

Исаев Акроман Рамзанович

**НАСЫЩЕННЫЙ БЕТАМЕТАЗОНОМ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЙ
ДРЕНАЖ В ХИРУРГИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ
ГЛАУКОМЫ**

3.1.5. - Офтальмология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Научный руководитель:

Алексеев Игорь Борисович, доктор медицинских наук, профессор,

Официальные оппоненты:

Еричев Валерий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор Научно - Клинического издания «Национальный журнал глаукома», врач - офтальмолог ООО Глазного центра «Восток-Прозрение» г. Москва,

Кумар Винок, доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» г. Москва,

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно – исследовательский институт глазных болезней имени М. М. Краснова» г. Москва

Защита диссертации состоится "17" декабря 2024 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 с1.

С диссертацией можно будет ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19 и на сайте: <http://rmapo.ru/>

Автореферат разослан " ____ " _____ 2024г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Карпова Елена Петровна

Актуальность темы диссертационного исследования

Глаукома широко распространена в популяции и является ведущей причиной необратимого снижения зрения, что обуславливает актуальность ее изучения (В.В. Волков, 2008; А.П. Нестеров, 2008; Е.С. Либман, 2009; Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев, 2017; Е.А. Егоров и др., 2019; J.B. Jonas et al., 2017; C.W. McMonnies, 2017; K. Allison et al., 2020). Основным признаком глаукомы является повышение внутриглазного давления (ВГД), сопровождающееся атрофией зрительного нерва и характерными изменениями полей зрения.

Слепота зарегистрирована у 32 млн. людей в мире, из них у 2,2 млн. глаукома является причиной слепоты (R.R. Bourne et al., 2016). Еще большее количество людей имеют связанные с глаукомой выраженные зрительные нарушения (J.B. Jonas et al., 2017; George R et al., 2022).

Заболеваемость глаукомой увеличивается с возрастом, соответственно, ее распространённость выше в странах с высокой продолжительностью жизни (R.R. Bourne et al., 2016). Глаукома встречается примерно у 2,4 - 3,5% человек в возрасте 40-80 лет (более 68 млн человек во всем мире), и предполагают, что этот показатель удвоится к 2040 году (Y.C. Tham et al., 2014; Zhang N et al., 2021). Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) встречается с частотой 3,1%, первичная закрытоугольная (ПЗУГ) – в 6 раз реже (около 0,5%). Для ПЗУГ характерен более неблагоприятный прогноз в связи с тем, что при этой форме чаще развиваются тяжелые необратимые изменения зрения (Y.C. Tham et al., 2014; J.B. Jonas et al., 2017).

В Российской Федерации (РФ) в последние годы наблюдается постоянный рост числа пациентов с глаукомой. За 2005 - 2017 годы заболеваемость глаукомой возросла с 1,021 до 1,138 на 1000 населения, распространённость - с 8,806 до 11,335 на 1000 населения. В 2005 году было выявлено 116 294 пациентов с глаукомой, в 2017 году – 133 389 пациентов. Общее количество пациентов с глаукомой в нашей стране в 2017 году составило более 1,3 млн. человек (А.В. Куроедов и др., 2021; Национальное руководство по глаукоме, 2019). В 2019 году заболеваемость глаукомой в России составила 0,899/1000 населения. В возрасте до 59 лет заболеваемость глаукомой составляет 0,88/1000, а в категории лиц старше 75 лет - превышает 17/1000 (Национальное руководство по глаукоме, 2019).

Медико-социальная значимость глаукомы обусловлена тем, что на ранней стадии заболевания отсутствуют специфические симптомы, что приводит к поздней постановке диагноза. Хроническое прогрессирующее течение глаукомы при отсутствии своевременного проведения необходимых лечебных мероприятий приводит к стойкому снижению зрительной функции. Большинство пациентов с глаукомой имеют проблемы со зрением, даже при отсутствии слепоты или выраженного снижения зрения, так как глаукома может существенно нарушать различные виды активности (вождение автомобиля, чтение, ходьба по лестнице и другие (К. Allison et al., 2020)), что приводит к выраженному снижению качества жизни пациентов (Э.В. Бойко и др., 2010; В.Н. Канюков и др., 2016) и зачастую к развитию депрессии (К. Allison et al., 2020). В РФ показатель первичной инвалидности вследствие глаукомы составляет до 0,35/1000 (Национальное руководство по глаукоме, 2019).

Глобальное бремя глаукомы обусловлено как прямыми (диагностика и лечение (А.В. Куроедов и др., 2015; К. Allison et al., 2020)), так и непрямыми затратами. Ежегодные прямые затраты на одного пациента с глаукомой составляют от 623 до 2500 долларов в год в зависимости от тяжести заболевания и методов лечения (М.В. Schlenker et al., 2015). Что касается не прямых затрат, они, например связаны с тем, что, при глаукоме значительно увеличивается риск падений, что приводит к увеличению частоты госпитализаций (К. Allison et al., 2020).

В последние годы отмечается значительный прогресс в области разработки новых направлений терапии глаукомы. До настоящего времени ведущим общепринятым методом предотвращения дальнейшего прогрессирования оптической нейропатии при глаукоме является снижение ВГД разными способами. Основная задача терапии – достижение индивидуального целевого уровня ВГД, при котором дальнейшее прогрессирование оптической нейропатии является маловероятным (J.V. Jonas et al., 2017). При этом в качестве основной цели терапии глаукомы рассматривается поддержание у пациента зрительных функций и качества жизни (Клинические рекомендации, 2020). Методы лечения глаукомы могут быть разделены на 3 категории (R. Conlon et al., 2017; A.K. Schuster et al., 2020): консервативное лечение; лазерное лечение; хирургическое лечение.

В области медикаментозного лечения активно разрабатываются новые препараты, используемые в терапии глаукомы (Mehran NA et al., 2020; Петров С.Ю. и соавт., 2024), новые подходы – комбинации препаратов, юнидозы и т.п. (Нероев В.В. и соавт., 2023), новые способы доставки лекарственных препаратов (к примеру, силиконовые матрицы с синтетическим простамином – биматопростом (Петров С.Ю. и соавт., 2024)).

В настоящее время методики хирургического лечения глаукомы можно разделить на 3 категории: 1) проникающие операции (трабекулэктомия и её модификации); 2) непроникающие операции (непроникающая глубокая склерэктомия, вискоканалостомия); 3) циклодеструктивные операции (циклокриодеструкция, циклодиатермия и др.). Оперативное вмешательство при глаукоме должно обеспечивать стойкий гипотензивный эффект, стабилизировать течение заболевания, улучшать качество жизни пациентов при минимальном риске развития осложнений (Клинические рекомендации, 2020).

До настоящего времени наиболее популярным оперативным вмешательством при глаукоме остается трабекулэктомия, которая многими авторами рассматривается в качестве «золотого стандарта» (А.В. Егоров и др., 2017; K.J. Koike, P.T. Chang, 2018; J. Lusthaus, I. Goldberg, 2020). Это связано с несомненными ее преимуществами: стойким гипотензивным эффектом и относительной простотой операции с технической точки зрения. Эффективность данной операции показана как на ранних, так и на поздних стадиях глаукоматозного процесса. Стойкий гипотензивный эффект после проведения трабекулэктомии отмечается в 57-88% случаев. По другим данным, снижение ВГД менее 21 мм рт.ст. после проведения трабекулэктомии достигается у 86-96% (J.F. Kirwan et al., 2013; J.C. FanGaskin et al., 2017).

Предложены различные модификации трабекулэктомии (С.Ю. Петров, А.В. Волжанин, 2017; A.K. Sawchyn, M.A. Slabaugh, 2016), однако основной целью операции во всех случаях является создание альтернативного пути оттока ВГЖ. Важнейшим ограничением классических фистулизирующих операций при глаукоме является низкая эффективность в отдаленные сроки после хирургического лечения (А.В. Егоров и др., 2017). Одной из основных причин снижения эффекта операции с течением времени является рубцевание

в области вновь созданных путей оттока ВГЖ (J. Lusthaus, I. Goldberg, 2020). Особенно большое значение данная проблема имеет при рефрактерной глаукоме, характеризующейся особо тяжелым течением и не поддающейся традиционным методам консервативного и оперативного лечения. Наибольшее значение в структуре рефрактерной глаукомы имеют вторичные формы заболевания (например, травматическая и неоваскулярная глаукома) и ранее безуспешно оперированная ПОУГ.

Снижение эффективности лечения глаукомы после хирургических вмешательств ранее составляло: в ранние сроки (до 6 мес.) - 15-45%, в поздние – 37-70% (Еричев В.П. и соавт., 2021).

Разработано множество методик антиглаукомных операций, однако сохраняется вопрос о способах снижения количества рецидивов и интра- и послеоперационных осложнений. Факторы, оказывающие влияние на эффективность фильтрационных операций, можно разделить на дооперационные (определяются исходным состоянием организма в целом и глаза в частности, в ким относятся соматические заболевания, перенесенные заболевания глаз и операции, гипотензивный режим), интраоперационные (они связаны с методикой операции и возникшими в ходе ее выполнения осложнениями) и послеоперационные (определяются течением послеоперационного периода, выраженностью осложнений и профилактическими мерами) (Долгий С.С. 2012).

Основное требование к современным гипотензивным операциям-стабилизация зрительных функций путем стойкой нормализации внутриглазного давления при минимальном числе осложнений. С целью профилактики рецидива могут быть использованы различные дренажи (Muñoz M et al., 2019; Dorairaj S et al., 2022; Pandav SS et al., 2020; Слонимский А.Ю. и др., 2012b), в том числе, в сочетании с медикаментозными препаратами (Германова, В.Н. и Карлова, Е.В., 2018).

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Из существующих на сегодняшний день способов профилактики избыточного рубцевания фистулы предпочтение отдается имплантатам из различных материалов. Длительный период наблюдений дает возможность оценить эффективность каждого из них. Так, применение аутодренажей связано с риском развития макрофагальной реакции в области фильтрации с последующим

замещением аутоклет на соединительнотканый рубец (W. Woltman, 1980). Использование алло- и ксенодренажей сопряжено со сложностями забора и хранения донорского материала и, самое главное, с иммуноаллергизирующим действием трансплантатов на ткани глаза (Ю.А. Чеглаков и соавт., 1989).

Отсутствие иммуногенности является немаловажным достоинством дренажей из синтетических материалов. Однако, применение одних из них (трубчатые силиконовые, Molteno, Baerveldt) в связи с отсутствием сопротивления току жидкости по дренажу, ведет к развитию стойкой послеоперационной гипотонии (D.B. Henson and R. Thamru, 2005), другие дренажи (Krupin-Denver, Ahmed), несмотря на наличие клапанного устройства, не решают проблемы избыточной фильтрации, кроме того, нередко инициируют фиброзные изменения в просвете дренажа (R.M. Feldmann et al., 1997). Вследствие несоответствия эластичности имплантата тканям глаза дренажи могут дислоцироваться, а также способны привести к нарушению функций экстраокулярных мышц (H.A. Quigley and A. T. Broman, 2006).

Мини-шунт Express обещает стойкий гипотензивный эффект, однако последние данные говорят о том, что эффективность пособия сохраняется только у 57–63% пациентов в первые 5 лет наблюдения. А у пациентов с сахарным диабетом и представителей не европеоидной расы эффективность снижается до 42% в первые 5 лет наблюдения (C. Mariotti et al., 2014). Биодеструктируемые дренажи и гиалуронат натрия, подвергаясь резорбции спустя 1–3 мес. после операции, не противодействуют фиброзу в отдаленном периоде (Ю.А. Чеглаков и соавт., 1990). Таким образом, актуальным является поиск новых полимерных материалов для эксплантодренирования в хирургии глаукомы, сочетающих в себе такие достоинства, как высокая биологическая совместимость, эластичность, устойчивость к резорбции в ранние сроки после лечения и влагопроницаемость. Таким веществом, по нашему мнению, является полимер на основе молочной кислоты. Полимеры на основе молочной кислоты используются в тканевой инженерии в качестве матрицы носителя при трансплантации клеток. Они обладают всеми свойствами биосовместимости, одобрены Агентством по контролю за лекарствами и продуктами питания (FDA) США. Неоспоримым достоинством биodeградируемого материала является его способность к полному рассасыванию, что сводит к минимуму патологические реакции. В 2011 г. на рынке был

представлен новый биорезорбируемый имплантат на основе полимолочной кислоты «Глаутекс». Его применение показано при хирургическом лечении глаукомы любого типа с формированием поверхностного склерального лоскута.

Таким образом, остается актуальным вопрос развития рубцевания и воспаления в операционной зоне требуют разработки профилактических мер. Это позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы, а также качество жизни пациентов. В связи с чем и предпринята данная работа.

Цель работы - повысить стабильность гипотензивного эффекта фильтрующих антиглаукомных операций.

Задачи

1. Разработать технологию антиглаукомной операции с имплантацией биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении раствором бетаметазона.

2. Дать оценку адсорбции глюкокортикоида материалом дренажа, а также эксфузии глюкокортикоида из материала дренажа *in vitro*.

3. Установить эффективность и безопасность оригинальной методики хирургического лечения глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении раствором бетаметазона.

4. Выявить и оценить факторы воспаления в слезной жидкости пациентов, которым был имплантирован биорезорбируемый дренаж из полимолочной кислоты, насыщенный раствором бетаметазона.

5. Оценить возможные интра- и послеоперационные осложнения оригинальной методики антиглаукомной операции и разработать меры их профилактики. А также оценить гипотензивную эффективность и функциональные результаты оригинальной методики хирургического лечения глаукомы, с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты путем его насыщения раствором бетаметазона.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Сформулирована научная идея насыщения раствором бетаметазона биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты, обеспечивающего наиболее длительную десорбцию из материала дренажа, что может способствовать предупреждению послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы.

Разработан новый способ профилактики послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты (на основе полилактида-сополимера лактатида и гликолида или капролактона) путем его насыщения раствором бетаметазона в течении 5 минут непосредственно перед имплантацией на склеральный лоскут, что повышает эффективность хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы.

Обоснована эффективность и безопасность предложенной оригинальной технологии антиглаукомной операции с имплантацией биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты путем его насыщения раствором бетаметазона.

Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования

Разработана научная идея насыщения раствором бетаметазона биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при хирургическом лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой.

Дана оценка адсорбции различных глюкокортикостероидов в качестве материала дренажа, времени их эксфузии *in vitro*, что вносит вклад в расширение представлений о возможностях и эффективности персонализированного подхода к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой.

Доказана перспективность предложенной научной идеи, расширяющая сферу ее применения при лечении больных глаукомой.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

Экспериментально определено, что наиболее длительная десорбция из материала дренажа достигается бетаметазоном по сравнению с другими препаратами группы глюкокортикостероидов. (заявка на патент: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Способ профилактики послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. Заявка на патент №2024103581. Заявл. 13.02.2024).

Предложен способ и разработана методика профилактики послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы.

Доказаны гипотензивная и функциональная эффективность и безопасность оригинальной методики хирургического лечения

глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении раствором бетаметазона. Оценены возможные интра- и послеоперационные осложнения.

Доказано, что выраженность воспалительного ответа, которая может быть снижена путем использования высокопористых дренажей из полимолочной кислоты, пропитанных раствором бетаметазона, влияет на эффективность оперативного лечения открытоугольной глаукомы.

Установлено, что при использовании новой методики имплантации дренажа из полимолочной кислоты путем его насыщения глюкокортикоидами у пациентов с диагнозом «Глаукома первичная открытоугольная нестабилизированная, развитая или далеко зашедшая с умеренно повышенным или высоким внутриглазным давлением» возможно достижение стойкого гипотензивного эффекта благодаря отсутствию избыточного рубцевания в операционной зоне, предотвращению образования конъюнктивально-склеральных и склеро-склеральных сращений, а также спаек по краю склерального лоскута.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования представляет собой комплексное использование клинических и инструментальных методов исследования для разработки оригинальной методики хирургического лечения глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты путем его насыщения раствором бетаметазона.

Библиографический, статистический и аналитический методы научного познания составляют методологическую основу диссертации. Работа имеет дизайн проспективного контролируемого исследования. Теоретическая основа исследования – отечественные и зарубежные научные публикации в области офтальмологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что предложенная методика хирургического лечения глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты с его насыщением бетаметазоном в течение 5 минут непосредственно перед имплантацией на склеральный лоскут, повышает гипотензивный эффект, предупреждает формирование избыточного рубцевания, снижает риск развития воспаления и может

быть рекомендована к применению в офтальмологической практике при любом типе операции с формированием склерального лоскута.

2. Глюкокортикостероид Бетаметазон (Дипроспан) является препаратом выбора по сравнению с другими препаратами этой группы - дексаметазоном, метилпреднизолоном, гидрокортизоном и триамцинолоном, так как лучше сорбируется и дольше десорбируется из материала дренажа, что способствует формированию стойкого гипотензивного эффекта.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Разработанная методика профилактики послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты (на основе полилактида-сополимера лактатида и гликолида или капролактона) путем его насыщения раствором (суспензией) глюкокортикоида (бетаметазона 9%) в течение 5 минут непосредственно перед имплантацией на склеральный лоскут внедрена в практическую деятельность Московского городского офтальмологического центра (МГОЦ) ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (акт внедрения от 26.07.2024). Результаты диссертационной работы включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы – программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Офтальмология», в программу цикла повышения квалификации врачей-офтальмологов ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 20.05.2024).

Степень обоснованности результатов диссертационного исследования подтверждается соответствием их паспорту научной специальности, внедрением и использованием в практической деятельности врачей-офтальмологов, активным обсуждением полученных результатов на Национальном конгрессе с международным участием «Достижения и перспективы в офтальмологии» и на XIII съезде общества офтальмологов России; публикацией в двух ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Степень достоверности результатов диссертационного исследования

Степень достоверности результатов настоящей диссертации определяется достаточным объемом выборки (2 группы пациентов – основная (50 пациентов, 50 глаз) и контрольная (50 пациентов, 50 глаз)), репрезентативностью выборки, современными методами обследования, соответствующим статистическим анализом полученных данных.

Апробация диссертационной работы

Апробация диссертации состоялась на расширенной научно-практической конференции сотрудников кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Протокол № 10 от «26» августа 2024 г.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Национальном конгрессе с международным участием «Достижения и перспективы в офтальмологии» (г. Москва, 13-14 марта 2024 г.); XIII съезде общества офтальмологов России «Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых» (г. Москва, 20-22 июня 2024 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя ученой степени в науку заключается в разработке научной идеи насыщения раствором бетаметазона дренажа из полимолочной кислоты при хирургическом лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой. Сформулирована и обоснована степень разработанности важной научной задачи, требующей решения.

Автор лично участвовал во всех этапах исследования: лично проанализировал данные научной литературы по теме диссертации, лично наблюдал пациентов, вошедших в исследование, лично составил базу данных в программе Excel (Microsoft, США), осуществлял статистическую обработку данных и анализ полученных результатов. Автор непосредственно участвовал в выполнении операций у пациентов, вошедших в исследование, доложил результаты работы на научно-практических конференциях, подготовил для публикации научные статьи по результатам диссертационного исследования и заявку на патент.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки) в части п. 7 «Разработка новых хирургических технологий, в том числе энергетической

хирургии с использованием диатермического, ультразвукового, лазерного воздействия».

Научные публикации по теме диссертации

По результатам диссертации опубликовано 2 работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций, представленных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 1 патент на изобретения (заявка на патент: Способ профилактики послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. Заявка на патент № 2024103581. Заявл. 13.02.2024).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения и 3 глав: обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 170 источников: 55 отечественных и 115 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 71 рисунком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с 2018 г. по 2024 г. Клиническая база исследования - Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. Исследование сорбции и десорбции бетаметазона дипропионата дренажами проведено в аналитической лаборатории ООО ХайБиТек. Анализ слезной жидкости выполнен на базе НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

У пациентов в исследование вошли результаты обследования одного глаза. Пациентам проведены обследования при поступлении, после операции, через 1 и 2 недели, 1, 3, 6 и 12 месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) **основная группа**: пациенты, оперированные по оригинальной методике хирургического лечения глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты путем его насыщения раствором бетаметазона (N=50); 2) **контрольная группа**: пациенты, которым проведена антиглаукомная операция с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты без бетаметазона (N=50).

Критерии включения: Пациенты с диагнозом «Глаукома первичная открытоугольная нестабилизированная, развитая или

далеко зашедшая с умеренно повышенным или высоким внутриглазным давлением», применяющие гипотензивные средства.

Критерии не включения: декомпенсированное течение глаукомы; сахарный диабет 1 типа; отслойка сетчатки; острые воспалительные заболевания; закрытоугольная глаукома; ранения и контузия глазного яблока.

Основная и контрольная группы не различались по возрасту ($p=0,458$), полу ($p=0,841$), толщине роговицы до операции по данным пахиметрии ($528,88 \pm 15,16$ мкм в основной группе и $527,58 \pm 14,69$ мкм в контрольной, $p=0,671$), уровню ВГД при поступлении ($p=0,504$), стадии глаукомы ($p=0,603$) (рисунок 1).



Рисунок 1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп.

В ходе работы использованы стандартные диагностические методики исследования клинико-функционального состояния органа зрения: визометрия («Tomey», TCP-2000 chartpanel), пневмотонометрия («Huvitz» Non-contact tonometer), авторефрактометрия («Canon», FullAutoRefkeratometerRK-F1), биомикроскопия (щелевая лампа «CarlZeiss», SL-115 Classic), офтальмобиомикроскопия (диагностическая линза Volk 78D), пахиметрия (ультразвуковой эхограф «Tomey», UltrasonicA/BscannerandbiometerUD 6000), статическая автоматическая периметрия (периметр HumphreyFieldAnalyzerII 750i, CarlZeiss, Германия). Также были использованы дополнительные методы обследования пациентов: ультразвуковая биомикроскопия

переднего отрезка глаза (аппарат ультразвукового сканирования AVISO, Quantel Medical, Франция с датчиком 50 Гц), иммуноферментный анализ (ИФА) слез, для выявления факторов воспаления - интерлейкина – 6 (ИЛ-6) и интерлейкина – 10 (ИЛ-10) в слезе до и после операции (промыватель для планшет автоматический Wellwash (Thermo scientific, США), шейкер-инкубатор SkyLine (Shaker-Thermostat, ELMi, Латвия), спектрофотометр Multiskan GO (Thermo scientific, США)). Забор слёзной жидкости у пациентов осуществлялся за щелевой лампой (Торсон [SL-1E]).

Для изучения **сорбции бетаметазона** дренажами Глаутекс, модель DDA дренажи помещались в 1 мл суспензии препарата (Дипроспан, ORGANON, Бельгия) при температуре 25°C (аналогично условиям в операционной), где выдерживались 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 минут (в каждом эксперименте использовали по 4 дренажа). До эксперимента дренажи взвешивались с помощью высокоточных аналитических весов GH-202 (AND, Япония) (вес исходного дренажа составлял 0,7-0,8 мг). Далее дренажи вынимались из суспензии, отжимались на фильтровальной бумаге и сушились при 40°C в течение 1 часа, после чего взвешивались для определения привеса.

Изучение динамики **высвобождения бетаметазона** из дренажа *in vitro* в физиологическом растворе при температуре 37°C проводилось с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1100 (Agilent Tech., США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Применялись описательные методы статистики в виде среднего значения ($\pm$ стандартное отклонение) и медианы и межквартильного размаха. Для сравнения групп применены критерии Мана-Уитни, Стьюдента и хи-квадрат Пирсона. Для анализа показателей в динамике – критерии Уилкоксона и Фридмана. Статистически значимым был принят уровень $p < 0,005$. Сбор данных осуществлялся в программах «Excel» и «Word» версия 7.0 для Windows (Microsoft, США).

Пациентам основной группы была выполнена **оригинальная методика хирургического лечения глаукомы** с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты (на основе полилактида-сополимера лактатида и гликолида или капролактона) путем его насыщения раствором (суспензией) глюкокортикоида (бетаметазона 9%) в течение 5 минут непосредственно перед

имплантацией на склеральный лоскут (заявка на патент: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Способ профилактики послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. Заявка на патент №2024103581. Заявл. 13.02.2024).

В условиях стерильной операционной под эпibuльбарной анестезией 2% раствором проксиметакаина (двухкратной инстилляцией) на 12 часах производили линейный разрез конъюнктивы длиной 5 мм. На 12 часах паралимбально формировали поверхностный склеральный лоскут прямоугольной формы в $\frac{1}{3}$ толщины склеры. Иссекали глубокий склеральный лоскут с наружной стенкой шлеммова канала и полоской корнеосклеральной ткани с обнажением десцеметовой оболочки. Предварительно биорезорбируемый дренаж был помещен в суспензию соответствующего стероида (бетаметазона) с соблюдением стерильности на 5 минут. С помощью шовного пинцета доставали дренаж и имплантировали (надевали на склеральный лоскут). Склеральный лоскут с надетым дренажем укладывали в его ложе. Зону операции накрывали конъюнктивой и накладывали один погружной узловой шов. Проверяли наружную фильтрацию. Под конъюнктиву вводили раствор дексазона 0,3 мл и раствор гентамицина 0,3 мл. Накладывали монокулярную повязку. Биорезорбируемый дренаж, насыщенный раствором бетаметазона, иммобилизовали до 6 суток.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Адсорбция глюкокортикоидов материалом дренажа и эксфузия глюкокортикоидов из материала дренажа *in vitro*

Для применения в технологии антиглаукомной операции с имплантацией биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты в качестве стероидных противовоспалительных препаратов, применяющихся в виде суспензии для насыщения дренажа, были оценены дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон и триамцинолон (таблица 1).

Таблица 1 - Адсорбция глюкокортикоидов материалом дренажа и эксфузия глюкокортикоида из материала дренажа *in vitro*

Препарат	Время адсорбции	Время экспозиции, мин

Дексаметазон, суспензия 0,1%	~ 6 суток	1мин - 3,5%; 5мин – 7%
Бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, суспензия 0,9%	~ 6 суток	3мин – 6%; 5мин – 9%
Метилпреднизолон депо, суспензия 4%	~ 3 суток	10мин – 16%; 10мин – 4%
Гидрокортизона ацетат, суспензия 2,5%	сорбирует мало	10 минут
Триамцинолона ацетонид, суспензия 4%		5мин – 6%

В процессе проведения эксперимента было установлено, что дренажи в данных условиях максимально насыщаются бетаметазоном в течение 5-6 минут, при этом привес составляет 9-10 %. В процессе сорбции форма и механические характеристики дренажей не меняются.

В таблице 2 показана зависимость доли высвобожденного бетаметазона (доля в % от начального его содержания, взятого за 100%) от времени пребывания дренажа в физиологическом растворе при температуре 37°C. Время полного вымывания препарата из дренажа составляет 5-6 дней.

Таблица 2 - Зависимость доли высвобожденного бетаметазона от времени выдержки дренажа

Время выдержки, дни	Доля высвобожденного бетаметазона, %
0	0
1	39
2	61
3	77
4	89
5	95

Таким образом, бетаметазона дипропионат был отобран для дальнейшего применения в клинической части настоящего диссертационного исследования.

Результаты клинических исследований

В **основной** группе сразу после перенесенного оперативного вмешательства наблюдалось снижение ВГД с $25,62 \pm 4,31$ мм рт ст до $9,86 \pm 1,60$ мм рт ст (на 2 сутки после операции), затем ВГД постепенно повышалось в динамике, но к концу периода наблюдения (12 месяцев) было ниже, чем в предоперационном периоде. В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика ВГД, аналогичная основной группе (таблица 3), что говорит об эффективности проводимого оперативного вмешательства в его классическом варианте (однако, как будет показано ниже, предложенная новая модификация продемонстрировала большую эффективность).

Различия между основной и контрольной группами по уровню ВГД были статистически незначимыми на второй ($p = 0,079$), 7-й ($p = 0,899$), 14-й ($p = 0,548$) дни после операции и через месяц после операции ($p = 0,273$). Через 3, 6 и 12 месяцев после операции ВГД было статистически значимо ниже в основной группе в сравнении с контрольной ($p < 0,001$, $p = 0,008$ и $p < 0,001$, соответственно).

Таблица 3 - Динамика ВГД в основной и контрольной группах в послеоперационном периоде, мм рт ст.

Группа	Поступлен	2 день	7 день	14 день	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Уровень значимости, p
Основная	$25,62 \pm 4,31$	$9,86 \pm 1,60$	$10,84 \pm 1,73$	$11,84 \pm 1,63$	$12,68 \pm 2,03$	$13,58 \pm 1,59$	$14,40 \pm 1,82$	$15,48 \pm 1,74$	$<0,0001$
Контрольная	$26,12 \pm 3,26$	$9,50 \pm 2,02$	$11,08 \pm 2,23$	$12,52 \pm 2,87$	$13,62 \pm 3,19$	$15,64 \pm 2,95$	$15,50 \pm 1,97$	$17,52 \pm 2,25$	$<0,0001$

Высота ФП постепенно снижалась в послеоперационном периоде в основной группе, однако все время наблюдения была выше, чем в контрольной группе (таблица 4), аналогично изменялись высота и объем склеральной полости (таблица 5).

Основная и контрольная группы не различались по высоте ФП через месяц ($p = 0,143$), через 3 месяца ($p = 0,231$) и через 6 месяцев после операции ($p = 0,096$).

Таблица 4 - Динамика высоты фильтрационной подушки в основной и контрольной группах в послеоперационном периоде, мм, среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Группа	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	Уровень значимости, p
Основная	1,01 $\pm$ 0,21	0,90 $\pm$ 0,20	0,78 $\pm$ 0,20	0,71 $\pm$ 0,20	<0,0001
Контрольная	0,93 $\pm$ 0,17	0,81 $\pm$ 0,16	0,68 $\pm$ 0,14	0,57 $\pm$ 0,13	<0,0001

Таблица 5 - Динамика объема интрасклеральной полости в основной и контрольной группах в послеоперационном периоде, мм³, среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Группа	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	Уровень значимости, p
Основная	3,94 $\pm$ 1,62	3,84 $\pm$ 1,66	3,67 $\pm$ 1,49	3,58 $\pm$ 1,51	<0,0001
Контрольная	2,39 $\pm$ 0,90	2,27 $\pm$ 0,88	2,17 $\pm$ 0,84	2,07 $\pm$ 0,82	<0,0001

Высота интрасклеральной полости через месяц после операции была выше в основной группе, чем в контрольной ($p = 0,015$), а объем интрасклеральной полости – больше ($p < 0,001$). Через 3 и 6 месяцев после операции основная и контрольная группы не различались по высоте интрасклеральной полости ($p = 0,074$ и $p = 0,064$, соответственно), однако в основной группе наблюдался больший объем интрасклеральной полости ($p < 0,001$). Через 9 месяцев после операции основная и контрольная группы различались по высоте ФП, высоте и объему интрасклеральной полости (были больше в основной группе, $p=0,002$, $p=0,015$ и $p<0,001$, соответственно).

Таким образом, при оценке послеоперационных результатов с использованием данных ультразвуковой биомикроскопии были выявлены лучшие результаты лечения, характерные для основной группы в сравнении с контрольной, выражающиеся в лучшей сохранности путей оттока в отдаленном периоде.

В *основной группе* концентрация ИЛ-6 в слезной жидкости после операции статистически значимо снижалось с 32,7 [0,0; 784,2] пг/мл до операции до 8,15 [0,0; 1031,2] пг/мл после операции ($p = 0,002$). Статистически значимого снижения уровня ИЛ-10 после операции в основной группе не наблюдалось. В *контрольной группе* статически

значимой разницы между значениями концентрации ИЛ-6 в слезной жидкости до и после операции не было ($p = 0,304$), а уровень ИЛ-10 повышался после проведения операции с $0,933 [0,0; 8,8]$ пг/мл до операции до $2,285 [0,0; 11,2]$ пг/мл ($p = 0,031$).

Пациенты основной и контрольной группы не различались по уровню ИЛ-6 в слезной жидкости до операции ($p=0,68$). Однако после операции значения концентрации ИЛ-6 в слезной жидкости в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной ($p = 0,026$). Пациенты основной и контрольной группы не различались по уровню ИЛ-10 в слезной жидкости ни до, ни после операции ($p>0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная динамика маркеров воспаления в слезной жидкости в основной и контрольной группах, пг/мл.

Показатель	Время измерения	Основная группа	Контрольная группа	Уровень значимости
ИЛ-6, пг/мл	До операции	32,7 [0,0; 784,2]	35,6 [0,0; 709,7]	$p>0,05$
	После операции	8,15 [0,0; 1031,2]	30,6 [0,0; 909,7]	$p<0,05$
Уровень значимости		$p<0,05$	$p>0,05$	
ИЛ-10, пг/мл	До операции	0,850 [0,0; 86,8]	0,933 [0,0; 8,8]	$p>0,05$
	После операции	1,7625 [0,0; 71,4]	2,285 [0,0; 11,2]	$p>0,05$
Уровень значимости		$p>0,05$	$p<0,05$	

Таким образом, при применении биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении раствором бетаметазона наблюдалась меньшая выраженность воспаления в послеоперационном периоде, определяемая путем оценки концентрации маркеров воспаления в слезной жидкости.

Основная и контрольная группа не различались по количеству осложнений и назначениям в послеоперационном периоде (таблица 7). Ни у одного из пациентов как в основной, так и в контрольной группах не наблюдалось склеро-склеральных и склеро-конъюнктивальных сращений, рубцевания по ребру склерального лоскута в послеоперационной зоне, дислокации дренажа, пролежней, некроза тканей, обнажения дренажа или его интрузии, а также токсико-аллергических реакций.

Таблица 7 - Осложнения и назначения в основной и контрольной группах в послеоперационном периоде

Показатель	Группа		Уровень значимости, p
	Основная (N=50)	Контрольная (N=50)	
Гипотония с мелкой передней камерой	6 (12,0%)	9 (18,0%)	0,4008
Отслойка сосудистой оболочки	3 (6,0%)	4 (8,0%)	0,6951
Массаж	10 (20,0%)	13 (26,0%)	0,4759
Гипотензивный режим	3 (6,0%)	7 (14,0%)	0,1824

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поставленные цель и задачи решены. Выполнен анализ результатов применения насыщенного раствором бетаметазона биорезорбируемого дренажа в хирургии первичной открытоугольной глаукомы. Получены следующие результаты:

Доказано, что хирургические методы лечения являются основными способами стабилизации и замедления процесса прогрессирования глаукомы.

Снижение послеоперационного рубцевания, позволяющее пролонгировать существование вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости происходит благодаря тому, что в разработанной методике используется биорезорбируемый дренаж, насыщенный раствором бетаметазона, который иммобилизуется до 6 суток, что позволяет контролировать послеоперационное воспаление и снижает риск формирования склеральных и склероконъюнктивных сращений вокруг зоны операции и дренажа.

Обосновано повышение стабильности гипотензивного эффекта фильтрующих антиглаукомных операций с имплантацией биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты путем его насыщения раствором глюкокортикоида.

Разработанная методика хирургического лечения глаукомы с применением биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении бетаметазоном продемонстрировала высокую эффективность и безопасность: сразу после перенесенного оперативного вмешательства наблюдалось снижение ВГД с $25,62 \pm 4,31$ мм рт ст до $9,86 \pm 1,60$ мм рт ст, затем ВГД постепенно

повышалось в динамике, но к концу периода наблюдения (12 месяцев) было ниже, чем в предоперационном периоде, составляя $15,48 \pm 1,74$ мм рт. ст. Наблюдались следующие осложнения в послеоперационном периоде: гипотония с мелкой передней камерой (12%) и отслойка сосудистой оболочки (6%). По количеству осложнений и по показателям статической периметрии различий между пациентами, которым выполнялась антиглаукомная операция с имплантацией биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении раствором глюкокортикоида, и контрольной группой различий не было.

Также был выполнен анализ уровня маркеров воспаления в слезной жидкости пациентов (ИЛ-6 и ИЛ-10), по результатам которого при применении биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении раствором глюкокортикоида наблюдалась меньшая выраженность воспаления в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Разработана технология антиглаукомной операции с имплантацией биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении бетаметазоном в течение 5 минут непосредственно перед имплантацией на склеральный лоскут.

2. Количественный анализ адсорбции глюкокортикостероидов: дексаметазона, бетаметазона, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон (ацетат), триамцинолон, показал: что больше всех адсорбируется бетаметазон. Эксфузия бетаметазона из материала дренажа по данным эксперимента занимает в среднем 120 часов, достигая 95% к концу 5-х суток.

3. Доказана более высокая эффективность предложенной методики в клинике. Так ВГД через 1 год после операции было достоверно ниже в основной группе по сравнению с контрольной группой и составила $15,48 \pm 1,74$ мм. рт. ст. и 17 мм. рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно.

4. Выявлено достоверное снижение ИЛ-6 в слезной жидкости после операции в основной группе с $32,7 [0,0; 784,2]$ пг/мл до $8,15 [0,0; 1031,2]$ пг/мл, при этом значения ИЛ-10 оставались на прежнем уровне. В контрольной группе значения ИЛ – 6 после операции не изменялись. Пациенты основной и контрольной группы не различались по уровню ИЛ-10 ни до операции ($p=0,817$), ни после ($p=0,029$), однако после операции значения концентрации ИЛ-6 в

слезной жидкости в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной ($p = 0,026$). Таким образом, при применении биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты при его насыщении бетаметазоном наблюдалась меньшая выраженность воспаления в послеоперационном периоде, определяемая путем оценки концентрации маркеров воспаления в слезной жидкости.

5. Более высокий гипотензивный эффект оригинальной методики связан с большей высотой фильтрационной подушки $0,71 \pm 0,20$ мм в основной группе и $0,57 \pm 0,13$ мм в контрольной, $p=0,002$, высотой склеральной полости $0,47 \pm 0,16$ мм в основной группе и $0,39 \pm 0,14$ мм в контрольной группе, $p=0,015$ и с большим объемом интрасклеральной полости $3,58 \pm 1,51$ мм³ в основной группе и $2,07 \pm 0,82$ мм³ в контрольной группе, $p<0,001$. Частота и выраженность послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах достоверно не различалось и составляло 6,8% соответственно.

6. При динамическом наблюдении за пациентами основной и контрольной группы отмечалось стабильное состояние остроты зрения и светочувствительности сетчатки по данным исследования полей зрения, что свидетельствует о достижении целевого уровня внутриглазного давления и стабилизации глаукомного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При оказании хирургической медицинской помощи в стационарных условиях пациентам с диагнозом субкомпенсированная и декомпенсированная первичная открытоугольная глаукома возможно эффективное и безопасное применение дренажа из полимолочной кислоты путем его насыщения раствором бетаметазона.

Технология насыщения глюкокортикостероидом (бетаметазон 9%) биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты для применения при антиглаукомной операции заключается в его помещении в суспензию соответствующего стероида (бетаметазона) с соблюдением стерильности на 5 минут непосредственно перед имплантацией на склеральный лоскут.

В технологии антиглаукомной операции с имплантацией биорезорбируемого дренажа из полимолочной кислоты в качестве стероидных противовоспалительных препаратов, применяющихся в виде суспензии для насыщения дренажа, могут использоваться дексаметазон, бетаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон (ацетат), триамцинолон и другие препараты.

Наилучшие результаты можно ожидать при использовании бетаметазона дипропионата.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты определяют перспективы дальнейшей разработки темы исследования: усовершенствование имеющихся и разработка новых эффективных методик профилактики рецидивов для пациентов с глаукомой в послеоперационном периоде; разработка новых препаратов для насыщения дренажей, используемых при антиглаукоматозных операциях, снижающих риск осложнений и эффективных для профилактики рубцевания; поиск новых маркеров для изучения выраженности воспалительного ответа после антиглаукоматозных операций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Работы, опубликованные в научных рецензированных изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Исаев, А. Р. Оценка гипотензивной эффективности антиглаукомной хирургии: ретроспективный анализ / И. Б. Алексеев, М. М. Сошина, К. И. Бельская, А. К. Айларова, Ю. Г. Копченова, И. А. Королева, А. Р. Исаев // РМЖ «Клиническая офтальмология».- 2020.-Т.20.-№1. - С. 8-14. 7 / 0,92 печ.л. ИФ- 0,455.

2. Исаев, А. Р. Хирургическое лечение глаукомы с применением дренажей у пациентов с артификацией / М. А. Фролов, Ю. Г. Копченова, М. П. Толстых, А. М. Фролов, Ф. Т. Дулани, Л. В. Тебуева, А. Р. Исаев // Национальный журнал глаукома. – 2023. - Том 22. - № 3. – С. 70-78/ 1,22 печ. л. ИФ - 0,826.

Список сокращений

ВГД	- внутриглазное давление
ИЛ-10	- интерлейкин-10
ИЛ-6	- интерлейкин – 6
ИФА	- иммуноферментный анализ
МГОЦ	- Московский городской офтальмологический центр
РФ	- Российская Федерация
ФП	- фильтрационная подушка