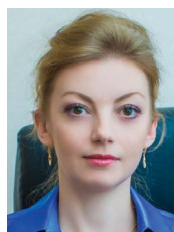


Применение микроимпульсного и непрерывного лазерного излучения при навигационном топографически ориентированном лечении фокального диабетического макулярного отека

П.Л. Володин¹Е.В. Иванова¹Е.Ю. Полякова¹А.В. Фомин²А.И. Баталов¹

¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

² АО «Трейдомед Инвест»
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):506–514

Цель — проанализировать клиническую эффективность субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека (ДМО) в непрерывном и микроимпульсном режиме с использованием навигационной системы на основе данных оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А). **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 33 пациента (33 глаза) с фокальным ДМО до и после лазерного лечения. Всем пациентам выполняли ОКТ-А высокого разрешения по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм на приборах RTVue-100 XR Avanti (Optovue, США) и SOLIX (Optovue, США). Высота отека в фовеа составила в среднем по группе $304,5 \pm 5,4$ мкм, в зоне отека за пределами фовеа — в среднем $336,5 \pm 7,5$ мкм, исходная максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) — $0,75 \pm 0,06$. Центральная светочувствительность (СЧ) до лечения составила $24,10 \pm 0,48$ дБ. Лечение осуществлялось с помощью навигационной лазерной системы NAVILAS 577S (OD-OS, Германия). Результаты оценивали в сроки 1, 3 и 6 месяцев после лечения. **Результаты.** Через 1 месяц после лазерного лечения центральная толщина сетчатки (ЦТС) в среднем по группе составила: в фовеа — $294,00 \pm 5,38$ мкм, за пределами фовеа — $318,50 \pm 6,44$ мкм. МКОЗ повысилась в среднем до $0,80 \pm 0,06$; СЧ центральной зоны — до $24,65 \pm 0,47$ дБ. Через 3 месяца наблюдалось дальнейшее снижение высоты отека (ЦТС в фовеа составила $252,50 \pm 2,19$ мкм, за пределами фовеа — $280,50 \pm 3,75$ мкм). МКОЗ повысилась в среднем по группе до $0,85 \pm 0,06$, СЧ центральной зоны — $25,50 \pm 0,30$ дБ. Через 6 месяцев ЦТС в среднем по группе составила: в фовеа — $246,50 \pm 1,81$ мкм, за пределами фовеа — $273,50 \pm 4,56$ мкм. Достигнуто стабильное повышение показателей МКОЗ — $0,85 \pm 0,06$ и СЧ центральной зоны — $26,65 \pm 0,16$ дБ. В сроки 1, 3 и 6 месяцев после лечения наблюдалось увеличение сосудистой плотности в глубоком сосудистом комплексе (ГСК) и поверхностном сосудистом сплетении (ПСС). **Заключение.** Полученные предварительные результаты свидетельствуют об эффективности навигационного субпорогового лазерного лечения ДМО в микроимпульсном и непрерывном режиме, основанного на прицельном топографически ориентированном воздействии по данным ОКТ-ангиографии.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография в ангиорежиме, навигационное лазерное лечение

Для цитирования: Володин П.Л., Иванова Е.В., Полякова Е.Ю., Фомин А.В. Применение микроимпульсного и непрерывного лазерного излучения при навигационном топографически ориентированном лечении фокального диабетического макулярного отека. Офтальмология. 2022;19(3):506–514. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-506-514>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Application of Micro-Pulse and Continuous Laser Radiation in Navigation Topographically-Oriented Treatment of Focal Diabetic Macular Edema Based

P.L. Volodin¹, E.V. Ivanova¹, E.Yu. Polyakova¹, A.V. Fomin², A.I. Batalov¹

¹S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

²Tradomed Invest
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):506–514

Purpose: to evaluate the clinical efficacy of subthreshold laser treatment of focal DME in continuous and micro-pulse modes using a navigation system based on OCT-A data. **Methods.** 33 patients (33 eyes) with focal DME were under observation before and after laser treatment. All patients underwent high-resolution OCT-A using the HD Angio Retina 6x6 mm protocol on RTVue-100 XR Avanti (Optovue, USA) and SOLIX (Optovue, USA) devices. The height of edema in the fovea averaged 304.5 ± 5.4 μ m in the group, in the area of edema outside the fovea — 336.5 ± 7.5 μ m. The initial best corrected visual acuity (BCVA) was 0.75 ± 0.06 . The central retinal sensitivity (CRS) before treatment was 24.10 ± 0.48 dB. The treatment was carried out on the NAVILAS 577S navigation laser system ("OD-OS", Germany). The results were evaluated within 1, 3 and 6 months after treatment. **Results.** 1 month after laser treatment, the average CRT in the group was: in the fovea — 294.00 ± 5.38 μ m, outside the fovea — 318.50 ± 6.44 μ m. The BCVA increased on average to 0.80 ± 0.06 ; the CRS to 24.65 ± 0.47 dB. After 3 months, a further decrease in the height of edema was observed (CRT in the fovea was 252.50 ± 2.19 microns, outside the fovea 280.50 ± 3.75 microns). The BCVA increased on average in the group to 0.85 ± 0.06 , CRS — 25.50 ± 0.30 dB. After 6 months, the average CRT in the group was: in the fovea — 246.50 ± 1.81 microns, outside the fovea — 273.50 ± 4.56 microns. A stable increase in the BCVA indicators was achieved — 0.85 ± 0.06 and CRS — 26.65 ± 0.16 dB. At the time of 1.3 and 6 months after treatment, an increase in vascular density was observed in the deep vascular complex and the superficial vascular plexus. **Conclusion.** The preliminary results obtained by us indicate the effectiveness of navigation sub-threshold laser treatment of DME in the micro-pulse and continuous modes, based on targeted topographically-oriented laser exposure according to OCT angiography.

Keywords: diabetic macular edema, optical coherence tomography in angio mode, navigational laser treatment

For citation: Volodin P.L., Ivanova E.V., Polyakova E.Yu., Fomin A.V. Application of Micro-Pulse and Continuous Laser Radiation in Navigation Topographically-Oriented Treatment of Focal Diabetic Macular Edema Based. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):506–514. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-506-514>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Диабетический макулярный отек является основной причиной снижения центрального зрения у пациентов с сахарным диабетом [1]. Данное заболевание занимает лидирующую позицию среди всех причин утраты центрального зрения у лиц трудоспособного возраста с растущей распространенностью, связанной с глобальной эпидемией сахарного диабета 2-го типа, поэтому крайне важным аспектом в решении этой проблемы является выявление и лечение ДМО на ранних стадиях развития [1, 2].

Современный высокоинформативный метод диагностики ОКТ-А открывает новые возможности в качественном и количественном изучении микроциркуляторного русла на уровнях ПСС и ГСК, а также патологических изменений сетчатки при ДМО. Вышеизложенное определяет актуальность разработки топографически направленных субпороговых методов лазерного лечения фокального ДМО, исходя из данных ОКТ-А о послойном состоянии микроциркуляторного русла [3].

Исходя из послойной топографической локализации патологических изменений по данным ОКТ-А,

для лечения ДМО представляется перспективной разработка дифференцированного подхода, включающего целенаправленное воздействие на выявленные «мишени» с использованием различных режимов лазерного воздействия в зависимости от их вида и расположения [4]. Исходя из данных литературы, на примере фотокоагуляции с короткими импульсами (15 мс) в режиме continuous wave (CW) на лазерной установке PASCAL (технология end-point management) в зонах ретинальной ишемии представляется обоснованным применение лазерного воздействия в субпороговом непрерывном режиме [5]. Данная технология предусматривает нанесение лазерных аппликаций короткой длительности (15 мс) с 50 % уменьшением мощности от порогового воздействия, благодаря этому лазерное излучение ограничивается повреждением слоя фоторецепторов, наружного ядерного слоя и РПЭ [5]. Основным биологическим ответом на субпороговое лазерное воздействие считается увеличение экспрессии белков теплового шока (HSP), что, по данным литературы, может быть связано с измененной экспрессией генов в зонах РПЭ, окружающих лазерный аппликационный аппарат, однако данный вопрос является предметом научной дискуссии в различных исследованиях [6, 7].

P.L. Volodin, E.V. Ivanova, E.Yu. Polyakova, A.V. Fomin, A.I. Batalov

Contact information: Polyakova Ekaterina lu. ekaterinapolyakova17@yandex.ru

Application of Micro-Pulse and Continuous Laser Radiation in Navigation Topographically-Oriented...

По мнению ряда авторов, повышение температуры ткани сетчатки ниже порога некроза ткани приводит к усилению экспрессии и регуляции белков теплового шока, при котором клетки подвергаются стрессовым ситуациям, таким как гипертермия, переохлаждение и ишемия. HSP способствуют формированию новых белков с «правильной укладкой», играют важную роль в поддержании правильной структуры белка, помогают «повторно укладывать белки», которые были повреждены во время стрессового фактора [8]. Данная группа белков HSP экспрессируется в качестве белков-комперонов, которые помогают в свертывании денатурированных белков и защищают клетки сетчатки от апоптоза и воспаления [9]. Считается, что экспрессия HSP70 в результате субпорогового лазерного воздействия в непрерывном режиме играет важную роль в резорбции макулярного отека. Данные ряда исследователей показали, что в ответ на снижение энергетических параметров на 50 % от пороговых происходит незначительное повреждение РПЭ и в дополнение к увеличению экспрессии HSP обратимое повреждение наружного слоя сетчатки, что улучшает доставку кислорода из сосудистой оболочки во внутренние слои сетчатки [10].

Одним из самых ранних изменений сетчатки у пациентов с диабетом является увеличение толщины внутреннего ядерного слоя и внешнего плексиформного слоя, что может быть связано с дисфункцией клеток Мюллера [11]. Регуляция гематоретинального барьера — одна из многочисленных функций клеток Мюллера, соответственно, дисфункция данных клеток сопровождается нарушением регуляции данного барьера и образованием отека [12]. Согласно данным литературы, применение микроимпульсного лазерного воздействия наиболее целесообразно в зоне отека, так как оно нацелено на активизацию клеток микроглии сетчатки и клеток Мюллера [13].

Точный механизм действия микроимпульсного воздействия остается предметом научной дискуссии, однако недавно Е. Midena и соавт. провели протеомный анализ водянистой влаги, чтобы определить, на экспрессию каких цитокинов влияет вышеуказанное излучение [13]. По данным ряда авторов отмечено, что у пациентов с ДМО наблюдается повышение показателей Fas-лиганда, макрофагальных воспалительных белков 1-альфа, регулируемых при активации экспрессируемых и секретируемых нормальных Т-лимфоцитов, глияльного фибриллярного кислого белка и VEGF по сравнению с показателями пациентов, не страдающих диабетом. В данных исследованиях также было выявлено, что после микроимпульсного лазерного воздействия уровни этих цитокинов снизились. Стресс-индуцированный ответ на данное лечение способствует восстановлению метаболизма и функций клеток Мюллера и микроглии сетчатки, активации процессов репарации, снижению продукции воспалительных цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов и матриксных металлопротеиназ [14]. Изменения ангиоархитектоники

при ДМО наиболее выражены в ГКС по сравнению с изменениями в ПСС [15]. По данным ОКТ-А у пациентов с ДМО в сроки через 3 и 6 месяцев после микроимпульсного лазерного воздействия наблюдается значительное снижение количества микроаневризм в ГКС, а также уменьшение толщины внутреннего ядерного слоя и наружных слоев сетчатки [16].

Данные терапевтические эффекты лазерного лечения в непрерывном и микроимпульсном режиме целесообразно реализовать при помощи инновационных технологий, основанных на системах навигации, позволяющих повысить эффективность и безопасность лечения за счет высокой точности позиционирования и нанесения лазерных аппликаторов и паттернов с возможностью планирования лечения на основе данных ОКТ-ангиографии.

Цель: проанализировать клиническую эффективность субпорогового лазерного лечения фокального ДМО в непрерывном и микроимпульсном режиме с использованием навигационной системы на основе данных мультимодальной визуализации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 33 пациента (33 глаза) с диагнозом ДМО в возрасте от 25 до 71 года (в среднем $44,0 \pm 1,6$ года), из них 25 мужчин и 8 женщин. Исходная МКОЗ составила $0,75 \pm 0,06$. По данным нашего исследования 31 пациент страдал СД II типа и только у двух пациентов был СД I типа. Средняя продолжительность СД составила $218,6 \pm 116,6$ месяца (диапазон: 24–444 месяца) со средним HbA1c $6,00 \pm 0,79$ %.

Критерии включения: пациенты с фокальным диабетическим макулярным отеком с исходной МКОЗ более 0,6–0,7, максимальной высотой за пределами ФАЗ до 400 мкм без захвата фовеа либо с захватом фовеа с ЦТС до 350 мкм, не требующим проведения анти-VEGF-терапии.

Из исследования были исключены пациенты с фокальным ДМО и исходной МКОЗ менее 0,6–0,7, диффузным высоким диабетическим макулярным отеком, с предшествующими лазерными либо хирургическими вмешательствами, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с признаками пролиферативной диабетической ретинопатии, с аметропией средней и высокой степени, с уровнем гликированного гемоглобина в крови <10 %, а также с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации.

Всем пациентам, кроме стандартного обследования, проводили ОКТ с помощью приборов RTVue-100 XR Avanti (Optovue, США) и SOLIX (Optovue, США) с функцией ОКТ-ангиографии по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм. Особенностью ОКТ, оснащенной ангиорежимом, является детальная морфометрия сетчатки, ранних структурных изменений сетчатки и хориоретинального комплекса при ДМО. Диагностический метод ОКТ-А позволяет оценить состояние ПСС и ГСК сетчатки по качественным и количественным признакам,

выявить степень и локализацию ретинальной ишемии, микрокисты, участки потери внутреннего ядерного слоя и выпадения эллипсоидной зоны, уменьшение толщины слоя ганглиозных клеток, общую сосудистую плотность, а также сосудистую плотность в фовеа и парафовеа.

В ходе данного исследования до, через 1, 3 и 6 месяцев после лечения оценивали показатели плотности капилляров в ПСС и ГСК — общую плотность, а также по сегментам (фовеа и парафовеа (табл. 1)); высоту зон отека сетчатки и микроаневризмы.

Высота отека в фовеа составила в среднем по группе $304,5 \pm 5,4$ мкм, за пределами фовеа — в среднем $336,5 \pm 7,5$ мкм. Компьютерную микропериметрию центральной зоны проводили с использованием прибора MAIA (CenterVue, Италия). Светочувствительность (СЧ) центральной зоны в среднем по основной группе составила $24,10 \pm 0,48$ дБ.

Лазерное лечение выполняли с помощью навигационной системы Navilas 577s (OD-OS, Teltow, Германия) с длиной волны лазерного излучения 577 нм.

Разработанная технология предусматривает субпороговое лазерное лечение, осуществляемое в двух режимах: микроимпульсном и непрерывном, в зависимости от локализации и характера патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки.

Энергетические параметры микроимпульсного режима были следующими: длительность микроимпульса — 100 мкс, рабочий цикл — 4,8 %, мощность — 0,6–1,8 Вт, диаметр пятна — 100 мкм, количество импульсов в пакете — 10. Энергетические параметры непрерывного излучения: длительность импульса — 0,01 с, диаметр пятна — 100 мкм, мощность — 50–150 мВт, длина волны — 577 нм.

Субпороговое лазерное воздействие в непрерывном режиме лазерного излучения

Для оценки топографической локализации неперфузируемых зон выполняли ОКТ-А по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм, затем комплексно оценивали локализацию патологических изменений на уровне ПСС и ГСК для планирования лечения. После этого выявляли микроаневризмы, расположенные вдали от ФАЗ на ОКТ-ангиограмме в режиме En Face, наиболее информативно отражающей данные изменения. Для импортирования изображения в НЛУ использовали цветную карту ПСС, идентификация магистральных сосудов на которой позволяет топографически ориентированно накладывать изображение на цветную фотографию сетчатки.

На этапе составления плана лечения каждому пациенту с помощью программного обеспечения НЛУ выполняли цифровую фоторегистрацию глазного дна, затем накладывали ОКТ-ангиограмму ПСС на цветную фотографию глазного дна до полного топографического сопоставления. После этого осуществляли наложение ОКТ-ангиограммы ГСК, выполненной в режиме En Face. Перед лазерным воздействием в непрерывном режиме,

используя ОКТ-ангиограммы, составляли индивидуальный топографически ориентированный план лечения. На данном этапе паттернами из трех аппликатов покрывали зоны ишемии. После переключения изображений в программном обеспечении на ОКТ-ангиограмму ГСК в режиме En Face паттерны наносили на зоны микроаневризм, расположенные вдали от ФАЗ.

Предварительно для определения индивидуальной мощности, необходимой для непрерывного режима, проводили тестирование энергетических параметров путем нанесения паттернов по три аппликата с различными параметрами на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады. Исследование коротковолновой аутофлюоресценции (КВ-АФ) (488 нм) выполняли с использованием ретиноангиографа Spectralis HRA (Heidelberg Engineering, Германия). После тестирования через 1 час выполнили исследование КВ-АФ с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для непрерывного режима выбирали минимальную мощность, при которой возникали видимые повреждения ретинального пигментного эпителия.

Лазерное воздействие в микроимпульсном режиме

Предварительно для оценки зон отека и микроаневризм использовали ОКТ-А сканограмму, выполненную в режиме En Face по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм на уровне ГСК, наиболее информативно отражающую данные изменения. Критерием включения был ОКТ-подтвержденный ДМО с интравитреальными кистами [17].

После проведения комплексного анализа данных изменений осуществляли топографически ориентированное планирование операции в микроимпульсном режиме путем нанесения на проекцию зон отека и микроаневризм, расположенных в ФАЗ паттернов из трех аппликатов, исключая зоны ишемии и микроаневризм, уже покрытые аппликатами в непрерывном режиме на уже наложенной ОКТ-ангиограмме ГСК в режиме En Face.

Предварительно для определения индивидуальной мощности, необходимой для микроимпульсного режима, проводили тестирование энергетических параметров путем нанесения паттернов из трех аппликатов с различными параметрами на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады. После тестирования через 1 час выполняли исследование коротковолновой аутофлюоресценции с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для микроимпульсного режима выбирали минимальную мощность, которая вызывала видимые повреждения ретинального пигментного эпителия.

Затем устанавливали выбранные значения мощности в программном обеспечении НЛУ, включали режим активации лазера, вручную наводили четкий фокус изображения и нажатием педали осуществляли лазерное воздействие согласно заданному плану (рис. 2). Дополнительно устанавливали одну зону безопасности

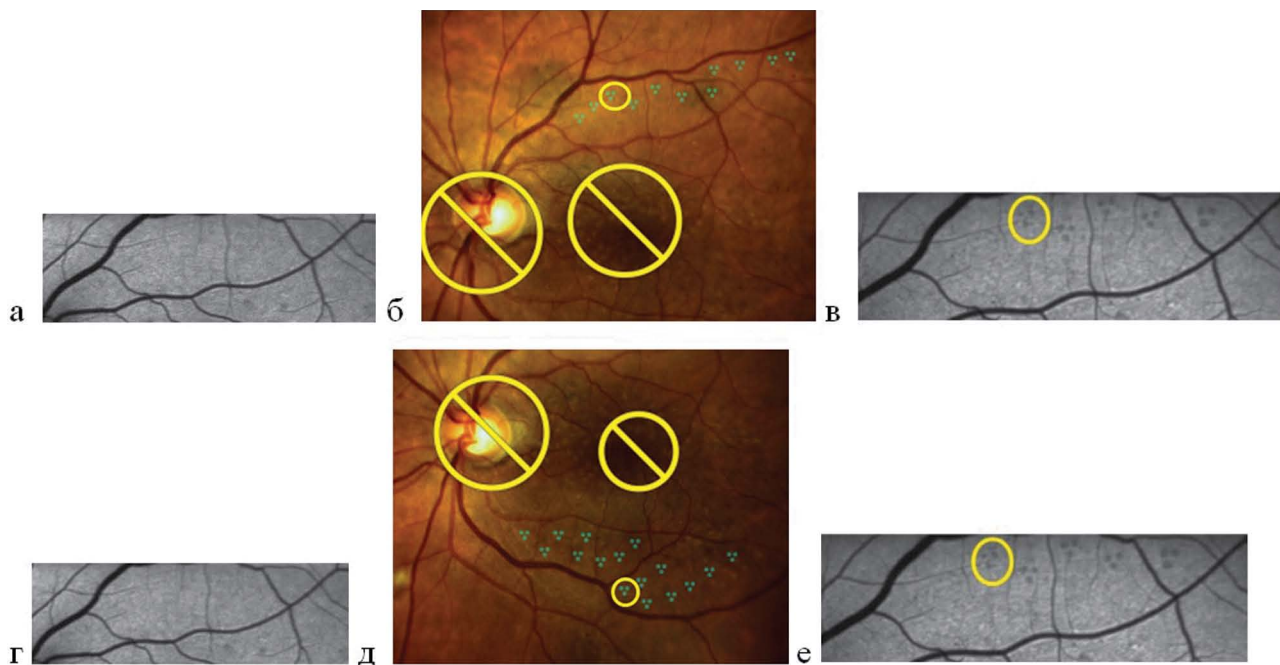


Рис. 1. Тестирование энергетических параметров: а — данные коротковолновой аутофлюоресценции до тестирования энергетических параметров в микроимпульсном режиме; б — план тестирования энергетических параметров в микроимпульсном режиме; в — данные коротковолновой аутофлюоресценции после тестирования энергетических параметров в микроимпульсном режиме; г — данные коротковолновой аутофлюоресценции до тестирования энергетических параметров в непрерывном режиме; д — план тестирования энергетических параметров в непрерывном режиме; е — данные коротковолновой аутофлюоресценции после тестирования энергетических параметров в непрерывном режиме

Fig. 1. Energy parameter testing: а — shortwave autofluorescence data prior to micropulse energy testing; б — micropulse test plan for energy parameters; в — shortwave autofluorescence data after testing energy parameters in micropulse mode; г — shortwave autofluorescence data prior to continuous energy testing; д — continuous Test Plan for Energy Parameters; е — shortwave autofluorescence data after continuous energy testing

в области фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), другую — на ДЗН. Если лазерное лечение проводили в ФАЗ, то устанавливали одну зону безопасности на ДЗН. Это является необходимым условием функционирования системы автотрекинга.

Сроки наблюдения после лазерного лечения составляли 1, 3 и 6 месяцев.

Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программ Excel (Microsoft) и Statistica 10.0 (StatSoft) для переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ). В корреляционном анализе использовали коэффициент корреляции Пирсона. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного изучения морфометрии сетчатки на уровне ПСС и ГСК у пациентов с фокальным ДМО с помощью ОКТ с функцией ангиографии во всех случаях были выявлены морфологические изменения, которые играют важную роль в развитии ДМО. Так, у всех пациентов выявлены зоны ишемии сетчатки

на уровнях ГСК и ПСС, локализующиеся в сегментах сетчатки от одного до шести, а именно: в верхне-темпоральном, нижне-темпоральном, нижнем, нижне-назальном, верхне-назальном и парафовеальном сегменте. У всех пациентов были обнаружены также микрокисты на уровне ГСК, локализующиеся преимущественно во внутреннем ядерном слое. Микроаневризмы выявлены у 32 пациентов путем комплексного анализа ОКТ-сканогамм-ангиограмм на уровне ГСК, форма их была преимущественно кольцевидной.

Через 1 месяц после лазерного лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика, выражающаяся в снижении высоты отека (ЦТС в среднем по группе составила в фовеа — $294,00 \pm 5,38$ мкм, за пределами фовеа — $318,50 \pm 6,44$ мкм). МКОЗ повысилась в среднем до $0,80 \pm 0,06$; СЧ центральной зоны — до $24,65 \pm 0,47$ дБ. Через 3 месяца наблюдалось дальнейшее снижение высоты отека (ЦТС в фовеа составила $252,50 \pm 2,19$ мкм, за пределами фовеа — $280,50 \pm 3,75$ мкм). МКОЗ повысилась в среднем по группе до $0,85 \pm 0,06$, СЧ центральной зоны — $25,50 \pm 0,30$ дБ. Через 6 месяцев ЦТС в среднем по группе составила в фовеа — $246,50 \pm 1,81$ мкм, за пределами фовеа — $273,50 \pm 4,56$ мкм. Достигнуто стабильное повышение показателей МКОЗ — $0,85 \pm 0,06$ и СЧ

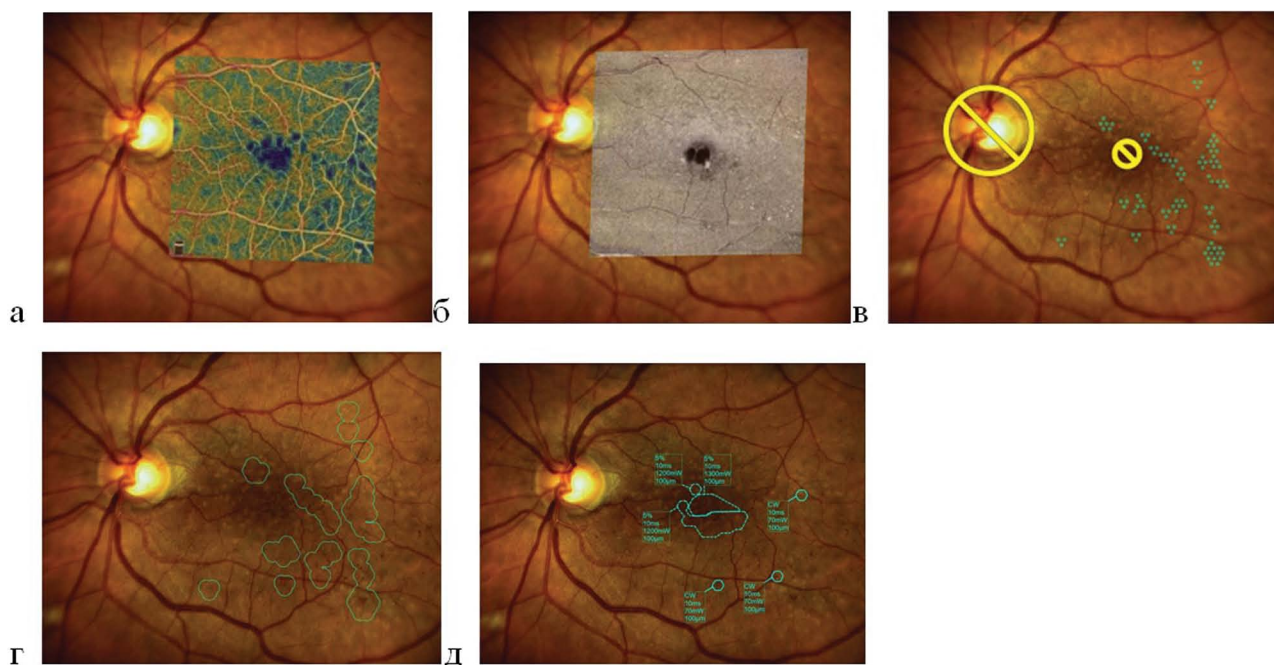


Рис. 2. Индивидуальный план и протокол лечения: а — наложение ОКТ-ангиограммы ПСС на цветную фотографию глазного дна; б — наложение ОКТ-ангиограммы ГСК на цветную фотографию глазного дна; в — план лечения; г — протокол лечения в зонах ишемии; д — протокол лечения в зонах отека и микроаневризмов

Fig. 2. Individual treatment plan and protocol: а — overlay of OCT-angiogram of the SCP on a color photograph of the fundus; б — overlay of OCT-angiogram of the DCP on a color photograph of the fundus; в — treatment plan; г — treatment protocol in ischemic zones; д — treatment protocol in areas of edema and microaneurysms

центральной зоны — $26,65 \pm 0,16$ дБ. По данным ОКТ-А, наблюдались единичные кисты, уменьшение количества микроаневризм, уменьшение площади зон ишемии.

Для исследования прогностической значимости метода ОКТ-А нами был проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями,

полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А после лечения. В ходе анализа была выявлена сильная прямая связь между показателями МКОЗ и общей сосудистой плотностью, а также плотностью сосудов в парафовеа на уровне ПСС; на уровне ГСК между показателями МКОЗ и плотностью сосудов в фовеа. Была выявлена сильная

Таблица 1. Показатели плотности капилляров в сплетениях: до, через 1, 3 и 6 месяцев после субпорогового лазерного лечения

Table 1. Indicators of capillary density in plexuses: before, 1, 3 and 6 months after subthreshold laser treatment

	До лечения / Before treatment	Через 1 месяц после лечения / 1 month after treatment	Через 3 месяца после лечения / 3 months after treatment	Через 6 месяцев после лечения / 6 months after treatment
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, % / Vascular density in the superficial vascular plexus, %				
Общая / General	$38,45 \pm 0,4$	$43,55 \pm 0,48$	$44,1 \pm 0,53$	$44,45 \pm 0,52$
p value		0,85	0,94	0,93
Фовеа / Fovea	$18,6 \pm 0,54$	$18,55 \pm 0,51$	$20,45 \pm 0,58$	$20,75 \pm 0,59$
p value		0,37	0,66	0,69
Парафовеа / Parafovea	$36,7 \pm 0,72$	$37,1 \pm 0,92$	$38,6 \pm 0,92$	$38,35 \pm 0,91$
p value		0,91	0,91	0,90
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе, % / Vascular density in the deep vascular complex, %				
Общая / General	$42,05 \pm 0,67$	$44,2 \pm 0,62$	$44,85 \pm 0,66$	$44,85 \pm 0,66$
p value		0,33	0,47	0,47
Фовеа / Fovea	$31,35 \pm 0,78$	$36,95 \pm 0,71$	$41 \pm 0,46$	$41,9 \pm 0,5$
p value		0,30	0,00	0,01
Парафовеа / Parafovea	$47,25 \pm 0,57$	$46,7 \pm 0,51$	$44,25 \pm 0,78$	$47,9 \pm 0,59$
p value		0,27	0,96	0,58

Таблица 2. Оценка корреляционных взаимодействий между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А после лечения**Table 2.** Evaluation of correlation interactions between functional indicators and indicators obtained with OCT and OCT-A after treatment

Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении / Vascular density in the superficial vascular plexus	Корреляция / Correlation (r)		
	МКОЗ / BCVA	ЦТС / CRT	Центральная СЧ / CRS
Общая / General	0,92		0,76
Фовеа / Fovea	0,89	-0,99	0,92
Парафовеа / Parafovea	0,96	-0,98	0,85
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе / Vascular density in the deep vascular complex			
	МКОЗ / BCVA	ЦТС / CRT	Центральная СЧ / CRS
Общая / General	-0,45		-0,23
Фовеа / Fovea	1,00	-0,94	0,90
Парафовеа / Parafovea	-0,35	0,26	0,08

обратная связь между показателями ЦТС и плотностью сосудов в фовеа и парафовеа на уровне ПСС, а также плотностью сосудов в фовеа на уровне ГСК, центральной СЧ и общей плотностью сосудов в ГСК и ПСС. Была выявлена сильная прямая связь между показателями центральной СЧ и плотностью сосудов в фовеа на уровнях ПСС и ГСК (табл. 2).

Ключевым аспектом нашей работы являлся этап диагностического поиска, а именно верификация микроаневризм, зон ишемии и отека, что дает возможность топографически ориентированно планировать и проводить прицельное лазерное лечение в микроимпульсном и непрерывном режиме.

Исходя из анализа изменений сосудистой плотности на уровне ПСС после лазерного лечения, можно отметить, что увеличение общей плотности сосудов происходило в сроки 1 месяц и более, в фовеа в сроки 3 и 6 месяцев, а в парафовеальной области в сроки 1, 3 и 6 месяцев. На уровне ГСК отмечалась иная картина — увеличение общей сосудистой плотности и плотности сосудов в фовеа диагностировано на протяжении всего срока наблюдения, а в парафовеальной зоне данные изменения наблюдались через 6 месяцев после лечения.

Вышеуказанные статистические и морфометрические показатели увеличения сосудистой плотности на уровне ПСС и ГСК после таргетного лазерного лечения положительно влияют на функциональные показатели пациентов в сроки 1, 3 и 6 месяцев, что согласуется с данными литературы [18]. P. Nesper и соавт. в 2017 году была отмечена корреляционная связь между увеличением сосудистой плотности ГСК во время начального разрешения ДМО, долгосрочным восстановлением фоторецепторов и функциональным исходом у пациентов с разрешенным ДМО [18]. С.-I. Suciu и соавт. выявили, что через 3 месяца после субпорогового лазерного лечения увеличение плотности сосудов на уровне ГСК происходит более выражено, чем на уровне ПСС. Данные изменения коррелируют с повышением функциональных показателей у пациентов с ДМО [19].

Согласно результатам ОКТ-А на уровне ГСК в сроки 1 месяц и более после таргетного лазерного лечения

в микроимпульсном и непрерывном режиме определялось снижение «активности» микроаневризм в зоне отека и уменьшение размеров и/или их исчезновение вне зоны кист. В работах ряда зарубежных исследователей также отмечены кольцевидные микроаневризмы, которые при ДМО сопровождались образованием близлежащих кистозных пространств [20].

В исследовании S. Vujosevic и соавт. было отмечено уменьшение количества микроаневризм как в ГСК, так и в ПСС после микроимпульсного лазерного лечения, несмотря на то что в процессе лечения не оказывалось воздействие на них напрямую, как сообщалось в предыдущих работах [15]. Уменьшение количества микроаневризм определялось начиная с третьего месяца после лечения и продолжалось в течение всего периода наблюдения (12 месяцев). Согласно данным литературы, клетки Мюллера играют ключевую роль в регуляции гомеостаза сетчатки, а их активация в ответ на локальные нейровоспалительные изменения может влиять на гематоретинальную барьерную функцию на уровне промежуточного капиллярного сплетения и ГСК [21]. Таким образом, восстановление функций клеток Мюллера на уровне ГСК может положительно влиять на уменьшение количества микроаневризм [15].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что воздействие по предложенной нами технологии на субактивные микроаневризмы, расположенные вне зоны отека, возможно, предупреждает его развитие вблизи данных изменений ангиоархитектоники сетчатки, что согласуется с данными, полученными F. Mazzolani [22]. В исследовании на экспериментальных животных D.Y. Yu и соавт. было обнаружено, что микроимпульсное воздействие в субпороговом режиме может повышать уровень интратетинального кислорода и снижать потребление кислорода тканями сетчатки [23]. В сроки 1 месяц и более после лечения у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения зон ретинальной ишемии и увеличения плотности сосудов в зонах неперфузии, а также в фовеа и парафовеальной зоне. Как известно, при лазерном воздействии на сетчатку непрерывным

и микроимпульсным излучением в основном происходит повреждение меланинсодержащих структур, которое может ограничиться только субклеточным уровнем (в субпороговом режиме) и минимальными функциональными нарушениями небольшого пула клеток, в частности фоторецепторов, в результате этого в ответ на данное воздействие происходит выработка белков теплового шока, а также продукция различных цитокинов и экспрессия биологических факторов, подавляющих ретиальную ишемию [6–10, 13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология субпорогового навигационного лазерного лечения фокального ДМО в микроимпульсном и непрерывном режиме позволяет топографически ориентированно и патогенетически обоснованно воздействовать на зоны ишемии, микроаневризмы и отек сетчатки исходя из клинической ситуации. Данный метод лечения обеспечивает реализацию персонализированного подхода к лечению пациентов с ДМО, в том числе с ранними доклиническими стадиями диабетической макулопатии

и макулярным отеком. Высокоинформативные методы диагностических исследований, такие как ОКТ-А, позволяют комплексно оценивать изменения ангиоархитектоники сетчатки, включая изменение сосудистой плотности на уровне ГСК и ПСС, а также зоны отека, микроаневризм и ишемии до лечения и в различные сроки после лазерного воздействия, тем самым расширяя наше представление о патогенетических механизмах течения патологического процесса. Полученные нами предварительные результаты свидетельствуют об эффективности навигационного микроимпульсного и непрерывного лазерного лечения ДМО в субпороговом режиме, основанного на прицельном топографически ориентированном лазерном воздействии по данным ОКТ-ангиографии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Володин П.Л. — научное редактирование; основная концепция и дизайн исследования;
Иванова Е.В. — написание текста, сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования;
Полякова Е.Ю. — написание текста, сбор и обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Фомин А.В. — написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yau J.W., Rogers S. L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T., Chen S.J., Dekker J.M., Fletcher A., Grauslund J., Haffner S., Hamman R.F., Ikram M.K., Kayama T., Klein B.E., Klein R., Krishnaiah S., Mayurasakorn K., O'Hare J.P., Orchard T.J., Porta M., Rema M., Roy M.S., Sharma T., Shaw J., Taylor H., Tielsch J.M., Varma R., Wang J.J., Wang N., West S., Xu L., Yasuda M., Zhang X., Mitchell P., Wong T.Y. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909
2. Forooghian F., Stetson P.F., Meyer S.A., Chew E.Y., Wong W.T., Cukras C., Meyerle C.B., Ferris F.L. 3rd. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30(1):63–70. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2c5a
3. Schmidt-Erfurth J.U., Garcia-Arums F., Bandello B., Berg K., Chakravarthy U., Gerasdas B.S., Jonas J., Larsen M., Tadayoni R., Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. DOI: 10.1159/000458539
4. Maltsev D.S., Kulikov A.N., Burnasheva M.A., Kazak A.A., Chhablani J. Efficacy of navigated focal laser photocoagulation in diabetic macular edema planned with en face optical coherence tomography versus fluorescein angiography. *Int Ophthalmol*. 2020;40(8):1913–1921. DOI: 10.1007/s10792-020-01363-y
5. Muqit M.M., Gray J.C., Marcellino G.R., Henson D.B., Young L.B., Patton N., Charles S.J., Turner G.S., Stanga P.E. Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(6):979–986.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.01.032
6. Murakami A. Subthreshold Photocoagulation Using Endpoint Management in the PASCAL® System for Diffuse Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 2018;2018:7465794. DOI: 10.1155/2018/7465794
7. Wilson A.S., Hobbs B.G., Shen W.Y., Speed T.P., Schmidt U., Begley C.G., Rakoczy P.E. Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1426–1434. DOI: 10.1167/iov.02-0622
8. Sramek C., Mackanos M., Spitzer R., Leung L.S., Nomoto H., Contag C.H., Palanker D. Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 28;52(3):1780–1787. DOI: 10.1167/iov.10-5917
9. Du S., Zhang Q., Zhang S., Wang L., Lian J. Heat shock protein 70 expression induced by diode laser irradiation on choroid-retinal endothelial cells in vitro. *Mol Vis*. 2012;18:2380–2387. Epub 2012 Sep 21. PMID: 23049238; PMCID: PMC3462596
10. Pei-Pei W., Shi-Zhou H., Zhen T., Lin L., Ying L., Jixiong O., Wen-Bo Z., Chen-Jin J. Randomised clinical trial evaluating best-corrected visual acuity and central macular thickness after 532-nm subthreshold laser grid photocoagulation treatment in diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2015;29(3):313–321; quiz 322. DOI: 10.1038/eye.2015.1
11. Vujosevic S., Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:905058. DOI: 10.1155/2013/905058
12. Reichenbach A., Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia*. 2020;68(4):768–796. DOI: 10.1002/glia.23727
13. Midena E., Bini S., Martini F., Enrica C., Pilotto E., Micera A., Esposito G., Vujosevic S. Changes of aqueous humor müller cells' biomarkers in human patients affected by diabetic macular edema after subthreshold micropulse laser treatment. *Retina*. 2020;40(1):126–134. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002356
14. Luttrull J.K., Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(4):274–284. DOI: 10.2174/157339912800840523
15. Vujosevic S., Gatti V., Muraca A., Brambilla M., Villani E., Nucci P., Rossetti L., De Cilla S. Optical coherence tomography angiography changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema. *Retina*. 2020 Feb;40(2):312–321. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002383
16. Vujosevic S., Frizziero L., Martini F., Bini S., Convento E., Cavarzeran F., Midena E. Single Retinal Layer Changes After Subthreshold Micropulse Yellow Laser in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(11):e218–e225. DOI: 10.3928/23258160-20181101-22
17. Filloy A., Chong V., Solé E. Subthreshold yellow laser for fovea-involving diabetic macular edema in a series of patients with good vision: effectiveness and safety of a fovea-sparing technique. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):266. DOI: 10.1186/s12886-020-01536-4
18. Nesper P.L., Scarinci F., Fawzi A.A. Adaptive Optics Reveals Photoreceptor Abnormalities in Diabetic Macular Ischemia. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169926. DOI: 10.1371/journal.pone.0169926
19. Suci C.-I., Suci V.-I., Nicoara S.-D. Optical Coherence Tomography (Angiography) Biomarkers in the Assessment and Monitoring of Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res*. 2020; 2020:6655021. DOI: 10.1155/2020/6655021
20. Horii T., Murakami T., Nishijima K., Sakamoto A., Ota M., Yoshimura N. Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(6):840–848. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.06.015
21. Newman E., Reichenbach A. The Müller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci*. 1996;19(8):307–312. DOI: 10.1016/0166-2236(96)10040-0
22. Cilla S.D., Mazzolani F., Polo L.D., Viola F., Ratiglia R., Orzalesi N. The Evaluation of the Variability of Retinal Edema With HRT III Edema Index and With OCT in Patients With Diabetic Retinopathy. *Medicine*. 2007. ID: 83316138
23. Yu D.Y., Cringle S.J., Su E., Yu P.K., Humayun M.S., Dorin G. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):988–999. DOI: 10.1167/iov.04-0767

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Володин Павел Львович
доктор медицинских наук, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Иванова Елена Владимировна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии сетчатки
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Полякова Екатерина Юрьевна
аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

АО «Трейдомед Инвест»
Фомин Алексей Валентинович
директор по клиническим испытаниям
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Баталов Андрей Игоревич
ординатор
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Volodin Pavel L.
MD, head of the Laser retinal surgery department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Ivanova Elena V.
PhD, ophthalmologist of the Laser retinal surgery department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Polyakova Ekaterina Yu.
postgraduate student of the Laser retinal surgery department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Tradomed Invest
Fomin Alexey V.
director of Clinical Trials
Marxistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Batalov Andrey I.
resident
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation