

**Субпороговое лазерное лечение фокального
диабетического отека на основе навигационной
технологии**

Полякова Екатерина Юрьевна

НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава
РФ

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Научный руководитель: доктор медицинских наук заведующий
отделом лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России Володин
Павел Львович

Список сокращений

ГСК – глубокий сосудистый комплекс

ДМО – диабетический макулярный отек

КВ-АФ – коротковолновая аутофлюоресценция

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография

ПСС – поверхностное сосудистое сплетение

СЧ – светочувствительность центральной зоны сетчатки

ФАГ – флюоресцентная ангиография глазного дна

ФАЗ – фовеальная аваскулярная зона

ЦТС – центральная толщина сетчатки

DRIL – от англ. disorganization of retinal inner layers – дезорганизация внутренних слоев сетчатки

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Исходя из глобального доклада ВОЗ по сахарному диабету (СД), опубликованного в 2018 г., во всем мире наблюдается прогрессирующий рост заболеваемости данной патологией. Диабетический макулярный отек (ДМО) занимает лидирующую позицию среди всех причин утраты центрального зрения у лиц трудоспособного возраста, поэтому крайне важным аспектом в решении этой проблемы является выявление ДМО на ранних доклинических стадиях (Акопян В.С., 2015; Дога А.В., 2017; Будзинская М.В., 2020; Кислицына Н.М., 2020; Hendrick A.M. et al., 2015).

В течение многих лет основным методом диагностики и контроля результативности лечения ДМО являлась флюоресцентная ангиография (ФАГ), тем не менее, данный диагностический метод не дает возможность определять изменения в сосудистых сплетениях сетчатки послойно. Появление новых высокоинформативных методов диагностики, таких как оптическая когерентная томография высокого разрешения (ОКТ) и оптическая когерентная томография, оснащенная ангио-режимом – ОКТ-ангиография (ОКТ-А) открывают новые возможности для изучения ключевых ОКТ-А-биомаркеров, отражающих важные звенья патогенеза заболевания (Щуко А.Г., 2003; Файзрахманов Р.Р., 2012; Воробьева И.В., 2014; Петрачков Д.В. 2020; Hwang T.S. et al., 2015).

Лазеркоагуляция сетчатки по типу «решетки» являлась стандартным методом лечения диабетического макулярного отека с доказанной эффективностью на протяжении более четырех десятилетий (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group – ETDRS, 1991; Clinical application of diabetic retinopathy study, 1981). В дальнейшем для лечения фокального ДМО были предложены метод модифицированной решетчатой коагуляции и протокол

«мягкой макулярной решетки». Однако несмотря на свою положительную результативность, данные виды воздействия по рекомендациям ETDRS могут вызывать побочные эффекты в виде хориоретинальной атрофии, а следовательно – образование скотом в центральном поле зрения пациента и снижение контрастной чувствительности сетчатки (Дога А.В. и др., 2012; Маслов Р.Р. и др., 2012).

Следует отметить, что в настоящее время произошла смена лечебной парадигмы, в соответствии с которой методом лечения «первой линии» в случаях высокого диффузного ДМО с захватом фовеа рассматривается антиангиогенная терапия (Липатов Д.В., 2020). Вместе с тем, несмотря на доказанную клиническую эффективность анти-VEGF препаратов по данным многоцентровых исследований, имеются и очевидные негативные аспекты данной терапии, связанные с необходимостью ежемесячного многократного проведения инъекций, что не всегда осуществимо в реальной клинической практике. Кроме того, в ряде исследований установлено неблагоприятное влияние длительной антиангиогенной терапии на состояние перфузии сетчатки, что проявляется в виде уменьшения индекса васкуляризации хориоидеи и снижения плотности сосудов в парафовеальной и перифовеальной областях после проведения инъекционных процедур, что может усугублять течение ишемического ДМО (Chung H. et al., 2012).

Все вышесказанное определяет актуальность разработки более щадящих, микроинвазивных методов лазерного лечения фокального ДМО, основанных на принципе топографической направленности, исходя из данных ОКТ-А о послойном состоянии микроциркуляторного русла. В этой связи перспективным направлением в аспекте повышения эффективности и безопасности лечения фокального ДМО может рассматриваться применение инновационных лазерных технологий, основанных на системах навигации с учетом данных мультимодальной визуализации (Мальцев Д.С., 2020).

Резюмируя, отметим, что в настоящее время не существует общепринятого подхода и отсутствует единство мнений в выборе предпочтительной тактики лечения ДМО. Все вышеуказанные методы лечения имеют свои преимущества, недостатки и ограничения, а также не в полной мере реализован индивидуальный подход к лечению пациентов с ДМО.

Необходимость разработки более эффективного и безопасного метода субпорогового лазерного лечения фокального ДМО, основанного на технологии навигации, реализующей топографически-ориентированный подход, с индивидуальным подбором параметров микроимпульсного и непрерывного режимов для достижения высоких клинико-функциональных результатов и определила цель настоящего исследования.

Цель работы – разработать технологию субпорогового лечения фокального диабетического макулярного отека с индивидуальным подбором параметров непрерывного и микроимпульсного лазерного излучения на основе мультимодальной визуализации с использованием навигационной системы.

Задачи исследования

1. Определить методами специализированных исследований, включающих спектральную оптическую когерентную томографию, оптическую когерентную томографию в ангио-режиме, аутофлюоресценцию и компьютерную микропериметрию, диагностическую и прогностическую значимость изменений ангиоархитектоники сетчатки и клинико-функциональных показателей у пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком.

2. Разработать диагностический этап технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ -ангио-навигации.

3. Разработать лазерный этап технологии субпорогового топографически-ориентированного лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ-ангио-навигации.

4. Разработать лечебно-диагностический алгоритм технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека.

5. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности разработанной технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека и стандартной лазеркоагуляции по технологии «модифицированной решетки».

Научная новизна

1. Впервые определен оптимальный комплекс диагностических методов мультимодальной визуализации для динамического наблюдения и оценки прогноза восстановления зрительных функций при фокальном диабетическом макулярном отеке.

2. Впервые разработана технология субпорогового топографически-ориентированного лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ-ангио-навигации с учетом послойного анализа сосудистых сплетений и слоев сетчатки.

3. Впервые предложена и реализована методика индивидуального подбора параметров непрерывного и микроимпульсного излучения для проведения персонализированного лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека с определением порога фотоповреждения

по данным коротковолновой аутофлюоресценции на основе использования навигационной системы.

4. Впервые проведен анализ ОКТ-ангио-биомаркеров микроструктурных изменений сетчатки и клинико-функциональных результатов лечения по разработанной технологии, доказана ее эффективность и безопасность, а также получен более высокий функциональный результат, в сравнении с результатами лазерного лечения по методике «модифицированной решетки».

Практическая значимость

1. Разработанная технология субпорогового топографически-ориентированного лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ-ангио-навигации с учетом послойного анализа сосудистых сплетений и слоев сетчатки методом ОКТ в ангио-режиме является более эффективной в сравнении с лазерным лечением по методике «модифицированной решетки», исходя из анализа ОКТ-ангио-биомаркеров архитектоники сетчатки и клинико-функциональных результатов лечения и позволяет снизить риски необоснованного повреждения тканей сетчатки пороговым лазерным излучением.

2. Показана возможность безопасного проведения субпорогового лазерного воздействия при фокальном диабетическом макулярном отеке в фовеальной зоне за счет использования индивидуально подобранных энергетических параметров микроимпульсного режима.

3. Включение оптической когерентной томографии в ангио-режиме и микропериметрии в комплексное обследование пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком является обоснованным для динамического наблюдения и определения прогноза восстановления зрительных функций.

Основное положение, выносимое на защиту

Разработанная технология персонализированного субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека, основанная на ОКТ-ангио-навигации, заключающаяся в предварительном определении методом ОКТ -ангиографии локализации зон отека, неперфузии и микроаневризм на уровне поверхностного сосудистого сплетения и глубокого сосудистого комплекса перед этапом лазерного лечения, а также в проведении навигационного топографически-ориентированного лазерного воздействия на выявленные «мишени», с индивидуальным подбором параметров микроимпульсного и непрерывного режимов, обеспечивает сопоставимый анатомический и более высокий функциональный результат в сравнении с результатами лазерного лечения по методике «модифицированной макулярной решетки» и позволяет снизить риск необоснованного повреждения тканей сетчатки пороговым лазерным излучением.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Разработанная технология субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе навигации внедрена и активно применяется в клинической практике отделения лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Калужском, Тамбовском, Хабаровском и Чебоксарском филиалах названного Учреждения. Используется в учебном процессе Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Москва, 2021); на Научно-

практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине» (Москва, 2019); XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020); 21th EURETINA Congress (Virtual, 2021); XVIII Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2021» (Ростов-на-Дону, 2021); Юбилейной научно-практической конференции «Современные достижения офтальмологии», посвященной 30-летию Тамбовского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Тамбов, 2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021); XIX Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2022» (Уфа, 2022); XIII и IX Всероссийских конференциях с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2021 и 2022), «Дальневосточном офтальмологическом саммите. Пленум Общества офтальмологов России – 2022» (Владивосток, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационного исследования, получены 2 патента РФ на изобретение № 2752544 от 27.01.2021 г., № 2771231 от 28.04.2022 г.

Структура и объём диссертации

Диссертационное исследование изложено на 156 страницах машинописного текста, иллюстрировано 21 рисунком и 11 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 231 источник, из них 29 отечественных и 202 зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России, под руководством заведующего отделом лазерной хирургии сетчатки, доктора медицинских наук Володина П.Л. Клиническая часть исследования, включающая проведение комплекса специальных методов обследования, лазерных и хирургических вмешательств, выполнена на базе отделения лазерной хирургии (зав. отделением, Попов А.Б.).

Основное содержание работы

Общая характеристика клинического материала

Всего в настоящее исследование были включены 85 пациентов (85 глаз) с фокальным ДМО, пролеченных в период с 2019 по 2021 гг.

В ходе исследования пациенты были разделены на две группы: основную группу (n=50) составили пациенты, пролеченные по технологии комбинированного субпорогового лазерного лечения фокального ДМО с навигационным сопровождением, группу контроля – пациенты (n=35), пролеченные методом лазерной коагуляции по типу «модифицированной решетки». Пациенты основной группы и группы контроля были сопоставимы по половозрастному составу и уровню гликированного гемоглобина (HbA1).

Распределение пациентов по группам представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследуемых групп до операции

Группа	Основная группа (n=50)	Группа контроля (n=35)	p-значение
Возраст, лет	55,7 ± 7,1 56 [50; 61]	53,4 ± 6,8 52 [48; 60]	0,137
Мужчины, %	70	66	0,677
Женщины, %	30	34	

В обеих группах исследование было проведено в два этапа: диагностический и лазерный. Диагностический этап проводили с целью анализа ангиоархитектоники, а именно ОКТ-А-биомаркеров и морфофункциональных особенностей сетчатки. Лазерный этап основывался на разработке технологии субпорогового лечения фокального ДМО в микроимпульсном и непрерывном режимах; выполнении «модифицированной решетчатой лазерной коагуляции», а также анализе анатомо-функциональных результатов в исследуемых группах.

В исследование были включены пациенты с фокальным ДМО с исходной максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) более 0,6-0,7, максимальной высотой за пределами фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) до 400 мкм без захвата фовеа, либо с захватом фовеа с центральной толщины сетчатки (ЦТС) до 350 мкм, не требующим проведения анти-VEGF терапии.

Не вошли в исследование пациенты с фокальным ДМО с исходной МКОЗ менее 0,6-0,7, диффузным высоким ДМО, с предшествующими лазерными либо хирургическими вмешательствами, включая антиангиогенную терапию, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с признаками пролиферативной диабетической ретинопатии, с эпиретинальным фиброзом, или с тракционным синдромом, с аметропиями средней и высокой степени, с уровнем гликированного гемоглобина в крови >10%, а также с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проводили стандартные и специализированные методы обследования для оценки ангиоархитектоники сетчатки и функционального состояния органа зрения: до и в различные сроки после лечения (1, 3, 6, 9 и 12 месяцев).

Для комплексного изучения ангиоархитектоники сетчатки, а также ОКТ-А-биомаркеров на уровне поверхностного сосудистого сплетения и

глубокого сосудистого комплекса (ПСС и ГСК), всем пациентам выполняли специальные высокоинформативные методы исследования – структурную ОКТ, ОКТ-А, исследование коротковолновой аутофлюоресценции (КВ-АФ), а также компьютерную микропериметрию и цветную фоторегистрацию глазного дна.

При создании первичной базы данных, а также при построении графиков использовали редактор электронных таблиц «Excel» из пакета приложений «Microsoft Office 2013» (Microsoft, США). Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программ Excel (Microsoft) и SPSS Statistics 27 (IBM). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка, а также анализ описательной статистики: средних значений и стандартных отклонений, квартилей распределения (медиана, 1 и 3 квартили), гистограммы распределения и «ящичковой» диаграммы.

В качестве метода сравнения групп были выбраны параметрические методы в связи с близостью распределений признаков к нормальному. При сравнении средних величин рассчитывали t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовали парный t-критерий Стьюдента. При проверке статистических гипотез статистически значимым считали результат при p-значении меньше 0,05.

Для достижения поставленной цели работа была разделена на последовательные этапы, соответствующие задачам исследования.

Комплексная оценка диагностических и прогностических возможностей методов мультимодальной диагностики

Средние значения МКОЗ в целом по основной группе до лечения составляли $0,7 \pm 0,1$, в группе контроля – $0,7 \pm 0,1$. Светочувствительность центральной зоны в среднем по основной группе – $24,5 \pm 2,0$ дБ, в группе контроля – $24,5 \pm 2,9$ дБ.

В основной группе в 86% случаев (43 глаза), в группе контроля – в 89% (31 глаз) диагностирован ДМО без захвата фовеа. ДМО с захватом фовеа выявлен в 14% случаев (7 глаз) у пациентов основной группы и в 11% (4 глаза) – в группе контроля.

ОКТ выполняли по протоколам Cross Line и Retina Map. Высота отека в фовеа в основной группе составила $302,82 \pm 20,974$ мкм, за пределами фовеа – в среднем $332,68 \pm 45,844$ мкм ($p < 0,05$), в группе контроля в фовеа – $297,543 \pm 20,059$ мкм и $327,143 \pm 41,905$ – вне фовеа ($p < 0,05$).

ОКТ-А проводили по протоколам HD Angio Retina 6×6 мм и Angio Retina 3×3 мм и оценивали следующие биомаркеры: сосудистая плотность ПСС (общая, в зоне фовеа и парафовеа), ГСК (общая, в зоне фовеа и парафовеа); количество микроаневризм и гиперрефлективных точек; площадь фовеальной аваскулярной зоны, а также кист и DRIL (дезорганизация внутренних слоев сетчатки) (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели плотности капилляров в сосудистых сплетениях

Параметры	Основная группа	Группа контроля	p-значение
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %			
Общая	$41,1 \pm 4,6$	$39,2 \pm 4,8$	0,064
Фовеа	$19,6 \pm 10,1$	$19,89 \pm 5,9$	0,864
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе, %			
Общая	$43,1 \pm 3,3$	$43,4 \pm 2,2$	0,588

В ходе анализа исходных данных сосудистой плотности на уровне ПСС и ГСК было отмечено статистически значимое снижение плотности сосудов в основной группе и группе контроля, общей ГСК и ПСС и ПСС в фовеа.

В результате анализа биомаркеров было отмечено, что в основной группе показатели площади DRIL были незначительно ниже, чем в группе контроля ($310,4 \pm 331,96$ мм² против $325 \pm 343,95$, $p=0,845$), а показатели количества гиперрефлективных точек, напротив, были незначительно меньше в группе контроля ($63,5 \pm 11,1$ против $66,8 \pm 6,8$, $p=0,089$).

Для определения диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации у пациентов с фокальным ДМО был проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А в основной группе и группе контроля до лечения.

В ходе корреляционного анализа показателей до лечения в основной группе выявлена средняя обратная связь между показателями ЦТС и МКОЗ ($r = -0,57$, $p=0,01$). В группе контроля выявлена средняя обратная связь между показателями светочувствительность сетчатки (СЧ) и ЦТС ($r = -0,64$, $p= 0,01$), а также средняя прямая связь между СЧ и общей плотностью сосудов в ГКС ($r = 0,56$, $p= 0,01$).

Для анализа показателей в динамике были вычислены абсолютные и относительные приросты каждого показателя за весь период наблюдения (относительно состояния до операции и через 1 год после операции). Были рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона для каждого вида прироста.

В ходе корреляционного анализа показателей через 12 месяцев после лечения основной группы выявлена средняя обратная связь между показателями относительный прирост СЧ и площадью DRIL ($r = -0,57$, $p= 0,01$). В группе контроля также обнаружались сильные отрицательные

корреляционные зависимости. Абсолютный прирост МКОЗ сильно коррелировал с ЦТС ($r = -0,83$, $p=0,01$) и площадью DRIL ($r = -0,89$, $p=0,01$). Относительный прирост МКОЗ также сильно коррелировал с ЦТС ($r = -0,87$, $p=0,01$) и площадью DRIL ($r = -0,96$, $p=0,01$).

Также обнаружена средняя обратная связь между относительным приростом СЧ и площадью DRIL ($r = -0,65$, $p=0,01$).

Разработка диагностического этапа технологии

Диагностический этап был разработан для точного определения топографической локализации «мишеней» при планировании прицельного субпорогового лазерного лечения пациентов основной группы, а именно: микроаневризм, зон отека и неперфузии, а также для верификации топографического расположения зоны отека на интерполированной цветной карте толщины сетчатки у пациентов группы контроля для планирования навигационного лечения по типу «модифицированной решетки». Всем пациентам обеих групп ОКТ-А проводили по протоколам HD Angio Retina 6×6 мм и Angio Retina 3×3 мм с центрированием на фовеа. Необходимо отметить, что все ОКТ -ангиограммы были тщательно проверены на предмет автоматической сегментации различных слоев сетчатки, с особым вниманием к сегментации на уровне ГСК.

У пациентов основной группы для определения топографической локализации и архитектоники микроаневризм и кист использовали ОКТ-ангиограмму ГСК в режиме En Face, выполненную по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм. Затем проводили комплексный анализ данных изменений по всей площади ОКТ-ангиограммы для дальнейшего топографически ориентированного планирования лазерного лечения.

Таким образом, применение в изучении фокального ДМО мультимодального диагностического комплекса позволило детально изучить

структурно-анатомические изменения ангиоархитектоники сетчатки при фокальном ДМО и определить мишени для навигационного лазерного лечения ДМО у пациентов основной группы.

Разработка лазерно-хирургического этапа

Данный этап включал разработку способа топографически-ориентированного лазерного лечения фокального ДМО с учетом послойного анализа ангиоархитектоники сетчатки с индивидуальным подбором параметров лазерного излучения с определением порога фотоповреждения по данным КВ-АФ (488 нм) на основе использования навигационной лазерной установки Navilas 577s (OD-OS, Германия).

Разработка методики тестирования параметров микроимпульсного и непрерывного режимов лазерного воздействия у пациентов основной группы

Для определения индивидуальных энергетических параметров, необходимых для лечения, каждому пациенту проводили тестирование параметров микроимпульсного и непрерывного режимов, рассчитанных путем компьютерного моделирования на лазерной установке в зависимости от степени пигментации глазного дна и прозрачности оптических сред. Тестирование для микроимпульсного режима осуществляли с энергетическими параметрами: длительность микроимпульса – 100 мкс, интервал между импульсами – 2000 мкс, длительность пакета – 10 мс, количество импульсов в пакете – 10, диаметр пятна – 100 мкм, мощность – 0,4-1,9 Вт, длина волны – 577 нм; для непрерывного режима: длительность импульса – 0,01 с, диаметр пятна – 100 мкм, мощность – 50-150 мВт, длина волны – 577 нм.

В области верхней или нижней сосудистой аркады на интактную сетчатку последовательно наносили несколько паттернов, состоящих их трех

аппликаторов с различными параметрами (с шагом в 10 мВт для непрерывного режима и 100 мВт – для микроимпульсного режима). После тестирования всем пациентам через один час проводили КВ-АФ на ретиноангиографе Spectralis® HRA (Heidelberg Engineering, Германия) с оценкой минимально видимых аппликаторов, при этом при работе в ФАЗ – выбирали минимальную мощность, которая вызывает видимые изменения ретинального пигментного эпителия, а для микроимпульсного режима при работе в зоне отека вне ФАЗ – минимальную мощность, которая вызывает его видимые повреждения повышали на 100 мВт.

Разработка методики навигационного лазерного лечения

Субпороговое лазерное воздействие в непрерывном режиме лазерного излучения

Для оценки топографической локализации неперфузируемых зон комплексно оценивали локализацию патологических изменений на уровне ПСС и ГСК для планирования лечения. После чего выявляли микроаневризмы, расположенные вдали от ФАЗ, на ОКТ-ангиограмме в режиме En Face.

Перед составлением плана лечения каждому пациенту предварительно выполняли цифровую фоторегистрацию глазного дна, затем с помощью программного обеспечения навигационной лазерной установки накладывали ОКТ-ангиограмму ПСС на цветную фотографию глазного дна. После чего осуществляли наложение ОКТ-ангиограммы ГСК, выполненной в режиме En Face. Перед лазерным воздействием в непрерывном режиме, используя ОКТ-ангиограммы, составлялся индивидуальный топографически-ориентированный план лечения. На данном этапе, паттернами из трех аппликаторов покрывали зоны ишемии. После переключения изображений в программном обеспечении на ОКТ-ангиограмму ГСК в режиме En Face, паттерны наносили на зоны микроаневризм, расположенных вдали от ФАЗ.

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

Лазерное лечение в группе контроля

Лазерное лечение группы контроля проводили по традиционной методике «модифицированной решетки» на навигационной лазерной установке. Перед операцией проводили предварительное планирование путем наложения интерполированной цветной карты толщины сетчатки «Full Thickness», выполненной по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм, на фотографию глазного дна.

Подбор энергетических параметров осуществляли путем нанесения на интактную сетчатку паттернов по три аппликата с различными параметрами (от минимальных к максимальным) до визуализации минимально видимого аппликата. Лечение проводили по зоне отека и микроаневризм, отображенных на карте толщины сетчатки «Full Thickness» в пороговом режиме со следующими параметрами: длительность импульса – 0,05 с, диаметр пятна – 100 мкм, мощность – 50-300 мВт, длина волны – 577 нм.

Таким образом, методика навигационного лазерного лечения позволила топографически-ориентированно воздействовать на выявленные методом ОКТ- А «мишени» с использованием различных режимов лазерного воздействия в зависимости от их вида и расположения. Благодаря

предварительно выполненному тестированию энергетических параметров, возможно дозированно воздействовать на зоны микроаневризм, отека и неперфузии с минимальной мощностью, достаточной для достижения клинического эффекта.

Разработка лечебно-диагностического алгоритма технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО

Как известно, диабетический макулярный отек клинически достаточно вариабелен, он имеет различную локализацию, конфигурацию (высоту, профиль и протяженность), а также различную степень патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки, что, несомненно, влияет на течение заболевания и прогноз проводимого лечения. Подробное изложение предложенного дифференцированного подхода при выборе последовательности этапов технологии лечения, в зависимости от выявленных изменений по данным ОКТ-А, представлено в виде лечебно-диагностического алгоритма пошагового обследования и лечения пациентов с фокальным ДМО:

1. Всем пациентам с фокальным ДМО с максимальной высотой за пределами ФАЗ до 400 мкм без захвата фовеа, либо с захватом фовеа с ЦТС до 350 мкм, с МКОЗ более 0,6, в дополнение к стандартному офтальмологическому обследованию, проводили ОКТ, ОКТ-А и компьютерную микропериметрию;

- после определения методом ОКТ-А локализации отека и вовлечения, либо отсутствие вовлечения фовеа, определяли топографическую локализацию зон неперфузии по данным комплексного анализа ОКТ-ангиограмм ПСС и ГСК;

- затем определяли зоны расположения микроаневризм и распространенность отека по данным ОКТ-ангиограмм, выполненных в режиме En Face на уровне ГСК.

2. Планирование и проведение лазерного лечения различалось в зависимости от локализации отека:

- при ДМО с вовлечением фовеа воздействовали на локализованные вне фовеа зоны неперфузии и микроаневризм в субпороговом непрерывном режиме, исключая ФАЗ, а по зоне отека и микроаневризм в фовеа – в микроимпульсном режиме;

- при ДМО без захвата фовеа воздействовали на локализованные вне фовеа зоны неперфузии и микроаневризм в субпороговом непрерывном режиме, исключая ФАЗ, а по зоне отека вне фовеа – в микроимпульсном режиме.

3. При стабильном течении заболевания после выполнения навигационного лазерного воздействия динамическое наблюдение проводили в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения.

4. При возникновении рецидива ДМО с ЦТС до 400 мкм вне фовеа и до 350 мкм с захватом фовеа:

- с отсутствием снижения зрительных функций – выполняли повторный сеанс лазерного лечения по зоне отека и микроаневризм в микроимпульсном режиме;

- и/или со снижением зрительных функций – рекомендовали интравитреальное введение анти-VEGF препарата.

Таким образом, предлагаемая технология субпорогового лазерного лечения фокального ДМО, позволила топографически-ориентированно воздействовать на выявленные методом ОКТ-А «мишени» в виде ретинальной ишемии, микроаневризм и интритинальных кист, являющиеся клиническими маркерами, отражающие важные звенья патогенеза заболевания. Благодаря предварительному тестированию, возможно проведение субпорогового

лечения в виде прицельного воздействия на зоны ишемии, отека и микроаневризмы при ДМО, расположенные не только в зоне отека, но и за его пределами с минимальной мощностью, достаточной для достижения клинического эффекта.

Сравнительная оценка клинико-анатомических результатов лечения

Изучение эффективности и безопасности разработанной технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО в сравнении со стандартной макулярной пороговой коагуляцией по типу «модифицированной решетки», проводили на основе исследования клинико-анатомических результатов лечения и частоты осложнений в клинических группах.

После проведения субпорогового лазерного лечения фокального ДМО по разработанной технологии в раннем и позднем послеоперационном периодах осложнений, заключающихся в гиперкоагуляции с последующим формированием хориоретинальной атрофии в зоне ретинальной неперфузии, микроаневризм и отека, образования видимых коагулятов в фовеа, а также функциональных скотом по данным микропериметрии не выявлено ни у одного пациента.

Резистентной формы ДМО также не было отмечено ни в одном случае. У 3 пациентов основной группы (6%) в срок через 6 месяцев после лечения были выявлены случаи рецидива ДМО с высотой до 400 мкм без захвата ФАЗ и до 350 мкм с захватом ФАЗ с МКОЗ более 0,6, после чего был проведен дополнительный сеанс топографически-ориентированного. Рецидив ДМО с высотой более 400 мкм с МКОЗ менее 0,6 отметили у 2 пациентов группы контроля (6%) и у 1 пациента основной группы (2%) в срок через 12 месяцев после лазерного лечения, после чего была рекомендована антиангиогенная терапия.

В результате проведенного лечения по разработанной технологии к 3 месяцам достигнута положительная динамика по следующим функциональным показателям: статистически значимое повышение средних значений МКОЗ в основной группе с $0,7 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) и в группе контроля – с $0,7 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$); повышение СЧ в основной группе с $24,5 \pm 2,9$ до $25,9 \pm 2,8$ дБ ($p < 0,001$) и снижение в группе контроля – с $24,5 \pm 2$ до $24,3 \pm 2,1$ дБ ($p = 0,107$).

По морфометрическим показателям: снижение высоты отека ЦТС у пациентов основной группы с $302,8 \pm 21$ до $240,7 \pm 23,7$ мкм ($p < 0,001$), в группе контроля – с $297,5 \pm 20,1$ до $264,5 \pm 20,9$ мкм ($p < 0,001$); толщина сетчатки в зоне отека в фовеа у пациентов основной группы с $332,7 \pm 45,4$ до $251,1 \pm 17,3$ мкм ($p < 0,001$), в группе контроля – с $327,1 \pm 41,3$ до $280,9 \pm 36$ мкм ($p < 0,001$).

Показатели ОКТ-А через 3 месяца после лечения: увеличение общей плотности сосудов в ПСС в основной группе с $41,1 \pm 4,6$ до $44,9 \pm 3,7$ ($p < 0,001$), в группе контроля – с $39,2 \pm 4,8$ до $39,5 \pm 5,1$ ($p = 0,354$); увеличение плотности сосудов в ПСС в фовеа в основной группе с $19,6 \pm 10,1$ до $22,2 \pm 11,2$ ($p = 0,002$), в группе контроля – с $19,9 \pm 5,9$ до $19,1 \pm 4,2$ ($p = 0,203$); увеличение общей плотности сосудов в ГСК в основной группе с $43,1 \pm 3,3$ до $45 \pm 2,6$ ($p < 0,001$), в группе контроля – с $43,4 \pm 2,2$ до $41,1 \pm 2,3$ ($p < 0,001$); снижение количества гиперрефлективных точек в основной группе с $66,8 \pm 6,8$ до $58,3 \pm 6,3$ шт. ($p < 0,001$), в группе контроля – с $63,5 \pm 11,1$ до $60 \pm 11,2$ шт. ($p < 0,001$); также отмечалась стабилизация площади DRIL в основной группе с $310,4 \pm 332$ до $310,4 \pm 331,9$ мм² ($p = 0,569$), в группе контроля – с 325 ± 344 до $324,1 \pm 342,9$ ($p < 0,001$).

После проведенного лазерного лечения к сроку 12 месяцев (Таблица 3) отмечена следующая статистически значимая динамика функциональных показателей: повышение средних значений МКОЗ в основной группе с $0,7 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,2$, в группе контроля – с $0,7 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,2$; повышение СЧ в основной

группе с $24,5 \pm 2,9$ до $27,2 \pm 2,9$ дБ, в группе контроля снижение – с $24,5 \pm 2$ до $24,2 \pm 2,2$, дБ.

Таблица 3 – Динамика функциональных (МКОЗ, СЧ) и морфометрических показателей в группах исследования

Параметры	Основная группа			Группа контроля			
	до лечения	через 12 мес. после лечения	улучшение %	до лечения	через 12 мес. после лечения	улучшение %	
МКОЗ	$0,7 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	29%, p < 0,001	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$	14%, p = 0,001	
Светочувствительность сетчатки, дБ	$24,5 \pm 2,9$	$27,2 \pm 2,9$	11%, p < 0,001	$24,5 \pm 2$	$24,2 \pm 2,2$	-1%, p < 0,001	
ЦТС (высота отека) в фовеа, мкм	$302,8 \pm 21$	$237,7 \pm 42$	-21%, p < 0,001	$297,5 \pm 20,1$	$258,4 \pm 48,5$	-13%, p < 0,001	
Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа, мкм	$332,7 \pm 45,4$	$275,4 \pm 47,5$	-17%, p < 0,001	$327,1 \pm 41,3$	$259,1 \pm 39,9$	-21%, p < 0,001	
Плотность сосудов в ПСС, %	общая	$41,1 \pm 4,6$	$45,8 \pm 4,3$	11%, p < 0,001	$39,2 \pm 4,8$	$40,1 \pm 5,2$	2%, p = 0,044
	фовеа	$19,6 \pm 10,1$	$22 \pm 10,3$	12%, p < 0,001	$19,9 \pm 5,9$	$19,6 \pm 4,4$	-2%, p = 0,583
Плотность сосудов в ГСК, %	общая	$43,1 \pm 3,3$	$45,2 \pm 3,2$	5%, p < 0,001	$43,4 \pm 2,2$	$43,4 \pm 2,1$	0%, p = 0,859
Количество гиперрефлективных точек, шт.	$66,8 \pm 6,8$	$56,4 \pm 8,9$	-16%, p < 0,001	$63,5 \pm 11,1$	$59,9 \pm 11,5$	-6%, p < 0,001	
Площадь DRIL, мм ²	$310,4 \pm 332$	$314 \pm 335,6$	1%, p < 0,001	325 ± 344	$335,8 \pm 355,2$	3%, p = 0,079	

По морфометрическим показателям: снижение ЦТС у пациентов основной группы с $302,8 \pm 21$ до $237,7 \pm 42$ мкм (на 21%), в группе контроля – с $297,5 \pm 20,1$ до $258,4 \pm 48,5$ мкм; толщина сетчатки в зоне отека в фовеа у пациентов основной группы снизилась с $332,7 \pm 45,4$ до $275,4 \pm 47,5$ мкм, в группе контроля – с $327,1 \pm 41,3$ до $259,1 \pm 39,9$ мкм.

По показателям ОКТ-А статистически значимая динамика: увеличение общей плотности сосудов в ПСС в основной группе с $41,1 \pm 4,6$ до $45,8 \pm 4,3$, в группе контрольной – с $39,2 \pm 4,8$ до $40,1 \pm 5,2$; увеличение плотности сосудов в ПСС, в фовеа в основной группе с $19,6 \pm 10,1$ до $22 \pm 10,3$, в группе контроля – с $19,9 \pm 5,9$ до $19,6 \pm 4,4$; увеличение общей плотности сосудов в ГСК в основной группе с $43,1 \pm 3,3$ до $45,2 \pm 3,2$, в группе контроля – с $43,4 \pm 2,2$ до $43,4 \pm 2,1$; снижение количества гиперрефлективных точек в основной группе с $66,8 \pm 6,8$ до $56,4 \pm 8,9$ шт., в группе контроля – с $63,5 \pm 11,1$ до $59,9 \pm 11,5$ шт.; также

отмечалось увеличение площади DRIL в основной группе с $310,4 \pm 332$ до $314 \pm 335,6$ мм², в группе контроля – с 325 ± 344 до $335,8 \pm 355,2$ мм².

Согласно вышеуказанным данным, у пациентов основной группы, пролеченных по разработанной технологии показатели МКОЗ, СЧ, а также плотности сосудов в ПСС и ГСК выше, чем у пациентов контрольной группы.

Кроме того, у пациентов основной группы наблюдалась более выраженная положительная динамика в виде уменьшения ЦТС и количества гиперрефлективных точек.

Таким образом, анализ полученных результатов проведенного нами исследования показал, что разработанная технология субпорогового навигационного лазерного лечения фокального ДМО в микроимпульсном и непрерывном режимах, способствовала снижению высоты ДМО и площади интратетинальных кист, а также позволила уменьшить риски развития осложнений, в связи с чем появилась возможность безопасного проведения повторных сеансов.

Выводы

1. С использованием методов мультимодальной визуализации, определен перечень специфических визуализируемых ОКТ-ангио-биомаркеров фокального диабетического макулярного отека, отражающий состояние ангиоархитектоники сетчатки в динамике патологического процесса, а также с помощью аутофлюоресценции и компьютерной микропериметрии оценены клиничко -функциональные показатели пациентов. Методами корреляционного анализа установлены зависимости максимально скорректированной остроты зрения и светочувствительности сетчатки от показателей ОКТ-ангио-биомаркеров и выявлено, что наиболее информативным показателем прогноза позитивного функционального исхода у пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком являются центральная толщина сетчатки, а также площадь DRIL.

2. Разработанный диагностический этап технологии, заключающийся в точном определении «мишеней» (зон неперфузии, интравитреальных кист и микроаневризм) для навигационного лазерного воздействия путем комплексного анализа ангиоархитектоники сетчатки на уровне поверхностного сосудистого сплетения и глубокого сосудистого комплекса, согласно данным ОКТ-ангиографии, позволяет осуществлять топографически-ориентированное лазерное лечение.

3. Разработан эффективный и безопасный способ субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ -ангио-навигации, включающий проведение сочетанного лазерного воздействия в непрерывном субпороговом режиме по зонам неперфузии и микроаневризм вне фовеальной аваскулярной зоны сетчатки, а также по зонам отека в микроимпульсном режиме, включая фовеальную аваскулярную зону при распространении отека на нее, с предварительным подбором

энергетических параметров микроимпульсного и непрерывного режимов по данным коротковолновой аутофлюоресценции.

4. Разработан лечебно-диагностический алгоритм технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека, обеспечивающий поэтапное всестороннее обследование и дифференцированный подход к лечению пациентов.

5. Эффективность разработанной технологии выражается в улучшении показателей максимально корригированной остроты зрения (в среднем от $0,7 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,2$), центральной светочувствительности сетчатки (в среднем от $24,5 \pm 2,9$ до $27,2 \pm 2,9$ дБ) и снижении центральной толщины сетчатки в среднем (от $302,8 \pm 21$ до $237,7 \pm 42$ мкм количества гиперрефлективных точек). Безопасность предложенной технологии характеризуется отсутствием клинически значимых интра - и послеоперационных осложнений. У пациентов, пролеченных по технологии субпорогового лазерного воздействия, показатели максимально корригированной остроты зрения, светочувствительности, плотности сосудов в поверхностном сосудистом сплетении и глубоком сосудистом комплексе выше, чем у пациентов, пролеченных по методике макулярной «модифицированной решетки».

Практические рекомендации

1. Метод оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, а также метод компьютерной микропериметрии рекомендовано включить в комплекс клинико-функционального обследования пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком.

2. Для определения динамики патологического процесса при фокальном ДМО необходимо оценивать путем комплексного анализа ангиоархитектоники сетчатки на уровне поверхностного сплетения и

глубокого сосудистого комплекса перечень специфических визуализируемых ОКТ-ангио-биомаркеров, отражающий состояние ангиоархитектоники сетчатки в динамике патологического процесса, включающий: сосудистую плотность поверхностного сосудистого сплетения (общую, в зоне фовеа и парафовеа), глубокого сосудистого комплекса (общую, в зоне фовеа и парафовеа); количество микроаневризм и гиперрефлективных точек; площадь фовеальной аваскулярной зоны, а также интратретиальных кист.

3. Перед этапом лазерного лечения методом ОКТ-ангиографии необходимо определить «мишени» для лазерного воздействия: зоны неперфузии, микроаневризм и интратретиальных кист. В дальнейшем эти данные используются для проведения топографически-ориентированного лазерного лечения.

4. При ДМО с вовлечением фовеа рекомендуется осуществлять лечебное воздействие на зоны неперфузии и микроаневризм, локализованные вне фовеа, в субпороговом непрерывном режиме, исключая фовеальную аваскулярную зону, а по зоне отека и микроаневризм в фовеа – в микроимпульсном режиме; при ДМО без захвата фовеа воздействовать на зоны неперфузии и микроаневризм, в субпороговом непрерывном режиме, а по зоне отека – в микроимпульсном режиме.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Володин П.Л. Лазерное лечение фокального диабетического макулярного отека с использованием навигации на основе оптической когерентной томографии / Володин П.Л., Иванова Е.В., Полякова Е.Ю. – Текст: непосредственный // Лазерная медицина. – 2019– № 23(3S). – С. 68-69.

2. Володин П.Л. Клиническая эффективность субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека с использованием

навигационной системы (краткосрочные результаты) / Володин П.Л., Иванова Е.В., Полякова Е.Ю. – Текст: электронный // Современные технологии в офтальмологии. – 2021. – № 3. – С. 217-221. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2021-3-217-221>

3. Володин П.Л. Навигационное лазерное лечение фокального диабетического макулярного отека в субпороговом непрерывном и микроимпульсном режимах / Володин П.Л., Иванова Е.В., Полякова Е.Ю. – Текст: непосредственный // Лазерная медицина. – 2021– № 25(3S). – С. 69.

4. Полякова Е.Ю. Современные методы лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека / Е.Ю. Полякова, П.Л. Володин, Е.В. Иванова. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 2(98). – С. 61-55.

5. Володин П.Л. Спектральная ОКТ-ангиография в оценке биомаркеров диабетического макулярного отека при навигационном лазерном лечении / П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Е.Ю. Полякова, А.В. Фомин. – Текст: электронный // Офтальмология. – 2022. – № 19 (2). – С. 334-342. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-334-342>

6. Володин П.Л. Применение микроимпульсного и непрерывного лазерного излучения при навигационном топографически ориентированном лечении фокального диабетического макулярного отека / П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Е.Ю. Полякова, А.В. Фомин, А.И. Баталов. – Текст: электронный // Офтальмология. – 2022. – № 19(3). – С. 506-514. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-506-514>

Патенты РФ на изобретение по теме диссертации

1) Пат. 2752544 РФ, МПК А61 F9/008. Способ таргетного лечения диабетической макулопатии с фокальным макулярным отеком на лазере Navilas 577s / П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Е.Ю. Полякова; заявитель и

патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». – № 2021101760 заявл. 27.01.2021; опубл. 19.07.2021.

2) Пат. 2771231 РФ, МПК А61 F9/007. Способ определения показаний для таргетного навигационного лечения фокального диабетического макулярного отека / П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Е.Ю. Полякова; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». – № 2021126170 заявл. 06.09.2021; опубл. 28.04.2022.

Полученные нами 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.

Биографические данные

Полякова Екатерина Юрьевна, 1994 года рождения, в 2017 году окончила ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ по специальности «Лечебное дело». С 2017 по 2019 гг. проходила обучение в ординатуре по специальности «Офтальмология», с 2019 по 2022 гг. проходила обучение в очной аспирантуре по специальности «Офтальмология» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Автор и соавтор 10 печатных работ. По теме диссертации является автором 6 печатных работ, из них 3 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Основные положения диссертации защищены двумя патентами РФ на изобретение. Победитель (I место) Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2019), призер (II место) XVI и XVII Всероссийских конференций с международным

участием «Федоровские чтения» (Москва, 2021, 2022); призер (III место) постерной секции XVIII Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2021» (Ростов-на-Дону, 2021).

OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru:avtoreferat57954