

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

На правах рукописи

ПОЛЯКОВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

**СУБПороГОВОЕ ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ФоКАЛЬНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО
ОТЕКА НА ОСНОВЕ НАВИГАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

3.1.5 - Офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Володин Павел Львович

Москва 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиология диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека	13
1.2. Патогенетические механизмы развития диабетической макулопатии с диабетическим макулярным отеком	14
1.3. Клинические проявления и классификация диабетической макулопатии с диабетическим макулярным отеком	18
1.4. Современные методы диагностики диабетической макулопатии с диабетическим макулярным отеком	20
1.5. Естественное течение и функциональный прогноз диабетического макулярного отека	32
1.6. Современные подходы к лечению пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком	33
1.6.1. Актуальные тенденции в системном контроле заболевания.....	33
1.6.2. Применение антиангиогенной терапии	34
1.6.3. Лазерные методы лечения диабетического макулярного отека	36
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Общая характеристика пациентов	48
2.2. Методы обследования органа зрения	50
2.2.1. Оптическая когерентная томография в стандартном и ангио-режиме ...	51
2.2.2. Исследование коротковолновой аутофлюоресценции	56
2.2.3. Компьютерная микропериметрия	57
2.2.4. Цветная фоторегистрация глазного дна	58
2.3. Оборудование для проведения лазерного лечения	59
2.4 Методы статистической обработки полученных результатов	60
Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ МЕТОДАМИ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМ ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ	61

3.1. Результаты первичного осмотра пациентов	61
3.2 Определение диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации у пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком методом корреляционного анализа	65
Глава 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУБПороГОВОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФОКАЛЬНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА НА ОСНОВЕ НАВИГАЦИОННОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ	73
4.1. Разработка диагностического этапа.....	73
4.2. Разработка лазерного этапа	76
4.2.1. Разработка методики тестирования параметров микроимпульсного и непрерывного режимов лазерного воздействия пациентов основной группы. 77	
4.2.2. Разработка методики навигационного лазерного лечения	79
4.3. Разработка лечебно-диагностического алгоритма технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека	83
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕХНОЛОГИИ СУБПороГОВОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНОЙ ПОРОГОВОЙ МАКУЛЯРНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИЕЙ ПО ТИПУ «МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕШЕТКИ» ПО АНАТОМИЧЕСКИМ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ	95
5.1. Анализ клинико-анатомических и функциональных результатов результатов лечения в клинических группах	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Исходя из глобального доклада по сахарному диабету (СД) Всемирной организации здравоохранения, опубликованного в 2018 г., 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 регионе мира (США, Европе, Австралии и Азии), было выявлено, что практически у каждого десятого пациента (10,2%), страдающего сахарным диабетом, отмечается развитие ДМО. 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 фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), а также наличие неоваскуляризации (Cole E.D. et al., 2016). Тем не менее, данный диагностический метод не дает возможность определять изменения в сосудистых 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 ангиорежимом – ОКТ-ангиография (ОКТ-А), открывают новые возможности для изучения ранних структурных изменений сетчатки при ДМО (Schmidt-Erfurth U. et al., 2017). С помощью

метода ОКТ-А возможно получить более детальную характеристику ключевых ОКТ-А-биомаркеров, отражающих важные звенья патогенеза заболевания (Al-Sheikh M. et al., 2016; Coscas F et al, 2013; Hwang T.S. et al., 2015). Несмотря на то, что на данный момент детально изучены особенности патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки при ДМО, по данным литературы отсутствует единый диагностический алгоритм, позволяющий комплексно оценить данные изменения.

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». 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 ретинального пигментного эпителия (РПЭ) 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 центральном поле зрения пациента и снижение контрастной чувствительности сетчатки (Schmidt-Erfurth U. et al., 2017). 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 показало, что для получения тканевого ответа в ряде ситуаций нет необходимости в необратимом повреждении его

структуры, и потому достичь терапевтического эффекта можно, используя щадящие энергетические параметры (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).

В связи с вышеуказанными данными, на данный момент для лечения фокального ДМО, применение различных лазерных методов лечения остается актуальным.

Методы субпороговой лазерной коагуляции сетчатки и микроимпульсного лазерного воздействия, по мнению многих авторов, являются эффективными и безопасными, что позволяет проводить неоднократные сеансы лечения, в том числе и в фовеальной аваскулярной зоне (Дога А.В., Качалина Г.Ф., Буряков Д.А., Педанова Е.К., 2016-2017; Luttrull J.K. et al., 2012).

Современный и высокоинформативный метод диагностики ОКТ-А открывает новые возможности в изучении ангиоархитектоники сетчатки при ДМО, а следовательно, его целенаправленное использование позволит более точно определить потенциальные мишени для патогенетически

обоснованного прецизионного лазерного воздействия (Петрачков Д.В., Будзинская М.В., 2020).

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 вышесказанное, следует отметить, что до настоящего времени не существует общепринятого подхода и отсутствует единство мнений в выборе предпочтительной тактики лечения ДМО. Все вышеуказанные методы лечения имеют свои преимущества, недостатки и ограничения, 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 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, 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 в рамках внутриклинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Москва) в 2021 г.; на Научно-практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине» (Москва, 2019); XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020); конференции «21th EURETINA Congress» (Virtual, 2021); XVIII Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2021); Юбилейной научно-практической конференции «Современные достижения офтальмологии», посвященной 30-летию Тамбовского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» (Тамбов, 2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021); XIX Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Уфа, 2022); XVI, XVII Всероссийской конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва 2021, 2022), I Дальневосточном офтальмологическом саммите (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.).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека

Сахарный диабет (СД) является одной из крупнейших эпидемий, с которой сталкивается мир, как в развитых, так и в развивающихся странах. В 2006 году Международная федерация сахарного диабета (IDF от англ. International Diabetes Federation) опубликовала данные, отражающие, что СД страдают 246 миллионов человек во всем мире [96]. Однако в дальнейшем данные были пересмотрены в сторону повышения в 2010 году до 285 миллионов человек [162]. В 2019 году IDF не только подсчитала, что примерно 463 миллиона взрослых (в возрасте 20-79 лет) страдают СД, но и прогнозировала, что к 2045 году это число возрастет до 700 миллионов [96]. Доля пациентов с СД 2 типа увеличивается почти в каждой стране мира: так, 79% взрослых с СД живут в странах с низким или средним уровнем дохода, а еще 232 миллионам человек – что составляет половину страдающих этим заболеванием людей в мире, не верифицирован диагноз СД [96].

С ростом распространенности СД и увеличением продолжительности жизни людей с этим диагнозом, диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) становятся ведущими глобальными причинами потери зрения во многих странах. Несмотря на то, что распространенность сопоставима у мужчин и женщин, она различается в разных этнических группах, и в настоящее время причина этих очевидных этнических различий остается неясной. Данные о распространенности заболевания по всему миру различаются, но по данным многоцентрового исследования (GBD 2013), проведенного в 21 регионе мира (США, Европе, Австралии и Азии), было выявлено, что у каждого десятого пациента (10,2%), страдающего сахарным диабетом, отмечается развитие ДМО [5, 7, 16, 24, 26, 29, 82, 135, 212]. При этом установлено, 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.

В настоящее время недостаточное количество данных освещают частоту и прогрессирование ДР и ДМО. По данным эпидемиологического исследования ДР в Висконсине (WESDR), общая 10-летняя заболеваемость составляет 74% среди пациентов с ДР на исходном уровне, из которых у 64% развилась более тяжелая форма, а у 20% больных СД 1 типа и 14-25% больных СД 2 типа развивается ДМО [109]. При 25-летнем наблюдении у 97% развилась ДР, а у 17% клинически значимый ДМО [107].

Можно предположить, что частота и прогрессирование ДР и ДМО связаны с различными факторами риска, в частности с компенсацией СД. Исследования по контролю и осложнениям диабета (DCCT) показали, что при СД 1 типа интенсивная терапия снижает риск развития ДР, замедляет ее прогрессирование и снижает риск развития ДМО [67, 84, 221].

1.2. Патогенетические механизмы развития диабетической макулопатии с диабетическим макулярным отеком

Диабетический макулярный отек – это микрососудистое заболевание, наличие которого наиболее тесно связано с длительностью СД, а также с неконтролируемыми гипергликемией, артериальной гипертензией и дислипидемией [1, 5, 7, 108]. Патогенетические механизмы развития диабетической макулопатии на сегодняшний день являются предметом научной дискуссии, однако основным звеном патогенеза принято считать нарушение гематоретинального барьера (ГРБ) в условиях гипергликемии.

Нормальная сосудистая система сетчатки в физиологических условиях «защищает» сетчатку от просачивания жидкости в нее. Это достигается за счет функционирования внутреннего ГРБ, образованного плотными соединениями между слоем эндотелиальных клеток, их базальной мембраной

и окружающими перицитами, астроцитами и микроглией. Просачивание жидкости через стенку ретинальных сосудов регулируется двумя основными механизмами: один включает открытие и закрытие плотных межэндотелиальных соединений (парацеллюлярный путь), а второй включает транспортные везикулы, которые проходят через плотные межэндотелиальные соединения (трансклеточный путь). СД и гипергликемия оказывают значительное негативное воздействие на стенку сосудов сетчатки, поскольку концентрация глюкозы в клетках отражает ее содержание в крови и тканевой жидкости, вследствие чего происходят молекулярные изменения в сосудах сетчатки и перицитах, которые приводят к повышению проницаемости сосудистой стенки, окклюзии сосудов, ишемии и последующему ангиогенезу [38, 79, 104, 179, 201, 224, 231].

В условиях гипергликемии возникает цепь патологических этапов развития ДМО, в результате которой образуются конечные продукты гликирования и активные формы кислорода, вызывающие повреждение сосудистой стенки и гибель эндотелиальных клеток. В начале наблюдается повышенная потеря перицитов (в результате апоптоза). Затем наблюдается утолщение базальной мембраны, окружающей эндотелий капилляров сетчатки, в результате чего он истончается [38, 106, 116].

Ранним клиническим признаком в патогенезе диабетической васкулопатии является присоединение лейкоцитов к эндотелию сосудов сетчатки, приводящее к разрушению эндотелиальных клеток, повышенной проницаемости сосудов и закрытию капилляров. Через некоторое время продолжающаяся потеря эндотелиальных клеток приводит к образованию «бесклеточных» капилляров и микроаневризм. Окклюзия капилляров и артериол сетчатки приводит к ишемии и гипоксии, следствием которых является развитие новообразованных сосудов сетчатки. В последствии поражаются астроциты сетчатки, обеспечивающие поддержание барьерных свойств сосудов сетчатки, индуцируя выработку белков плотного соединения [100].

Молекулярные изменения при ДМО в первую очередь являются следствием повышения выработки активных форм кислорода в клеточных митохондриях, что приводит к окислительному стрессу и повреждению тканей сетчатки [34].

Гипергликемия в свою очередь приводит к активации изоформы протеинкиназы С, гиперактивности гексаминового пути, увеличению потока глюкозы и других сахаров по полиольному пути и увеличению внутриклеточного образования продуктов гликирования [48]. Другие пути включают ренин-ангиотензин и гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- γ ; также известный как рецептор глицерона). Это увеличение активных форм кислорода приводит к воспалению за счет генерации IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, iNOS, IP-10, MMPs (особенно MMP9), C5-9 и TNF- α [106]. Кроме того, в эндотелии сетчатки повышается концентрация молекул эндотелиальной адгезии, таких как ICAM-1 (CD54) или E-селектин (CD62E), VCAM-1 (CD106) и PECAM (CD31) [42, 110].

Активные формы кислорода непосредственно влияют на нейроваскулярную систему сетчатки, приводя к усилению разрушения внутреннего гематоэнцефалического барьера. Они значительно повышают уровень VEGF, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость эндотелиальных клеток сетчатки за счет изменения плотных соединений. Аналогичным образом, повышенные уровни активных форм кислорода приводят к повышению уровня ангиопоэтина 2, снижению фактора роста тромбоцитов (PDGF) и снижению уровня VE-кадгерина, что в совокупности приводит к потере перицитов [168].

Данные различных публикаций подтверждают, что ДМО обусловлен не только повышением уровня VEGF, а еще и независимых от VEGF воспалительных факторов [105, 138]. Roh M.I. с соавт. в 2009 г. выявил, что IL-6, IL-8, VEGF и MCP-1 были значительно выше в водянистой влаге на глазах с клинически значимым ДМО, а также, что концентрация этих

цитокинов (IL-6, ИЛ-8 и MCP-1) коррелировала с рецидивами ДМО после интравитреальных инъекций бевацизумаба [172]. Funatsu H. с соавт. (2005) сообщили о значительном увеличении концентрации ICAM-1 в стекловидном теле у пациентов с ДМО, а также об увеличении IL-6, ангиотензина II и VEGF в стекловидном теле при ДР [77]. Кроме того, влияние VEGF на проницаемость эндотелиальных клеток связано с ангиопоэтинами – цитокинами, которые регулируют функцию сосудов через рецепторы эндотелиальных клеток (Tie2) [131, 199]. Ангиопоэтины 2 и Tie2 экспрессируются эндотелиальными клетками, их уровни повышаются в ответ на воспаление и гипоксию при высоком уровне глюкозы и диабетической сосудистой дисфункции, в то время как экспрессия ангиопоэтина 1 часто связана с клетками Мюллера и глией в индукции и поддержании гематоретинального и гематоофтальмического барьеров [131]. Уровни ангиопоэтина 2 повышены на глазах с клинически значимым ДМО, а также пролиферативной ДР и, по мнению ряда авторов, вызывают потерю эндотелиального (VE)-кадгерина сосудов посредством фосфорилирования [165, 168, 213]. In vitro было обнаружено, что дексаметазон увеличивает экспрессию ангиопоэтина 1 и снижает экспрессию ангиопоэтина 2, что указывает на то, что баланс ангиопоэтина 1/ ангиопоэтина 2 может иметь важное значение для определения функциональных изменений в сосудистой системе сетчатки в условиях гипергликемии [187]. Также по результатам ряда исследований было показано, что при ДР и ДМО нарушена калликреин-кининовая система [58, 105]. Kita T. с соавт. в 2015 г. показали, что VEGF и калликреин-кининовая система ККС независимо вносят вклад в патогенез ДМО, и что повышение уровня белка последней лучше коррелирует с тяжестью ДМО, чем VEGF [105].

Таким образом, ДМО развивается вследствие нейрососудистых нарушений, индуцированных патологическим каскадом биохимических процессов, ведущую роль в которых играют ангиогенез и воспаление,

возникающие вследствие нарушения ГРБ в условиях хронической гипергликемии.

1.3. Клинические проявления и классификация диабетической макулопатии с диабетическим макулярным отеком

Развитие ДМО возможно на любой стадии ДР, что проявляется субъективно в виде жалоб пациентов на снижение зрительных функций, а именно на «размытое изображение», реже метаморфопсии, а также может отмечаться циклическое снижение зрительных функций в зависимости от времени суток (чаще острота зрения снижается утром) [20]. В настоящее время не существует единой и общепризнанной классификации диабетической макулопатии и ДМО. Однако выделяют несколько основных клинических форм поражения макулярной зоны при СД, в зависимости от того, какое из звеньев патогенеза преобладает в клинической ситуации:

- ДМО или отечная диабетическая макулопатия – локальное изолированное нарушение внутреннего ГРБ (группа микроаневризм) с нарушением ауторегуляции (фокальный отек), или гиперпроницаемость капилляров в сочетании с нарушением наружного ГРБ (диффузный отек);
- тракционная диабетическая макулопатия – нарушение витреоретинальных взаимоотношений (тракционный отек);
- ишемическая диабетическая макулопатия – возникает вследствие преимущественной окклюзии капилляров (ишемический отек) [96].

Исследовательской группой по изучению раннего лечения ДР (ETDRS) введено понятие «клинически значимого ДМО», критериями которого являются:

- 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 [66].

Кроме этого, принято выделять ДМО с вовлечением или без вовлечения фовеа. Макулярный отек с вовлечением фовеа определяется как утолщение сетчатки (ретиальный отек), затрагивающее центральную зону диаметром в 1000 мкм [15].

Новые представления о патогенезе заболевания побудили авторов к разработке патогенетически обоснованных классификаций, одной из которых является классификация ДМО, предложенная Иванишко Ю.А. (2001) с выделением следующих форм: 1 – «сухая»; 2 – трансудативная; 3 – кистозная; 4 – геморрагическая; 5 – макулярная пролиферация; 6 – макулярный разрыв; 7 – эктопия фовеа; 8 – ишемическая (субатрофия фовеа) [13].

Высокоинформативным и неинвазивным методом диагностики ДМО является ОКТ, позволяющая верифицировать архитектуру сетчатки при патологическом процессе в том числе на ранних стадиях, оценить динамику ДМО, а также результаты лечения. С появлением высокотехнологических методов диагностики диабетической макулопатии, в 1999 г. Otani T. впервые была предложена ОКТ-классификация ДМО, основанная на морфометрических изменениях сетчатки и включающая губчатый отек, кистозный отек и серозную отслойку нейросенсорной сетчатки [157]. Позже, в 2009 г. Д. Н. Ковалевой-Георгиевой, разработана классификация, базирующаяся на качественных и количественных критериях ОКТ, включающих толщину, морфологию, топографию сетчатки, а также тракционный компонент, и состояние фоторецепторных клеток [111].

В 2021 г. Atsushi Fujiwara с соавт. была разработана современная ОКТ-классификация, основанная на локализации и площади отека для изучения взаимосвязи патологических изменений с остротой зрения путем анализа ОКТ-сканов в режиме En Face [76]. В классификации авторы разделили сетчатку на сегменты: сегмент 1, состоящий в основном из внутреннего

ядерного слоя и внешнего плексиформного слоя, включая слой волокон Хенле; и сегмент 2, состоящий в основном из внешнего ядерного слоя. ДМО был классифицирован как: фовеальное кистовидное пространство в сегменте 1 и отсутствие жидкости в сегменте 2, парафовеальное кистовидное пространство в сегменте 1 и отсутствие жидкости в сегменте 2, парафовеальное кистовидное пространство в сегменте 1 и диффузная жидкость в сегменте 2, диффузная жидкость в обоих сегментах и диффузная жидкость в обоих сегментах с субретиальной жидкостью. У пациентов с ДМО с диффузной жидкостью в сегменте 2, по мнению авторов, наблюдаются более низкие показатели зрительных функций, высокая скорость разрушения эллипсоидной зоны, чем у пациентов с ДМО без жидкости в сегменте 2. Данная классификация отражает важность локализации и площади отека для прогноза зрительных функций при ДМО.

Каждая из вышеперечисленных классификаций имеет достоинства и недостатки, однако в данный момент отсутствует общепринятая классификация для применения в клинической практике.

1.4. Современные методы диагностики диабетической макулопатии с диабетическим макулярным отеком

Стандартные методы офтальмологического обследования пациентов с ДМО, включающие офтальмобиомикроскопию, визометрию, цифровое фотографирование глазного дна являются неотъемлемой частью рутинной практики врача-офтальмолога, однако данные диагностические манипуляции позволяют лишь субъективно оценить функциональное и морфологическое состояние сетчатки [1, 16, 20, 21, 22, 29, 45]. Следует отметить, что за последние несколько десятилетий в области визуализации сетчатки и верификации ДМО были достигнуты огромные успехи. Новые технологии позволили улучшить визуализацию ангиоархитектоники сетчатки, а также выявить патологические изменения сетчатки на ранних этапах развития

патологического процесса и расширить доступ к скринингу во всем мире [5, 7, 9, 11, 24, 25, 117]. К данным методам диагностики и визуализации ДМО относятся: цифровое фотографирование глазного дна, ФАГ, ОКТ, ОКТ-А, аутофлюоресценция глазного дна, микропериметрия.

Цифровое фотографирование глазного дна

Цифровое фотографирование глазного дна – это быстрый, неинвазивный, хорошо переносимый и широкодоступный метод визуализации, позволяющий получить высококачественные изображения сетчатки. Он широко используется в сочетании с клинической оценкой для документирования видимых патологических изменений при ДР и ДМО. Традиционным «золотым стандартом» является система оценки раннего лечения ДР (ETDRS), которая использует семь полей цветной фотографии глазного дна для оценки сосудистых поражений [83]. Шкала тяжести клинической ДР и ДМО представляет собой упрощенную шкалу, основанную на системе ETDRS, которая была разработана в 2001 г. и является более удобной для клиницистов [85, 215].

Американское агентство по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) недавно одобрило первую в истории автономную диагностическую систему искусственного интеллекта на основе результатов клинических испытаний iDx-DR [30]. В исследовании iDX-DR приняли участие 900 пациентов в 10 медицинских центрах, и оно стало первым проспективным анализом эффективности автоматизированной системы идентификации ДР. Система превзошла заранее заданные характеристики с чувствительностью 87,2% и специфичностью 90,7% для выявления ДМО с использованием шкалы тяжести ДР в качестве стандарта ETDRS.

Сверхширокопольная фотография глазного дна основана на технологии, которая захватывает до 200° поля на одном изображении по сравнению со стандартной фотографией глазного дна на фундус-камере с

углом обзора от 30 до 55° поля на одном изображении. По данным ряда авторов, визуализация при данном методе исследования не только хорошо согласуется со стандартом ETDRS для классификации ДР, но также дает несколько дополнительных преимуществ, таких как сокращение времени получения изображения [31].

Флюоресцентная ангиография

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) – это диагностический метод, использующий флюоресцентный краситель (флюоресцеин натрия) для исследования сосудистой сети сетчатки *in vivo*. Основным преимуществом ФАГ является то, что данный диагностический метод позволяет верифицировать такие изменения ангиоархитектоники сетчатки, как отсутствие перфузии капилляров сетчатки, телеангиэктазии сосудов, микроаневризмы, выпадение капилляров, увеличение или неравномерность ФАЗ, а также наличие неоваскуляризации [59]. Флюоресцентная ангиография позволяет отличить фокальное просачивание от диффузной утечки (ликеджа) из капиллярного русла при ДМО [166].

Подобно фоторегистрации глазного дна, недавно технология широкопольной ФАГ сетчатки (UWF) и автоматизированный программный комплекс были применены группой исследователей в научной работе, в которую были включены результаты исследований 218 глаз пациентов с ДМО [214]. По результатам исследования, использование данной диагностической технологии, в 10% случаев позволило выявить патологические изменения сетчатки, не определяющиеся методами традиционной визуализации. Периферическая ишемия на изображениях UWF была ассоциирована с наличием ДМО, а автоматический расчет индекса ишемии с использованием UWF продемонстрировал обширные области неперфузии у пациентов с ДМО. Кроме того, в недавнем исследовании сообщалось о полностью автоматизированном алгоритме, способном количественно определять площадь просачивания при

проведении ФАГ с точностью 86% по сравнению с сегментацией, осуществляемой экспертами в ручном режиме [167].

В целом, основные недостатки ФАГ – это инвазивность и трудоемкость процедуры. Используемый при ФАГ контрастный краситель может вызывать ряд потенциальных побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, крапивница, судороги, анафилаксия и даже летальный исход [112, 118]. Преимущества ФАГ необходимо сопоставлять с возможными рисками и альтернативами использования менее инвазивных методик мультимодальной визуализации.

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это неинвазивный метод визуализации, в котором используются световые волны для визуализации поперечного сечения сетчатки *in vivo*. Метод ОКТ основан на реконструкции трехмерного распределения физических свойств объекта при решении обратной задачи распространения, проникновения оптического излучения малой длины волны со значительным диффузным рассеянием и когерентности в среде. Данный диагностический метод позволяет проводить объемную количественную оценку толщины сетчатки и хориоидеи, а также обнаружить ДМО у пациентов до того, как утолщение сетчатки будет визуализироваться при офтальмобиомикроскопии на щелевой лампе [21, 25, 29, 124]. По мнению ряда авторов, ОКТ – более чувствительный метод, чем фоторегистрация глазного дна, и фактически является «золотым стандартом» диагностики ДМО [102]. Кроме того, ее можно использовать для верификации вида ДМО, определения наличия или отсутствия макулярной тракции и локализации отека в определенных слоях сетчатки [5, 16, 50, 111].

В настоящее время ОКТ – бесценный и незаменимый инструмент для определения потребности в лечении и прогнозирования состояния сетчатки при ДМО у пациентов сахарным диабетом на основе изучения визуализируемых ОКТ-биомаркеров. Наиболее изученным ОКТ-

биомаркером при ДМО является центральная толщина сетчатки (ЦТС), которая может быть с высокой точностью измерена на SD-OCT, что имеет важное значение для оценки степени ДМО. Однако по мнению многих авторов, ЦТС недостаточно надежный прогностический биомаркер [134]. Поэтому представляется актуальным изучение таких биомаркеров, как степень поражения сетчатки и дифференциальное поражение ее внутренних и внешних слоев. Площадь поперечного сечения ткани сетчатки между плексиформными слоями при ДМО служит лучшим предиктором остроты зрения, чем ЦТС (80% против 14%) [164].

Дезорганизация внутренних слоев сетчатки на ОКТ (от англ. disorganization of retinal inner layers – DRIL) является предполагаемым биомаркером, который не только связан с остротой зрения, но также может рассматриваться предиктором изменения зрительных функций. DRIL определяется как потеря границ между ганглиозными клетками, внутренним плексиформным и наружным ядерным плексиформным слоями сетчатки на ОКТ, измеренная как поперечная протяженность. DRIL имеет большую корреляцию ($p < 0,001$) с остротой зрения, чем другие распространенные параметры ОКТ: эпиретинальная мембрана ($p = 0,5307$), нарушение эллипсоидной зоны ($p = 0,4046$) и наличие больших кист ($p = 0,2250$) [190, 191].

Однако несмотря на все преимущества, основное ограничение ОКТ по сравнению с ФАГ – это невозможность предоставить информацию о функциональном состоянии сетчатки, поскольку данный метод диагностики иллюстрирует изображения только в один момент времени.

Оптическая когерентная томография-ангиография

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) – это высокоинформативный, неинвазивный диагностический инструмент, который позволяет трехмерно визуализировать сплетения сетчатки слой за слоем, путем анализа различий в отражательной способности движения

эритроцитов и окружающих статичных тканей, а также количественно определять микрососудистые параметры и соотносить их с морфологическими данными, информативно приближенными к гистологическим срезам [5, 21, 56, 196]. ОКТ-А может не только создавать высокодетализированные трехмерные изображения сосудов сетчатки и хориоидеи, но и предоставлять информацию о сосудистом потоке в определенный момент времени. Это позволяет идентифицировать как области высокого кровотока, так и области ишемии, которые являются важными аспектами ДМО.

По сравнению с традиционными методами визуализации ОКТ-А имеет много преимуществ. В отличие от ФАГ сопоставимая информация получается без использования контрастного красителя, например, области неперфузии и микроаневризм и по мнению ряда авторов, позволяет лучше визуализировать неоваскуляризацию [92, 124].

Для реализации диагностического метода ОКТ-А в современной офтальмологической практике используются различные по параметрам и характеристикам оптические когерентные томографы с функцией ангиографии. Подробные сравнения каждого устройства, конкретных алгоритмов и характеристик с точки зрения качества изображения (видимость сосудов, количество артефактов), а также времени и надежности сбора данных исследуются в различных научных трудах [125, 143]. Однако общепризнанными условными недостатками метода ОКТ-А являются – маленькое поле исследования (обычно парафовеальное поле 3×3 мм или 6×6 мм), невозможность визуализировать просачивание жидкости из патологического очага по объективным признакам, возможное наличие артефактов изображения [62, 70]. Артефакты в ОКТ-А, связанные с получением изображения, движением глаз, обработкой изображения и стратегиями отображения, могут привести к неточной интерпретации изображения, и методы решения этих проблем постоянно находятся в стадии разработки [184]. Новые алгоритмы ОКТ-А с проекционным разрешением

(PR-OCTA) направлены на сведение к минимуму этих артефактов при сохранении целостности изображения более глубоких слоев с использованием технологии декорреляции амплитуды с разделением спектра SSADA [228]. Несмотря на вышеуказанные недостатки метода, ОКТ-А является высокоинформативным и неинвазивным методом диагностики, позволяющим расширить представления о патологических изменениях ангиоархитектоники сетчатки при ДМО.

Современной тенденцией в диагностике ДМО является изучение и выявление клинических и более ранних доклинических ОКТ-А-биомаркеров микрососудистых аномалий сетчатки при сахарном диабете, отражающих состояние ангиоархитектоники сетчатки и имеющих важное значение в верификации и прогнозировании развития и течения ДМО, а также планировании топографически-ориентированного и патогенетически обоснованного лечения [5, 60, 98].

Одним из важных звеньев в патогенезе ДМО является такой ОКТ-А-биомаркер, как гиперрефлективные точки сетчатки (HRS – Hyperreflective retinal spots), которые представляют собой гиперрефлективные очаги малых размеров, визуализируемые на структурной ОКТ как во внутренних, так и наружных слоях сетчатки [61]. Причина возникновения данного ОКТ-А-биомаркера служит предметом научной дискуссии, однако по мнению ряда авторов, если $HRS \leq 30$ мкм (с такой же отражательной способностью, как у слоя нервных волокон, и отсутствием тени), то они представляют собой активированные клетки микроглии; если $HRS > 30$ мкм (отражательная способность такая же, как комплекс РПЭ – мембрана Бруха с наличием тени и расположением в наружных слоях сетчатки) – то это твердый экссудат; при $HRS > 30$ мкм (но с наличием тени и расположением во внутренних слоях сетчатки) они представляют собой микроаневризмы [205].

Vujosevic S. с соавт. в 2017 году была установлена значительная корреляция между количеством небольших гиперрефлективных точек и наличием отслойки нейросенсорной сетчатки, что может свидетельствовать в

пользу воспалительной теории ДМО, также авторами была отмечена значимость ОКТ-А-мониторинга гиперрефлективных точек для оценки ответа на лечение данной патологии [191, 203, 211].

Исследования Parravano M. с соавт. (2017) продемонстрировали, что именно гиперрефлективные микроаневризмы на уровне глубокого сосудистого комплекса (ГСК) имеют высокую скорость кровотока и часто приводят к возникновению отека. Также авторами было высказано предположение, что при наличии гиперрефлективных микроаневризм возникает раннее и острое нарушение гематоретинального барьера, повышение проницаемости сосудов, снижение осмотического градиента, и соответственно накопление внеклеточной жидкости с последующим образованием кист [160, 161].

Размер и расположение интравитреальных кистозных пространств, по мнению ряда авторов, имеют важное значение в определении функциональных исходов у пациентов с ДМО [90]. Кистозные пространства при ДМО, в отличие от кист при кистозном макулярном отеке, могут в большей степени оказывать повреждающее воздействие на фоторецепторы и влиять на функциональное состояние сетчатки [223]. Так, крупные кисты (> 200 мкм) во внешнем ядерном слое, по данным литературы, наблюдаются на поздних стадиях ДМО и оказывают более негативное влияние на функциональный исход заболевания, чем более мелкие кисты или кистозные образования, формирующиеся во внутренних слоях сетчатки [63, 171]. Исходя из анализа литературы, именно локализация и длительность существования интравитреальных кист имеет важное значение для прогнозирования восстановления зрительных функций. Так, по мнению Murakami T. (2012-2014), интравитреальные кисты, локализованные во внешнем ядерном слое, повреждают клетки фоторецепторов и нарушают соединение внутренних сегментов с внешними сегментами фоторецепторов сетчатки (IS/OS), тем самым вызывая необратимое снижение зрительных функций, а при длительном существовании отека кисты могут заполняться

фибрином что, по-видимому, обуславливает резистентность к общепринятым методам лечения, поэтому крайне важным является ранняя верификация данного ОКТ-А-биомаркера и лечение ДМО [126, 146].

Исследование Fagan A. и его коллег в 2014 году продемонстрировало, что «мостиковые отростки сетчатки», наблюдаемые между кистозными полостями, связаны с улучшением остроты зрения, которое наблюдалось в различные сроки после резорбции ДМО [69]. «Мостиковые отростки сетчатки» представляют собой остаточные нейроэлементы, которые соединяют внешнюю и внутреннюю сетчатку и, таким образом, способствуют передаче зрительных импульсов от внутренних слоев сетчатки к аксонам зрительного нерва. Хотя точная природа этих отростков неизвестна, считается, что клетки Мюллера и биполярные клетки являются важным компонентом данного феномена.

Не менее важное значение при ДМО имеет состояние наружного сегмента фоторецепторов (PROS), который определяется как длина между соединением внутреннего и наружного сегментов фоторецептора и РПЭ. Исследования показали, что длина PROS лучше коррелирует с остротой зрения, чем фовеальной толщиной у пациентов с ДМО [74]. Опсин играет важную роль в регуляции зрительного цикла. Считается, что наружные сегменты, которые действуют как резервуары опсина, более важны, чем внутренние сегменты, как источник аденозинтрифосфата. В связи с вышеуказанными данными, PROS можно рассматривать как важный прогностический биомаркер на глазах с ДМО.

Эллипсоидная зона, по данным ряда авторов, является ОКТ-А-биомаркером ДМО, определяющим состояние фоторецепторов [230]. На структурной ОКТ данный биомаркер определяется как высокорефлективная граница, или соединение между внутренними и наружными сегментами (IS/OS). Соединение IS/OS может быть классифицировано как полностью непрерывное, частично нарушенное и полностью нарушенное [230]. По данным ряда исследователей, у пациентов с длительно существующим ДМО

может отмечаться локальная или обширная потеря эллипсоидной зоны, что вызывает митохондриальную дисфункцию фовеальных фоторецепторов и определяет снижение остроты зрения [156].

Состояние ФАЗ при ДМО является одним из самых чувствительных биомаркеров оценки тяжести заболевания. Количественные измерения ФАЗ методом ОКТ-А могут быть выполнены с использованием различных показателей, таких как соотношение осей, ремоделирование, площадь ФАЗ, индекс округлости и периметр [1, 20, 99]. По мнению ряда авторов, площадь и индекс округлости являются наиболее информативными и прогностически важными показателями течения ДМО. Также Moein H.K. с соавт. (2018) было отмечено, что у пациентов с наличием ДМО с DRIL, площадь ФАЗ была значительно больше, чем у пациентов без данного ОКТ-А-биомаркера, что свидетельствует о его прогностической значимости [140].

ОКТ-А уникальна тем, что позволяет четко визуализировать каждое из трех капиллярных сплетений сетчатки, что важно для понимания патофизиологических изменений при ДМО [155, 158]. Исходя из данных литературы, ФАЗ, плотность сосудов ГСК и ациркулярность фовеа являются наиболее информативными параметрами для определения степени тяжести ДМО [32,195]. Плотность сосудов определяется как отношение площади кровеносных сосудов к общей измеренной площади [227]. При ДМО необходимо оценивать данный биомаркер как в поверхностном сосудистом сплетении, так и в глубоком сосудистом комплексе [33].

Nesper P. с соавт. в 2017 году была отмечена корреляционная связь между восстановлением исходной целостности ГСК на этапе начальной резорбции ДМО с долгосрочным восстановлением фоторецепторов и функциональным исходом у пациентов с разрешившимся ДМО [148]. Также по данным литературы, при корреляционном анализе сосудистая плотность на уровне ГСК показала достоверно положительную взаимосвязь со степенью восстановления эллипсоидной зоны, восстановлением внешней пограничной мембраны, и повышением остроты зрения [88, 141]. Связь

между капиллярной неперфузией ГСК и аномалиями в слое фоторецепторов у пациентов с ДР может подтвердить значительную взаимосвязь ГСК с потребностью фоторецепторов в кислороде при диабетической макулярной ишемии [148]. Как известно, ГСК обеспечивает фоторецепторы кислородом примерно на 15%, а ишемические изменения в ГСК могут играть важную роль в повреждении фоторецепторов у пациентов с ДМО [39, 123].

Аутофлюоресценция глазного дна

Аутофлюоресценция глазного дна (АФ) – это неинвазивный метод визуализации, который расширяет возможности мультимодальности в диагностике ДМО. Коротковолновая аутофлюоресценция (КВ-АФ) получает сигнал в основном от липофусцина, накапливающегося в РПЭ [78]. Длинноволновая аутофлюоресценция или ближняя инфракрасная область АФ получает сигнал от меланина, который присутствует в РПЭ и сосудистой оболочке [226].

При ДР локальные воспалительные реакции и окислительный стресс приводят к увеличению количества липофусцина и снижению количества лютеина и зеаксантина в макулярной зоне [163]. Данные изменения способствуют повышенному сигналу АФ у пациентов с ДМО. Кроме того, активация микроглии при СД может вызывать окисление белков и липидов [130]. Гистологические исследования показали, что липофусцин накапливается в микроглии.

В ряде исследований с использованием КВ-АФ сообщалось об увеличении сигнала АФ у пациентов с ДМО [57, 204]. Описаны различные паттерны АФ, такие как: одиночная киста с повышенным АФ, мультикистозная АФ или комбинированная одиночная и мультикистозная АФ. Рядом авторов было установлено, что АФ лучше коррелирует с ОКТ-паттернами и микропериметрией центральной зоны сетчатки, чем с остротой зрения [163]. Повышенный сигнал АФ (гипераутофлюоресценция), по данным литературы, может быть связан со снижением остроты зрения и

увеличением ЦТС на ОКТ [91]. У пациентов с ДМО исходный уровень фовеального сигнала АФ до лечения может быть важен для прогнозирования средней ЦТС у пациентов, получающих интравитреальную антиангиогенную терапию в краткосрочной перспективе [57]. Таким образом, помимо оценки состояния РПЭ, АФ может иметь несколько диагностических целей у пациентов с ДМО.

Микропериметрия

В настоящее время представляется перспективным использование оценки светочувствительности сетчатки методом компьютерной микропериметрии у пациентов с ДМО. Микропериметрия способна количественно определять макулярную чувствительность (и фиксацию) точным, связанным с глазным дном способом, тем самым открывая подробную информацию о степени и характере изменения макулярных функций [114, 137, 142]. По данным ряда авторов, центральная светочувствительность сетчатки значительно снижается при развитии ДМО, а также макулярная чувствительность ухудшается на глазах в более тяжелых стадиях макулярного отека [114]. Wolf S. с соавт. (1994) выявил, что височный сегмент макулы характеризуется более низкой плотностью капилляров и, следовательно, является первым, который становится ишемическим [218]. Remky A. с соавт. (2000) показано, что изменения перифовеальной сети связаны с избирательным нарушением зрительных функций, изменение которых фиксировались сине-желтой периметрией [169].

Современные достижения в области методов визуализации позволили использовать мультимодальный подход к диагностике и лечению различных заболеваний сетчатки. ОКТ-А позволяет неинвазивно и индивидуально исследовать сосудистые слои сетчатки, точно верифицировать васкуляризованные от не васкуляризованных областей и рассчитывать различные сосудистые параметры. Анализ недавно обнаруженных

биомаркеров и их связь с уже известными позволили по-новому взглянуть на патогенез, раннюю диагностику и мониторинг ДМО. Эти методы визуализации могут помочь в обнаружении субклинических стадий заболевания и сосудистых изменений сетчатки.

1.5. Естественное течение и функциональный прогноз диабетического макулярного отека

Исследование по изучению раннего лечения ДР (ETDRS) констатировало, что течение ДМО в большинстве случаев имеет тенденцию к хронизации процесса, и восстановление зрительных функций после самопроизвольного регресса встречается крайне редко [66]. По данным вышеуказанного исследования, при отсутствии лечения, в 29% случаев ДМО с вовлечением фовеа наблюдается умеренная потеря зрения через 3 года, а восстановление зрительных функций с улучшением на 3 строки ETDRS происходит только в 5% случаев. Показатели снижения зрительных функций увеличивались в соответствии с исходной остротой зрения, при этом хуже видящие глаза теряли зрение с более высокой скоростью. Также данные показатели увеличивались в зависимости от исходной тяжести ДР, причем у пациентов с тяжелой стадией ДР наблюдалась более выраженная динамика снижения зрительных функций, чем у пациентов с менее тяжелой ДР [166]. Частота повышения остроты зрения по крайней мере на 6 строк ETDRS у пациентов с ДМО, не подвергшихся лечению с остротой зрения $\leq 20/40$, в течение трех лет наблюдения составила 20-25%.

Kwon S.I. с соавт. (2013) оценивали МКОЗ у 28 пациентов с ДМО с ЦТС от 250 до 300 мкм, и 48 пациентов с ЦТС от 300 до 500 мкм, разделенных на 3 подгруппы в зависимости от вида лечения [119]. Подгруппу 1 составили пациенты, которым проводилось динамическое наблюдение с ЦТС от 250 до 300 мкм, сроки наблюдения составили 6 месяцев. По данным исследования, у пациентов с легкой формой ДМО с ЦТС

от 250 до 300 мкм не наблюдалось снижения зрительных функций, или увеличения ЦТС на фоне компенсации СД.

1.6. Современные подходы к лечению пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком

1.6.1. Актуальные тенденции в системном контроле заболевания

Основой мониторинга ДР является интенсивный медицинский контроль уровня глюкозы в крови, артериального давления и липидов. Исследование по контролю и осложнениям диабета (DCCT) показало, что интенсивная инсулинотерапия в среднем в течение 6,5 лет при диабете I типа привела к уменьшению частоты клинически значимой ДР и ДМО (34-76%), необходимости лазерной коагуляции (34%) и первому появлению ДР (27%) в течение четырех лет наблюдения [54, 81, 97, 188]. Аналогичным образом, результаты исследования протокола T сети DRCR продемонстрировали корреляцию улучшения остроты зрения у пациентов, получавших терапию анти-VEGF, с более низкими уровнями гемоглобина A1c [36].

Исследование ACCORD показало, что интенсивный гликемический контроль, контроль дислипидемии с помощью фенофибрата и симвастатина уменьшили на одну треть количество пациентов, у которых развивался ДМО. Интенсивный контроль артериального давления не оказал статистически значимого эффекта.

Одновременно с исследованием ACCORD в исследовании «Вмешательство фенофибрата и снижение риска развития диабета» (FIELD) был сделан вывод о потенциальной терапевтической роли фенофибрата в профилактике ДР наряду с интенсивным лечением гипергликемии и артериальной гипертензии [220]. Данное исследование показало, что пероральное применение фенофибрата 200 мг/сут было связано со статистически значимым снижением прогрессирования степени ДР и ДМО.

Исследования со статинами и их ролью в замедлении прогрессирования ДМО имеют результаты аналогичные, полученным с фибратами [182]. Недавние результаты исследования (PREDIMED) показали, что модификация рациона питания, включающая потребление длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (LCw3PUFAs), снижает риск развития ДМО [178]. В конечном счете, эффективное разрешение ДР и ДМО будет зависеть от постоянной коррекции общесоматического статуса как для СД I, так и для СД II типа.

1.6.2. Применение антиангиогенной терапии

Текущие клинические рекомендации рекомендуют антиангиогенные препараты (анти-VEGF) в качестве терапии первой линии при ДМО с МКОЗ менее 0,6-0,7, либо при неэффективности лазерного лечения [115, 147, 220]. Ранибизумаб и афлиберцепт в настоящее время коммерциализированы и доступны для лечения. Были проведены недавние и продолжаются испытания для установления безопасности и оптимального режима лечения [28, 35, 47, 87, 89, 94].

Ранибизумаб представляет собой рекомбинантный гуманизированный Fab-фрагмент моноклонального антитела, предназначенный для внутриглазного применения. Афлиберцепт – рекомбинантный ингибитор типа рецептора-приманки VEGF и PlGF.

В 2020 году впервые было проведено рандомизированное клиническое исследование (названное «Исследование протокола Т»), в котором сравнивали эффективность и безопасность интравитреального введения афлиберцепта и ранибизумаба при ДМО. Авторы наблюдали среднее улучшение МКОЗ через 1 и 2 года соответственно: 13,3 и 12,8 букв для афлиберцепта и 11,2 и 12,3 букв для ранибизумаба. Через 1 год наблюдения авторы отметили статистическую разницу для афлиберцепта по сравнению с ранибизумабом ($P = 0,03$). Через 2 года наблюдения сообщалось о том, что

при сравнении результатов лечения ранибизумабом и афлиберцептом значимых различий не отмечалось [87].

В аспекте эффективности анти-VEGF терапии, в исследовании RESTORE (рандомизированное двойное маскирование, фаза III) сравнивались три группы препаратов: ранибизумаб в качестве монотерапии, только лазерная терапия и их комбинация (ранибизумаб плюс лазерная терапия). Это было первое исследование, показавшее эффективность и превосходство монотерапии ранибизумабом над лазерной коагуляцией через 12 месяцев наблюдения. После публикации этого исследования ЕМА (Европейское медицинское агентство) одобрило использование ранибизумаба для лечения ДМО [87].

Исследование протокола I, основанное на DRCCR.net, казалось, подтвердило результаты исследования RESTORE. Авторы отметили преимущество комбинации ранибизумаба с лазерной терапией, немедленной или отсроченной, по сравнению с лазерной монотерапией [192]. Исследования RISE и RIDE представляли собой два идентичных клинических испытания, которые продемонстрировали, что доза ранибизумаба 0,3 мг по сравнению с 0,5 мг не имела статистически значимой разницы в безопасности и эффективности. Эффективность лечения в обеих группах сохранялась в течение 3 лет наблюдения [150].

Что касается эффективности и профиля безопасности афлиберцепта, были разработаны тесты VIVID DME и VISTA DME. В исследованиях VIVID и VISTA применялись два режима дозирования: интравитреальное введение афлиберцепта с макулярной лазерной коагуляцией при ДМО. Глаза рандомизировали в соотношении 1:1:1 для получения 2 мг афлиберцепта каждые 4 недели (2q4) или каждые 8 недель после пяти начальных месячных доз (2q8) или лазерной макулярной коагуляцией. Доля глаз с улучшением на ≥ 2 ступеней по шкале тяжести ДР (DRSS) по сравнению с исходным уровнем на 100-й неделе была сопоставима как в группах 2q4, так и в группах 2q8 [46,51].

Учитывая анализ литературных данных, необходимо отметить, что применение ингибиторов ангиогенеза в лечении ДМО, требующее многократного интравитреального введения препаратов, не всегда приводит к достаточному клиническому эффекту, а также может влиять на снижение барьерной функции РПЭ, истончение наружного ядерного слоя, нарушение целостности наружной пограничной мембраны и функционирование хорикапилляров [151, 180]. В связи с чем актуальным является рассмотрение альтернативных методик лечения ДМО.

1.6.3. Лазерные методы лечения диабетического макулярного отека

Лазерное лечение в пороговом режиме непрерывным лазерным излучением

Лазерная коагуляция сетчатки в пороговом режиме являлась стандартом для лечения ДМО в течение четырех десятилетий до появления интравитреальной антиангиогенной терапии. Для фотокоагуляции в пороговом режиме использовались лазерные установки с различными длинами волн, включая излучение зеленого (514 нм), желтого (577 нм), красного (647 нм) и инфракрасного (810 нм) спектра. Клиническое исследование ETDRS было первым многоцентровым рандомизированным исследованием, авторы которого изучали преимущества лазерной терапии для лечения ДМО. По результату данного исследования впервые в 1985 году, лазерная коагуляция была рекомендована для лечения ДМО, локализованного в пределах двух диаметров диска от центра макулы. При этом применялись два метода лазерной коагуляции: фокальный (для лечения очаговых областей ликеджа жидкости) или решетчатый (для лечения диффузного утолщения сетчатки, вторичного по отношению к диффузному ликеджу жидкости) [1, 2, 10, 11, 37, 166, 197].

Фокальное лечение заключается в нанесении аппликатов диаметром от 50 до 100 мкм умеренной интенсивности и экспозицией от 0,05 до 0,1

секунды с конечной точкой воздействия в виде побледнения очаговых поражений. Лечение методом лазеркоагуляции по типу решетки включает размер пятна от 50 до 200 мкм, длительность импульса – 0,05-0,2 секунды, интактную зону в пределах 500 мкм от центра макулы или в пределах 500 мкм от края диска. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с легкой и умеренной непролиферативной ДР и ДМО, пролеченных методами фокальной или решетчатой лазерной коагуляции, спустя 3 года наблюдалось снижение риска потери зрения на 50% по сравнению с контрольной группой (12-24%), пациентам которой не проводилось лечение [179, 200]. Лазеркоагуляция по типу «решетки» предпочтительна при ДМО с диффузным характером ликеджа или при потере капилляров [64].

Некоторые авторы в своих исследованиях предположили, что после лазерной коагуляции сетчатки, происходит процесс ауторегуляции, в результате которого уменьшается приток крови к макуле. Механизм действия вышеуказанного лазерного воздействия по большей части основан на разрушении ишемизированной сетчатки, что приводит к улучшению оксигенации прилежащих к зоне воздействия участков сетчатки, снижению продукции проангиогенных факторов [153, 154, 216, 217]. По данным ряда авторов, эффективность лазерного лечения ДМО по типу «решетки», то есть без прямого фокального воздействия на микроаневризмы, подразумевает, что фотокоагуляция сетчатки оказывает опосредованное влияние на макулярный отек [123, 189].

Несмотря на свою эффективность, обычная макулярная фотокоагуляция сетчатки (по рекомендациям ETDRS) предполагает нанесение офтальмоскопически видимых лазерных ожогов. При этом размеры формирующихся на месте коагулятов очагов хориоретинальной атрофии могут значительно увеличиваться в отдаленном периоде после лечения [130]. Данный метод лечения ДМО применялся для получения терапевтического эффекта, несмотря на неотъемлемые риски, побочные

эффекты в виде увеличения концентрации провоспалительных цитокинов, в ряде случаев – развития хориоидальной неоваскуляризации и субретинального фиброза, значительно чаще – появления микроскотом в поле зрения пациента и снижением контрастной чувствительности сетчатки, при этом нежелательные явления могут носить отсроченный характер [7, 10, 179]. Такие отрицательные последствия лазерной фотокоагуляции, побудили многих ретинологов к оптимизации энергетических параметров и использованию менее видимых лазеркоагулятов, чем первоначально предлагалось ETDRS.

Протокол модифицированной решетчатой коагуляции mETDRS предполагает лечение только областей утолщенной сетчатки и областей неперфузии сетчатки, а также прямую коагуляцию микроаневризм. Вышеуказанный вид лечения был модифицирован по сравнению с оригинальным протоколом ETDRS в двух основных компонентах: (1) не было необходимости в индуцированном лечении изменении цвета микроаневризмы и (2) лазерные ожоги в протоколе mETDRS были менее интенсивными (серыми) и меньшими (50 мкм) по сравнению с оригинальным протоколом ETDRS [176].

Другой подход, известный как протокол «мягкой макулярной решетки» (MMG), включает нанесение легких, коагулятов с низкой плотностью по всей макуле в областях нормальной и утолщенной сетчатки, но исключая ФАЗ и без прямой лазерной фотокоагуляции микроаневризм [170]. Протокол лазерного воздействия по технологии «мягкой макулярной решетки» считался потенциально более щадящим (но с большей площадью сетчатки, подвергнутой воздействию) лазерным методом, при котором микроаневризмы не обрабатывались напрямую, а небольшие лазерные коагуляты наносились по всей макуле, независимо от наличия ДМО.

Данные рандомизированного контролируемого исследования с 12-месячным наблюдением показали, что уменьшение ЦТС было значительно больше в группе, пролеченной по модифицированному лазерному протоколу

ETDRS. Не было отмечено значимых различий в среднем изменении максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), что свидетельствовало в пользу модифицированной решетчатой лазеркоагуляции mETDRS как действующего стандарта в лечении ДМО.

Исходя из вышесказанного, несмотря на известные осложнения и возможность неблагоприятных послеоперационных исходов, метод пороговой фотокоагуляции был «золотым стандартом» на протяжении четырех десятков лет, с которым до настоящего времени сравнивались новые методы лечения [11, 12, 15, 17, 64].

Лазерное лечение в субпороговом режиме непрерывным лазерным излучением

Метод субпороговой лазерной коагуляции сетчатки как «невидимой фототерапии сетчатки» при лечении ДМО с 1988 г. применялся при отсутствии каких-либо повреждений сетчатки или побочных эффектов, что коренным образом изменило представления о лазерном лечении заболеваний сетчатки [189]. «Субпороговая» фотокоагуляция сетчатки определяется как лазерное воздействие на сетчатку, невидимое при офтальмобиомикроскопии во время лечения. К сожалению, этот термин часто используется для описания нескольких различных клинических понятий. В целом использование термина «субпороговое» лазерное лечение подразделяется на 3 категории, отражающие и историко-морфологическую эволюцию снижения интенсивности мощности фотокоагуляции в сторону истинной «невидимой фототерапии» [38].

«Классическая» субпороговая фотокоагуляция описывает первые попытки снижения интенсивности лазерного воздействия с использованием серийных аргоновых, криптоновых и диодных лазеров, работающих в непрерывном режиме [75, 175, 189]. Под понятием «субпороговая» коагуляция подразумевается следующий шаг в развитии направления по уменьшению лазерно-индуцированного повреждения сетчатки. В

«клинической» субпороговой фотокоагуляции лазерные аппликаты офтальмоскопически невидимы во время лечения, однако их можно увидеть после тестирования энергетических параметров и с помощью методов мультимодальной визуализации, таких как аутофлюоресценция и /или ОКТ [8, 40, 72, 128, 194].

Лечение ДМО в субпороговом полуавтоматизированном режиме непрерывным лазерным излучением, с хорошими функциональными результатами впервые в 2010 году было продемонстрировано на примере паттерновой фотокоагуляции с короткими импульсами (10-30 мс) в режиме continuous wave (CW) на лазерной установке («PASCAL», Topcon Medical Systems, США). В данной технологии используются ультракороткие для метода лазерной коагуляции экспозиции (10-30 мс), благодаря чему лазерное излучение ограничивается повреждением наружных слоев сетчатки, то есть РПЭ, слоя фоторецепторов и наружного ядерного слоя [144].

В 2018 году Murakami A. с соавт. было проведено исследование по определению клинической эффективности субпорогового лазерного лечения ДМО с помощью сканирующей лазерной установки «PASCAL» (технология «end-point management»). В лечении пациентов авторы использовали нанесение лазерных аппликатов короткой длительности (15 мс) в режиме continuous wave (CW), с 50% уменьшением мощности от порогового воздействия, благодаря чему лазерное излучение ограничивается повреждением слоя фоторецепторов, наружного ядерного слоя и РПЭ [145]. Lavinsky D. с соавт. (2014) сообщил, что лазерное воздействие непрерывным лазерным излучением на 50% ниже пороговых энергетических параметров в эксперименте у кроликов позволило быстро восстановить РПЭ, и результаты ОКТ показали, что, несмотря на то, что в некоторых областях РПЭ наблюдались «вертикальные высокоотражающие пятна» сразу после облучения, они исчезли через 2 месяца после лечения, сопровождающегося реконструкцией наружного слоя сетчатки, что согласовывалось с данными других исследователей [122].

Биологический ответ на субпороговое лазерное воздействие является предметом научной дискуссии в различных исследованиях, однако основным биологическим эффектом считается увеличение экспрессии белков теплового шока (HSP), что может быть связано с измененной экспрессией генов в зонах РПЭ, окружающих лазерный аппликат [216]. Согласно данным литературы, повышение температуры ткани сетчатки ниже порога некроза ткани, приводит к усилению экспрессии и регуляции белков теплового шока (HSP) каждый раз, когда клетки подвергаются стрессовым ситуациям, таким как гипертермия, переохлаждение и ишемия. HSP играют важную роль в поддержании правильной структуры белка, они помогают «повторно укладывать белки», которые были повреждены во время стрессового фактора и способствуют формированию новых белков с «правильной укладкой» [185]. Данная группа белков HSP экспрессируется в качестве белков-комперонов, которые помогают в свертывании денатурированных белков и защищают клетки сетчатки от апоптоза и воспаления [65]. Считается, что экспрессия HSP70 в результате субпорогового лазерного воздействия в непрерывном режиме играет важную роль в резорбции ДМО [225]. Данные ряда исследователей показали, что в ответ на снижение энергетических параметров на 50% от пороговых, происходит незначительное повреждение РПЭ и в дополнение к увеличению экспрессии HSP, обратимое повреждение наружного слоя сетчатки, что улучшает доставку кислорода из сосудистой оболочки во внутренние слои сетчатки [3, 122, 144].

Микроимпульсное лазерное воздействие

Лечение ДМО в микроимпульсном режиме с хорошими функциональными результатами в начале 1990-х годов было продемонстрировано на примере селективной ретинальной терапии (SRT), реализуемой на лазерной установке SRT [133, 159, 174]. По данным литературы, SRT вызывает лазерно-индуцированную биологическую стимуляцию хориоретинального комплекса. При воздействии данным

методом на сетчатку, происходит миграция и пролиферация клеток РПЭ в облученные области для улучшения метаболизма в патологических участках сетчатки, в результате чего в ответ на микроимпульсное излучение происходит экспрессия белков теплового шока [44]. Данные ряда исследователей показали, что микроимпульсное лазерное излучение при SRT нацелено на внутриклеточные меланосомы РПЭ. В результате чего, меланосомы испаряются, создавая микропузырьки, которые воздействуют на РПЭ, не вызывая термического повреждения нижележащих хориокапилляров, вышележащих фоторецепторов и внутренних слоев сетчатки. Целью данной методики лазерного лечения является ограничение лазерного воздействия целевым РПЭ и стимуляция близлежащего РПЭ для миграции и пролиферации клеток в этих областях в зону патологического и нефункционирующего РПЭ [1, 9, 11, 159].

В ряде экспериментальных и клинических исследований была продемонстрирована эффективность SRT, используемой для лечения ДМО. Roider J. с соавт. (1993) выявил, что SRT потенциально эффективна и безопасна для лечения клинически значимого ДМО, по данным публикации, функциональное и анатомическое восстановление отмечалось у 84% пациентов [173]. Никаких побочных эффектов не было зарегистрировано ни во время лечения, ни после него.

В 1990 году Pankratov впервые сообщил о разработке нового лазера, предназначенного для доставки лазерной энергии короткими импульсами («Микроимпульсы»), а не в виде непрерывной волны. В дальнейшем сравнивались размеры поражений сетчатки, полученные с помощью экспериментальной тепловой фотокоагуляции непрерывной волной (CW), и микроимпульсного лазерного воздействия. Затем, в 1992-1993 г., в Германии исследователями Roider J. и Birngruber R. было показано, что к селективному воздействию на клетки РПЭ приводит применение коротких импульсов высокой мощности, а также было предложено использование

микроимпульсного режима Nd: YAG лазера с длиной волны 527 нм, который позволял воздействовать на сетчатку на уровне РПЭ [174, 175].

Friberg T.R. с соавт. (1997) в ряде публикаций сообщил об использовании микроимпульсного диодного лазера для лечения ДМО. Лазерные аппликаты в данном методе лечения были «невидимыми» клинически и по данным диагностических исследований, в отличие от традиционных методов лечения, рекомендованных ETDRS [75].

Применение микроимпульсного лазерного воздействия для лечения ДМО по данным литературы, наиболее целесообразно в зоне отека и микроаневризм, так как оно нацелено на «активизацию» клеток микроглии сетчатки и клеток Мюллера. Точный механизм действия остается предметом научной дискуссии, однако в 2020 году Midea E. с соавт. провели протеомный анализ водянистой влаги, чтобы определить на экспрессию каких цитокинов влияет микроимпульсное лазерное воздействие [136, 137, 181]. По данным исследований было выявлено, что у пациентов с ДМО наблюдается повышение показателей Fas-лиганда, макрофагальных воспалительных белков 1-альфа, регулируемых при активации экспрессируемых и секретлируемых нормальных Т-лимфоцитов, глиального фибриллярного кислого белка, и VEGF по сравнению с пациентами, не страдающими сахарным диабетом. Так же в исследовании было отмечено, что после воздействия уровни этих цитокинов снизились. Стресс-индуцированный ответ на данное лазерное воздействие способствует восстановлению метаболизма и функций клеток Мюллера и микроглии сетчатки, а также активации процессов репарации, снижению продукции воспалительных цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов и матриксных металлопротеиназ [95, 129, 210]. Изменения ангиоархитектоники при ДМО наиболее выражены в глубоком сосудистом комплексе (ГСК) по сравнению с изменениями в поверхностном сосудистом сплетении (ПСС) [202]. По данным ОКТ-А у пациентов с ДМО в сроки через 3 и 6 месяцев после микроимпульсного воздействия наблюдается значительное снижение

количества микроаневризм в ГКС, а также уменьшение толщины внутреннего ядерного слоя и наружных слоев сетчатки [194].

Для понимания работы микроимпульсного режима необходимо отметить следующие понятия – «рабочий цикл» и, следовательно, время релаксации между последовательными пакетами импульсов. Чем меньше рабочий цикл и больше время паузы между импульсами (более низкая частота повторения лазерных импульсов), тем меньше тепловыделение, в результате меньшее тепловое повреждение сетчатки. Напротив, чем больше рабочий цикл, тем больше риски теплового повреждения сетчатки. В зависимости от энергетических параметров микроимпульсного лазерного излучения в разные временные периоды использовались различные технологии лечения ДМО.

Так, в 2000 году было начато пилотное исследование с использованием диодного лазера 810 нм в микроимпульсном режиме. По сообщению 2005 г., клинические результаты нового метода «Low-Intensity / High-Density» в лечении ДМО оказались сопоставимы с обычной коагуляцией без лазерно-индуцированного повреждения сетчатки [121, 128]. В данных научных трудах были проанализированы терапевтические результаты для подгруппы с ДМО, получавшей лечение по методике с нанесением аппликаторов с высокой плотностью, с помощью пред- и послеоперационной спектральной ОКТ. По результатам исследования 62 глаза 48 пациентов, получавших лечение по поводу ДМО с помощью до- и послеоперационной спектрально-доменной ОКТ в течение 12 месяцев наблюдения, не имели повреждений сетчатки по результатам аутофлюоресцентных фотографий глазного дна; ФАГ; индоцианиновой зеленой ангиографии; или спектральной ОКТ. После лечения ЦТС снизилась ($p = 0,04$) [72].

Долгосрочная безопасность микроимпульсного лазерного воздействия у пациентов с ДМО подтверждается в научном труде, изучавшем риск необоснованного повреждения сетчатки, по данным аутофлюоресценции на 252 глазах с ДМО, пролеченных в микроимпульсном режиме, срок

наблюдения в послеоперационном периоде составил 10 лет (в среднем 47 месяцев). Ожоги сетчатки были отмечены на 7 глазах. Все ожоги возникли на глазах, обработанных с рабочим циклом 10% или 15% ($p < 0,001$). Лазерного повреждения сетчатки не было обнаружено во всех случаях с применением 5% рабочего цикла, несмотря на использование эквивалентных уровней лазерного воздействия для обеих групп [127]. В этом же исследовании для расчета температурной модели зоны лазерного воздействия на сетчатку были рассмотрены параметры лазера, используемые в клинической практике для изучения риска летального повреждения РПЭ. Демонстрация микроимпульсного воздействия с рабочим циклом 5% и адекватное повышение температуры на уровне клеток РПЭ для стимуляции «биологического ответа», температура лазерного воздействия была намного ниже уровня, который, как ожидается, приведет к летальному повреждению клеток даже у пациентов с темнопигментированным глазным дном [40, 128, 194].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности микроимпульсного лазерного воздействия с mETDRS для лечения ДМО, было обнаружено, что микроимпульсное воздействие равно или превосходит модифицированную лазерную фотокоагуляцию ETDRS с меньшим повреждением РПЭ [72, 121].

Исходя из анализа данных исследований, стоит отметить, что микроимпульсное воздействие является эффективным методом лечения ДМО. Параметры микроимпульсного лечения значительно отличались в различных включенных в анализ исследованиях. Подбор индивидуальных параметров, вероятно, является наиболее сложной частью лечения, поскольку в настоящее время недостаточно опубликованных данных, позволяющих выбрать лучшие энергетические параметры и оценить безопасность и успешность микроимпульсного лазерного лечения с фиксированными параметрами.

Навигационные лазерные технологии

По данным различных исследований было показано, что навигационное лечение ДМО на установке Navilas 577s (OD-OS, Германия) безопасно и эффективно с сопутствующим улучшением остроты зрения и резорбцией ДМО в сроки до 12 месяцев после лечения [4, 101, 113, 152].

Согласно опубликованным данным, впервые в РФ лечение ДМО с помощью навигационной лазерной установки Navilas в 2016 году применили Э.В. Бойко и Д.С. Мальцев. Методика включала импортирование в НЛУ ОКТ-сканограмм ЦТС, выполненных в ретро-режиме, затем после предварительного планирования операции, пациентам проводилось лазерная решетчатая фотокоагуляция по зоне отека, идентифицированной по карте ЦТС без затрагивания ФАЗ [41]. В 2020 г. группой авторов Мальцевым Д.С. с соавт. был проведен анализ эффективности навигационной фокальной лазерной фотокоагуляции микроаневризм при ДМО, планируемой с использованием структурной ОКТ, в отличие от ФАГ [132]. Ecsedy M. с соавт. (2020) выявила, что воздействие по зоне ДМО без захвата ФАЗ в микроимпульсном режиме на основе навигации по данным ОКТ-сканограмм ЦТС является безопасным и эффективным вариантом лечения ДМО, а также данный метод лечения уменьшает количество инъекций препаратов группы анти-VEGF [68].

Таким образом, обобщая приведенные выше данные литературы, необходимо отметить, что наиболее эффективными и безопасными методами лечения начального ДМО с высокими зрительными функциями являются субпороговое лазерное лечение и микроимпульсное лазерное воздействие, при которых отсутствует необоснованное повреждение хориоретинального комплекса. Путем воздействия на фоторецепторы и клетки РПЭ, щадящие лазерные методы лечения ДМО воздействуют на ключевые звенья патогенеза патологического процесса, вызывая тем самым увеличение экспрессии многих биологических факторов, приводящих к разным положительным терапевтическим эффектам [80]. Напротив, применение

монотерапии анти-VEGF препаратами, воздействующими только на ангиогенез, и последующее снижение сосудистой проницаемости, может быть недостаточно эффективно, поскольку данный метод лечения не оказывает влияния на ишемические зоны сетчатки, ответственные за повышенную экспрессию VEGF. Методы субпороговой лазерной коагуляции сетчатки и микроимпульсного лазерного воздействия в лечении ДМО, по мнению многих авторов, являются безопасными, что позволяет проводить повторные сеансы лечения, в том числе в непосредственной близости к ФАЗ [127-129].

Вышеизложенное определяет актуальность разработки топографически направленных субпороговых методов лазерного лечения фокального ДМО, позволяющих воздействовать на основные звенья патогенеза, исходя из данных ОКТ-А о послойном состоянии микроциркуляторного русла. Исходя из послойной топографической локализации патологических изменений по данным ОКТ-А, для лечения ДМО представляются перспективной разработка дифференцированного подхода, включающего целенаправленное воздействие на выявленные «мишени» с использованием различных режимов лазерного воздействия в зависимости от их вида и расположения. Разработка технологии субпорогового лазерного лечения, основанная на принципе топографически-ориентированного воздействия на зоны поражения с индивидуальным подбором оптимальных энергетических параметров, может значительно повысить клиническую эффективность и безопасность лечения пациентов с фокальным ДМО.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Всего в настоящее исследование были включены 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 навигационным сопровождением, группу контроля – пациенты (n=35), пролеченные методом лазерной коагуляции по типу «модифицированной решетки», также на навигационной лазерной установке.

Распределение пациентов по группам представлено в Таблице 1. Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение, $Me [Q1, Q3]$, где Me – медиана, $Q1, Q3$ – нижний и верхний квартили. Сравнение пациентов по полу проводилось с помощью критерия независимости хи-квадрат, по возрасту – с использованием t-критерия для независимых выборок.

Таблица 1 – Общая характеристика обследуемых групп до операции

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

Пациенты групп исследования были сопоставимы по половозрастному составу и уровню гликированного гемоглобина (HbA1). Продолжительность СД пациентов основной группы составила от 85 до 385 месяцев. В группе контроля продолжительность СД составила от 99 до 414 месяцев. В обеих группах исследование было проведено в два этапа: диагностический и лазерный. Диагностический этап проводился с целью анализа ангиоархитектоники, а именно ОКТ-А-биомаркеров и морфо-функциональных 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 диабетической макулопатией с фокальным ДМО 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 ДМО, с предшествующими лазерными, либо хирургическими вмешательствами, включая антиангиогенную терапию, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с признаками пролиферативной ДР, 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.

Проведение комплекса стандартных и специальных методов обследования, а также лазерное лечение пациентов с фокальным ДМО было проведено в отделе лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России.

2.2. Методы обследования органа зрения

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

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

Визометрия включала определение некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) по стандартной методике с использованием проектора знаков «АСР-8» (Торсон, Япония), стандартного набора очковых линз (Торсон, Япония) и электронного фороптера «CV-5000» (Торсон, Япония).

Рефрактометрию проводили при помощи автокераторефрактометра «RM8900» (Торсон, Япония).

Тонометрию выполняли с использованием бесконтактного компьютерного тонометра «СТ-80» (Торсон, Япония) и, в случае необходимости, дополняли контактный метод с применением апланационного тонометра Маклакова массой 10 граммов и линейки Поляка.

Для оценки периферических границ поля зрения в условиях фотопического освещения, а также выявления относительных и абсолютных скотом, проводили статическую периметрию на приборе «LD-400» (DICON, США).

Ультразвуковое исследование (В-сканирование) выполняли на приборе «Eye Cubed» (Ellex Inc., Австралия) для измерения глубины передней камеры, толщины хрусталика, длины передне-задней оси глазного яблока;

дополнительно проводили оценку состояния стекловидного тела и структур заднего полюса глаза.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и передней части стекловидного тела осуществляли в условиях медикаментозного мидриаза с использованием щелевой лампы «SL 120» (Carl Zeiss Meditec AG, Германия). Исследование стекловидного тела и офтальмоскопию структур сетчатки проводили на щелевой лампе с помощью бесконтактной линзы «Volk 78D» (Volk Optical, США), контактной трехзеркальной линзы «Volk Three-Mirror Lens» (Volk Optical, США) и контактной линзы «Volk TransEquator» (Volk Optical, США).

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 КВ-АФ, а также компьютерную микропериметрию и цветную фоторегистрацию глазного дна.

2.2.1. Оптическая когерентная томография в стандартном и ангио-режиме

Всем пациентам основной группы и группы контроля ОКТ и ОКТ-А проводили на спектральном томографе RTVue XR Avanti (Optovue, США). Дополнительно 27 пациентам основной группы и 15 пациентам группы контроля ОКТ-А была выполнена на томографе Solix (Optovue, США) до и на всех сроках после навигационного лечения.

Структурную ОКТ проводили на приборах по протоколам Cross Line и Retina Map. С помощью протокола Retina Map оценивали ЦТС в фовеа от РПЭ до внутренней пограничной мембраны. На линейных сканограммах, выполненных по протоколу Cross Line, оценивали архитектуру центральной зоны сетчатки.

ОКТ-А проводили по протоколам HD Angio Retina 6x6 мм и Angio Retina 3x3 мм с центрированием на фовеа. Для оценки микроаневризм, гиперрефлективных точек, площади кист и DRIL использовали ОКТ-ангиограмму ГСК, выполненную в режиме En Face по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм. Для определения площади ФАЗ в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения томографа, использовали ОКТ-ангиограмму «Retina. Measure-FAZ», выполненную по протоколу Angio Retina 3x3 мм и HD Angio Retina 6x6 мм (Рисунок 1). Сосудистую плотность на уровне ПСС и ГСК рассчитывали в автоматическом режиме в процентах (%) с помощью программного обеспечения томографа для картирования плотности потока Angio Analytics путем отношения между площадью перфузируемых капилляров и общей оставшейся площадью $\times 100\%$.

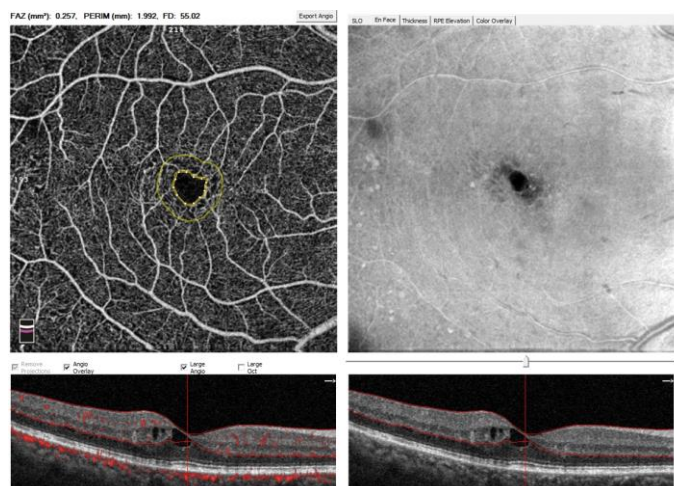


Рисунок 1 – ОКТ-ангиограмма с показателями площади ФАЗ

В группе контроля для планирования лечения использовали ОКТ-А-томограмму «Full Thickness», выполненную по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм, которая отражает топографическую локализацию отека в виде интерполированной цветной карты толщины сетчатки. Данные о локализации ДМО, отображенные на интерполированной цветной карте толщины сетчатки, позволяют топографически-ориентированно

запланировать навигационное лечение пациентов группы контроля по стандартной методике «модифицированная решетка» (Рисунок 2).

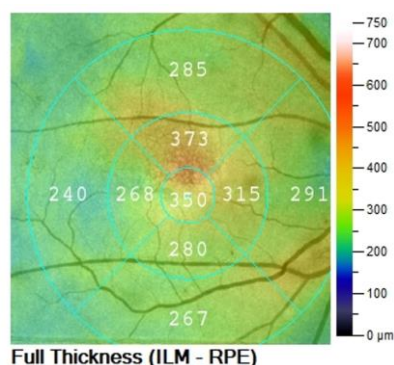
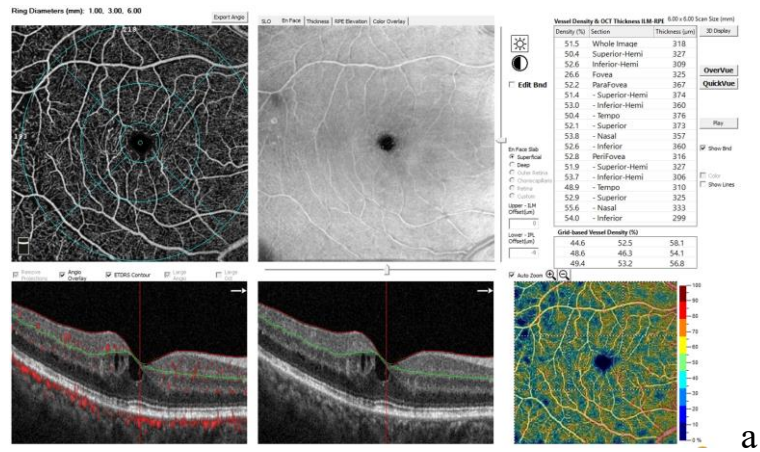
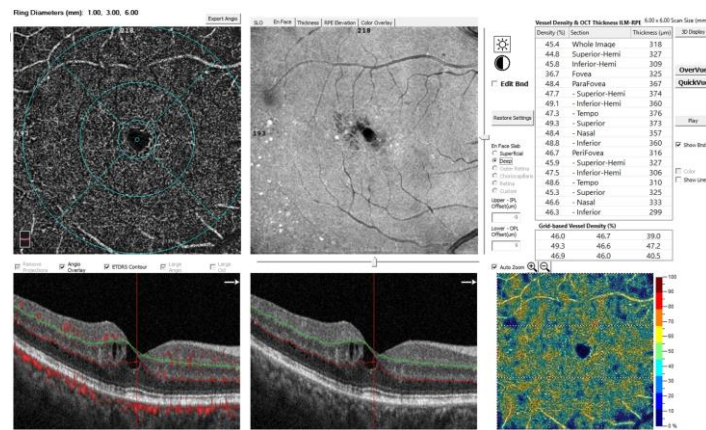


Рисунок 2 – ОКТ-ангиограмма «Full Thickness», выполненная по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм, пациентки Б., 55 лет с фокальным ДМО

ОКТ-ангиограмма предоставляет информацию о перфузии в поверхностном сосудистом сплетении и глубоком сосудистом комплексе сетчатки в виде карты плотности сосудов. В исследовании оценивали показатели общей плотности, а также в парафовеа и перифовеа на уровне ПСС и ГСК. ПСС представляет собой сосудистое сплетение слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток, данный показатель измерялся как расстояние от внутренней пограничной мембраны до 10 мкм над внутренним плексиформным слоем. ГСК представляет сосудистую сеть глубокого сосудистого сплетения и срединного сосудистого сплетения – сосудистая сеть внутреннего ядерного слоя, измеряющаяся как комплекс от 10 мкм выше внутреннего плексиформного слоя до 10 мкм ниже наружного плексиформного слоя (Рисунок 3).



а



б

а) в поверхностном сосудистом сплетении;

б) в глубоком сосудистом комплексе

Рисунок 3 – ОКТ-ангиограмма с показателями плотности капилляров

Для оценки таких ОКТ-А-биомаркеров, как микроаневризмы, гиперрефлективные точки, площадь кист и DRIL (в сроки до, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения) 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, LOCI, университет Висконсина). Все ОКТ-ангиограммы были тщательно проверены на предмет автоматической сегментации различных слоев сетчатки, с особым вниманием к сегментации на уровне ГСК [95] (Рисунок 4).

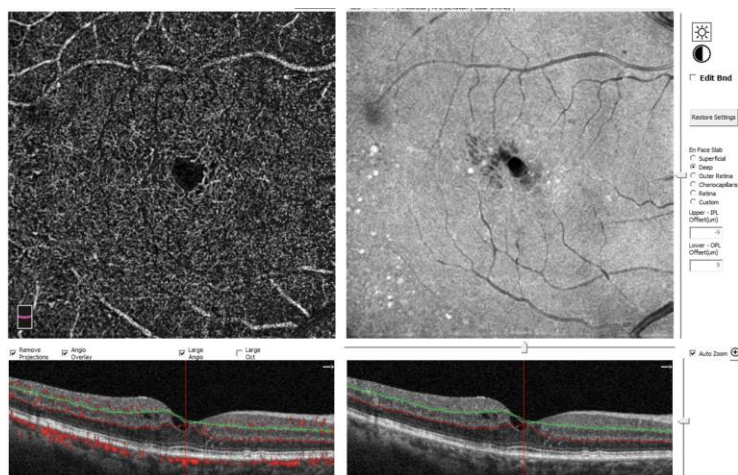


Рисунок 4 – На ОКТ-ангиограмме ГСК в En Face отображены микроаневризмы, гиперрефлективные точки, интратретинальные кисты и очаг DRIL

После настройки яркости и контрастности изображения для улучшения видимости, трехкратно вручную в обратном режиме (черные сосуды на белом фоне) проводили подсчет гиперрефлективных точек и микроаневризм [52]. Оценивали гиперрефлективные точки ≤ 30 мкм (с такой же отражательной способностью, как у слоя нервных волокон, и отсутствием тени), а также гиперрефлективные точки >30 мкм (отражательная способность такая же, как РПЭ). Микроаневризмами считали гиперрефлективную область, размер которой составлял >30 мкм (с наличием тени и расположением во внутренних слоях сетчатки) [205].

Площадь интратретинальных кист и DRIL была рассчитана путем цветового порогового пиксельного анализа изображения, реализованного в программном обеспечении ImageJ с определением цветового порога в автоматическом режиме. Данные ОКТ-А-биомаркеры до, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения были оценены вышеуказанным способом двумя экспертами.

При построении ОКТ-А-изображения возможно возникновение различных артефактов, таких как артефакты проекции декорреляции и артефакты движения глаза. Нивелировать данные особенности во время

сканирования позволяет технология разделения спектра SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography), дающая возможность повысить контрастность результирующего изображения за счёт повышения соотношения полезный сигнал/шум, а также обеспечивающая уменьшение чувствительности к осевым микродвижениям глаза пациента во время сканирования. Для корректной работы алгоритма ОКТ-А необходимо максимально полно устранить влияние микродвижений глаза в процессе сканирования. Для этого используется так называемая технология «Dual Track»: коррекция движений глаза пациента с помощью автоматической системы наведения – трекинг, и пост-обработка изображения с помощью МСТ алгоритма (Motion Correction Technology). Сканирование сетчатки при МСТ алгоритме осуществляется в два этапа: сначала с применением горизонтальной развёртки луча, а затем вертикальной – повторное перекрестное сканирование.

В течение одного исследования сканирование методом ОКТ и ОКТ-А проводили двукратно и более раз каждого вида. За окончательный результат принимали данные сканирования с наибольшей оценкой 7 и более (из возможных 10) и отсутствием или минимальным влиянием артефактов движений глаза. Все исследования выполнял один оператор.

2.2.2. Исследование коротковолновой аутофлюоресценции

Исследование коротковолновой аутофлюоресценции (КВ-АФ) глазного дна проводили на приборе «Spectralis HRA+ОСТ» (Heidelberg Engineering, Inc., Германия). Методика основана на регистрации свечения естественных флюорофоров хориоретинального комплекса (липофусцин РПЭ, меланин сосудистой оболочки и РПЭ), без введения специальных красителей (Рисунок 5). При исследовании КВ-АФ применяется лазерное излучение длиной волны 488 нм, что позволяет проводить сканирование пигментированных структур хориоретинального комплекса и по интенсивности свечения по косвенным признакам судить о метаболизме

клеток РПЭ, а также о состоянии фоторецепторного слоя сетчатки. Несмотря на то, что КВ-АФ позволяет исследовать состояние РПЭ и фоторецепторов сетчатки, данный метод не отражает состояние ангиоархитектоники сетчатки и ОКТ-А-биомаркеров. Соответственно КВ-АФ не является основным методом визуализации состояния структур сетчатки при ДМО, однако данное исследование наиболее чувствительно для выявления слабых термических повреждений РПЭ при использовании микроимпульсного и субпорогового непрерывного режимов и позволяет определять селективные параметры его воздействия.



Рисунок 5 – Снимок коротковолновой аутофлуоресценции при фокальном ДМО

2.2.3. Компьютерная микропериметрия

Для оценки функционального состояния сетчатки центральную светочувствительность сетчатки определяли при помощи компьютерной микропериметрии на приборе MAIA (Center Vue Inc., США) по протоколу macula_12° 10 дБ, который оценивает светочувствительность сетчатки в зоне 12° с центром в фовеа (45 точек) и основанный на пороговой стратегии 4-2 (Рисунок 6). Исследование проводили в темном помещении после темновой адаптации пациента, которая длилась 15 минут. В процессе исследования использовали стандартные стимулы размером 0,43° (Goldmann III) с экспозицией 200 мс, шкала измерений от 0 до 36 дБ.

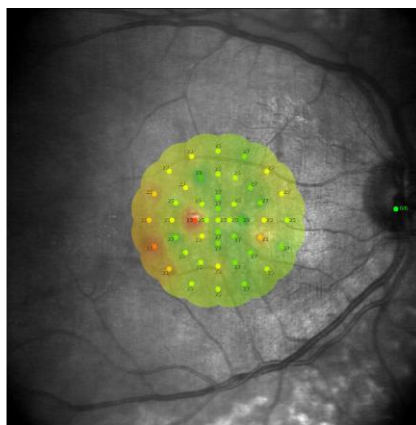


Рисунок 6 – Интерполированная цветная карта светочувствительности

Нивелирование микродвижений движений глаз во время исследования осуществляли с помощью алгоритма «eye tracking», позволяющего проецировать световые стимулы на топографически-ориентированные локальные участки сетчатки. Определение светочувствительности сетчатки в одних и тех же ее участках (опция «follow-up») позволяло проводить оценку результатов после лечения. База данных здоровых добровольцев разных возрастных групп от 20 до 80 лет включительно изначально присутствовала в программном обеспечении прибора, что позволяло оценивать результаты исследования с учетом возрастных норм. Результаты исследования интерпретировали согласно интерполированной цветной карте светочувствительности, согласно которой средняя светочувствительность сетчатки в макулярной зоне указывалась в децибелах (дБ).

2.2.4. Цветная фоторегистрация глазного дна

Цветную фоторегистрацию осуществляли с помощью цифровой фундус-камеры «Visucam 500» (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) с углом обзора 45°. Возможность сохранения снимков со всех визитов пациентов в базе данных фундус-камеры позволило проводить сравнительную оценку цифровых изображений в различные сроки до и после лечения.

2.3. Оборудование для проведения лазерного лечения

Лазерное лечение пациентов проводили на навигационной лазерной системе «NAVILAS 577S» (OD-OS, Германия). Данная лазерная установка принципиально отличается от стандартных возможностью проведения в автоматическом режиме прицельного топографически-ориентированного лазерного лечения на основе навигации с использованием данных различных методов визуализации глазного дна.

Основное преимущество навигационной лазерной установки – возможность проведения персонифицированного лечения. Это позволяет лазерному хирургу четко спланировать и разработать индивидуальный план лечения конкретного пациента с фокальным ДМО с учетом состояния глазного дна, и результатов современных высокоинформативных методов исследований, таких как: ОКТ-А с послойным комплексным анализом ангиоархитектоники сетчатки, после их импортирования и наложения данных мультимодальной визуализации на цифровую фотографию глазного дна. Также НЛУ на этапе планирования операции обеспечивает возможность импортирования и наложения на фотографию глазного дна пациента нескольких ОКТ-А-сканограмм на разных уровнях сетчатки, что дает возможность проведения комплексного прицельного планирования и топографически-ориентированного лечения заболевания.

Данный прибор имеет встроенную систему усовершенствованного высокоскоростного автотрекинга (системы слежения за микродвижениями глаз) и оснащен микроимпульсным режимом, что позволяет топографически-ориентированно и избирательно воздействовать на определенные участки сетчатки, вовлеченные в патологический процесс, полностью исключить субъективный фактор и отклонение лазерного луча от заданной запланированной цели, что также обеспечивает высокий уровень безопасности лечения. Сеанс лазерного лечения осуществляется быстро, безболезненно, не вызывая дискомфорта у пациента.

2.4 Методы статистической обработки полученных результатов

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.

Для исследования взаимосвязи двух переменных были рассчитаны параметрические корреляции Пирсона. После проведения корреляционного анализа предпринималась попытка построить предсказательную модель регрессии.

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.

Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ МЕТОДАМИ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМ ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ

У пациентов с фокальным ДМО приоритетным направлением в верификации патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки, в аспекте благоприятного функционального исхода, является определение диагностической и прогностической значимости данных изменений методами специализированных исследований. Для решения поставленной задачи проведен анализ результатов комплексного дооперационного офтальмологического обследования пациентов, проведении корреляционного анализа для выявления корреляционных зависимостей между морфометрическими и функциональными показателями, а также определение прогностической значимости изменений ангиоархитектоники сетчатки и клинико-функциональных показателей у пациентов с фокальным ДМО.

3.1. Результаты первичного осмотра пациентов

В рамках исследования было обследовано 50 глаз 50 пациентов основной группы и 35 глаз 35 пациентов группы контроля с использованием вышеописанного стандартного и специального мультимодального комплекса диагностических исследований. Сравнения между двумя группами в один момент времени по количественным переменным проводились по t-критерию Стьюдента для независимых выборок.

При проведении стандартных исследований, а именно биомикроскопии, начальная возрастная катаракта диагностирована в 50% случаев (25 глаз) в основной группе и в 54% случаев (19 глаз) – в группе контроля. Данный диагноз подтверждался наличием незначительного снижения прозрачности кортикальных слоев хрусталика, что не

препятствовало фокусировке лазерного луча на глазном дне в зоне планируемого лечения и не ухудшало качество офтальмоскопии.

При офтальмоскопии глазного дна определяли характерные признаки диабетической макулопатии с ДМО, такие как: зоны отека (утолщения 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 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.

Средняя МКОЗ в целом по основной группе составила $0,7 \pm 0,1$, в группе контроля – $0,7 \pm 0,1$. Между группами по показателям не обнаружилось статистически значимой разницы.

Снижение общей светочувствительности сетчатки по данным компьютерной микропериметрии отмечали в основном за счет ее снижения в проекции зоны отека и гиперрефлективных точек. Светочувствительность центральной зоны сетчатки в среднем по основной группе составила $24,502 \pm 2,867$ дБ, в группе контроля – $24,509 \pm 2,034$ дБ (Рисунок 7).

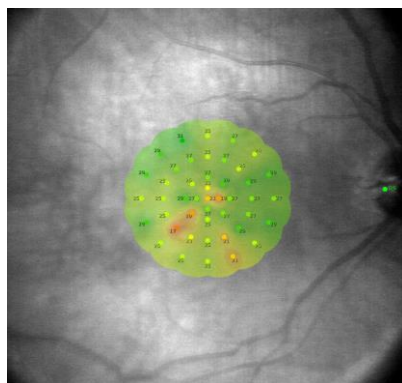


Рисунок 7 – Интерполированная карта СЧ пациента Ч., 57 лет с фокальным ДМО с захватом фовеа

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 – $297,543 \pm 20,059$ и $327,143 \pm 41,905$ вне фовеа ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Описательная статистика для групп до операции, результаты сравнений по t-критерию

Переменная	Основная группа	Группа контроля	Р-значение
Продолжительность болезни, месяцы	$218,6 \pm 86,2$ 213,5 [144; 290]	$233,9 \pm 93,8$ 234 [141; 305]	0,441
МКОЗ	$0,7 \pm 0,1$ 0,7 [0,6; 0,8]	$0,7 \pm 0,1$ 0,7 [0,6; 0,8]	0,642
Светочувствительность сетчатки, дБ	$24,5 \pm 2,9$ 24,3 [22,4; 26,3]	$24,5 \pm 2,0$ 24,5 [22,4; 26,5]	0,991
ЦТС (высота отека) в фовеа мкм	$302,8 \pm 20,9$ 304 [292; 317]	$297,5 \pm 20,1$ 297 [281; 306]	0,249
Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа, мкм	$332,7 \pm 45,8$ 327,5 [292; 371]	$327,1 \pm 41,9$ 323 [287; 373]	0,572

Методом ОКТ-А по протоколам HD Angio Retina 6×6 мм и Angio Retina 3×3 мм 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 ФАЗ, а также кист и DRIL.

Сосудистая плотность на уровне ПСС и ГСК рассчитывалась в автоматическом режиме по указанным протоколам с помощью программного обеспечения томографа путем отношения между площадью перфузируемых капилляров и общей оставшейся площадью $\times 100\%$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели плотности капилляров в сосудистых сплетениях

Параметры	Основная группа	Группа контроля	р-значение
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %			
Общая	41,1±4,6	39,2±4,8	0,064
Фовеа	19,6±10,1	19,89±5,9	0,864
Парафовеа	40,2±5,2	38,05±3,5	0,039
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе, %			
Общая	43,1±3,3	43,4±2,2	0,588
Фовеа	27,2±7,5	32,68±5,4	<0,001
Парафовеа	47,6±3,6	45,57±3,4	0,011

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

Для оценки микроаневризм, гиперрефлективных точек, площади кист, DRIL 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), после чего проводилась количественная оценка вышеуказанных ОКТ-А-биомаркеров (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели количества микроаневризм, гиперрефлективных точек, а также площади ФАЗ, кист и DRIL

Показатели	Основная группа	Группа контроля	р-значение
Количество микроаневризм, шт.	11,7±3,8	18,5±5,5	<0,001
Количество гиперрефлективных точек, шт.	66,8±6,8	63,5±11,1	0,089
Площадь фовеальной аваскулярной зоны, мм ²	0,26±0,05	0,22±0,04	<0,001

DRIL, мм ²	310,4±331,96	325±343,95	0,845
Площадь интратетинальных кист, мм ²	0,21±0,02	0,24±0,02	<0,001

В результате анализа указанных в Таблице 4 биомаркеров было отмечено, что в основной группе показатели площади DRIL были незначительно ниже, чем в группе контроля, а показатели количества гиперрефлективных точек, напротив, были незначительно меньше в группе контроля.

3.2 Определение диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации у пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком методом корреляционного анализа

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.

Были вычислены абсолютные и относительные приросты (относительно состояния до операции и через 1 год после операции) целевых переменных и рассмотрены корреляционные зависимости в разрезе групп как по исходным переменным, так и по новым (Таблица 5). Поскольку данные имеют небольшое стандартное отклонение и средние значения близки к медианным, то были рассчитаны параметрические корреляции Пирсона.

Таблица 5 – Корреляции данных через 1 год после наблюдения, абсолютных и относительных приростов МКОЗ и светочувствительности (СЧ) с переменными до операции

Фактические значения до операции	МКОЗ	СЧ	Абсолютный прирост МКОЗ	Относительный прирост МКОЗ	Абсолютный прирост СЧ	Относительный прирост СЧ
Основная группа						
ЦТС (высота отека) в фовеа	- 0,57**	-0,21	0,03	0,14	-0,06	0,06
Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа	-0,18	-0,20	0,01	0,07	-0,01	0,06
Общая плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении	0,28*	0,11	0,25	0,22	0,26	0,24
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (фовеа)	0,11	-0,01	0,01	-0,02	-0,02	-0,04
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (парафовеа)	0,32*	0,20	0,16	0,13	0,44**	0,39**
Общая плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе	0,22	0,24	0,12	0,09	0,02	-0,03
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (фовеа)	0,18	-0,14	0,16	0,12	-0,18	-0,18

Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (парафовеа)	0,34*	0,34*	0,09	0,07	0,13	0,04
Количество микроаневризм	- 0,41**	-0,51**	0,01	0,12	-0,08	0,09
Количество гиперрефлективных точек	- 0,43**	-0,38**	-0,27	-0,22	-0,17	-0,06
Площадь фовеальной аваскулярной зоны	-0,24	-0,03	0,05	0,11	-0,26*	-0,17
Площадь DRIL	-0,01	0,29*	-0,21	-0,26*	0,05	-0,02
Площадь интратретинальных кист	-0,30*	-0,36**	0,09	0,16	-0,09	0,02
Группа контроля						
ЦТС (высота отека) в фовеа	-0,43*	-0,64**	-0,25	-0,24	-0,01	-0,04
Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа	0,01	-0,12	-0,24	-0,26	-0,01	-0,02
Общая плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении	0,31	0,38*	0,15	0,11	-0,25	-0,24
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (фовеа)	0,49**	0,31	0,35*	0,31	0,09	0,10
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (парафовеа)	0,15	0,31	0,04	0,02	-0,21	-0,20
Общая плотность сосудов в глубоком	0,25	0,56**	0,14	0,11	0,03	0,05

сосудистом комплексе						
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (фовеа)	0,46**	0,43*	0,29	0,25	0,05	0,05
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (парафовеа)	0,39*	0,65**	0,24	0,22	0,20	0,21
Количество микроаневризм	- 0,43**	-0,46**	-0,21	-0,18	0,05	0,04
Количество гиперрефлективных точек	-0,35*	-0,12	-0,24	-0,20	-0,11	-0,11
Площадь фовеальной аваскулярной зоны	-0,38*	-0,33*	-0,17	-0,13	0,14	0,12
Площадь DRIL	-0,04	-0,08	-0,08	-0,09	-0,06	-0,08
Площадь интратретинальных кист	-0,33	-0,42*	-0,14	-0,09	0,22	0,18

Примечание: значимая корреляция на уровне *** 0,001, ** 0,01, * 0,05.

В ходе корреляционного анализа показателей до лечения в основной группе выявлена средняя обратная связь между показателями ЦТС и МКОЗ, а также между количеством микроаневризм и светочувствительностью сетчатки. В группе контроля выявлена средняя обратная связь между показателями светочувствительности сетчатки и ЦТС, а также средняя прямая связь между светочувствительностью и общей плотностью сосудов в глубоком сосудистом комплексе и в парафовеа.

Полученные данные корреляционного анализа могут свидетельствовать о важности проведения на дооперационном этапе таких исследований, как ОКТ-А и компьютерная микропериметрия для оценки исходных данных о

ангиоархитектонике сетчатки и возможности прогнозирования функционального исхода заболевания.

Для анализа показателей в динамике были вычислены абсолютные и относительные приросты каждого показателя за весь период наблюдения (состояние до операции и через 1 год после нее). Были рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона для каждого вида прироста (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляции абсолютных и относительных приростов показателей с переменными через 12 месяцев после лечения

Абсолютный / Относительный прирост	Абсолютный прирост МКОЗ	Абсолютный прирост СЧ	Относительный прирост МКОЗ	Относительный прирост СЧ
Основная группа				
ЦТС (высота отека) в фовеа	-0,16	-0,32*	-0,20*	-0,38**
Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа	-0,07	-0,41**	-0,09	-0,42**
Общая плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении	-0,06	0,28*	-0,07	0,23
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (фовеа)	-0,07	0,05	-0,09	0,01
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (парафовеа)	-0,17	0,14	-0,21	0,08
Общая плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе	0,19	0,35	0,25*	0,39**

Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (фовеа)	0,28*	0,31*	0,20	0,33*
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (парафовеа)	-0,03	0,13	-0,04	0,14
Количество микроаневризм	0,14	0,17	0,15	0,19
Количество гиперрефлективных точек	0,19	0,25	0,29*	0,28*
Площадь фовеальной аваскулярной зоны	-0,23	-0,18	-0,23	-0,21
Площадь DRIL	-0,21	-0,47**	-0,26	-0,57**
Площадь интратретинальных кист	-0,21	-0,45**	-0,16	-0,52**
Группа контроля				
ЦТС (высота отека) в фовеа	-0,83**	-0,36*	-0,87**	-0,38*
Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа	-0,49**	-0,26	-0,55**	-0,30
Общая плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении	0,29	0,16	0,32	0,19
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (фовеа)	-0,14	-0,02	-0,03	0,01
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (парафовеа)	0,14	-0,07	0,15	-0,07

Общая плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе	-0,12	0,03	-0,13	0,02
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (фовеа)	0,39*	0,22	0,38*	0,21
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (парафовеа)	0,27	0,16	0,21	0,13
Количество микроаневризм	0,43*	0,26	0,39*	0,12
Количество гиперрефлективных точек	-0,10	-0,01	0,05	-0,01
Площадь фовеальной аваскулярной зоны	-0,24	-0,08	-0,25	-0,08
Площадь DRIL	-0,89**	-0,39*	-0,96**	-0,65**
Площадь интратретинальных кист	-0,82**	-0,42*	-0,92**	-0,37*

Примечание: значимая корреляция на уровне *** 0,001, ** 0,01, * 0,05.

В ходе корреляционного анализа показателей через 12 месяцев после лечения основной группы выявлена средняя обратная связь между показателями относительного прироста светочувствительности сетчатки с площадью DRIL и интратретинальных кист. В группе контроля также обнаружались сильные отрицательные корреляционные зависимости. Абсолютный прирост МКОЗ сильно коррелировал с ЦТС, площадью DRIL и площадью интратретинальных кист, относительный прирост МКОЗ также сильно коррелировал с ЦТС, площадью DRIL и площадью интратретинальных кист. Также обнаружена средняя обратная связь между относительным приростом светочувствительности и площадью DRIL.

После проведения корреляционного анализа предпринималась попытка построить предсказательную модель регрессии. При построении линейной регрессионной модели с абсолютными и относительными приростами были получены незначимые регрессии и незначимые переменные. Регрессионный анализ показал незначимость переменных при построении моделей с целевыми переменными МКОЗ и светочувствительность для обеих групп, поэтому качество полученных моделей было неудовлетворительным. Это может быть связано с недостаточностью наблюдений в группах и, как следствие, слабыми корреляциями между переменными.

Таким образом, при первичном обследовании пациентов основной группы и группы контроля было отмечено снижение функциональных показателей (МКОЗ и светочувствительности сетчатки), а также высокие показатели ЦТС в исследуемых группах. В ходе корреляционного анализа показателей через 12 месяцев после лечения основной группы выявлена средняя обратная связь между относительным приростом светочувствительности, площадью DRIL и интравитреальных кист. В группе контроля также обнаружилось сильные отрицательные корреляционные зависимости. Абсолютный прирост МКОЗ сильно коррелировал с ЦТС, площадью DRIL и площадью интравитреальных кист, относительный прирост МКОЗ также сильно коррелировал с ЦТС, площадью DRIL и площадью интравитреальных кист. Также обнаружена средняя обратная связь между относительным приростом светочувствительности и площадью DRIL. В результате проведенного корреляционного анализа зависимости функциональных показателей МКОЗ и светочувствительности сетчатки от показателей ОКТ-А-биомаркеров, было выявлено, что наиболее информативным показателем прогноза позитивного функционального исхода у пациентов с фокальным ДМО являются ЦТС, а также площадь DRIL и интравитреальных кист.

Глава 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУБПОРОГОВОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФОКАЛЬНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА НА ОСНОВЕ НАВИГАЦИОННОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ

Целью данной главы диссертации стала разработка технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО в микроимпульсном и непрерывном режимах на основе навигации.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: разработка диагностического и лазерного этапов технологии, формирование лечебно-диагностического алгоритма технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО. Для реализации диагностического этапа, в дополнение к ранее описанному стандартному офтальмологическому обследованию пациентов, был проведен комплекс специальных методов обследования, включающий структурную ОКТ, ОКТ-А, а также исследование КВ-АФ. Для осуществления лазерной технологии было необходимо определить последовательность этапов планирования и проведения лечения, а также методику индивидуального подбора энергетических параметров по данным КВ-АФ. Разработка данной технологии и лечебно-диагностического алгоритма направлена на повышение клинико-анатомических и функциональных результатов обследования и лечения пациентов с фокальным ДМО.

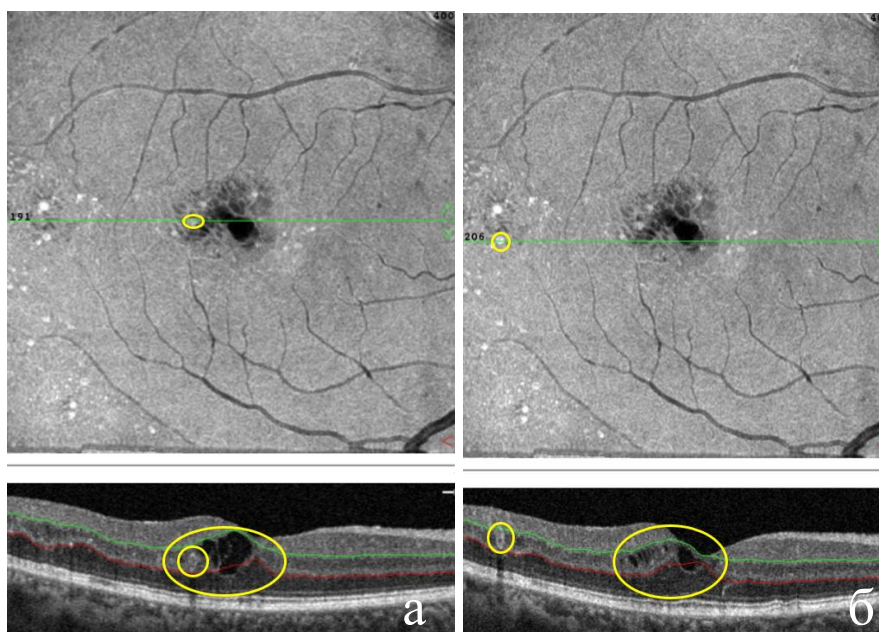
4.1. Разработка диагностического этапа

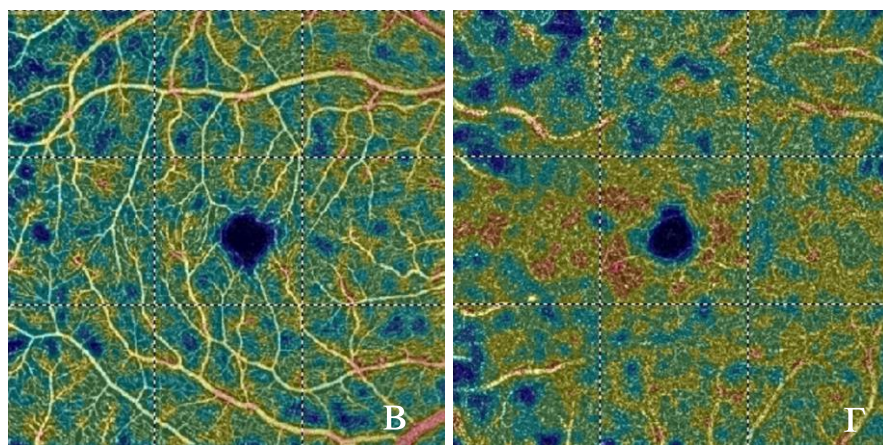
Диагностический этап был разработан для точного определения топографической локализации «мишеней» для планирования прицельного субпорогового лазерного лечения пациентов основной группы, а именно: микроаневризм, зон отека и неперфузии, а также для верификации топографического расположения зоны отека на 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, наиболее информативно отражающую данные изменения. Затем проводили комплексный анализ данных изменений по всей площади ОКТ-ангиограммы для дальнейшего топографически-ориентированного планирования лазерного лечения (Рисунок 8).





а – ОКТ-ангиограмма в режиме En Face, на которой отображена микроаневризма, расположенная вблизи интравитреальных кист;

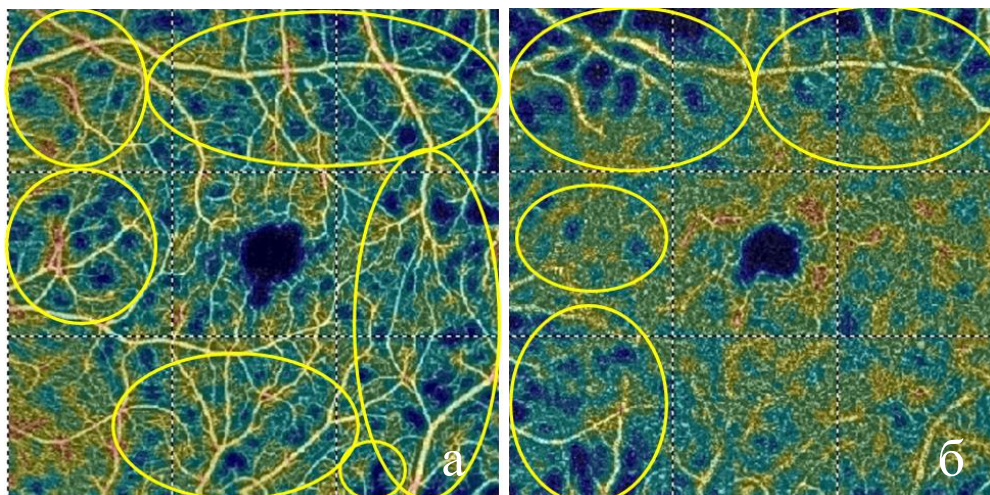
б – ОКТ-ангиограмма в режиме En Face, на которой отображена микроаневризма, расположенная вдали от интравитреальных кист;

в – ОКТ-ангиограмма ПСС;

г – ОКТ-ангиограмма ГСК;

Рисунок 8 – ОКТ-ангиограммы пациентки Г., 60 лет с фокальным ДМО, выполненные по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм

Для определения топографической локализации зон неперфузии пациентам основной группы проводили ОКТ-ангиографию по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм с последующей комплексной оценкой ОКТ-ангиограммы на уровне ПСС и ГСК. Зоны неперфузии на данной ОКТ-ангиограмме отображались синим цветом на фоне сосудов, обозначенных зеленым цветом. Следует отметить, что топографическая локализация неперфузированных зон на уровне ПСС и ГСК зачастую различна (Рисунок 9), что свидетельствует о том, что для планирования лечения необходимо комплексно оценивать и сопоставлять локализацию патологических процессов.



а – ОКТ-ангиограмма ПСС;

б – ОКТ-ангиограмма ГСК;

Рисунок 9 – ОКТ-ангиограммы пациента А., 65 лет с фокальным ДМО, выполненные по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм

Пациентам основной группы с помощью КВ-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 структурную ОКТ, ОКТ-А и исследование КВ-АФ, позволило детально изучить структурно-анатомические изменения ангиоархитектоники сетчатки при фокальном ДМО, и, соответственно, определить мишени для его навигационного лазерного лечения у пациентов основной группы.

4.2. Разработка лазерного 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 коротковолновой аутофлуоресценции (488 нм) на основе использования навигационной лазерной установки Navilas 577s (OD-OS, Германия).

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

Для определения индивидуальных энергетических параметров, оптимальных для лечения в субпороговом режиме, для каждого пациента проводили тестирование параметров микроимпульсного и непрерывного режимов, рассчитанных путем компьютерного моделирования на навигационной системе Navilas 577s в зависимости от степени пигментации глазного дна и прозрачности оптических сред. Энергетические параметры тестирования для микроимпульсного режима: длительность микроимпульса – 100 мкс, интервал между импульсами – 2000 мкс, длительность пакета – 10 мс, количество импульсов в пакете – 10, диаметр пятна – 100 мкм, мощность варьировала от 0,4 до 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 27.01.2021 г.).

Тестирование осуществляли следующим образом: в области верхней или нижней сосудистой аркады на интактную сетчатку последовательно наносили несколько паттернов, состоящих их трех аппликатов с различными параметрами (с шагом в 10 мВт для непрерывного режима и 100 мВт – для микроимпульсного режима) (Рисунок 10).



Рисунок 10 – План тестирования параметров микроимпульсного и непрерывного режимов

После тестирования всем пациентам через один час выполняли исследование КВ-АФ (488 нм) на ретиноангиографе Spectralis® HRA (Heidelberg Engineering, Германия) с оценкой минимально видимых аппликатов (Рисунок 11). Определяли минимально видимые из них, при этом для непрерывного режима, а также для микроимпульсного режима при работе в ФАЗ – выбирали минимальную мощность, которая вызывает видимые изменения РПЭ. Для микроимпульсного режима при работе в зоне отека вне ФАЗ – минимальную мощность, которая вызывает видимые повреждения РПЭ повышали на 100 мВт. Учитывая, что интактная зона сетчатки, прилежащая к сосудистым аркадам, демонстрирует наибольшую интенсивность при КВ-АФ, с тенденцией к постепенному снижению к периферии, при этом нанесенные тестовые аппликаты вдоль аркады легче верифицируются, чем при нанесении их в центральном отделе, поскольку аутофлюоресценция в перифероальной области блокируется макулярным пигментом [71, 222].



Рисунок 11 – Результаты тестирования параметров микроимпульсного и непрерывного режимов (выделена желтым цветом)

4.2.2. 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 неперфузируемых 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 навигационную лазерную установку использовали цветную карту ПСС, идентификация магистральных сосудов на которой позволяет осуществлять наложение изображения на цветную фотографию сетчатки согласно топографических ориентиров до полного сопоставления.

Перед составлением плана лечения каждому пациенту предварительно выполняли цифровую фоторегистрацию глазного дна, затем с помощью программного обеспечения лазерной установки накладывали ОКТ-ангиограмму ПСС на цветную фотографию глазного дна. После чего осуществляли наложение ОКТ-ангиограммы ГСК, выполненной в режиме En Face, добиваясь их четкого сопоставления. Перед лазерным воздействием в непрерывном режиме, используя ОКТ-ангиограммы, составляли индивидуальный топографически-ориентированный план лечения. На данном этапе паттернами из трех аппликатов покрывали зоны неперфузии. 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 КВ-АФ с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для непрерывного режима выбирали минимальную мощность, которая вызывала видимые изменения РПЭ.

Лазерное воздействие в микроимпульсном режиме

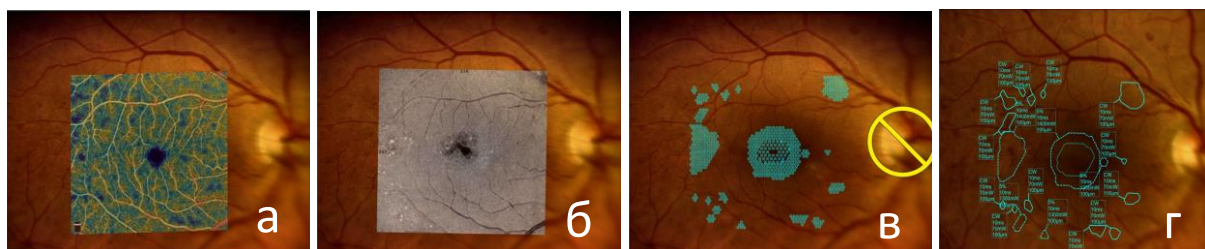
Предварительно для оценки зон отека и микроаневризм использовали ОКТ-А сканограмму, выполненную в режиме En Face по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм на уровне ГСК, наиболее информативно отражающую данные изменения.

После комплексного анализа данных изменений осуществляли планирование топографически-ориентированного лечения в

микроимпульсном режиме путем нанесения на расположенные в ФАЗ зоны отека и микроаневризмы паттернов из трех аппликатов, исключая зоны неперфузии и микроаневризм, ранее 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 по описанной выше методике.

Затем устанавливали выбранные значения мощности в программном обеспечении навигационной лазерной установки, 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 фовеа, другую – на ДЗН. Если лазерное лечение проводили в ФАЗ, то устанавливали одну зону безопасности на ДЗН. Это является необходимым условием функционирования системы автотрекинга (Рисунок 12).



а – Наложение ОКТ-ангиограммы ПСС на цветную фотографию глазного дна;

б – Наложение ОКТ-ангиограммы ГСК, выполненной в режиме En Face, на цветную фотографию глазного дна;

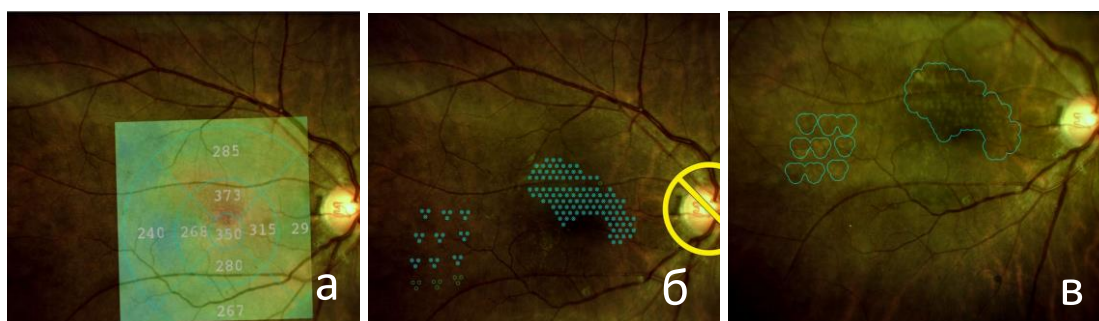
в – План лечения;

г – Протокол лечения в зонах неперфузии, отека и микроаневризм

Рисунок 12 – Индивидуальный план и протокол лечения по технологии субпорогового топографически-ориентированного лечения ДМО

Лазерное лечение в группе контроля

Лазерное лечение пациентов группы контроля выполняли с использованием традиционной методики «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, отображенным 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 (Рисунок 13).



а – Наложение ОКТ-ангиограммы «Full Thickness» на цветную фотографию глазного дна;

б – План лечения;

в – Протокол лечения в зонах отека и микроаневризм

Рисунок 13 – Индивидуальный план и протокол лечения пациентов группы контроля

Пациентам обеих групп после проведения лазерной операции назначали инстиллясии нестероидных противовоспалительных препаратов по стандартной схеме.

Таким образом, методика навигационного лазерного лечения, позволила прицельно 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 микраневризм, отека и неперфузии с минимальной мощностью, достаточной для достижения клинического эффекта, при наименьшем риске побочных эффектов.

4.3. Разработка лечебно-диагностического алгоритма технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека

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 и прогноз проводимого лечения.

В связи с этим, нами определены показания к проведению субпорогового лазерного лечения фокального ДМО на основе навигации, в зависимости от вовлечения фовеа в него, а также от изменений ангиоархитектоники сетчатки в макулярной зоне, идентифицируемых методом ОКТ-А.

Субпороговое лазерное лечение фокального ДМО на основе навигации показано пациентам 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.

Подробное изложение предложенного дифференцированного подхода при выборе последовательности этапов технологии лечения, в зависимости от выявленных изменений по данным ОКТ-А, представлено в виде следующего лечебно-диагностического алгоритма пошагового обследования и лечения пациентов с фокальным ДМО (Рисунок 14).

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 комплекс специальных исследований для прицельной структурной и морфометрической оценки макулярной зоны, включающий ОКТ, ОКТ-А и компьютерную микропериметрию.

Для реализации субпорогового лазерного лечения фокального ДМО в зависимости от локализации отека, в первую очередь определяли 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 различалось в зависимости от локализации отека: при ДМО с вовлечением фовеа воздействовали на зоны неперфузии 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 неперфузии 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 осуществляли 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 мкм с захватом фовеа, а также отсутствием снижения зрительных функций – проводили повторный сеанс лазерного лечения по зоне отека и микроаневризм в микроимпульсном режиме. В случае рецидива ДМО с ЦТС более 400 мкм вне фовеа и более 350 мкм с захватом фовеа и/или снижении зрительных функций – рекомендовали интравитреальное введение анти-VEGF препарата.

Проведение специализированных методов исследования: ОКТ, ОКТ-А, компьютерная микропериметрия, визометрия

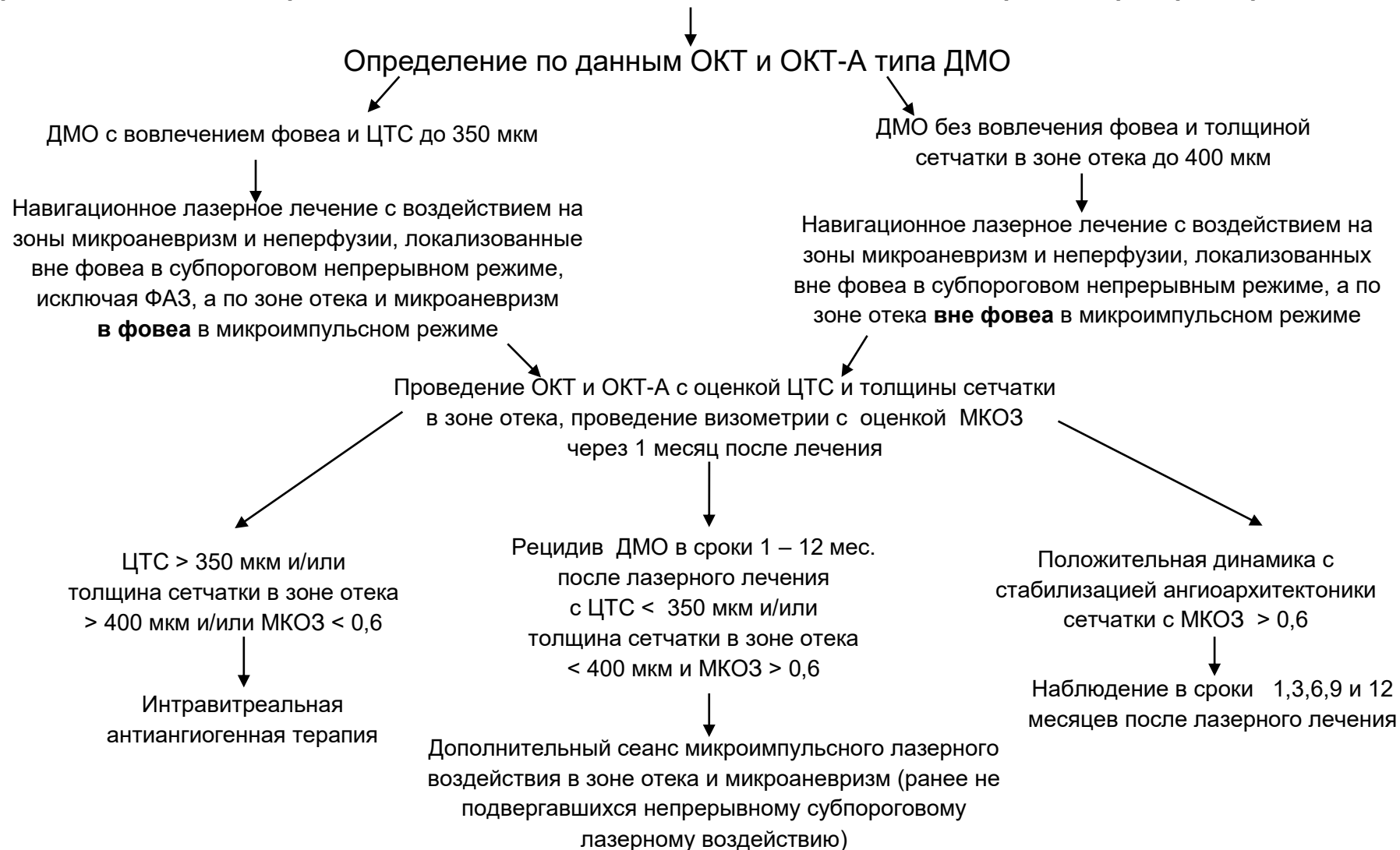


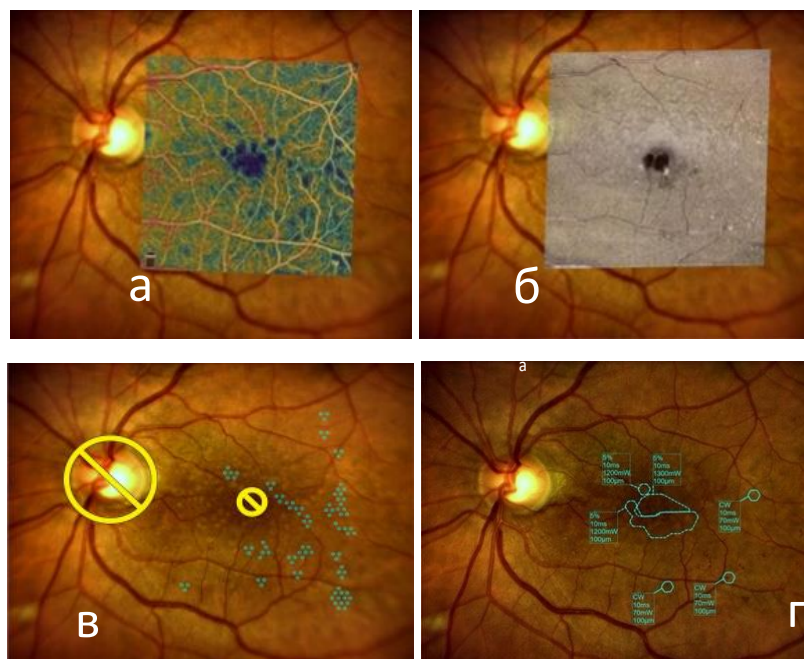
Рисунок 14 – Лечебно-диагностический алгоритм обследования и лечения пациентов с фокальным ДМО

Пример применения разработанной технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека согласно лечебно-диагностическому алгоритму

Лечебно-диагностический алгоритм разработанной технологии топографически-ориентированного субпорогового лазерного лечения фокального ДМО иллюстрируется следующим клиническим примером.

Клинический пример № 1: Пациент Е. 62 лет, обратился с жалобами на снижение остроты зрения левого глаза на протяжении 3 месяцев, лечился амбулаторно по месту жительства без положительного эффекта. В результате проведенного обследования поставлен диагноз: OS – Непролиферативная ДР. Фокальный ДМО с захватом фовеа. Острота зрения до лечения составила 0,7 н/к. При осмотре глазного дна отмечались расположенные в макулярной зоне, а также парамакулярно микроаневризмы, фокальный отек с захватом фовеа. По данным ОКТ-А определены микроаневризмы с рядом расположенными интравитреальными кистами, гиперрефлективные точки, а также снижение сосудистой плотности на уровне ПСС и ГСК, максимальная толщина сетчатки в зоне отека до 317 мкм.

Пациент был пролечен по разработанной технологии субпорогового лазерного воздействия в непрерывном и микроимпульсном режимах на основе ОКТ-навигации. В зонах неперфузии и микроаневризм вне ФАЗ лазерное воздействие проводилось в субпороговом непрерывном режиме со следующими параметрами: диаметр пятна – 100 мкм, экспозиция – 0,01 с, мощность – 70 мВт. В зонах интравитреальных кист и микроаневризм в ФАЗ лазерное лечение проводилось в субпороговом микроимпульсном режиме со следующими параметрами: диаметр пятна – 100 мкм, экспозиция – 0,01 с, мощность – 1,2 Вт. Тестирование микроимпульсного и непрерывного режимов выполняли по верхней и нижней сосудистой аркаде, в результате по данным аутофлюоресценции визуализировались все аппликаты, нанесенные во время тестирования с мощностью 70 мВт и более в непрерывном режиме и 1,2 Вт и более в микроимпульсном режиме (Рисунок 15).



а – Наложение ОКТ-ангиограммы ПСС на цветную фотографию глазного дна;

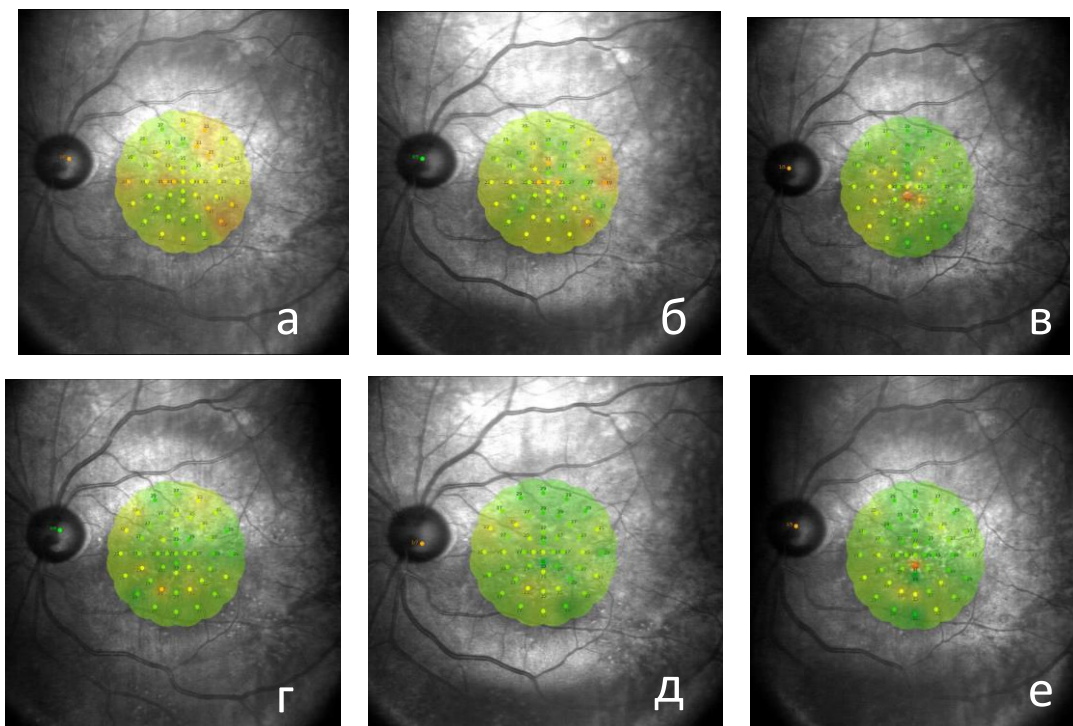
б – Наложение ОКТ-ангиограммы ГСК на цветную фотографию глазного дна;

в – План лечения;

г – Протокол лечения в зонах отека и микроаневризм

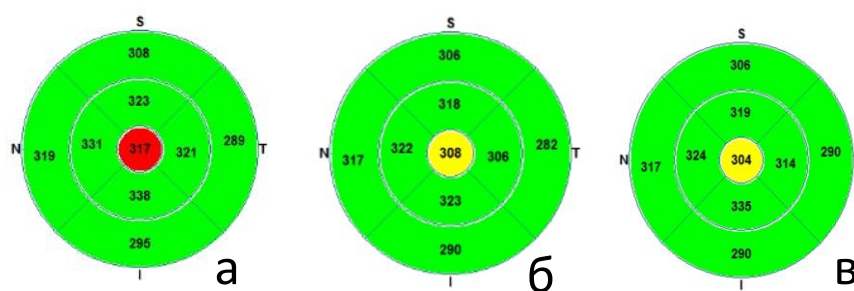
Рисунок 15 – Индивидуальный план и протокол лечения

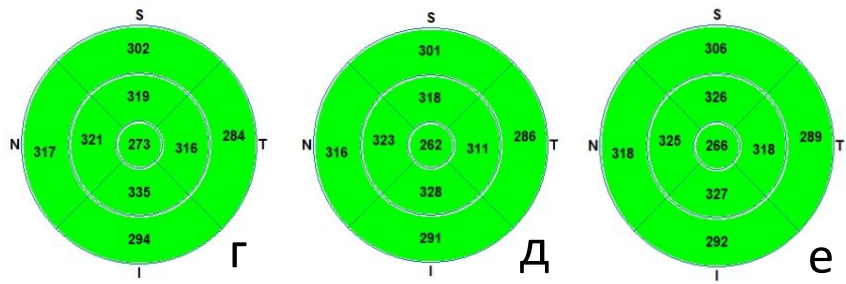
В сроки через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения пациента были оценены результаты микропериметрии (Рисунок 16), ОКТ сетчатки (ЦТС на протоколе Retina Map) (Рисунок 17), а также следующие ОКТ-А-биомаркеры: микроаневризмы, интратретинальные кисты и гиперрефлективные точки (Рисунок 18), отображенные на ОКТ-ангиограмме HD Angio Retina 6×6 режиме En Face; площадь ФАЗ (Рисунок 19), отображенная на ОКТ-ангиограмме «Retina. Measure-FAZ», выполненной по протоколу HD Angio Retina 6х6 мм; сосудистая плотность на уровне ПСС (Рисунок 20) и ГСК (Рисунок 21), отображенные на ОКТ-ангиограмме HD Angio Retina 6×6.



- а – до лечения (светочувствительность – 23,4 дБ);
 б – через 1 месяц после лечения (светочувствительность – 24,1 дБ);
 в – через 3 месяца (светочувствительность – 25,8 дБ);
 г – через 6 месяцев (светочувствительность – 26,3 дБ);
 д – через 9 месяцев (светочувствительность – 26,8 дБ);
 е – через 12 месяцев (светочувствительность – 27,2 дБ);

Рисунок 16 – Микропериметрия. Интерполированная карта светочувствительности сетчатки





а – до лечения (ЦТС – 317 мкм);

б – через 1 месяц после лечения (ЦТС – 308 мкм);

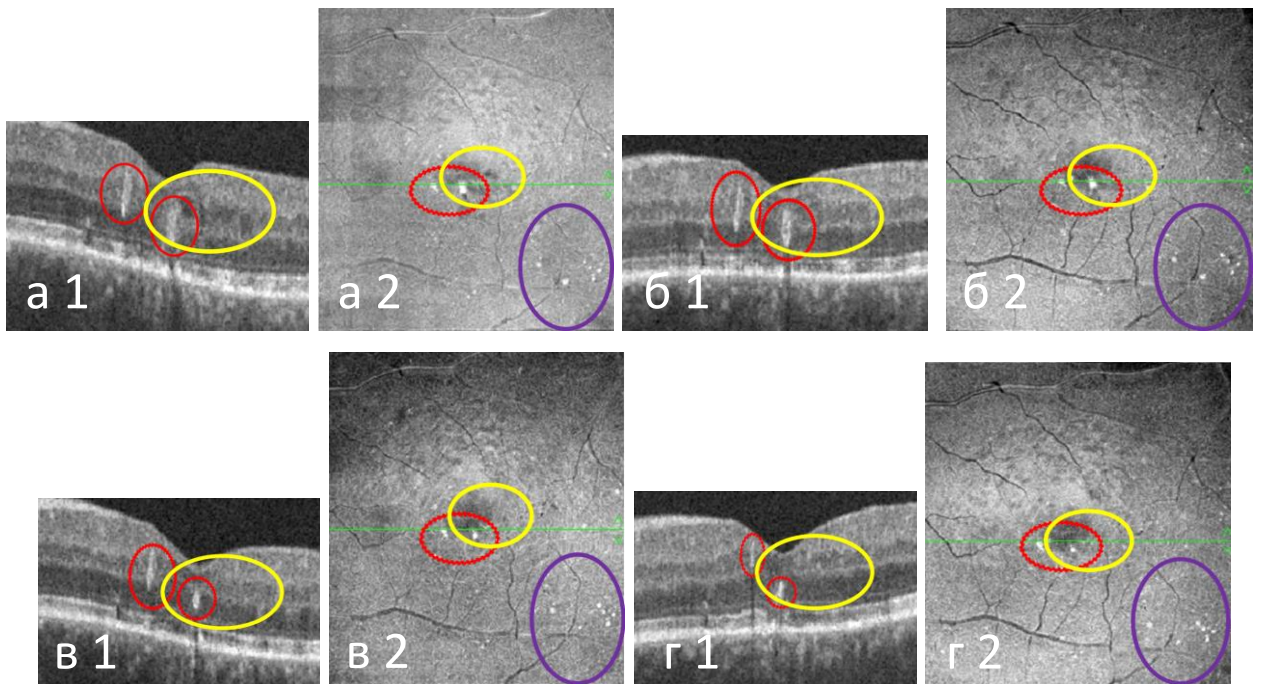
в – через 3 месяца после лечения (ЦТС – 304 мкм);

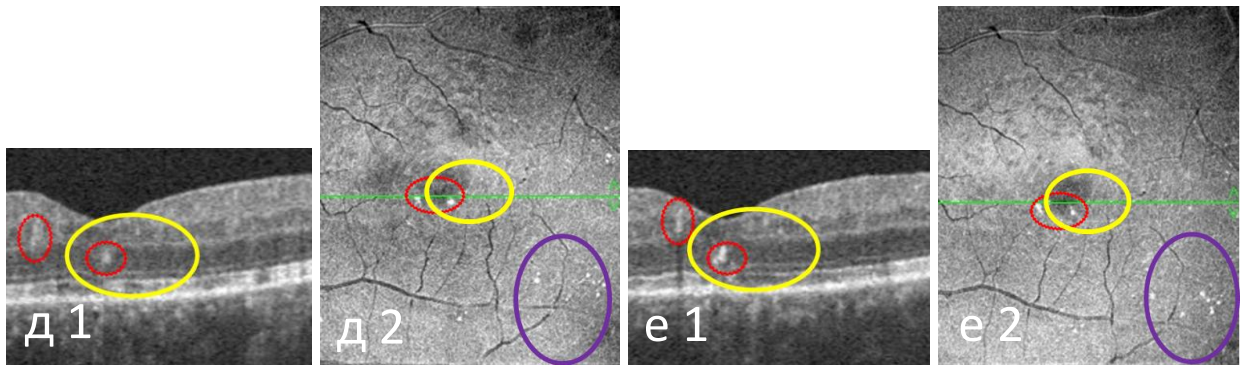
г – через 6 месяцев после лечения (ЦТС – 273 мкм);

д – через 9 месяцев после лечения (ЦТС – 262 мкм);

е – через 12 месяцев после лечения (ЦТС – 266 мкм);

Рисунок 17 – Центральная толщина сетчатки. Иитерполированные карты
толщины сетчатки





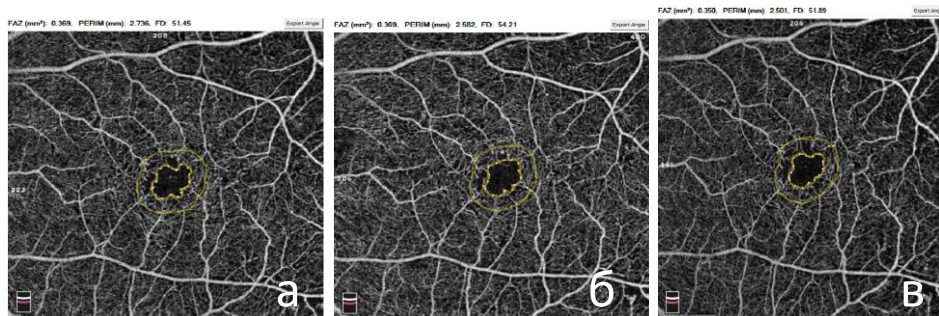
а – До лечения на снимке ОКТ-А определяются гиперрефлективные точки, кольцевидные микроаневризмы, а также расположенные рядом с ними интратинальные кистозные пространства;

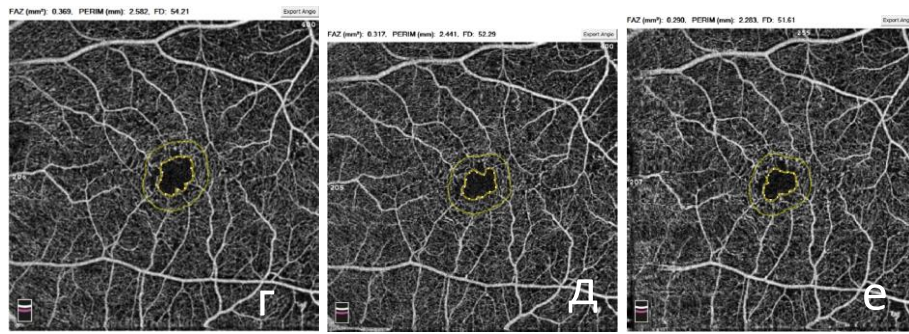
б – Через 1 месяц после лечения на ОКТ-А определяется резорбция отека, размер микроаневризм и гиперрефлективных точек стабилен;

в – Через 3 месяца отмечается уменьшение размера микроаневризм и отсутствие четкого кольцевидного контура одной микроаневризмы, а также уменьшение размеров гиперрефлективных точек;

г, д, е – Через 6 (г1, г2), 9 (д1, д2) и 12 (е1, е2) месяцев в топографической локализации ранее функционирующих микроаневризм определяются гиперрефлективные очаги, а также отмечается уменьшение количества гиперрефлективных точек

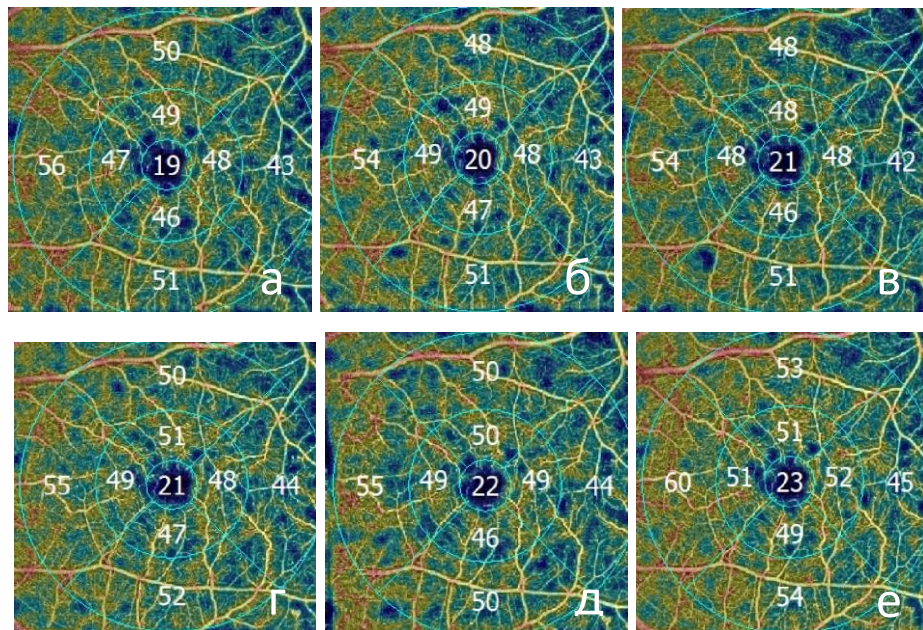
Рисунок 18 – Данные ОКТ-ангиограмм ГСК, выполненных по протоколу HD Angio Retina 6×6 ГСК в режиме Cross Line (а1, б1, в1, г1, д1, е1) и En Face (а2, б2, в2, г2, д2, е2) с отображенными на ней зонами отека (выделение желтым цветом), микроаневризм (выделение красным цветом) и гиперрефлективных точек (выделение фиолетовым цветом)





- а – до лечения – 369 мм²;
- б – через 1 месяц после лечения – 369 мм²;
- в – через 3 месяца после лечения – 350 мм²;
- г – через 6 месяцев после лечения – 350 мм²;
- д – через 9 месяцев после лечения – 317 мм²;
- е – через 12 месяцев после лечения – 290 мм²

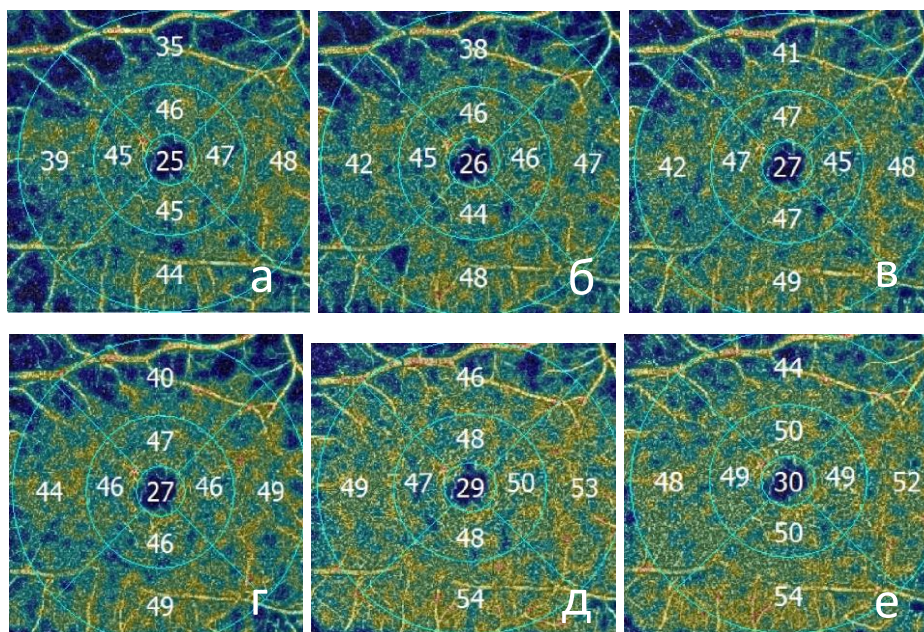
Рисунок 19 – Данные площади ФАЗ, отображенные на ОКТ-ангиограмме «Retina. Measure-FAZ», выполненной по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм



- а – ПСС до лечения; б – через 1 месяц после лечения;
- в – через 3 месяца после лечения; г – через 6 месяцев после лечения;
- д – через 9 месяцев после лечения; е – через 12 месяцев после лечения

Рисунок 20 – Данные сосудистой плотности на уровне ПСС.

ОКТ-ангиограмма HD Angio Retina 6x6



а – ГСК до лечения; б – через 1 месяц после лечения;
 в – через 3 месяца после лечения; г – через 6 месяцев после лечения;
 д – через 9 месяцев после лечения; е – через 12 месяцев после лечения

Рисунок 21 – Данные сосудистой плотности на уровне ГСК.

ОКТ-ангиограмма HD Angio Retina 6×6

Общий срок наблюдения пациента составил 12 месяцев. Таким образом, у пациента достигнута резорбция фокального ДМО с улучшением показателей ОКТ-А-биомаркеров, функциональных показателей и стабилизацией ангиоархитектоники сетчатки в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Таким образом, предлагаемая технология субпорогового лазерного лечения фокального ДМО, позволила топографически-ориентированно и патогенетически обоснованно воздействовать на выявленные методом ОКТ-А «мишени» в виде ретинальной ишемии, микроаневризм и интритинальных кист, являющиеся клиническими маркерами, отражающие важные звенья патогенеза заболевания. Благодаря предварительно выполненному тестированию, возможно проведение субпорогового лечения в виде топографически-ориентированного воздействия на зоны неперфузии, отека и микроаневризмы при ДМО, расположенные не только в зоне отека, но и за его пределами с минимальной мощностью, достаточной для достижения

клинического эффекта, при наименьшем риске побочных эффектов. Данные особенности технологии позволили проводить лечение прицельно по микроаневризмам, расположенным за пределами отека, которые, по мнению ряда авторов, являются предвестниками развития отека, в непрерывном субпороговом режиме, что позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса. Исходя из послышной топографической локализации патологических изменений по данным ОКТ-А, для лечения ДМО представляются перспективной 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. Исходя из 4-й задачи диссертационного исследования, разработан лечебно-диагностический алгоритм для целенаправленного обследования и лечения пациентов с ДМО, обеспечивающий комплексный поэтапный подход к ведению данных пациентов.

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

Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕХНОЛОГИИ СУБПОРОГОВОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНОЙ ПОРОГОВОЙ МАКУЛЯРНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИЕЙ ПО ТИПУ «МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕШЕТКИ» ПО АНАТОМИЧЕСКИМ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Целью данной главы стала оценка эффективности и безопасности разработанной технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО в сравнении со стандартной макулярной пороговой коагуляцией по типу «модифицированной решетки».

Для достижения указанной цели было необходимо решение следующих задач: проанализировать результаты комплексного офтальмологического обследования пациентов в различные сроки наблюдения; провести анализ клинико-анатомических и функциональных результатов лечения пациентов в исследуемых группах с применением технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО отека и в сравнении с технологией стандартной макулярной пороговой коагуляцией по типу «модифицированной решетки»; определить особенности клинического течения после комбинированного лечения.

5.1. Анализ клинико-анатомических и функциональных результатов результатов лечения в клинических группах

После проведения субпорогового лазерного лечения фокального ДМО по разработанной технологии в раннем и позднем послеоперационном периоде ни у одного пациента не выявлено 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.

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 лечения. Также 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 основной группе и группе контроля в сроки до операции и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения в динамике по соседним периодам были получены следующие показатели, а также с помощью t-критерия Стьюдента для парных выборок выведены р-значения для оценки значимости различий (Таблица 7).

Таблица 7 – Парные разности и уровень значимости по группам

Переменная	Сравнение периодов	Основная группа		Группа контроля	
		Среднее значение и стандартное отклонение	р-значение	Среднее значение и стандартное отклонение	р-значение
МКОЗ	до - 1 мес.	-	-	-0,074±0,044	<0,001
	1 мес. – 3 мес.	-0,052±0,086	<0,001	-0,06±0,05	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	-0,003±0,13	0,302	-	-
	6 мес. – 9 мес.	-0,01±0,068	0,883	-	-
	9 мес. - 12 мес.	0,001±0,016	0,747	0,029±0,12	0,169
Светочувствительность сетчатки	до - 1 мес.	-0,544±0,115	<0,001	-0,16±0,224	<0,001
	1 мес. – 3 мес.	-0,846±0,188	<0,001	0,32±0,383	<0,001

	3 мес. - 6 мес.	-1,078±0,495	<0,001	-0,123±0,499	0,155
	6 мес. - 9 мес.	-0,13±0,538	0,094	0,057±0,319	0,297
	9 мес. - 12 мес.	-0,078±0,744	0,462	0,249±0,775	0,066
ЦТС (высота отека) в фовеа	до - 1 мес.	42,66±52,76	<0,001	5,31±13,18	0,023
	1 мес. - 3 мес.	19,46±44,27	0,003	27,77±17,57	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	0,72±19,76	0,798	9,06±7,85	<0,001
	6 мес. - 9 мес.	7,98±20,82	0,009	5,49±8,45	0,001
	9 мес. - 12 мес.	-5,66±43,15	0,358	-8,51±44,95	0,270
Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа	до - 1 мес.	24,58±20,34	<0,001	43,74±11,74	<0,001
	1 мес. - 3 мес.	27,18±18,72	<0,001	32,29±31,34	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	10,34±6,88	<0,001	2,54±5,74	0,013
	6 мес. - 9 мес.	-0,1±6,2	0,910	-0,46±8,22	0,744
	9 мес. - 12 мес.	-4,7±42,63	0,439	-10,11±37,08	0,116
Общая плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении	до - 1 мес.	-3,78±2,05	<0,001	0,73±2,32	0,070
	1 мес. - 3 мес.	-0,02±2,19	0,944	-1,08±1,79	0,001
	3 мес. - 6 мес.	-0,08±4,03	0,886	-0,96±0,63	<0,001
	6 мес. - 9 мес.	-0,53±3,59	0,305	-0,04±0,51	0,624
	9 мес. - 12 мес.	-0,3±1,8	0,251	0,43±1,66	0,139
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (фовеа)	до - 1 мес.	-0,69±2,93	0,104	0,88±2,03	0,015
	1 мес. - 3 мес.	-1,99±3,03	<0,001	-0,12±2,66	0,786
	3 мес. - 6 мес.	0,6±6,04	0,484	-0,54±0,43	<0,001
	6 мес. - 9 мес.	-0,92±4,54	0,159	0,04±0,21	0,293
	9 мес. - 12 мес.	-	0,323	0,06±0,64	0,567
Плотность сосудов в	до - 1 мес.	0,19±3,76	0,722	2,26±2,69	<0,001
	1 мес. - 3 мес.	-1±4,03	0,087	-1,19±0,71	<0,001

поверхностном сосудистом сплетении (парафовеа)	мес.				
	3 мес. - 6 мес.	-0,21±1,46	0,309	0,05±0,55	0,586
	6 мес. - 9 мес.	-0,57±1,26	0,002	0,32±1,47	0,212
	9 мес. - 12 мес.				
Общая плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе	до - 1 мес.	-1,35±1,84	<0,001	1,23±0,85	<0,001
	1 мес. - 3 мес.	-0,56±1,02	<0,001	1,04±1,5	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	0,23±1,17	0,167	-3,01±0,91	<0,001
	6 мес. - 9 мес.	-0,38±1,54	0,089	0,28±0,92	0,080
	9 мес. - 12 мес.	-0,1±1,49	0,638	0,5±1,45	0,050
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (фовеа)	до - 1 мес.	-3,38±3,33	<0,001	0,18±1,98	0,588
	1 мес. - 3 мес.	-1,93±3,21	<0,001	0,31±1,5	0,235
	3 мес. - 6 мес.	-0,67±0,79	<0,001	-1±0,52	<0,001
	6 мес. - 9 мес.	-0,56±1,2	0,002	-0,08±0,72	0,517
	9 мес. - 12 мес.	-	-	-	-
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (парафовеа)	до - 1 мес.	0,06±1,08	0,676	0,27±1,22	0,206
	1 мес. - 3 мес.	2,52±4,89	0,001	0,85±1,28	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	-3,49±4,39	<0,001	-1,74±0,71	<0,001
	6 мес. - 9 мес.	-0,24±1,39	0,227	0,13±0,68	0,263
	9 мес. - 12 мес.	-0,42±0,97	0,004	0,55±1,32	0,019
Количество микроаневризм	до - 1 мес.	1,46 ± 0,50	<0,001	-	-
	1 мес. - 3 мес.	1,6±0,53	<0,001	3,4±1,03	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	1,42±0,78	<0,001	2,4±0,98	<0,001
	6 мес. - 9 мес.	0,12±0,52	0,110	0,06±0,42	0,422
	9 мес. - 12 мес.	-0,06±0,68	0,537	-0,43±2,09	0,234

Количество гиперрефлективных точек	до - 1 мес.	2,94±0,51	<0,001	0,03±0,75	0,822
	1 мес. – 3 мес.	5,56±0,54	<0,001	3,46±2,09	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	1,16±2,29	0,001	0,43±0,74	0,002
	6 мес. – 9 мес.	0,14±1,46	0,500	0,06±0,94	0,721
	9 мес. - 12 мес.	0,6±3,35	0,211	-0,46±2,67	0,319
Площадь фовеальной аваскулярной зоны	до - 1 мес.	0,006±0,002	<0,001	0,003±0,017	0,342
	1 мес. – 3 мес.	-0,001±0,003	0,120	-0,001±0,002	0,059
	3 мес. - 6 мес.	0,002±0,006	0,070	0,001±0,002	0,120
	6 мес. – 9 мес.	-0,001±0,006	0,496	<0,001±0,003	0,619
	9 мес. - 12 мес.	0,001±0,005	0,252	-0,001±0,009	0,369
Площадь DRIL	до - 1 мес.	0,56±0,93	<0,001	-0,09±1,04	0,629
	1 мес. – 3 мес.	-0,52±0,95	<0,001	0,94±1,43	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	1,52±12,23	0,384	-1,71±1,84	<0,001
	6 мес. – 9 мес.	-1,94±10,47	0,196	-0,31±4,45	0,679
	9 мес. - 12 мес.	-3,18±13,4	0,100	-9,6±35,07	0,115
Площадь интратетинальных кист	до - 1 мес.	0,165±0,015	<0,001	0,21±0,02	<0,001
	1 мес. – 3 мес.	0,01±0,001	<0,001	0,003±<0,001	<0,001
	3 мес. - 6 мес.	0,022±0,002	<0,001	0,023±0,002	<0,001
	6 мес. – 9 мес.	0±0,011	0,821	0,002±0,001	<0,001
	9 мес. - 12 мес.	-0,002±0,032	0,705	-0,014±0,059	0,174

В Таблице 7 представлены статистически значимое улучшение функциональных показателей, а также показателей ангиоархитектоники сетчатки пациентов основной и контрольной групп. Необходимо отметить, что наиболее частое увеличение показателей у пациентов обеих групп

отмечено в период с 1 до 3 месяцев и с 3 до 6 месяцев, однако наиболее выраженный характер данных изменений отмечался у пациентов основной группы, что может говорить об эффективности разработанной методики лечения фокального ДМО.

Для выявления различий между группами во времени был проведен дисперсионный анализ с повторными измерениями, в котором проверялись значимость внутригрупповых факторов (времени и взаимодействия анализируемой переменной со временем) и межгрупповые эффекты – различия по группам. Дисперсионный анализ с повторными измерениями проводили с помощью расчета общей линейной модели регрессии. При расчетах общей линейной модели выполняли проверку следующих гипотез (Таблица 8):

- Гипотеза 1: отсутствие влияния фактора времени (если данная гипотеза отвергалась, это означало значимое изменение анализируемых показателей в динамике);

- Гипотеза 2: отсутствие различий между группами наблюдений (если данная гипотеза отвергалась, это означало наличие различий между группами в целом по всем периодам наблюдения);

- Гипотеза 3: отсутствие влияния взаимодействия фактора времени и группы (если данная гипотеза отвергалась, это означало наличие взаимодействия фактора времени и группы, т.е. изменение динамики анализируемого показателя проходило по-разному в зависимости от группы).

Таблица 8 – Оценка показателей светочувствительности, ЦТС и МКОЗ в динамике в основной группе и группе контроля и результаты проверки гипотез дисперсионного анализа с повторными измерениями

Параметры	МКОЗ		Светочувствительность сетчатки (дБ)		ЦТС (мкм)		Толщина сетчатки в зоне отека вне фовеа (мкм)	
	группа контроля	основная группа	группа контроля	основная группа	группа контроля	основная группа	группа контроля	основная группа
До лечения	0,7±0,1	0,7±0,1	24,5±2	24,5±2,9	297,5±20,1	302,8±21	327,1±41,3	332,7±45,4
Через 1 месяц после лечения	0,8±0,1	0,8±0,1	24,7±2,1	25±2,8	292,2±18,7	260,2±48,2	283,4±34,4	308,1±40,1
Через 3 месяца после лечения	0,8±0,1	0,8±0,1	24,3±2,1	25,9±2,8	264,5±20,9	240,7±23,7	251,1±17,3	280,9±36
Через 6 месяцев после лечения	0,8±0,1	0,9±0,1	24,5±2	27±2,8	255,4±18,5	240,0±31,0	248,6±17,2	270,6±36,4
Через 9 месяцев после лечения	0,8±0,1	0,9±0,1	24,4±2	27,1±2,9	249,9±14,7	232,0±21,0	249±16,3	270,7±34,7
Через 12 месяцев после лечения	0,8±0,2	0,9±0,2	24,2±2,2	27,2±2,9	258,4±48,5	237,7±42	259,1±39,9	275,4±47,5
р-значение гипотеза 1	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
р-значение гипотеза 2	0,199		<0,001		<0,001		0,020	
р-значение гипотеза 3	0,510		0,003		<0,001		0,004	

Через 12 месяцев после проведенного лечения в группах исследования были получены следующие результаты: у пациентов основной группы показатели МКОЗ существенно увеличились, в среднем на 0,2 (от 0,7 до 0,9); у пациентов группы контроля – в среднем на 0,1 (от 0,7 до 0,8); у пациентов основной группы показатели светочувствительности увеличились на фоне проведенного лечения в среднем на 2,8 дБ (от 24,5 до 27,2); у пациентов группы контроля они снизились на фоне проведенного лечения в среднем на 0,3 дБ (от 24,5 до 24,2); у пациентов основной группы показатели ЦТС значительно снизились на фоне проводимого лечения, в среднем на 65,1 мкм (от 302,8 до 237,7); у пациентов группы контроля – в среднем на 39,1 мкм (от 297,5 до 258,4); у пациентов основной группы показатели толщины сетчатки в зоне отека вне фовеа значительно снизились на фоне проводимого лечения, в среднем на 57,3 мкм (от 332,7 до 275,4); у пациентов группы контроля – в среднем на 68 мкм (от 327,1 до 259,1).

Для оценки изменения сосудистой плотности на уровне ПСС и ГСК был проведен сравнительный анализ данных показателей у пациентов основной группы и группы контроля (Таблица 9). Сосудистую плотность на уровне ПСС и ГСК рассчитывали в автоматическом режиме в процентах (%) по протоколу HD Angio Retina 6×6 после выполнения ОКТ-А высокого разрешения, с помощью встроенного обеспечения томографа для картирования плотности потока Angio Analytics путем отношения между площадью перфузируемых капилляров и общей оставшейся площадью × 100%.

Результаты дисперсионного анализа с повторными измерениями показали значимость влияния фактора времени, группы и их совместного влияния на все переменные, за исключением МКОЗ ($p=0,199$ для гипотезы 2 и $p=0,510$ – для гипотезы 3). По показателю МКОЗ значимо оказалось только влияние фактора времени ($p<0,001$).

Таблица 9 – Динамика показателей плотности капилляров в сосудистых сплетениях, в основной группе и группе контроля

Параметры		Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %			Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе, %		
		Общая	Фовеа	Парафовеа	Общая	Фовеа	Парафовеа
Основная группа	До лечения	41,1±4,6	19,6±10,1	40,2±5,2	43,1±3,3	27,2±7,5	47,6±3,6
	Через 1 месяц после лечения	44,9±3,8	20,3±10,4	40±5,4	44,4±2,6	30,5±8,7	47,5±3,6
	Через 3 месяца после лечения	44,9±3,7	22,2±11,2	41±5,2	45±2,6	32,5±10	45±5,1
	Через 6 месяцев после лечения	45±4,5	21,6±10,2	42±5,1	44,7±2,4	33,2±10,2	48,5±3,2
	Через 9 месяцев после лечения	45,5±3,7	22,6±11,4	42,3±5,3	45,1±2,6	33,7±9,9	48,7±3,6
	Через 12 месяцев после лечения	45,8±4,3	22±10,3	42,8±5,7	45,2±3,2	33,8±10,1	49,1±3,8
Группа контроля	До лечения	39,2±4,8	19,9±5,9	38,1±3,5	43,4±2,2	32,7±5,3	45,6±3,4
	Через 1 месяц после лечения	38,5±5,3	19±5,4	35,8±4,1	42,2±2,1	32,5±5	45,3±3,5
	Через 3 месяца после лечения	39,5±5,1	19,1±4,2	37,7±3,9	41,1±2,3	32,2±5,4	44,5±3,5
	Через 6 месяцев после лечения	40,5±5,1	19,7±4,2	38,9±4	44,1±2,4	33,2±5,4	46,2±3,6
	Через 9 месяцев после лечения	40,5±5,1	19,6±4,2	38,9±4,2	43,9±2,2	33,3±5,2	46,1±3,5
	Через 12 месяцев после лечения	40,1±5,2	19,6±4,4	38,6±3,6	43,4±2,1	33,1±5,7	45,5±3,3
р-значение гипотеза 1		<0,001	0,625	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
р-значение гипотеза 2		<0,001	0,625	0,005	<0,001	<0,001	<0,001
р-значение гипотеза 3		<0,001	0,400	0,001	0,003	0,559	0,003

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

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 1, 3, 9 месяцев, в парафовеальной области – в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев. У пациентов основной группы на уровне ГСК отмечалась иная картина – увеличение плотности сосудов в фовеа диагностировано на протяжении всего срока наблюдения, а общей сосудистой плотности – через 1, 3, 9, 12 месяцев, в парафовеальной зоне данные изменения наблюдались через 6, 9 и 12 месяцев после лечения.

У пациентов группы контроля в сроки 3, 6 месяцев отмечено увеличение общей плотности сосудов, а также сосудистой плотности в фовеа на уровне ПСС после лазерного лечения в парафовеальной области. Напротив, на уровне ГСК увеличение общей сосудистой плотности отмечалось через 6 месяцев, плотности сосудов в фовеа – через 9 месяцев и в парафовеальной зоне увеличение сосудистой плотности наблюдалось через 6 месяцев после лечения.

Для оценки эффективности лазерного лечения по разработанной технологии и стандартной методике у пациентов основной группы и группы контроля был проведен сравнительный анализ таких ОКТ-А-биомаркеров, как – микроаневризмы, гиперрефлективные точки, площадь кист и DRIL в сроки через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения (Таблица 10).

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). Все ОКТ-ангиограммы были тщательно проверены на предмет автоматической сегментации различных слоев сетчатки, с особым вниманием к сегментации на уровне ГСК.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями также показал, что только для переменной «Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (фовеа), %» ($p = 0,625$) фактор времени, группы и их совместное влияние не было значимо. Для показателя «Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе (фовеа), %» ($p = 0,559$) незначимым оказался фактор группы пациентов.

Таблица 10 – Динамика ОКТ-А-биомаркеров в основной группе и группе контроля

Параметры		Кол-во микроаневризмов (шт.)	Кол-во гиперрефлективных точек (шт.)	Площадь ФАЗ (мм ²)	Площадь DRIL (мм ²)	Площадь интравитреальных кист (мм ²)
Основная группа	До лечения	11,9±3,8	66,8±6,8	0,264±0,048	310,4±332	0,21±0,019
	Через 1 месяц после лечения	10,4±3,4	63,9±6,6	0,258±0,046	309,8±331,4	0,045±0,004
	Через 3 месяца после лечения	8,8±3,1	58,3±6,3	0,259±0,046	310,4±331,9	0,034±0,003
	Через 6 месяцев после лечения	7,4±2,5	57,1±6,8	0,258±0,045	308,8±330,7	0,013±0,001
	Через 9 месяцев после лечения	7,3±2,5	57±7	0,258±0,043	310,8±332,6	0,012±0,011
	Через 12 месяцев после лечения	7,3±2,7	56,4±8,9	0,257±0,043	314±335,6	0,014±0,03
Группа контроля	До лечения	18,5±5,5	63,5±11,1	0,219±0,038	325±344	0,244±0,023
	Через 1 месяц после лечения	18,5±5,5	63,4±11	0,217±0,041	325,1±344	0,034±0,003
	Через 3 месяца после лечения	15,1±4,5	60±11,2	0,217±0,041	324,1±342,9	0,031±0,003
	Через 6 месяцев после лечения	12,7±3,7	59,5±11,1	0,217±0,04	325,9±344,8	0,008±0,001
	Через 9 месяцев после лечения	12,7±3,7	59,5±11,2	0,216±0,041	326,2±345,4	0,006±0,002
	Через 12 месяцев после лечения	13,1±4,3	59,9±11,5	0,218±0,043	335,8±355,2	0,019±0,06
	р-значение гипотеза 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	р-значение гипотеза 2	<0,001	<0,001	0,199	0,214	0,214
	р-значение гипотеза 3	<0,001	0,588	<0,001	0,827	0,827

В Таблице 11 продемонстрированы средние значения всех количественных параметров, оцененных методом ОКТ-А, у пациентов обеих групп до- и через 12 месяцев после лечения. Площадь кист значительно снизилась, начиная с 1-го месяца наблюдения и на протяжении всех последующих сроков в основной группе (12 месяцев – $0,01 \pm 0,03$ мм²) и группе контроля (12 месяцев – $0,02 \pm 0,06$ мм²). Площадь ФАЗ незначительно снизилась, начиная с 1-го месяца наблюдения и на протяжении всех последующих сроков в основной группе (12 месяцев – $0,257 \pm 0,043$ мм²) и группе контроля (12 месяцев – $0,218 \pm 0,043$ мм²). Количество микроаневризм на уровне ГСК значительно снизилось и составило $7,3 \pm 2,5$ шт. к 9 месяцам и $7,3 \pm 2,7$ шт. – к 12 месяцам наблюдения как в основной группе, так и в группе контроля – $12,7 \pm 3,7$ (9 мес.) и $13,34 \pm 4,3$ шт. (12 мес.) и сохранялось во время всех последующих визитов. Количество гиперрефлективных точек значительно уменьшилось к 9 и 12 месяцам в основной группе (9 месяцев – 57 ± 7 шт.; 12 месяцев – $56,4 \pm 8,9$ шт.) и группе контроля (9 месяцев – $59,5 \pm 11,2$ шт. и 12 месяцев – $59,9 \pm 11,5$ шт.).

Исходно DRIL присутствовало у 24 пациентов в основной группе, и у 17 (48,5%) пациентов группы контроля. Средняя площадь DRIL до лечения составила $310,4 \pm 332$ мм² в основной группе, и $314 \pm 335,6$ мм² – в группе контроля; данный показатель незначительно уменьшился через 12 месяцев наблюдения – $314 \pm 335,6$ мм² в основной группе ($p=0,091$), и $335,8 \pm 355,2$ мм² – в группе контроля ($p=0,079$), так и не достигнув статистической значимости.

Для переменных «Количество гиперрефлективных точек (шт.)» ($p=0,588$), «Площадь DRIL (мм²)» ($p=0,827$) и «Площадь интравитреальных кист (мм²)» ($p=0,827$) незначимым оказался фактор группы пациентов. Для переменных «Площадь фовеальной аваскулярной зоны (мм²)» ($p=0,199$) и «Площадь DRIL (мм²)» ($p=0,214$) незначимым оказался фактор совместного влияния времени и группы пациентов. Для остальных показателей влияние времени, группы и их взаимодействие оказались значимыми.

Таблица 11 – 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±0,1	0,9±0,2	29%, p<0,001	0,7±0,1	0,8±0,2	14%, p=0,001	
Светочувствительность сетчатки, дБ	24,5±2,9	27,2±2,9	11%, p<0,001	24,5±2	24,2±2,2	-1%, p<0,001	
ЦТС (высота отека) в фовеа, мкм	302,8±21	237,7±42	-21%, p<0,001	297,5±20,1	258,4±48,5	-13%, p<0,001	
ТС в зоне отека вне фовеа, мкм	332,7±45,4	275,4±47,5	-17%, p<0,001	327,1±41,3	259,1±39,9	-21%, p<0,001	
Плотность сосудов в ПСС, %	общая	41,1±4,6	45,8±4,3	11%, p<0,001	39,2±4,8	40,1±5,2	2%, p=0,044
	фовеа	19,6±10,1	22±10,3	12%, p<0,001	19,9±5,9	19,6±4,4	-2%, p=0,583
	парафовеа	40,2±5,2	42,8±5,7	6%, p<0,001	38,1±3,5	38,6±3,6	1%, p=0,189
Плотность сосудов в ГСК, %	общая	43,1±3,3	45,2±3,2	5%, p<0,001	43,4±2,2	43,4±2,1	0%, p=0,859
	фовеа	27,2±7,5	33,8±10,1	24%, p<0,001	32,7±5,3	33,1±5,7	1%, p=0,288
	парафовеа	47,6±3,6	49,1±3,8	3%, p<0,001	45,6±3,4	45,5±3,3	0%, p=0,754
Количество микроаневризм, шт.	11,9±3,8	7,3±2,7	-39%, p<0,001	18,5±5,5	13,1±4,3	-29%, p<0,001	
Количество гиперрефлективных точек, шт.	66,8±6,8	56,4±8,9	-16%, p<0,001	63,5±11,1	59,9±11,5	-6%, p<0,001	
Площадь фовеальной аваскулярной зоны, мм ²	0,264±0,048	0,257±0,043	-3%, p=0,007	0,219±0,038	0,218±0,043	0%, p=0,656	
Площадь DRIL, мм ²	310,4±332	314±335,6	1%, p=0,091	325±344	335,8±355,2	3%, p=0,079	
Площадь интратетинальных кист, мм ²	0,21±0,019	0,014±0,03	-93%, p<0,001	0,244±0,023	0,019±0,06	-92%, p<0,001	

После проведенного лазерного лечения по разработанной технологии к сроку 12 месяцев отмечена следующая статистически значимая динамика функциональных показателей: повышение средних значений МКОЗ в основной группе с $0,7 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,2$ (на 29%) и в группе контроля – с $0,7 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,2$ (на 14%); повышение светочувствительности сетчатки в основной группе с $24,5 \pm 2,9$ до $27,2 \pm 2,9$ дБ (на 11%) и снижение в группе контроля – с $24,5 \pm 2$ до $24,2 \pm 2,2$ дБ (на 1%).

По морфометрическим показателям: снижение высоты отека ЦТС у пациентов основной группы с $302,8 \pm 21$ до $237,7 \pm 42$ мкм (на 21%) и у пациентов группы контроля – с $297,5 \pm 20,1$ до $258,4 \pm 48,5$ мкм (на 13%); толщина сетчатки в зоне отека в фовеа у пациентов основной группы с $332,7 \pm 45,4$ до $275,4 \pm 47,5$ мкм (на 17%) и у пациентов группы контроля – с $327,1 \pm 41,3$ до $259,1 \pm 39,9$ мкм (на 21%).

По показателям ОКТ-А получены следующие данные:

- увеличение общей плотности сосудов в ПСС в основной группе с $41,1 \pm 4,6$ до $45,8 \pm 4,3\%$ (на 11%) и в группе контроля – с $39,2 \pm 4,8$ до $40,1 \pm 5,2$ (на 2%); увеличение плотности сосудов в ПСС, в фовеа в основной группе с $19,6 \pm 10,1$ до $22 \pm 10,3\%$ (на 12%) и в группе контроля – с $19,9 \pm 5,9$ до $19,6 \pm 4,4\%$ (на 2%); увеличение плотности сосудов в ПСС, в парафовеа в основной группе с $40,2 \pm 5,2$ до $42,8 \pm 5,7\%$ (на 6%) и в группе контроля – с $38,1 \pm 3,5$ до $38,6 \pm 3,6\%$ (на 1%);

- увеличение общей плотности сосудов в ГСК в основной группе с $43,1 \pm 3,3$ до $45,2 \pm 3,2\%$ (на 5%) и в группе контроля – с $43,4 \pm 2,2$ до $43,4 \pm 2,1\%$ (на 0%); увеличение плотности сосудов в ГСК, в фовеа в основной группе с $27,2 \pm 7,5$ до $33,8 \pm 10,1\%$ (на 24%) и в группе контроля – с $32,7 \pm 5,3$ до $33,1 \pm 5,7\%$ (на 1%); увеличение плотности сосудов в ГСК, в парафовеа в основной группе с $47,6 \pm 3,6$ до $49,1 \pm 3,8\%$ (на 3%) и в группе контроля – с $45,6 \pm 3,4$ до $45,5 \pm 3,3\%$ (на 0%);

- снижение количества микроаневризм в основной группе с $11,9 \pm 3,8$ до $7,3 \pm 2,7$ шт. (на 39%) и в группе контроля – с $18,5 \pm 5,5$ до $13,1 \pm 4,3$ шт. (на 29%);

- снижение количества гиперрефлективных точек в основной группе с $66,8 \pm 6,8$ до $56,4 \pm 8,9$ шт. (на 16%) и в группе контроля – с $63,5 \pm 11,1$ до $59,9 \pm 11,5$ шт. (на 6%);

- сокращение площади ФАЗ в основной группе с $0,264 \pm 0,048$ до $0,257 \pm 0,043$ мм² (на 3 %) и в группе контроля – с $0,219 \pm 0,038$ до $0,218 \pm 0,043$ мм² (на 0%);

- увеличение площади DRIL в основной группе с $310,4 \pm 332$ до $314 \pm 335,6$ мм² (на 1%) и в группе контроля – с 325 ± 344 до $335,8 \pm 355,2$ мм² (на 3%);

- также отмечалось уменьшение площади интравитреальных кист в основной группе с $0,21 \pm 0,019$ до $0,014 \pm 0,03$ мм² (на 93%) и в группе контроля – с $0,244 \pm 0,023$ до $0,019 \pm 0,06$ мм² (на 92%).

Таким образом, у пациентов основной группы, пролеченных по технологии субпорогового лазерного воздействия показатели МКОЗ, светочувствительности сетчатки, а также плотности сосудов в ПСС и ГСК выше, чем у пациентов группы контроля, пролеченных по стандартной методике макулярной «модифицированной решетки». Одновременно у пациентов основной группы наблюдалась более выраженная положительная динамика в виде уменьшения ЦТС, количества микроаневризм, гиперрефлективных точек и площади фовеальной аваскулярной зоны. Показатели площади интравитреальных кист были сопоставимы в обеих группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетический макулярный отек является основной причиной снижения центрального зрения у пациентов с диабетической ретинопатией [93]. Распространенность ДМО у пациентов с диабетической ретинопатией составляет от 2,7 до 11%, что зависит от типа диабета и продолжительности заболевания, но для обоих типов 1 и 2 после 25-летней продолжительности она приближается к 30% [166]. Системные факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на развитие и прогрессирование ДМО, включают длительную продолжительность диабета, высокое систолическое артериальное давление и высокий уровень гемоглобина А1С. Единственным офтальмологическим фактором, связанным с ДМО, является тяжесть диабетической ретинопатии, поскольку ее прогрессирование связано с увеличением распространенности ДМО [86].

В течение многих лет основным методом диагностики и контроля результативности лечения ДМО являлась ФАГ, позволяющая верифицировать такие изменения ангиоархитектоники сетчатки, как ликедж красителя из сосудов, области неперфузии капилляров и расширение ФАЗ [59]. В отличие от ФАГ, современный диагностический метод ОКТ-А, позволяет неинвазивно визуализировать различные слои капилляров сетчатки при ДМО, которые не визуализируются методом ФАГ. Методом ОКТ-А возможно определение областей капиллярной неперфузии, выпадения капилляров в глубоком капиллярном сплетении, локализации микроаневризм, гиперрефлективных точек, а также дезорганизации внутренних слоев сетчатки и микрокист, что также не представляется возможным при проведении ФАГ [47]. Несмотря на то, что на сегодняшний день детально изучены особенности патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки при ДМО, отсутствует единый диагностический алгоритм, позволяющий 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 четырех десятилетий [66]. В дальнейшем для лечения фокального ДМО был предложен метод модифицированной решетчатой коагуляции, и протокол «мягкой макулярной решетки» [170]. Вместе с тем, несмотря на свою положительную результативность, данные виды лазерного воздействия по рекомендациям ETDRS могут вызывать побочные эффекты в виде хориоретинальной атрофии, а следовательно – образование микроскотом в центральном поле зрения пациента и снижение контрастной чувствительности сетчатки [179].

Дальнейшее изучение лазерного воздействия на хориоретинальный комплекс показало, что для получения тканевого ответа, особенно при воздействии в центральной зоне сетчатки, нет необходимости в необратимом повреждении структуры комплекса, и потому достичь терапевтического эффекта можно, используя щадящие энергетические параметры, поскольку щадящее лазерное воздействие вызывает увеличение экспрессии многих биологических факторов [78, 141].

Методы субпороговой лазерной коагуляции сетчатки и микроимпульсного лазерного воздействия в лечении ДМО, при которых отсутствуют видимые повреждения сетчатки, по мнению многих авторов, являются безопасными, что позволяет проводить неоднократные сеансы лечения, в том числе и в фовеальной аваскулярной зоне [127-129].

Современный и высокоинформативный метод диагностики ОКТ-А открывает новые возможности в изучении микроциркуляционного русла, а также патологических изменений сетчатки при ДМО. В качестве перспективных направлений в аспекте повышения эффективности и безопасности лечения фокального ДМО рассматриваются инновационные

лазерные технологии, основанные на системах навигации и данных мультимодальной визуализации [4, 101, 113, 152].

В связи с необходимостью дальнейшего усовершенствования существующих подходов лечения фокального ДМО была сформулирована цель настоящего исследования – разработать технологию субпорогового лечения фокального ДМО с индивидуальным подбором параметров непрерывного и микроимпульсного лазерного излучения на основе мультимодальной визуализации с использованием навигационной системы в сравнении со стандартной методикой лазеркоагуляции по типу «модифицированной решетки».

Для выполнения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи: 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; разработать диагностический этап технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ-ангио-навигации; разработать лазерный этап технологии субпорогового топографически-ориентированного лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека на основе ОКТ-ангио-навигации; разработать лечебно-диагностический алгоритм технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека; провести сравнительный анализ эффективности и безопасности разработанной технологии субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека и стандартной лазеркоагуляции по технологии «модифицированной решетки».

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

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 ОКТ-А-навигации, группу контроля – пациенты (n=35), пролеченные методом лазерной коагуляции по типу «модифицированной решетки», также на навигационной лазерной установке.

Всем пациентам обеих групп проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее стандартные офтальмологические методы исследования, а также современный диагностический комплекс специальных методов исследования, включающий: ОКТ, ОКТ-А, аутофлюоресценцию, цифровую фоторегистрацию глазного дна и компьютерную микропериметрию. На основании данного комплекса для оценки динамики патологического процесса был определен перечень визуализируемых ОКТ-А-биомаркеров.

При офтальмобиомикроскопии глазного дна были отмечены характерные признаки клинически значимого фокального ДМО, такие как отек (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.

Пациенты основной групп и группы контроля были сопоставимы по половозрастному составу и уровню гликированного гемоглобина (HbA1). Продолжительность СД пациентов основной группы составила от 85 до 385 месяцев, в группе контроля – от 99 до 414 месяцев. 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, в группе контроля в фовеа – $297,543 \pm 20,059$ и $327,143 \pm 41,905$ мкм – вне фовеа. В основной группе в 86% случаев (43 глаза), в группе контроля – в 89% (31 глаз) диагностирован ДМО без захвата

фовета. ДМО с захватом фовета выявлен в 14% случаев (7 глаз) у пациентов основной группы и в 11% (4 глаза) – в группе контроля.

В ходе проведения ОКТ-А у пациентов основной и контрольной группы были оценены следующие биомаркеры: сосудистая плотность поверхностного сосудистого сплетения (общая, в зоне фовета и парафовета), глубокого сосудистого комплекса (общая, в зоне фовета и парафовета); количество микроаневризм и гиперрефлективных точек; площадь фоветальной аваскулярной зоны, а также кист и DRIL.

Для оценки микроаневризм, гиперрефлективных точек, площади кист, DRIL и ФАЗ, ОКТ-ангиограммы ГСК в режиме En Face, выполненные по протоколу HD Angio Retina 6x6 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), после чего проводилась количественная оценка вышеуказанных ОКТ-А-биомаркеров. В результате анализа биомаркеров было отмечено, что в основной группе показатели площади DRIL были незначительно ниже, чем в группе контроля, показатели количества гиперрефлективных точек, напротив, были незначительно меньше в группе контроля.

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 результате которого установлены зависимости функциональных показателей МКОЗ и светочувствительности сетчатки от показателей ОКТ-А-биомаркеров, было выявлено, что наиболее информативным показателем прогноза позитивного функционального исхода у пациентов с фокальным ДМО являются ЦТС, а также площадь DRIL и интратретинальных кист.

Полученные данные корреляционного анализа согласуются с данными аналогичных исследований других авторов и могут свидетельствовать о важности проведения на дооперационном уровне таких исследований, как ОКТ-А и компьютерная микропериметрия для оценки исходных данных о ангиоархитектонике сетчатки и возможности прогнозирования функционального исхода заболевания [190, 203, 205].

Ранее сообщалось, что применение навигационных методик в лечении ДМО положительно влияет на функциональный и морфометрический результаты лечения [41, 68, 101, 113, 132, 152]. В этой связи нами был разработан диагностический этап для определения топографической локализации микроаневризм, зон отека и неперфузии, 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 обеих групп ОКТ-А проводили по протоколам HD Angio Retina 6x6 мм и Angio Retina 3x3 мм с центрированием на фовеа. У пациентов основной группы для определения топографической локализации и ангиоархитектоники микроаневризм и кист использовали ОКТ-ангиограмму ГСК в режиме En Face, выполненную по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм, наиболее информативно отражающую данные изменения. Затем проводили комплексный анализ данных изменений по всей площади ОКТ-ангиограммы для дальнейшего топографически-ориентированного планирования лазерного лечения.

Подбор индивидуальных параметров, является наиболее сложной частью лечения по данным ряда авторов, поскольку в настоящее время недостаточно опубликованных данных, позволяющих выбрать наиболее оптимальные энергетические параметры и оценить безопасность и эффективность субпорогового лазерного лечения ДМО с фиксированными параметрами [40, 72, 128, 194]. В связи с этим для определения

индивидуальных энергетических параметров, необходимых для лечения, для каждого пациента выполняли тестирование параметров микроимпульсного и непрерывного режимов, рассчитанных путем компьютерного моделирования на навигационной лазерной установке Navilas 577s в зависимости от степени пигментации глазного дна и прозрачности оптических сред [6].

Тестирование для микроимпульсного режима проводили со следующими 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 (патент РФ на изобретение № 2752544 от 27.01.2021г.). Тестирование осуществляли следующим образом: наносили по три аппликата с различными параметрами на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады. После тестирования всем пациентам через один час выполняли исследование КВ-АФ (488 нм) с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для непрерывного режима, а также для микроимпульсного режима при работе в ФАЗ – выбирали минимальную мощность, которая вызывает видимые повреждения РПЭ, а для микроимпульсного режима при работе в зоне отека вне ФАЗ – минимальную мощность, которая вызывает видимые повреждения РПЭ, повышали на 0,1 Вт.

Применение топографически-ориентированного подхода, согласно предложенной технологии, заключалось в следующем: для оценки топографической локализации неперфузированных зон выполняли ОКТ-ангиограмму по протоколу HD Angio Retina 6x6 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 навигационную систему 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 навигационной лазерной установки 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. Перед лазерным воздействием в непрерывном режиме, используя ОКТ-ангиограммы, составляли индивидуальный топографически-ориентированный план лечения. На данном этапе паттернами из трех аппликатов покрывали зоны неперфузии. 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 оценки зон отека и микроаневризм использовали ОКТ-А сканограмму, выполненную в режиме En Face по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм на уровне ГСК, наиболее информативно отражающую данные изменения.

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

Затем устанавливали выбранные значения мощности в программном обеспечении лазерной установки, 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.

Лазерное лечение в группе контроля проводили на навигационной лазерной установке по технологии «модифицированной решетки». Планирование лазерной операции выполняли путем наложения интерполированной цветной карты толщины сетчатки «Full Thickness», выполненной по протоколу HD Angio Retina 6x6 мм, на фотографию глазного дна. Тестирование энергетических параметров осуществляли путем нанесения на интактную сетчатку по три аппликата с различными параметрами (от 50 до 300 мВт с шагом в 50 мВт) до визуализации минимально видимого аппликата. Лечение проводили 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.

Необходимо отметить, что исходя из имеющихся данных литературы, до настоящего времени не разработан лечебно-диагностический алгоритм пошагового обследования и лечения пациентов с фокальным ДМО, основанный на дифференцированном подходе при выборе последовательности этапов технологии лечения, в зависимости от выявленных изменений по данным ОКТ-А [220]. В связи с чем, исходя из 4-й задачи диссертационного исследования, разработан лечебно-диагностический алгоритм для целенаправленного обследования и лечения пациентов с ДМО с учетом данных ОКТ-А, обеспечивающий комплексный поэтапный подход к ведению данных пациентов.

Изучение эффективности и безопасности технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО в сравнении со стандартной технологией лазеркоагуляции по типу «модифицированной решетки»

проводили на основе исследования клинико-анатомических результатов лечения и частоты осложнений в клинических 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, что свидетельствует о безопасности разработанной технологии.

Резистентной формы ДМО также 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, согласно разработанному лечебно-диагностическому алгоритму для целенаправленного обследования и лечения пациентов с ДМО, провели дополнительный сеанс топографически-ориентированного лечения в субпороговом микроимпульсном режиме по зоне отека и микроаневризм, ранее не подвергшихся непрерывному лазерному воздействию. Также 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 ходе проведения сравнительного анализа в клинических группах было установлено, что у пациентов основной группы, пролеченных по технологии субпорогового лазерного воздействия, показатели МКОЗ (на 15%), светочувствительности (на 12%), а также плотности сосудов в ПСС (на 9%) и ГСК (на 5%) больше, чем у пациентов группы контроля, пролеченных по методике макулярной «модифицированной решетки». Кроме того, у пациентов основной группы наблюдалась более выраженная динамика в виде уменьшения ЦТС (на 8%), количества микроаневризм (на 10%),

гиперрефлективных точек (на 10%) и площади фовеальной аваскулярной зоны (на 3%), площади интратинальных кист (на 1%), что подтверждает высокую эффективность разработанной технологии субпорогового лазерного лечения фокального ДМО на основе ОКТ-А-навигации.

Необходимо отметить, что полученные клиничко-функциональные и анатомические результаты после субпорогового лазерного лечения фокального ДМО по разработанной технологии согласуются с данными литературы [49, 60, 136, 137, 140, 141, 148, 210].

По данным Vujosevic S. с соавт. (2020), восстановление функций клеток Мюллера субпороговым микроимпульсным и непрерывным режимом может положительно влиять на уменьшение количества микроаневризм. В 2020 г. данная группа авторов отметила «противовоспалительный» эффект микроимпульсного лазерного воздействия на сетчатку при ДМО [210]. По данным публикаций, данное воздействие приводит к уменьшению количества гиперрефлективных точек, микроаневризм, а увеличение метаболической активности макроглии, микроглии приводит к изменениям экспрессии генов и секреции белка, что способствует снижению количества провоспалительных молекул, высвобождаемых активированными микроглиальными клетками сетчатки (глиальный фибриллярный кислый белок, Kir 4.1, регулируемые и нормальные Т-клетки, макрофагальный воспалительный белок-1 α , Fas лиганд и VEGF) [136, 137].

Suciu C-I. с соавт. (2020) выявили, что в срок через 3 месяца после субпорогового лазерного лечения увеличение плотности сосудов на уровне ГСК происходит более выражено, чем на уровне ПСС. Данные изменения коррелируют с повышением функциональных показателей у пациентов с ДМО [60]. Проводимое нами исследование отличалось дифференцированным подходом, включающим целенаправленное воздействие на выявленные «мишени» для лазерного воздействия, включающие зоны микроаневризм, неперфузии и отека, с использованием

различных режимов лазерного воздействия в зависимости от их вида и расположения.

Таким образом, разработанная технология субпорогового лечения фокального ДМО с индивидуальным подбором параметров непрерывного и микроимпульсного лазерного излучения на основе мультимодальной визуализации с использованием навигационной системы продемонстрировала свою эффективность и безопасность при лечении фокального ДМО. В сравнении со стандартной методикой лазеркоагуляции по типу «модифицированной решетки», предложенная технология обеспечивала положительный результат, что подтверждается показателями МКОЗ, светочувствительности сетчатки, а также плотности сосудов в ПСС и ГСК, которые были выше, чем у пациентов группы контроля, пролеченных по методике макулярной «модифицированной решетки». Одновременно у пациентов основной группы наблюдалась более выраженная положительная динамика в виде уменьшения ЦТС, количества микроаневризм, гиперрефлективных точек и площади фовеальной аваскулярной зоны. Показатели площади интратринальных кист были сопоставимы в обеих группах.

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. 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, интратретинальных 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), снижении центральной толщины сетчатки (в среднем от $302,8 \pm 21$ до $237,7 \pm 42$ мкм), количества гиперрефлективных точек (в среднем от $66,8 \pm 6,8$ до $56,4 \pm 8,9$). Безопасность предложенной технологии выражается в отсутствии 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 интравитреальных кист.

3. Перед этапом лазерного лечения методом ОКТ-ангиографии необходимо определить «мишени» для лазерного воздействия: зоны неперфузии, микроаневризм и интравитреальных кисты. 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 СОКРАЩЕНИЙ

АФ – аутофлюоресценция

АФК – активные формы кислорода

ГРБ – гематоретинальный барьер

ГСК – глубокий сосудистый комплекс

ДЗН – диск зрительного нерва

ДМО – диабетический макулярный отек

ДР – диабетическая ретинопатия

КВ-АФ – коротковолновая аутофлюоресценция

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

НКОЗ – некорректированная острота зрения

НЛУ – навигационная лазерная установка

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография

ПСС – поверхностное сосудистое сплетение

РПЭ – ретинальный пигментный эпителий

СД – сахарный диабет

СЧ – светочувствительность центральной зоны сетчатки

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ФАЗ – фовеальная аваскулярная зона сетчатки

ЦТС – центральная толщина сетчатки

mETDRS – от англ. modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – модифицированный лазерный протокол

VEGF – от англ. vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян, В.С. Изучение характера тканевого ответа хориоретинального комплекса на субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие в эксперименте / В.С. Акопян, Н.С. Семенова, К.А. Кузьмин [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 54-58.
2. Балашевич, Л.И. Отдаленные результаты лечения диффузного диабетического макулярного отека после панретинальной коагуляции в сочетании с лазеркоагуляцией в макуле / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу, А.С. Измайлов. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2006. – № 3. – С. 20-24.
3. Бикбов, М.М. Изменение оптической плотности макулярного пигмента на фоне терапии диабетического макулярного отека / М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, Р.М. Зайнуллин. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 35-37.
4. Бойко, Э.В. Планирование навигационной макулярной лазерной коагуляции на основании конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии / Э.В. Бойко, Д.С. Мальцев. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 12-17.
5. Будзинская, М.В. Биомаркеры диабетической ретинопатии / М.В. Будзинская, Д.В. Липатов, В.Г. Павлов [и др.]. – Текст: непосредственный // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 88-94.
6. Володин, П.Л. Компьютерное моделирование лазерного воздействия в режиме единичного микроимпульса и реакции белков хориоретинального комплекса для селективного и эффективного воздействия на клетки ретинального пигментного эпителия / П. Л. Володин, Е. В. Иванова. – Текст: непосредственный // Лазерная медицина. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 61-65.

7. Воробьева, И.В. Результаты диагностики и лечения больных с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2 типа / И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева, А.С. Кочергин. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 20-26.
8. Гаврилова, Н.А. Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие при диабетическом макулярном отеке / Н.А. Гаврилова, С.Ю. Анисимова, С.И. Анисимов – Текст: непосредственный // Съезд офтальмологов России, 10-й: Тез. докл. – М., 2015. – С. 143.
9. Гацу, М.В. Сравнительная эффективность фокальной и панмакулярной методик субпорогового микроимпульсного диодлазерного воздействия при лечении диабетического макулярного отека / М.В. Гацу, Л.В. Чиж. – Текст: непосредственный // Сахарный диабет. – 2008. – № 3. – С. 30-33.
10. Гойдин, А.П. Эффективность комбинированного лечения диабетического макулярного отека / А.П. Гойдин, М.М. Проничкина, Т.С. Гурко [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 1. – С. 31-32.
11. Дога, А.В. Сравнительное изучение эффективности и безопасности технологии комбинированного лазерного воздействия и традиционной лазеркоагуляции при лечении диабетического макулярного отека / А.В. Дога, Г.Ф. Качалина, Е.К. Педанова [и др.]. – Текст: непосредственный // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 68-74.
12. Замыцкий, Е.А. Сравнительная количественная оценка расположения и интенсивности коагулятов при лазерном лечении диабетического макулярного отека / Е.А. Замыцкий, А.В. Золотарев, Е.В. Карлова [и др.]. – Текст: непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 58-62.
13. Иванишко, Ю.А. Новая классификация диабетических макулопатий (ДМП), адаптированная к проблематике их лазерного лечения /

А. Иванишко – Текст: электронный // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Тез. докл. – Екатеринбург, 2001. – С. 174-175.

14. Измайлов, А.С. Клиническая классификация диабетического макулярного отека / А.С. Измайлов, Л.И. Балашевич. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия и терапия. – 2003. – Т. 3, № 1-2. – С. 42-45.

15. Исхакова, А.Г. Эффективность лазерного лечения больных с диабетическим макулярным отеком / А.Г. Исхакова, А.В. Золотарев, С.А. Суслин. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 125-128.

16. Кислицына, Н.М. Анатомо-топографические особенности витреоретинального интерфейса при пролиферативной диабетической витреоретинопатии / Н.М. Кислицына, С.В. Новиков, С.В. Колесник [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 249-257.

17. Коцур, Т.В. Анализ эффективности надпороговой лазеркоагуляции в макуле и микрофотокоагуляции высокой плотности в лечении диабетического макулярного отека / Т.В. Коцур, А.С. Измайлов. – Текст: непосредственный // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – С. 120-122.

18. Липатов, Д.В. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы / Д.В. Липатов, О.И. Лышканец. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 4. – С. 128-139.

19. Логвинов, А.Н. Кросс-культурная адаптация и валидация стандартизированной шкалы American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) / А.Н. Логвинов, Д.О. Ильин, О.В. Макарьева [и др.]. – Текст: непосредственный // Травматология и ортопедия России. – 2020. – № 1. – С. 116-126.

20. Пасечникова, Н.В. Диабетическая макулопатия. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения : монография / Н.В.

Пасечникова, С.А. Сук, Т.А. Кузнецова, О.Г. Пархоменко. – Текст: непосредственный // Киев: Карбон ЛТД, 2010. – 154 с.

21. Петрачков, Д.В. Биомаркеры диабетической ретинопатии, полученные при помощи оптической когерентной томографии в режиме ангиографии / Д.В. Петрачков, М.В. Будзинская. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 4. – С. 344-353.

22. Сорокин, Е.Л. Изучение морфометрических и функциональных особенностей диффузного диабетического макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е.Л. Сорокин, А.А. Московченко, О.В. Данилов. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 2. – С. 83-85.

23. Стулова, А.Н. Изменения зрительных функций и фовеальной аваскулярной зоны на доклинической стадии ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А.Н. Стулова, Н.С. Семенова, В.С. Акопян – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 1 (32). – С. 355-358.

24. Фабрикантов, О.Л. Диабетическая макулопатия. эпидемиология, патогенез, современные подходы к лечению / О.Л. Фабрикантов, Т.С. Гурко. – Текст: непосредственный // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 744-747.

25. Файзрахманов, Р.Р. Изменение центрального отдела сетчатки при губчатом диабетическом макулярном отеке по данным оптической когерентной томографии / Р.Р. Файзрахманов, М.М. Бикбов, А.Л. Ярмухаметова. – Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 12 (148). – С. 219-222.

26. Чиж, Л.В. Диабетический макулярный отек – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4, № 3. – С. 47-54.

27. Шадричев, Ф.Е. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека / Ф.Е. Шадричев, Е.Б. Шкляр, Н.Н.

Григорьева. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 83-93.

28. Шишкин, М.М. Дифференцированный подход к назначению ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке / М.М. Шишкин, Н.М. Юлдашева, С.В. Антонюк [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 24-28.

29. Щуко, А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике офтальмологических заболеваний / А.Г. Щуко, А.А. Пашковский, А.О. Шестаков [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинская визуализация. – 2003. – № 3. – С. 59-62.

30. Abramoff, M.D. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices / M.D. Abramoff, P.T. Lavin, M. Birch [et al.]. – Text: immediate // Digit Med. – 2018. – Vol. 1. – P. 1-8.

31. Aiello, L.P. Comparison of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study standard 7-field imaging with ultrawide-field imaging for determining severity of diabetic retinopathy / L.P. Aiello, I. Odia, A.R. Glassman [et al.]. – Text: immediate // JAMA Ophthalmol. – 2019. – Vol. 137, №1. – P. 65-73.

32. Alibhai, A.Y. Quantifying microvascular changes using OCT angiography in diabetic eyes without clinical evidence of retinopathy / A.Y. Alibhai, E.M. Moulton, R. Shahzad [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmol Retina. – 2018. – Vol. 2, № 5. – P. 418-427.

33. Al-Sheikh, M. Swept-source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy / M. Al-Sheikh, H. Akil, M. Pfau [et al.]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2016. – Vol. 57. – P. 3907-3913.

34. Amoaku, W.M. A review of therapies for diabetic macular oedema and rationale for combination therapy / W.M. Amoaku, S. Saker, E.A. – Text: immediate // Stewart Eye (Lond). – 2015. – Vol. 29. – P. 1115-1130.

35. Arevalo, J.F. Pan-American Collaborative Retina Study G: Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Retinopathy. Recommendations from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): the 2016 Knobloch lecture / J.F. Arevalo, T.Y.A. Liu. – Text: immediate // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 36-39.
36. Baker, C.W. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: A randomized clinical trial / C.W. Baker, A.R. Glassman, W.T. Beaulieu [et al.]. – Text: immediate // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321. – P. 1880.
37. Beck, R. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema / R. Beck, A. Edwards, L. Aiello [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 127. – P. 245-251.
38. Bhagat, N. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment / N. Bhagat, R.A. Grigorian, A. Tutela [et al.]. – Text: immediate // *Surv Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 54. – P. 1-32.
39. Birol, G. Oxygen distribution and consumption in the macaque retina / G. Birol, S. Wang, E. Budzynski [et al.]. – Text: immediate // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2007. – Vol. 293, № 3. – P. 1696-704.
40. Blumenkranz, M.S. Optimal current and future treatments for diabetic macular oedema / M.S. Blumenkranz. – Text: immediate // *Eye*. – 2010. – Vol. 24. – P. 428-434.
41. Boiko, Ernest V. Retro-mode scanning laser ophthalmoscopy planning for navigated macular laser photocoagulation in macular edema / E.V. Boiko, D.S. Maltsev. – Text: immediate // *J Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 2016.
42. Booth, G. Mechanisms of amelioration of glucose-induced endothelial dysfunction following inhibition of protein kinase c in vivo / G. Booth, T.J.

Stalker, A.M. Lefer [et al.]. – Text: immediate // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1556-1564.

43. Bressler, S.B. Factors associated with visual acuity and central subfield thickness changes when treating diabetic macular edema with anti-vascular endothelial growth factor therapy: an exploratory analysis of the protocol T randomized clinical trial / S.B. Bressler, I. Odia, M.G. Maguire [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 137, № 4. – P. 382-389.

44. Brinkmann, R. Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and first clinical results / R. Brinkmann, J. Roider, R. Birngruber [et al.]. – Text: immediate // *Bulletin de la Société Belge d'Ophtalmologie*. – 2006. – Vol. 302. – P. 51-69.

45. Brown, J.C. Detection of diabetic foveal edema. Contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography / J.C. Brown, S.D. Solomon, S.B. Bressler. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 330-335.

46. Brown, D.M. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies / D.M. Brown, U. Schmidt-Erfurth, D.V. Do [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122, № 10. – P. 2044-2052.

47. Browning, D.J. Vitrectomy for center-involved diabetic macular edema / D.J. Browning, C. Lee, M.W. Stewart [et al.]. – Text: immediate // *Clin Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 10. – P. 735-742.

48. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee. – Text: immediate // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615-1625.

49. Burgansky-Eliash, Z. Increased retinal blood flow velocity in patients with early diabetes mellitus / Z. Burgansky-Eliash, A. Barak, H. Barash [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 112-119.

50. Byeon, S.H. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography / S.H. Byeon,

Y.K. Chu, Y.T. Hong [et al.]. – Text: immediate // *Retina* (Philadelphia, Pa). – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 1087-1099.

51. Callanan, D.G. Clinical Studies of Diabetic Retinopathy Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema / D.G. Callanan, S. Gupta, D.S. Boyer [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120, № 9. – P. 1843-1851.

52. Chen, G. Subthreshold micropulse diode laser versus conventional laser photocoagulation for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials / G. Chen, R. Tzekov, W. Li [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2016. – Vol. 36. – P. 2059-2065.

53. Cheung, N. Diabetic retinopathy / N. Cheung, P. Mitchell, T.Y. Wong– Text: immediate // *Lancet* (London, England). – 2010. – Vol. 376. – P. 124-136.

54. Chew, E.Y. Rationale, design, and Ismail Diabetes Eye study (ACCORD-EYE) / E.Y. Chew, W.T. Ambrosius, L.T. Howard [et al.]. – Text: immediate // *Am J Cardiol*. – 2007. – Vol. 99, № 12A. – P. 103-111.

55. Chew, E.Y. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) eye study / E.Y. Chew, M.D. Davis [et al.]. – Text: immediate // *Davis Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 12. – P. 2443-2451.

56. Chua, J. Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy / J. Chua, R. Sim, B. Tan [et al.]. – Text: immediate // *J Clin Med*. – 2020 – Vol. 3, № 6. – P. 1723.

57. Chung, H. Correlation of fundus autofluorescence with spectral-domain optical coherence tomography and vision in diabetic macular edema / H. Chung, B. Park, H.J. Shin [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – P. 1056-1065.

58. Clermont, A. Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats / A. Clermont, T.J. Chilcote, T. Kita [et al.]. – Text: immediate // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P. 1590-1598.
59. Cole, E.D. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review / E.D. Cole, E.A. Novais, R.N. Louzada [et al.]. – Text: immediate // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 44, № 4. – P. 289-299.
60. Corina-Iuliana Suciu. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema / Corina-Iuliana Suciu, Vlad-Ioan Suciu, Simona-Delia Nicoara. – Text: electronic // *J Diabetes Res*. – 2020. – Vol. 31. – P. 2020-6655021.
61. Coscas, G. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration / G. Coscas, U. De Benedetto, F. Coscas [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmologica*. – 2013. – Vol. 229, № 21. – P. 32-37.
62. De Carlo T.E. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* / T.E. De Carlo, A. Romano, N.K. Waheed. – 2015. – Vol. 1. – P. 1.
63. Deak, G.G. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema / G.G. Deak, M. Bolz, M. Ritter [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2010. – Vol. 51. – P. 6710-6714.
64. Distefano, L.N. combination of anti-vegf and laser photocoagulation for diabetic macular edema: a review / L.N. Distefano, J. Garcia-Arumi, V. Martinez Castillo [et al.]. – Text: immediate // *J. Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 240.
65. Du S. Heat shock protein 70 expression induced by diode laser irradiation on choroid-retinal endothelial cells in vitro / S. Du, Q. Zhang, S. Zhang [et al.]. – Text: immediate // *Molecular Vision*. – 2012. – Vol. 18. – P. 2380-2387.
66. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic*

Retinopathy Study (ETDRS) report No 1 // Arch Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103. – P. 1796-1806.

67. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 1998. – Vol. 116. – P. 874.

68. Ecsedy, M. First experiences with Navilas® 577s micropulse laser in the treatment of diabetic maculopathy / M. Ecsedy, I. Kovács, R. Gergely [et al.]. – Text: immediate // Orv Hetil. – 2020. – Vol. 161, № 49. – P. 2078-2085.

69. Faran, A.I. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection / A.I. Faran, A. Mousa, A.I. Shamsi [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2014. – Vol. 34. – P. 1208-1215.

70. Fawzi, A.A. Consensus on optical coherence tomographic angiography nomenclature: do we need to develop and learn a new language / A.A. Fawzi. – Text: immediate // JAMA Ophthalmol. – 2017. – Vol. 135, № 4. – P. 377-378.

71. Feeney-Burns, L. Lipofuscin of the human retinal pigment epithelium / L. Feeney-Burns, E.R. Berman, H. Rothman, – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 1980. – Vol. 90. – P. 783-791.

72. Figueira, J. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema / J. Figueira, J. Khan, S. Nunes [et al.]. – Text: immediate // J Ophthalmol. – 2009. – Vol. 93, № 10. – P. 1341-1344.

73. Filloy, A. Subthreshold yellow laser for fovea-involving diabetic macular edema in a series of patients with good vision: effectiveness and safety of a fovea-sparing technique / A. Filloy, V. Chong, E. Solé. – Text: immediate // BMC Ophthalmol. – 2020. – Vol. 20. – P. 266.

74. Forooghian, F. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema / F. Forooghian, P.F. Stetson, S.A. Meyer [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2010. – Vol. 30. – P. 63-70.

75. Friberg, T.R. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser / T.R. Friberg, E.C. Karatza. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104. – P. 2030-2038.
76. Fujiwara, A. En face image-based classification of diabetic macular edema using swept source optical coherence tomography / A. Fujiwara, Y. Kanzaki, S. Kimura. – Text: immediate // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 7665.
77. Funatsu, H. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema / H. Funatsu, H. Yamashita, K. Sakata [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – P. 806-816.
78. Gabai, A. Fundus autofluorescence applications in retinal imaging / A. Gabai, D. Veritti, P. Lanzetta [et al.]. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 63. – P. 406-415.
79. Gan, K.D. Discussing resident participation in cataract surgery / K.D. Gan, C.J. Rudnisky, E. Weis. – Text: immediate // *Can J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 44, № 6. – P. 651-654.
80. Gao, X. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation / X. Gao, D. Xing. – Text: immediate // *J Biomed Sci*. – 2009. – Vol. 16. – P. 4.
81. Gerstein, H.C. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial / H.C. Gerstein, W.T. Ambrosius, R. Danis [et al.]. – Text: immediate // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 1266-1271.
82. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. – Text: immediate // *Lancet*. – 2015 – Vol. 22, № 386(9995). – P. 743-800.

83. Group ETDRSR. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98, № 5. – P. 786-806.
84. Group, A.S. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes / A.S. Group, A.E.S. Group, E.Y. Chew [et al.]. – Text: immediate // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363, № 233. – P. 233-244.
85. Gulshan, V. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs / V. Gulshan, L. Peng, M. Coram [et al.]. – Text: immediate // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316, № 22. – P. 2402-2410.
86. Gupta, A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema / A. Gupta, V. Gupta, S. Thapar [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 137. – P. 675-682.
87. Gurreri, A. Diabetic macular edema: state of art and intraocular pharmacological approaches / A. Gurreri, A. Pazzaglia [et al.]. – Text: immediate // *Adv Exp Med Biol*. – 2021. – Vol. 1307. – P. 375-389.
88. Hafner, J. Regional patterns of retinal oxygen saturation and microvascular hemodynamic parameters preceding retinopathy in patients with type II diabetes / J. Hafner, L. Ginner, S. Karst [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2017. – Vol. 58, № 12. – P. 5541-5547.
89. Harbour, J.W. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane / J.W. Harbour, W.E. Smiddy, H.W. Jr. Flynn [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 121, № 4. – P. 405-413.
90. Hee, M.R. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography / M.R. Hee, C.A. Puliafito, C. Wong [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 1995. – Vol. 113. – P. 1019-1029.
91. Hernandez-DaMota, S.E. Correlation analysis of fundus autofluorescence, spectral domain optical coherence tomography, and visual

function in patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal ziv-aflibercept / S.E. Hernandez-DaMota, E.A.R. Melo-Granados, J. Fromow-Guerra Eur [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2019. – Vol. 29. – P. 271-277.

92. Hwang, T.S. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy / T.S. Hwang, Y. Jia, S.S. Gao [et al.]. – Text: immediate // Retina (Philadelphia, Pa). – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 2371.

93. Ibrahim, M.A. Spectral- and time-domain optical coherence tomography measurements of macular thickness in normal eyes and in eyes with diabetic macular edema / M.A. Ibrahim, Y.J. Sepah, R.C. Symons. – Text: immediate // Eye (Lond). – 2012. – Vol. 26. – P. 454-462.

94. Ikeda, T. Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid / T. Ikeda, K. Sato, T. Katano [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 220-222.

95. Inagaki, K. Stimulation with a micropulse laser induces heat shock protein expression in ARPE-19 cells / K. Inagaki, T. Shuo, K. Katakura [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 2015. – P. 729-792.

96. International Diabetes Federation: IDF Atlas, 2006. – 3rd Edition. – <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/22-atlas-3rdedition.html>. Pascolini

97. Ismail-Beigi, F. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial / F. Ismail-Beigi, F., T. Craven, M.A. Banerji [et al.]. – Text: immediate // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 419-430.

98. Jenkins, A.J. Biomarkers in Diabetic Retinopathy / A.J. Jenkins, M.V. Joglekar, A.A. Hardikar [et al.]. – Text: immediate // Rev Diabet Stud. – 2020. – Vol. 12. – P. 159-195.

99. Johannesen, S.K. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review / S.K.

Johannesen, J.N. Viken, A.S. Vergmann [et al.]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 97. – P. 7-14.

100. Johnson, M.W. Etiology and treatment of macular edema / M.W. Johnson. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 147. – P. 11-21.

101. Jung, J.J. NAVILAS laser system focal laser treatment for diabetic macular edema-one year results of a case series / J.J. Jung, R. Gallego-Pinazo, A. Lleo-Perez [et al.]. – Text: immediate // *Open Ophthalmol J*. – 2013. – Vol. 7. – P. 48-53.

102. Kang, S.W. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema / S.W. Kang, C.Y. Park, D-I Ham. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 137, № 2. – P. 313-322.

103. Kim, J.T. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients / J.T. Kim, D.H. Lee, S.G. Joe [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2013. – Vol. 54, № 5. – P. 3378-3384.

104. King, H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections / H. King, R.E. Aubert, Herman W.H. – Text: immediate // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 1414-1431.

105. Kita, T. Kallikrein-kinin system as a VEGF-independent mediator of diabetic macular edema / T. Kita, A.C. Clermont, N. Murugesan [et al.]. – Text: immediate // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64. – P. 3588-3599.

106. Klaassen, I. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions / I. Klaassen, C.J. Van Noorden, R.O. Schlingemann // *Prog Retin Eye Res*. – 2013. – Vol. 34. – P. 19-48.

107. Klein, R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes / R. Klein, M.D. Knudtson, K.E. Lee [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116. – P. 497-503.

108. Klein, R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years / R. Klein, B.E. Klein, S.E. Moss [et al.]. – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 1989. – Vol. 107, № 237. – P. 237-243.
109. Klein, R. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes / R. Klein, B.E. Klein, S.E. Moss [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 1801. – P. 1801-1815.
110. Koch, A.E. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 / A.E. Koch, M.M. Halloran, C.J. Haskell [et al.]. – Text: immediate // Nature. – 1995 – Vol. 376. – P. 517-519.
111. Koleva-Georgieva, D. N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography / D. N. Koleva-Georgieva, N. P. Sivkova. – Text: immediate // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2009. – Vol. 247, № 11. – P. 1461-1469.
112. Kornblau, I.S. Adverse reactions to fluorescein angiography: a comprehensive review of the literature / I.S. Kornblau, J.F. El-Annan. – Text: immediate // Surv Ophthalmol. – 2019. – Vol. 64. – P. 679-693.
113. Kozak, I. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS / I. Kozak, S.F. Oster, M.A. Cortes [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 1119-1124.
114. Kube, T. Fixation stability and macular light sensitivity in patients with diabetic maculopathy: a microperimetric study with a scanning laser ophthalmoscope [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmologica. – 2005. – Vol. 219. – P. 16-20.
115. Kumagai, K. Effect of internal limiting membrane peeling on long-term visual outcomes for diabetic macular edema / K. Kumagai, M. Hangai, N. Ogino [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2015. – Vol. 35, № 7. – P. 1422-1428.

116. Kuo, J.Z. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy / J.Z. Kuo, T.Y. Wong, J.I. – Text: immediate // *Rotter JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 96-107.
117. Kwan, C.C. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy / C.C. Kwan, A.A. Fawzi. – Text: immediate // *ICurr Diab Rep.* – 2019. – Vol. 19. – P. 95.
118. Kwiterovich, K.A. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography: results of a prospective study / K.A. Kwiterovich, M.G. Maguire, R.P. Murphy [et al.]. – Text: immediate // *Murphy Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98, № 7. – P. 1139-1142.
119. Kwon, S.I. Comparison of natural course, intravitreal triamcinolone and macular laser photocoagulation for treatment of mild diabetic macular edema / S.I. Kwon, S.U. Baek, I.W. Park [et al.]. – Text: immediate // *Int J Med Sci.* – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 243-249.
120. Lavers, H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature / H. Lavers, H. Zambarakji [et al.]. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2014 – Vol. 252, № 12. – P.1871-1883.
121. Lavinsky, D. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema / D. Lavinsky, J.A. Cardillo, L.A. Melo [et al.]. – Text: immediate // *J Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4314-4323.
122. Lavinsky, D. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response / D. Lavinsky, C. Sramek, J. Wang [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 87-97.
123. Lee, J. Angiopoietin-1 guides directional angiogenesis through integrin $\alpha\beta 5$ signaling for recovery of ischemic retinopathy / J. Lee, K.E. Kim, D.K. Choi [et al.]. – Text: immediate // *Sci Transl Med.* – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 203.

124. Lee, J. Optical coherence tomography angiography in diabetes / J. Lee, R. Rosen. – Text: immediate // *Curr Diab Rep.* – 2016. – Vol. 16, № 12. – P. 123.
125. Li, X-X. A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance / X-X Li, W. Wu, H. Zhou [et al.]. – Text: immediate // *Int J Ophthalmol.* – 2018 – Vol. 11, № 11. – P. 1784.
126. Liang, M.C. Solid-appearing retinal cysts in diabetic macular edema: a novel optical coherence tomography finding / M.C. Liang, R.A. Vora, J.S. Duker [et al.]. – Text: immediate // *Retin Cases Brief Rep.* – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 255-258.
127. Luttrull, J.K. Longterm safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema / J.K. Luttrull, C. Sramek, D. Palanker [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2012. – Vol. 32. – P. 375-386.
128. Luttrull, J.K. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review / J.K. Luttrull, G. Dorin [et al.]. – Text: immediate // *Curr Diabetes Rev.* – 2012. – Vol. 8. – P. 274-284.
129. Luttrull, J.K. Subthreshold retinal photocoagulation for diabetic retinopathy. *Retinal and Vitreoretinal Diseases and Surgery* / J.K. Luttrull, S. Boyd, R. Cortez [et al.]. – Text: immediate // Panama: Jaypee Highlights Medical Publishers, Inc. – 2010. – Vol. 2010. – P. 84-109.
130. Madeira, M.H. Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases / M.H. Madeira, R. Boia, P.F. Santos [et al.]. – Text: immediate // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 673.
131. Maisonpierre, P.C. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis / P.C. Maisonpierre, C. Suri, P.F. Jones [et al.]. – Text: immediate // *Jones Science* – 1997 – Vol.277. – P. 55-60.

132. Maltsev, D.S. Efficacy of navigated focal laser photocoagulation in diabetic macular edema planned with en face optical coherence tomography versus fluorescein angiography / D.S. Maltsev, A.N. Kulikov, M.A. Burnasheva. – Text: immediate // *Int Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 40, № 8. – P. 1913-1921.

133. Marcelo, Zas. Macular laser photocoagulation in the management of diabetic macular edema: Still relevant in 2020 / Marcelo Zas, Mariano Cotic, Max Wu [et al.]. – Text: immediate // *Taiwan J Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 87-94.

134. Markan, A. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema / A. Markan, A. Agarwal, A. Arora [et al.]. – Text: immediate // *Ther Adv Ophthalmol.* – 2020 – Vol. Sep. – P. 4-12.

135. Melo, L.G.N. Current epidemiology of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a national multicenter study in Brazil / L.G.N. Melo, P.H. Morales, K.R.G. Drummond [et al.]. – Text: immediate // *BMC Public Health.* – 2018. – Vol. 18. – P. 989.

136. Midena, E. Changes of aqueous humor müller cells' biomarkers in human patients affected by diabetic macular edema after subthreshold micropulse laser treatment / E. Midena, S. Bini, F. Martini [et al.]. – Text: immediate // *Retina.* – 2020. – Vol. 40. – P. 126-34.

137. Midena, E. Fixation pattern and macular sensitivity in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: a microperimetry study / E. Midena, P.P. Radin, E. Pilotto [et al.]. – Text: immediate // *Semin Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 55-61.

138. Min, J.K. Receptor activator of nuclear factor (NF)-kappaB ligand (RANKL) increases vascular permeability: impaired permeability and angiogenesis in eNOS-deficient mice / J.K. Min, Y.L. Cho, J.H. Choi [et al.]. – Text: immediate // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – P. 1495-1502.

139. Mitchell, P. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema / P.

Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 4. – P.615-625.

140. Moein, H.R. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema / H.R. Moein, E.A. Novais, C.B. Rebhun [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 2018. – Vol. 38, № 12. – P. 2277-2284.

141. Moon, B.G. Correlation between deep capillary plexus perfusion and long-term photoreceptor recovery after diabetic macular edema treatment / B.G. Moon, T. Um, J. Lee [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmol Retina. – 2018. – Vol. 2, № 3. – P. 235-243.

142. Mori, F. Use of scanning laser ophthalmoscope microperimetry in clinically significant macular edema in type 2 diabetes mellitus / F. Mori, S. Ishiko, N. Kitaya [et al.]. – Text: immediate // Jpn J Ophthalmol. – 2002. – Vol. 46. – P. 650-655.

143. Munk, M.R. OCT-angiography: a qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices / M.R. Munk, H. Giannakaki-Zimmermann, L. Berger [et al.]. – Text: electronic // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – P. 5.

144. Muqit, M.M. Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization / M.M. Muqit, J.C. Gray, G.R. [et al.]. – Text: immediate // Marcellino Am J Ophthalmol. – 2010. – Vol. 149, № 6. – P. 979-986.

145. Murakami, A. Subthreshold photocoagulation using endpoint management in the PASCAL® system for diffuse diabetic macular edema / A. Murakami. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 31. – P. 746-794.

146. Murakami, T. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema / T. Murakami, K. Nishijima, T. Akagi [et al.]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 1506-1511.

147. Nakajima, T. Effect of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for diabetic macular edema: systematic review and meta-analysis / T.

Nakajima, M.F. Roggia, Y. Noda [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2015. – Vol. 35, № 9. – P. 1719-1725.

148. Nesper, P.L. Adaptive optics reveals photoreceptor abnormalities in diabetic macular ischemia / P.L. Nesper, F. Scarinci, A.A. Fawzi [et al.]. – Text: immediate // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 9. – P. 12.

149. Newman, E. The Müller cell: a functional element of the retina / E. Newman, A. Reichenbach. – Text: immediate // *Trends Neurosci*. – 1996. – Vol. 19, № 8. – P. 307-312.

150. Nguyen, Q.D. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE / Q.D. Nguyen, D.M. Brown, D.M. Marcus [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 789-801.

151. Nishijima, K. Vascular endothelial growth factor A is a survival factor for retinal neuros and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury / K. Nishijima, N. Yin-Shan, L. Zhog [et al.]. – Text: immediate // *Am. J. Phatol*. – 2007. – Vol. 171. – P. 53-67.

152. Ober, M.D. Time required for navigated macular laser photocoagulation treatment with the Navilas / M.D. Ober, M. Kernt [et al.]. – Text: immediate // *Cortes Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 251, № 4. – P. 1049-1053.

153. Ogata, N. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells / N. Ogata, A. Ando, M. Uyama [et al.]. – Text: immediate // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2001. – Vol. 239, № 2. – P. 87-95.

154. Ogata, N. Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation / N. Ogata, J. Tombran-Tink, N. Jo, D. Mrazek [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2001. – Vol. 132, № 3. – P. 427-429.

155. Onishi, A.C. Importance of considering the middle capillary plexus on OCT angiography in diabetic retinopathy / A.C. Onishi, P.L. Nesper, P.K. Roberts

[et al.]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2018. – Vol. 59, № 5. – P. 2167-2176.

156. Ota, M. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment / M. Ota, K. Nishijima, A. Sakamoto [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117. – P. 1996-2002.

157. Otani, T. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography / T. Otani, S. Kishi, Y. Maruyama. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 127. – P. 688-693.

158. Park, J.J. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. / J.J. Park, B.T. Soetikno, A.A. Fawzi. – Text: immediate // Retina (Philadelphia, Pa). – 2016. – Vol. 36, № 11. – P. 2039.

159. Park, Y.G. Safety and efficacy of selective retina therapy (SRT) for the treatment of diabetic macular edema in Korean patients / Y.G. Park, J.R. Kim, S. Kang [et al.]. – Text: immediate // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2016. – Vol. 254. – P. 1703-1713.

160. Parravano, M. Diabetic microaneurysms internal reflectivity on spectral-domain optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography detection / M. Parravano, D. De Geronimo, F. Scarinci [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2017. – Vol. 179. – P. 90-96.

161. Parravano, M. progression of diabetic microaneurysms according to the internal reflectivity on structural optical coherence tomography and visibility on optical coherence tomography angiography / M. Parravano, D. De Geronimo, F. Scarinci [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2019. – Vol. 198. – P. 8-16.

162. Pascolini, D. Global estimates of visual impairment: 2010 / D. Pascolini, S.P. Mariotti. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 2012. – Vol. 96. – P. 614-618.

163. Pece, A. Autofluorescence imaging of cystoid macular edema in diabetic retinopathy / A. Pece, V. Isola, F. Holz [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmologica*. – 2010. – Vol. 224. – P. 230-235.

164. Pelosini, L. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema / L. Pelosini, C.C. Hull, J.F. Boyce [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol. 52. – P. 2741-2748.

165. Pfister, F. Retinal overexpression of angiopoietin-2 mimics diabetic retinopathy and enhances vascular damages in hyperglycemia / F. Pfister, Y. Wang, K. Schreier [et al.]. – Text: immediate // *Acta Diabetol*. – 2010 – Vol. 47. – P. 59-64.

166. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, report number 1. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 1985. – Vol. 103. – P. 1796-1806.

167. Rabbani, H. Fully automatic segmentation of fluorescein leakage in subjects with diabetic macular edema / H. Rabbani, M.J. Allingham, P.S. [et al.]. – Text: immediate // *Metu Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2015. – Vol. 56, № 3. – P. 1482-1492.

168. Rangasamy, S. A potential role for angiopoietin 2 in the regulation of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy / S. Rangasamy, R. Srinivasan, J. Maestas [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011 – Vol. 52. – P. 3784-3791.

169. Remky, A. Short-wavelength automated perimetry and capillary density in early diabetic maculopathy / A. Remky, O. Arend, S. Hendricks [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2000. – Vol. 2000, № 41. – P. 274-281.

170. Research, N. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema

/ N. Research, D.S. Fong, S.F. Strauber [et al.]. – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 2007. – Vol. 125, № 4. – P. 469-480.

171. Reznicek, L. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment / L. Reznicek., S. Cserhati, F. Seidensticker [et al.]. – Text: immediate // Acta Ophthalmol. – 2013. – Vol. 91. – P. 529-536.

172. Roh, M.I. Effect of intravitreal bevacizumab injection on aqueous humor cytokine levels in clinically significant macular edema / M.I. Roh, H.S. Kim, J.H. Song [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology – 2009. – Vol. 116. – P. 80-86.

173. Roider, J. Histology of retinal lesions after continuous irradiation and selective micro-coagulation of the retinal pigment epithelium / J. Roider, N. Michaud, T. Flotte [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1993. – Vol. 90, № 3. – P. 274-278.

174. Roider, J. Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses / J. Roider, F. Hillenkamp, T. Flotte [et al.]. – Text: immediate // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1993. – Vol. 90. – Vol. 18. – P. 8643-8647.

175. Roider, J. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study / J. Roider, R. Brinkmann, C. Wirbelauer. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84. – P. 400-407.

176. Romero-Aroca, P. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century / P. Romero-Aroca, J. Reyes-Torres, M. Baget-Bernaldiz [et al.]. – Text: immediate // Curr Diabetes Rev. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 100-112.

177. Rosen, R.B. Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography perfused capillary density / R.B. Rosen, J.S. Andrade Romo, B.D. Krawitz [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2019. – Vol. 203. – P. 103-115.

178. Sala-Vila, A. Dietary marine omega-3 fatty acids and incident sight-threatening retinopathy in middle-aged and older individuals with type 2 diabetes:

prospective investigation from the PREDIMED trial / A. Sala-Vila, A. Diaz-Lopez, C. Valls-Pedret [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 134, № 10. – P. 1142-1149.

179. Schmidt-Erfurth, U. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists / U. Schmidt-Erfurth, Garcia-Arumi J., Francesco B. [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmologica.* – 2017. – Vol. 237, № 4. – P. 185-222.

180. Semeraro, F. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of anti-VEGF drugs after intravitreal injection / F. Semeraro, F. Morescalchi, S. Duse [et al.]. – Text: immediate // *Curr Drug Metab.* – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 572-584.

181. Sher, A. Restoration of retinal structure and function after selective photocoagulation / A. Sher, B.W. Jones, P. Huie [et al.]. – Text: immediate // *J Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – P. 6800-6808.

182. Shi, R. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a meta-analysis and systematic review / R. Shi, L. Zhao, F. Wang [et al.]. – Text: immediate // *Int J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 287-295.

183. Sivaprasad, S. Subthreshold micropulsed diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular edema: a three-year follow-up / S. Sivaprasad, R. Sandhu, A. Tandon. – Text: immediate // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 640-644.

184. Spaide, R.F. Image artifacts in optical coherence angiography / R.F. Spaide, J.G. Fujimoto, N.K. Waheed. – Text: immediate // *Retina (Philadelphia, Pa).* – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 2163.

185. Sramek, C. Non-damaging retinal phototherapy: Dynamic range of heat shock protein expression / C. Sramek, M. Mackanos, R. Spitler [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1780-1787.

186. Sramek, C.K. Therapeutic window of retinal photocoagulation with green (532-nm) and yellow (577-nm) lasers / C.K. Sramek, L.S. Leung, Y.M.

Paulus [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. – 2012. – Vol. 43, № 4. – P. 341-347.

187. Stewart, E.A. Dexamethasone reverses the effects of high glucose on human retinal endothelial cell permeability and proliferation in vitro / E.A. Stewart, S. Saker, W.M. Amoaku. – Text: immediate // *Exp Eye Res*. – 2016. – Vol. 151. – P. 75-81.

188. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil [et al.]. – Text: immediate // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.

189. Striph, G. G. Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema: the effect on the central visual field / G. G. Striph, W. M. Hart Jr., R. J. Olk. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1988. – Vol. 95, № 12. – P. 1673-1679.

190. Sun, J.K. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema / J.K. Sun, M.M. Lin, J. Lammer [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 132, № 4. – P. 1309-1316.

191. Sun, J.K. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema / J.K. Sun, S.H. Radwan, A.Z. Soliman [et al.]. – Text: immediate // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 7. – P. 2560-2570.

192. Sun, J.K. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy / J.K. Sun, L.M. Jampol [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Res*. – 2019. – Vol. 62, № 4. – P. 225-230.

193. Takahiro, Horii. Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy / Takahiro Horii, Tomoaki Murakami, Kazuaki Nishijima. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 150, №6. – P. 840-848.

194. Takatsuna, Y. Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema / Y. Takatsuna, S. Yamamoto, Y. Nakamura [et al.]. – Text: immediate // *Jpn J Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 365-369.
195. Talisa, E. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography / E. Talisa, A.T. Chin, M.A. Bonini Filho *Retina* [et al.]. – Text: immediate // Philadelphia, Pa. – 2015. – Vol. 35, №11. – P. 2364-2370.
196. Tang, F.Y. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes / F.Y. Tang, E.O. Chan, Z. Sun [et al.]. – Text: immediate // *Eye Vis (Lond).* – 2020. – Vol. 3. – P. 7.
197. Tao, Y. Intravitreal triamcinolone / Y. Tao, J.B. Jonas. – Text: immediate // *Ophthalmologica.* – 2011. – Vol. 225, № 1. – P. 1-20.
198. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. – Text: immediate // *Int Ophthalmol Clin.* –1987. – Vol. 27, № 4. – P. 254-264.
199. Thurston, G. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage / G. Thurston, J.S. Rudge, E. Ioffe [et al.]. – Text: immediate // *Ioffe Nat Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 460-463.
200. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 1987. – Vol. 94, № 7. – P. 761-774.
201. Urias, E.A. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: beyond VEGF / E.A. Urias, G.A. Urias, F. Monickaraj [et al.]. – Text: immediate // *Vis Res.* – 2017. – Vol. 139. – P. 221-227.
202. Vujosevic, S. Optical coherence tomography angiography changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema / S.

Vujosevic, V. Gatti, A. Muraca [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2020. – Vol. 40. – P. 312-321.

203. Vujosevic, S. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities / S. Vujosevic, T. Torresin, M. Berton [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 181. – P. 6149-6155.

204. Vujosevic, S. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations / S. Vujosevic, M. Casciano, E. Pilotto [et al.]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol. 52. – P. 442-448.

205. Vujosevic, S. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes: b-scan and en face spectral domain optical coherence tomography evaluation / S. Vujosevic, S. Bini, T. Torresin [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2017. – Vol. 37. – P. 1092-1103.

206. Vujosevic, S. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients / S. Vujosevic, F. Martini, F. Cavarzeran [et al.]. – Text: immediate // *Retina (Philadelphia, Pa)*. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 1781-1790.

207. Vujosevic, S. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation / S. Vujosevic, E. Bottega, M. Casciano [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 908-916.

208. Vujosevic, S. Optical coherence tomography angiography changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema / S. Vujosevic, V. Gatti, A. Muraca Scarinci [et al.]. – Text: immediate // *Retina*. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 312-321.

209. Vujosevic, S. Single retinal layer changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema / S. Vujosevic, L. Frizziero, F. Martini [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. – 2018. – Vol. 49. – P. 218-225.

210. Vujosevic, S. Subthreshold laser therapy for diabetic macular edema: metabolic and safety issues / S. Vujosevic, F. Martini, E. Convento [et al.]. – Text: immediate // *Curr Med Chem.* – 2013. – Vol. 20. – P. 3267-3271.

211. Vujosevic, S. Subthreshold Micropulse Laser in Diabetic Macular Edema: 1-Year Improvement in OCT/OCT-Angiography Biomarkers / S. Vujosevic, C. Toma, E. Villani [et al.]. – Text: immediate // *Transl Vis Sci Technol.* – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 31.

212. Wang, F.H. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study / F.H. Wang, Y.B. Liang, F. Zhang. [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 7. – P. 461-467.

213. Watanabe, D. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy / D. Watanabe, K. Suzuma, I. Suzuma [et al.]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139. – P. 476-481.

214. Wessel, M.M. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy / M.M. Wessel, G.D. Aaker, G. [et al.]. – Text: immediate // *Parlitsis Retina (Philadelphia, Pa).* – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 785-791.

215. Wilkinson, C. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales / C. Wilkinson, III F.L. Ferris, R.E. Klein [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110, № 9. – P. 1677-1682.

216. Wilson, A.S. Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina / A.S. Wilson, B.G. Hobbs [et al.]. – Text: immediate // *Shen Invest Ophthalmol Vis Sc.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1426-1434.

217. Wilson, D. J. Grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina / D. J. Wilson, D. Finkelstein, H. A. Quigley [et al.]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106, № 1. – P. 100-105.

218. Wolf, S. Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension / S. Wolf, O. Arend, K. Schulte [et al.]. – Text: immediate // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 464-467.
219. Wong, T.Y. Fenofibrate – a potential systemic treatment for diabetic retinopathy / T.Y. Wong, R. Simo, P. Mitchell [et al.]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2012. – Vol. 154, № 1. – P. 6-12.
220. Wong, T.Y. Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings / T.Y. Wong, J. Sun, R. Kawasaki [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125, № 10. – P. 1608-1622.
221. Wong, T.Y. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis / T.Y. Wong, M. Mwamburi, R. Klein. – Text: immediate // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 2307. – P. 13.
222. Yang-Yen, H.F. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction / H.F. Yang-Yen, J.C. Chambard, Y.L. Sun [et al.]. – Text: immediate // Cell. – 1990. – Vol. 62, № 6. – P. 1205-1215.
223. Yanoff, M. Pathology of human cystoid macular edema / M. Yanoff, B.S. Fine, A.J. Brucker [et al.]. – Text: immediate // Surv Ophthalmol. – 1984. – Vol. 28. – P. 505-511.
224. Yau, J.W.Y. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy / J.W.Y. Yau, S.L. Rogers, R. Kawasaki [et al.]. – Text: immediate // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P. 556-564.
225. Yenari, A. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection / A. Yenari, J. Liu, Z. Zheng [et al.]. – Text: immediate // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2005. – Vol. 1053, № 1. – P. 74-83.
226. Yoshitake, S. Qualitative and quantitative characteristics of near-infrared autofluorescence in diabetic macular edema / S. Yoshitake, T. Murakami,

T. Horii [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – P. 1036-1044.

227. You, Q. Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy / Q. You, W.R. Freeman, R.N [et al.]. – Text: immediate // *Weinreb Retina*. – 2017. – Vol. 37. – P. 1475-1482.

228. Zhang, M. Projection-resolved optical coherence tomographic angiography / M. Zhang, T.S. Hwang, J.P. Campbell [et al.]. – Text: immediate // *Biomed Opt Express*. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 615816-28.

229. Zur, D. International Retina Group. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant / D. Zur, M. Iglicki, C. Busch [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 2. – P. 267-275.

230. Zur, D. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant / D. Zur, M. Iglicki, C. Busch [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125. – P. 267-275.

231. Zur, D. The role of steroids in the management of diabetic macular edema / D. Zur, M. Iglicki, A. Loewenstein [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Res*. – 2019. – Vol. 62, № 4. – P. 231-236.