

УДК 617.7-007.681: 617.715+615.849.19

# Лазериндуцированное повышение гидропроницаемости склеры в лечении резистентных форм открытоугольной глаукомы

**АВETИСОВ С.Э.**, академик РАН, директор института<sup>1</sup>;

**БОЛЬШУНОВ А.В.**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией новых лазерных технологий в офтальмологии<sup>1</sup>;

**ХОМЧИК О.В.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории новых лазерных технологий в офтальмологии<sup>1</sup>;

**ФЁДОРОВ А.А.**, к.м.н., заведующий лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии<sup>1</sup>;

**СИПЛИВЫЙ В.И.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории новых лазерных технологий в офтальмологии<sup>1</sup>;

**БАУМ О.И.**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории биофотоники<sup>2</sup>;

**ОМЕЛЬЧЕНКО А.И.**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории биофотоники<sup>2</sup>;

**ЩЕРБАКОВ Е.М.**, научный сотрудник лаборатории биофотоники<sup>2</sup>;

**ПАНЧЕНКО В.Я.**, академик РАН, директор Института проблем лазерных и информационных технологий РАН<sup>2</sup>;

**СОБОЛЬ Э.Н.**, доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией биофотоники<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11 А, Б;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН», 142190, Российская Федерация, Москва-Троицк, ул. Пионерская, д. 2.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.  
Конфликт интересов: отсутствует.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Исследование воздействия импульсно-периодического лазерного излучения на длине волны 1,56 мкм на микроструктурные изменения фиброзной оболочки глаза человека (*in vitro*), их влияния на гидропроницаемость склеры глаз животных *in vivo*, а также его гипотензивного эффекта по результатам клинических испытаний на примере лечения больных резистентной формой первичной открытоугольной глаукомы.

**МЕТОДЫ.** В работе использовали два типа лазерных офтальмологических установок: 1) диодный лазерный офтальмокоагулятор фирмы «ЛАХТА-МИЛОН» (Санкт-Петербург, Россия) с излучением на длине волны 1,56 мкм; 2) диодный лазерный офтальмокоагулятор OcuLight SLx фирмы «Iridex» (США) с излучением на длине волны 0,83 мкм. Эксперименты *in vivo* проводили на 8 правых глазах (левые глаза служили контролем) 8 кроликов породы шиншилла серый, весом 2-2,5 кг. Морфологическое исследование облученных участков склеры проводили методами полутонких срезов, а также с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ) NanoScope Veeco Instruments, кантилевер Nanosensors АТЕС-NC-50 (США). В группу исследования вошло 76 пациентов (76 глаз) в возрасте от 27 до 91 года,

из них 32 мужчин и 44 женщины. В зависимости от технологии (традиционная и оригинальная) проведения лазерного вмешательства выделяли соответственно две группы пациентов: группа 1-я — основная, 49 больных (глаз); группа 2-я — группа сравнения, 27 больных (глаз).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Экспериментально-морфологическое (*in vivo* и *in vitro*) исследование выявило лазериндуцированную реструктуризацию склеры в виде формирования субмикронных пор в коллагеновой ткани, способствующих местному увеличению гидропроницаемости. Впервые представлены результаты клинических исследований. Показано, что предложенная технология обеспечивает стабильное снижение внутриглазного давления в течение 1 года наблюдения за больными.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Новая технология, основанная на термомеханическом воздействии лазерного излучения на микропористую систему склеры глаза, имеет преимущества перед известными циклодеструктивными лазерными технологиями лечения резистентных форм первичной открытоугольной глаукомы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, лазер, внутриглазное давление, склера, гидропроницаемость, поры.

## Для контактов:

Хомчик Ольга Владимировна, e-mail: ooska@mail.ru

## ENGLISH

## Laser-induced increase of scleral hydropermeability in the treatment of resistant forms open-angle glaucoma

**AVETISOV S.E.**, Academician of Russian Academy of Sciences, Director<sup>1</sup>;

**BOL'SHUNOV A.V.**, Med.Sc.D., Professor, Head of the Laboratory of New Laser Technology in Ophthalmology<sup>1</sup>;

**KHOMCHIK O.V.**, Ph.D., Research Associate of the Laboratory of New Laser Technology in Ophthalmology<sup>1</sup>;

**FYODOROV A.A.**, Ph.D., Head of the Laboratory for Fundamental Research in Ophthalmology<sup>1</sup>;

**SIPLIVYJ V.I.**, Ph.D., Research Associate<sup>1</sup>;

**BAUM O.I.**, Ph.D., Senior Research Associate of the Biophotonics laboratory<sup>2</sup>;

**OMELCHENKO A.I.**, Ph.D., Senior Research Associate of the Biophotonics laboratory<sup>2</sup>;

**SHCHERBAKOV E.M.**, Research Associate of the Biophotonics laboratory<sup>2</sup>;

**PANCHENKO V.JA.**, Academician of Russian Academy of Sciences, Director<sup>2</sup>;

**SOBOL E.N.**, Dr.Sc. Phys.-Math., Head of the Biophotonics laboratory<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021;

<sup>2</sup>Institute of Laser & Information Technologies, Russian Academy of Sciences, 2 Pionerskaya, Moscow-Troitsk, Russian Federation, 142190.

*Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.*

### Abstract

**PURPOSE:** Investigation of nondestructive influence of pulse-periodic laser emission (wave length 1.56  $\mu\text{m}$ ) on microstructure changes in human sclera (in vitro), its hydropermeability in rabbit sclera (in vivo) and also hypotensive effect in treatment of resistant form of primary open-angled glaucoma in preliminary clinical trials.

**METHODS:** We used two types of ophthalmological laser devices: 1) diode laser ophthalmocoagulator «LAHTA-MILON» (St-Petersburg, Russia) with wave length 1.56  $\mu\text{m}$ , 2) diode laser ophthalmocoagulator OcuLight SLx («Iridex», USA) with wave length 0.83  $\mu\text{m}$ . Morphological investigation was carried out in 16 rabbit eyes by means of semifine section method and atom force microscopy (NanoScope Veeco Instruments, cantilever Nanosensors ATEC-NC-50, USA). Clinical trials included 76 patients (76 eyes) aged 27-91 years (32 males and

44 females), who were divided into two groups depending on the used technology – traditional or original.

**RESULTS:** Our study revealed laser-induced restructuring of the sclera and formation of submicron pores in collagen tissue promoting local increase of hydropermeability. The first-time presented clinical results prove the proposed laser technology capable of producing a stable hypotensive effect for the 12-month follow-up period.

**CONCLUSION:** The new technology based on the thermo-mechanical effect of laser radiation on the microporous structure of the human sclera has an advantage over the acclaimed technologies of laser cyclodestruction applied in the treatment of resistant forms open-angled glaucoma.

**KEYWORDS:** glaucoma, laser, intraocular pressure, sclera, water permeability, pores.

Глаукома является ведущей причиной слепоты и слепоты во всем мире, а уровень внутриглазного давления (ВГД) служит доказанным фактором риска ее развития и прогрессирования, что обуславливает основную задачу лечения глаукомы — снижение ВГД [1-4]. Решение этой задачи реализуется посредством назначения гипотензивных препаратов местного действия, а также проведения лазерной или фильтрующей хирургии, направленной на стимуляцию оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) через естественные или искусственно созданные пути оттока [5-10]. Известно, что наряду с током ВГЖ через шлеммов канал существует иной естественный путь оттока —

увеосклеральный [11], через который протекает до 50% ВГЖ у детей и до 3% у взрослых [12]. Наличие оттока ВГЖ у человека через передний отдел сосудистого тракта наряду с трансрабекулярным дренированием впервые было описано в работе в 1965 г. [13]. В дальнейшем было установлено, что жидкость из перихориоидального пространства оттекает не только в сосудистое русло увеального тракта, но может также диффундировать непосредственно через толщу склеры [14-17]. Данные ряда авторов свидетельствуют о возможности увеличения транссклеральной фильтрации ВГЖ и достоверном снижении внутриглазного давления (ВГД) после воздействия на склеру в проекции pars plana

лазерным излучением [18]. Управление процессом транссклеральной фильтрации жидкости является актуальной и вместе с тем не решенной пока задачей. В работах была предложена новая технология нормализации ВГД путём увеличения гидропроницаемости склеры с помощью транссклерального термомеханического воздействия импульсно-периодическим лазерным излучением [19]. Предварительные экспериментальные исследования позволили определить режимы лазерного излучения, при которых гидропроницаемость облученной склеры глаза увеличивается в несколько раз. Полученные результаты связывали с образованием новых микропор, невидимых с помощью оптического микроскопа [20]. Исследования изменений тонкой структуры склеры на выделенных глазах мини-свиней показали образование пор субмикронного размера при лазерном воздействии [20]. Лазериндуцированные изменения тонкой структуры склеры глаза человека и стабильность образующихся пор, а следовательно, стабильность нормализации ВГД до настоящего времени не изучали.

Настоящая работа посвящена исследованию воздействия импульсно-периодического лазерного излучения на длине волны 1,56 мкм на микроструктурные изменения фиброзной оболочки глаза человека (*in vitro*), их влиянию на гидропроницаемость склеры глаз животных (*in vivo*), а также его гипотензивному эффекту по результатам клинических испытаний на примере лечения больных резистентной формой первичной открытоугольной глаукомы.

## Материалы и методы

В работе использовали два типа лазерных офтальмологических установок:

1) диодный лазерный офтальмокоагулятор фирмы «Милон» (Санкт-Петербург, Россия) с излучением на длине волны 1,56 мкм, мощностью от 0,2 до 5 Вт в импульсно-периодическом режиме с длительностью импульса 200 мс и частотой следования импульсов 2,5 Гц;

2) диодный лазерный офтальмокоагулятор OcuLight SLx фирмы «Iridex» (США) с излучением на длине волны 0,83 мкм, мощностью от 0,5 до 3 Вт в импульсно-периодическом режиме с длительностью импульсов от 100 до 1000 мс. Доставку лазерного излучения в обоих случаях осуществляли по оптоволокну диаметром 600 мкм. Для измерения мощности излучения использовали измеритель мощности Fieldmaster фирмы «Coherent», (США).

## Экспериментальные исследования

Эксперименты *in vivo* проводили на 8 правых глазах (левые глаза служили контролем) 8 кроликов породы шиншилла серый, весом 2-2,5 кг, под местной инстилляционной анестезией 0,5% Sol. Alcaini (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид процедуры проведения эксперимента

Животных выводили из эксперимента как непосредственно после лазерного воздействия, так и через 45 суток путём введения 3,0 мл 0,25% водного раствора галоперидола в ушную вену.

Изучение динамики гидропроницаемости образцов склеры *in vivo* при контактном воздействии на неё импульсно-периодическим излучением 1,56 мкм в проекции плоской части цилиарного тела производили на экспериментальной установке, описанной в работах [9]. Давление в капилляре изменяли с помощью шприца и контролировали манометром. Динамику прокачивания жидкости через облученную область регистрировали с помощью фотоаппарата Canon PC 1192 (Япония). Коэффициенты гидропроницаемости определяли с помощью закона Дарси.

**Технология воздействия на склеру:** облучение всех подопытных глаз *in vivo* производили контактно, коагуляты числом от 30 до 40 наносили на склеру в проекции *pars plana* по всей окружности. Подвергшиеся лазерному воздействию глаза исследовали методами световой и атомно-силовой микроскопии (АСМ).

**Гистологическое исследование склеры (световая микроскопия)** энуклеированных глаз подопытных животных выполняли в зоне лазерного воздействия *in vivo*, глаза фиксировали в холодном 2,5% растворе глутаральдегида в течение 2-8 часов. Затем глаза рассекали вдоль экватора, под стереомикроскопом находили места нанесения коагулятов и вырезали фрагменты стенки глазного яблока размерами 2×2 мм. Полученные образцы дофиксировали в 1% растворе осмиевой кислоты (1 час), обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в смесь эпоксидных смол эпон-аралдит. Полутонкие срезы толщиной 0,5-1,5 мкм готовили

## Клиническая характеристика наблюдаемых больных

Нозологическая форма глаукомы	Группы пациентов, число больных (глаз), n (%)		
	1-я группа (основная), n=49, офтальмокоагулятор фирмы «ЛАХТА-МИЛОН» (Россия)	2-я группа (сравнения), n=27, диодный лазерный офтальмокоагулятор OcuLight SLx фирмы «Iridex» (США)	Всего, n=76
Первичная терминальная болящая глаукома, IVc	22 (44,9)	12 (44,4)	34 (44,7)
Посттравматическая неоваскулярная болящая глаукома	2 (4,1)	1 (3,7)	3 (3,9)
Вторичная постдиабетическая неоваскулярная глаукома	10 (20,4)	4 (14,8)	14 (18,4)
Вторичная посттромботическая глаукома	12 (24,5)	8 (29,6)	20 (26,3)
Вторичная постuveальная глаукома	3 (6,1)	2 (7,4)	5 (6,6)
Точный критерий Фишера	p>0,96		

на «Ультратоме-IV» (LKB, Швеция), окрашивали метиленовым синим и фуксином (полихромное окрашивание). Полученные гистологические препараты исследовали на Фотомикроскопе-III («Ortop», Германия). Фоторегистрацию изображений со светового микроскопа осуществляли на цифровую фотовидеокамеру в составе аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии ДиаМорф.

Для исследований склеры глаз доноров с помощью микроскопа атомных сил (АСМ) NanoScope Veeco Instruments, кантилевер Nanosensors АТЕС-NC-50 (США), приготавливали срезы толщиной 50 мкм с помощью криомикротомы Leica CM 1900 при температуре -15°C используя замораживающий раствор Jung Tissue Freezing Medium. Обработку результатов производили с помощью программы NanoScopeSoftware 810.

### Клинические исследования

Клинические исследования проводили на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Российской академии медицинских наук (ФГБНУ «НИИГБ»). В группу исследования вошли 76 пациентов (76 глаз) в возрасте от 27 лет до 91 года, из них 32 мужчины и 44 женщины, средний возраст  $68,06 \pm 16,41$  года. В зависимости от вида используемой в работе лазерной офтальмологической установки и технологии (традиционная и оригинальная) проведения лазерного вмешательства, выделяли соответственно две группы пациентов:

- 1-я группа — основная, 49 больных (глаз); лазер фирмы «Милон» (Санкт-Петербург, Россия);
- 2-я группа — группа сравнения, 27 больных (глаз); лазерный офтальмокоагулятор OcuLight SLx фирмы «Iridex» (США).

Больные были распределены на группы по полу и возрасту, по среднему исходному уровню ВГД (1-я группа — средний уровень ВГД  $43,6 \pm 7,9$  мм рт.ст.; 2-я группа — средний уровень ВГД  $44,0 \pm 6,8$  мм рт.ст.), остроте зрения и срокам наблюдения с момента постановки диагноза глаукома, по нозологическим формам резистентной глаукомы, по сопутствующей патологии больного глаза.

Сравнительная клиническая характеристика наблюдаемых больных по нозологическим формам РГ представлена в табл. 1.

Больные предъявляли жалобы на: снижение остроты зрения, слепоту, боли различной степени выраженности, иррадиирующие в висок и/или соответствующую сторону головы, надбровную дугу; ощущение инородного тела, покраснение глаза. В 1-й группе 29 пациентам (29 глаз, 59%) и 15 пациентам во 2-й группе (15 глаз, 55%) ранее были проведены различные виды антиглаукомных хирургических вмешательства (числом от 1 до 4). Лазерные вмешательства всем больным проводили на фоне ранее назначенного максимального гипотензивного медикаментозного режима. В работу не были включены пациенты с наличием хронических вирусных инфекций (ВИЧ, гепатиты), острыми воспалительными заболеваниями фиброзной и сосудистой оболочек глаза, с эрозиями роговицы или острыми кератитами.

Использовали стандартные и специальные методы обследования: визометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, гониоскопию, тонометрию, периметрию, биомикроофтальмоскопию, ультразвуковую биомикроскопию.

Технологии выполнения лазерных вмешательств на склере в проекции плоской части цилиарного тела в 1-й и 2-й группах пациентов различались длиной волны, энергией лазерного импульса, их длительностью и общим временем воздействия (табл. 2).

Параметры лазерного воздействия

Параметры	1-я группа	2-я группа
Длина волны, мкм	1,56	0,83
Энергия лазерного импульса, Дж	0,18	1,8
Длительность импульса, мс	200	1000
Частота следования импульсов, Гц	2,5	всего 1 импульс на точку
Длительность воздействия, с	4	1



Рис. 2. Измерение гидропроницаемости образцов склеры глаза кролика по высоте столбика жидкости: А — для интактного; Б — для облученного

Во всех случаях операции проводили под местной инстилляционной анестезией алкаином 1% и ретробульбарной анестезией и акинезией век раствором лидокаина 2%. После наложения веко-расширителя торец световолокна с внешним диаметром 600 мкм помещали на склере на расстоянии 1,5-2 мм от хирургического лимба (с умеренным вдавлением). Всего на склере по всей окружности (270°), минуя меридианы 3 и 9 часов, нанесли 30-40 лазерных аппликаций на одинаковом (200 мкм) расстоянии друг от друга. В послеоперационном периоде медикаментозный гипотензивный режим оставляли прежним, в течение 3 суток назначали инстилляцию противовоспалительных нестероидных средств 4 раза в день и приём диакарба однократно по 1 таблетке утром.

### Результаты

Результаты измерения гидропроницаемости склеры при контактном воздействии на неё импульсно-периодическим излучением 1,56 мкм лазера *in vitro* показали, что в выбранных диапазонах варьирования параметров лазерного воздействия максимальное увеличение гидропроницаемости склеры глаз экспериментальных животных по сравнению

с интактной тканью было достигнуто при следующих показателях: мощность излучения 0,9 Вт, длительность импульсов  $T=200$  мс, частота следования импульсов  $f=2,5$  Гц, время облучения 4 с. Соответствующее увеличение столбика жидкости, протекающей через склере, показано на рис. 2 и 3.

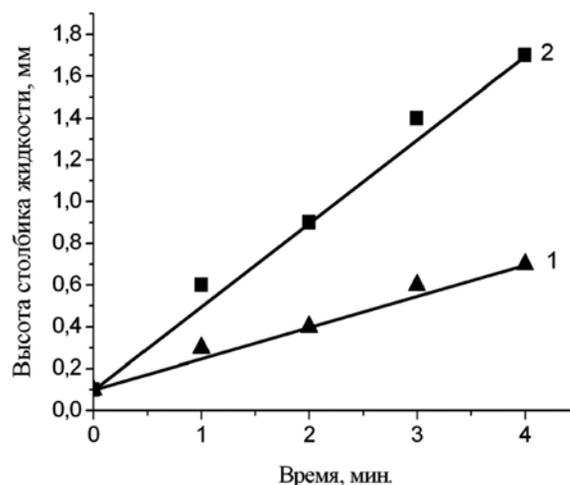
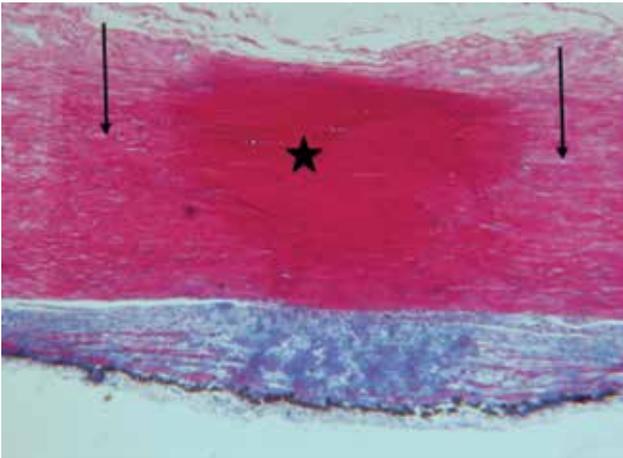


Рис. 3. Высота столба жидкости, характеризующая коэффициент гидропроницаемости склеры глаза кролика до (1) и после (2) лазерного воздействия.



**Рис. 4.** 1-е сутки после лазерного воздействия. Интенсивное прокрашивание области воздействия лазерного излучения на склеру (\*), компактизация и контракция ткани вследствие тепловой денатурации. Расширение межволоконных пространств по периферии очага (стрелки). Ув.×125

Расчет гидравлической проводимости  $K$  проводился на основании закона Дарси по формуле:

$$K = (Q/S)/(\Delta P/h) = l * h / (\Delta P * t),$$

где  $Q$  — объем жидкости, проходящей за время  $t$  через поперечное сечение  $S$  склеры толщиной  $h$ , при перепаде давления в капилляре  $\Delta P$ ,  $l$  — соответствующая высота столба жидкости.

В условиях эксперимента перепад давления составлял 15 мм рт.ст.=1 КПа, время измерения  $t=4$  мин; высота столбов жидкости до и после лазерного воздействия составляли соответственно  $l_1=0,5$  мм и  $l_2=1,3$  мм. Соответствующие значения гидравлической проводимости  $K_1=6,25 \times 10^{-9}$  м<sup>4</sup>/Нс, и  $K_2= 16,25 \times 10^{-9}$  м<sup>4</sup>/Нс.

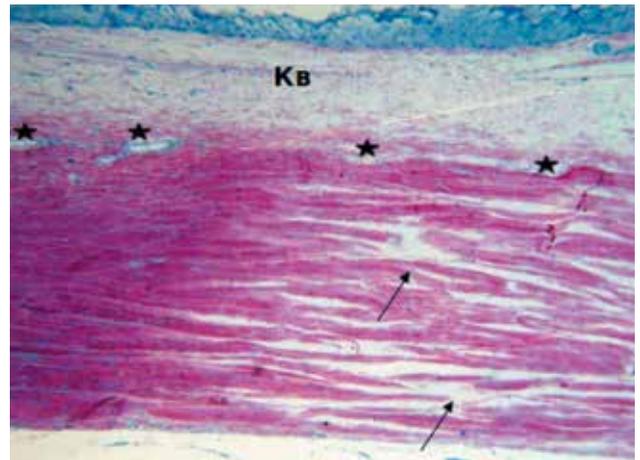
Таким образом, лазерное воздействие позволило почти в 2,5 раза увеличить гидравлическую проводимость склеры глаза кролика.

## Результаты

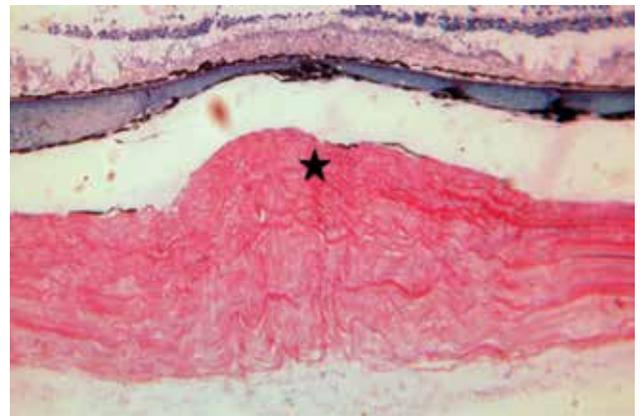
### Результаты гистологических исследований

Гистологические образцы тканей с увеличенными показателями гидропроницаемости склеры представлены на рис. 4-6.

Через 24 часа после лазерного воздействия наблюдали уплотненную базофильную зону вблизи центра лазерного пятна, затрагивающую всю толщу склеры в проекции воздействия лазерным излучением, и более разреженную область по периферии очага. Более плотная и гомогенизированная зона склеры в центре очага отличалась компактностью, небольшой контракцией коллагеновых волокон, повышенной степенью прокрашивания вследствие тепловой денатурации (рис. 4).



**Рис. 5.** 1-е сутки после лазерного воздействия. Разрежение склеры по периферии очага за счет натяжения, микроразрывов (↑) коллагеновых волокон и расширения межволоконных пространств. Эписклеральные сосуды остаются проходимыми (\*), конъюнктура (Кв) практически не изменена. Ув.×160



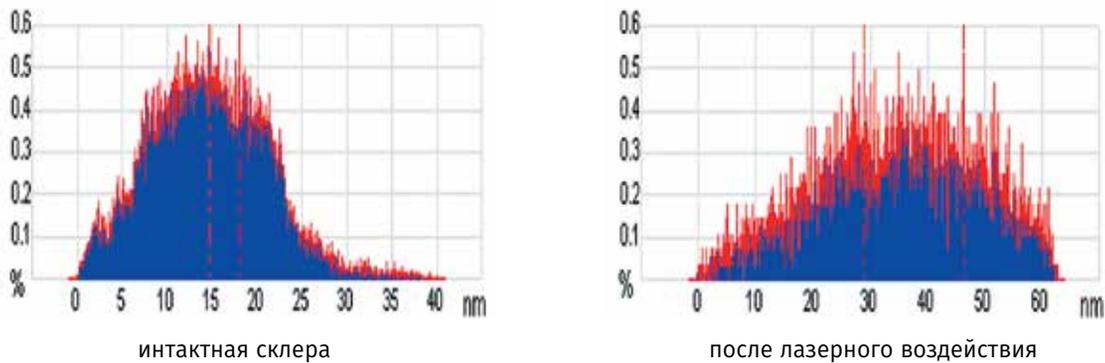
**Рис. 6.** 45-е сутки после лазерного воздействия. Утолщенная и гидрофильная часть эпицентра воздействия (\*), лазерного излучения на склеру. В проекции очага расширение супрахориоидального пространства. Видимых структурных изменений склеры не выявлено. Ув.×125

По периферии очага склера выглядела более разреженной за счет натяжения, микроразрывов коллагеновых пучков и расширения межволоконных пространств (рис. 5).

При этом оставались проходимыми эписклеральные сосуды как в проекции очага, так и по его периферии.

Через 45 дней после лазерного воздействия склера по периферии лазерного пятна (зона за пределами коагуляции) была однородной, с малым количеством сосудов (рис. 6).

В центре лазерного пятна ткань была однородной, почти бесклеточной и аваскулярной. В прилежащей непосредственно к очагу сосудистой оболочке также имелись признаки термического воздействия



**Рис. 7.** Распределение пор в склере по размерам, измеренное с помощью АСМ, до и после лазерного воздействия в режиме увеличения гидропроницаемости (ось абсцисс — размер пор; ось ординат — относительное количество пор с определенным размером)

лазерного излучения, но на меньшей площади и в меньшей степени по сравнению со склерой. Они заключались в утолщении сосудистой оболочки и появлении в ней аморфных базофильных глобулярных образований. По периметру склеро-хориоидального плотного контакта отмечали несколько расширенное супрахориоидальное пространство. Прилежащая к плоской части цилиарного тела двухслойная часть сетчатки выглядела отечной, вакуолизированной в беспигментном своем слое, с неравномерным по толщине и распределению гранул меланина наружным пигментным листком (рис. 6).

**Результаты изучения пористых структур образцов склеры** в проекции плоской части цилиарного тела методом АСМ после контактного воздействия импульсно-периодическим излучением 1,56 мкм лазера. На рис. 7 представлены распределения пор в склере по размерам до и после лазерного воздействия в режиме увеличения гидропроницаемости.

Проведенные с использованием АСМ исследования продемонстрировали формирование в образцах склеры глаза человека новых микропористых структур, значительно повышающих её гидропроницаемость.

**Результаты клинических исследований**

Во время операции и в течение первых суток после нее все больные отмечали болевой синдром различной степени выраженности. У всех пациентов выявляли побледнение конъюнктивы и склеры в зоне нанесения лазерных аппликаций, которые исчезали самостоятельно через 3-5 дней после вмешательства. Через 1-2 суток после лазерного вмешательства в течение недели у всех пациентов обеих групп отмечали умеренную конъюнктивальную инъекцию. В одном случае в течение 8 суток наблюдали субконъюнктивальное кровоизлияние.

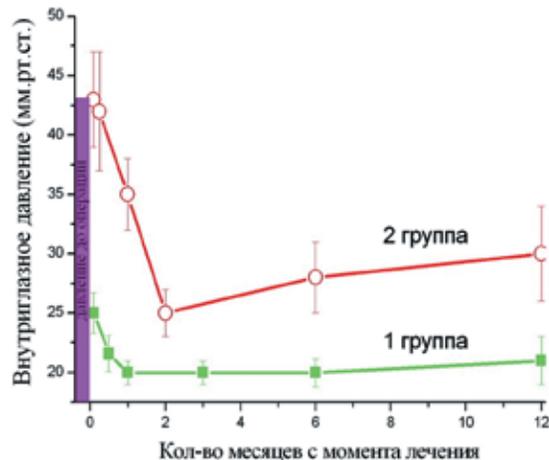
**Результаты изучения динамики уровня ВГД**

Через 1 сутки после оригинального и традиционного контактного лазерного воздействия на склеру в проекции плоской части цилиарного тела

уровень ВГД оставался неизменным в обеих группах. Через 7 суток у 2 пациентов 2-й группы (сравнения) отмечали гипертензионный синдром. Повторное лазерное вмешательство проводили, если состояние ВГД было неадекватно после минимального периода в 1 мес. Так, у 8 пациентов 2-й группы и 2 больных 1-й группы понадобилась повторная операция через 1 мес.

Серьезных осложнений в виде гипотонии и фтизиса не было обнаружено ни в одном случае. Процент гипотензивного эффекта ко 2 мес наблюдений составил 78% в 1-й группе и 56% — во 2-й группе (без дополнительной гипотензивной терапии). Во 2-й группе ВГД повысилось у 6 пациентов и это потребовало назначения дополнительного медикаментозного режима. К концу 6 мес полный гипотензивный эффект наблюдали у 73% пациентов 1-й группы (основной) и 54% пациентов 2-й группы. Зрительные функции не оценивали, так как все пациенты имели остаточное зрение и основной целью лазерной операции было купирование болевого синдрома.

Соответствующие изменения динамики уровня ВГД после лазерного лечения в обеих группах представлены на диаграмме (рис. 8).



**Рис. 8.** Динамика уровня ВГД в 1-й (основной) группе и 2-й группе (сравнения) после лазерного лечения

Так, ВГД в 1 и 2-й группах до лечения оказалось сопоставимо (соответственно  $43,6 \pm 7,9$  и  $44,0 \pm 6,8$  мм рт.ст.). Через 2 мес после лечения ВГД во 2-й группе статистически значимо выше, чем в 1-й группе (соответственно  $25,1 \pm 2,0$  и  $20,0 \pm 1,0$  мм рт.ст.). Через 12 мес ВГД во 2-й группе также статистически значимо выше, чем в 1-й группе (соответственно  $30,0 \pm 4,0$  и  $21,0 \pm 2,0$  мм рт.ст.).

В обеих группах уровень ВГД в течение первых 2 месяцев после лазерного вмешательства имеет тенденцию к понижению, однако далее уровень ВГД начинает повышаться, но в 1-й группе (основной) отмечается относительная стабильность положительного результата. Через 12 мес. значения ВГД составляли  $21,0 \pm 2,0$  мм рт.ст. для основной группы и  $30,0 \pm 4,0$  мм рт.ст. — для группы сравнения.

### Результаты УБМ-исследования

Обнаруженное в результате клинических исследований с использованием УБМ утолщение склеральной ткани в зоне лазерного воздействия одновременно с незначительным истончением цилиарного тела соответствует экспериментальным данным о формировании в склере новых пор. При этом указанные ультрабиомикроскопические изменения, а также гипотензивный эффект в основной группе пациентов оказался более выраженным, чем в группе сравнения. Что касается данных о наличии или увеличении размеров увеосклеральной щели до и после лазерного воздействия, то в обеих группах они оказались практически одинаково неубедительными.

### Обсуждение

Лазериндуцированное увеличение гидропроницаемости склеры продемонстрировано на глазах кроликов *in vivo*. Гистологическое исследование показало образование пор, которые сохраняются через 45 суток после облучения. Однако при этом размер сохранившихся пор уменьшается, то есть крупные поры и несплошности склеры имеют тенденцию «залечиваться» со временем. Результаты структурных исследований для склеры глаза человека показали, что лазерное излучение ведет к образованию дополнительных пор и увеличению размера уже существующих на периферии зоны лазерного облучения, в области, где термические напряжения максимальны.

При сравнительном анализе основной и контрольной групп пациентов было установлено, что энергия лазерного импульса для 1-й группы составляла 0,18 Дж, а для 2-й — 1,8 Дж, то есть была больше в 10 раз. Последнее приводило к значительной разнице достигаемых температур и обуславливало различные механизмы лазерного воздействия, а также, по существу, различные технологии уменьшения ВГД. Так, в 1-й группе снижения ВГД достигали за счет образования пор, тогда как во 2-й группе, в которой производили термическое (коагулирующее) лазерное воздействие, снижение ВГД

осуществляли главным образом за счет локальной коагуляции цилиарного тела и его отростков и соответственно уменьшения продукции ВГЖ.

Полученные результаты являются надежной основой для разработки новых лазерных технологий в офтальмологии для лечения резистентных форм глаукомы, а совокупность экспериментальных данных и результатов гистологического исследования препаратов глаз животных (кроликов), энуклеированных через 1 и 45 суток после процедуры лазерного воздействия, убедительно свидетельствуют о том, что существенное усиление склеральной перфузии жидкости происходит не непосредственно в зоне воздействия, а по периферии. Клинические результаты показали положительную динамику ВГД, которое через 1 мес после лазерной процедуры нормализуется и остается практически стабильным в течение всего (до 1 года) времени наблюдения.

Преимуществами новой технологии контактного лазерного воздействия с помощью импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера на длине волны 1,56 мкм в проекции плоской части цилиарного тела у больных резистентными формами глаукомы по сравнению с традиционной транссклеральной лазерной циклодеструкцией с помощью непрерывного излучения диодного (на основе Ga-Ars) лазера на длине волны 0,83 мкм являются: а) более щадящий характер воздействия; б) более выраженный гипотензивный эффект: уровень ВГД в 1-й (основной) и 2-й (сравнения) группах до лечения соответственно составлял  $43,6 \pm 7,9$  и  $44,0 \pm 6,8$  мм рт.ст.; через 2 мес после операции уровень ВГД во 2-й группе статистически значимо выше, чем в 1-й группе — соответственно  $25,1 \pm 2,0$  и  $20,0 \pm 1,0$  мм рт.ст.; через 12 мес ВГД во 2-й группе также статистически значительно выше, чем в 1-й группе — соответственно  $30,0 \pm 4,0$  и  $21,0 \pm 2,0$  мм рт.ст. Продемонстрирована высокая корреляция результатов клинических исследований с использованием метода ультразвуковой биомикроскопии и результатов экспериментальных гистологических исследований в зоне лазерного воздействия.

Таким образом, показано, что новая технология, основанная не на коагулирующем, а на термомеханическом воздействии лазерного излучения на микропористую систему склеры глаза имеет явные преимущества перед существующими циклодеструктивными лазерными технологиями лечения резистентных форм глаукомы.

### Выводы

1. Результаты *in vivo* экспериментов на глазах экспериментальных животных продемонстрировали возможность существенного увеличения гидропроницаемости склеры без каких-либо грубых повреждений тканей глаза после контактного воздействия на неё в проекции *pars plana* импульсно-периодическим излучением волоконного Er-glass лазера на длине 1,56 мкм.

2. С помощью атомно-силовой микроскопии показано, что в основе механизма увеличения гидропроницаемости склеры после контактного воздействия на неё импульсно-периодическим лазерным излучением Er-glass волоконного лазера 1,56 мкм лежит формирование новых пор субмикронного размера без каких-либо существенных нарушений структуры склеры.

3. Результаты клинических исследований показали стабильность положительного эффекта нормализации ВГД в течение всего времени наблюдения (12 месяцев) и перспективность новой лазерной технологии лечения резистентных форм открытоугольной глаукомы.

## Литература / References

1. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология* 2013; 10(4):11-15. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in Russia and in CIS. *Ophthalmology* 2013; 10(4):11-15. (In Russ.)].
2. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология* 2013; 10(3):5-8. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world. *Ophthalmology* 2013; 10(3):5-8. (In Russ.)].
3. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Жилина Н.М., Захарова А.В., Власенко А.Е. Заболеваемость первичной глаукомой, ее гендерные особенности среди жителей крупного промышленного города Сибири. *Офтальмология* 2014; 11(4):59-66. [Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Zhilina N.M., Zacharova A.V., Vlasenko A.E. Morbidity from primary glaucoma and its gender-specific aspects amongst the population of Siberian industrial town. *Ophthalmology* 2014; 11(4):59-66. (In Russ.)].
4. Петров С.Ю. Целевой уровень внутриглазного давления в оценке гипотензивной эффективности антиглаукомных операций. *Офтальмология* 2014; 11(4):4-9. [Petrov S.Yu. Target IOP as a measure of glaucoma surgery efficacy. *Ophthalmology* 2014; 11(4):4-9. (In Russ.)].
5. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014; 12(2):74-84. [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life activity* 2014; 2(12):74-84. (In Russ.)].
6. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(2):60-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *Natsionalnyi zhurnal glaukoma* 2014; 13(2):60-69. (In Russ.)].
7. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 22(3):60-71. [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Oftalmologia Vostochnaya Evropa* 2014; 3(22):60-71. (In Russ.)].
8. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина* 2014; 92(12):64-72. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. *Klinicheskaya meditsina* 2014; 92(12):64-72. (In Russ.)].
9. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of early stage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенно-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
10. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенно-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
11. Alm A. Uveoscleral outflow. *Eye* 2000; 14 (Pt 3B):488-491. doi:10.1038/eye.2000.135.
12. Аминулла А.А. Оценка эффективности клапана Ахмеда при резистентной глаукоме у детей. *Вестник РГМУ* 2008; 2(61):181. [Aminylla A.A. Evaluating the effectiveness of Ahmed valve in refractory glaucoma of children. *Vestn RGMU* 2008; 2(61):181. (In Russ.)].
13. Bill A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. *Invest Ophthalmol* 1965; 4(5):911-919.
14. Inomata H., Bill A. Exit sites of uveoscleral flow of aqueous humor in cynomolgus monkey eyes. *Exper Eye Res* 1977; 25(2):113-118.
15. Inomata H., Bill A., Smelser G.K. Unconventional routes of aqueous humor outflow in Cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Am J Ophthalmol* 1972; 73(6):893-907.
16. Krohn J., Bertelsen T. Corrosion casts of the suprachoroidal space and uveoscleral drainage routes in the human eye. *Acta Ophthalmologica Scand* 1997; 75(1):32-35.
17. Krohn J., Bertelsen T. Light microscopy of uveoscleral drainage routes after gelatine injections into the suprachoroidal space. *Acta Ophthalmologica Scand* 1998; 76(5):521-527.
18. Schubert H.D., Agarwala A. Quantitative CW Nd:YAG pars plana transscleral photocoagulation in postmortem eyes. *Ophthalmic Surg* 1990; 21(12):835-839.
19. Большунов А.В., Соболев Э.Н., Фёдоров А.А., Баум О.И., Омелченко А.И., Хомчик О.В., Щербаков Е.М. Изучение возможности усиления фильтрации внутриглазной жидкости при неразрушающем лазерном воздействии на склеру в проекции плоской части цилиарного тела (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии* 2013; 1:22-26. [Bolshunov A.V., Sobol E.N., Fedorov A.A., Baum O.I., Omelchenko A.I., Khomchik O.V., Scherbakov E.M. Study the possibility of filtering intraocular fluid under nondestructive laser action on the sclera in the pars-plane projection of the ciliary body (an experimental study). *Vestn Oftalmol* 2013; 1:22-26. (In Russ.)].
20. Baum O.I., Sobol E.N., Bolshunov A.V., Fedorov A.A. et al. Microstructural changes in sclera under thermo-mechanical effect of 1.56 microm laser radiation increasing transscleral humor outflow. *Lasers Surg Med* 2014; 46(1):46-53. doi:10.1002/lsm.22202.

Поступила: 22.04.2015