

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

ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

на правах рукописи

Полякова Екатерина Юрьевна

СУБПороГОВОЕ ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФОКАЛЬНОГО
ДИАБЕТИЧЕСКОГО ОТЕКА НА ОСНОВЕ НАВИГАЦИОННОЙ
ТЕХНОЛОГИИ

Научный доклад

по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина

по специальности 3.1.5. Офтальмология

Научный руководитель

д.м.н., Володин Павел Львович

Рецензенты:

к.м.н. Магарамов Джавид Агаевич

к.м.н. Соломин Владислав Александрович

Москва 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Исходя из глобального доклада Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2018 г. по сахарному диабету (СД) во всем мире наблюдается прогрессирующий рост заболеваемости данной патологией. При этом, основной причиной снижения зрения у пациентов с СД является диабетический макулярный отек (ДМО). По данным многоцентрового исследования (GBD 2013), проведенного в 21-м регионе мира (США, Европе, Австралии и Азии), было выявлено, что практически у каждого десятого пациента (10,2%), страдающего сахарным диабетом, отмечается развитие ДМО (Bourne RR et al. 2013). По сведениям 14 908 релевантных публикаций, которые были отобраны и рассмотрены группой экспертов в 243 высококачественных популяционных исследованиях, в мире за последние 10 лет наблюдается значительный рост распространенности ДМО (Karadeniz S. et al., 2017; Bourne R. Et al., 2013). При этом, частота развития ДМО значительно выше у лиц с диабетом 1 типа, в отличие от диабета 2 типа: (14% против 6%) – при чем, это не зависит от продолжительности диабета. Вместе с тем, ряд исследователей отмечают, что чем дольше длится заболевание, тем выше распространенность ДР и ДМО – от 20% у лиц с длительностью диабета менее 10 лет до 76% у лиц с длительностью заболевания два десятилетия и более (Melo L.G.N., Morales P.N., Drummond K.R.G., Et al., 2018). Данное заболевание занимает лидирующую позицию среди всех причин утраты центрального зрения у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах, поэтому крайне важным аспектом в решении этой проблемы является выявление ДМО на ранних доклинических стадиях (Hendrick A.M. et al., 2015).

В течение многих лет основным методом диагностики и контроля результативности лечения ДМО являлась флюоресцентная ангиография (ФАГ), позволяющая верифицировать такие изменения ангиоархитектоники сетчатки как отсутствие перфузии капилляров сетчатки, телеангиэктазии сосудов, микроаневризмы, выпадение капилляров, увеличение или неравномерность ФАЗ, а также наличие неоваскуляризации (Cole E.D. et al.,

2016). Тем не менее, данный диагностический метод не дает возможность определять изменения в сплетениях сетчатки послойно, а более глубокие структуры сосудистой сети сетчатки с помощью ФАГ не визуализируются. 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 ранних структурных изменений сетчатки при ДМО (U. Schmidt-Erfurth et al., 2017). С помощью метода ОКТ-А возможно получить более детальную характеристику фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ); оценить состояние поверхностного сосудистого сплетения (ПСС) и глубокого сосудистого сплетения (ГСС) сетчатки; выявить степень и локализацию ретинальной ишемии, самой ранней из которых является изолированная глубокая ишемия; определить локализацию микроаневризм, гиперрефлективных точек, а также участков дезорганизации внутренних слоев сетчатки (DRIL) и микрокист, являющихся маркерами, отражающими важные звенья патогенеза заболевания (Hwang T.S. et al., 2016; Agemy S.A. et al., 2015; Shahlaee A. et al., 2016; Samara W.A. et al., 2016; Coscas F et al, 2016; Al-Sheikh M. et al., 2016). Несмотря на то, что на данный момент детально изучены особенности патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки при ДМО, по данным литературы нет единого диагностического алгоритма, позволяющего комплексно оценить данные изменения, что может быть ключевым аспектом для планирования эффективного лечения.

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, 1991; Clinical application of diabetic retinopathy study, 1981; U. Schmidt-Erfurth et al, 2017). В дальнейшем для лечения фокального ДМО был предложен метод модифицированной решетчатой коагуляции, который подразумевает лечение только областей утолщенной сетчатки и областей неперфузии сетчатки, а также прямую коагуляцию

микроаневризм (Fong D.S. et al, 2007). Другой подход, известный как протокол мягкой макулярной решетки (MMG), заключающийся в нанесении коагулятов умеренной интенсивности с достаточно большим интервалом между ними по всей макуле в областях интактной и утолщенной сетчатки, но исключая фовеальную область и без прямой лазерной фотокоагуляции микроаневризм (Fong D.S. et al, 2007). Механизм действия вышеуказанного лазерного воздействия по большей части основан на разрушении ишемизированной сетчатки, что опосредованно приводит к улучшению оксигенации прилежащих к зоне воздействия участков сетчатки, снижению продукции проангиогенных факторов, а также высвобождению цитокинов из пигментного эпителия сетчатки и клеток Мюллера. Вместе с тем, несмотря на свою положительную результативность, данное воздействие по рекомендациям ETDRS может вызывать побочные эффекты в виде хориоретинальной атрофии, а следовательно – образование скотом в поле зрения пациента и снижение контрастной чувствительности сетчатки (Schatz D. et al, 2011; U. Schmidt-Erfurth et al., 2017.; D.R. Guyer et al., 1992). Необходимо отметить, что проведение повторных сеансов лечения в пороговом непрерывном режиме лазерного излучения в одной и той же области сетчатки не представляется возможным в связи с указанными побочными эффектами. Дальнейшее изучение лазерного воздействия на хориоретинальный комплекс (ХПК) показало, что для получения тканевого ответа в ряде ситуаций нет необходимости в необратимом повреждении структуры ХПК, и потому достичь терапевтического эффекта можно, используя щадящие энергетические параметры (Bandello F. C et al, 2005; Desmettre T.J. et al, 2006; Lanzetta P. C et al, 2001).

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 (Noemi Lois et al, and On behalf of the DIAMONDS Study Group 2019; Elad Moisseiev et al, 2017). Вместе с тем, несмотря на доказанную клиническую эффективность анти-VEGF 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 анти-ангиогенной 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 (A. G. Elnahry et al., 2020; A.D. Bezzina et al., 2019; EJ Chung et al., 2008).

В связи с вышеуказанными данными, на данный момент для лечения фокального ДМО, применение различных лазерных методов лечения остается актуальным (Noemi Lois et al., DIAMONDS Study Group 2019; E. Moisseiev et al., 2017). Установлено, щадящая лазерная коагуляция в субпороговом режиме, путем воздействия на фоторецепторы и клетки РПЭ, способствует увеличению экспрессии многих биологических факторов, приводя к разнообразным положительным терапевтическим эффектам (Gao X. et al, 2009.; Duh E.J. et al, 2002; Sohn H.J. et al, 2011; Masoud S. et al, 2012).

Методы субпороговой лазерной коагуляции сетчатки и микроимпульсного лазерного воздействия в лечении ДМО, при которых отсутствуют видимые повреждения сетчатки, согласно исследованиям последних лет уже показали свою эффективность. Данные методы лечения, по мнению многих авторов, являются безопасными, что позволяет проводить повторные сеансы лечения, в том числе в непосредственной близости к фовеальной аваскулярной зоне (Дога А.В., Качалина Г.Ф., Буряков Д.А., Педанова Е.К., 2016-2017; Luttrull J.K. et al., 2014).

Современный и высокоинформативный метод диагностики ОКТ-А открывает новые возможности в изучении микроциркуляторного русла, а также патологических изменений сетчатки при ДМО, а следовательно, его целенаправленное использование позволит более точно определить

потенциальные мишени для патогенетически обоснованного прецизионного лазерного воздействия.

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 и данных мультимодальной визуализации.

Резюмируя вышесказанное – в настоящее время, не существует общепринятого подхода и отсутствует единство мнений в выборе предпочтительной тактики лечения ДМО. Все вышеуказанные методы лечения имеют свои преимущества и 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 исследования – разработать технологию субпорогового лечения фокального ДМО с индивидуальным подбором параметров непрерывного и микроимпульсного лазерного излучения на основе мультимодальной визуализации с использованием навигационной системы.

Задачи исследования

1. Определить изменения ОКТ-А-биомаркеров ангиоархитектоники сетчатки и клинико-функциональных показателей, определенных с помощью

мультимодального комплекса специализированных исследований, а также выявить прогностические критерии улучшения зрительных функций у пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком.

2. Разработать диагностический этап технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе навигации с учетом данных мультимодальной визуализации и комплексного анализа слоев сетчатки и сосудистых сплетений, определяемых методом ОКТ-А.

3. Разработать лазерно-хирургический этап технологии навигационного субпорогового топографически-ориентированного лазерного лечения фокального ДМО на основе ОКТА-навигации с учетом послойного анализа сосудистых сплетений и слоев сетчатки.

4. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности разработанной методики субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека со стандартной лазеркоагуляцией по технологии «модифицированной решетки».

5. Определить показания и противопоказания к разработанной методике субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека.

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 ДМО на основе ОКТА-навигации с учетом послойного анализа сосудистых

сплетений и слоев сетчатки методом ОКТ в ангио-режиме, включающее прецизионное лазерное воздействие на зоны ишемии, диагностированные методом ОКТ-А на уровне поверхностного сосудистого сплетения; на зоны ишемии и микроаневризм на уровне глубокого сосудистого комплекса непрерывным лазерным излучением не затрагивая ФАЗ; а так же на зоны кист на уровне глубокого сосудистого комплекса в микроимпульсном режиме по всей площади отека, включая ФАЗ, а также на зоны микроаневризм в ФАЗ в микроимпульсном режиме.

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 повреждения по данным коротковолновой аутофлюоресценции на основе использования навигационной системы.

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

Практическая значимость

1. Разработанная технология субпорогового топографически-ориентированного лазерного лечения фокального ДМО на основе ОКТ-А 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-А-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 ДМО в фовеальной зоне за счет использования индивидуально подобранных энергетических параметров микроимпульсного режима.

3. Включение ОКТ-ангиографии 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 топографически-ориентированного лазерного лечения фокального ДМО, основанная на ОКТА-навигации с учетом послойного анализа сосудистых сплетений и слоев сетчатки, заключающаяся в предварительном определении методом ОКТ-ангиографии локализации и протяженности зон отека, зон неперфузии и микроаневризм на уровне поверхностного сосудистого сплетения и глубокого сосудистого комплекса перед этапом лазерного лечения с помощью ОКТ-А. А также в проведении навигационного топографически-ориентированного лазерного воздействия на зоны ишемии, диагностированные методом ОКТ-А на уровне поверхностного сосудистого сплетения; на зоны ишемии и микроаневризм на уровне глубокого сосудистого комплекса непрерывным лазерным излучением не затрагивая ФАЗ; а так же на зоны кист и микроаневризм на уровне глубокого сосудистого комплекса в микроимпульсном режиме по всей площади отека, включая ФАЗ с индивидуальным подбором параметров микроимпульсного и непрерывного режимов. Что позволяет обеспечить сопоставимый

анатомический и лучший функциональный результат в сравнении с результатами лазерного лечения по методике «модифицированной макулярной решетки» и снизить риски необоснованного повреждения тканей сетчатки пороговым лазерным излучением.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах (поданы в печать), рекомендованных ВАК 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 объем работы.

Диссертация изложена на 213 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 49 рисунками, содержит 15 таблиц. Указатель литературы включает 260 источника, из них 5 отечественных и 255 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

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

Все пациенты были проинформированы о своем диагнозе, возможных методах лечения данного заболевания с изложением их преимуществ и недостатков. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, выполнение диагностического обследования и проведение лазерного лечения.

Применяли два метода лечения фокального ДМО, в соответствии с которыми все пациенты были разделены на две группы: основную группу (n=50) составили пациенты, пролеченные по технологии комбинированного субпорогового лазерного лечения фокального ДМО с использованием

навигации, группу сравнения –пациенты (n=35), пролеченные при помощи лазерной коагуляции по типу «модифицированной решетки», также на НЛУ.

Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследуемых групп

Группа	Основная группа n=50	Сравнительная группа n=35	p-value
Возраст, лет (M±σ)	54±24,85	63±10,14	p>0,001
Мужчины, %	70	65,7	p>0,001
Женщины, %	30	34,3	p>0,001

Пациенты основной и сравнительной групп были сопоставимы по половозрастному составу и уровню гликированного гемоглобина (HbA1). Средняя продолжительность СД пациентов основной группы составляла 218,6±121,9 (диапазон: 24–444) месяцев. В группе контроля средняя продолжительность СД – 233,8±127,3 (диапазон: 23-442) месяцев. В обеих группах исследование было проведено в 2 этапа: диагностический и лазерно-хирургический. Диагностический этап проводился с целью анализа ангиоархитектоники, а именно ОКТ-А биомаркеров и морфофункциональных особенностей сетчатки. Лазерно-хирургический этап основывался на: разработке технологии субпорогового лечения фокального ДМО в микроимпульсном и непрерывном режимах; реализации технологии «модифицированной решетчатой лазерной коагуляции», а также анализе анатомо-функциональных результатов в исследуемых группах.

В исследование были включены пациенты с диабетической макулопатией с фокальным 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. Не вошли в исследование пациенты с фокальным ДМО с исходной МКОЗ менее 0,6-0,7, диффузным высоким диабетическим макулярным отеком, с предшествующими лазерными, либо хирургическими

вмешательствами, включая антиангиогенную терапию, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с признаками пролиферативной диабетической ретинопатии, 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: через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения.

В комплекс стандартного обследования вошли: визометрия, рефрактометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза и стекловидного тела, офтальмобиомикроскопия, ультразвуковое исследование (В-сканирование).

Для комплексного качественного и количественного изучения ангиоархитектоники сетчатки, а также ОКТ-А-биомаркеров на уровне ПСС и ГСК, всем пациентам выполняли специальные высокоинформативные методы исследования – структурную ОКТ, ОКТ-А, исследование коротковолновой аутофлюоресценции, 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 (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 квартиль), гистограммы распределения и ящичковой диаграммы.

В качестве метода сравнения группы 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 (для зависимых выборок). Для поиска наиболее информативных показателей позитивного исхода лечения, для изучения их прогностической ценности был использован линейный регрессионный анализ. При проверке статистических гипотез статистически значимым считали результат при уровне значимости $p < 0,05$.

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

Комплексная оценка диагностических и прогностических критериев методами мультимодальной визуализации у пациентов с фокальным ДМО.

Средние значения МКОЗ в целом по основной группе до лечения составляли $0,75 \pm 0,08$, в группе контроля – $0,7 \pm 0,08$.

При офтальмоскопии глазного дна определяли признаки диабетической макулопатии с ДМО, такие как: утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, захватывающие центр макулы; утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, расположенные ближе 500 мкм от центра макулы, но на него не распространяющиеся; утолщение сетчатки площадью 1 ДЗН или более, расположенное хотя бы частично, ближе 1 диаметра диска от центра макулы; микроаневризмы, микрогеморрагии вблизи от центра макулы.

В основной группе в 86% случаев (43 глаза), в группе контроля в 71% случаев (25 глаз) диагностирован ДМО без захвата фовеа. ДМО с захватом фовеа встретился в 14% случаев (7 глаз) у пациентов основной группы и в 29% случаев (10 глаз) в группе контроля.

Снижение СЧ сетчатки по данным компьютерной микропериметрии отмечали в основном за счет снижения СЧ в проекции зоны отека и твердых экссудатов. Светочувствительность центральной зоны в среднем по основной группе составила $24,1 \pm 2,07$ дБ, в группе контроля – $24,65 \pm 2,07$ дБ.

При проведении ОКТ и ОКТ-А сравнительный анализ полученных результатов основной группы проводили с данными контрольной группы.

ОКТ проводили по протоколам Cross Line и Retina Map. Высота отека в фовеа в основной группе составила $304,5 \pm 15,72$ мкм, за пределами фовеа – в среднем $336,5 \pm 44,10$ мкм ($p > 0,001$), в группе контроля в фовеа – $373,5 \pm 16,06$ и $375 \pm 44,40$ вне фовеа ($p > 0,001$).

ОКТ-А проводили по протоколам HD Angio Retina 6×6 мм и Angio Retina 3×3 мм. Методом ОКТ-А оценивали следующие биомаркеры: сосудистая плотность поверхностного сосудистого сплетения (общая, в зоне фовеа и парафовеа), глубокого сосудистого комплекса (общая, в зоне фовеа и парафовеа); количество микроаневризм и гиперрефлективных точек; площадь фовеальной аваскулярной зоны, а также кист и ДРИЛ.

Сосудистая плотность на уровне ПСС и ГСК рассчитывалась в автоматическом режиме по протоколам HD Angio Retina 6×6 мм с помощью программного обеспечения томографа путем отношения между площадью перфузируемых капилляров и общей оставшейся площадью $\times 100\%$.

Таблица 2. Показатели плотности капилляров в сосудистых сплетениях

	Основная группа	Группа контроля	p-value
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %			
общая	$38,45 \pm 2,48$	$37,4 \pm 2,24$	$p > 0,001$
фовеа	$18,6 \pm 4,2$	$18,15 \pm 2,97$	$p > 0,001$
парафовеа	$36,7 \pm 4,71$	$36,6 \pm 4,76$	$p > 0,001$
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе, %			
общая	$42,1 \pm 2,11$	$43,35 \pm 2,16$	$p > 0,001$
фовеа	$31,35 \pm 4,55$	$31,25 \pm 5,08$	$p > 0,001$
парафовеа	$47,25 \pm 3,37$	$46,65 \pm 3,78$	$p > 0,001$

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

Для оценки микроаневризм, гиперрефлективных точек, площади кист, ДРИЛ и ФАЗ, ОКТ-ангиограммы ГСК в режиме En Face, выполненные по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм были тщательно проверены на предмет автоматической сегментации различных слоев сетчатки, с особым вниманием к сегментации на уровне ГСК и подвергнуты постобработке с использованием программного обеспечения ImageJ (версия 1.51, США, LOCI, университет Висконсина), после чего проводилась количественная оценка вышеуказанных ОКТ-А биомаркеров.

Таблица 3. Показатели количества микроаневризм, гиперрефлективных точек, а также площади фовеальной аваскулярной зоны, кист и ДРИЛ

	Основная группа	Группа контроля	p-value
Количество микроаневризм (шт.)	12±3,86	19±4,81	p>0,001
Количество гиперрефлективных точек (шт.)	67,5±5,1	65±5,24	p>0,001
Площадь фовеальной аваскулярной зоны (мм ²)	0,257±0,03	0,232±0,02	p>0,001
ДРИЛ (мм ²)	656±87,66	659±94,78	p>0,001
Площадь интратетинальных кист (мм ²)	0,2095±0,02	0,244±0,02	p>0,001

В результате анализа указанных в таблице биомаркеров было отмечено, что в основной группе показатели количества микроаневризм, площади ДРИЛ и интратетинальных кист были незначительно ниже, чем в группе контроля, а показатели количества гиперрефлективных точек и площади ФАЗ, напротив, были незначительно меньше в группе контроля, однако, данные различия не являлись статистически значимыми (p>0,05).

Для определения диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации у пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком 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 основной и контрольной групп выявлена слабая прямая связь между МКОЗ и СЧ с высотой отека вне фовеа и ДРИЛ. Вследствие слабой прямой связи высоты отека вне фовеа и ДРИЛ, показатели высоты отека вне фовеа и ДРИЛ были исключены из регрессионного анализа.

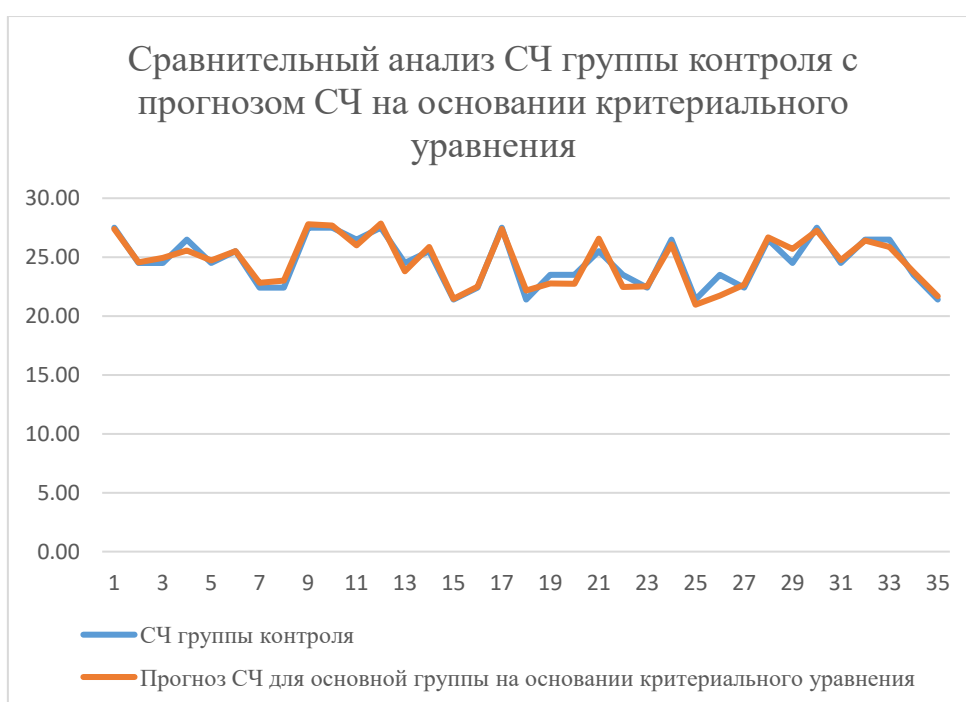
В результате проведенного линейного регрессионного анализа зависимости функциональных показателей МКОЗ и СЧ от показателей ОКТ-А-биомаркеров, было выявлено, что в большей степени от показателей ОКТ-А-биомаркеров зависит СЧ, чем МКОЗ, которую можно спрогнозировать при помощи критериального уравнения.

График 1. Сравнительный анализ СЧ основной группы с прогнозом СЧ на основании критериального уравнения



Для СЧ группы контроля и критериального уравнения построен график. Средняя абсолютная процентная ошибка (MAPE) 1,88%. Средняя спрогнозированная величина СЧ $24,65 \pm 2,07$ равна средней СЧ.

График 2. Сравнительный анализ СЧ группы контроля с прогнозом СЧ на основании критериального уравнения



Разработка диагностического этапа технологии

Диагностический этап был разработан для определения топографической локализации микроаневризм, зон отека и ишемии, то есть мишеней для планирования прицельного субпорогового лазерного лечения пациентов основной группы, 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 основной и

контрольной групп ОКТ-А проводили по протоколам HD Angio Retina 6×6 мм и Angio Retina 3×3 мм с центрированием на фовеа.

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

Зоны ишемии (неперфузии) на уровне ПСС и ГСК на ОКТ-ангиограмме, выполненной по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм отображались синим цветом на фоне сосудов, обозначенных зеленым цветом. Следует отметить, что топографическая локализация неперфузированных зон на уровне ПСС и ГКС различна, что свидетельствует о том, что для планирования лечения необходимо комплексно оценивать локализацию патологических процессов.

Пациентам основной группы с помощью коротковолновой АФ определяли результаты тестирования параметров микроимпульсного и непрерывного режимов, которые будут подробно описаны далее в разделе «Разработка методики тестирования параметров микроимпульсного режима».

Таким образом, применение в изучении фокального ДМО мультимодального диагностического комплекса, включающего ОКТ-А и исследование коротковолновой АФ позволило детально изучить структурно-анатомические изменения ангиоархитектоники сетчатки при фокальном ДМО, и, соответственно, определить мишени для навигационного лазерного лечения ДМО у пациентов основной группы.

Разработка лазерно-хирургического этапа

Данный этап включал в себя разработку эффективного и безопасного способа топографически-ориентированного лазерного лечения фокального ДМО с учетом послойного анализа сосудистых сплетений и слоев сетчатки с индивидуальным подбором параметров непрерывного и микроимпульсного

излучения с определением порога повреждения по данным коротковолновой аутофлюоресценции на основе использования НЛУ Navilas 577s.

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

Для определения индивидуальных энергетических параметров, необходимых для лечения, для каждого пациента проводили тестирование параметров микроимпульсного и непрерывного режимов, рассчитанных путем компьютерного моделирования на НЛУ Navilas 577s в зависимости от степени пигментации глазного дна и прозрачности оптических сред. Тестирование осуществлялось со следующими энергетическими параметрами: для микроимпульсного режима – длительность микроимпульса – 100 мкс, интервал между импульсами – 2000 мкс, длительность пакета – 10 мс, количество импульсов в пакете – 5, 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 (патент РФ на изобретение № 2752544 от 27.01.2021г.). Тестирование осуществлялось следующим образом: последовательно наносили несколько паттернов, состоящих из трех аппликатов с различными параметрами (с шагом в 10 мВт для непрерывного режима и 0,1 Вт для микроимпульсного режима) на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады.

После тестирования всем пациентам через один час выполняли исследование коротковолновой аутофлюоресценции (488 нм) на ретиноангиографе Spectralis® HRA (Heidelberg Engineering, Германия) с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для непрерывного и микроимпульсного режимов выбирали минимальную мощность, которая вызывает видимые повреждения ретинального пигментного эпителия.

Разработка методики навигационного лазерного лечения

Технология субпорогового лазерного лечения фокального ДМО у пациентов основной группы предусматривает сочетанное лазерное

воздействие, осуществляемое в двух режимах: микроимпульсном и непрерывном, в зависимости от локализации и характера патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки.

Энергетические параметры микроимпульсного режима были следующие: длительность микроимпульса – 100 мкс, рабочий цикл – 4,8%, мощность – 0,4-1,9 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 неперфузированных зон выполняли ОКТ-ангиограмму по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм, затем 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, наиболее информативно отражающей данные изменения. Для импортирования изображения в НЛУ использовали цветную карту ПСС, идентификация магистральных сосудов на которой позволяет топографически-ориентировано 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. После чего осуществляли наложение ОКТ-ангиограммы ГСК, выполненной в режиме En Face, до полного их сопоставления. Перед лазерным воздействием в непрерывном режиме, используя ОКТ-ангиограммы составлялся 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, расположенных вдали от ФАЗ.

Предварительно для определения индивидуальной мощности, необходимой для непрерывного режима, проводили тестирование энергетических параметров, описанное выше. После тестирования через 1 час проводили исследование коротковолновой аутофлуоресценции с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для непрерывного режима выбирали минимальную мощность, которая вызывала 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 интратретинальные кистами.

После комплексного анализа данных изменений, осуществляли топографически-ориентированное планирование операции в микроимпульсном режиме путем нанесения на зоны 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, описанное выше. После тестирования через 1 час проводили исследование коротковолновой аутофлуоресценции 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. Дополнительно устанавливали одну зону безопасности, 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.

Таким образом, предлагаемая технология субпорогового лазерного лечения фокального ДМО, позволяет топографически-ориентированно и патогенетически обоснованно воздействовать на мишени в виде ретинальной ишемии, микроаневризм и интреретинальных кист, являющиеся клиническими маркерами, отражающие важные звенья патогенеза заболевания. Благодаря предварительно выполненному тестированию, возможно проведение субпорогового лечения и топографически-ориентированного воздействия на зоны ишемии, отека и микроаневризмы при ДМО, расположенные не только в зоне отека, но и за пределами его с минимальной мощностью и наименьшим повреждением достаточным для достижения клинического эффекта для каждого пациента. Данные особенности технологии позволяют проводить лечение прицельно по микроаневризмам, расположенным за пределами отека, которые, по мнению ряда авторов ДМО (Takahiro Horii et al., 2010), являются предвестниками развития отека, в непрерывном субпороговом режиме, что позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса. Исходя из послойной топографической локализации патологических изменений по данным ОКТ-А, для лечения ДМО представляются перспективным разработка дифференцированного подхода, включающего целенаправленное воздействие на выявленные “мишени” с использованием различных режимов лазерного воздействия в зависимости от их вида и расположения. Лазерное лечение по данной технологии позволило нормализовать состояние сетчатки. Предполагаемым механизмом лечебного действия сочетанного субпорогового лазерного воздействия по разработанной технологии, является высвобождение различных цитокинов и белков теплового шока в ответ на

разноплановые виды излучения, что проявлялось в виде снижения высоты отека, уменьшения количества микроаневризм и зон неперфузии.

Навигационное лечение группы контроля

Навигационное лечение группы контроля проводилось по технологии «модифицированной решетки». Перед операцией проводилось предварительное планирование путем наложения интерполированной цветной карты толщины сетчатки “Full Thickness”, выполненной по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм на фотографию глазного дна. Тестирование энергетических параметров осуществлялось путем нанесения на интактную сетчатку паттернов по три аппликата с различными параметрами (от минимальных к максимальным) до визуализации минимально видимого аппликата. Лечение проводилось по зоне отека и микроаневризм, отображенным на карте толщины сетчатки “Full Thickness” в пороговом режиме со следующими энергетическими параметрами: длительность импульса – 0,05 с, диаметр пятна – 100 мкм, мощность – 50-300 мВт, длина волны – 577 нм.

Пациентам основной и контрольной групп после проведения лазерной операции назначали инстилляции нестероидных противовоспалительных препаратов по стандартной схеме.

Технология субпорогового ОКТ-А-навигационного лазерного лечения фокального ДМО в микроимпульсном и непрерывном режимах позволяет топографически-ориентированно и патогенетически обоснованно воздействовать на зоны ишемии, микроаневризм и отека исходя из клинической ситуации. Данный метод лечения позволяет реализовать персонализированный подход к лечению ДМО в том числе у пациентов с ранними доклиническими стадиями диабетической макулопатии с макулярным отеком. При этом использование микроимпульсного лазерного воздействия с индивидуально подобранными параметрами обеспечило возможность безопасного лечения в фовеа, а также минимизировало риски необоснованного повреждения окружающих тканей, что явилось важным преимуществом разработанной технологии.

Применение ОКТ-навигации в технологии лазерного лечения ДМО по методике «модифицированной решетки» позволило усовершенствовать существующий традиционный подход возможностью топографически-ориентированного воздействия в зоне отека и микроаневризм, отображенных на цветной карте толщины сетчатки. Реализация навигационной технологии направлена на повышение клинко-анатомических и функциональных результатов лечения пациентов с фокальным ДМО.

Изучению клинко-анатомических результатов лечения пациентов с фокальным ДМО с применением субпорогового топографически-ориентированного навигационного лечения в сравнении с воздействием по методике «модифицированной решетки» посвящена следующая глава диссертационного исследования.

Анализ клинко-функциональных результатов лечения в клинческих группах

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

После проведения субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека по разработанной технологии в раннем и позднем послеоперационном периоде осложнений, заключающихся в гиперкоагуляции 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 не было отмечено ни в одном случае. У 3 пациентов основной группы (6%) в срок через 6 месяцев после лечения выявили 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 провели

дополнительный сеанс топографически-ориентированного лечения в субпороговом микроимпульсном режиме по зоне отека и микроаневризм, ранее не подвергшихся лазерному воздействию. Также рецидив ДМО с высотой более 400 мкм с МКОЗ менее 0,6 отметили у 2 пациентов группы контроля (6%) в срок через 12 месяцев после лазерного лечения, после чего осуществили интравитреальное введение препарата ранибизумаб.

В основной группе и группе контроля в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения были получены следующие показатели СЧ и ЦТС.

В течении всех сроков наблюдения у пациентов основной группы после проведенного лечения отмечалось достоверное повышение показателя светочувствительности сетчатки ($p < 0,001$) и достоверное снижение центральной толщины сетчатки ($p < 0,001$), наиболее значимое улучшение показателя СЧ ($p < 0,001$) и значимое снижение показателя ЦТС ($p < 0,001$) отмечали в срок 3 месяца после начала лечения. Показатели остроты зрения и ЦТС в группах были сопоставимы. У пациентов группы контроля наиболее статистически значимое снижение показателя ЦТС ($p < 0,001$) отмечали в срок 3 месяца после начала лечения. Однако статистически значимое улучшение показателя СЧ ($p < 0,001$) у пациентов группы контроля было отмечено только в срок через 1 месяц после лечения.

Через 12 месяцев после проведенного лечения в основной и контрольной группах были получены следующие результаты: у пациентов основной группы показатели МКОЗ существенно увеличились, в среднем на 0,1 (от 0,75 до 0,85); у пациентов группы контроля показатели МКОЗ увеличились в среднем на 0,14 (от 0,7 до 0,84); у пациентов основной группы показатели СЧ увеличились на фоне проведенного лечения в среднем на 2,5 дБ (от 24,1 до 26,65); у пациентов группы контроля показатели СЧ снизились на фоне проведенного лечения в среднем на 0,19 дБ (от 24,65 до 24,46); у пациентов основной группы показатели ЦТС значительно снизились на фоне проводимого лечения, в среднем на 78,22 мкм (от 304,48 до 226,14); у пациентов группы контроля показатели ЦТС значительно снизились на фоне проводимого лечения, в среднем 58,94 мкм (от 374,89 до 314,6);

Далее были сопоставлены функциональные и морфометрические показатели у пациентов основной и контрольной групп после проведенного лечения.

Для оценки изменения сосудистой плотности на уровне ПСС и ГСК был проведен сравнительный анализ данных показателей у пациентов основной группы и группы контроля.

В результате анализа данных, увеличение сосудистой плотности на уровне ПСС и ГСК у пациентов группы 1 было отмечено в сроки 1, 3 и 6, 9 и 12 месяцев, а у группы 2 – данные изменения были отмечены только через 6 месяцев и последующие сроки наблюдения.

Увеличение общей плотности сосудов на уровне ПСС у пациентов основной группы после лазерного лечения происходило в сроки 1 месяц и более, в фовеа – в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев, а в парафовеальной области – в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. У пациентов основной группы 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, 9 и 12 месяцев после лечения. Наиболее значимое улучшение показателя СЧ - 26,7 dB ($p < 0,001$) отмечали в срок через 9 месяцев после начала лечения и значимое снижение показателя ЦТС – 202,38 мкм ($p < 0,001$) отмечали в срок через 3 месяца после начала лечения.

У пациентов группы контроля увеличение общей плотности сосудов, а также сосудистой плотности в фовеа на уровне ПСС после лазерного лечения отмечено в сроки 6,9 и 12 месяцев, а в парафовеальной области – в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев. Напротив, на уровне ГСК увеличение общей сосудистой плотности, плотности сосудов в фовеа и в парафовеальной зоне наблюдалось через 6, 9 и 12 месяцев после лечения. Наиболее значимое улучшение показателя СЧ - 24,65 dB ($p < 0,001$) отмечали в срок через 1 месяц после начала лечения и значимое снижение показателя ЦТС - 307,83 мкм ($p < 0,001$) отмечали в срок через 6 месяцев после начала лечения.

Для оценки эффективности методик проводимого лазерного лечения по разработанной и стандартной технологии у пациентов основной группы и группы контроля был проведен сравнительный анализ таких ОКТ-А биомаркеров, как – микроаневризмы, гиперрефлективные точки, площадь кист и ДРИЛ (в сроки – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения). Для реализации данного анализа ОКТ-ангиограммы ГСК в режиме En Face по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм были подвергнуты постобработке с использованием программного обеспечения ImageJ (версия 1.51, США, LOCI, университет Висконсина). Все ОКТ-ангиограммы были тщательно проверены на предмет автоматической сегментации различных слоев сетчатки, с особым вниманием к сегментации на уровне ГСК.

Площадь кист значительно снизилась, начиная с 1 месяца наблюдения и на протяжении всех последующих сроков в основной группе (12 месяцев $0,02\pm 0,03$ мм²) и группе контроля (12 месяцев – $0,02\pm 0,06$ мм²). Количество микроаневризм на уровне ГСК значительно снизилось и составило $7,52\pm 2,49$ к 9 месяцам и $7,6\pm 2,57$ к 12 мес. наблюдения как в основной группе, так и в группе контроля – $12,94\pm 3,29$ (9 мес.) и $13,34\pm 3,77$ (12 мес.) и сохранялось во время всех последующих визитов. Количество гиперрефлективных точек значительно уменьшилось в сроки 9 и 12 месяцев в основной группе (9 месяцев – $58,58\pm 4,02$; 12 месяцев – $58,68\pm 4,53$) и группе контроля (9 месяцев – $61,51\pm 5,07$ и 12 месяцев – $61,91\pm 5,77$). По результатам настоящего исследования, площадь ФАЗ была стабильна на протяжении всех сроков наблюдения у пациентов обеих групп, что по данным литературы является хорошим прогностическим признаком при ДМО. По результатам нашего исследования, площадь ФАЗ была стабильна на протяжении всех сроков наблюдения у пациентов основной группы, однако у группы контроля через 12 месяцев после лечения данный показатель незначительно увеличится – $0,23\pm 0,03$ мм².

Исходно ДРИЛ присутствовал у 24 пациентов (в 48,0% случаев) в основной группе, и у 17 (48,5%) пациентов группы контроля. Средняя площадь ДРИЛ до лечения составила $656\pm 3,96$ мкм в основной группе, и

659±6,4 в группе контроля; данный показатель незначительно уменьшился через 12 месяцев наблюдения – 654±3,28 мкм в основной группе (P=0,09), и 658±6,88 в группе контроля (P=0,6), так и не достигнув статистической значимости $P > 0,05$.

С целью оценки эффективности разработанной технологии лазерного лечения были сопоставлены функциональные (МКОЗ, СЧ) и морфометрические показатели до и через 12 месяцев после проведенного лечения, выраженные в процентном отношении к функциональным (МКОЗ, СЧ) и морфометрическим показателям до лечения.

После проведенного лазерного лечения по разработанной технологии к сроку 12 месяцев отмечено следующая динамика функциональных показателей: повышение средних значений МКОЗ в основной группе с $0,75 \pm 0,08$ до $0,85 \pm 0,15$, на 12,7% и в контрольной группе с $0,7 \pm 0,08$ до $0,84 \pm 0,14$, на 19,1%; повышение СЧ в основной группе с $24,1 \pm 2,07$ до $26,65 \pm 2,47$ dB, на 10,6% и снижение в контрольной группе с $24,65 \pm 2,07$ до $24,46 \pm 2,22$, dB на 0,7%.

По морфометрическим показателям: снижение высоты отека ЦТС у пациентов основной группы с $304,48 \pm 15,72$ до $226,22 \pm 53,07$ мкм, на 25,7% и у пациентов контрольной группы с $374,89 \pm 44,4$ до $314,6 \pm 36,5$ мкм, на 15,8%.

По показателям ОКТ-А: увеличение общей плотности сосудов в ПСС в основной группе с $38,45 \pm 2,48$ до $44,25 \pm 3,4$, на 15,1% и в контрольной группе с $37,4 \pm 2,24$ до $37,65 \pm 2,36$, на 0,7%; увеличение плотности сосудов в ПСС, в фовеа в основной группе с $18,6 \pm 4,2$ до $20,61 \pm 4,56$, на 10,8% и в контрольной группе с $18,15 \pm 2,97$ до $18,65 \pm 2,99$, на 2,7%; увеличение плотности сосудов в ПСС, в парафовеа в основной группе с $36,7 \pm 4,71$ до $38,46 \pm 4,9$, на 4,8% и в контрольной группе с $36,6 \pm 4,76$ до $37,8 \pm 4,86$, на 3,3%; увеличение общей плотности сосудов в ГСК в основной группе с $42,04 \pm 2,11$ до $44,66 \pm 2,45$, на 6,2% и в контрольной группе с $43,35 \pm 2,16$ до $43,94 \pm 2,15$, на 1,4%; увеличение плотности сосудов в ГСК, в фовеа в основной группе с $31,35 \pm 4,55$ до $41,55 \pm 6,35$, на 32,5% и в контрольной группе с $31,26 \pm 5,08$ до $31,28 \pm 5,29$, на 0,1%; увеличение плотности сосудов в ГСК, в парафовеа в основной группе с

47,24±3,37 до 47,83±3,68, на 1,2% и в контрольной группе с 46,64±3,78 до 46,89±3,95, на 0,5%; снижение количества микроаневризм в основной группе с 12,04±3,86 до 7,6±2,57 шт., на 36,9% и в контрольной группе с 19±4,81 до 13,34±3,77 шт., на 29,8%; снижение количества гиперрефлективных точек в основной группе с 67,54±5,1 до 58,68±4,53 шт., на 13,1% и в контрольной группе с 64,97±5,24 до 61,91±5,77 шт., на 4,7%; сокращение площади фовеальной аваскулярной зоны в основной группе с 0,26±0,03 до 0,25±0,03 мм², на 1,7 % и увеличение в контрольной группе с 0,23±0,02 до 0,23±0,03 мм², на 0,8%; также отмечалось уменьшение площади интратетинальных кист в основной группе с 0,21±0,02 до 0,02±0,03 мм², на 88,7% и в контрольной группе с 0,24±0,02 до 0,02±0,06 мм², на 90,1%.

Таким образом, у пациентов основной группы, пролеченных по технологии субпорогового лазерного воздействия показатели СЧ, а также плотности сосудов в ПСС и ГСК выше, чем у пациентов контрольной группы, пролеченных по технологии макулярной «модифицированной решетки». Так же у пациентов основной группы наблюдалась более выраженная динамика в виде уменьшения количества микроаневризм, гиперрефлективных точек и площади фовеальной аваскулярной зоны. Напротив, у пациентов контрольной группы увеличение показателей МКОЗ и снижение высоты отека ЦТС выражено незначительно больше, чем в основной группе. Площадь интратетинальных кист были сопоставима в основной и контрольной группе.

Определение показаний и противопоказаний к разработанной технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека.

Как известно, ДМО 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 и прогноз проводимого лечения.

В связи с этим, нами определены показания к проведению к субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного

отека на основе навигационной технологии в зависимости от его вовлечения фовеа, а также от изменений ангиоархитектоники сетчатки в макулярной зоне, идентифицируемых методом ОКТ-А. Подобный дифференцированный подход при выборе последовательности этапов технологии лечения, в зависимости от выявленных изменений по данным ОКТ-А, можно представить в виде лечебно-диагностического алгоритма пошагового обследования и лечения пациентов с фокальным ДМО. 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, проводится комплекс специальных исследований для прицельной структурной и морфометрической оценки макулярной зоны, включающий ОКТ, ОКТ-А и компьютерную микропериметрию. Для реализации субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека в зависимости от локализации отека, в первую очередь необходимо четко определить топографическое расположение целевого участка для последующего лазерного воздействия. После определения методом ОКТ-А локализации отека и вовлечение, 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. Планирование и проведение лазерного лечения разнилось в зависимости от локализации отека: при ДМО с вовлечением фовеа воздействовали на зоны ишемии и микроаневризм, локализованные вне фовеа в субпороговом непрерывном режиме, исключая ФАЗ, а по зоне отека и микроаневризм в фовеа в микроимпульсном режиме; при ДМО без захвата фовеа воздействовали на зоны ишемии и микроаневризм, локализованные вне фовеа в субпороговом непрерывном режиме, исключая ФАЗ, а по зоне отека вне фовеа в микроимпульсном режиме. При стабильном течении заболевания после выполнения навигационного лазерного воздействия динамическое

наблюдение проводится в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения. При возникновении рецидива ДМО с ЦТС до 400 мкм вне фовеа и до 350 с захватом фовеа, а также отсутствием снижения зрительных функций – проводится повторный сеанс по зоне отека и микроаневризм в микроимпульсном режиме. В случае рецидива ДМО с ЦТС более 400 мкм вне фовеа и более 350 с захватом фовеа и/или снижении зрительных функций – рекомендуется интравитреальное введение анти-VEGF препарата.

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 и площади ДМО и позволила уменьшить риски развития осложнений, в связи с чем появилась возможность безопасного проведения повторных сеансов. 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.

ВЫВОДЫ

1. С использованием методов мультимодальной визуализации, включающего спектральную оптическую когерентную томографию, оптическую когерентную томографию в ангио-режиме определен перечень специфических визуализируемых ОКТ-А-биомаркеров фокального диабетического макулярного отека, отражающий состояние ангиоархитектоники сетчатки в динамике патологического процесса. При помощи комплекса мультимодальной диагностики, включающий исследования аутофлюоресценции и компьютерной микропериметрии оценены клиничко-функциональные показатели пациентов с фокальным ДМО. Методами корреляционного и линейного регрессионного анализа установлены зависимости функциональных показателей МКОЗ и СЧ от показателей ОКТ-А-биомаркеров, было выявлено что в большей степени от

показателей ОКТ-А-биомаркеров зависит СЧ чем МКОЗ, которую можно спрогнозировать при помощи критериального уравнения.

2. Разработанный диагностический этап технологии, заключающийся в точном определении мишеней (зоны неперфузии, интравитреальных кист и микроаневризм) для навигационного лазерного воздействия путем комплексного анализа ангиоархитектоники сетчатки на уровне ПСС и ГСК согласно данным оптической когерентной томографии-ангиографии позволяет осуществлять топографически-ориентированное лазерное лечение.

3. Разработан эффективный и безопасный способ субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ-А-навигации, включающий проведение сочетанного лазерного воздействия в непрерывном субпороговом режиме по зонам неперфузии и микроаневризм вне ФАЗ, а также по зонам отека в микроимпульсном режиме, включая ФАЗ при распространении отека на нее с предварительным подбором энергетических параметров микроимпульсного и непрерывного режимов по данным коротковолновой аутофлуоресценции.

4. Эффективность разработанной технологии выражается в улучшении показателей центральной светочувствительности сетчатки (в среднем на 10,6% (ДИ от $24,1 \pm 2,07$ до $26,65 \pm 2,47$) и снижении показателей центральной толщины сетчатки в среднем на 25,7 % (ДИ от $304,48 \pm 15,72$ до $226,22 \pm 53,07$). У пациентов основной группы, пролеченных по технологии субпорогового лазерного воздействия показатели СЧ, а также плотности сосудов в ПСС и ГСК выше, чем у пациентов контрольной группы, пролеченных по технологии макулярной «модифицированной решетки». Также у пациентов основной группы наблюдалась более выраженная динамика в виде уменьшения ЦТС, количества микроаневризм, гиперрефлективных точек и площади фовеальной аваскулярной зоны. Показатели МКОЗ и площади интравитреальных кист были сопоставимы в обеих группах. Безопасность предложенной технологии выражается в отсутствии клинически значимых интра- и послеоперационных осложнений.

5. Разработаны показания и противопоказания к субпороговому

лазерному лечению фокального диабетического макулярного отека на основе навигационной технологии и мультимодальной визуализации, представленные в виде лечебно-диагностического алгоритма, обеспечивающего поэтапное всестороннее обследование и дифференцированный подход к лечению пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, а также компьютерную микропериметрию 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-А-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 интравитреальных кист.

3. При ДМО с вовлечением фовеа рекомендуется осуществлять лечебное воздействие на зоны ишемии и микроаневризм, локализованные вне фовеа в субпороговом непрерывном режиме, исключая ФАЗ, а по зоне отека и микроаневризм в фовеа в микроимпульсном режиме; при ДМО без захвата фовеа воздействовать на зоны ишемии и микроаневризм, локализованные вне фовеа в субпороговом непрерывном режиме, исключая ФАЗ, а по зоне отека вне фовеа в микроимпульсном режиме.

4. Перед этапом лазерного лечения определяются зоны неперфузии, микроаневризм и интравитреальных кист и методом оптической когерентной

томографии с функцией ангиографии. В дальнейшем эти данные используются для топографически-ориентированного лазерного лечения.

5. Проведение топографически-ориентированного лазерного лечения фокального макулярного отека в субпороговом непрерывном и микроимпульсном режимах на основе навигационной технологии в ходе одного сеанса позволяет стабилизировать состояние сетчатки и снизить риски развития возможных осложнений при применении пороговой лазеркоагуляции.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

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

2. 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. – <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2021-3-217-221>

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

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 / Володин П.Л., Иванова Е.В., Полякова Е.Ю.; 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/ Володин П.Л., Иванова Е.В., **Полякова Е.Ю.**; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». – № 2021126170
заявл. 06.09.2021; опубл. 28.04.2022.