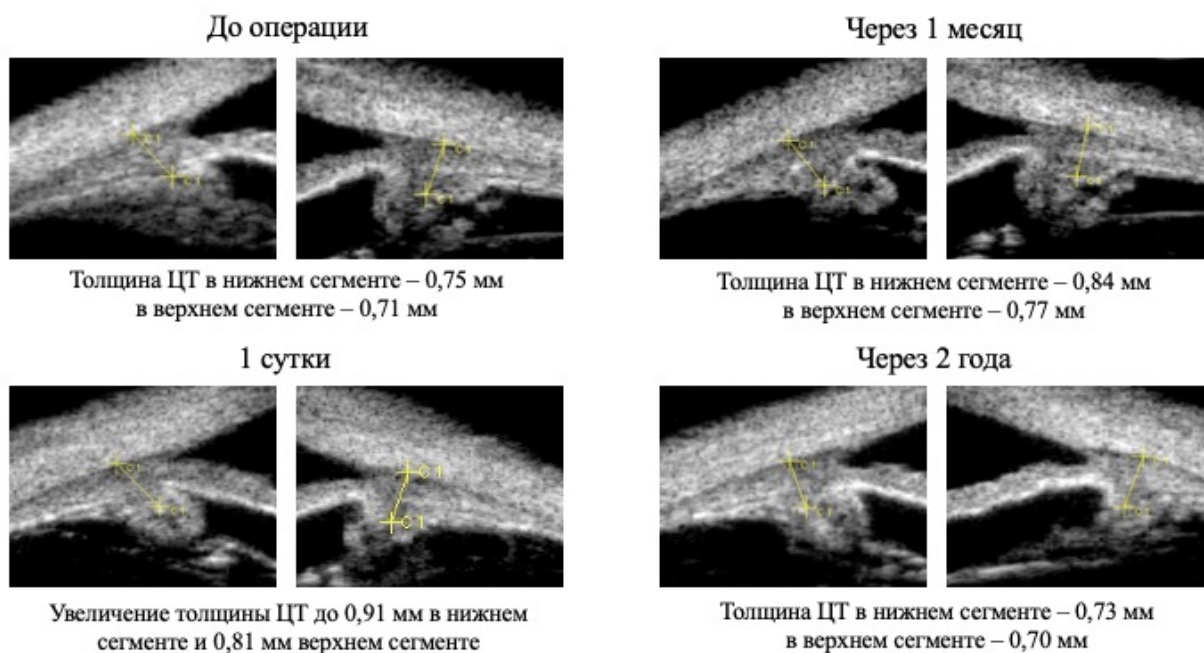


Рисунок 19 – Динамика изменения параметров ЦТ после мЦФК с повышенной мощностью лазерного воздействия 2,8 Вт.

По данным УБМ у всех пациентов после мЦФК была отмечена схожая УЗ-картина: увеличение толщины отростчатой и плоской частей ЦТ, его однородная гипоэхогенность, изменение формы на первые сутки. Также было отмечено увеличение контрастности пигментного эпителия ЦТ, визуализировалось утолщение склеры в месте воздействия наконечника при проведении операции. Пространство между ЦТ и склерой после операции становилось более гипоэхогенным. Через 1-3 месяца толщина отростчатой части ЦТ постепенно снижалась, как и толщина склеры, сохранялся отек плоской части и гомогенность ЦТ (Рисунок 20).



Рисунок 20 – Динамика изменений структур зоны лазерного воздействия при мЦФК

На этапе клинико-функциональных исследований мЦФК продемонстрировала эффективное снижение ВГД, сопоставимое с нвЦФК. При этом мЦФК является менее болезненной процедурой ( $p < 0,01$ ), а купирование БС после мЦФК отмечается в среднем на первые сутки, в то время как после нвЦФК – только на 2,36 сутки ( $p < 0,01$ ). Эффективность мЦФК по показателям снижения ВГД и уменьшению гипотензивных капель не уступает нвЦФК ( $p > 0,05$ ). Высокий профиль безопасности мЦФК подтверждается отсутствием случаев послеоперационной гипотонии, имевших место в 12% ( $p < 0,01$ ) случаев после нвЦФК.

Картина гидродинамических изменений после мЦФК также продемонстрировала преимущества данной методики, основываясь на

отсутствии компонента снижения влагопродукции, наблюдаемого после непрерывно-волновой ЦФК, которая приводит к циклодеструкции. При этом увеличение коэффициента оттока при проведении тонографии косвенно указывало на другой механизм действия операции – увеличение оттока ВГЖ.

При сравнении предложенной технологии мЦФК с мощностью 2,8 Вт с первой и второй основными группами отмечалась достоверная разница по показателям снижения ВГД на 1 сутки, а также через 1 и 3 месяца наблюдения, в третьей основной группе ВГД на 1 сутки снизилось в среднем на 37,3% ( $p < 0,05$ ), через месяц – на 33,6% ( $p < 0,05$ ), через 3 месяца – на 26,6% ( $p < 0,01$ ). Также между первой и третьей основными группами отмечалась статистически значимая разница по показателю коэффициента оттока ВГЖ через 1 сутки и 1 месяц наблюдения в пользу мощности 2,8 Вт ( $p < 0,05$ ). Число гипотензивных препаратов через 2 года наблюдения достоверно различалось при сравнении первой и третьей основных групп ( $p < 0,01$ ), а также между мощностью 2,0 Вт и контролем ( $p < 0,01$ ). Оптимизированная технология мЦФК с мощностью 2,8 Вт, экспозицией 120-160 с и рабочим циклом 31,3% является клинически более эффективной.

Ультразвуковая картина зон лазерного воздействия после мЦФК характеризовалась обратимыми изменениями толщины ЦТ, в том числе с увеличением мощности лазерного воздействия до 2,8 Вт. При этом увеличение толщины и изменение формы ЦТ сохранялось до трех месяцев после операции, что предположительно свидетельствовало о более длительном спазме ЦМ после увеличения СЭ лазерного воздействия до 140,2 Дж. Помимо спазма ЦМ, более длительное увеличение толщины ЦТ могло свидетельствовать о наличии послеоперационного воспаления, что было выявлено в экспериментальном исследовании при проведении ИФА. Достоверное повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ1- $\beta$  после мЦФК с мощностью 2,8 Вт и цитокина TNF- $\alpha$  после мЦФК с мощностью 2,5 Вт и 2,8 Вт свидетельствовало о более интенсивном воздействии на ткани ЦТ, при этом морфологически была подтверждена безопасность данного диапазона мощности мЦФК.

Таким образом, при изучении клинико-функциональных и анатомо-топографических результатов проведения мЦФК у пациентов с ТГ по предложенной оптимизированной технологии, включающую мощность 2,8 Вт при рабочем цикле 31,3% и экспозиции 120-160 с показано, что она является эффективным и безопасным методом лечения ТГ. Болевой синдром у всех пациентов третьей основной группы был купирован на 1 сутки после операции, наблюдалось снижение уровня ВГД на 1 сутки после операции в среднем на 37,3%, через 3 месяца – на 26,6%, что достоверно отличалось от первой и второй основных групп ( $p < 0,05$ ). Через 2 года наблюдения данный показатель снизился в среднем на 21,6%, достоверно не отличаясь от других групп, при этом число гипотензивных препаратов удалось снизить в среднем на 27,3%, что достоверно отличалось от первой основной группы ( $p < 0,01$ ).

### **5.2.3. Проведение операции мЦФК у пациентов с низкой толщиной ЦТ**

При проведении мЦФК у пациентов с критически низкой толщиной ЦТ 0,37 мм и менее ( $n=17$ ) была выявлена схожая динамическая картина, как и у пациентов с более «толстым» ЦТ. При этом у всех пациентов в основных группах при сохранении показателей мощности 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт время экспозиции было снижено до 120 с (60 с на каждую полусферу), что позволило снизить суммарный уровень лазерной энергии в среднем на 21,9% до 75,1 Дж, 93,9 Дж и 105,2 Дж, соответственно.

При проведении мЦФК с мощностью 2,0 Вт и экспозицией 120 с на 1 сутки после операции было отмечено увеличение толщины ЦТ, более выраженная в плоской части, его гомогенная гипоэхогенность, увеличение контрастности пигментного эпителия, толщины склеры в области лазерного воздействия. Через 2 года после операции толщина ЦТ не доходила до критической отметки, у таких пациентов значительно снизился риск развития субатрофии глаза с сохранением эффективности проводимого лечения (Рисунок 21).

Уровень ВГД в пяти случаях продемонстрировал снижение в среднем на 20,5%, при этом количество применяемых гипотензивных средств после операции удалось снизить только у одного пациента на 1 препарат.

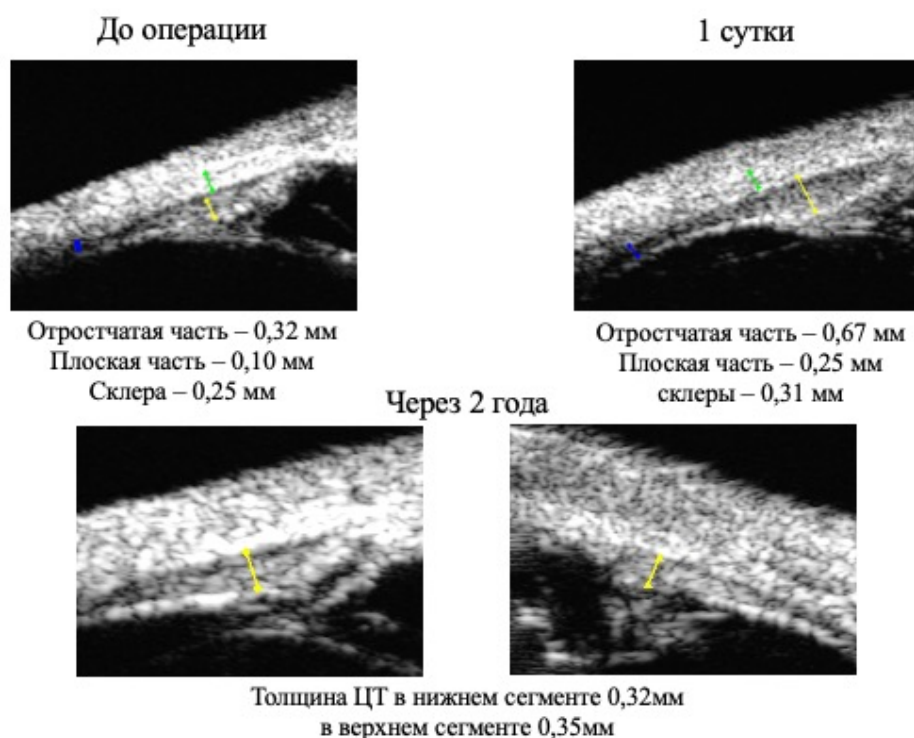


Рисунок 21 – Особенности динамики структур «тонкого» ЦТ после мЦФК с мощностью лазерного воздействия 2,0 Вт

При увеличении мощности энергии лазерного воздействия при мЦФК до 2,5 Вт с экспозицией 120 с у пациентов с «тонким» ЦТ УЗ-картина состояния ЦТ продемонстрировала схожую динамику. Через сутки также было отмечено увеличение толщины ЦТ, которая постепенно возвращалась к исходным параметрам через 1 месяц наблюдения. Через 2 года у пациентов была отмечена гомогенность структур ЦТ, отсутствие признаков деструкции и атрофии (Рисунок 22).

Уровень ВГД у пяти пациентов через 2 года наблюдения снизился в среднем на 25,7%, в 4 случаях удалось снизить число гипотензивных средств на 1 препарат.





В семи случаях через 2 года наблюдения отмечалось снижение уровня ВГД в среднем на 26,5%. Также 4 пациентам удалось снизить число применяемых гипотензивных средств на 1 препарат, 3 пациентам – на 2 препарата.

Проведение мЦФК с параметрами мощности от 2,0 Вт до 2,8 Вт, экспозицией 120 с и рабочим циклом 31,3% во всех 17 случаях показало снижение уровня ВГД и купирование БС на 1 сутки после операции, а также высокий профиль безопасности по данным УБМ. При мощности 2,8 Вт показатели снижения ВГД и количества гипотензивных препаратов продемонстрировали более высокую клиническую эффективность в сравнении с мощностями 2,0 Вт и 2,5 Вт.

Снижение экспозиции до 120 с при проведении мЦФК на глазах с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее также продемонстрировало сохранение эффективности и безопасности проводимого лечения с применением всех уровней лазерной энергии.

Таким образом, при изучении клинико-функциональных и анатомо-топографических результатов проведения мЦФК у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее по предложенной технологии со снижением экспозиции до 120 с и сохранением мощности 2,8 Вт показано более эффективное снижение цифр ВГД в среднем на 26,5% через 2 года наблюдения и снижение числа гипотензивных средств в среднем на 1-2 препарата. Также была отмечена стабильная ультразвуковая картина динамических изменений в тканях ЦТ с сохранением средней толщины ЦТ через 2 года ( $p > 0,05$ ) без признаков атрофии и случаев послеоперационной гипотонии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патоморфологической особенностью терминальной стадии глаукомы является то, что у пациентов с данной патологией на момент обращения имеются грубые дистрофические изменения структур глаза, в особенности, склеры и ЦТ, которые приводят к возникновению определенных трудностей в лечении таких пациентов. Различная степень атрофии ЦТ и его отростков у больных с ТГ диагностируется методом УБМ и характеризуется уменьшением толщины ЦТ и длины цилиарных отростков, вплоть до их локального отсутствия [31, 32, 49]. В связи с этим, проведение непрерывно-волновой ЦФК у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее противопоказано ввиду высокого риска развития субатрофии глаза [26].

Технология мЦФК обеспечивает щадящее воздействие на область ЦТ. Подобно традиционной непрерывно-волновой ЦФК, мЦФК приводит к снижению ВГД, воздействуя на участки ЦТ, ответственные за выработку водянистой влаги, в частности, на пигментный и беспигментный эпителий. Однако снижение ВГД при проведении мЦФК вызвано преимущественно увеличением оттока ВГЖ, а не снижением ее продукции, как при нвЦФК. Воздействие лазерной энергии приводит к локальному прогреванию тканей пигментного эпителия ЦТ, подобно пигментному эпителию сетчатки, что приводит к увеличению его резорбтивных свойств. При этом, в отличие от непрерывно-волнового воздействия, не происходит деструкции и коагуляции тканей ЦТ [74, 125].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что мЦФК является безопасной и эффективной альтернативой традиционной непрерывно-волновой ЦФК. Хотя все еще существуют опасения по поводу послеоперационных осложнений, сравнительные исследования показали, что наиболее тяжелые из них, в частности длительная гипотония, практически не встречаются после проведения мЦФК [70, 106, 126, 147, 169, 179, 190].

Данных о сравнительной морфологической картине ЦТ после мЦФК с использованием различных режимов мощности, включая 2,8 Вт, в доступной

литературе нами не найдено. Также ранее не исследовался воспалительный ответ ЦТ после мЦФК при помощи ИФА. В клинической практике исследователи отдают предпочтение мощности от 2,0 Вт до 2,5 Вт при применении мЦФК, при этом не всегда учитывая параметры гидродинамики и ультразвуковой картины ЦТ. Также в имеющихся работах отсутствует анализ клинической эффективности при отдельных видах глаукомы, авторы включают в свои исследования пациентов с несколькими формами данного заболевания.

Целью настоящей диссертационной работы явилось повышение эффективности и безопасности лечения терминальной глаукомы с применением микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции на основании изучения морфо-функционального состояния цилиарного тела с обоснованием параметров лазерной энергии.

Для достижения цели задачи решали в следующей последовательности: на основании методов математического моделирования сравнивали лазерное воздействие на биологический объект непрерывно-волновой и микроимпульсной циклофотокоагуляции с определением безопасного диапазона энергетического воздействия микроимпульсного режима на цилиарное тело; на основании экспериментального исследования морфологии цилиарного тела после микроимпульсной циклофотокоагуляции на донорских глазах обосновывали безопасный диапазон суммарной лазерной энергии; на основании органотипического культивирования тканей цилиарного тела после воздействия микроимпульсного лазера изучали цитокиновый профиль методом иммуноферментного анализа и обосновывали безопасные и эффективные энергетические параметры микроимпульсной циклофотокоагуляции; на основании данных математического моделирования и результатов экспериментальных исследований обосновывали технологию микроимпульсной циклофотокоагуляции при лечении терминальной глаукомы; далее проводили микроимпульсную циклофотокоагуляцию по предложенной технологии пациентам с терминальной глаукомой и изучали полученные клинико-функциональные и анатомо-топографические

результаты в сравнении с другими уровнями используемой лазерной энергии и непрерывно-волновой методикой до и в различные сроки после операции; оценивали безопасность и эффективность предложенной технологии на глазах с толщиной цилиарного тела 0,37 мм и менее у пациентов с терминальной глаукомой.

Для выполнения первой задачи в ходе математического моделирования проводили сравнительный анализ лазерного воздействия на биологические ткани непрерывно-волновой и микроимпульсной ЦФК, а также анализ основных показателей уровня лазерной энергии при проведении мЦФК с различными параметрами энергетического воздействия.

На основе закона Ламберта-Бугера-Беера была представлена зависимость доли поглощенной энергии в различных точках биоткани при непрерывно-волновой и микроимпульсной ЦФК, в ходе которой был построен график распределения поглощения лучистой энергии в биотканях склеры и ЦТ. Процент поглощения лазерной энергии в точке фокуса при мЦФК составил в среднем 35,15%, при нвЦФК данный показатель значительно выше – 95,56%, что обусловлено непрерывным режимом лазерного воздействия. При воздействии лазерной энергии в микроимпульсном режиме средняя максимальная температура в биотканях не доходила до критического уровня благодаря периодам «тепловой релаксации» и в течение 10 с колебалась в пределах от 45,5<sup>0</sup>С до 49,2<sup>0</sup>С. При непрерывно-волновом режиме средняя температура в биотканях имела постоянную величину в течение 10 с и составила 73,4<sup>0</sup>С, превышая порог, при котором происходит коагуляция белков и термическая травма тканей.

Было установлено, что диапазон мощности от 2,0 Вт до 2,8 Вт при экспозиции 160 с соответствует уровню безопасной суммарной лазерной энергии до 150 Дж. Суммарная энергия при мощности 3,0 Вт составила 150,2 Дж, что превышает допустимый порог. Регулируя параметрами мощности воздействия, получили различный уровень потока энергии при проведении мЦФК: при 2,0 Вт – 54,4 Дж/см<sup>2</sup>, при 2,5 Вт – 65,5 Дж/см<sup>2</sup>, при 2,8 Вт – 73,3 Дж/см<sup>2</sup>.

При моделировании поглощения лучистой энергии на глубине 0,35 мм конгруэнтно поверхности склеры при трех режимах мЦФК было показано, что лазерная энергия при мЦФК проникает в ткани ЦТ от внутренней поверхности склеры равномерно. Отмечалось более интенсивное поглощение энергии на меньшей толщине ЦТ. При средней толщине ЦТ, равной 0,37 мм, при которой имеются противопоказания для проведения нвЦФК, средний процент поглощения энергии увеличился на 21,9% относительно толщины ЦТ 0,53 мм, которая является средней величиной на глазах с ТГ по данным литературы.

Таким образом, на основании математического моделирования показано, что при проведении ЦФК в микроимпульсном режиме лазерная энергия в биотканях склеры и ЦТ распределяется равномерно, максимальная температура не достигает критического уровня, при котором возникает термическая травма тканей, как при нвЦФК. Определены безопасные диапазоны лазерного воздействия на структуры ЦТ при проведении мЦФК с мощностью от 2,0 Вт до 2,8 Вт. При моделировании поглощения лазерной энергии при различных параметрах мощности мЦФК выявлено, что большая толщина тканей ЦТ обеспечивает лучшее рассеивание лазерной энергии при мЦФК. При уменьшении объема биоткани ЦТ тепловая лазерная энергия поглощается интенсивнее на меньшей глубине. Для снижения интенсивности теплового лазерного воздействия у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее необходимо снижать уровень СЭ в среднем на 21,9% за счет уменьшения экспозиции до 120 с.

Все три изученных протокола мЦФК, включая мощность 2,8 Вт, соответствуют уровню безопасности суммарной лазерной энергии, ранее установленному в литературе, не превышая СЭ 150 Дж. При этом СЭ с параметрами мЦФК, включающими мощность 2,0 Вт и экспозицию 160 с, находится ниже оптимального диапазона 112 Дж, который позволяет сохранить эффективность проводимого лечения [109, 168]. В проведенных исследованиях при изучении различных параметров проведения мЦФК учитывались гипотензивный эффект [70, 106, 126, 147, 169, 179, 190], скорость восстановления ЦТ после спазма ЦМ под воздействием лазера [117, 168], а

также наличие послеоперационных осложнений, число которых значительно увеличивалось после повышения экспозиции до 300 с [96, 157, 198]. При этом математическое моделирование поглощения лазерной энергии тканями ЦТ при мЦФК с различным уровнем мощности проведено впервые. В литературе имеются данные о том, что непрерывно-волновая ЦФК приводит к более выраженным изменениям в тканях ЦТ с увеличением СЭ, а также с уменьшением толщины ЦТ, в связи с чем рекомендовано учитывать исходную толщину ЦТ при подборе параметров нвЦФК [26].

На этапе экспериментальных исследований для решения второй задачи был проведен анализ морфологических особенностей ЦТ методом световой микроскопии после воздействия микроимпульсной ЦФК с различными режимами мощности.

На первом этапе в основных группах проводили моделирование операции мЦФК по стандартной методике с применением трех диапазонов энергии лазерного излучения: низкий уровень воздействия – 2,0 Вт, средний уровень – 2,5 Вт, повышенный уровень – 2,8 Вт. Контрольную группу оставили без лазерного воздействия. Во всех группах после операции проводили подготовку гистологического препарата, который изучали методом световой микроскопии. Полученные данные морфологической картины зон воздействия транссклеральной диод-лазерной ЦФК в микроимпульсном режиме продемонстрировали общие гистологические признаки, включающие: участки отслойки эпителиальных структур от базальной мембраны; признаки дегидратации стромы в концевых отделах; формирование плоского комплекса склейки эпителия с базальной мембраной.

Таким образом, на основании морфологического исследования был обоснован безопасный диапазон суммарной лазерной энергии при проведении мЦФК, включающий мощность 2,8 Вт при экспозиции 160 с и рабочем цикле 31,3%, при котором отсутствуют признаки коагуляционного некроза в ЦТ.

В настоящем исследовании отмечалось отсутствие деструкции в строме и эпителии ЦТ после проведения мЦФК, как и в исследовании Moussa K. с соавторами, проведенном в 2020 году, в том числе при увеличении экспозиции

лазерного воздействия до 160 с при мощности 2,0 Вт [140]. Схожая морфологическая картина после мЦФК прослеживалась также в других исследованиях [69, 181].

При этом в другом исследовании Maslin J. с соавторами, проведенном в 2016 году и опубликованном в 2020 году, были выявлены единичные элементы коагуляционного некроза в области контакта стромы и эпителия ЦО после воздействия мЦФК с мощностью 2,0 Вт и увеличенной экспозицией 90 с и рабочим циклом 31,3 % [134]. Такое несоответствие данных может объясняться тем, что в исследовании Maslin J. уровень экспозиции при мЦФК был повышен, суммарно составлял 360 с, что привело к критическому увеличению уровня суммарной лазерной энергии и перехода механизма мЦФК в циклодеструкцию. Также исследователи отмечали некоторые ограничения своей работы: в эксперимент *in vitro* при изучении усредненных данных гистологического исследования срезы образцов были взяты случайным образом, лазерное лечение применялось и изучалось на трупных глазах без глаукомы в анамнезе, реакция тканей живых глаз на аналогичное лечение может иметь клинически значимые отличия в результатах, которых невозможно добиться на донорских глазах.

Для решения третьей задачи была разработана методика выделения органной культуры тканей ЦТ с проведением ИФА содержания про- и противовоспалительных цитокинов в культуральной среде с последующим анализом результатов экспериментальных исследований.

Органную культуру тканей ЦТ выделяли из кадаверных глаз путем максимального отсечения тканей, оставляя иридо-цилиарную зону не поврежденной, по оригинальной методике (заявка на патент РФ №2022124819 от 21.09.2022). Исследование проводили на 16-ти образцах полученной органной культуры, из них 12 образцов были подвержены лазерному воздействию мЦФК с тремя различными уровнями мощности: 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт. Образцы контрольной группы (n=4) оставили без лазерного воздействия. Затем полученные ОКЦТ культивировали в среде специального состава при температуре 37°C, 5% содержании CO<sup>2</sup> и влажности 95% в течение



21 суток. На контрольные точки исследования (7, 14 и 21 сутки) проводили забор культуральной жидкости для дальнейшего исследования содержания про- и противовоспалительных цитокинов методом ИФА. Полученные аликвоты хранили при  $t=-80^{\circ}\text{C}$ .

По результатам ИФА достоверно значимой разницы в концентрации таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 и TGF- $\beta$ 1, во всех трех основных группах после мЦФК в сравнении с контролем не было выявлено.

Наибольший уровень концентрации TNF- $\alpha$  в течение всего периода наблюдения был достигнут в группе мЦФК с мощностью 2,8 Вт, которая имела статистически значимую разницу с контрольной группой ( $p<0,01$ ) и группой с мощностью 2,0 Вт ( $p<0,05$ ) на 14-21 сутки наблюдения. Аналогичная картина отмечалась в группе с мощностью 2,5 Вт. При этом статистически значимой разницы между мощностью 2,5 Вт и 2,8 Вт на протяжении всего срока наблюдения не было обнаружено.

Также прослеживалась статистически значимая разница по уровню содержания цитокина ИЛ1- $\beta$  на 21 сутки между основной группой после мЦФК с мощностью 2,8 Вт и группой контроля ( $p<0,01$ ), а также с группами мЦФК с мощностью 2,0 Вт ( $p<0,01$ ) и 2,5 Вт ( $p<0,01$ ). Данный цитокин является фактором острого воспаления. Особенно важным является то, что ИЛ1- $\beta$  отвечает за репаративные процессы в клетках в ответ на острое воспаление. Его повышение свидетельствует об активации компенсаторных механизмов в качестве защитного ответа при воспалении, что достоверно отмечается при воздействии мЦФК с мощностью 2,8 Вт.

Таким образом, на основании экспериментальных исследований *ex vivo*, включающих проведение гистологии тканей ЦТ и ИФА культуральной среды, выделенной из ОКЦТ, после лазерного воздействия мЦФК с тремя режимами мощности, разработаны критерии безопасности и эффективности энергетических параметров мЦФК, включающие мощность 2,8 Вт при экспозиции 160 с и рабочем цикле 31,3%. Данные критерии продемонстрировали полностью сохранную морфологическую картину ЦТ с более выраженным иммунным ответом в культуральной среде ОКЦТ.

В изученной российской и зарубежной литературе данные по проведению ИФА цитокинов в культуральной среде ОКЦТ после воздействия мЦФК в настоящее время отсутствуют. Это может быть обусловлено ограничениями высокопроизводительных аналитических методов и чувствительностью технологий, а также финансовыми затратами при проведении масс-спектрометрической идентификации различных цитокинов и методов количественного определения.

При этом в литературе немало работ посвящено изучению воздействия микроимпульсного лазера на пигментный эпителий сетчатки, что приводит к активации метаболических процессов, транспорта веществ, поддержанию гематоретинального барьера, резорбции жидкости, а также стимулирует синтез внутриклеточных биологических факторов, таких как PEDF, который обладает мощным нейропротективным и нейротрофическим эффектом, антиангиогенной активностью и способствует поддержанию клеточной жизнеспособности за счет уменьшения апоптоза [24, 25, 60, 77, 83]. Также в ряде работ было выявлено повышение содержания аквапорина-3, повышающего дренирование субретинальной жидкости, а также снижение концентрации фактора роста сосудов, TGF- $\beta$ 1, ангиопоэтина-1 и адреномедулина после МЛВ [114]. В своем неопубликованном докладе в 2005 году Lanzetta P. и Mideba E. продемонстрировали результаты экспериментального исследования МЛТ, после которого было выявлено повышение уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  во влаге передней камеры, что также наблюдается в данном исследовании.

При решении четвертой задачи был оптимизирован хирургический этап технологии транссклеральной диод-лазерной ЦФК в микроимпульсном режиме при лечении ТГ на основании результатов математического моделирования и экспериментальных исследований.

По данным математического моделирования воздействия на биологические ткани транссклеральной ЦФК в непрерывно-волновом и микроимпульсном режимах, включающего моделирование зависимости доли поглощенной энергии в различных точках биологической ткани, распределения температуры,

процесса нагревания и охлаждения биоткани в точке фокуса при нвЦФК и мЦФК, были обоснованы теоретические преимущества микроимпульсного режима ЦФК, позволяющие минимизировать термическое воздействие на ткани ЦТ.

С помощью математического моделирования было доказано, что суммарная энергия при мЦФК, включая применение мощности 2,8 Вт, находится в безопасном диапазоне лазерного воздействия. При этом показано, что процент поглощения лазерной энергии при мЦФК пропорционально увеличивается с уменьшением толщины ЦТ. В связи с этим необходимо снижать уровень СЭ у пациентов с «тонким» ЦТ 0,37 мм и менее в среднем на 21,9%. С помощью экспериментальных исследований *ex vivo*, включающих оценку морфологической картины ЦТ и проведение ИФА культуральной среды ОКЦТ, было показано, что после воздействия мЦФК с мощностью в диапазоне от 2,0 Вт до 2,8 Вт в тканях ЦТ отмечаются умеренные термические изменения без признаков коагуляционного некроза и деструкции тканей ЦТ. При повышении мощности мЦФК до 2,8 Вт по данным ИФА отмечалось повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в культуральной среде вплоть до 21 суток наблюдения. По результатам экспериментальных исследований были разработаны критерии безопасности и эффективности энергетических параметров мЦФК, включающие мощность 2,8 Вт, экспозицию 160 с и рабочий цикл 31,3%.

Таким образом, хирургический этап оптимизированной технологии транссклеральной мЦФК включает мощность 2,8 Вт с экспозицией 160 с и рабочим циклом 31,3% у пациентов со средней толщиной ЦТ. При снижении толщины ЦТ до 0,37 мм и менее рекомендовано снижение суммарной лазерной энергии в среднем на 21,9% за счет уменьшения времени экспозиции до 120 с.

В имеющихся исследованиях изучены параметры мощности при мЦФК, включающие 2,0 Вт и 2,5 Вт, которые показали эффективность операции со снижением ВГД в среднем на 20-35% и 30-45% от исходного уровня, соответственно, а также высокий профиль безопасности. В имеющихся

исследованиях отсутствовала однородность форм глаукомы, многие авторы в одном исследовании проводили оценку эффективности мЦФК у пациентов с первичной и вторичной глаукомой различного генеза. При этом мощность 2,5 Вт по данным литературы продемонстрировала более длительное сохранение гипотензивного эффекта [70, 106, 126, 147, 169, 179, 190]. Повышение экспозиции при проведении мЦФК с данными уровнями мощности до 300 с привело к увеличению числа послеоперационных осложнений и случаев стойкой гипотонии глаз с переходом в субатрофию [96, 157, 198]. В данном исследовании изучена мощность 2,8 Вт, которая находится в безопасном диапазоне по данным математического моделирования и экспериментальных исследований. При этом экспозиция лазерного воздействия находится в пределах 160 с, которая показала наиболее оптимальное соотношение профиля эффективности и безопасности проводимого лечения [70, 169, 179].

В литературе имеются рекомендации по проведению ЦФК в непрерывно-волновом режиме у пациентов с низкой толщиной ЦТ менее 0,53 мм, согласно которым у таких пациентов следует снижать уровень суммарной лазерной энергии в среднем на 38,5-50% до 43,2-86,4 Дж. При таком алгоритме проведения нвЦФК у пациентов снижается риск развития субатрофии глазного яблока [26].

Для решения пятой задачи необходимо было провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов проведения мЦФК и нвЦФК, включая предложенную технологию мЦФК, у пациентов с ТГ, а также изучить анатомо-топографическое состояние ЦТ в динамике после мЦФК с различными режимами мощности.

В клиническом исследовании принимали участие 147 пациентов (147 глаз) с терминальной стадией глаукомы. Критериями включения в исследование являлись глаза с терминальной стадией глаукомы, с наличием болевого синдрома различной степени выраженности, нативным хрусталиком или артрафакцией, с любой толщиной ЦТ, отсутствием центрального зрения, низкими зрительными функциями или их полным отсутствием, а также с некомпенсированными цифрами ВГД (тонометрия 26 и более мм рт.ст.).

В исследовании было сформировано три основные группы, в которые были включены пациенты с терминальной глаукомой. В основных группах проводилась микропульсная ЦФК с тремя режимами мощности лазерного воздействия: в первой основной (всего 30 глаз, включая 5 глаз с «тонким» ЦТ) – 2,0 Вт, во второй основной (всего 30 глаз, включая 5 глаз с «тонким» ЦТ) – 2,5 Вт, в третьей основной (всего 37 глаз, включая 7 глаз с «тонким» ЦТ) – 2,8 Вт. Контрольную группу составили 50 пациентов (50 глаз) с терминальной глаукомой, которым проводилась непрерывно-волновая ЦФК: 35 глаз – ретроспективный анализ, 15 глаз – проспективное исследование. Пациенты были сопоставимые по полу, возрасту и анамнестическим данным.

К основным методам клинико-функциональных исследований, которые проводили пациентам основной и контрольной групп до операции, а также на 1 сутки, через 1, 3, 6 месяцев, 1 и 2 года после операции, относились: визометрия на фороптере «CV-5000» («Торсон», Япония), тонометрия ( $P_0$ ) на приборе «Glautest-60» (Россия), кинетическая периметрия с использованием объектов белого цвета разной величины и яркости с помощью периметра АППЗ-01 («ЗОМЗ», Россия), электроретинография на приборе «Нейро-ЭРГ» («Нейрософт», Россия), В-сканирование на приборе «Eyescubed» («Ellex», Австралия). Биомикроскопию переднего отрезка проводили до операции, а также на 1 сутки, через 1, 3, 6 месяцев, 1 и 2 года после операции, на щелевой лампе «SL-130» («Carl Zeiss Meditec AG», Германия). Наличие и интенсивность БС до, во время и после операции оценивались при заполнении анкет во всех группах.

Для диагностики гидродинамики пациентам проводили тонографию на приборе «ТНЦ-100» (ПО «Завод им. Масленникова», Россия) до операции, на 1 сутки и через 1 месяц. Также всем пациентам основной и контрольной групп в качестве дополнительного исследования проводили ультразвуковую биомикроскопию на приборе «Eyescubed» («Ellex», Австралия) с оценкой анатомо-топографических характеристик ЦТ до операции, а также на 1 сутки, через 1, 3, 6 месяцев, 1 и 2 года после ЦФК.

Для проведения микроимпульсной ЦФК использовали диодный лазер

«Cyclo G6» («IRIDEX», США) с длиной волны 810 нм. На приборе устанавливали следующие настройки: мощность – 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт, экспозиция – 120-160 с (60-80 с на каждую полусферу), рабочий цикл – 31,3% (длительность импульса 0,5 мс, период 1,1 мс). Непрерывно-волновая ЦФК проводилась при помощи диодного лазера «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия) по стандартной методике при помощи полупроводникового диодного лазера с длиной волны 810 нм, диаметром рабочего наконечника 2,5 мм, мощностью излучения от 0,6 Вт до 1,8 Вт, длительностью импульса 2-4 с, всего наносилось от 12 до 26 коагулятов. Все операции прошли без осложнений. В послеоперационном периоде всем пациентам в основных и контрольной группах была назначена стандартная противовоспалительная терапия на срок до 4 недель.

Во всех группах у пациентов до операции по данным клинико-функциональных исследований острота зрения варьировала в пределах от неправильной светопроекции с отсутствием центрального зрения до абсолютной слепоты (ноль). Кинетическую периметрию проводили только на глазах с остаточными зрительными функциями, которая показала отсутствие зрения с носовой стороны, неправильную проекцию объекта белого цвета максимальной величины в наружном сегменте поля зрения. По результатам электроретинографии на пораженном глазу порог чувствительности составил более 200 мкА или не определялся. Лабильность была ниже 10 имп/с или не определялась. Статистически значимой разницы по данным показателям среди основных и контрольной групп выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Исходный уровень среднего ВГД в основной группе 1 составил  $36,1\pm 3,7$  мм рт.ст., в основной 2 –  $36,4\pm 4,6$  мм рт.ст., в основной 3 –  $36,2\pm 4,9$  мм рт.ст., в контрольной –  $36,9\pm 4,8$  мм рт.ст., статистически значимых различий между группами не было выявлено ( $p>0,05$ ). Среднее количество гипотензивных препаратов, которые применял один пациент, до операции в основной группе 1 составило  $2,96\pm 0,54$ , в основной 2 –  $2,92\pm 0,52$ , в основной 3 –  $2,93\pm 0,63$ , в контрольной –  $2,94\pm 0,56$ . Статистически значимых различий между группами не было выявлено ( $p>0,05$ ).

Анализ анкет по частоте возникновения и интенсивности болевого синдрома до операции в основных и контрольной группах показал схожие результаты. Во время проведения мЦФК пациенты редко отмечали умеренный дискомфорт и чувство жжения, болезненные ощущения. В контрольной группе пациенты преимущественно отмечали болезненные ощущения при проведении нвЦФК различной интенсивности. Средний балл оценки болезненности при проведении операции достоверно отличался от основных групп и составил  $1,44 \pm 0,62$  балла ( $p < 0,01$ ). Купирование БС после мЦФК наступало раньше, чем после нвЦФК, между группами имелась статистически значимая разница ( $p < 0,01$ ).

По данным клинико-функциональных исследований в основных и контрольной группах после операции статистически значимых различий по остроте зрения, кинетической периметрии и электроретинографии в сравнении с дооперационными данными не было выявлено на протяжении всего срока наблюдения до 2 лет ( $p > 0,05$ ).

Из имеющихся послеоперационных осложнений, выявленных при биомикроскопии и В-сканировании в основной и контрольной группах были отмечены: отек роговицы на 1 сутки, симптом Тиндаля на 1 сутки, а также отек и отслойка сосудистой оболочки, купированные в основных группах во всех случаях противовоспалительной терапией в течение 1-2 недель, в контрольной группе – отслойка сосудистой оболочки купирована в трех случаях в течение 3-4 недель после операции, в 4 случаях сосудистая оболочка полностью не прилегла. Только в контрольной группе были диагностированы увеит (6% случаев) и гифема (6% случаев), которые были полностью купированы противовоспалительной терапией, а также неполная тракционная отслойка сетчатки (в 2% случаев), размером до 1,5 мм, которая полностью не прилегла. Также в контрольной группе в 6 случаях (12%) после операции была отмечена гипотония (ниже 8 мм рт.ст.), которая сохранялась в течение всего срока наблюдения.

По результатам исследования динамики ВГД было выявлено, что максимальное снижение ВГД в основных группах отмечалось

преимущественно на 1 сутки после операции, далее происходило постепенное нарастание цифр ВГД и их стабилизация к 3-6 месяцу наблюдения. Максимальное снижение ВГД было отмечено в третьей основной группе на 1 сутки до  $22,7 \pm 4,9$  мм рт.ст., через 1 месяц – до  $23,6 \pm 4,3$  мм рт.ст., через 3 месяца – до  $23,9 \pm 4,8$  мм рт.ст. Через 2 года наблюдения средний уровень ВГД в первой основной группе составил  $29,7 \pm 3,0$  мм рт.ст. (снижение на 17,7%), во второй основной –  $28,9 \pm 3,1$  мм рт.ст. (снижение на 20,4%), в третьей основной –  $28,4 \pm 4,7$  мм рт.ст. (снижение на 21,6%). Достоверная статистическая разница была выявлена: между мощностью 2,0 Вт и 2,5 Вт через 1 месяц наблюдения ( $p=0,04$ ); между мощностью 2,5 Вт и 2,8 Вт на 3 месяце наблюдения ( $p=0,04$ ); между мощностью 2,0 Вт и 2,8 Вт на 1 сутки ( $p=0,04$ ), через 1 ( $p=0,02$ ) и 3 ( $p<0,01$ ) месяца наблюдения.

В контрольной группе ВГД максимально снижалось к 1 месяцу наблюдения в среднем на 35,9%, далее также происходило постепенное увеличение цифр ВГД, которое стабилизировалось к 6 месяцу наблюдения. Через два года наблюдения средний уровень ВГД составил  $28,9 \pm 3,4$  мм рт.ст. (снижение на 21,5%).

При сравнении количества гипотензивных препаратов в основной группе среди трех различных режимов было выявлено, что после мЦФК с применением мощности 2,0 Вт через 2 года наблюдения среднее число применяемых препаратов снизилось на 12,2% до  $2,60 \pm 0,62$ , при мощности 2,5 Вт – на 21,9% до  $2,28 \pm 0,46$ , при мощности 2,8 Вт – на 27,3% до  $2,13 \pm 0,52$  препаратов. В контрольной группе число гипотензивных средств снизилось в среднем на 24,5% до  $2,22 \pm 0,45$  препаратов. Статистическая разница была выявлена между мощностью 2,0 Вт и группой контроля ( $p<0,01$ ), а также в сравнении с мощностью 2,8 Вт ( $p<0,01$ ), которая показала снижение антиглаукомных средств в среднем на 27,3%.

Основные показатели гидродинамики оценивали при проведении тонографии в основных и контрольной группах. Через месяц после мЦФК было отмечено увеличение показателя оттока ВГЖ в среднем на 33,3%



( $p>0,05$ ) в первой основной, на 55,6% ( $p<0,05$ ) – во второй основной, на 88,9% ( $p<0,01$ ) – в третьей основной группах. Показатель влагопродукции после мЦФК оставался без изменений ( $p>0,05$ ). В контрольной группе на 1 сутки наблюдения было отмечено незначительное увеличение оттока и статистически значимое снижение продукции ВГЖ, через месяц влагопродукция значительно снизилась ( $p<0,01$ ), что подтверждает основной механизм снижения ВГД после нвЦФК. При анализе динамики тонографии между тремя основными группами наблюдалась статистически значимая разница между мощностью 2,0 Вт и 2,8 Вт по показателю оттока ВГЖ на 1 сутки наблюдения ( $p=0,04$ ), а также через 1 месяц ( $p=0,03$ ) в пользу третьей основной группы. По остальным показателям тонографии достоверных различий не было отмечено.

В настоящем исследовании также проводился анализ результатов анатомо-топографического состояния ЦТ в динамике после ЦФК в непрерывно-волновом и микроимпульсном режимах, а также сравнивалась УЗ-картина ЦТ после мЦФК в трех режимах лазерного воздействия.

По данным УБМ исходная толщина ЦТ во всех группах была примерно одинакова, статистической разницы не выявлено ( $p>0,05$ ). На первые сутки после проведения ЦФК отмечалось увеличение толщины ЦТ в основных и контрольной группах в среднем на 25,9-33,9%. Через 2 года толщина ЦТ в основных группах достоверно не отличалась от дооперационных значений и составила  $0,52\pm 0,12$  мм в первой основной,  $0,51\pm 0,12$  мм во второй основной и  $0,51\pm 0,13$  мм в третьей основной группах. Статистически значимых различий между основными группами через 2 года наблюдения не было выявлено.

В контрольной группе через 2 года наблюдения толщина ЦТ достоверно уменьшилась в среднем на 24,7% до  $0,39\pm 0,05$  мм ( $p<0,01$ ), что также статистически отличается от показателей в основных группах ( $p<0,01$ ).

При увеличении мощности до 2,8 Вт толщина ЦТ в среднем была увеличена на 33,9% на 1 сутки после операции. Через 1 месяц наблюдения сохранялось увеличение толщины отростчатой и плоской частей ЦТ,

изменение формы ЦТ, максимальная толщина была увеличена в среднем на 11,3%, к 3 месяцу наблюдения отмечалось возвращение показателей толщины к дооперационным данным ( $p=0,96$ ), через 2 года наблюдения сохранялось незначительное изменение формы ЦТ и его плоской части, оно оставалось гомогенным, отсутствовали признаки локальной деструкции, толщина соответствовала дооперационным значениям ( $p=0,72$ ).

По данным УБМ у всех пациентов после мЦФК была отмечена схожая УЗ-картина: увеличение толщины отростчатой и плоской частей ЦТ, его однородная гипоэхогенность, изменение формы на первые сутки. Также было отмечено увеличение контрастности пигментного эпителия ЦТ, визуализировалось утолщение склеры в месте воздействия наконечника при проведении операции. Пространство между ЦТ и склерой после операции становилось более гипоэхогенным. Через 1-3 месяца толщина отростчатой части ЦТ постепенно снижалась, как и толщина склеры, сохранялся отек плоской части и гомогенность ЦТ.

Таким образом, при изучении клинико-функциональных и анатомо-топографических результатов проведения мЦФК у пациентов с ТГ по предложенной оптимизированной технологии, включающую мощность 2,8 Вт при рабочем цикле 31,3% и экспозиции 120-160 с, показано, что она является эффективным и безопасным методом лечения ТГ. Болевой синдром у всех пациентов третьей основной группы был купирован на 1 сутки после операции, наблюдалось снижение уровня ВГД на 1 сутки после операции в среднем на 37,3%, через 3 месяца – на 26,6%, что достоверно отличалось от первой и второй основных групп ( $p<0,05$ ). Через 2 года наблюдения данный показатель снизился в среднем на 21,6%, достоверно не отличаясь от других групп, при этом число гипотензивных препаратов удалось снизить в среднем на 27,3%, что достоверно отличалось от первой основной группы ( $p<0,01$ ).

Результаты настоящего исследования подтверждают имеющиеся литературные данные. Во многих зарубежных исследованиях при сравнении операции ЦФК в непрерывно-волновом и микроимпульсном режимах продемонстрированы преимущества режима «Micropulse», при котором ВГД

у пациентов с глаукомой снижается в среднем на 20-45%, число послеоперационных осложнений значительно уменьшается, снижается риск развития стойкой гипотонии с переходом глаза в субатрофию [74, 180]. При изучении технологии мЦФК в имеющихся исследованиях были применены режимы с мощностью от 2,0 Вт до 2,5 Вт, мощность 2,8 Вт является малоизученной [70, 106, 126, 147, 169, 179, 190]. Также исследователи в своих работах варьировали показателями экспозиции при проведении мЦФК от 90 с до 300 с. Было показано, что средний уровень экспозиции, равный 100-160 с, имеет оптимальный профиль эффективности и безопасности при проведении мЦФК [70, 169, 179]. При повышении времени лазерного воздействия до 300 с у пациентов после мЦФК было отмечено увеличение числа послеоперационных осложнений, в том числе случаи стойкой гипотонии [96, 157, 198].

В исследовании Soh P. с соавторами, проведенном в 2016 году, результаты УБМ у 8 пациентов продемонстрировали отсутствие морфологических изменений и деструкции ЦТ после операции мЦФК [89]. Также увеличение суммарной энергии до 140,2 Дж при мощности 2,8 Вт продемонстрировало более длительное возвращение толщины и формы ЦТ к исходным параметрам, что может свидетельствовать о более длительном спазме ЦТ при увеличенной мощности, что ранее было изучено в экспериментальных исследования [117, 167].

Для решения шестой задачи необходимо было провести анализ клинико-функциональных результатов и данных УБМ после проведения мЦФК у пациентов с ТГ и толщиной ЦТ 0,37 мм и менее.

При проведении мЦФК у пациентов с критически низкой толщиной ЦТ 0,37 мм и менее (n=17) была выявлена схожая динамическая картина, как и у пациентов с более толстым ЦТ. При этом у всех пациентов в основных группах при сохранении показателей мощности 2,0 Вт, 2,5 Вт и 2,8 Вт время экспозиции было снижено до 120 с (60 с на каждую полусферу), что позволило снизить суммарный уровень лазерной энергии в среднем на 21,9% до 75,1 Дж, 93,9 Дж и 105,2 Дж, соответственно.

Проведение мЦФК с параметрами мощности от 2,0 Вт до 2,8 Вт, экспозицией 120 с и рабочим циклом 31,3% во всех 17 случаях показало снижение уровня ВГД и купирование БС на 1 сутки после операции, а также высокий профиль безопасности по данным УБМ. При мощности 2,8 Вт показатели снижения ВГД и количества гипотензивных препаратов продемонстрировали более высокую клиническую эффективность в сравнении с мощностями 2,0 Вт и 2,5 Вт.

По данным УБМ при мощности 2,8 Вт и экспозиции 120 с через 2 года наблюдения толщина ЦТ не доходила до критической отметки, у таких пациентов значительно снизился риск развития субатрофии глаза с сохранением эффективности проводимого лечения.

Таким образом, при изучении клинико-функциональных и анатомо-топографических результатов проведения мЦФК у пациентов с толщиной ЦТ 0,37 мм и менее по предложенной технологии со снижением экспозиции до 120 с и сохранением мощности 2,8 Вт, показано более эффективное снижение цифр ВГД в среднем на 26,5% через 2 года наблюдения и снижение числа гипотензивных средств в среднем на 1-2 препарата. Также была отмечена стабильная ультразвуковая картина динамических изменений в тканях ЦТ с сохранением средней толщины ЦТ через 2 года ( $p>0,05$ ) без признаков атрофии и случаев послеоперационной гипотонии.

По данным литературы у пациентов с толщиной ЦТ менее 0,53 мм рекомендуется снижать суммарный уровень лазерной энергии в среднем на 38,5-50% до 43,2-86,4 Дж при проведении нвЦФК, что позволяет снизить риск послеоперационной гипотонии и субатрофии глаза [26]. В данном исследовании при проведении ЦФК в микроимпульсном режиме у пациентов с «тонким» ЦТ суммарный уровень лазерной энергии снижен в среднем на 21,9% за счет уменьшения времени экспозиции. При этом суммарный уровень энергии составляет 75,1-105,2 Дж, что предупреждает избыточное нагревание и коагуляционный эффект при мЦФК у таких пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного математического моделирования микроимпульсная циклофотокоагуляция продемонстрировала высокий профиль безопасности с контролем уровня верхней границы теплового эффекта ниже температуры денатурации и коагуляции белков, процент поглощения лазерной энергии при этом составил в среднем 35,15%, который при непрерывно-волновом методе практически в три раза выше – 95,56%. Мощность 2,8 Вт с экспозицией 160 с и рабочим циклом 31,3% при микроимпульсном воздействии находится в пределах допустимого диапазона суммарной энергии, при этом в случаях уменьшения толщины цилиарного тела до 0,37 мм и менее суммарную энергию необходимо снижать на 21,9%.

2. На основании морфологического исследования цилиарного тела обоснован безопасный диапазон лазерной энергии при микроимпульсной циклофотокоагуляции от 2,0 Вт до 2,8 Вт, с экспозицией до 160 с и рабочим циклом 31,3%, при котором отсутствуют признаки коагуляционного некроза.

3. На основании изучения цитокинового профиля при органотипическом культивировании методом иммуноферментного анализа обоснованы безопасные и эффективные энергетические параметры микроимпульсной циклофотокоагуляции с мощностью 2,8 Вт, экспозицией 160 с и рабочим циклом 31,3%, при которых воспалительный ответ в тканях ЦТ обусловлен достоверным увеличением концентрации цитокинов TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), что укладывается в картину физиологической альтерации.

4. На основании данных математического моделирования и результатов экспериментальных исследований предложена технология микроимпульсной циклофотокоагуляции с мощностью 2,8 Вт, экспозицией 160 с и рабочим циклом 31,3%, при толщине цилиарного тела 0,37 мм и менее экспозиция составляет 120 с, что обеспечивает морфологическую сохранность и функциональную активность структур цилиарного тела.

5. Предложенная технология микроимпульсной циклофотокоагуляции с применением мощности 2,8 Вт, экспозицией 160 с и рабочим циклом 31,3%,

является эффективным и безопасным методом лечения терминальной глаукомы, которая по данным клинико-функциональных результатов обеспечивает купирование болевого синдрома на первые сутки после операции и статистически достоверное снижение внутриглазного давления в сравнении с мощностями 2,0 Вт и 2,5 Вт ( $p < 0,05$ ) в первые три месяца после операции, что позволяет уменьшить количество гипотензивных средств в среднем на 27,3% ( $p < 0,05$ ) в сроки до 2 лет. По данным анатомо-топографических результатов предложенная технология обеспечивает полную сохранность структур цилиарного тела с отсутствием уменьшения его толщины ( $p = 0,72$ ) в сравнении с непрерывно-волновой методикой ( $p < 0,01$ ) при наблюдении до 2 лет.

6. Технология микроимпульсной циклофотокоагуляции с мощностью 2,8 Вт, экспозицией 120 с и рабочим циклом 31,3% на глазах с толщиной цилиарного тела 0,37 мм и менее продемонстрировала эффективное снижение внутриглазного давления и купирование болевого синдрома с анатомо-функциональной сохранностью цилиарного тела при сроках наблюдения до 2 лет.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с терминальной глаукомой при толщине цилиарного тела более 0,37 мм по данным ультразвуковой биомикроскопии рекомендуется проведение микроимпульсной циклофотокоагуляции с мощностью лазерного воздействия 2,8 Вт, рабочим циклом 31,3% и экспозицией 160 с.

2. Пациентам с терминальной глаукомой при толщине цилиарного тела 0,37 мм и менее по данным ультразвуковой биомикроскопии при проведении микроимпульсной циклофотокоагуляции рекомендуется сохранение мощности 2,8 Вт с рабочим циклом 31,3% и уменьшение экспозиции до 120 с.

3. Предложенный способ получения органной культуры тканей цилиарного тела обеспечивает максимальную сохранность его отростчатой и плоской частей, что позволяет использовать полученную органную культуру в различных экспериментальных исследованиях.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АГО – антиглаукомная операция
- БПЭ – беспигментный эпителий
- БС – болевой синдром
- ВГД – внутриглазное давление
- ВГЖ – внутриглазная жидкость
- ИЛ – интерлейкин
- ИФА – иммуноферментный анализ
- мЦФК – микроимпульсная циклофотокоагуляция
- МЛВ – микроимпульсное лазерное воздействие
- МЛТ – микроимпульсная лазерная трабекулопластика
- нвЦФК – непрерывно-волновая циклофотокоагуляция
- ОКЦТ – органная культура цилиарного тела
- ПЭ – пигментный эпителий
- СЭ – суммарная энергия
- ТС – трабекулярная сеть
- ТГ – терминальная глаукома
- УБМ – ультразвуковая биомикроскопия
- ЦМ – цилиарная мышца
- ЦО – цилиарные отростки
- ЦТ – цилиарное тело
- ЦФК – циклофотокоагуляция
- С – коэффициент легкости оттока
- F – коэффициент влагопродукции
- $P_0$  – истинное внутриглазное давление
- PEDF – фактор пигментного эпителия
- TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1
- TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$



**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, Р.В. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина и др. – Текст: непосредственный // Национальный журнал глаукома. – 2014. – № 13 (2). – С. 60-69.
2. Аветисов, С.Э. Лазериндуцированное повышение гидропроницаемости склеры в лечении резистентных форм открытоугольной глаукомы / С.Э. Аветисов, А.В. Большунов, О.В. Хомчик и др. – Текст: непосредственный // Национальный журнал глаукома. – 2015. – № 14 (2). – С. 5-13.
3. Бабушкин, А.Э. Циклодеструктивные вмешательства в лечении рефрактерной глаукомы (обзор литературы) / А.Э. Бабушкин – Текст: непосредственный // Точка зрения. Восток-Запад. – 2014. – № 2. – С. 16-18.
4. Баум О.И. Механизмы модификации хрящевой ткани и тканей глаза под действием лазерного излучения: Автореферат дис. д-ра. физ-мат. наук. – М., - 2016. – 255 с. – Текст: непосредственный.
5. Бойко, Э.В. Сравнительная оценка диод-лазерной термотерапии и лазеркоагуляции как методов циклодеструкции (экспериментальное исследование) / Э.В. Бойко, А.Н. Куликов, В.Ю. Скворцов – Текст: непосредственный // Практическая медицина. Офтальмология. – 2012 г. – Т. 1. – С. 175-179.
6. Бойко, Э.В. Лазерная циклодеструкция: термотерапия или коагуляция / Э.В. Бойко, А.Н. Куликов, В.Ю. Скворцов – Текст: непосредственный // Сборник трудов 12-й всероссийской школы офтальмолога. – 2013. – С. 45-55.
7. Бойко, Э.В. Диодный лазер в офтальмологической операционной / Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, Ю.Д. Березин – СПб: Военно-медицинская академия, 2000. – 29 с. – Текст: непосредственный.
8. Большунов, А.В. Изучение возможности усиления фильтрации внутриглазной жидкости при неразрушающем лазерном воздействии на склеру в проекции плоской части цилиарного тела / А. В. Большунов, Э.Н.

Соболь, А.А. Федоров [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129, № 1. – С. 22-26.

9. Большунов, А.В. Новые технологии в разработке и совершенствовании лазерных методов лечения заболеваний переднего и заднего отделов глаза: Автореферат дис. д-ра мед. наук. – М. – 1994. – 54 с. – Текст: непосредственный.

10. Большунов, А.В. Лазерное лечение резистентных форм глаукомы / А.В. Большунов, Т.С. Ильина, Р.П. Полева. – Текст: непосредственный // Актуальные проблемы офтальмологии. Тезисы докладов юбилейного симпозиума. – 2003. – С. 215-219.

11. Борзенко, С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: Автореферат дис. д-ра мед. наук. – М. – 2008. – 51 с. – Текст: непосредственный.

12. Борзенко, С.А. Алгоритм заготовки трупных роговиц человека для трансплантации: Методические рекомендации / С.А. Борзенко, Б.Э. Малюгин, Н.А. Гаврилова [и др.]. – Москва: Издательский центр «Федоров», 2016. – 22 с. – Текст: непосредственный.

13. Борзенко, С.А. Морфологические и биомеханические изменения склеры после воздействия диодного лазера. Экспериментальное исследование. / С.А. Борзенко, Т.В. Соколовская, А.Н. Бессарабов, А.В. Милингерт – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2017. – № 2. – С. 44-48.

14. Буряков, Д.А. Технология комбинированного лазерного лечения диабетического макулярного отека: Автореферат дис. канд. мед. наук. – М., – 2016. – 25 с. – Текст: непосредственный.

15. Волков, В.В. Трансклеральная диодмикрولазерная циклофотокоагуляция в лечении осложненных форм глаукомы / В.В. Волков, А.Б. Качанов – Текст: непосредственный // Сборник тезисов: 6 съезд офтальмологов России. – 1994. – С. 215.

16. Волков, В.В. Диод-лазерная трансклеральная контактная циклокоагуляция (ДЛТКЦ) в лечении вторичных глауком с

офтальмогипертензией / В.В. Волков, А.Б. Качанов – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1993. – № 3. – С. 274-277.

17. Володин, П.Л. Первый опыт применения селективного микроимпульсного режима (IQ 577) с индивидуально подобранными энергетическими параметрами для лечения острой центральной серозной хориоретинопатии / П.Л. Володин, Е.В. Иванова, В.А. Соломин [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал практическая медицина. – 2017. – №9 (110). – С. 55-59.

18. Гаврилова, И.А. Опыт применения транссклеральной диодлазерной циклофотокоагуляции на глазах с сохранными зрительными функциями / И.А. Гаврилова, Ю.А. Плотникова, А.Д. Чупров – Текст: непосредственный // Точка зрения Восток-Запад. – 2014. – № 2. – С. 31.

19. Гаврилова, Т.В. Эффективность применения транссклеральной диодной циклофотокоагуляции в лечении больных с терминальной болящей глаукомой / Т.В. Гаврилова, С.Н. Мухамадаева – Текст: непосредственный // Сборник статей 12-й Всероссийской школы офтальмолога. – 2012 г. – С. 59-61.

20. Гогаева, Л.Б. Новые подходы к амбулаторному хирургическому лечению открытоугольной глаукомы и сочетания ее с катарактой: Автореферат дис. канд. мед. наук. – М. – 2008. – 145 с. – Текст: непосредственный.

21. Джафарли, Т.Б. Использование пневмоциклодеструкции в лечении открытоугольной глаукомы / Т.Б. Джафарли. – Текст: непосредственный // РМЖ. Клиническая Офтальмология. – 2003. – №. – С. 80-82.

22. Джуда И. Клинико-экспериментальное обоснование ультразвуковой циклодеструкции в лечении глаукомы: Автореферат дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2004. – 17 с. – Текст: непосредственный.

23. Дога, А.В. Экспериментальное исследование воздействия инфракрасного диодного лазерного излучения в микроимпульсном режиме на культуре клеток ретинального пигментного эпителия / А.В. Дога, С.А.

Борзенко, И.Н. Сабурин [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2011. – С. 71-73.

24. Дога, А.В. Перспективы применения микроимпульсного лазерного воздействия при макулярном отеке после хирургического удаления эпиретинальной мембраны / А.В. Дога, Г.Ф. Качалина, И.М. Горшков [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2013. – №4. – С. 71-74.

25. Дога, А.В. Технология комбинированного лазерного лечения диабетического макулярного отека. Первые результаты / А.В. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Е.К. Педанова [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал офтальмохирургия. 2016. – №1. – С. 39-44.

26. Дробница, А.А. Оптимизация технологии контактной транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции на основе оценки анатомо-функциональных изменений глаза у пациентов при терминальной болящей глаукоме: Автореферат дис. канд. мед. наук. – М. – 2015. – 26 с. – Текст: непосредственный.

27. Дробышева И.С. Наш опыт лечения рефрактерной терминальной глаукомы / И.С. Дробышева – Текст: электронный // Вестник ТГУ. – 2016. – Т. 21., № 4. – С. 1525-1528. – DOI: [10.20310/1810-0198-2016-21-4-1525-1528](https://doi.org/10.20310/1810-0198-2016-21-4-1525-1528).

28. Дулуб Л.В. Циклодеструктивная хирургия глаукомы / Л.В. Дулуб – Текст: непосредственный // Медицинские новости. – 2002. – №10. – С. 3-8.

29. Егоров, Е.А. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / Е.А. Егоров, В.П. Еричев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с. – Текст: непосредственный.

30. Егоров, В.В. Эффективность микроимпульсной циклофотокоагуляции в лечении рефрактерной глаукомы / В.В. Егоров, А.В. Поступаев, Н.В. Поступаева – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2022. – № 2. – С 88-94.

31. Егорова, Э.В. Оценка результатов контактной транссклеральной диод-лазерной циклодеструкции с учетом изменений цилиарного тела при исследовании методом ультразвуковой биомикроскопии у больных с

терминальной глаукомой / Э.В. Егорова, Т.В. Соколовская, Д.Г. Узунян, А.А. Дробница – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2013. – № 3. – С. 72-77.

32. Егорова, Э.В. Расчёт параметров контактной транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции на основе оценки исходного состояния цилиарного тела у больных с терминальной глаукомой методом ультразвуковой биомикроскопии / Э.В. Егорова, А.А. Дробница, А.Н. Бессарабов – Текст: электронный // Офтальмология. – 2014. – № 11 (1). – С. 45-51. – DOI: [10.18008/1816-5095-2014-1-45-51](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-1-45-51).

33. Егорова, Э.В. Акустические изменения параметров склеры при первичной открытоугольной глаукоме / Э.В. Егорова, Д.Г. Узунян, А.В. Милингерт – Текст: электронный // Офтальмохирургия. – 2016. – № 2. – С. 22-27. – DOI: [10.25276/0235-4160-2016-2-22-27](https://doi.org/10.25276/0235-4160-2016-2-22-27).

34. Еричев, В.П. Комбинированный метод лечения неоваскулярной глаукомы / В.П. Еричев, А.М. Бессмертный, О.В. Робустова – Текст: непосредственный // Современные технологии лечения глаукомы: сборник научных статей научно-практической конференции. – 2003. – С. 252-256.

35. Еричев, В.П. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней / В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.М. Суббот [и др.]. – Текст: непосредственный // Национальный журнал глаукома. – 2017. – № 1. – С. 87-101.

36. Жданова, Л. В. Прямая циклокриопексия в сочетании с кератостомией при терминальной неоваскулярной глаукоме с болевым синдромом: Автореферат дис. канд. мед. наук. – Л. – 1988. – 16 с. – Текст: непосредственный.

37. Жигальская, Т.А. Применение цитостатиков в хирургии рефрактерной глаукомы / Т.А. Жигальская, О.И. Кривошеина – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – № 11 (3). – С. 71-75.

38. Иващенко, Е.В. Комбинированная технология лазерных вмешательств в лечении далеко зашедшей стадии первичной открытоугольной оперированной глаукомы: Автореферат дис. канд. мед. наук. – М. – 2020. – 22 с. – Текст: непосредственный.

39. Иошин, И.Э. Оценка повторной микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с рефрактерной глаукомой / И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, И.В. Максимов [и др.]. – Текст: электронный // Национальный журнал Глаукома. – 2021. – № 20 (3). – С. 30-39. – DOI: [10.53432/2078-4104-2021-20-3-30-39](https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-3-30-39).

40. Качанов, А.Б. Диод-лазерная транссклеральная контактная циклокоагуляция в лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий (экспериментально-клиническое исследование): Автореферат дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 1998. – 30 с. – Текст: непосредственный.

41. Киселева, О.А. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в России и странах СНГ / О.А. Киселева, О.В. Робустова, А.М. Бессмертный [и др.]. – Текст: электронный // Офтальмология. – 2013. – № 10 (4). – С. 11-15. – DOI: [10.18008/1816-5095-2013-4-11-15](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-4-11-15).

42. Ключев, Г.О. Контактно-компрессионная транссклеральная диодная лазерная циклокоагуляция в лечении рефрактерных глауком / Г.О. Ключев, А.П. Привалов, В.В. Холин – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 195-197.

43. Краснов, М.М. Транссклеральная контактная лазерная циклокоагуляция при глаукоме / М.М. Краснов, Л.П. Наумиди – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 1988. – № 5. – С. 35-40.

44. Курышева, Н.И. Транссклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме в лечении начальной первичной открытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева, М.М. Раджабов – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 4 (35). – С. 136-137.

45. Либман, Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман, Е.В. Шахова – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 1. – С. 35-37.

46. Мазунин, И.Ю. Первый опыт применения динамической микроимпульсной диодной транссклеральной циклокоагуляции (ДМИДТЦК) при лечении далекозашедших стадий глаукомы / И.Ю. Мазунин, А.А. Краева,

Е.И. Кравецкая – Текст: непосредственный // IX Съезд офтальмологов России. Сборник тезисов. – 2010. – С. 532-533.

47. Маркова, Е.В. Иммунологическое обоснование исследования содержания фактора некроза опухоли альфа и трансформирующего фактора роста бета 1 в слезной жидкости пациентов с псевдоэкзофталмической глаукомой / Е.В. Маркова, В.И. Баранов, С.М. Юдина, О.А. Даниленко – Текст: непосредственный // Мед. Вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10., № 2. – С. 42-44.

48. Мехмет, Д. Сравнительная оценка эффективности транссклеральной диодлазерной циклофотокоагуляции при контактной и бесконтактной методиках (экспериментально-морфологическое исследование) / Д. Мехмет, А.В. Большунов, О.А. Шмелева-Демир, Г.Г. Зиангирова – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2005. – № 4. – С. 14-17.

49. Нестерова, Е.Е. Ультразвуковая биомикроскопия в выборе хирургического лечения больных глаукомой: Автореферат дис. канд. мед. наук. – М. – 2010. – 22 с. – Текст: непосредственный.

50. Образцова, Е.Н. Анализ состава цитокинов слезной жидкости и сыворотки крови в норме и при некоторых видах офтальмопатологии: Автореферат дис. канд. мед. наук. – М. – 1996. – 23 с. – Текст: непосредственный.

51. Патент №2177285 РФ, С51 МПК А61F 9/00 (2000.01). Способ лечения глаукомы путем транссклеральной ультразвуковой циклодеструкции: № 2001100762/12: заявл. 09.01.2001; опубл. 27.12.2001 / авт. и патентобл.: Должич Г.И., Джуда И. – 4 с.

52. Патент №2200522 РФ, С1 МПК А61F 9/007. Способ лечения глаукомы путем пневмоциклодеструкции: № 2002118264/14: заявл. 10.07.2002; опубл. 20.03.2003 / авт. и патентобл.: Джафарли Т.Б., Сутягин С.А., Егоров Е.А., Покровский Ф.Г. – 5 с.

53. Петров, С.Ю. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция: современный подход к лечению глаукомы / С.Ю. Петров, А.Н. Журавлева, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова – Текст:

непосредственный // Медицина. – 2021. – № 9 (1). – С. 24-35.

54. Петров, С.Ю. Международные мультицентровые исследования по глаукоме / С.Ю. Петров, Д.Н. Ловпаче, А.Ю. Брежнев – Текст: электронный // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – № 9 (2). – С. 96-101. – DOI: [10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101).

55. Поступаев, А.В. Клиническая эффективность применения транссклеральной циклофотокоагуляции для купирования высокого уровня внутриглазного давления при факоморфической глаукоме, обусловленной набуханием хрусталика / А.В. Поступаев, Е.Л. Сорокин, В.В. Егоров, Н.В. Поступаева – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2015. – № 1. – С. 23-26.

56. Прокофьева, М.И. Современные хирургические подходы к лечению рефрактерной глаукомы. Обзор литературы / М.И. Прокофьева – Текст: непосредственный // РМЖ «Клиническая Офтальмология». – 2010. – Т. 11, №3. – С. 104-108.

57. Семенов, А.Д. Контактная транссклеральная диодная циклофотокоагуляция в лечении неконтролируемой глаукомы / А.Д. Семенов, Д.А. Магарамов, В.Л. Тимохов, Н.В. Потапова – Текст: непосредственный // Материалы Всероссийской Научно-практической конференции «Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы». – 1999. – С. 249-250.

58. Соболев, Э.Н. Биофизические аспекты взаимодействия лазерного излучения с тканями глаза / Э.Н. Соболев, А.В. Большунов, О.И. Баум – Текст: непосредственный // Сборник трудов научно-практической конференции «Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра». – 2009. – С. 484-488.

59. Соколовская, Т.В. Циклодеструктивные вмешательства при лечении глаукомы: история, реальность, перспективы / Т.В. Соколовская, М.И. Тихонова – Текст: электронный // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 3. – С. 45-58. – DOI: [10.17816/OV11132](https://doi.org/10.17816/OV11132).

60. Станишевская, О.М. Применения субпорогового лазерного воздействия (СМИЛВ) с использованием желтого диодного лазера 577 нм («Quantel medical») в лечении отечной макулопатии при посттромботической



ретинопатии (ПТР) / О.М. Станишевская, О.В. Тонкопий – Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. - №12 (187). – С. 220-222.

61. Страхов, В.В. Межокулярная асимметрия толщины радужки и склеры по данным ультразвуковой биомикроскопии в норме и при первичной открытоугольной глаукоме / В.В. Страхов, В.В. Алексеев, А.А. Попов, А.М. Аль-Марани – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2012. – № 13(4). – С. 118-120.

62. Тахчиди, Х.П. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего отрезка глаза / Х.П. Тахчиди, Э.В. Егорова, Д.Г. Узунян – Москва: Издательский центр «Микрохирургия глаза», 2007. – 128 с. – Текст: непосредственный.

63. Тулин, Д.В. Сравнительный анализ некоторых параметров безопасности применения эндоскопической лазерной циклодеструкции и транссклеральной лазерной циклотермотерапии при хирургическом лечении глаукомы / Д.В. Тулин, А.Н. Куликов, В.Ю. Скворцов – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 247-249.

64. Ходжаев, Н.С. Транссклеральное лазерное лечение глаукомы в режиме микропульса: пилотное исследование / Н.С. Ходжаев, А.В. Сидорова, А.В. Баева, Е.А. Смирнова – Текст: непосредственный // Новости глаукомы. – 2019. – № 1 (49). – С. 3-5.

65. Чеглаков В.Ю. Способ лечения пациентов с рефрактерной глаукомой / Ю.В. Чеглаков – Текст: непосредственный // Сборник тезисов 8-й Всероссийской научно-практической конференции «Федоровские чтения». – 2009. – С. 275-276.

66. Шевченко, М.В. Сравнительная оценка состояния склеры и центральной толщины роговицы у больных первичной открытоугольной глаукомой / М.В. Шевченко, О.В. Братко, Г.А. Николаева, А.П. Шахалова – Текст: непосредственный // Вестник Омского государственного университета. – 2009. – № 12. – С. 163-165.

67. Abdelmassih, Y. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation / Y. Abdelmassih, K. Tomey, Z. Khoueir. – Text: unmediated // J. Curr. Glaucoma Pract. – 2021. – № 15(1). – P. 1-7.

68. Abdelrahman, A.M. Micropulse versus continuous wave cyclophotocoagulation in refractory pediatric glaucoma / A.M. Abdelrahman, Y.M. El Sayed – Text: electronic // J. Glaucoma. – 2018. – № 27 (10). – P. 900-905. – DOI: [10.1097/IJG.0000000000001053](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001053).

69. Ahn, S.M. Changes after a month following micropulse cyclophotocoagulation in normal porcine eyes / S.M. Ahn, M. Choi, S.W. Kim, Y.Y. Kim – Text: electronic // Transl Vis Sci Technol. – 2021. – № 10 (13). – P. 11. – DOI: [10.1167/tvst.10.13.11](https://doi.org/10.1167/tvst.10.13.11).

70. Al Habash, A. Outcome of micropulse transscleral photocoagulation in different types of glaucoma / A. Al Habash, A.S. Al Ahmadi – Text: electronic // Clinical Ophthalmology. – 2019. – № 13. – P. 2353-2360. – DOI: [10.2147/opth.s226554](https://doi.org/10.2147/opth.s226554).

71. Allingham, R.R. Probe placement and power levels in contact transscleral neodymium:YAG cyclophotocoagulation / R.R. Allingham, A.W. de Kater, A.R. Bellows, J. Hsu – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1990 – № 108 (5). – P. 738-742. – DOI: [10.1001/archopht.1990.01070070124049](https://doi.org/10.1001/archopht.1990.01070070124049).

72. Amoozgar, B. Update on ciliary body laser procedures / B. Amoozgar, E.N. Phan, S.C. Lin, Y. Han – Text: unmediated // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2017. – № 28 (2). – P. 181-186.

73. Ayoub S., Sarrafpour S., Radcliffe N.M. Long-term outcomes of micropulse cyclophotocoagulation in eyes with and without prior tube shunt surgery / Ayoub S., Sarrafpour S., Radcliffe N.M. – Text: electronic // Ophthalmology & Visual Science. – 2018. – № 59. – P. 6104. – <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2693257>.

74. Aquino, M.C. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study / M.C. Aquino, K. Barton, A.M. Tan [et al.]. – Text: electronic // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2015. – № 43 (1). – P. 40-46. – DOI: [10.1111/ceo.12360](https://doi.org/10.1111/ceo.12360).

75. Aquino, M.C. Micropulse P3 (MP3) laser for glaucoma: an innovative therapy / M.C. Aquino, D. Lim, P.T.K. Chew – Text: unmediated // J. Curr. Glaucoma Pract. – 2018. – № 12 (2). – P. 51-52.

76. Barac, R. Choroidal thickness increase after micropulse transscleral cyclophotocoagulation / R. Barac, M. Vuzitas, F. Balta – Text: electronic // Romanian J. Ophthalmol. – 2018. – № 62 (2). – P. 144–148. – DOI: [10.22336/rjo.2018.21](https://doi.org/10.22336/rjo.2018.21).

77. Battaglia-Parodi, M. Treatment of serous pigment epithelium detachment with subthreshold micropulse diode laser photocoagulation: a case report / M. Battaglia-Parodi, S. Sheth, A. Papayannis [et al.]. – Text: electronic // European journal of ophthalmology. – 2009. – № 19 (5). – P. 887-889. – DOI: [10.1177/112067210901900501](https://doi.org/10.1177/112067210901900501).

78. Beiran, I. Long-term results of transscleral Nd:YAG cyclophotocoagulation for refractory glaucoma postpenetrating keratoplasty / I. Beiran, D.S. Rootman, G.E. Trope, Y.M. Buys – Text: electronic // Journal of Glaucoma. – 2000. – № 9 (3). – P. 268-272. – DOI: [10.1097/00061198-200006000-00011](https://doi.org/10.1097/00061198-200006000-00011).

79. Bietti, G. Surgical intervention on the ciliary body; new trends for the relief of glaucoma / G. Bietti – Text: unmediated // JAMA. – 1950. – № 142 (12). – P. 889-897.

80. Blasini, M. Early tissue response to transscleral neodymium: YAG cyclophotocoagulation / M. Blasini, R. Simmons, M.B. Shields – Text: unmediated // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1990. – № 31 (6). – P. 1114-1118.

81. Bloom, P.A. Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma / P.A. Bloom, J.C. Tsai, K. Sharma [et al.]. – Text: unmediated // Ophthalmology. – 1997. – № 104 (9). – P. 1508-1519.

82. Brancato, R. Probe placement and energy levels in continuous wave neodymium-YAG contact transscleral cyclophotocoagulation / R. Brancato, G. Leoni, G. Trabucchi, A. Cappellini – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1990. – № 108 (5) – P. 679-683. – DOI: [10.1001/archopht.1990.01070070065036](https://doi.org/10.1001/archopht.1990.01070070065036).

83. Cao, W. Pigment epithelium derived factor protects retinal neurons against hydrogen peroxide induced cell death / W. Cao, J. Tombran-Tink, W. Chen [et al.]. – Text: electronic // *Journal of Neuroscience Research*. – 1999. – № 57 (6). – P. 789-800. – [DOI: 10.1002/\(sici\)1097-4547](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4547).

84. Chan, P.P. Case report - acute corneal subepithelial hydrops (ACSH) during micropulse transscleral cyclophotocoagulation (MPTSC) / P.P. Chan, M.C.W. Lam, N. Baig – Text: electronic // *BMC Ophthalmol*. – 2020. – № 20 (1). – P. 409. – [DOI: 10.1186/s12886-020-01669-6](https://doi.org/10.1186/s12886-020-01669-6).

85. Chang, D.B. Comparison of subthreshold 577 and 810 nm micropulse laser effects on heat-shock protein activation kinetics: implications for treatment efficacy and safety / D.B. Chang, J.K. Luttrull – Text: electronic // *Transl. Vis. Sci. Technol*. – 2020. – № 9 (5). – P. 23. – [DOI: 10.1167/tvst.9.5.23](https://doi.org/10.1167/tvst.9.5.23).

86. Chang, S.H. Contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for refractory glaucoma: comparison of two treatment protocols / S.H. Chang, Y.C. Chen, C.Y. Li, S.C. Wu – Text: unmediated // *Can. J. Ophthalmol*. – 2004. – № 39 (5) – P. 511-516.

87. Chen, J. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucoma / J. Chen, R.A. Cohn, S.C. Lin [et al.]. – Text: electronic // *American Journal of Ophthalmology*. – 1997. – № 124 (60). – P. 787-796. – [DOI:10.1016/s0002-9394\(14\)71696-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71696-4).

88. Coca-Prados, M. New perspectives in aqueous humor secretion and in glaucoma: the ciliary body as a multifunctional neuroendocrine gland / M. Coca-Prados, J. Escribano – Text: unmediated // *Prog. Retin. Eye. Res*. – 2007. – № 26. – P. 239- 262.

89. Coh, P. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation: short-term results and anatomical effects / P. Coh, M. Masis, S. Moghimi, S.C. Lin – Text: electronic // *Investigative Ophthalmology & Visual Science* September. – 2016. – № 57. – P. 5619. – <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2557812>.

90. Cohen, E.J. Neodymium:YAG laser transscleral cyclophotocoagulation for glaucoma after penetrating keratoplasty / E.J. Cohen, L.W. Schwartz, R.D. Luskind [et al.]. – Text: unmediated // *Ophthalmic Surg*. – 1989. – № 20 (10). – P. 713-716.

91. Desmettre, T.J. Micropulse and continuous wave diode retinal photocoagulation: visible and subvisible lesion parameters / T.J. Desmettre, S.R. Mordon, D.M. Buzawa, M.A. Mainster – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – № 90 (6). – P. 709-712. – [DOI: 10.1136/bjo.2005.086942](https://doi.org/10.1136/bjo.2005.086942).

92. Dhanireddy, S. Severe inflammation and hyphema after micropulse diode transscleral cyclophotocoagulation / S. Dhanireddy, H.Y. Yin, N. Dosakayala [et al.]. – Text: electronic // J. Glaucoma. – 2020. – № 29 (6). – P. 50-52. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000001508](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001508).

93. Edmonds, C. Histopathologic changes following cryosurgery and diathermy of the rabbit ciliary body / C. Edmonds, A. De Roeth Jr., G.M. Howard – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1970. – № 69 (1). – P. 65-72. – [DOI: 10.1016/0002-9394\(70\)91857-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(70)91857-x).

94. Egbert, P.R. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation as a primary surgical treatment for primary open-angle glaucoma / P.R. Egbert, S. Fiadoyor, D.L. Budenz [et al.]. – Text: unmediated // Arch. Ophthalmol. – 2001. – № 119 (3). – P. 345-350.

95. Eichhorn, M. Human ciliary body in organ culture / M. Eichhorn, K. Inada, E. Lütjen-Drecoll – Text: electronic // Current Eye Research. – 1991. – № 10 (4)Ю – P. 277-286. – [DOI: 10.3109/02713689108996333](https://doi.org/10.3109/02713689108996333).

96. Emanuel, M.E. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma / M.E. Emanuel, D.S. Grover, R.L. Fellman [et al.]. – Text: electronic // J. Glaucoma. – 2017. – № 26 (8). – P. 726-729. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000000715](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000715).

97. Emerick, G.T. Highlights of the AGS annual meeting / G.T. Emerick – Text: electronic // Glaucoma today. – 2016. – № 14 (2). – P. 40-42. – [http://glaucomatoday.com/pdfs/gt0316\\_rsrch.pdf](http://glaucomatoday.com/pdfs/gt0316_rsrch.pdf).

98. Fea, A.M. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up / A.M. Fea, A. Bosone, T. Rolle [et al.]. – Text: unmediated // Clin. Ophthalmol. – 2008. – № 2. – P. 247-252.

99. Feldman, R.M. Histopathologic findings following contact transscleral semiconductor diode laser cyclophotocoagulation in a human eye / R.M. Feldman,

S.M. El-Harazi, F.J. LoRusso [et al.]. – Text: unmediated // J. Glaucoma. – 1997. – № 6 (2). – P. 139-140.

100. Fleishman, J.A. Argonlaser endophotocoagulation an intraoperative trans-pars plana technique / J.A. Fleishman, M. Schwartz, J.A. Dixon – Text: electronic // Archives Ophthalmology. – 1981. – № 99 (9). – P. 1610. – DOI: [10.1001/archophth.1981.03930020484017](https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930020484017).

101. Francis, B.A. Endoscopic cyclophotocoagulation (ECP) in the management of uncontrolled glaucoma with prior aqueous tube shunt / B.A. Francis, A.S. Kawji, N.T. Vo [et al.]. – Text: electronic // Journal of Glaucoma. – 2011. – № 20 (8). – P. 523-527. – DOI: [10.1097/IJG.0b013e3181f46337](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181f46337).

102. Frezzotti, P. Longterm follow-up of diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma / P. Frezzotti, V. Mittica, G. Martone [et al.]. – Text: unmediated // Acta. Ophthalmol. – 2010. – № 88 (1). – P. 150-155.

103. Fudemberg, S.J. Trabecular meshwork tissue examination with scanning electron microscopy: A comparison of micropulse diode Laser (MLT), selective laser (SLT), and argon laser (ALT) trabeculoplasty in human cadaver tissue / S.J. Fudemberg, J.S. Myers, L.J. Katz – Text: unmediated // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – № 49. – P. 1236.

104. Gabel, V.P. Clinical relevance of a dosage device for laser photocoagulation / V.P. Gabel, R. Birngruber, B. Lorenz – Text: electronic // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 1986. – № 188 (4). – P. 263-265. – DOI: [10.1055/s-2008-1050625](https://doi.org/10.1055/s-2008-1050625).

105. Garcia, G.A. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: short-term efficacy, safety, and impact of surgical history on outcomes / G.A. Garcia, C.V. Nguyen, A. Yelenskiy [et al.]. – Text: electronic // Ophthalmol. Glaucoma. – 2019. – № 2 (6). – P. 402-412. – DOI: [10.1016/j.ogla.2019.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.08.009).

106. Gavris, M.M. IRIDEX MicroPulse P3: innovative cyclophotocoagulation / M.M. Gavris, I. Olteanu, E. Kantor [et al.]. – Text: unmediated // Rom. J. Ophthalmol. – 2017. – № 61 (2). – P. 107-111.

107. Gayton, J.L. Combined cataract and glaucoma surgery: trabeculectomy versus endoscopic laser cycloablation / J.L. Gayton, M. Van De Karr, V. Sanders – Text: unmediated // J. Cataract. Refract. Surg. – 1999. – № 25. – P. 1214-1219.

108. Gedde, S.J. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up / S.J. Gedde, J.C. Schiffman, W.J. Feuer [et al.]. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – № 153 (5). – P. 789-803. – DOI: [10.1016/j.ajo.2011.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.026).

109. Grippo, T.M. Micropulse transscleral laser therapy – fluence may explain variability in clinical outcomes: a literature review and analysis / T.M. Grippo, F.G Sanchez, J. Stauffer, G. Marcellino // Clin. Ophthalmol. – 2021. – № 15. – P. 2411-2419. – DOI: [10.2147/OPHT.S313875](https://doi.org/10.2147/OPHT.S313875).

110. Grzbowski, D.M. Cytokine & MMP production after laser irradiation in responsive vs non-responsive cultured human TM EC / D.M. Grzbowski, B. Kim, C.J. Roberts [et al.]. – Text: unmediated // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2007. – № 48. – P. 2068.

111. Gupta, N. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation / N. Gupta, R.N. Weinreb – Text: unmediated // J. Glaucoma. – 1997. – № 6 (6). – P. 426-9.

112. Hampton, C. Transscleral neodymium-YAG cyclophotocoagulation. A histologic study of human autopsy eyes / C. Hampton, M.B. Shields – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1988. – № 106 (8). – P. 1121-1123. – DOI: [10.1001/archopht.1988.01060140277041](https://doi.org/10.1001/archopht.1988.01060140277041).

113. Hennis, H.L. Transscleral cyclophotocoagulation using a semiconductor diode laser in cadaver eyes / H.L. Hennis, E. Assia, W.C. Stewart [et al.]. – Text: unmediated // Ophthalmic. Surg. – 1991. – № 22. – P. 274-278.

114. Hirabayashi, K. Investigation of the therapeutic mechanism of subthreshold micropulse laser irradiation in retina / K. Hirabayashi, S. Kakihara, M. Tanaka [et al.]. – Text: electronic // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2020. – № 258 (5). – P. 1039-1047. – DOI: [10.1007/s00417-020-04638-3](https://doi.org/10.1007/s00417-020-04638-3).

115. Iliev, M.E. Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma / M.E. Iliev, S. Gerber – Text: unmediated // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – № 91. – P. 1631-1635.

116. Ishida K. Update on results and complications of cyclopho- tocoagulation / Ishida K. – Text: electronic // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2013. – № 24 (2). – P. 102-110. – [DOI:10.1097/ICU.0b013e32835d9335](https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32835d9335).

117. Johnstone, M.A. Microscope real-time video (MRTV), high-resolution OCT (HR-OCT) & histopathology (HP) to assess how transcleral micropulse laser (TML) affects the sclera, ciliary body (CB), muscle (CM), secretory epithelium (CBSE), suprachoroidal space (SCS) & aqueous outflow system / Johnstone M.A., Song S., Padilla S., [et al.]. – Text: electronic // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2019. – № 60 (9). – P. 2825. – <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2745987>.

118. Kahook, M.Y. One site Versus Two-site Endoscopic Cyclophotocoagulation / M.Y. Kahook, K.L. Lathrop, R.J. Noecker – Text: electronic // *Journal of Glaucoma.* – 2007. – № 16 (6). – P. 527-530. – [DOI: 10.1097/IJG.0b013e3180575215](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3180575215).

119. Kim, B. Heat shock protein expression following micropulse and continuous wave diode laser irradiation of cultured human trabecular meshwork endothelial cells / B. Kim, D.M. Grzybowski, A.M. Mahmoud [et al.]. – Text: unmediated // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2008. – № 49. – P. 1632.

120. Kim, D.D. Transpupillary argon laser cyclophotocoagulation in the treatment of traumatic glaucoma / D.D. Kim, M.R. Moster – Text: electronic // *Glaucoma.* – 1999. – № 8 (5). – P. 340-341. – [DOI: 10.1097/00061198-199910000-00011](https://doi.org/10.1097/00061198-199910000-00011).

121. Kim, J. Neurotrophic keratopathy after micropulse transscleral cyclophotocoagulation in a glaucoma patient / J. Kim, M.S. Sung, S.W. Park – Text: electronic // *Korean J. Ophthalmol.* – 2020. – № 35 (1). – P. 97-98. – [DOI: 10.3341/kjo.2020.0103](https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0103).

122. Kiyama, Y. A case of primary open-angle glaucoma with conjunctival laceration after micropulse transscleral cyclophotocoagulation / Y. Kiyama, K.I. Nakashima, T. Inoue – Text: electronic // *J. Glaucoma.* – 2020. – № 29 (12). – P. 135-137. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000001658](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001658).



123. Kosoko, O. Long-term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma the diode laser ciliary ablation study group / O. Kosoko, D.E. Gaasterland, I.P. Pollack, C.L. Enger – Text: unmediated // *Ophthalmology*. – 1996. – № 103 (8). – P. 1294-1302.

124. Kramp, K. Transscleral diode laser contact cyclophotocoagulation in the treatment of different glaucomas, also as primary surgery / K. Kramp, H. Vick, R. Guthoff – Text: unmediated // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2002. – № 204. – P. 698-703.

125. Kuchar, S. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma / S. Kuchar, M.R. Moster, C.B. Reamer, M. Waisbourd – Text: electronic // *Lasers Med. Sci.* – 2016. – № 31 (2). – P. 393-396. – [DOI: 10.1007/s10103-015-1856-9](https://doi.org/10.1007/s10103-015-1856-9).

126. Lee, J.H. Outcome of Micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients / J.H. Lee, Y. Shi, B. Amoozgar [et al.]. – Text: electronic // *J. Glaucoma*. – 2017. – № 26 (10). – P. 936-939. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000000757](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000757).

127. Li, Z. Biological modulation of mouse rpe cells in response to subthreshold diode micropulse laser treatment cell / Z. Li, Y. Song, X. Chen [et al.]. – Text: electronic // *Biochem. Biophys.* – 2015. – № 73 (2). – P. 545-552. – [DOI: 10.1007/s12013-015-0675-8](https://doi.org/10.1007/s12013-015-0675-8).

128. Lin S.C. Endoscopic cyclophotocoagulation / S.C. Lin – Text: electronic // *British Journal Ophthalmology*. – 2002. – № 86 (12). – P. 1434-1438. – [DOI: 10.1136/bjo.86.12.1434](https://doi.org/10.1136/bjo.86.12.1434).

129. Lin, S.C. Endoscopic transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of refractory Glaucoma / S.C. Lin – Text: electronic // *Journal of Glaucoma*. – 2008. – № 17 (3). – P. 238-247. – [DOI: 10.1097/ijg.0b013e31815f2539](https://doi.org/10.1097/ijg.0b013e31815f2539).

130. Liu, G.J. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd:YAG laser cyclophotocoagulation / G.J. Liu, A. Mizukawa, S. Okisaka – Text: electronic // *Ophthalmic. Res.* – 1994. – № 26 (2). – P. 65-79. – [DOI: 10.1159/000267395](https://doi.org/10.1159/000267395).

131. Luttrull, J.K. Laser for BRVO: History and current practice / J.K. Luttrull – Text: unmediated // *Retina Today*. – 2011. – P. 74-76.

132. Magacho, L. Double-session micropulse transscleral laser (CYCLO G6) for the treatment of glaucoma / L. Magacho, F.E. Lima, M.P. Avila – Text: electronic // *Lasers Med. Sci.* – 2020. – № 35 (7). – P. 1469-1475. – [DOI: 10.1007/s10103-019-02922-1](https://doi.org/10.1007/s10103-019-02922-1).

133. Margolis, M.J. Phospholipid secretions of organ cultured ciliary body / M.J. Margolis, M. Martinez, J. Valencia [et al.]. – Text: electronic // *J. Cell. Biochem.* – 2018. – № 119 (3). – P. 2556-2566. – [DOI: 10.1002/jcb.26419](https://doi.org/10.1002/jcb.26419).

134. Maslin, J.S. Histopathologic changes in cadaver eyes after micropulse and continuous wave transscleral cyclophotocoagulation / J.S. Maslin, P.P. Chen, J. Sinard [et al.]. – Text: electronic // *Canadian J. Ophthalmol.* – 2020. – № 55 (4). – P. 330-335. – [DOI: 10.1016/j.jcjo.2020.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.010).

135. McKelvie, P.A. Pathology of cyclodiode laser: a series of nine enucleated eyes / P.A. McKelvie, M.J. Walland – Text: electronic // *Br. J. Ophthalmol.* – 2002. – № 86 (4). – P. 381-386. – [DOI: 10.1136/bjo.86.4.381](https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.381).

136. Midena, E. Aqueous humour concentrations of PEDF and Erythropoietin are not influenced by subthreshold micropulse laser treatment of diabetic macular edema / E. Midena, S. Bini, L. Frizziero [et al.]. – Text: electronic // *Biosci. Rep.* – 2019. – № 39 (6). – P. 328-333. – [DOI: 10.1042/BSR20190328](https://doi.org/10.1042/BSR20190328).

137. Midena, E. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema / E. Midena, A. Micera, L. Frizziero [et al.]. – Text: electronic // *Sci. Rep.* – 2019. – № 9 (1). – 10034. – [DOI: 10.1038/s41598-019-46515-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-46515-y).

138. Mistlberger, A. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for refractory glaucoma / A. Mistlberger, J.M. Liebmann, H. Tschiderer [et al.]. – Text: unmediated // *J. Glaucoma.* – 2001. – №4. – P. 288-293.

139. Moorman C.M. Clinical applications of the micropulse diode laser / C.M. Moorman, A.M.P. Hamilton – Text: electronic // *Eye.* – 1999. – № 13 (2). – P. 145-150. – [DOI: 10.1038/eye.1999.41](https://doi.org/10.1038/eye.1999.41).

140. Moussa, K. Histologic changes following continuous wave and micropulse transscleral cyclophotocoagulation: a randomized comparative study / K. Moussa, M. Feinstein, M. Pekmezci [et al.]. – Text: electronic // *Transl. Vis. Sci. Technol.* – 2020. – № 9 (5). – P. 22. – [DOI: 10.1167/tvst.9.5.22](https://doi.org/10.1167/tvst.9.5.22).

141. Murphy, C.C. A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma / C.C. Murphy, C.A. Burnett, P.G. Spry [et al.]. – Text: unmediated // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – № 87 (10). – P. 1252-1257.

142. Murthy, G.J. A study of the efficacy of endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma / G.J. Murthy, P.R. Murthy, K.R. Murthy [et al.]. – Text: electronic // *Indian J. Ophthalmology.* – 2009. – № 57 (2). – P. 127-132. – [DOI: 10.4103/0301-4738.45502](https://doi.org/10.4103/0301-4738.45502).

143. Ndulue, J.K. Evolution of cyclophotocoagulation / J.K. Ndulue, K. Rahmatnejad, C. Sanvicente [et al.]. – Text: unmediated // *J. Ophthalmic. Vis. Res.* – 2018. – № 13. – P. 55-61.

144. Ness, P.J. Intermediate term safety and efficacy of transscleral cyclophotocoagulation after tube shunt failure / P.J. Ness, M.A. Khaimi, R.M. Feldman [et al.]. – Text: electronic // *J. Glaucoma.* – 2012. – № 21 (2). – P. 83-88. – [DOI: 10.1097/IJG.0b013e31820bd1ce](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31820bd1ce).

145. Nguyen, A.T. Early results of micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma / A.T. Nguyen, J.S. Maslin, J.R. Noecker – Text: electronic // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2019. – P. 303. – [DOI: 10.1177/1120672119839303](https://doi.org/10.1177/1120672119839303).

146. Noecker, R.J. MicroPulse P3 glaucoma device revolutionizes cyclophotocoagulation / R.J. Noecker – Text: unmediated // *Glaucoma Today.* – 2015. – P. 1-2.

147. Noecker, R.J. The benefits of micropulse TSCPC for early-stage glaucoma / R.J. Noecker – Text: unmediated // *Ophthalmol. Times Eur.* – 2017. – P. 30-32.

148. Norman, R.E. Dimensions of the human sclera: Thickness measurement and regional changes with axial length / R.E. Norman, J.G. Flanagan, S.M.K. Rausch [et

al.]. – Text: unmediated // *Experimental Eye Research*. – 2010. – № 90 (11). – P. 277-284.

149. Ohkoshi, K. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients / K. Ohkoshi, T. Yamaguchi – Text: electronic // *American Journal of Ophthalmology*. – 2010. – № 149 (1). – P. 133-139. – DOI: [10.1016/j.ajo.2009.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.08.010).

150. Olsen, T. Human sclera: thickness and surface area / T. Olsen, S.Y. Aaberg, D.H. Geroski, H.F. Edelhauser – Text: unmediated // *Am. J. Ophthalmol.* – 1998. – № 125 (2). – P. 237-241.

151. Palmer, D.J. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation on autopsy eyes with abnormally thinned sclera / D.J. Palmer, J. Cohen, E. Torczynski [et al.]. – Text: unmediated // *Ophthalmic Surg. Lasers*. – 1997. – № 28. – P. 495-500.

152. Pantcheva, M.B. Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation / M.B. Pantcheva, M.Y. Kahook, J.S. Schuman, R.J. Noecker – Text: electronic // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – № 91 (2). – P. 248-252. – DOI: [10.1136/bjo.2006.103580](https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103580).

153. Parodi, M.B. Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nanometer) diode laser / M.B. Parodi, S. Spasse, P. Iacono [et al.]. – Text: electronic // *Ophthalmology*. – 2006. – № 113 (12). – P. 2237-2242. – DOI: [10.1016/j.ophtha.2006.05.056](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.056).

154. Pavlin, C.J. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes / C.J. Pavlin, K. Harasiewicz, P. Eng, F.S. Foster – Text: unmediated // *Am. J. of Ophthalmol.* – 1992. – № 113. – P. 381-389.

155. Perez, C.I. Neurotrophic keratitis after micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation / C.I. Perez, Y. Han, J. Rose-Nussbaumer [et al.]. – Text: electronic // *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* – 2019. – № 15. – 100469. – DOI: [10.1016/j.ajoc.2019.100469](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2019.100469).

156. Prager, A.J. Suprachoroidal hemorrhage after micropulse cyclophotocoagulation diode therapy / A.J. Prager, A.R. Anchala – Text: electronic

// Am. J. Ophthalmol. Case Rep. – 2020. – № 18. – 100659. – [DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100659](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100659).

157. Preda, M.A. Clinical outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma-18 months follow-up / M.A. Preda, O.L. Karancsi, M. Munteanu – Text: electronic // Lasers Med. Sci. – 2020. – № 35 (7). – P. 1487-1491. – [DOI: 10.1007/s10103-019-02934-x](https://doi.org/10.1007/s10103-019-02934-x).

158. Quigley, H.A. Histological and physiological studies of cyclocryotherapy in primate and human eyes / H.A. Quigley – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1976. – № 82 (5). – P. 722-732. – [DOI: 10.1016/0002-9394\(76\)90009-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(76)90009-x).

159. Quigley H.A. Improved outcomes for transscleral cyclophotocoagulation through optimized treatment parameters / H.A. Quigley – Text: electronic // J. Glaucoma. – 2018. – № 27 (8). – P. 674-681. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000001008](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001008).

160. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman – Text: electronic // British Journal of Ophthalmology. – 2006. – № 90 (3). – P. 262-267. – [DOI: 10.1136/bjo.2005.081224](https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224).

161. Radcliffe N. Revolutionize treatment of simple and complex glaucoma cases with the new MicroPulse P3 procedure / N. Radcliffe – Text: unmediated // Glaucoma Today. – 2015. – № 13 (4). – P. 1-2.

162. Ramli, N. Risk factors for hypotony after transscleral diode cyclophotocoagulation / N. Ramli, H.M. Htoon, C.L. Ho [et al.]. – Text: electronic // J. Glaucoma. – 2012. – № 21 (3). – P. 169-173. – [DOI: 10.1097/IJG.0b013e318207091a](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318207091a).

163. Ricci, F. Indocyanine green dye-enhanced micropulsed diode laser: a novel approach to subthreshold RPE treatment in a case of central serous chorioretinopathy / F. Ricci, F. Missiroli, L. Cerulli – Text: electronic // European journal of ophthalmology. – 2004. – № 14 (1). – P. 74-82. – [DOI: 10.1177/112067210401400115](https://doi.org/10.1177/112067210401400115).

164. Rotchford, A.P. Transscleral diode laser cycloablation in patients with good vision / A.P. Rotchford, R. Jayasawal, S. Madhusudhan [et al.]. – Text: electronic //

British Journal of Ophthalmology. – 2010. – № 94 (9). – P. 1180-1183. – DOI: [10.1136 / bjo.2008.145565](https://doi.org/10.1136/bjo.2008.145565).

165. Runyan, T.E. Human ciliary body epithelium in culture / T.E. Runyan, W.B. McCombs 3rd, O.D. Holton – Text: unmediated // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1983. – № 24Ю – P. 687-696.

166. Samples, J.R. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the American academy of ophthalmology / J.R. Samples, K. Singh, S.C. Lin [et al.]. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2011. – № 118 (11). – P. 2296-2302. – DOI: [10.1016/j.optha.2011.04.037](https://doi.org/10.1016/j.optha.2011.04.037).

167. Sanchez, F.G. Efficacy and safety of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in glaucoma / F.G. Sanchez, F. Lerner, J. Sampaolesi [et al.]. – Text: electronic // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2018. – № 93 (12). – P. 573-579. – DOI: [10.1016/j.ofal.2018.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ofal.2018.08.003).

168. Sanchez, F.G. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: a hypothesis or the ideal parameters / F.G. Sanchez, J.C. Peirano-Bonomi, T.M. Grippo – Text: unmediated // Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol. – 2018. – № 7 (3). – P. 94-100.

169. Sarrafpour, S. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation / S. Sarrafpour, D. Saleh, S. Ayoub, N.M. Radcliffe – Text: electronic // Ophthalmology Glaucoma. – 2019. – P. 1-5. – DOI: [10.1016/j.ogla.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.02.002).

170. Schlote, T. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma / T. Schlote, M. Derse, K. Rassmann [et al.]. – Text: unmediated // J. Glaucoma. – 2001. – № 10. – P. 294-301.

171. Schlote, T. Long-term results after transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory posttraumatic glaucoma and glaucoma in aphakia / T. Schlote, M. Greb, M. Kynigopoulos – Text: unmediated // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – № 246 (3). – P. 405-410.

172. Schubert, H.D. Changes in aqueous outflow after in vitro neodymium yttrium aluminum garnet laser cyclophotocoagulation / H.D. Schubert, A. Agarwala, V. Arbizio – Text: unmediated // Investigative ophthalmology & visual science. – 1990. – № 31. – P. 1834-1838.

173. Schuman, J.S. Energy levels and probe placement in contact transscleral semiconductor diode laser cyclophotocoagulation in human cadaver eyes / J.S. Schuman, R.J. Noecker, C.A. Puliafito [et al.]. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1991. – № 109 (11). – P. 1534-1538. – DOI: [10.1001/archophth.1991.01080110070037](https://doi.org/10.1001/archophth.1991.01080110070037).

174. Shahidullah, M. Primary culture of porcine nonpigmented ciliary epithelium / M. Shahidullah, S. Tamiya, N.A. Delamere – Text: unmediated // Curr. Eye Res. – 2007. – № 32. – P. 511-522.

175. Shahidullah, M. Studies on bicarbonate transporters and carbonic anhydrase in porcine nonpigmented ciliary epithelium / M. Shahidullah, C.H. To, R.M. Pelis, N.A. Delamere – Text: unmediated // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – № 50. – P. 1791-1800.

176. Shields, M.B. A comparison of two energy levels for noncontact transscleral neodymium-YAG cyclophotocoagulation / M.B. Shields, M.H. Wilkerson, D.A. Echelman – Text: unmediated // Archives Ophthalmology. – 1993. – № 111 (4). – P. 484-487.

177. Shields, S.M. Histopathologic findings after Nd:YAG transscleral cyclophotocoagulation / S.M. Shields, J.L. Stevens, M.A. Kass, M.E. Smith – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1988. – № 106 (1). – P. 100-101. – DOI: [10.1016/s0002-9394\(14\)76401-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76401-3).

178. Simmons, R.B. Videographic and histologic comparison of Nd:YAG and diode laser contact transscleral cyclophotocoagulation / R.B. Simmons, B.E. Prum Jr., S.R. Shields [et al.]. – Text: unmediated // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – № 117 (3). – P. 337-341.

179. Souissi, S. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation using a standard protocol in patients with refractory glaucoma naive of cyclodestruction / S. Souissi, C. Baudouin, A. Labbé, P. Hamard [et al.]. – Text: electronic // Eur. J. Ophthalmol. – 2021. – № 31 (1). – P. 112-119. – DOI: [10.1177/1120672119877586](https://doi.org/10.1177/1120672119877586).

180. Tan, A. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma / A. Tan, M. Chockalingam, M. Aquino [et al.]. –

Text: electronic // Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology. – 2010. – № 38 (3). – P. 266-272. – [DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x).

181. Tan, N.Y.Q. Transscleral cyclophotocoagulation and its histological effects on the conjunctiva / N.Y.Q. Tan, M. Ang, A.S.Y. Chan [et al.]. – Text: electronic // Sci. Rep. – 2019. – № 9(1). – P. 18703. – [DOI: 10.1038/s41598-019-55102-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-55102-0).

182. Tham, Y.C. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis / Y.C. Tham, X. Li, T.Y. Wong [et al.]. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2014. – № 121 (11). – P. 2081-2090. – [DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013).

183. Threlkeld, A.B. Noncontact transscleral Nd:YAG cyclophotocoagulation for glaucoma after penetrating keratoplasty / A.B. Threlkeld, M.B. Shields – Text: unmediated // American Journal of Ophthalmology. – 1995. – № 120. – P. 569-576.

184. Toyos, M.M. Clinical outcomes of micropulsed transcleral cyclophotocoagulation in moderate to severe glaucoma / M.M. Toyos, R. J. Toyos – Text: electronic // Clin. Exp & Ophtalmol. – 2016. – №7. – P. 620. – [DOI: 10.4172/2155-9570.1000620](https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000620).

185. Tripathi, R.C. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2 / R.C. Tripathi, J. Li, W.F. Chan [et al.]. – Text: unmediated // Exp. Eye Res. – 1994. – № 59 (6) – P. 72.

186. Tsang, S. Developments in laser trabeculoplasty / S. Tsang, J. Cheng, J.W. Lee – Text: electronic // British Journal of Ophthalmology. – 2015. – № 100 (1). – P. 94-97. – [DOI:10.1136/bjophthalmol-2015-307515](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307515).

187. Tseng, S.Y. Clinical application of micropulse diode laser in the treatment of macular edema / S.Y. Tseng – Text: unmediated // American Journal of Ophthalmology. – 2005. – № 139 (4). – P. 58.

188. Varikuti, V.N.V. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in eyes with good central vision / V.N.V. Varikuti, P. Shah, O. Rai [et al.]. – Text: electronic // J. Glaucoma. – 2019. – № 28 (10). – P. 901-905. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000001339](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001339).

189. Vernon, S.A. Diode laser cycloablation in adult glaucoma: long-term results of a standard protocol and review of current literature / S.A. Vernon, J.M.



Koppens, G.J. Menon, A.K. Negi – Text: electronic // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2006. – № 34 (5). – P. 411-420. – [DOI:10.1111/j.1442-9071.2006.01241.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01241.x).

190. Vig, N. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: initial results using a reduced energy protocol in refractory glaucoma / N. Vig, S. Ameen, P. Bloom [et al.]. – Text: electronic // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht. – 2020. – № 258 (5). – P. 1073-1079. – [DOI: 10.1007/s00417-020-04611-0](https://doi.org/10.1007/s00417-020-04611-0).

191. Vogt, A. Versuche zur intraocularen druckherabsetzung mittelst diathermieschädigung des corpus ciliare (cyclodiathermiestichelung) / A. Vogt – Text: unmediated // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1936. – № 97. – P. 672.

192. Walland M. J. Diode laser cyclophotocoagulation longer term follow up of standardized treatment protocol / M.J. Walland – Text: electronic // Experimental Ophthalmology. – 2000. – № 28 (4). – P. 263-267. [DOI: 10.1046/j.1442-9071.2000.00320.x](https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2000.00320.x).

193. Walland, M.J. Diode laser cyclophotocoagulation: dose-standardized therapy in and-stage glaucoma / M.J. Walland – Text: unmediated // Aust. N. Z. J. Ophthalmol. – 1998. – №26 (2). – P. 135-139.

194. Walland, M.J. Diode laser cyclophotocoagulation: histopathology in two cases of clinical failure / M.J. Walland, P.A. McKelvie – Text: electronic // Ophthalmic Surg. Lasers. – 1998. – № 29 (10). – P. 852-856. – [DOI:10.3928/1542-8877-19981001-13](https://doi.org/10.3928/1542-8877-19981001-13).

195. Weekers, R. Effects of photocoagulation of ciliary body upon ocular tension / R. Weekers, G. Lavergne, M. Watillon [et al.]. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1961. – № 52. – P. 156-163. – [DOI: 10.1016/0002-9394\(61\)91110-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(61)91110-2).

196. Werner, R.G. Cryosurgically induced changes in corneal nerves / R.G. Werner, R.M. Pinkerton, D.M. Robertson – Text: unmediated // Can. J. Ophthalmol. – 1998. – № 126. – P. 725-727.

197. Weve, H. Die Zyklodiatermie das Corpus ciliare bei Glaukom / H. Weve – Text: unmediated // Zentralbl Ophthalmol. – 1933. – № 29. – P. 562.

198. Williams, A.L. Clinical Efficacy and Safety Profile of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Refractory Glaucoma / A.L. Williams, M.R.

Moster, K. Rahmatnejad [et al.]. Text: electronic // J. Glaucoma. – 2018. – № 27 (5). – P. 445-449. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000000934](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000934).

199. Yelenskiy, A. Patient outcomes following micropulse transscleral cyclophotocoagulation: intermediate-term results / A. Yelenskiy, T.B. Gillette, A. Arosemena [et al.]. Text: electronic // J. Glaucoma. – 2018. – № 27 (10). – P. 920-925. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000001023](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001023).

200. Yousufzai, S.Y. Endothelin-1 stimulates the release of arachidonic acid and prostaglandins in cultured human ciliary muscle cells: activation of phospholipase A2 / S.Y. Yousufzai, A.A. Abdel-latif – Text: unmediated // Exp. Eye Res. – 1997. – № 65. – P. 73-81.

201. Zaarour, K. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients / K. Zaarour, Y. Abdelmassih, N. Arej [et al.]. – Text: electronic // J. Glaucoma. – 2019. – № 28 (3). – P. 270-275. – [DOI: 10.1097/IJG.0000000000001174](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001174).

202. Zarbin, M.A. Endolaser treatment of the ciliary body for severe glaucoma / M.A. Zarbin, R.G. Michels, S. De Bustros – Text: electronic // Ophthalmology. – 1988. – № 95 (12). – P. 1639-1648. – [DOI:10.1016/s0161-6420\(88\)32963-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)32963-5).