

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Замыцкий Евгений Андреевич

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

3.1.5 – Офтальмология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Золотарёв А.В.

Самара – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Эпидемиология диабетического макулярного отека.....	12
1.2. Этиология и патогенез диабетического макулярного оте- ка.....	13
1.3. Классификация, клинические проявления и диагностика диабе- тического макулярного отека.....	15
1.4. Лечение диабетического макулярного отека.....	19
Глава 2. Материал и методы исследования.....	30
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	31
2.2. Методы обследования.....	36
2.3. Методы лазерного лечения.....	37
2.4. Методы оценки интенсивности и расположения коагулятов.....	40
2.5. Методы статистической обработки.....	44
Глава 3. Оценка интенсивности и расположения лазеркоагулятов при лечении диабетического макулярного отека с использованием моноимпульсной и паттерн-коагуляции	46
3.1. Оценка интенсивности коагулятов.....	48
3.2. Оценка оптимальности расположения коагулятов.....	53
3.3. Оценка равномерности расположения коагулятов.....	55
Глава 4. Определение параметров лазеркоагуляции для получения технически оптимальных коагулятов при лечении диабетического макулярного отека.....	58
4.1. Определение параметров лазеркоагуляции для получения коагуля- тов оптимальной интенсивности.....	58
4.2. Определение параметров лазеркоагуляции для получения опти- мальных по расположению коагулятов	

.....	67
Глава 5. Разработка метода персонализированной лазеркоагуляции сетчатки при лечении диабетического макулярного отека.....	74
Глава 6. Оценка эффективности персонализированной лазеркоагуляции сетчатки.....	82
6.1. Оценка интенсивности и расположения коагулятов.....	82
6.2. Оценка клинических результатов лечения.....	87
Заключение.....	98
Список сокращений.....	109
Список литературы.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) в настоящее время в мире достиг масштабов эпидемии [IDF diabetes atlas 9th edition 2019]. Диабетическая ретинопатия (ДРП) – наиболее часто встречающееся микрососудистое осложнение сахарного диабета [Нероев В.В. и др., 2019]. Диабетический макулярный отек (ДМО) может развиваться на любой стадии диабетической ретинопатии и является одной из основных причин необратимой слепоты и слабовидения [Абдулаева Э.А. и др., 2020; Дедов И.И. и др., 2020; Демидова Т.Ю., Кожевников А.А., 2020].

Для лечения ДМО широко используется лазеркоагуляция сетчатки [Дога А.В. и др., 2017]. При ДРП избыточная выработка эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) ведет к усилению проницаемости сосудистой стенки и возникновению макулярного отека [Бикбов М.М. и др., 2017; Будзинская М.В. и др., 2020]. Терапевтический эффект при лазерном лечении развивается в зоне коагуляции за счет некроза и, следовательно, уменьшения количества клеток, вырабатывающих VEGF [Федорова А.М. и др., 2021].

Помимо этого, вокруг коагулята формируется область субпорогового термического воздействия и термически активированных клеток пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки [Дога А.В. и др., 2017]. Термоактивация клеток ПЭ увеличивает выработку фактора роста пигментного эпителия (PEDF), который обладает нейротрофическим действием и является антагонистом VEGF [Сергушев С.Г., Хомякова Е.Н., 2019]. При лечении ДМО важным принципом является восстановление правильного баланса VEGF и PEDF [Шадричев Ф.Е. и др., 2018].

Лазеркоагуляция ведет к неизбежному повреждению сетчатки и снижению ее функций, что требует минимизации такого воздействия [Сущенко Г.А., Марченко Л.Н., 2020]. С другой стороны, уменьшение лазерного воздействия ниже требуемого неизбежно снижает лечебный эффект как за счет недостаточного уничтожения VEGF-образующих клеток, так и за счет уменьшения зоны субпорого-

вого воздействия, в которой образуется PEDF [Гайдук К.Ю. и др., 2019]. Для максимального лечебного эффекта желательно достичь оптимального соотношения площади коагулируемой и площади термоактивированной сетчатки, что требует обеспечить правильное распределение коагулятов в области ДМО с оптимальным расстоянием [Широканев А.С. и др., 2020]. Поэтому особую важность приобретает точное дозирование лазерного воздействия как по интенсивности, так и по расположению коагулятов.

Точное дозирование лазерного воздействия невозможно реализовать на современных лазерных установках, так как выбор параметров лазеркоагуляции для их соответствия индивидуальным особенностям сетчатки зависит от опыта лазерного хирурга, что не гарантирует оптимального результата ни по расположению коагулятов, ни по их интенсивности [Измайлов А.С., Коцур Т.В., 2018]. Поиск путей персонализации лазеркоагуляции сетчатки является актуальным и перспективным для увеличения эффективности лечения пациентов с ДМО.

Степень разработанности темы. Несмотря на перспективность новых внедряемых методов лечения ДМО, традиционная лазеркоагуляция сетчатки остается одним из часто применяемых. На сегодняшний день в литературе мало внимания уделено изучению влияния расположения и интенсивности коагулятов на результаты лечения. Лазерные хирурги не располагают способами лечения, которые увеличивали бы вероятность нанесения оптимальных коагулятов в области отека с учетом высоты и анатомии сетчатки. Этим обусловлена актуальность и значимость разработки персонализированных способов лазерного лечения, увеличивающих точность дозирования лазерного воздействия в области отека.

Цель работы: Повысить эффективность лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком за счет применения новой методики персонализированной лазеркоагуляции сетчатки.

Задачи исследования

1. Определить долю технически оптимальных коагулятов при общепринятом лазерном лечении ДМО в режимах моноимпульсной или паттерн-коагуляции на основе оценки адекватности расположения и интенсивности коагулятов с учетом индивидуальных особенностей сетчатки в зоне лечения.
2. Изучить влияние расположения анатомических структур сетчатки и высоты ее отека в зоне ДМО на технические параметры лазеркоагуляции, необходимые для получения оптимальных коагулятов.
3. Разработать способ персонализированной лазеркоагуляции сетчатки, основанный на предварительном планировании размещения коагулятов и локальной настройке мощности лазерного излучения с учетом индивидуальных особенностей строения сетчатки в зоне ДМО.
4. Провести сравнительный анализ эффективности разработанной персонализированной лазеркоагуляции сетчатки и существующих методик лазерного воздействия при лечении пациентов с ДМО.

Научная новизна исследования

- Впервые научно и теоретически обоснована возможность и целесообразность использования данных об индивидуальных особенностях строения сетчатки в зоне ДМО для проведения персонализированной лазеркоагуляции, что позволяет разрабатывать новые менее травматичные и более эффективные методики лазеркоагуляции (патент РФ №2629071).
- Предложен новый критерий оценки качества лазеркоагуляции в зоне ДМО – доля технически оптимальных коагулятов. Использование этого критерия в офтальмологии позволяет проводить точную количественную сравнительную оценку различных методик лазеркоагуляции.
- Впервые научно обосновано и количественно определено влияние толщины сетчатки в зоне лазеркоагуляции на целевую мощность излучения, необходимую для получения коагулятов определенной интенсивности, что даёт возможность

развивать новые подходы к планированию лазерного воздействия, опираясь на точные расчётные данные, а не на эмпирический подбор энергии.

- Разработан и математически обоснован новый параметр оценки лазеркоагуляции сетчатки, основанный на количественном определении равномерности расположения коагулятов, что дает новые возможности для изучения путей оптимизации лазерного лечения ретинальной патологии.
- На основании разработанных критериев оценки лазеркоагуляции сетчатки проведен сравнительный количественный анализ лазеркоагуляции при ДМО с использованием новой персонализированной методики и традиционных общепринятых способов лазеркоагуляции.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Изученные и математически описанные закономерности расположения лазеркоагулятов и влияния лазерного излучения на ткань сетчатки в зависимости от её толщины дополняют теоретическую базу разработки новых методов лазерного лечения ДМО.
- На основании изученных закономерностей разработан, теоретически обоснован и внедрен в клиническую практику метод персонализированной лазеркоагуляции сетчатки, обеспечивающий высокоэффективное и малотравматичное воздействие на ткани в зоне ДМО.
- Разработанная компьютерная программа для автоматической расстановки коагулятов в зоне ДМО исключает влияние субъективных факторов и обеспечивает равномерное распределение энергии лазерного излучения по области коагуляции сетчатки на основе данных о форме и размерах зоны ДМО и о расположении в её пределах различных анатомических структур.
- Использование персонализированной лазеркоагуляции сетчатки для лечения ДМО позволяет достигать более высоких функциональных и морфологических результатов за счёт более точного воздействия и большей сохранности ткани сетчатки вследствие рационального расположения и оптимальной интенсивности

коагулятов.

- Внедрение персонализированной лазеркоагуляции сетчатки позволяет стандартизировать методику лечения и повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с ДМО.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по лазерному лечению диабетического макулярного отека, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленными целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали больные сахарным диабетом второго типа с диабетическим макулярным отеком, которые проходили лечение в офтальмоэндокринологическом отделении федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского» в период с 2013 по 2017 год. В процессе исследования использованы методы визометрии, авторефрактометрии, тонометрии, оптической когерентной томографии макулярной области сетчатки, количественной компьютерной периметрии центрального поля зрения и фоторегистрации глазного дна. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы StatPlus Pro 6.2.0.0. (лицензия №8858544). Выводы научно обосновывали с позиций доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование стандартных методов моноимпульсной и паттерн-коагуляции сетчатки не обеспечивает достаточной эффективности лазерного лечения ДМО по причине неадекватной интенсивности и нерационального расположения коагулятов.

2. На получение оптимального лазеркоагулята влияют и должны учитываться индивидуальные особенности сетчатки: различная толщина сетчатки и наличие анатомических структур в зоне лечения ДМО.
3. Персонализация лазеркоагуляции сетчатки на основе высоты и формы отека увеличивает эффективность лечения ДМО.

Степень достоверности проведенного исследования. Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах исследования и статистической обработки данных. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием непараметрических методов анализа для зависимых и независимых выборок.

Апробация работы. Основные положения работы были представлены на «Аспирантских чтениях» (Самара, 2014, 2015), Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2016), Региональном офтальмологическом обществе (Самара, 2015, 2016, 2017), на 8-й Зимней встрече европейского общества ретинологов (Будапешт, 2018), на 18-м Конгрессе европейского общества ретинологов (Вена, 2018), Научно-практической конференции «Глазные проявления сахарного диабета» (Санкт-Петербург, 2019).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр офтальмологии и глазных болезней ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с участием членов научной проблемной комиссии по Глазным болезням СамГМУ (протокол № 6 от 25.03.2021 г.).

Внедрение результатов исследования в практику. Разработанная методика персонализированного лазерного лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком внедрена в клиническую практику офтальмоэндокринологического отделения Самарской областной клинической офтальмологической больницы им. Т.И. Ерошевского. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре офтальмологии и глазных болезней института постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учре-

ждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также при проведении исследований в Институте систем обработки изображений – филиал федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография и фотоника» РАН.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключается в его участии в отборе пациентов на исследование в ходе скринингового осмотра пациентов и обработке базы данных пролеченных пациентов, в проведении им оптической когерентной томографии сетчатки и фоторегистрации глазного дна. Автор проводил лазерные операции по поводу диабетического макулярного отека большей части пациентов, пролеченных по стандартной методике, и всем пациентам, пролеченных с применением персонализированной методики. Автором была проведена разработка алгоритмов осуществления персонализированного лазерного метода лечения диабетического макулярного отека. Силами автора производилось динамическое наблюдение за пациентами, разработка и осуществление алгоритмов анализа изображений глазного дна после проведенной лазеркоагуляции сетчатки в ходе исследования. Являясь лазерным хирургом офтальмоэндокринологического отделения, автор лично проводил внедрение персонализированной методики лазеркоагуляции сетчатки в практику лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком в Самарской областной клинической офтальмологической больнице им. Т.И. Ерошевского. Разработка компьютерных программ представляет итог исследований, выполненных в творческом сотрудничестве с коллективом Института систем обработки изображений – филиала Федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография и фотоника» РАН.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры офтальмологии ФГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы – 121121700220-7.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.5 – Офтальмология по нескольким областям:

1. Разработка новых хирургических технологий, в том числе энергетической хирургии с использованием диатермического, ультразвукового, лазерного воздействия.
2. Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации всего опубликовано 7 статей, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационного исследования, 2 статьи, цитируемые в международной базе данных SCOPUS, получен патент на изобретение №2629071 «Метод лазерного лечения диабетического макулярного отека».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 рисунками и 24 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 212 источников, из них 172 отечественных и 40 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология диабетического макулярного отека

Сахарный диабет является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире и достиг масштабов эпидемии как в развивающихся странах, так и в большинстве развитых стран [IDF diabetes atlas 9th edition, 2019; Зборовская, А.В. и др., 2019; Дедов И.И., и др., 2020)]. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, число пациентов с СД в России на 01.01.2019 г. составило 4584575 [Сергушев С.Г., Хомякова Е.Н., 2019; Ромасюк К.В. и др., 2021]. По прогнозам, к 2040 году уже каждый десятый человек будет иметь сахарный диабет, и их численность составит 642 млн. [Дедов И.И. и др., 2016].

Диабетическая ретинопатия (ДРП) является одним из частых осложнений сахарного диабета и ведущей причиной потери зрения у больных СД [Horton M.B. et al., 2016; Leasher J. L. Et al., 2016; Sabanayagam C., 2016; Липатов Д.В., Лышканец О.И., 2019; Нероев, В.В. и др., 2019; Ибрагимова, Р. Р. и др., 2020; Мунц И.В. и др., 2020; Соколов В. и др., 2021].

По данным 2016 года распространенность ДРП в РФ составила при СД1 38,3% взрослых пациентов и при СД2 – 15% взрослых пациентов [Будзинская М.В. и др., 2020]. При более длительном стаже СД происходит увеличение риска развития ДРП, поэтому ожидается рост количества пациентов с ДРП в связи с увеличением распространенности сахарного диабета, старением населения и увеличением продолжительности жизни больных СД [Lee R. et al., 2015; Werfalli M. et al., 2016; Альмадиева А.К. и др., 2019].

Одной из основных причин снижения зрения при ДРП является диабетический макулярный отек (ДМО) [Балашевич Л.И., 2004, 2012; Алиев А.Г.Д. и др., 2015; Бикбов М.М. и др., 2015; Мамедова М.М. и др., 2018; Пшеничных М. В. и др., 2019; Фурсова, А. Ж. и др., 2020]. Распространенность ДМО довольно велика,

так, у 27% больных СД1 макулярный отек развивается в течение 9 лет после постановки диагноза, а у пациентов с СД2 – от 3% в течение 5 лет после постановки диагноза и до 28% через 20 лет. [Ting D.S. et al., 2016].

Отмечается увеличение значимости ДМО в причинах развития слепоты и слабовидения по сравнению с пролиферативной стадией ДРП, которая является основной причиной снижения зрения у пациентов с первым типом СД [Tan G.S. et al., 2017]. ДМО является причиной большинства случаев снижения зрения у пациентов СД2, причем это может произойти на любой стадии ДРП [Дедов И.И. и др., 2013; Братко Г.В. и др., 2015; Иванова Н.В. и др., 2015; Файзрахманов Р.Р., 2019; Будзинская М.В. и др., 2020].

1.2. Этиология и патогенез диабетического макулярного отека

ДМО – это патология макулярной области сетчатки многофакторного происхождения со сложным механизмом развития. Основным звеном в цепи патогенеза является нарушение состоятельности гематоретинального барьера, составными частями которого являются стенки капиллярного русла сетчатки и клетки пигментного эпителия (ПЭ) [Балашевич Л.И., Измайлов А.С., 2012; Morrison J.L. et al., 2016; Сук С.А. и др., 2020].

Хроническая гипергликемия – это отправная точка в процессе разрушения эндотелия сосудов [Шелковникова, Т.В. и др., 2016, 2018]. Гипергликемия приводит к активации альдозоредуктазы и полиолового пути окисления глюкозы с появлением соединений высокой осмотичности в клетках эндотелия, к гликозилированию белков без участия ферментов, к увеличению протеинкиназной активности, к активности соединений, которые являются результатом усиленного гликозилирования. Кроме того, происходит увеличение концентрации свободных радикалов и усиление перекисного окисления липидов. Вместе такие процессы ведут к нарушению межклеточного взаимодействия, разрушению клеток эндотелия, их слипчиванию, а это вызывает усиленное проницание сосудистой стенки [Величко

П.Б. и др., 2015; Бикбов М.М. и др., 2018; Кирилюк М.Л., Ищенко В.А., 2019; Ионкина И.В. и др., 2020].

Это дает возможность утечки из сосудистого русла осмотически активных молекул, в том числе белковых фракций крови, которые повышают онкотическое давление тканей сетчатки. Таким образом происходит нарушение закона Старлинга, предусматривающего баланс между гидростатическим давлением сосудистого русла и разницей онкотического давления ткани и крови. При таком дисбалансе онкотическое давление крови не в состоянии противостоять гидростатическому давлению в сосудах, что ведет к формированию отека за счет избыточного поступлению жидкости в сетчатку [Файзрахманов Р.Р., 2019].

Помимо губительного действия хронической гипергликемии, на проницаемость сосудистого русла оказывает влияние сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) [Коротких С.А. и др., 2016; Куликов А.Н. и др., 2016; Туманова О. В. и др., 2019; Аверина М.М., Туманова Н.С., 2020; Бобыкин Е. В., 2020]. Внутрицитоплазматический отёк и гипоксия глиальных клеток Мюллера повышают синтез VEGF и снижение PEDF, что приводит к избирательному уменьшению количества специфических белков окклюдина, кадгерина-5 и ZO-1 [Дога А.В. и др., 2014; Исхакова А.Г. и др., 2018]. Они в свою очередь служат молекулярным субстратом плотных межэндотелиальных соединений и отвечают за регуляцию проницаемости гематоретинального барьера. Иные факторы, значимо влияющие на проницаемость сосудов сетчатки, такие как гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста фибробластов, ангиогенный фактор, стимулирующий эндотелиальные клетки, трансформирующий фактор роста, эпидермальный фактор, действуют опосредованно через VEGF [Борзилова Ю.А. и др., 2016; Мошетьева Л. К. и др., 2018].

Развитие и прогрессирование отека может происходить вследствие нарушения витреоретинального метаболизма с накоплением его продуктов за счет плотной фиксации к сетчатке анатомически измененной задней гиалоидной мембраны [Бикбов М.М. и др., 2017; Бойко Э. В. и др., 2020]. При наличии фиксации задней

гиалоидной мембраны на отдельных участках макулы при отслойке стекловидного тела могут развиваться передне-задние тракции, а если произойдет сокращение стекловидного тела без его отслойки, то тангенсальные тракции. В этих случаях в местах фиксации задней гиалоидной мембраны к макуле развиваются стойкие кистозные отеки со значительным снижением зрительных функций [Файзрахманов Р.Р. и др., 2015; Шишкин М.М., Талыбова С.Р., 2017].

Продолжительное сохранение ДМО приводит к постоянному уменьшению количества фоторецепторных клеток, а значит к необратимой потере остроты зрения [Магомедова М.М. и др., 2018].

1.2.1. Факторы, влияющие на развитие и прогрессирование диабетического макулярного отека

Большой стаж СД, высокие уровни сахара крови, артериальная гипертензия и дислипидемия являются значимыми факторами высокой вероятности развития ДРП и ее прогрессирования [Do D.V. et al., 2015; Исангулова Л.Х., 2015; Братко Г.В. и др., 2016; Гигинеишвили Д.Н., 2016; Rajavi Z. et al., 2016; Ионкина И.В. и др., 2020; Файзуллин, А. В. и др., 2020; Гаглоев Б. В. и др., 2021].

В случае с ДМО интенсивный гликемический контроль привел к снижению заболеваемости на 46 % сразу после исследования и снижение на 58% через 4 года после исследования по сравнению с обычной группой [Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2000].

По данным исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» (The Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) было обнаружено, что высокий уровень липопротеидов низкой плотности и отношение общего холестерина к липопротеидам высокой плотности у больных СД первого типа являются фактором риска [Шадричев Ф.Е. и др., 2014; Ионкина И.В. и др., 2019; Пшеничнов М.В. и др., 2019].

1.3. Классификация, клинические проявления и диагностика ДМО

В зависимости от классификации в основе подразделения ДМО на виды лежат различные принципы. Так, исследователи подразделяют ДМО исходя из при-

чин, которые его вызвали, и из его распространенности в макулярной области. Локализованное просачивание из немногочисленных несостоятельных ретинальных капилляров приводит к возникновению фокального отека. На основании нарушения целостности наружного гематоретинального барьера с появлением зон отека с большой площадью выделяют диффузный отек. Анатомические изменения в задней гиалоидной мембране, которые повлекли нарушение витреомакулярного интерфейса, способствуют развитию тракционного отека. Если к отеку привела закупорка капилляров макулярной области, то отек называют ишемическим. В практике нередко встречаются случаи смешанных форм отека, например, фокального и диффузного [Балашевич Л.И., 2004; Нероев В.В. и др., 2019; Дога А.В. и др., 2016].

На основе предыдущей классификации подразумевается выработка той или иной тактики лечения. Однако критерии определения момента своевременного лазерного вмешательства были определены в ходе крупного многоцентрового рандомизированного исследования ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), что легло в основу разделения отека на клинически не значимый и клинически значимый. К клинически значимому отеку стоит относить утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм от центра макулы; наличие отложений «твёрдых» экссудатов в пределах 500 мкм от центра макулы в сочетании с макулярным отёком любой локализации; и наличие отека диаметром равным или более 1 диаметра диска зрительного нерва и расположенным в пределах 1 диаметра диска от центра макулы [Борискина Л.Н. и др., 2016].

Современная классификация, предлагаемая Международным советом по офтальмологии в стандартах помощи при сахарном диабете от 2014 года, дает более тонкое разделение отека, которое позволяет в рамках скрининга ДРП определиться с критериями момента и срочности отправления в учреждения специализированной офтальмологической помощи, а также с моментом и объемом лазерного вмешательства. В этой классификации отек делится на:

- ДМО отсутствует – нет утолщения сетчатки или твёрдых экссудатов в заднем полюсе;
- легкий ДМО – утолщение сетчатки или твёрдые экссудаты в заднем полюсе, но вне центральной области макулы диаметром 1000 мкм;
- умеренный ДМО – утолщение сетчатки или твёрдые экссудаты в макуле, но не вовлекающие центральную точку;
- выраженный ДМО – утолщение сетчатки или твёрдые экссудаты, вовлекающие центр макулы [International Council of Ophthalmology, 2014; Будзинская М.В. и др., 2019].

Если ДМО отсутствует, то пациента приглашают на контроль через 1-2 года, наличие ДМО требует ускоренного направления пациента в течение нескольких месяцев в специализированное учреждение, а если вовлечен центр макулы, то срочного направления. Легкая и умеренная степень отека требует лазерного лечения, выраженная – применения анти-VEGF терапии с возможной комбинацией с лазером [International Council of Ophthalmology, 2014; Ziemssen F. et al., 2016; Милюткина С. О. и др., 2016].

В 2008 году была представлена классификация, разработанная М.В. Гацу и Я.В. Байбородовым, которая показывает все многообразие форм диабетической макулопатии. Вся макулопатия была разделена на сухую, влажную и смешанную. Во влажную форму входили все ДМО, которые разделялись по заинтересованности в процессе витреомакулярного интерфейса на отеки с тракциями и без тракций [Гацу М.В., Байбородов Я.В., 2008].

Отеки с тракциями по направлению действующих сил могли быть горизонтального и вертикального характера. Отеки без тракций традиционно делились по степени распространенности в макулярной области на фокальные и диффузные. Диффузные отеки подразделялись на плоские и высокие по причине выясненной зависимости эффективности лечения различных методов, в том числе лазерных, от высоты отека [Балашевич Л.И. и др., 1994; Чиж Л.В., Гацу М.В., 2006].

Из вышеописанных классификаций следует, что основной целью подразделения ДМО на разные виды стало определение сроков проведения и вида лечения. Основным же видом вмешательства является лазеркоагуляция сетчатки, которая может проводиться как при минимальных появлениях диабетического макулярного отека в виде фокальных зон отека, так и при значительных, когда поражаются большие площади макулярной области [International Council of Ophthalmology, 2014]. Исключением являются выраженные формы отека с вовлечением фовеолы в виде высоких диффузных отеков, в случае которых рекомендовано применение антиVEGF терапии с возможной последующей комбинацией с лазерным лечением для закрепления результата [Батищева Ю.С. и др., 2015; International Council of Ophthalmology, 2017].

1.3.1. Оптическая когерентная томография для диагностики диабетического макулярного отека

Оптическая когерентная томография (ОКТ) применяется для оценки изменений макулярной области сетчатки [Будзинская М.В. и др., 2020; Сергушев С.Г., 2020; Серебряков В.А. и др., 2020]. Внедрение этого метода сделало возможным исследование топографии различных слоев сетчатки и их толщины [Шпак А.А., Коробкова М.В., 2019]. По данным ряда авторов, ОКТ — это наиболее точный и объективный метод мониторинга ДМО [Стоюхина А.С., и др., 2019]. ОКТ — неинвазивный, бесконтактный метод, что позволяет использовать его в качестве скрининга. ОКТ дает возможность более тонкой и объективной оценки толщины сетчатки в мкм, объема в куб. мм, и ее структуры, что позволяет определить точную локализацию отека сетчатки в области макулы и высоту сетчатки в любом месте [Амиров А.Н. и др., 2015; Заборовский И.Г., 2015; Зайнуллин Р.М. и др., 2015; Московченко А.А., Сорокин Е.Л., 2015; Воробьева И.В., 2016; Бикбов М.М. и др., 2017; Акулов С.Н., Кабардина Е.В., 2017; T.Y. Wong et al., 2018; Помыткина Н.В. и др., 2021].

ОКТ зарекомендовала себя как новый эталонный стандарт для диагностики и мониторинга ДМО [Рожко Ю.И., Марченко Л.Н., 2011; Зайнуллин Р. М., Фай-

зрахманов Р. Р., 2018; Зайнуллин Р.М. и др., 2018; Шамсутдинова З. Р., Абдукади-рова Д.А., 2020]. При наличии диабетического макулярного отека могут наблюдаться следующие морфологические изменения: утолщение сетчатки, кистозные изменения, субфовеолярная отслойка нейроэпителия, витреоретинальные трак-ции, эпиретинальный фиброз, макулярные разрывы [Шадричев Ф.Е. и др., 2008; Ерназарова Ж.Ш. и др., 2018].

Высокая разрешающая способность современных томографов позволяет ви-зуализировать слои сетчатки и регистрировать минимальные изменения ее строе-ния [Дога А.В. и др., 2014; Крылова И.А., Фабрикантов О.Л., 2019; Куликов А.Н. и др., 2021].

Новые возможности ОКТ в оценке структурных изменений сетчатки и хо-риоидеи дали возможность визуализировать коагуляты при применении разных техник лазерного воздействия и оценить влияние на ткани сетчатки [Щуко А.Г. и др., 2018].

Наложение ОКТ-карты высот сетчатки на изображение глазного дна в со-временных лазерных установка позволяет определять локализацию и распростра-ненность отека и проводить топографически ориентированное лечение [Бойко Э.В., Мальцев Д.С., 2016; Володин П.Л. и др., 2019].

Хоть при помощи оценки изменения остроты зрения и возможно оценивать эффективность лечения ДМО, но анатомические изменения, которые оценивают-ся по данным ОКТ, являются более объективными и надежными параметрами [Дуржинская М.Х. и др., 2020].

Таким образом, классическая ОКТ является оптимальным методом для скрининга, классификации, мониторинга и оценки эффективности лечения при ДМО [Дога А.В. и др., 2020].

1.4. Лечение диабетического макулярного отека

Лечение ДМО как многофакторного заболевания проводится совместно с эндокринологами и терапевтами, поскольку степень компенсации уровня сахара

крови и артериального давления значительно влияет на результат лечения [Solomon S.D. et al., 2017; Джамалова Ш.А. и др., 2019; Грибанова Е.К. и др., 2020; Оранская А. Н. и др., 2020]. Специфическое лечение ДМО включает в себя три направления. К ним можно отнести витреоретинальную хирургию, применение анти-VEGF препаратов или стероидов и лазерное лечение [Mitchell P. et al., 2011; Шадричев Ф.Е. и др., 2010; Фурсова А.Ж. и др., 2015; Крылова И.А. и др., 2017; Лебедев Я.Б., Сорокин Е.Л., 2017; Лебедев Я.Б., Сорокин Е.Л., 2019; Лепеха А. В., Горбачев Н. Н., 2019; Бикбов М.М. и др., 2020]. Преобладание в тактике лечения пациента с ДМО того или иного направления будет зависеть от характера и выраженности отека [Wang L.Z. et al., 2017; Бобыкин Е.В., 2019; Файзрахманов Р. Р., 2019; Осканов Д. Х. и др., 2020]. Наличие ДМО тракционного характера подразумевает использование витреоретинальных вмешательств, что даже у пациентов с тяжелыми, резистентными к лазерной и консервативной терапии диабетическими макулярными отеками позволяет добиваться их регресса [Стебнев С.Д., 2006; Лыскин П.В., Згоба М.И., 2019]. Наличие выраженного кистозного отека центральной локализации требует использования анти-VEGF препаратов [Park Y.G., 2014; Величко П.Б., 2014; Серпик В.Г. и др., 2017]. Однако традиционным широко применяемым и наиболее универсальным направлением в лечении ДМО остается лазеркоагуляция сетчатки [International Council of Ophthalmology, 2014].

Интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов позволяют быстро и существенно снизить ДМО, при этом не происходит поражающего воздействия на сетчатку [Каменских Т.Г. и др., 2017; Осканов Д.Х. и др., 2017; Бикбов М.М. и др., 2015, 2016, 2017, 2021]. Однако некоторые исследования показали, что терапевтический эффект препаратов анти-VEGF терапии является краткосрочным по сравнению с лазерным лечением [Sivaprasad S. et al., 2017; Ларичева, И. В. и др., 2020; Нуртен У., 2020; Бобыкин Е. В. и др., 2021]. Таким образом, для лечения заболеваний, которые являются хроническими и рецидивирующими, необходимы частые инъекции, что существенно увеличивает стоимость лечения [Ковалева С.А. и др., 2021; Фурсова А.Ж. и др., 2021]. Лазерное лечение легко осуществимо

и не связано с какими-либо серьезными осложнениями, как от инъекции в стекловидное тело (эндофтальмит, отслойка сетчатки и глаукома) [Arnarsson A., Stefansson E., 2000; Балашевич Л.И., 2009; Park Y.G., 2014]. Результаты другого исследования позволяют предположить, что первоначально анти-VEGF монотерапия может уменьшить толщину сетчатки, тем самым подготовив ее для последующей фокальной лазерной коагуляции, которая является наиболее эффективной при использовании для лечения относительно тонкой сетчатки [Борискина Л.Н. и др., 2015; Шадричев Ф.Е. и др., 2015, 2018, 2019; Яблоков М.М., Величко П.Б., 2016; Воробьева И.В., Щербакова Е.В., 2016; Гурко Т.С., 2016].

1.4.1. Эффективность лазерного лечения диабетического макулярного отека

Лазерная коагуляция предупреждает потерю зрения, но редко приводит к его улучшению [Коротких С.А. и др., 2017]. Широкое распространение применения лазеркоагуляции с целью лечения ДМО, вероятно, стало причиной проведения крупного исследования ETDRS, перед которым стоял вопрос о целесообразности лечения ДМО лазером. В результатах этого исследования, в ходе которого проводилось наблюдение за 1490 глазами после лазерного лечения, вероятность снижения зрения на протяжении трех лет снизилась на 50 % по сравнению с контрольной группой [Park Y.G., 2014; Relhan N. et al., 2017; Хомякова Е.Н. и др., 2019].

Еще одно исследование, подтверждающее эффективность лазерного лечения, но проводимое по более щадящей методике в виде модифицированной «решетки» (mETDRS), проводилось R.Olk у больных с диффузным ДМО. В этом случае через два года у 45% пролеченных отмечалось улучшение зрения, а в контрольной группе – только у 8% [Olk R.J., 1986].

Результаты лечения пациентов с применением модифицированного протокола mETDRS и с применением мягкой «решетки» (mild macular grid laser, MMG), более щадящим по интенсивности коагулятов методом, были оценены в рандоми-

зированной исследовании, которое включало 263 глаза с ранее не леченным ДМО. Динамика снижения толщины была достоверно выше в группе получавших лазер по модифицированному протоколу ETDRS, но не было отмечено никаких различий в плане изменения остроты зрения в лучшую сторону. Данные факты говорят о том, что коагуляция по mETDRS должна оставаться более предпочтительной методикой лазерного лечения ДМО [Fong D.S. et al., 2007].

1.4.2. Методика нанесения лазеркоагулятов

Основными видами лазеркоагуляции в настоящее время считаются фокальная и различные модификации решетчатой коагуляции [Bandello F. et al., 2005, 2016; Das T. et al., 2016].

Фокальная лазеркоагуляция применяется при лечении одноименного ДМО. Ключевым здесь является блокирование точечных сосудистых повреждений в виде микроаневризм, из которых происходит пропотевание, за счет прямой лазерной термокоагуляции, при этом коагуляты диаметром около 200 мкм наносятся не ближе 500 мкм от фовеа. В ходе такого лечения меньше вероятность появления скотом в центральном поле зрения, а эффективность в виде стабилизации и повышения зрения достигает 87% [Экгард В.Ф., Олевкая Е.А., 2005].

При диффузном ДМО используется лазеркоагуляция по типу "решетки", когда коагуляты располагаются в перекрестьях условной решетки по всей площади макулярной области, исключая ее фовеальную часть. Снижение интенсивности лазеркоагулятов позволяет уменьшить отрицательное воздействие данной методики на центральное поле зрения. Интервал между коагулятами при нанесении составляет 1,5 диаметра коагулята, диаметр коагулята от 50 до 100 мкм, а экспозиция 0,1-0,2 с [Федорова А.М. и др., 2021].

С целью снижения отрицательных последствий лазеркоагуляции больным производилась коагуляция в виде так называемой модифицированной "решетки" [Экгардт В.Ф. и др., 2018]. В этом случае использовались коагуляты диаметром 100 мкм, ими закрывались любые отечные участки макулярной области, а не вся макула, по границе аваскулярной зоны, которая обычно имеет размер около 200

мкм от фовеа. Затем коагулятами размером 200 мкм обрабатывались все зоны диффузного просачивания, расстояние между ними соблюдалось в 200 мкм, но если очаг экссудации был выраженным, то коагуляты накладывались более плотно. Происходит снижение объема лазерного вмешательства с его прицельным воздействием в отечных областях и более интенсивным лазером в местах более выраженных изменений, что говорит о варьировании размерами и плотностью расположения коагулятов в зависимости от выраженности изменений [Olk R.J., 1990].

Из вышеописанного видна тенденция к стремлению уменьшить интенсивность лазерного вмешательства с сохранением эффекта. В условиях отсутствия единого подхода к выбору способа нанесения лазеркоагулятов при различных формах ДМО в 2004 году А.С. Измайлов с соавторами предлагает сочетанную лазеркоагуляцию. Результатом чего становится модифицированная фокальная "микрорешетка", суть которой заключалась также в сочетании коагуляции по типу "решетки" и фокальной, но с приоритетом первой из них. Она подразумевает сохранение подхода в виде нанесения коагулятов по типу «решетки» при диффузном отеке, а фокальную коагуляцию и модифицированную «решетку» предлагается заменить на фокальную «микрорешетку». Таким образом, для лечения фокального и смешанного отека предлагалось применять фокальную «микрорешетку». При этом точкой приложения лазерного излучения был пигментный эпителий сетчатки рядом с источником экссудации или под ним. Если источником была малая микроаневризма, то достаточно было одного коагулята рядом с ней, если крупная, то она блокировалась двумя-тремя ожогами. На остальной площади отека коагуляты размещались в несколько рядов с интервалом в один диаметр коагулята концентрично вокруг источника просачивания [Измайлов А.С., 1993; Измайлов А.С., Балашевич Л.И., 2004; Измайлов А.С., 2004].

1.4.3. Механизм лазерного лечения

Одна из теорий основывается на разрушении фоторецепторного слоя сетчатки, который является существенным потребителем кислорода, что приводит к

повышению парциального давления кислорода. Увеличение доступности кислорода дает рефлекторное сокращение сетчатки, приводящее к снижению кровотока в сетчатке, а значит к снижению гидростатического давления в сосудах [Богданович А.Б., 2019]. Снижение гидростатического давления позволяет уменьшить проницаемость гематоретинального барьера и уменьшить отек [Федорова А.М. и др., 2021].

В следующей теории основным моментом рассматривается разрушение пораженных клеток ПЭ, участвующих в поддержании ДМО, и замещение их молодыми клетками за счет репаративных свойств ПЭ [Измайлов А.С., 2004; Балашевич Л.И. и др., 2006; Крылова И.А. и др., 2017].

Еще одна теория предполагает, что за счет лазерного излучения происходит изменение биохимических процессов в ПЭ, которые активируют его функцию по отводу излишней жидкости из сетчатки и приводят к уменьшению отека [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985; Гуро М.Ю. и др., 2020].

Выдвигается гипотеза о стимулирующем действии лазера на деление клеток эндотелия сосудов, что приводит к восстановлению сосудистой стенки и состоятельности гематоретинального барьера [Olk R.J., 1986; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985].

1.4.4. Роль ФАГ в лечении диабетического макулярного отека

Традиционно ФАГ рассматривается как путеводитель для лазерного лечения диабетического макулярного отека. Она хорошо выявляет источники трансудации, участки отека и ишемии сетчатки, позволяет легко отличать микроаневризмы от геморрагий. Однако по мере накопления клинического опыта представления о роли ФАГ в ведении больного с диабетической макулопатией понемногу пересматриваются и показания к выполнению ангиографии сокращаются. В настоящее время уже не принято назначать ФАГ каждому пациенту. Установлено, например, что при наличии фокального отека сетчатки флюоресцентная ангиография не дает много новой информации по сравнению с обычным цветным фо-

тококонтролем [Early Treatment Diabetic Retinopathy, 1991; Bradley P.D. et al., 2016; Павлов В.Г. и др., 2020].

1.4.5. Побочные эффекты от лазеркоагуляции сетчатки в макулярной области

Несмотря на широкое применение надпороговой лазерной хирургии в лечении ДМО, существует ряд осложнений, которые могут возникнуть как в момент проведения процедуры, так и в различные сроки после лазерного лечения [J.A. Wells, A.R. Glassman, 2015; Измайлов А.С., Коцур Т.В., 2016, 2018; Гуро, М. Ю. и др., 2019].

Хорошо известно, что воздействие традиционных лазерных методик приводит к термическим изменениям преимущественно в ПЭ, но из-за близкого расположения нейросенсорной ретины вследствие иррадиации тепловой энергии происходит повреждение палочек и колбочек, что обуславливает ряд побочных эффектов лазерного лечения [Тонкопий О.В., Станишевская О.М., 2016; Буряков Д.А. и др., 2015, 2017; Дога А.В. и др., 2016, 2017; Коцур Т.В., Измайлов А.С., 2016, 2018; Чупров А.Д., Илюхин Д.А., 2017].

К неизбежным функциональным осложнениям надпороговой лазеркоагуляции в макуле относятся нарушения цветового зрения, контрастной чувствительности и центрального поля зрения. Некоторые из них могут стать стойкими и необратимыми, особенно в случае проведения грубой коагуляции, локализующейся вблизи аваскулярной зоны макулы. Снижение зрительных функций через несколько лет после проведения лазеркоагуляции может быть следствием увеличения атрофии пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя в зоне лазерного воздействия с формированием так называемой «ползучей» атрофии [Дога А.В. и др., 2015; Проценко М.В., 2016; Коцур Т. В., Измайлов А. С., 2018; Экгардт В. Ф., Дашенко К. Н., 2018].

Использование лазерной энергии высокой интенсивности при маленьком диаметре пятна и короткой длительности импульса увеличивает риск поврежде-

ния мембраны Бруха и приводит к хориоидальной неоваскуляризации и росту субретинальных мембран [Deschler E.K. et al., 2014].

Наряду с доказанной эффективностью, лазеркоагуляция имеет значительные недостатки, которые приводят к снижению качества зрения, поэтому сохраняется интерес к оптимизации лазерного лечения ДМО с целью снижения его травматичности [Щуко А.Г. и др., 2018; Гуро, М. Ю. и др., 2020].

1.4.6. Выбор мощности для лазеркоагуляции

На индивидуальный подбор мощности лазерного излучения влияют степень пигментации сетчатки и прозрачность оптических сред. При нанесении в начале лечения ряда коагулятов и на основании субъективной визуальной оценки их интенсивности производится выбор оптимальной мощности для конкретного пациента. Во время лечения зачастую требуется коррекция мощности излучения, чтобы сохранять нужную интенсивность коагулятов в различных областях сетчатки [Шадричев Ф.Е., 2008; Астахов Ю.С. и др., 2009; Казайкин В.Н., 2016].

Визуальная оценка интенсивности производится интраоперационно по классификации L'Esperance: коагулят I степени – ватообразный, с нечёткими границами пятна, II степени – белый, с более четкими границами, III степени – белый, с резко очерченными границами, IV степени – ярко-белый, с лёгкой пигментацией по краю четких границ. При выборе мощности необходимо использовать умеренные ожоги, II степени интенсивности по данным исследования mETDRS [Измайлов А.С., Коцур Т.В., 2016].

Проводятся исследования в направлении автоматического подбора мощности на основе оптоакустических эффектов. Акустические и термоакустические эффекты основаны на генерации волн давления при поглощении тканью световой энергии или энергии сверхвысокой частоты, соответственно, регистрируя эти волны, можно неинвазивно измерять тепловой эффект в ПЭ и автоматически корректировать мощность [Pramanik M., Wang L.V., 2009].

Проведенные исследования и разработки прототипов систем оптоакустической дозиметрии, неинвазивного отслеживания повреждений ПЭ показывают высокую перспективность таких систем для прецизионного лазерного лечения заболеваний глазного дна, но в практику в настоящий момент не внедрены [Серебряков В.А. и др., 2014; Большунов А.В. и др., 2015].

1.4.7. Методики доставки лазерного излучения на сетчатку

В целом на сегодняшний день существует три методики доставки лазерного излучения на сетчатку: моноимпульсная, полуавтоматическая и автоматическая.

В моноимпульсных методиках происходит нанесение коагулятов по одному. Основным отличием полуавтоматических установок от традиционных лазерных офтальмокоагуляторов является возможность практически одномоментного нанесения (однократным нажатием педали прибора) нескольких лазерных ожогов одинакового размера и интенсивности. Коагуляты располагаются согласно выбранной хирургом на дисплее прибора программе. Паттерны могут иметь форму квадрата, круга, дуги или решетки. Количество нанесенных лазерных ожогов может достигать 56 за 620 мс. Применение полуавтоматических установок позволяет более быстро и аккуратно выполнить процедуру – получить идентичные по размеру и интенсивности, расположенные на одинаковом расстоянии друг от друга лазерные коагуляты [Курмис М. А., 2018]. Еще одной существенной особенностью паттерн-установок является предлагаемая разработчиками прибора длина импульса в диапазоне 10–30 мс, что значительно короче временных параметров, традиционно используемых для коагуляции сетчатки (100–200 мс). Укорочение импульса позволяет снизить избыточный разогрев сосудистой оболочки вследствие термальной диффузии, уменьшить повреждение и воспаление внутренних слоев сетчатки, обеспечив при этом необходимую деструкцию в ее наружных слоях [Шадричев Ф.Е., Краснощекова Е.Е., 2010].

Сделать лазеркоагуляцию более быстрой и минимизировать побочные эффекты возможно при применении паттерн-коагуляции, а также путём оптимизации таких параметров лазерного излучения, как экспозиция и мощность. Так пат-

терн-технологии за счет короткого импульса оказывают избирательное воздействие на пигментный эпителий сетчатки с минимальным повреждением фоторецепторов и последующей регенерацией фоторецепторов и клеток пигментного эпителия [Щуко А.Г. и др., 2019].

В автоматических системах подразумевается нанесение коагулятов в заранее запланированные места при помощи автоматического позиционирования коагулятов. Для этого на изображении глазного дна с применением паттернов или единичными метками составляется план расположения коагулятов. Во время лечения изображение с планом посредством программного обеспечения лазерной установки автоматически проецируется и привязывается к интерактивной картине глазного дна, получаемой со встроенной фундус-камеры. Наведение лазерного луча происходит автоматически в соответствии с планом, хирург лишь производит лазерный импульс нажатием педали [Chalam K.V. et al., 2012; Kozak I. et al., 2012; Демидова Т.Ю., Кожевников А.А., 2020].

Применение такого алгоритма лечения позволяет тщательно планировать места нанесения коагулятов и с высокой точностью осуществлять этот план. В тоже время, возможность расстановки коагулятов на план паттернами, которые далеко не всегда соответствуют реальным формам отека, затрудняет процесс планирования, а использование единичных меток приводит к субъективности в равномерности расстановки коагулятов. Также системы автоматизированного нанесения коагулятов не дают возможности предусмотреть мощность для каждого коагулята, и задача подбора мощности ложится на плечи хирурга и не во всех случаях дает оптимальный результат [Kernt M. et al., 2012; Ober M.D. et al., 2013].

Таким образом, ДМО является одной из основных причин необратимого снижения зрения, а его лечение остается сложной задачей офтальмологии. В настоящее время антиангиогенная терапия стала «золотым стандартом» лечения ДМО. Однако кратковременность действия антиангиогенной терапии, риски осложнений интравитреальных инъекций и необходимость неоднократного повторного их проведения, а также значительная финансовая нагрузка зачастую не

позволяют обойтись без использования лазерного лечения. Попытки уменьшить негативное воздействие лазеркоагуляции привели к созданию субпороговых методик лазерного лечения, не повреждающих сетчатку. В тоже время в отличие от стандартной лазеркоагуляции выполнение субпороговых методик требует больших навыков и опыта лазерного хирурга, что препятствует их широкому распространению в практике. В виду этого потребность в стандартных методиках лазерного лечения сохраняется, а разработка методов с персонализированными параметрами лазеркоагуляции позволит повысить эффективность и безопасность лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в офтальмоэндокринологическом отделении Самарской областной клинической офтальмологической больницы им. Т.И.Ерошевского Министерства здравоохранения России в период с 2013 по 2017 гг.

Все пациенты подписали информированное согласие на исследование. Протокол исследования диссертационной работы «Персонализированная лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетического макулярного отека» соответствует требованиям Этического кодекса Российского врача и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, что подтверждено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВПО СамГМУ города Самара (председатель – д.м.н., профессор Л.Т. Волова, выписка №137 из протокола от 11.12.2013).

Объектами исследования являлись пациенты с сахарным диабетом второго типа.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: информированное согласие на медицинское вмешательство; сахарный диабет 2 типа; диабетический макулярный отек преимущественно фокального типа; достаточная прозрачность оптических сред.

Критериями исключения являлись: лазеркоагуляция сетчатки в анамнезе; эпимакулярный фиброз; признаки ишемического отека; сопутствующая глазная патология; декомпенсация по общим заболеваниям.

Предметом исследования стали данные клинических и инструментальных методов исследования пациентов с ДМО до и после лазерного лечения, а также данные анализа снимков глазного дна после лазеркоагуляции сетчатки.

Исследование проходило в три этапа и включало три группы пациентов.

На I этапе работы производилась оценка интенсивности и расположения лазеркоагулятов при использовании моноимпульсной и паттерн-коагуляции по поводу ДМО, а также изучались морфофункциональные изменения сетчатки после использования данных методик. В исследовании на этом этапе участвовали две

группы пациентов: в одной группе лазеркоагуляция проводилась в моноимпульсном режиме, в другой группе в паттерн-режиме. Пациентам в группе моноимпульсной коагуляции лечение осуществлялось на лазерной установке «Navilas» (Германия) в навигационном режиме. В группу паттерн-коагуляции были включены пациенты, лазеркоагуляция сетчатки которым проводилась на лазерной установке «Valon» (Финляндия).

На II этапе изучались параметры лазеркоагуляции необходимые для получения технически оптимальных коагулятов. На данном этапе была определена мощность лазерного излучения, необходимая для получения коагулята оптимальной интенсивности при различной высоте сетчатки в области отека. Для получения коагулятов оптимального расположения была разработана программа с целью автоматического планирования расположения коагулятов с учетом анатомических особенностей сетчатки. На основе использования индивидуального планирования мощности лазерного излучения и расположения коагулятов была разработана персонализированная методика лазеркоагуляции сетчатки при лечении ДМО.

В ходе III этапа путем сравнения с пациентами, которым лечение было проведено с применением моноимпульсной и паттерн-коагуляции, оценивали эффективность разработанной персонализированной методики лазеркоагуляции сетчатки при лечении ДМО.

2.1. Общая характеристика клинического материала

В исследовании приняли участие 128 пациентов (195 глаз) с препролиферативной (34,38%) и пролиферативной стадиями ДРП и преимущественно фокальным макулярным отеком, в возрасте от 50 до 77 лет, медиана составила 62 (59-68) года. Количество пациентов женского пола преобладало и составило 101 (78,9%) человек. Стаж сахарного диабета составил 13,5 (10-16) лет. 92 (71,9%) пациента находились на инсулинотерапии, стаж – 4 (2-8) года. 108 (84,4%) пациентов состояли на учете у терапевта по поводу артериальной гипертензии различной ста-

дии и степени. Распределение пациентов по группам, полу, инсулинотерапии и артериальной гипертензии представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по группам, полу, инсулинотерапии и артериальной гипертензии

Группа		Количество пациентов, абс.(%)	Количество глаз
Все паци- енты	Всего	128	195
	Мужчины	27 (21,1%)	
	Женщины	101 (78,9%)	
	Пациенты на инсу- линотерапии	92 (71,9%)	
	Пациенты с артери- альной гипертензией	108 (84,4%)	
Моно- импульсная	Всего	40	56
	Мужчины	8 (20,0%)	
	Женщины	32 (80,0%)	
Паттерн- коагуляция	Всего	43	63
	Мужчины	5 (11,6%)	
	Женщины	38 (88,4%)	
Персонали- зированная	Всего	45	76
	Мужчины	14 (31,1%)	
	Женщины	31 (68,9%)	

В группу паттерн-коагуляции вошли 43 пациента (63 глаза), которым проводилось лазерное лечение макулярного отека в паттерн-режиме. У 34,88% пациентов была препролиферативная стадия ДРП, 65,12% – пролиферативная. В группе находилось 5 (11,6%) мужчин и 38 (88,4%) женщин. Возраст пациентов составил 62,5 (59-66,25) года, от 52 до 71 лет (Таблица 2.2). Стаж диабета находился в пределах от 1 года до 28 лет и составил 14 (12-18) лет (Таблица 2.3). Инсулинотерапию использовали 34 (79,9%) пациента, от 1 месяца до 19 лет, 4,5 (3-8) года

(Таблица 2.4). Уровень сахара крови находился в пределах от 7 до 16 ммоль/л и составил 10 (8,5-11,75) ммоль/л (Таблица 2.5). Значение максимального систолического давления равнялось 180,0 (160-200) мм.рт.ст., максимального диастолического давления – 100 (90-100) мм.рт.ст. (Таблица 2.6). МКОЗ находилась в пределах от 0,2 до 1,0, с медианой 0,6 (0,4 – 0,7) (Таблица 2.7). Высота отека была от 292 до 494 мкм, медиана составила 342 (311,5 – 383,5) мкм (Таблица 2.6).

Таблица 2.2 – Возраст пациентов в группах

Возраст	Медиана	Межквартильный размах	min	max	P
Все пациенты	62	59 – 68	50	77	
Паттерн	62,5	59 – 66,25	52	71	0,4534
Моноимпульс	63,5	58,75 – 70	53	77	
Персонализированная	62	58 – 68	50	76	

Таблица 2.3 – Стаж диабета в группах

Стаж диабета	Медиана	Межквартильный размах	min	max	p
Все пациенты	13,5	10 – 16	1	28	
Паттерн	14	12 - 18	1	28	0,4739
Моноимпульс	12,5	8,5 – 16,25	2,5	23	
Персонализированная	13	10 – 16	1	25	

Таблица 2.4 – Стаж инсулинотерапии в группах

Стаж инсулинотерапии	Медиана	Межквартильный размах	min	max	p
Все пациенты	4	2 – 8	0,1	19	
Паттерн	4,5	3 – 8	0,1	19	0,5721
Моноимпульс	3	0,875 – 6,75	0,1	16	
Персонализированная	3	2 – 7	0,17	14	

Таблица 2.5 – Уровень сахара крови в группах

Сахар крови	Медиана	Межквартильный размах	min	max	p
Все пациенты	10	8 – 12	6	20	
Паттерн	10	8,5 – 11,75	7	16	0,7554
Моноимпульс	10	9 – 12,5	6	16	
Персонализированная	9	8 – 12	6	20	

Таблица 2.6 – Уровень артериального давления в группах

АД СТ/ДС	Медиана	Межквартильный размах	min	max	p
Все пациенты	170/94,5	150/90 – 200/100	110/60	280/180	
Паттерн	180/100	160/90 – 200/100	120/70	280/180	0,3733/ 0,3782
Монимпульс	170/100	140/90 – 220/100	110/60	250/120	
Персонализированная	160/90	150/90 – 186/100	120/80	260/120	

Таблица 2.7 – МКОЗ в группах до лечения

МКОЗ	Медиана	Межквартильный размах	min	max	p
Все пациенты	0,6	0,4 – 0,8	0,2	1,0	
Паттерн	0,5	0,4 – 0,7	0,2	1,0	0,4723
Монимпульс	0,45	0,3 – 0,8	0,2	1,0	
Персонализированная	0,7	0,5 – 0,8	0,2	1,0	

Таблица 2.8 – Высота отека в группах до лечения

Высота отека	Медиана	Межквартильный размах	min	max	p
Все пациенты	338	313 – 383	292	494	
Паттерн	342	311,5 – 383,5	292	494	0,4946
Монимпульс	339	326,25 – 384,25	301	427	
Персонализированная	337	313,5 – 379,25	292	489	

Исследуемую группу моноимпульсного лечения составили 40 пациентов (56 глаз). В группе находились 8 (20,0%) мужчин и 32 (80,0%) женщины. У 30% пациентов была препролиферативная стадия ДРП, 70% – пролиферативная. Возраст пациентов был 63,5 (58,75-70) года, размах составлял от 53 до 77 лет (Таблица 2.2). Стаж диабета находился в пределах от 2,5 лет до 23 лет и составил 12,5 (8,5-16,25) лет (Таблица 2.3). Инсулинотерапию использовали 12 (60,0%) пациентов, от 1 месяца до 16 лет, медиана составила 3 (0,875-6,75) года (Таблица 2.4). Уровень сахара крови находился в пределах от 6 до 16 ммоль/л и составил 10 (9-12,5) ммоль/л (Таблица 2.5), гликированный гемоглобин определялся у 6 пациентов этой группы, его среднее значение – $9,9 \pm 1,3\%$. Значение максимального систолического давления равнялось 170 (140-220) мм.рт.ст., диастолического давления – 100 (90-100) мм.рт.ст. (Таблица 2.6). МКОЗ находилась в пределах от 0,2 до 1,0, с медианой 0,5 (0,3 – 0,8). Высота отека была от 301 до 427 мкм, медиана составила 339 (326,25 – 384,25) мкм.

В группу персонализированного лечения входили 45 пациентов (76 глаз). В группе находилось 14 (31,1%) мужчин и 31 (68,9%) женщина. У 37,78% пациентов была препролиферативная стадия ДРП, 62,22% – пролиферативная. Возраст пациентов составил 62 (58-68) лет, с размахом от 50 до 76 лет (Таблица 2.2). Стаж диабета находился в пределах от 1 года до 25 лет, и составил 13 (10-16) лет (Таблица 2.3). Инсулинотерапию использовали 32 (71,1%) пациента, от 2 месяцев до 14 лет, 3 (2-7) года (Таблица 2.4). Уровень сахара крови находился в пределах от 6 до 20 ммоль/л и составил 9 (8-12) ммоль/л (Таблица 2.5), гликированный гемоглобин определялся у 8 пациентов этой группы, его среднее значение – $9,2 \pm 2,7\%$. Значение систолического давления равнялось 160 (150-186) мм.рт.ст., диастолического давления – 90 (90-100) мм.рт.ст. (Таблица 2.6). МКОЗ находилась в пределах от 0,2 до 1,0, с медианой 0,7 (0,5 – 0,85). Высота отека была от 292 до 489 мкм, медиана составила 337 (313,5 – 379,25) мкм.

В результате по общим характеристикам исследуемых групп статистически значимых отличий между ними не было выявлено по возрасту ($p=0,4534$), по ста-

жу сахарного диабета ($p=0,4739$), по стажу инсулинотерапии ($p=0,5721$), по среднему уровню сахара крови ($p=0,7554$), по уровню артериального давления ($p=0,3733/0,3782$), по МКОЗ ($p=0,4723$) и высоте отека ($p=0,4946$).

2.2. Методы обследования

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза (оценивались стаж диабета, тип гипогликемической терапии, срок инсулинотерапии, средний уровень сахара крови, гликированного гемоглобина, максимальные цифры артериального давления), рефрактометрию, бесконтактную тонометрию, визометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза и офтальмоскопию глазного дна. Также проводили дополнительные офтальмологические исследования: оптическую когерентную томографию сетчатки, фоторегистрацию глазного дна, количественную компьютерную периметрию (10 градусов).

Для оценки морфофункциональных изменений сетчатки через 4 недели после лазеркоагуляции сетчатки проводили измерение МКОЗ, высоты отека сетчатки по данным ОКТ и компьютерную периметрию.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и офтальмоскопию глазного дна выполняли с помощью щелевой лампы C.S.O. 990 SL (Италия) и бесконтактных линз Volk 78D (США). Исследование глазного дна проводилось в условиях медикаментозного мидриаза, в качестве мидриатика использовался препарат «Мидри-макс» (Тропикамид 0,8% + Фэнилэфрин 5,0%).

Автоматическую рефрактометрию выполняли с помощью авторефрактометра Grand Seiko GR – 2100 (Япония), затем осуществляли определение максимально скорректированной остроты зрения вдаль монокулярно при помощи проектора знаков Huvitz CCP 3100 (Корея), учитывая данные авторефрактометрии. Для коррекции аметропии использовали стандартный набор пробных очковых линз Shin-Nippon (Япония) и пробную очковую оправу Shin-Nippon (Япония).

Бесконтактную тонометрию проводили на бесконтактном тонометре FT – 1000 Tomey (Япония).

Периметрия выполнялась на периметре Humphrey HFA II-750i (Carl Zeiss Meditec Inc., США) по пороговой макулярной программе 10-2, при которой тестируется 68 точек в зоне от 2 до 10° от точки фиксации; использовался стимул размером 0,43° (Goldmann III) длительностью 200 мс.

Фоторегистрация картины глазного дна выполнялась на фундус-камере интегрированной в лазерную систему Navilas OD-OS (Германия) в условиях медикаментозного мидриаза.

Оптическую когерентную томографию производили на спектральном томографе RTVue-100 OptoVue (США). Выполняли 2 протокола исследования: MM5 (Macular Map) и Raster. На линейных сканах макулярной области проводили качественный анализ, оценивались витреоретинальный и ретинохориоидальный профили, визуализация и целостность слоев сетчатки, а также их расположение и взаимоотношение. Отмечалось наличие экссудата, кровоизлияний и кистозных полостей, их расположение и размеры. Зоны отека устанавливались по увеличению толщины сетчатки и снижению рефлективности ее слоев. На картах высот сетчатки, получаемых в режиме MM5, определяли локализацию отека и его максимальную высоту.

2.3. Методы лазерного лечения

Лазеркоагуляцию сетчатки проводили на лазерных установках «Valon» (Финляндия) и «Navilas» (Германия).

Лазерная установка с технологией паттернов «Valon» – это система с возможностью полуавтоматического проведения транспупиллярной лазерной коагуляции сетчатки с длиной волны излучения 532 нм. Система снабжена адаптером к щелевой лампе, и в комплекте с ней установка позволяет осуществлять, кроме стандартной методики коагуляции в моноимпульсном режиме, лазеркоагуляцию с

использованием паттернов – серии коагулятов, собранных по расположению в заданный шаблон правильной формы. Установка создает множество предустановленных паттернов за счет сканера, который управляется с компьютера и разделяет лазерный луч на несколько. Адаптер для щелевой лампы позволяет выставлять диаметр пятна лазера диаметром 50, 100, 200, 300 и 400 мкм. Генерируемый на твердотельном лазере луч поступает в адаптер на щелевой лампе через оптоволоконный кабель. Управление системой производится персональным компьютером, а настройка и оптимизация параметров лазерного воздействия оператором происходит через сенсорный экран монитора. Для оператора доступно изменение диаметра пятна, длительности и мощности импульса, формы и размера паттерна, расстояния между коагулятами в нем. Также предусматривается проецирование формы паттерна на сетчатку.

При проведении лазеркоагуляции на «Valon» использовалась контактная лечебно-диагностическая линза «Ocular Focal gride» (США) с углом обзора в 120 градусов.

Лазерная установка «Navilas» с длиной волны 532 нм совмещена с фундус-камерой, при помощи которой помимо получения снимков происходит визуализация глазного дна во время лазеркоагуляции. Отличительной особенностью данной установки является возможность в режиме планирования создавать предварительный план расположения коагулятов на снимке глазного дна путем расстановки одиночных меток или паттерн-меток. Интегрированная система трекинга позволяет в соответствии с планом расположения автоматически позиционировать луч наводки лазера и наносить коагуляты точно в запланированное место на сетчатке независимо от движений глаза (Рисунок 2.1). Пациентам всех групп одновременно с лазерным лечением по поводу отека проводился первый сеанс панретинальной лазеркоагуляции с одинаковыми параметрами. Последующие два сеанса проводились на очередных визитах.



Рисунок 2.1 – Режим предварительного планирования расположения коагулятов

Для лазеркоагуляции в макулярной области у исследуемых пациентов использовался фокальный сменный объектив и контактная лечебно-диагностическая линза «Ocular zero» (США).

Лазеркоагуляция сетчатки проводилась в амбулаторных условиях. Перед лазерным лечением осуществлялось расширение зрачка раствором «Мидримакс» (фенилэфрин 5,0% и тропикамид 0,8%) и проведение эпibuльбарной анестезии раствором «Инокаина» (оксибупрокаин 0,4%). Контактной средой для установки контактной линзы был препарат «Корнерегель» (дексапантенол 5,0%).

Диаметр пятна для лазерного излучения был 100 мкм, длительность импульса 30 мс. Лазерное лечение выполнялось по методике модифицированной «решетки», когда коагуляты наносились в зонах отека сетчатки со II степенью интенсивности по L'Esperance F.A. (1985) и интервалом между ними в один диаметр ожога.

Во группе моноимпульсной коагуляции сначала осуществлялась фоторегистрация макулярной области на установке «Navilas» в режиме «Image» с фокальным объективом и контактной линзой «Ocular zero». На полученное изображение в режиме «Plan» наносился план предполагаемого расположения коагулятов размером 100 мкм с использованием меток. После этого пациент повторно усаживался за лазерную установку, и в режиме «Treat», с выбором способа нанесения коагулятов «conventional», на неповрежденных участках сетчатки, схожих по уровню

пигментации с отечной областью, проводился подбор мощности, начиная с минимальных значений и увеличивая до момента появления коагулята требуемой интенсивности. Затем в том же режиме указывалось изображение с нанесенным планом, которое накладывалось на изображение сетчатки в реальном времени и переносило виртуальные метки плана на интерактивное изображение сетчатки. Метки были привязаны к анатомическим структурам сетчатки и повторяли движения глаза. При помощи нажатия педали одиночными импульсами наносились коагуляты с автоматическим их позиционированием в соответствии с намеченным планом. В ходе лечения корректировалась мощность по мере получения коагулятов высокой или низкой интенсивности. После нанесения последнего коагулята производился контрольный снимок пролеченной области.

2.4. Методы оценки интенсивности и расположения коагулятов

Оценка интенсивности и расположения коагулятов осуществлялась на контрольных изображениях глазного дна выполненных в течении нескольких минут после лазеркоагуляции. Изображение, полученное на фундус-камере лазерной установки «Navilas» (Германия), с использованием электронного накопителя переносилось на персональный компьютер. Файл изображения открывался графическим редактором «Paint» (Microsoft, 00371-OEM-9307475-09720), где на коагуляты расставлялись цветные метки в зависимости от их интенсивности (Таблица 2.10, Рисунок 2.4).

Таблица 2.10 – Соответствие цвета метки степени интенсивности коагулята

Степень интенсивности	0	I	II	III	IV
Цветная метка	Черная	Синяя	Зеленая	Желтая	Красная

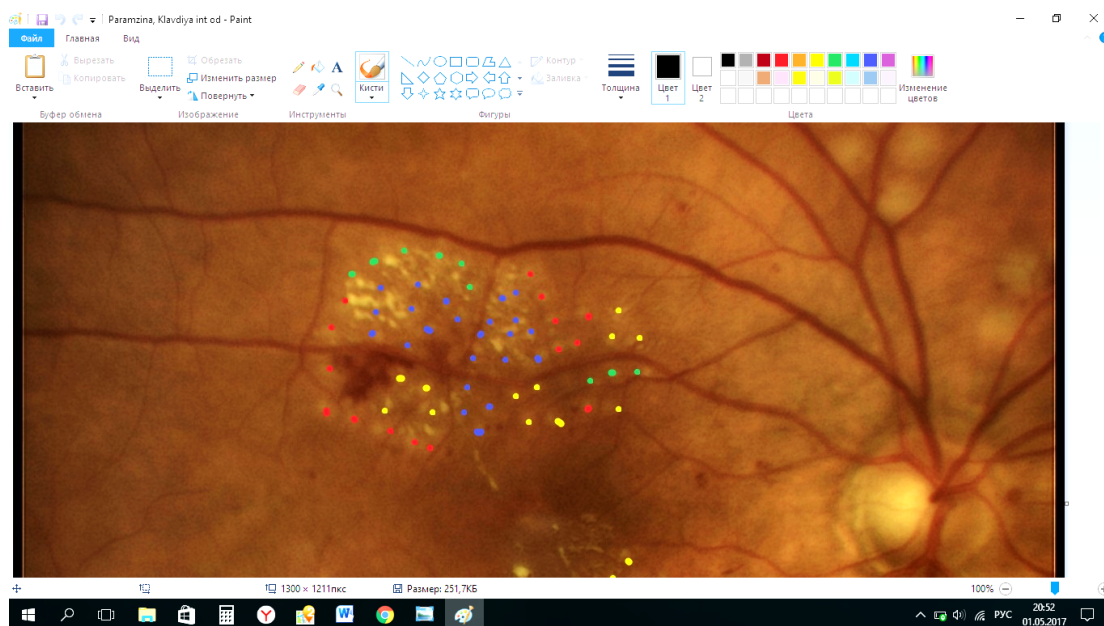


Рисунок 2.4 – Пример оценки интенсивности коагулятов с расставлением соответствующих цветных меток на снимке глазного дна

Интенсивность коагулятов оценивалась по классификации L'Esperance: I степень, самая слабая, отмечалась синей меткой, II степень – зеленой, III степень – оранжевой, IV степень, самая интенсивная – красной. Помимо этого определяли количество коагулятов нулевой интенсивности, для которых производился лазерный импульс, но обнаружить их в месте нанесения на сетчатке не удалось. В дальнейшем осуществлялся подсчет меток каждого цвета с определением процентного соотношения числа коагулятов той или иной интенсивности от общего их числа.

При оценке расположения определяли количество коагулятов, полностью или частично нанесенных на анатомические структуры сетчатки, такие как ретинальные геморрагии, твердый экссудат и сосуды. При попадании лазерного излучения на такие структуры сетчатки происходит его частичное отражение или поглощение, и поскольку в этом случае лазерное излучение не достигает ПЭ, то и не вызывает желаемого эффекта (Рисунок 2.5). Кроме того, определяли количество коагулятов, по визуальным оценкам нанесенных за границы области отека, в пределах которых необходимо выполнять коагуляцию. Такие коагуляты приводили к

неоправданному повреждению сетчатки. Коагуляты, не достигшие ПЭ, условно называли блокированными, а вышедшие за границы отека – избыточными.

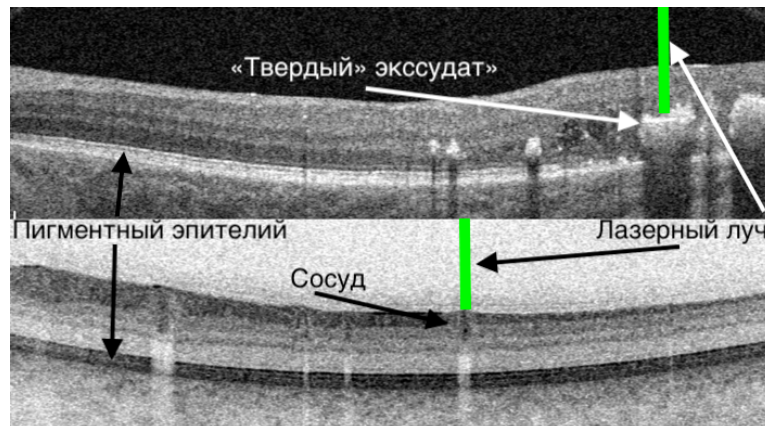


Рисунок 2.5 – ОКТ-снимки (которых твердый эксудат и сосуды экранируют ПЭ сетчатки)

Подсчет таких коагулятов осуществлялся также в «Paint», на блокированные коагуляты наносили синие метки, а на избыточные, красные метки (Рисунок 2.6). Количество коагулятов разной принадлежности подсчитывалось, и вычислялось их процентное соотношение относительно общего количества коагулятов.

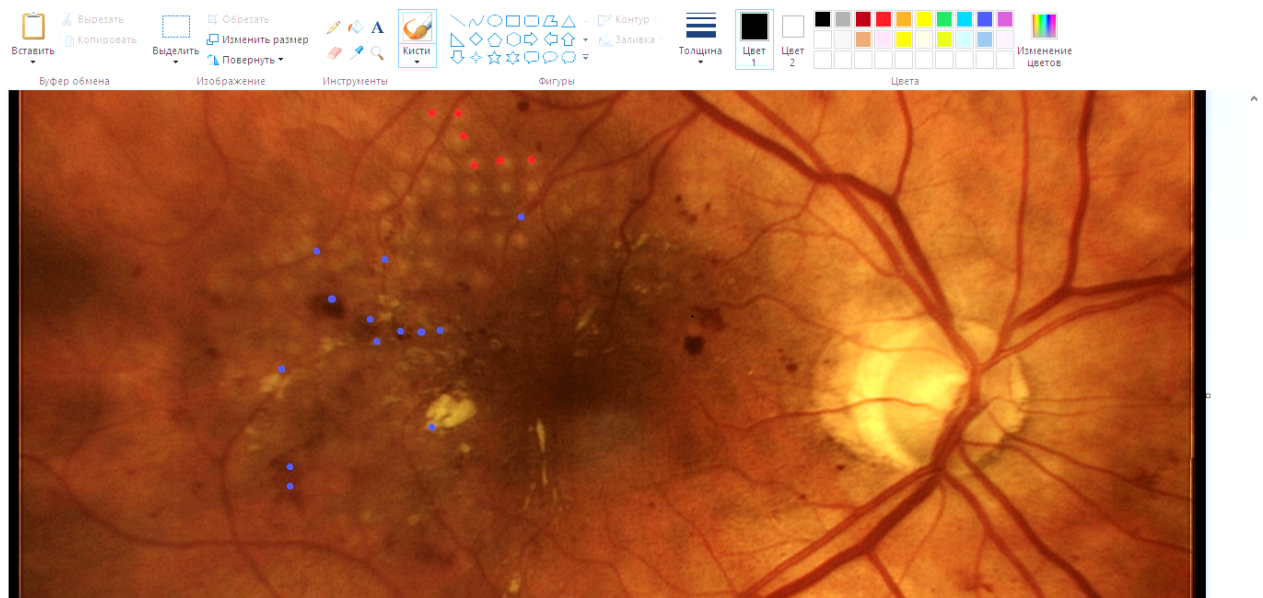


Рисунок 2.6 – Анализ рациональности расположения коагулятов

С целью определения равномерности нанесения коагулятов на контрольных изображениях сетчатки в программе «ImageJ 1.51k» измеряли расстояние между коагулятами. Данная программа позволяла измерять расстояние и сохранять его

значение между последовательно расставляемыми точками в местах коагулятов на анализируемом изображении. Для оценки равномерности расположения требовалась определенная последовательность расставления точек, которая позволяла бы измерять расстояния только между наиболее близко расположенными коагулятами. Алгоритм расставления точек был построен так, что отрезки между соединяемыми точками разбивали плоскость расположения коагулятов на треугольники, которые максимально удовлетворяли условия триангуляции Делоне (Рисунок 2.7). Условие триангуляции Делоне выполняется в том случае, если в окружность, проведенную через вершины треугольника, образованного из измеряемых отрезков, не попадает вершин соседних треугольников (Рисунок 2.8). Из множества значений длины измеренных отрезков для каждого снимка в программе «Excel 2010» (Microsoft, 00371-OEM-9307475-09720) вычислялось стандартное отклонение от среднего расстояния между коагулятами, и производилось сравнение по группам. Чем больше было стандартное отклонение, тем менее равномерно располагались коагуляты.

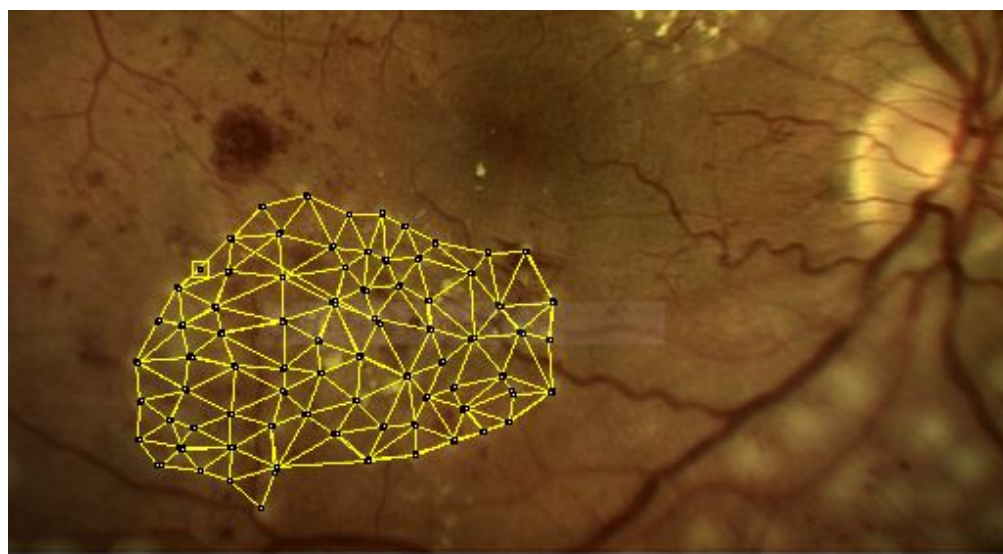


Рисунок 2.7 – Анализ равномерности нанесения коагулятов на основе триангуляции Делоне

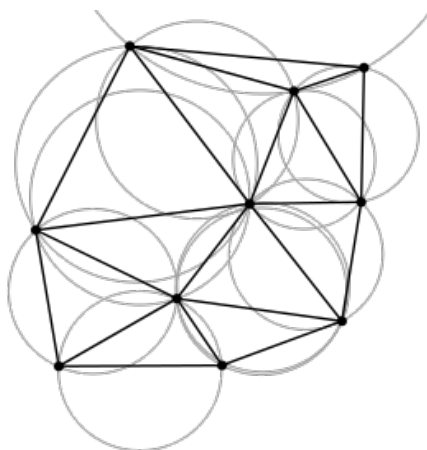


Рисунок 2.8 – Схема триангуляции Делоне (в окружность, проведенную через три соединенные в треугольник наиболее близко расположенных точки, не попадают другие точки)

2.5. Методы статистической обработки

Создание сводных таблиц данных производилось с применением компьютерной программы Microsoft Office Excel (Microsoft, 00371-OEM-9307475-09720). Статистическая обработка данных осуществлялась программой StatPlus Pro 6.2.0.0. (лицензия №8858544).

Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения данных для их представления использовалось указание медианы, межквартильного размаха и минимальных с максимальными значениями (М (Q1-Q3), max-min). При нормальном распределении в ряду данных использовались средние величины со средним квадратичным отклонением.

Для оценки статистической значимости различий количественных данных между группами использовались непараметрические методы статистики для сравнения нескольких независимых выборок – дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Оценка статистической значимости отличий данных до лечения и после лечения внутри групп производилась с использованием методов для двух зависимых выборок – критерий Уилкоксона и критерий знаков.

Оценка клинической эффективности нового метода лазерного лечения ДМО проводилась в соответствии со стандартами доказательной медицины с расчетом показателей частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ), частоты исходов в контрольной группе (ЧИК), повышения относительной пользы (ПОП), повышения абсолютной пользы (ПАП), «числа больных, которых необходимо лечить» (ЧБНЛ).

Глава 3. ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ И РАСПОЛОЖЕНИЯ ЛАЗЕРКОАГУЛЯТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОНОИМПУЛЬСНОЙ И ПАТТЕРН-КОАГУЛЯЦИИ

Пороговая лазеркоагуляция сетчатки является в настоящее время одним из наиболее распространённых методов лечения ДМО с доказанной эффективностью. Однако, неизбежное повреждение участков сетчатки в местах нанесения коагулятов закономерно приводит к снижению зрительных функций. Для минимизации повреждения необходимо строго дозировать мощность излучения лазера и точно располагать коагуляты на сетчатке в зоне отёка. В идеальном варианте вся область макулярного отёка должна быть равномерно покрыта коагулятами строго необходимой интенсивности, расположенными на одинаковом расстоянии друг от друга (1 диаметр коагулята) и не попадающими на нежелательные участки сетчатки (сосуды, геморрагии, твёрдый экссудат) или на интактную сетчатку вне зоны ДМО.

Интенсивность коагулятов определяется мощностью излучения лазера и индивидуальными особенностями глаза пациента (прозрачность оптических сред, пигментация и толщина сетчатки и т.п.). Для определения необходимой мощности обычно в начале лечения на периферии сетчатки проводится титрование путём нанесения пробных импульсов нарастающей мощности до получения коагулята необходимой интенсивности. Обычно принято считать оптимальными коагуляты II степени по классификации L'Esperance L.A. (1985).

В ходе лазерного лечения ДМО лазеркоагуляция производится в зонах отёка с различной толщиной сетчатки. При этом интенсивность коагулятов на прежней мощности может оказаться различной, что потребует коррекции параметров излучения. В результате каждый коагулят неадекватной интенсивности, послуживший поводом к изменению мощности лазера, остаётся в зоне отёка и, если он был недостаточно интенсивным, снижает эффективность лечения или, если он оказался

чрезмерным, усиливает повреждение сетчатки. При таком подходе к регулированию мощности лазера в зоне лечения ДМО некоторые коагуляты неизбежно оказываются неадекватными по интенсивности.

Помимо интенсивности, коагуляты должны быть оптимальными и по расположению. Оптимально расположенные коагуляты должны находиться на одинаковом расстоянии 1 диаметра друг от друга и занимать всю область ДМО. Наиболее равномерным считается расположение коагулятов в узлах гексагональной сетки. Однако, в реальных условиях наличие в зоне коагуляции различных структур (сосудов, геморрагий, очагов экссудата) нарушает равномерность расположения коагулятов. Коагуляты, которые расположены слишком далеко друг от друга, оставляют значительную область сетчатки без лечебного воздействия (коагуляции и коллатеральной термоактивации). Избыточно близкое расположение коагулятов потребует большего их количества для покрытия всей зоны лазерного воздействия и, следовательно, увеличит площадь коагулированной сетчатки. Попадая на сосуды, «твёрдый» экссудат и ретинальные геморрагии, лазерное излучение не достигает или не в полном объеме достигает ПЭ и не дает нужного эффекта. Ошибочное нанесение коагулятов вне области отека ведет к избыточному повреждению сетчатки.

Следовательно, для проведения наиболее эффективного лечения ДМО с наилучшим соотношением повреждённой и активированной ткани сетчатки необходимо стремиться к тому, чтобы все коагуляты были, по возможности, оптимальными с точки зрения их интенсивности и расположения. Для таких коагулятов мы предлагаем термин «технически оптимальные коагуляты» (ТОК). Учёт доли ТОК при различных вариантах лазеркоагуляции позволит количественно охарактеризовать адекватность лазерного воздействия на сетчатку с точки зрения физических параметров, и даст возможность найти потенциально более эффективный способ лечения.

В настоящей главе мы определяли количество ТОК при лазерном лечении ДМО в двух распространённых вариантах: моноимпульсной и паттерн-

коагуляции. В моноимпульсном режиме лазеркоагуляция проводилась на 56 глазах (40 пациентов) на лазерной установке «Navilas» (OD-OS, Германия) с предварительным планированием коагуляции и автоматическим позиционированием луча в навигационном режиме. Паттерн-коагуляция была проведена на 63 глазах (43 пациента) на лазерной установке «Valon» (Финляндия).

Для анализа расположения и интенсивности коагулятов использовались фотографии сетчатки всех пациентов обеих групп (всего 119 глаз 83 пациентов), полученные сразу после лазеркоагуляции сетчатки. Фотографирование проводилось на лазерной установке «Navilas», особенности которой впервые позволили провести количественное изучение ТОК. «Navilas» объединяет лазеркоагулятор с трекером и фундус-камеру. Это позволяет проводить предварительное планирование лечения по фотоснимку сетчатки и затем осуществлять непосредственно саму коагуляцию в навигационном режиме, когда лазеркоагуляты автоматически наносятся в заранее определённые точки сетчатки. Такая методика впервые делает возможным подсчёт всех коагулятов, в том числе и тех, которые из-за недостаточной энергии лазерного импульса оказались слишком слабыми и невидимыми, но место нанесения которых было чётко зафиксировано на предоперационном плане коагуляции. При паттерн-коагуляции для определения расположения слабых коагулятов использовалось визуальное продолжение паттернов (2x2, 3x3, 4x4) и выявление в них недостающих элементов.

3.1. Оценка интенсивности коагулятов

Оценку интенсивности коагулятов проводили на изображениях глазного дна, которые получали на установке «Navilas» в течение нескольких минут после выполнения лазеркоагуляции сетчатки. На полученном изображении визуально оценивалась степень интенсивности коагулятов по классификации L'Esperance L.A.

Коагулятами I степени принято считать «ватообразные» ожоги с нечеткими границами пятна. Размер такого коагулята несколько меньше диаметра луча

наводки лазера в виду того, что в процессе коагуляции используется недостаточная мощность, которая вызывает видимые изменения только в центре коагулята и не дает коагуляции тканей на его периферии. Недостаточный прогрев сетчатки обеспечивает сероватый цвет этих коагулятов в отличие от белого при более интенсивной коагуляции.

Коагуляты II степени достигаются при большей мощности лазерного излучения и поэтому имеют белый цвет, но все еще нечеткие границы. Для получения таких коагулятов применяется мощность, при которой коагуляция происходит на всей площади луча. Поэтому видимый диаметр коагулята (в отличие от коагулятов I степени) соответствует диаметру луча наводки лазера. Интенсивность ожога по периферии такого коагулята ниже, чем в центре, что делает его границы не такими четкими, но позволяет вызывать повреждение строго нужного размера и точно дозировать лазерное воздействие.

Коагуляты III степени также имеют белый цвет, но их границы резко очерчены. При этом весь видимый диаметр коагулята имеет равномерную белую окраску и соответствует диаметру луча лазера, что говорит о достаточном прогреве сетчатки по всей площади пятна ожога.

Коагулят IV степени имеет ярко-белый цвет и легкую пигментацию по краю четких границ вследствие того, что избыточная мощность приводит к значительному распространению тепловой энергии в слоях сетчатки и коагуляционным повреждениям тканей за пределами диаметра луча лазера.

В технике выполнения лазеркоагуляции с доказанной эффективностью по типу «модифицированной» решетки, необходимо придерживаться II степени интенсивности, поэтому в качестве оптимальных в нашем исследовании были коагуляты II степени.

В зонах более высокого отека сетчатки визуализация коагулятов может изменяться за счет дополнительного светорассеивания, что учитывалось при оценке интенсивности коагуляции.

Для количественного анализа коагулятов на изображениях сетчатки использовался графический редактор «Paint» (Microsoft corp., 00371-OEM-9307475-09720), при помощи которого на каждый коагулят наносилась цветная метка в соответствии с его интенсивностью (Рисунок 3.1 и 3.2). Синим цветом отмечали коагуляты I степени, зеленым – II степени, желтым – III, красным цветом – IV.



Рисунок 3.1 – Контрольный снимок глазного дна пациента группы паттерн-коагуляции

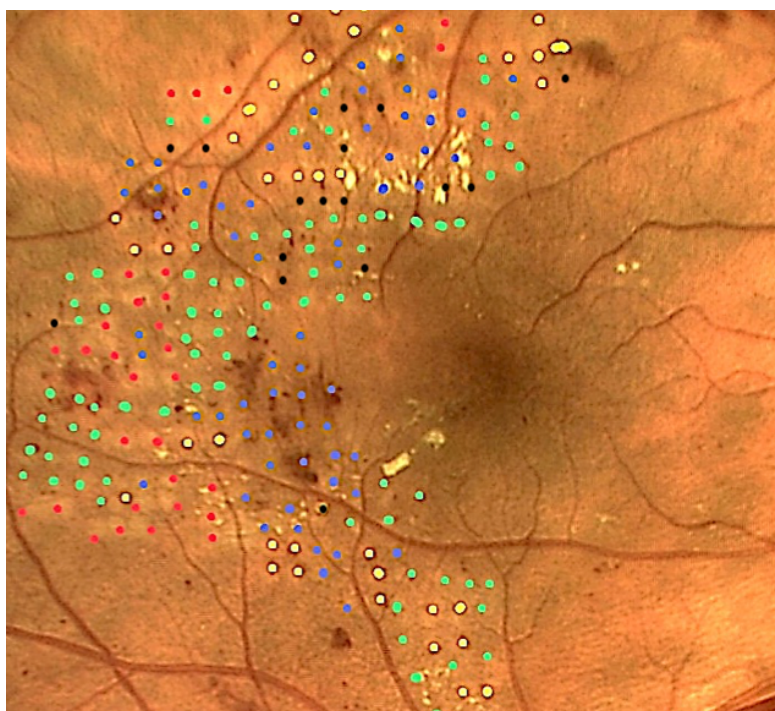


Рисунок 3.2 – Оценка интенсивности коагулятов на контрольном снимке глазного дна пациента группы паттерн-коагуляции. Цветовая кодировка интенсивности коагулятов: черный – 0, синий – I, II – зеленый, III – желтый, IV – красный.

Помимо вышеуказанных четырех степеней коагуляции мы считаем целесообразным выделить также «нулевую» степень интенсивности. Часть нанесенных коагулятов вообще не визуализировалась. Причиной могла быть слишком низкая мощность лазерного излучения или попадание луча на сосуды, ретинальные геморрагии и «твердый» экссудат. Учет коагулятов нулевой интенсивности при моноимпульсном лечении стал возможен благодаря возможности предварительного планирования расположения коагулятов, предусмотренной в лазерной установке «Navilas» (OD-OS, Германия). В случае, когда на месте запланированного коагулята мы не обнаруживали видимых коагуляционных изменений на сетчатке, считали интенсивность коагулята нулевой. При паттерн-коагуляции расположение «нулевых» коагулятов определялось на основе выбранной формы паттерна.

Коагуляты нулевой интенсивности в обеих группах отмечали на ряду с видимыми коагулятами черными метками. На размеченных таким образом фотографиях подсчитывали количество меток каждого цвета и вычисляли их процентное соотношение относительно общего числа коагулятов.

Была оценена интенсивность 18018 коагулятов, из них 8334 коагулята после моноимпульсной коагуляции и 9684 коагулята после паттерн-коагуляции. (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты анализа интенсивности коагулятов

Интенсивность коагулятов		0	I	II	III	IV	Всего
Моно-импульсная	Абс. (%)	2708 (32,5%)	1469 (17,63%)	2096 (25,15%)	1294 (15,52%)	767 (9,2%)	8334
	М (Q1-Q3) min-max	54 (28-103,25) 0-403	25 (11,75-27) 0-51	37 (22,75-39) 0-80	21,5 (2,25-31,5) 0-77	15 (2,25-22,5) 0-41	
Паттерн-коагуляция	Абс. (%)	920 (9,5%)	2234 (23,07%)	3085 (31,85%)	2050 (21,17%)	1395 (14,4%)	9684
	М (Q1-Q3) min-max	10,5 (7-26,5) 0-48	21 (11,5-53,5) 0-143	40 (21,5-69,25) 0-249	25,5 (17,75-36) 0-190	17,5 (9-30,5) 0-83	

При обоих видах коагуляции наибольшим из видимых было число коагулятов II, оптимальной степени интенсивности, и составило 2096 (25,15%) при моноимпульсной и 3085 (31,85%) при паттерн-коагуляции. Коагулятов нулевой интенсивности при моноимпульсной коагуляции выявлено 2708 (32,5%) и 920 (9,5%) при паттерн-коагуляции, I степени – 1469 (17,63%) и 2234 (23,07%) соответственно. Коагулятов высокой интенсивности при моноимпульсной и паттерн-коагуляции обнаружено: III степени – 1294 (15,52%) и 2050 (21,17%); IV – степени – 767 (9,2%) и 1395 (14,4%) соответственно.

Таким образом, если не учитывать большого количества коагулятов с нулевой степенью интенсивности, соотношение количества коагулятов видимых степеней в обеих группах было близким, что наглядно видно на диаграмме (Рисунок 3.3).

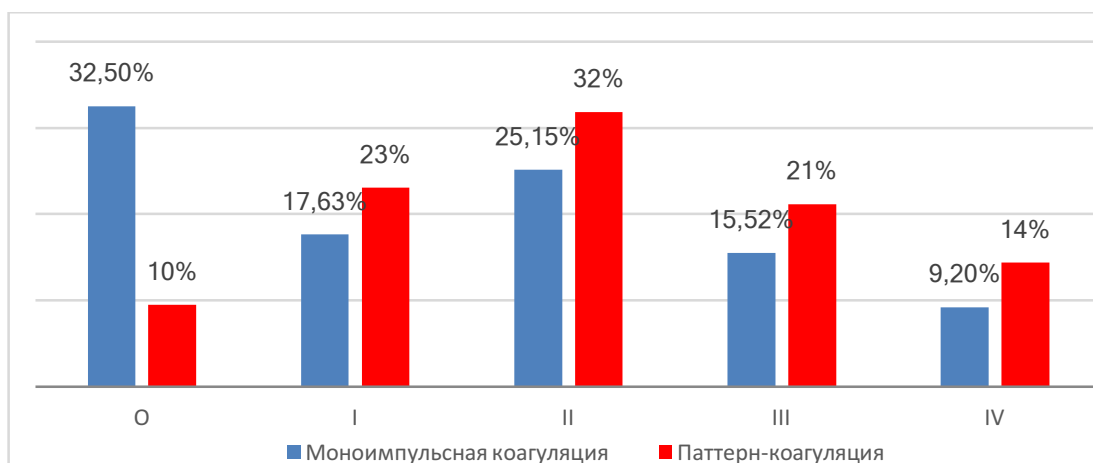


Рисунок 3.3 – Диаграмма соотношения коагулятов различной интенсивности

Также на представленной диаграмме отмечается отсутствие явного преобладания количества коагулятов с оптимальной II степенью интенсивности. Обращает на себя внимание некоторое смещение в сторону более интенсивного лазерного воздействия при паттерн-коагуляции. Это может быть обусловлено тем, что все коагуляты в одном паттерне наносятся с одинаковой мощностью, и та их часть, которая попадет в зоны сетчатки с большей высотой, будет иметь недостаточную интенсивность либо не проявится. Сознательное использование несколько завышенной мощности позволяет добиться проявления коагулятов, оказавшихся

на более отечной сетчатке, но ведет к увеличению интенсивности остальных коагулятов в этом паттерне.

3.2. Оценка оптимальности расположения коагулятов

Оптимальность расположения коагулятов проходила с определением количества заблокированных и избыточных коагулятов (Рисунок 3.4).

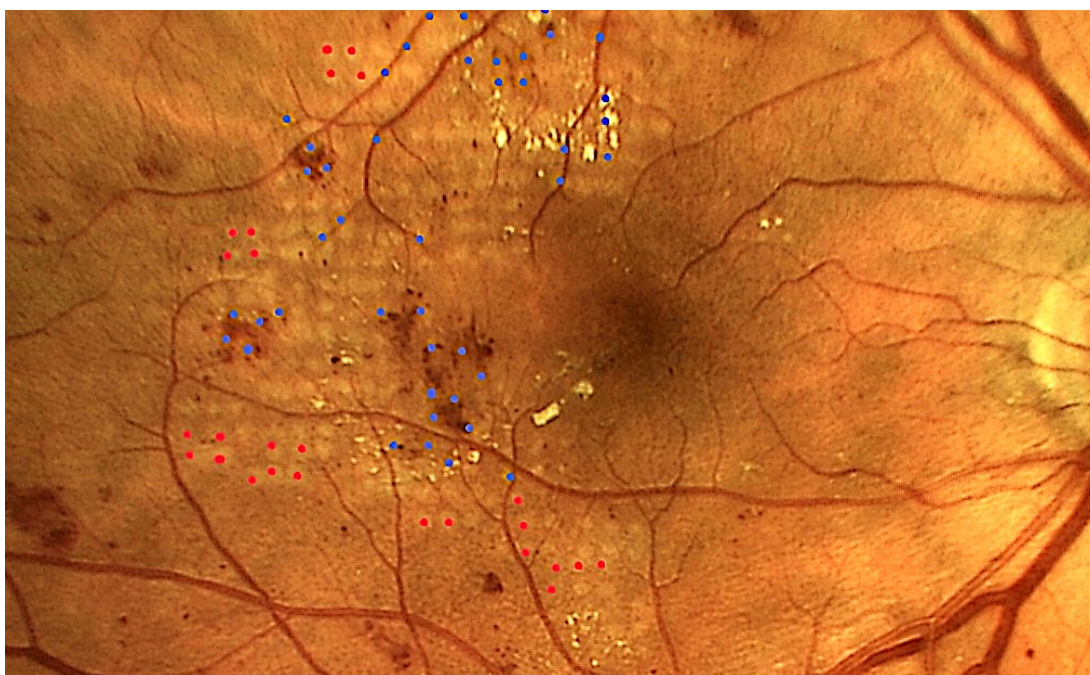


Рисунок 3.4 – Оценка оптимальности расположения коагулятов на контрольном снимке глазного дна пациента группы паттерн-коагуляции

Блокированными коагулятами считали те, которые частично или полностью попали на сосуды, ретинальные геморрагии и «твердый» экссудат. Попадание лазерного излучения на такие анатомические структуры не позволяет ему достичь ПЭ и добиться желаемой коагуляции структур сетчатки, что потенциально снижает эффективность лечения. Коагуляты, попавшие за пределы предполагаемой области коагуляции на интактную сетчатку и увеличивающие повреждающее действие лазера, считали избыточными.

На контрольных снимках в двух группах было обнаружено 3023 неоптимально расположенных коагулята (Таблица 3.2), при моноимпульсной 666 (7,82%), при паттерн-коагуляции 2357 (24,34%). В группе паттерн-коагуляции

распределение по заблокированным и избыточным коагулятам было примерно равным 1109 (11,45%) и 1248 (12,89%) соответственно, в группе моноимпульсной коагуляции значительно преобладали заблокированные – 558 (6,7%), над избыточными – 108 (1,29%).

Таблица 3.2 – Результаты анализа оптимальности расположения коагулятов

Тип коагулятов		Избыточные	Блокированные	Всего
Моноимпульсная	Абс. (%)	108 (1,29%)	558 (6,7%)	666 (7,99%)
	M (Q1-Q3) min-max	0 (0-0) 0-40	7 (4-15) 0-39	
Паттерн-коагуляция	Абс. (%)	1109 (11,45%)	1248 (12,89%)	2357 (24,34%)
	M (Q1-Q3) min-max	14 (8-22) 0-70	11 (0-19) 0-116	

Наличие большого количества избыточных коагулятов в первой группе (Рисунок 3.5) можно объяснить фактом применения для лечения в ней полуавтоматической методики, когда коагуляты наносятся с применением паттерн-коагуляции. Стандартные шаблоны паттернов в большинстве случаев имеют правильную форму квадрата, круга, линии, дуги или треугольника, что зачастую не соответствует разнообразию форм отека, хода сосудов и расположения в нем «твердых» экссудатов и ретинальных геморрагий. В реальных условиях лечение нужно осуществлять как можно за меньший промежуток времени. Увеличение времени лечения приведет к утомлению пациента и росту вероятности лишних движений глаза, а также к снижению внимания хирурга и увеличению риска ошибок в нанесении коагулятов. Ввиду этого для смены шаблона паттерна и его примерки к обрабатываемой в данный момент области времени нет. Это приводит к частому использованию паттерна одного формата и, как следствие, попаданию некоторых коагулятов из одного паттерна на анатомические структуры в области отека и на области вне зоны отека.

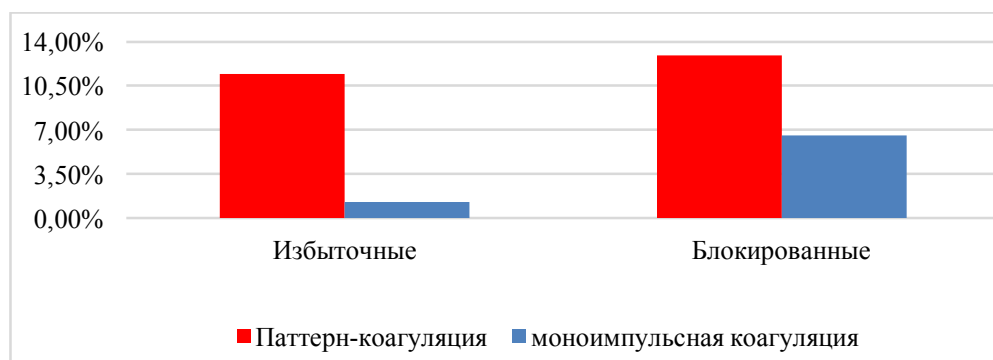


Рисунок 3.5 – Диаграмма соотношения неоптимально расположенных коагулятов

Использование моноимпульсной коагуляции с предварительным планированием расположения коагулятов дает меньшее количество неадекватно расположенных коагулятов. Преобладание блокированных коагулятов объясняется методикой планирования, которая может осуществляться одиночными коагулятами, что значительно увеличивает время, затраченное на это, и выбор расстояния между метками будет зависеть от субъективного взгляда хирурга. Использование паттерн-меток позволяет быстрее и равномернее располагать коагуляты, но форма паттерна часто не соответствует расположению анатомических структур, что заставляет хирурга сдвигать паттерн и делать расстояние между ними больше либо меньше, чем расстояние между коагулятами в паттерне, а это отражается на равномерности расположения коагулятов.

3.3. Оценка равномерности расположения коагулятов

Оценка равномерности нанесения коагулятов производилась путем измерения расстояний между ними. Измерение расстояний для определения равномерности расположения должно происходить между ближайшими соседними коагулятами. Для этого коагуляты соединялись прямыми в соответствии с принципами триангуляции Делоне, когда в окружность, проведенную через три соединенных коагулята, не попадали другие коагуляты. Показателем равномерности была величина стандартного отклонения от среднего расстояния: чем она была выше, тем менее равномерно располагались коагуляты.

Всего было измерено 24745 отрезков между коагулятами. Величина стандартного отклонения была меньше в группе паттерн-коагуляции и составляла 8,16 (6,95 - 8,9), что говорит о более равномерном распределении коагулятов по сравнению с моноимпульсной коагуляцией, где она составила 8,44 (7,82 - 9,21), но статистической достоверности эта разница не получила. (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Результаты анализа равномерности распределения коагулятов

Группа	Медиана	Межквартильный размах	Min	max	p
Моноимпульсная	8,44	7,82 - 9,21	6,74	11,01	0,0591
Паттерн	8,16	6,95 - 8,9	5,77	14,0	

Отсутствие преобладающего числа ТОК у существующих методов лазерного лечения говорит об их несовершенстве. Основной причиной снижения ТОК является неадекватная интенсивность наносимых коагулятов из-за способа коррекции мощности, при котором учет индивидуальных особенностей высоты сетчатки в области отека значительно зависит от опыта лазерного хирурга. Дополнительной причиной малого числа ТОК является неадекватное расположение коагулятов, причем паттерн-коагуляция, увеличивающая скорость их нанесения, ведет к более частому попаданию коагулятов на анатомические структуры, так как шаблоны паттерна не адаптированы к высокой вариабельности анатомии сетчатки.

Таким образом, равномерность расположения коагулятов в группах не отличалась. Количество коагулятов оптимальной интенсивности при паттерн-коагуляции составила 31,85%, при моноимпульсной – 25,15%. Оптимально расположенных коагулятов было 92,1% при моноимпульсной и 75,6% при паттерн-коагуляции. Если предположить, что все коагуляты адекватной интенсивности были адекватно расположены, то максимально возможное количество ТОК при паттерн-коагуляции составит 31,85%, и 25,15% при моноимпульсной.

Использование моноимпульсной и паттерн-коагуляции не позволяет добиваться преобладающего числа ТОК, что может быть потенциальной причиной не-

достаточной эффективности лазерного лечения. Разработка методов лазерного лечения с планированием мощности излучения и расположения коагулятов в зависимости от индивидуальных особенностей сетчатки позволит увеличить число ТОК.

Глава 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕХНИЧЕСКИ ОПТИМАЛЬНЫХ КОАГУЛЯТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Лазеркоагуляция при лечении ДМО приводит к неизбежному повреждению части сетчатки. Целью лазерного хирурга является при как можно меньшем разрушении тканей достичь желаемого терапевтического эффекта. Точное дозирование лазерного воздействия за счет нанесения коагулятов оптимальных по интенсивности и расположению позволяет соблюсти баланс между разрушением тканей и терапевтическим эффектом.

Различная высота сетчатки в области отека влияет на интенсивность коагулятов и требует увеличения мощности лазера в зонах более отечной сетчатки. Увеличение мощности происходит только после обнаружения коагулятов неоптимальной интенсивности в ходе коагуляции. Достижение оптимального расположения коагулятов происходит при нанесении их на равном расстоянии друг от друга, но стремление не попасть на сосуды, ретинальные геморрагии и твердый экссудат вынуждает сдвигать коагуляты и нарушает равномерность нанесения.

Таким образом, анатомические особенности сетчатки и необходимость одновременного контроля хирургом нескольких параметров лазеркоагуляции препятствуют получению ТОК. Разработка способов, позволяющих определять параметры лазеркоагуляции необходимые для нанесения коагулятов оптимальных по интенсивности и расположению с учетом анатомических особенностей сетчатки позволит увеличивать предсказуемость результатов и безопасность лазерного лечения.

4.1. Определение параметров лазеркоагуляции для получения коагулята оптимальной интенсивности

Нанесение коагулятов оптимальной интенсивности позволяет точно дозировать интенсивность лазерного воздействия и достигать лечебного эффекта при

минимальном травмирующем воздействии, которое неизбежно сопровождает лазеркоагуляцию сетчатки. Интенсивность коагулятов зависит от анатомических особенностей глаза и от энергии лазерного излучения.

К анатомическим особенностям глаза, которые оказывают влияние на интенсивность коагулятов, относят пигментацию сетчатки, прозрачность оптических сред и высоту сетчатки в области коагуляции. Влияние анатомических особенностей компенсируется за счет изменения энергии лазерного излучения, которая зависит от мощности и длительности импульса. Основным изменяемым параметром является мощность, поскольку длительность импульса остается постоянной в ходе лечения на одном из минимальных значений. Короткая длительность импульса позволяет меньше нагревать близлежащие к коагуляту ткани сетчатки и, следовательно, меньше их повреждать.

От выраженности пигментации сетчатки зависит степень поглощения ей лазерного излучения. Соответственно, чем больше пигментация, тем сильнее сетчатка поглощает лазерное излучение и тем меньшая его мощность нужна для получения коагулята желаемой интенсивности. Более светлая сетчатка со слабой пигментацией приводит к отражению части энергии лазерного и требует применения большей мощности.

Наличие помутнений в оптических средах глаза приводит к частичному поглощению и отражению лазерного излучения, что препятствует его прохождению на сетчатку, а для достижения нужной интенсивности коагулятов необходимо увеличение мощности.

Определение мощности, которая позволит нивелировать влияние оптических сред и пигментации сетчатки, происходит титрованием в начале лечения. В отдалении от центра макулы наносят ряд тестовых коагулятов начиная с минимальной мощности и прибавляя ее до тех пор, пока интенсивность наносимого коагулята не станет оптимальной. С подобранной мощностью осуществляют коагуляцию сетчатки в области отека начиная от его основания, где высота сетчатки минимальная.

При переходе к коагуляции области отека с большей высотой сетчатки интенсивность коагулятов снижается, так как происходит рассеивание лазерного луча из-за большего содержания жидкости и кистообразных включений в более отечной сетчатке. Увеличение мощности до достижения оптимальной интенсивности у вновь наносимых коагулятов позволяет компенсировать влияние высоты сетчатки, но неизбежно ведет к снижению количества коагулятов оптимальной интенсивности.

Изучение зависимости мощности, необходимой для нанесения коагулята оптимальной интенсивности, от высоты сетчатки позволит превентивно корректировать энергию лазерного излучения и увеличит количество ТОК.

С этой целью нами было исследовано 36 глаз 20 пациентов с сахарным диабетом II типа, проходивших лечение по поводу диабетической ретинопатии в офтальмоэндокринологическом отделении СОКОБ им. Т.И. Ерошевского. Возраст пациентов составил 59 (58-60) лет, высота отека была от 306 до 540 мкм.

Каждому пациенту был проведен первичный осмотр, включающий проверку максимальной скорректированной остроты зрения, биомикроскопию переднего отрезка глаза, стереоскопическую биомикроофтальмоскопию глазного дна, тонометрию, оптическую когерентную томографию макулярной области в режиме ММ5 и фоторегистрацию глазного дна.

Критерием включения явилось наличие диабетической ретинопатии с макулярным отеком, а критериями исключения – гиперпигментация и гипопигментация сетчатки, наличие эпимакулярного фиброза, нарушений прозрачности оптических сред глаза в виде катаракты, гемофтальма, деструкции стекловидного тела, затрудняющих визуализацию и фоторегистрацию глазного дна. К критериям исключения было отнесено наличие высоких диффузных кистозных отеков со значительным нарушением контура сетчатки или нейросенсорной отслойки.

Пациенты также исключались из исследования в том случае, если при титровании мощность для получения тестового коагулята оптимальной интенсивно-

сти отличалась от 160 и 180 мВт. Таким образом мы исключали влияние на исследование состояния оптических сред.

Пациентам проводилась лазеркоагуляция сетчатки по общепринятой методике на лазерной установке «Valon» с длиной волны лазерного излучения 532 нм, длительностью импульса 30 мс, диаметром пятна 100 мкм с использованием контактной офтальмологической линзы «Ocular Focal Grid» с углом обзора 120 градусов после эпibuльбарной анестезии и с контактной средой в виде препарата «Корнерегель».

Мощность титровалась в зоне минимального отека с максимальным отдалением от центра макулы. В ходе лечения лазеркоагуляты наносились рядами начиная от основания отека, располагая их концентрично, и мощность увеличивалась по мере получения коагулятов недостаточной интенсивности. Мощность, при которой в ряду получались коагуляты оптимальной интенсивности, фиксировалась. Сразу после лечения получали изображение сетчатки с нанесенными коагулятами на фундус-камере лазерной установки «Navilas» (Рисунок 4.1.), а также повторяли ОКТ.



Рисунок 4.1 – Изображение глазного дна сразу после лазеркоагуляции

Для определения зависимости мощности от высоты сетчатки на изображении сетчатки из каждого ряда определялись коагуляты II степени интенсивности. По методике модифицированной «решетки» для лечения ДМО необходимо использовать мощность, которая вызывает умеренный ожог сероватого цвета, что соответствуют II степени интенсивности.

Далее на оптическом когерентном томографе определяли высоту сетчатки в месте нанесения коагулята оптимальной интенсивности (Рисунок 4.2). Таким образом мы получали данные о мощности нанесения коагулята оптимальной интенсивности и высоте сетчатки в месте его нанесения.

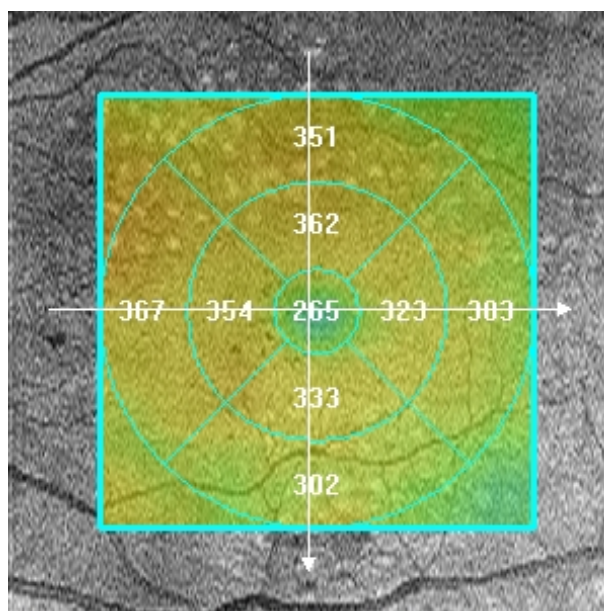


Рисунок 4.2 – ОКТ-карта с возможностью определения высоты сетчатки в месте коагулята при наведении курсора

Полученные данные о высоте сетчатки имели нормальное распределение, поэтому вычислялись средняя величина и их стандартное отклонение для каждого уровня мощности и вносились в Таблицу 4.1.

Таблица 4.1 – Мощность, необходимая для получения коагулята оптимальной интенсивности при определенной высоте отека сетчатки

Мощность лазера (мВт)	Средняя толщина сетчатки (мкм)	Стандартное отклонение (мкм)	Число коагулятов (n)
160	306,5625	48,2424	16
180	317,9565	54,91769	23
200	341	41,24451	29
220	407,9576	66,82659	33
240	473,275	67,70952	32

На основании этих данных строился график зависимости (Рисунок 4.3). На оси абсцисс отмечалась мощность с шагом в 20 мВт, так как на лазерной установке она регулируется с шагом в 20 единиц, по оси ординат – высота сетчатки, на которой для получения коагулята использовалась определенная мощность.

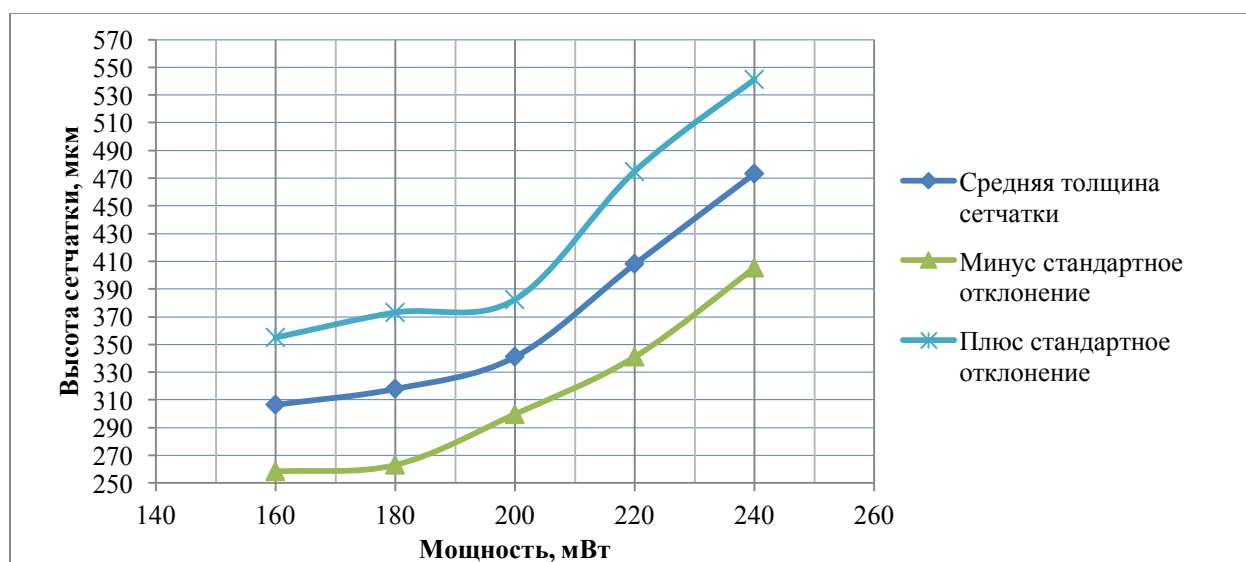


Рисунок 4.3 – График зависимости мощности получения коагулята адекватной интенсивности от высоты сетчатки в месте его нанесения

В результате для лазеркоагуляции использовалась мощность от 160 до 240 мВт. С мощностью лазера от 160 до 200 мВт адекватная интенсивность получалась на отеках с высотой до 382,2 мкм. Использование лазерного излучения мощ-

ностью больше 200 мВт позволяло получать коагуляты достаточной интенсивности на участках отека со высотой сетчатки до 540,9 мкм.

В соответствии с полученным графиком мощность до 200 мВт включительно позволяет наносить коагуляты оптимальной интенсивности в областях со сравнительно небольшим отеком, а ее использование на большей высоте не позволит получать коагуляты требуемой интенсивности. В свою очередь, использование мощности в 220 и 240 мВт позволяет получать коагуляты требуемой интенсивности на значительной высоте отека, и случайное ее применение на близкорасположенных меньших по высоте областях отека приведет к избыточному поражению сетчатки. Данные наблюдения говорят о необходимости своевременной коррекции мощности для получения максимального количества ТОК.

В ходе проведения ОКТ до и сразу после лазеркоагуляции было обнаружено некоторое уменьшение высоты сетчатки в месте лазерного воздействия, вероятно, обусловленное его термическим воздействием. Таким образом достоверность зависимости мощности лазерного излучения от высоты сетчатки могла быть снижена, так как высота сетчатки определялась после лазерного воздействия, т.е. на меньшей высоте.

Ввиду этого нами было изучено, насколько уменьшается толщина сетчатки в месте нанесенного коагулята. Для этого на 8 глазах у 5 пациентов с ДМО провели лазеркоагуляцию сетчатки с фоторегистрацией глазного дна и выполнили ОКТ непосредственно перед лазерным лечением и сразу после него на оптическом когерентном томографе «Сорernicus». Данный томограф позволяет совмещать данные ОКТ с изображением макулярной области сетчатки и при наведении курсора на определенное место на этом изображении определять высоту сетчатки в нем (Рисунок 4.4).

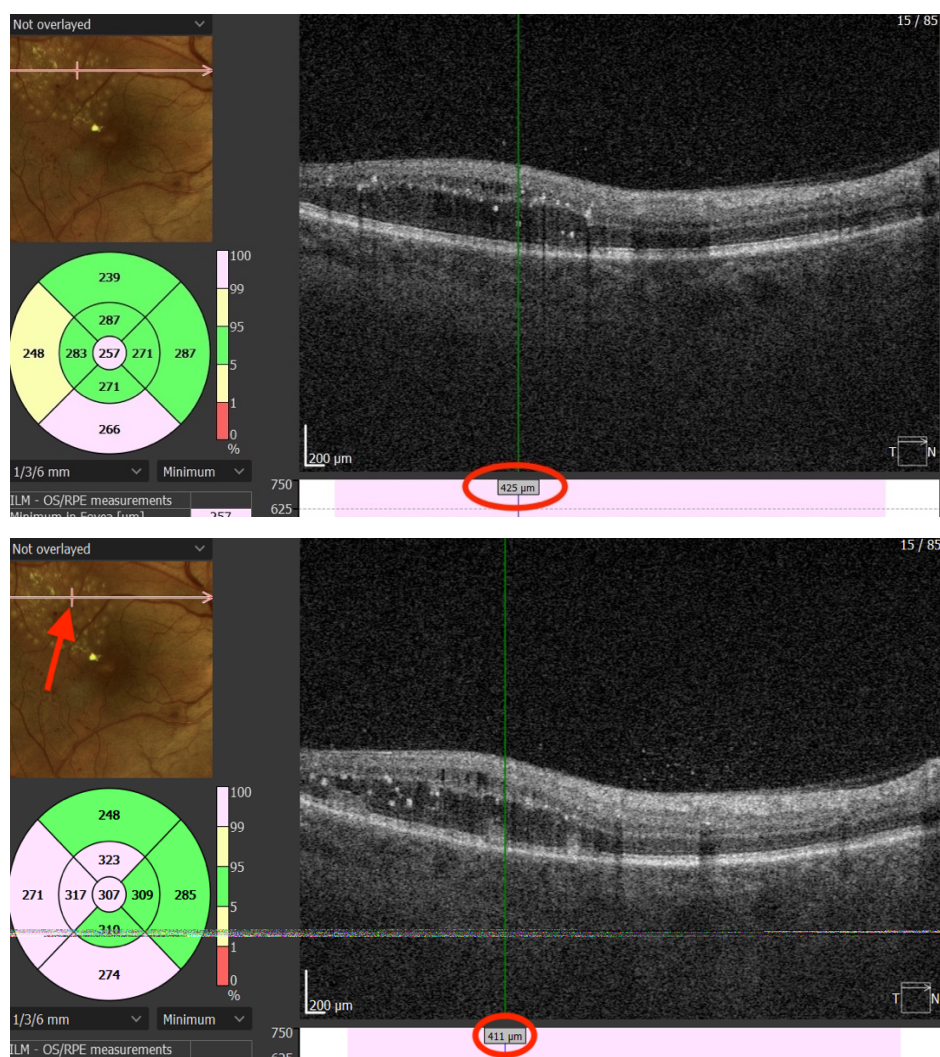


Рисунок 4.4. – Измерение толщины сетчатки в месте оптимального коагулята до и после лазерного лечения (красная стрелка: место измерения; красный овал: толщина сетчатки до и после)

При совмещении изображения сетчатки с нанесенными коагулятами с данными ОКТ, полученными до и после лечения, мы определяли величину уменьшения высоты сетчатки в месте оптимального по интенсивности коагулята.

На основании полученных данных строили график, отображающий, насколько уменьшается толщина сетчатки после нанесения лазеркоагулята на определенной высоте отека. При аппроксимации графика получали величину поправки, которая показывала на сколько нужно уменьшить среднюю высоту сетчатки в графике зависимости мощности от высоты отека (Рисунок 4.5). В соответствии с уравнением аппроксимированного графика изменения высоты сетчатки вносили поправки в график зависимости мощности от высоты сетчатки. При этом

коэффициент аппроксимации составил 0.99, был близок к единице, что говорило о высокой степени ее достоверности (Рисунок 4.6).

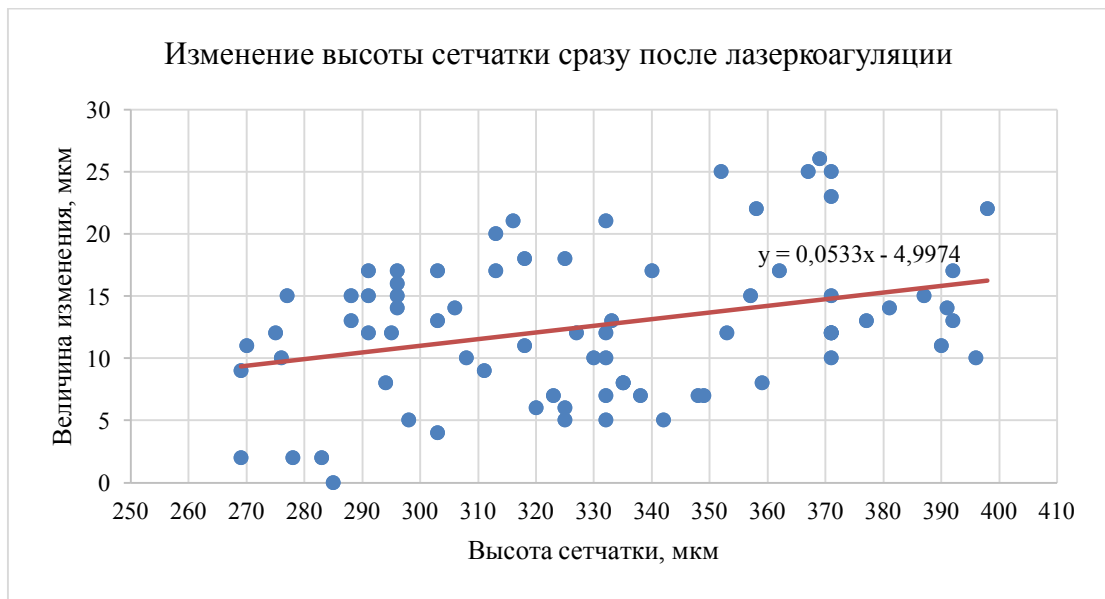


Рисунок 4.5. – График изменения высоты сетчатки сразу после лазеркоагуляции сетчатки

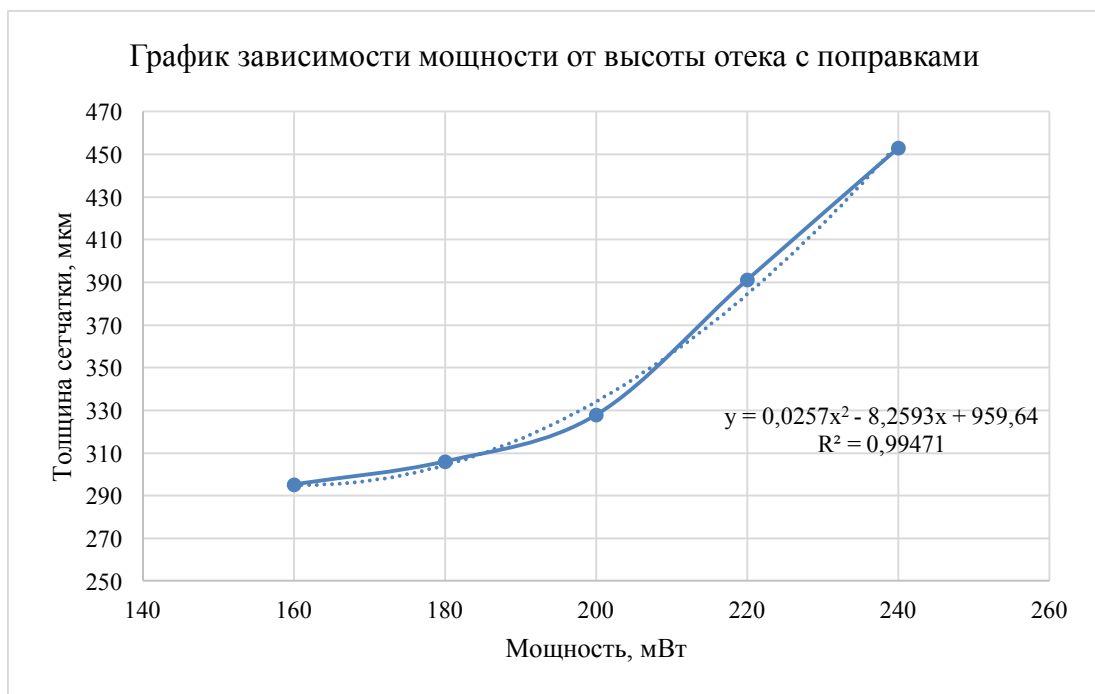


Рисунок 4.6. – График зависимости мощности от высоты сетчатки с поправками и аппроксимацией

На основании квадратичного уравнения аппроксимированного графика была разработана компьютерная программа «Определение высоты сетчатки для смены мощности лазера» (Рисунок 4.7). Программа предназначена для использования при лечении пациентов с ДМО и средней пигментацией сетчатки, прозрачность сред глаза у которых позволяла при титровании мощности получать тестовый коагулят II степени интенсивности на 160-180 мВт на лазерной установке «Valon» (Финляндия). Разработанная программа определяет, до какой высоты сетчатки можно использовать заданную мощность, если длительность импульса будет составлять 0,03с, а диаметр пятна 100мкм. Использование программы позволит прогнозировать мощность, необходимую для получения коагулята оптимальной интенсивности в зависимости от высоты сетчатки в области отека.

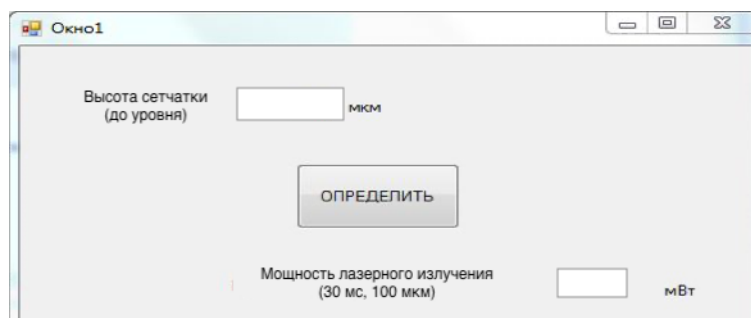


Рисунок 4.7 – Программа «Определение высоты сетчатки для смены мощности лазера»

4.2. Определение параметров лазеркоагуляции для получения оптимальных по расположению коагулятов

Точное дозирование лазерного воздействия возможно при оптимальном расположении коагулятов, когда они находятся на равном расстоянии друг от друга и не попадают на анатомические структуры и за пределы области отека.

Если коагуляты будут располагаться слишком близко друг к другу, то для покрытия всей зоны отека понадобится большое их количество, что приведет к увеличению площади поврежденной сетчатки. В то же время, избыточно большое расстояние между коагулятами не позволит подвергнуть субпороговому лазерному воздействию и произвести термоактивацию всей расположенной между коагу-

лятами сетчатки и приведет к снижению терапевтического эффекта и прогрессированию отека.

Снижение эффекта также будет при полном или частичном попадании коагулятов на сосуды, ретинальные геморрагии и твердый экссудат, когда лазерное излучение не достигает или достигает не в полном объеме пигментного эпителия сетчатки.

В настоящее время лазеркоагуляция сетчатки может выполняться как однократными коагулятами при моноимпульсном лечении, так и паттернами, когда коагуляты наносятся группами и расположены в виде фигуры правильной формы. При моноимпульсной коагуляции у лазерного хирурга есть возможность выбирать оптимальное место для каждого коагулята, что позволяет адаптировать их расположение относительно анатомических структур сетчатки. Однако в этом случае не гарантируется соблюдение оптимальных расстояний между коагулятами, поскольку результат значительно зависит от опыта лазерного хирурга.

Разработка паттерн-коагуляции была направлена на увеличение скорости выполнения лазеркоагуляции и равномерности расположения коагулятов. Паттерны имеют правильную форму в виде квадрата, треугольника, дуги, круга, и такие формы часто не соответствуют расположению анатомических структур и границам области отека. В итоге перед хирургом встает выбор либо равномерно и быстро наносить коагуляты, сохраняя между паттернами такое расстояние, которое будет соответствовать расстоянию между коагулятами в паттерне, но попадать на анатомические структуры, либо пытаться избежать этого путем смещения паттерна, но тогда нарушить равномерность расположения коагулятов.

Исходя из вышесказанного доступные методы нанесения коагулятов не всегда позволяют достигнуть оптимального их расположения. Для равномерного размещения коагулятов и предотвращения их нежелательного попадания на анатомические структуры необходима разработка информационной технологии, включающей методы и алгоритмы автоматического заполнения коагулятами зоны

отёка с различным расположением в ней сосудов, ретинальных геморрагий и «твёрдого» экссудата.

С этой целью в творческом соавторстве с коллективом Института систем обработки изображения – филиала ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН и при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 19-29-01135 была разработана программа «Планирование лазеркоагуляции сетчатки» (Рисунок 4.8).

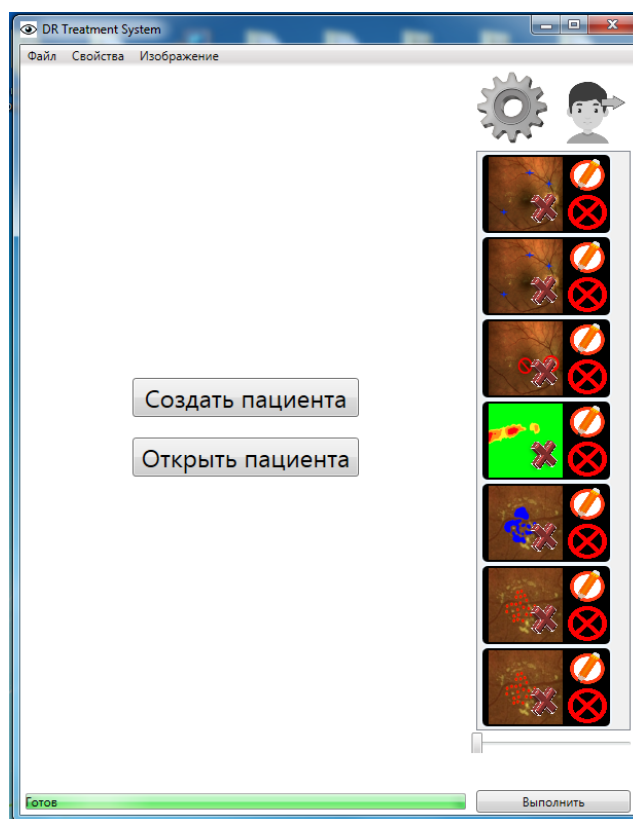


Рисунок 4.8 – Программный комплекс «Планирование расположения коагулятов»

Разработка программы проводилась с использованием платформы Microsoft .Net Framework 4.5.2 на языке C#. Высокоскоростные алгоритмы разрабатывались на языке C++. Для реализации алгоритмов вычисления текстурных признаков, которые обладали самой высокой вычислительной сложностью и использовались для сегментации изображения, применялась технология CUDA. Интерфейс разрабатывался на основе технологий WPF и WinForms. В программе реализованы ряд

модулей, каждый из которых формирует результат и передает следующему модулю на вход.

При помощи первого модуля осуществлялась загрузка изображения глазного дна и ОКТ-карты в программу.

Во втором модуле производилось совмещение изображения глазного дна с картой высот сетчатки, на которой были отображены границы отека и сосудистый рисунок. Для этого на карте высот сетчатки метками отмечались три бифуркации сосудов и эти метки совмещались с соответствующими бифуркациями на изображении глазного дна.

В третьем модуле проходила семантическая сегментация глазного дна на основе принятия решения о принадлежности фрагментированных зон к одному из 3 указанных классов объектов (сосуд, геморрагия, твердый экссудат), которые были классифицированы на основе экспертной оценки врача. Фрагментация зон заключалась в разделении изображения на блоки квадратной формы, классификация которых осуществлялась с использованием технологии отбора эффективных признаков распознавания (Рисунок 4.9). Результатом работы данного модуля становилась формирование области лазеркоагуляции, из которой были исключены анатомические структуры.

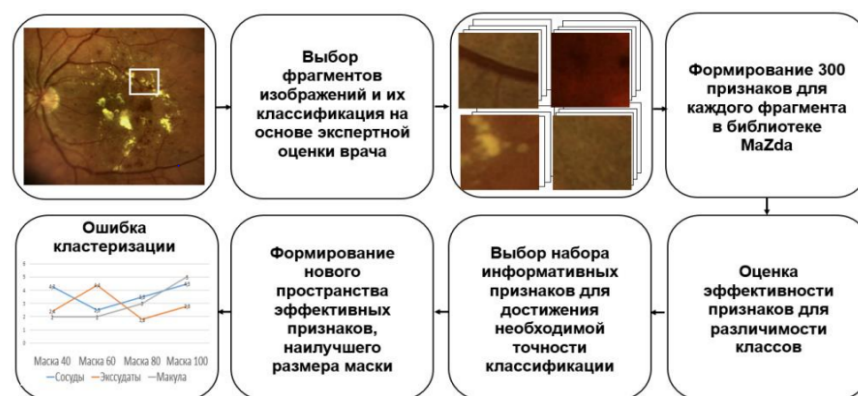


Рисунок 4.9 – Алгоритм формирования эффективных признаков отбора

В четвертом модуле устранялись ошибки и неточности работы третьего модуля, и сформированная область лазеркоагуляции корректировалась на усмотрение лазерного хирурга.

В пятом модуле зона лазеркоагуляции с выбором диаметра пятна и минимального расстояния между ними заполнялась предполагаемыми коагулятами (Рисунок 4.10).

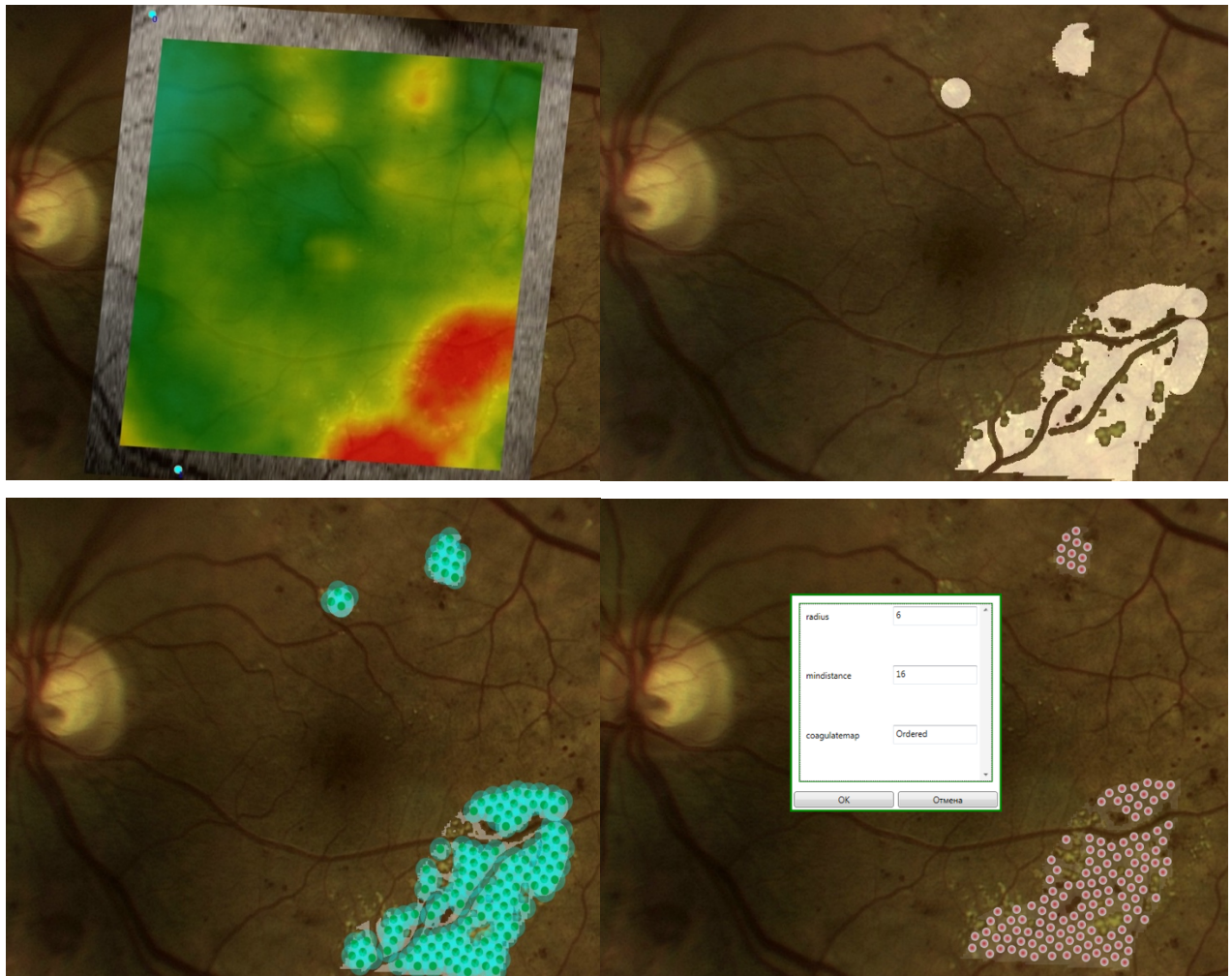


Рисунок 4.10 – Пример работы программы с заполнением области лазеркоагуляции предполагаемыми коагулятами

Было предложено несколько вариантов заполнения (Таблица 4.2, Рисунок 4.11).

Таблица 4.2 – Вид заполнения коагулятами с основными характеристиками

Вид заполнения	Среднее расстояние	Станд. отклонение	Всего коагулятов
«Хаос»	32,37869955	2,514148185	223
«Квадраты»	30,5085	2,467744617	220
«Гексы»	30,35419355	2,771934269	248
«Линии»	30,23337621	0,974153984	311
«Грань»	30,21216393	0,94701604	305
«Супергрань»	30,18069841	0,836606061	315
«Порядок»	30,17397436	0,431512228	312
«Квадрат 2.0»	30,09634058	0,955413293	276
«Гексы 2.0»	30,08676667	0,89069918	300

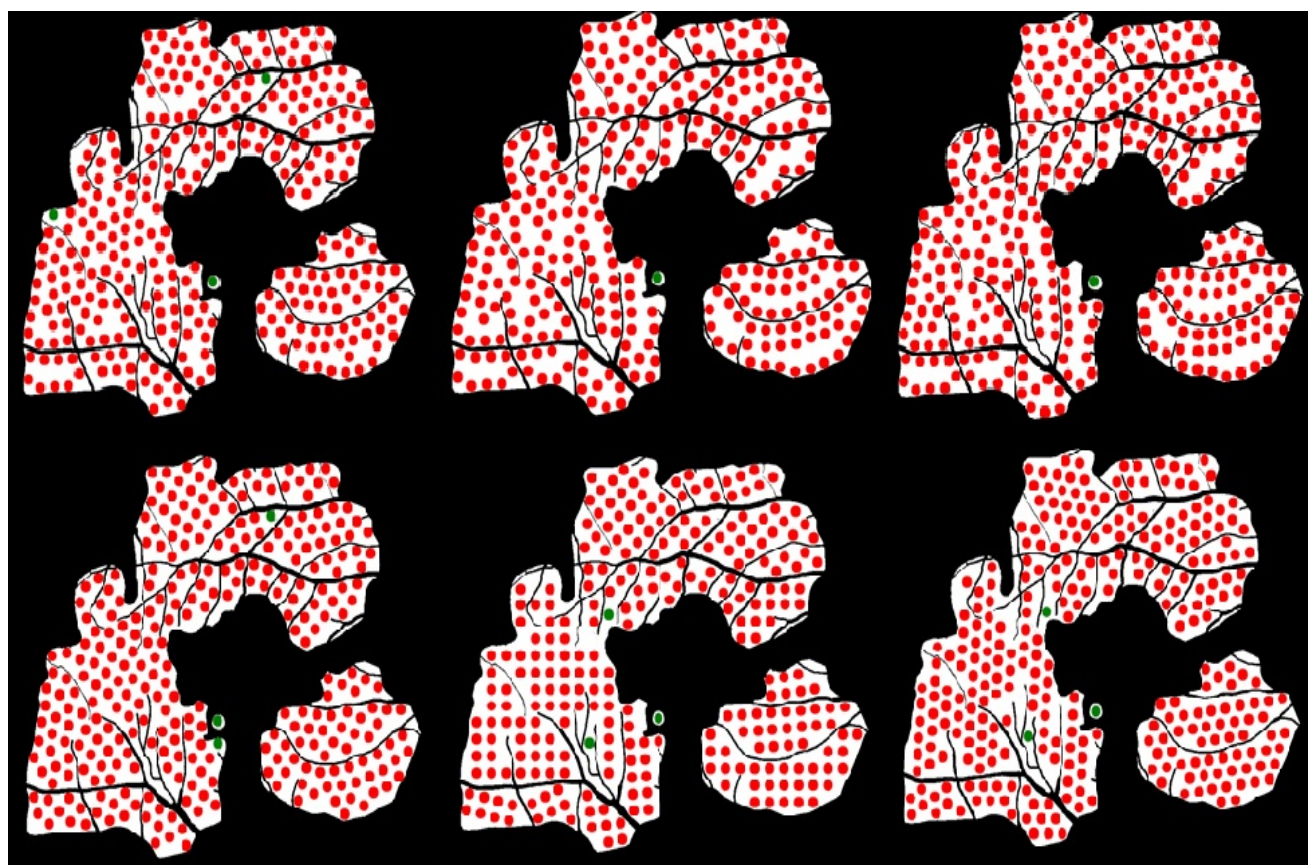


Рисунок 4.11. Графическое представление вариантов заполнения коагулятами области лазеркоагуляции

В зависимости от формы зоны лазерного воздействия оптимальным расположение коагулятов могло быть при различном виде заполнения, поэтому оконча-

тельный выбор варианта заполнения осуществлял лазерный хирург. К критериям оптимального расположения относили максимальное вмещение точек в область коагуляции при минимальном среднем квадратичном отклонении от среднего расстояния между ними, поскольку именно высокая плотность расположения коагулятов при фиксированном минимально возможном расстоянии между ними говорила о наибольшей равномерности и полноте покрытия.

В итоге разработанная программа позволяла совмещать изображение глазного дна и карту высот сетчатки, формировать область лазеркоагуляции и заполнять ее коагулятами с оптимальным расположением с учетом индивидуальных анатомических особенностей сетчатки.

Глава 5. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

При лазерном лечении пациентов с ДМО для получения оптимального результата необходимо учитывать несколько параметров лазеркоагуляции, которые должны меняться в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей сетчатки. В существующих методиках выбор параметров лазеркоагуляции значительно зависит от опыта лазерного хирурга и не всегда позволяет получать ТОК.

Для индивидуального планирования мощности, необходимой для получения коагулята оптимальной интенсивности, мы изучили зависимость мощности от различной высоты сетчатки в области отека. С целью индивидуального планирования размещения коагулятов с учетом расположения анатомических структур была создана программа «Планирование лазеркоагуляции сетчатки».

На основе индивидуального планирования мощности и размещения коагулятов нами был разработан способ персонализированной лазеркоагуляции сетчатки при лечении ДМО, который позволял определять параметры лазеркоагуляции для получения ТОК в зависимости от анатомических особенностей сетчатки.

Проведение персонализированной лазеркоагуляции происходило в три этапа. На первом этапе получали изображение глазного дна и проводили пациенту ОКТ макулярной области. На втором этапе с использованием программы «Планирование лазеркоагуляции сетчатки» формировался план персонализированной лазеркоагуляции сетчатки. На третьем этапе осуществлялась лазеркоагуляция сетчатки в соответствии с планом.

Для проведения персонализированной лазеркоагуляции **на первом этапе** сначала получали изображение сетчатки пациента с диабетическим макулярным отеком на фундус-камере лазерной установки «Navilas» (OD-OS, Германия) (Рисунок 5.1).

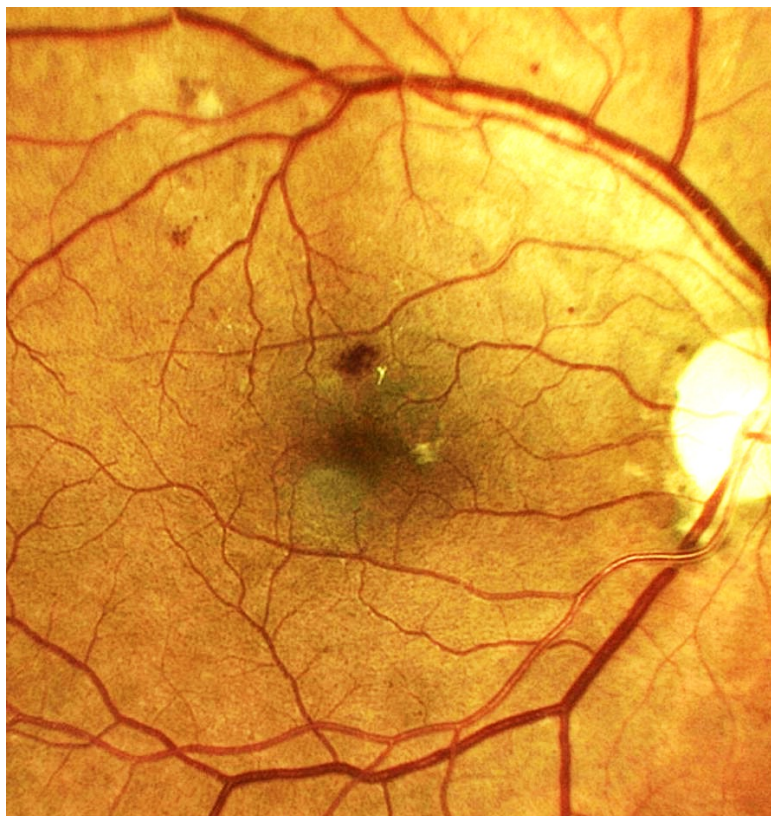


Рисунок 5.1 – Изображение глазного дна с ДМО

Затем выполняли ОКТ макулы на томографе «OptoVue» (США) в режиме «3D macula». Полученные с томографа карты высот сетчатки позволяли определить границы области отека, а также границы смены мощности лазерного излучения. Карта с границами отека позволяла определить границы для области лазеркоагуляции (Рисунок 5.2).

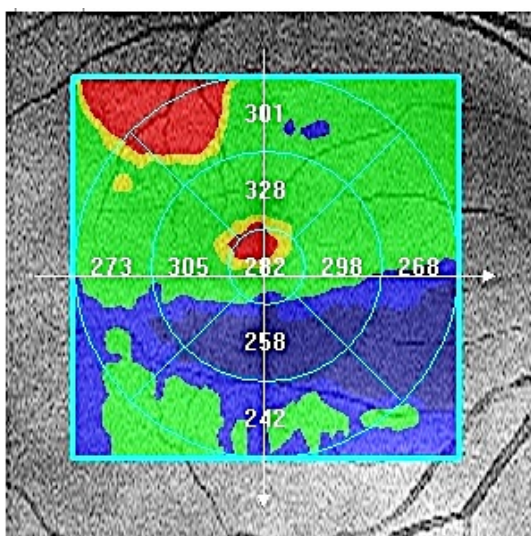


Рисунок 5.2 – Карта ОКТ с границами отека

Для определения границ зон коагуляции с определенной мощностью в программе «Определение высоты сетчатки для смены мощности лазера» путем внесения значения мощности определяли значения высоты сетчатки, где необходимо менять мощность. В компьютерном томографе вносили значение высоты сетчатки, после чего на карте выводилась граница смены мощности в соответствии с этим значением (Рисунок 5.3).

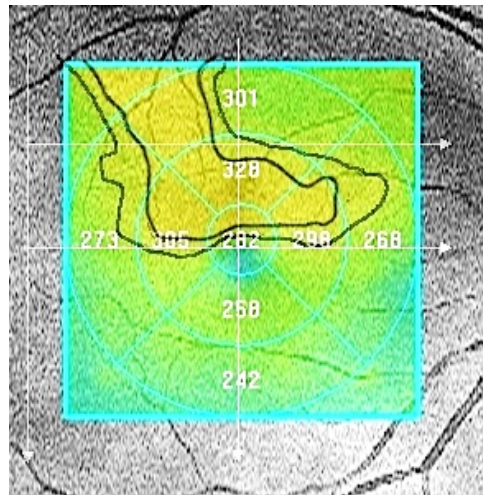


Рисунок 5.3 – ОКТ-карта высот сетчатки с границами смены мощности

На втором этапе при помощи первого модуля программы «Планирование лазеркоагуляции сетчатки» производилась загрузка изображения глазного дна и изображения карты высот сетчатки с границами отека (Рисунок 5.4).

Рисунок 5.4 – Загрузка изображения глазного дна и ОКТ-карты в программу

Во втором модуле программы совмещали ОКТ-карту с изображением глазного дна. Для этого на ОКТ-карте в трех точках на месте бифуркации сосудов расставляли метки (Рисунок 5.5)

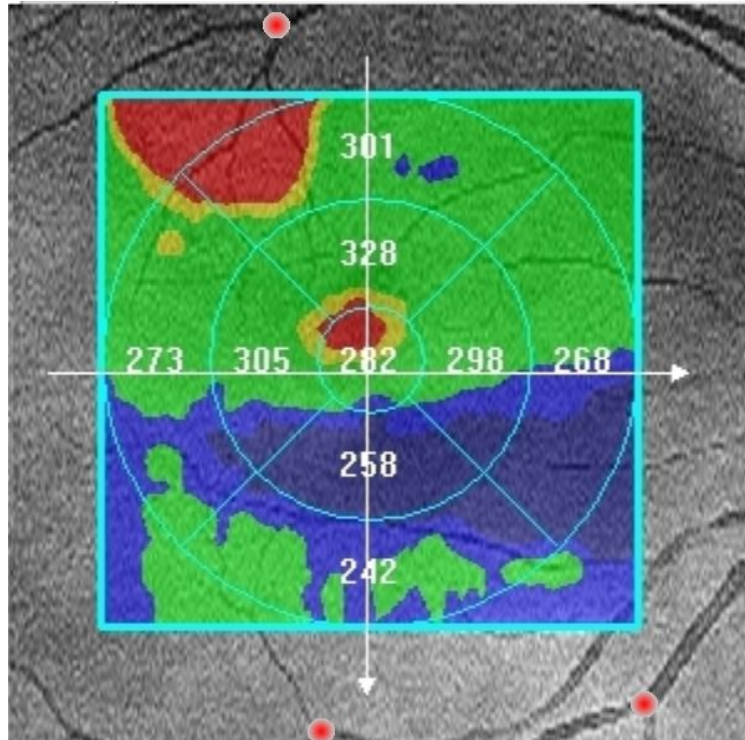


Рисунок 5.5 – ОКТ-карта с метками (красные точки)

Путем сопоставления нанесенных меток и соответствующих им бифуркаций сосудов на изображении глазного дна проводили совмещение ОКТ-карты и изображения глазного дна (Рисунок 5.6).

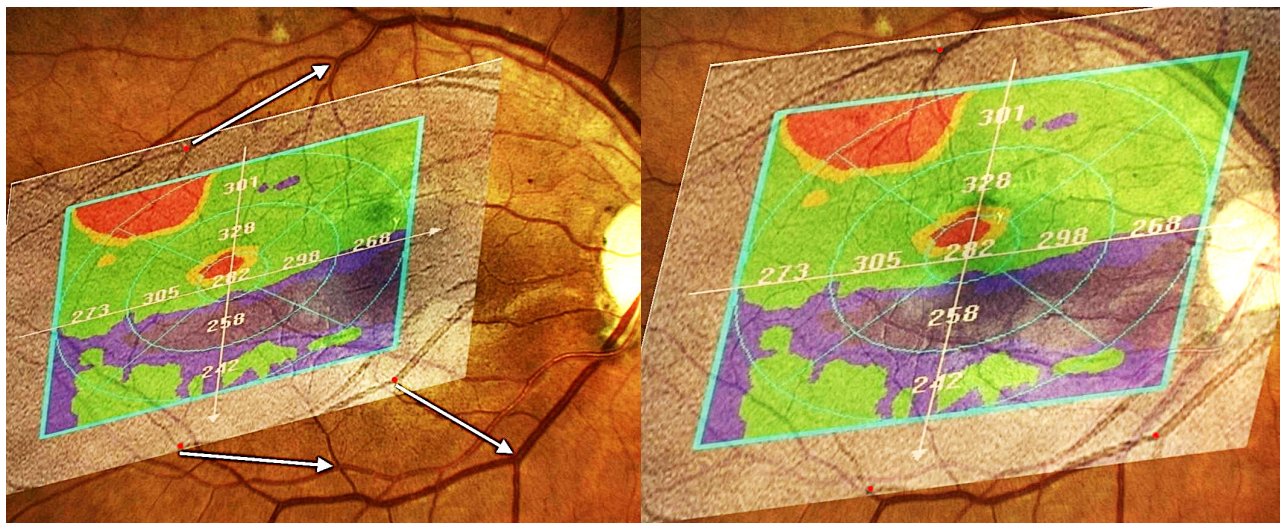


Рисунок 5.6 – Совмещение ОКТ-карты с изображением глазного дна

В третьем модуле при помощи сегментации совмещенных изображений формировалась область лазеркоагуляции, из которой были исключены сосуды, ретинальные геморрагии и «твердый» экссудат (Рисунок 5.7).

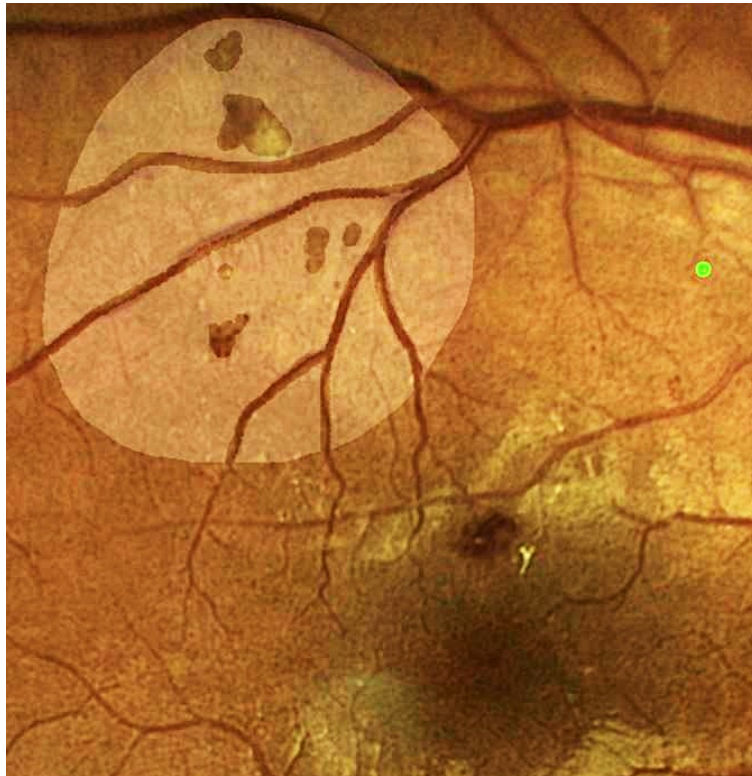


Рисунок 5.7 – Область лазеркоагуляции на изображении глазного дна

Четвертый модуль был предназначен для коррекции области лазеркоагуляции. Лазерный хирург получал возможность изменять границы области, исправляя возможные неточности и ошибки сегментации. Нажатием левой кнопки мыши в область лазеркоагуляции добавлялись участки сетчатки, а нажатием правой кнопки – удалялись.

В пятом модуле сформированная область заполнялась коагулятами с оптимальным их расположением. Программа позволяла менять диаметр коагулята и задавать интервал между ними, а также смещать коагуляты относительно других, но не ближе заданного программой расстояния (Рисунок 5.8).

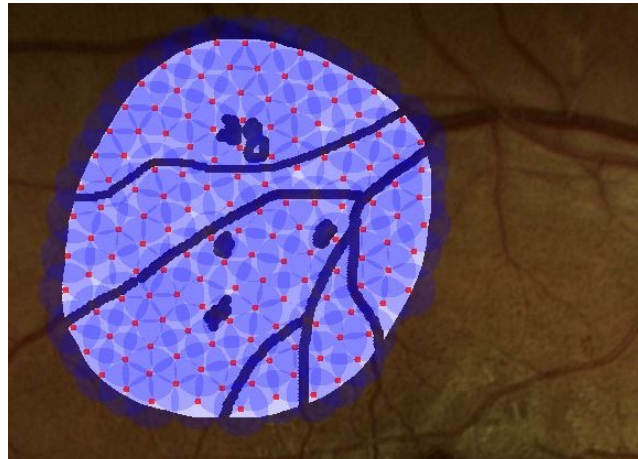


Рисунок 5.8 – Заполнение области лазеркоагуляции коагулятами

Таким образом итогом работы программы стал план оптимального расположения коагулятов с учетом границ отека и расположенных в его области анатомических структур.

Затем полученный план расположения в программе «Планирование лазеркоагуляции сетчатки» совмещали с ОКТ-картой (Рисунок 5.9), на которой были нанесены границы смены мощности. Границы смены мощности разделяли план на зоны коагуляции одной мощностью, что позволяло каждому коагуляту задавать путем нанесения цветной метки мощность, с которой его необходимо наносить.

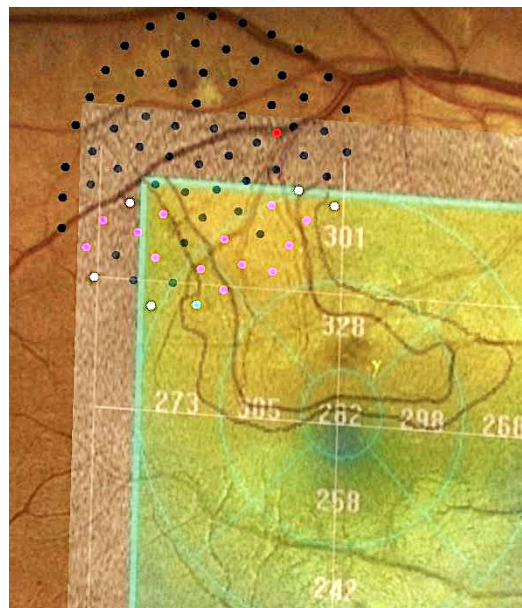


Рисунок 5.9 – Совмещение плана расположения коагулятов с ОКТ-картой с границами смены мощности

Таким образом получался план персонализированной лазеркоагуляции сетчатки с локализацией коагулятов и мощностью необходимой для их нанесения (Рисунок 5.10).

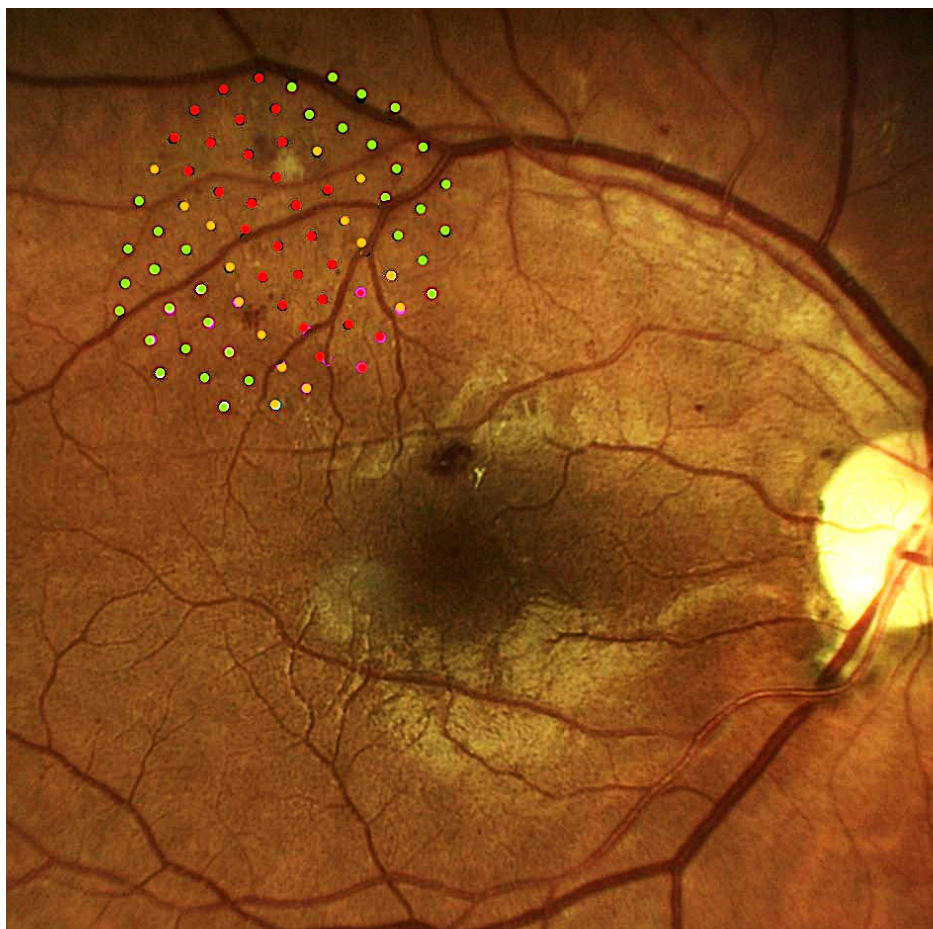


Рисунок 5.10 – Персонализированный план лазеркоагуляции сетчатки (зеленые метки – мощность 160 мВт, оранжевые – 180 мВт, красные – 200 мВт)

На третьем этапе персонализированный план реализовывался на лазерной установке «Valon» (Финляндия). Для этого план переносился в планшетный компьютер, что при выполнении лазеркоагуляции позволяло выбирать наиболее удобный масштаб плана. Лазеркоагуляция выполнялась одиночными импульсами, начиная с нанесения коагулятов с мощностью 160 мВт. Повторение расположения коагулятов в соответствии с планом осуществлялось с ориентацией на сосудистый рисунок. (Рисунок 5.11)



Рисунок 5.10. – Изображение глазного дна пациента после выполнения персонализированной лазеркоагуляции сетчатки

При персонализированной лазеркоагуляции хирург знал мощность, с которой ему необходимо наносить коагуляты в той или иной области, но в некоторых случаях интенсивность коагулята не достигала необходимой. В таком случае в существующих методиках лазеркоагуляции последовало бы увеличение мощности, хотя интенсивность коагулята могла снижаться в следствие неточной фокусировки лазерного луча из-за неправильного положения головы пациента или офтальмологической линзы. Тогда увеличение мощности при устранении неточной фокусировки приведет к нанесению коагулята высокой интенсивности. Персонализированная же лазеркоагуляция позволяла знать, что снижение интенсивности происходит не по причине применения недостаточной мощности, и достигать необходимой интенсивности коагулятов за счет устранения причин неточной фокусировки лазерного луча.

Глава 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ

Разработанная методика персонализированной лазеркоагуляции сетчатки предполагает создание плана расстановки коагулятов определенной мощности с учетом формы и высоты диабетического макулярного отека и расположенных в его области ретинальных сосудов, геморрагий, очагов твердого экссудата. Настоящая глава посвящена сравнительному анализу клинического применения разработанной персонализированной лазеркоагуляции с общепринятыми методиками моноимпульсной и паттерн-коагуляции диабетического макулярного отека. Персонализированная лазеркоагуляция применялась для лечения ДМО у 45 пациентов (76 глаз) основной группы. Максимальная корригированная острота зрения составляла 0,7 (0,5-0,8). Высота отека сетчатки находилась в пределах от 268 до 528 мкм, и медиана составила 336 (310-371,75) мкм. В качестве групп сравнения рассматривались 43 пациента (63 глаза), которым проводилось лазерное лечение макулярного отека в паттерн-режиме, и 40 пациентов (56 глаз), у которых использовался моноимпульсный режим. В группах сравнения коррекция мощности лазерного излучения производилась в процессе лечения на основе визуальной субъективной оценки интенсивности коагулятов.

Пациентам всех групп проводилась панретиальная лазеркоагуляция с одинаковыми параметрами с осуществлением первого сеанса одномоментно с лазеркоагуляцией по поводу отека, а последующих двух сеансов на очередных визитах.

6.1. Оценка интенсивности и расположения коагулятов

После завершения лазеркоагуляции производился контрольный снимок (Рисунок 6.1) и на нем осуществлялся подсчет и оценка интенсивности коагулятов по описанной ранее методике (Рисунок 6.2).



Рисунок 6.1 – Контрольный снимок глазного дна пациента группы персонализированной коагуляции (за пределами височных аркад крупные коагуляты I сеанса панретиальной коагуляции)



Рисунок 6.2 – Оценка интенсивности коагулятов на контрольном снимке глазного дна пациента группы персонализированной коагуляции

Всего по контрольным снимкам 128 пациентов (195 глаз) основной и контрольной групп было оценено 25797 коагулятов (Таблица 6.1), большинство из

которых были II степени интенсивности (оптимальные) – 4065 (52,3%) в основной группе, 3085 (35,2%) в группе паттерн-коагуляции и 2096 (25,15%) в группе моноимпульсной лазеркоагуляции.

Коагулятов III степени интенсивности оказалось существенно меньше - 2483 (31,9%) в основной группе, 2050 (21,17%) в группе паттерн-коагуляции и 1294 (15,52%) в группе моноимпульсной лазеркоагуляции. Относительно небольшую долю в группе персонифицированной методики составили коагуляты I и IV степени интенсивности - 803 (10,3%) и 428 (5,5%) соответственно. В группах сравнения их оказалось существенно больше.

Таблица 6.1 – Распределение коагулятов по интенсивности в группах

Интенсивность коагулятов		0	I	II	III	IV	Всего
Моно-импульсная	Абс. (%)	2708 (32,5%)	1469 (17,63%)	2096 (25,15%)	1294 (15,52%)	767 (9,2%)	8334
	М (Q1-Q3) min-max	54 (28-103,25) 0-403	25 (11,75-27) 0-51	37 (22,75-39) 0-80	21,5 (2,25-31,5) 0-77	15 (2,25-22,5) 0-41	
Паттерн	Абс. (%)	920 (9,5%)	2234 (23,07%)	3085 (31,85%)	2050 (21,17%)	1395 (14,4%)	9684
	М (Q1-Q3) min-max	10,5 (7-26,5) 0-48	21 (11,5-53,5) 0-143	40 (21,5-69,25) 0-249	25,5 (17,75-36) 0-190	17,5 (9-30,5) 0-83	
Персонализированная	Абс. (%)	0 (0%)	803 (10,3%)	4065 (52,3%)	2483 (31,9%)	428 (5,5%)	7779
	М (Q1-Q3) min-max	0	8 (2-17) 0-59	48 (32-71) 2-154	26 (13-44) 0-149	3 (0-9) 0-37	

Таким образом, доля коагулятов оптимальной интенсивности при использовании персонализированной лазеркоагуляции существенно выше, чем при использовании общепринятых методик (Рисунок 6.3).

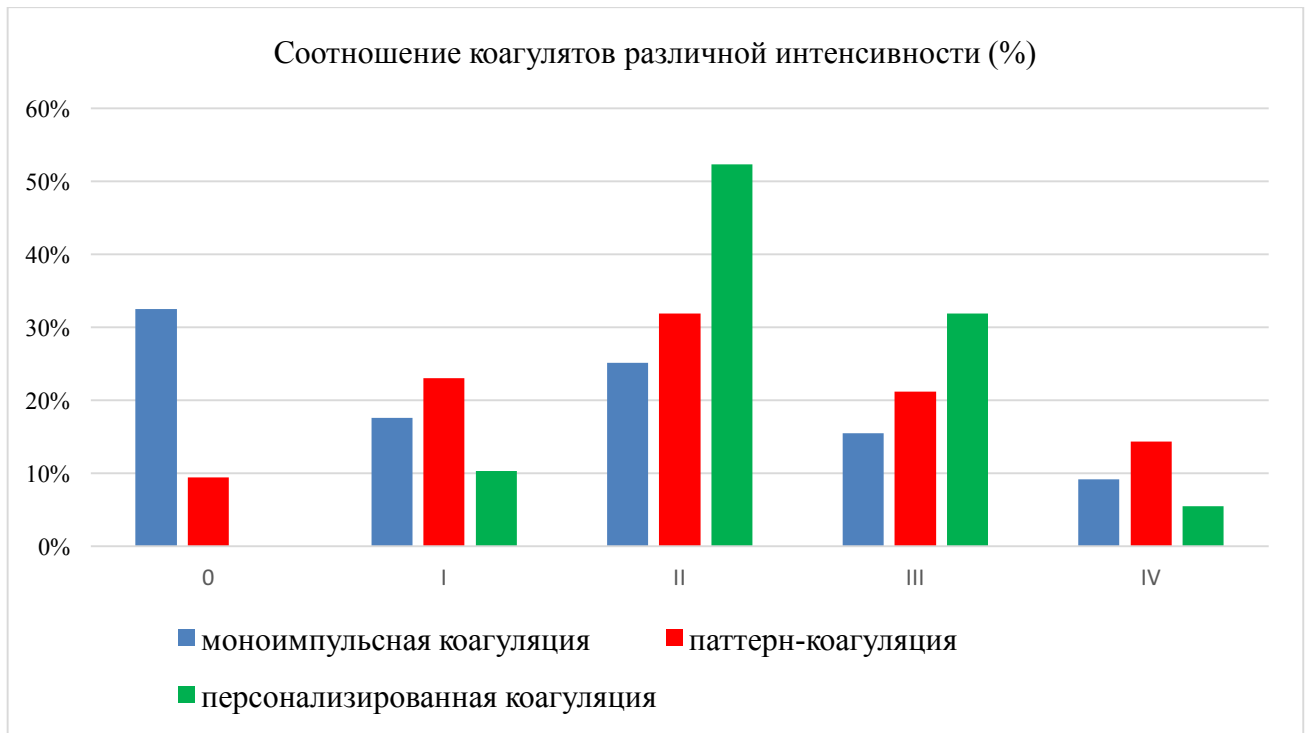


Рисунок 6.3 – Интенсивность коагулятов при использовании различных методик лазеркоагуляции диабетического макулярного отека

Оценка рациональности расположения коагулятов при персонализированной коагуляции представлена на Рисунке 6.4.

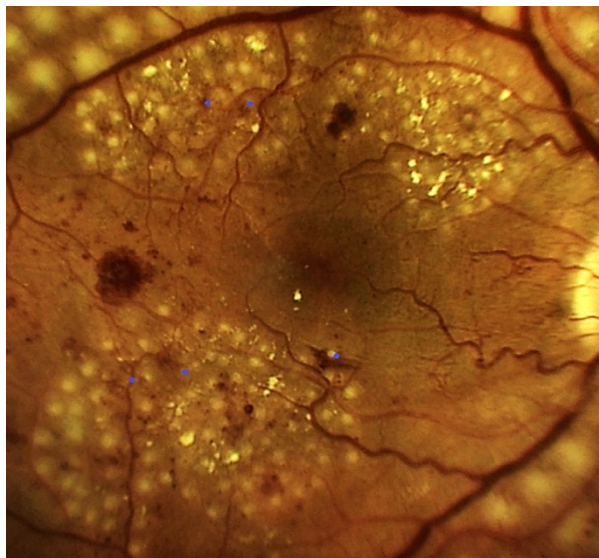


Рисунок 6.4 – Оценка адекватности расположения коагулятов на контрольном снимке пациента группы персонализированной коагуляции

Количество неадекватно расположенных коагулятов в группе персонализированной коагуляции составило 440 (5,7%). Необходимо отметить, что блокиро-

ванные коагуляты – 355 (4,6%) - преобладали над избыточными 85 (1,1%), наиболее опасными с точки зрения повреждения сетчатки (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Результаты оценки оптимальности расположения коагулятов

Тип коагулятов		Избыточные	Блокированные	Всего
Моноимпульсная	Абс. (%)	108 (1,29%)	558 (6,7%)	666 (7,99%)
	M (Q1-Q3) min-max	0 (0-0) 0-40	7 (4-15) 0-39	
Паттерн	Абс. (%)	1109 (11,45%)	1248 (12,89%)	2357 (24,34%)
	M (Q1-Q3) min-max	14 (8-22) 0-70	11 (0-19) 0-116	
Персонализированная	Абс. (%)	355 (4,6%)	85 (1,1%)	440 (5,7%)
	M (Q1-Q3) min-max	4 (2-7) 0-15	0(0-0) 0-19	

Персонализированная лазеркоагуляция позволяет добиться минимального количества неадекватно расположенных коагулятов, превосходя по этому показателю даже моноимпульсную коагуляцию (Рисунок 6.5).

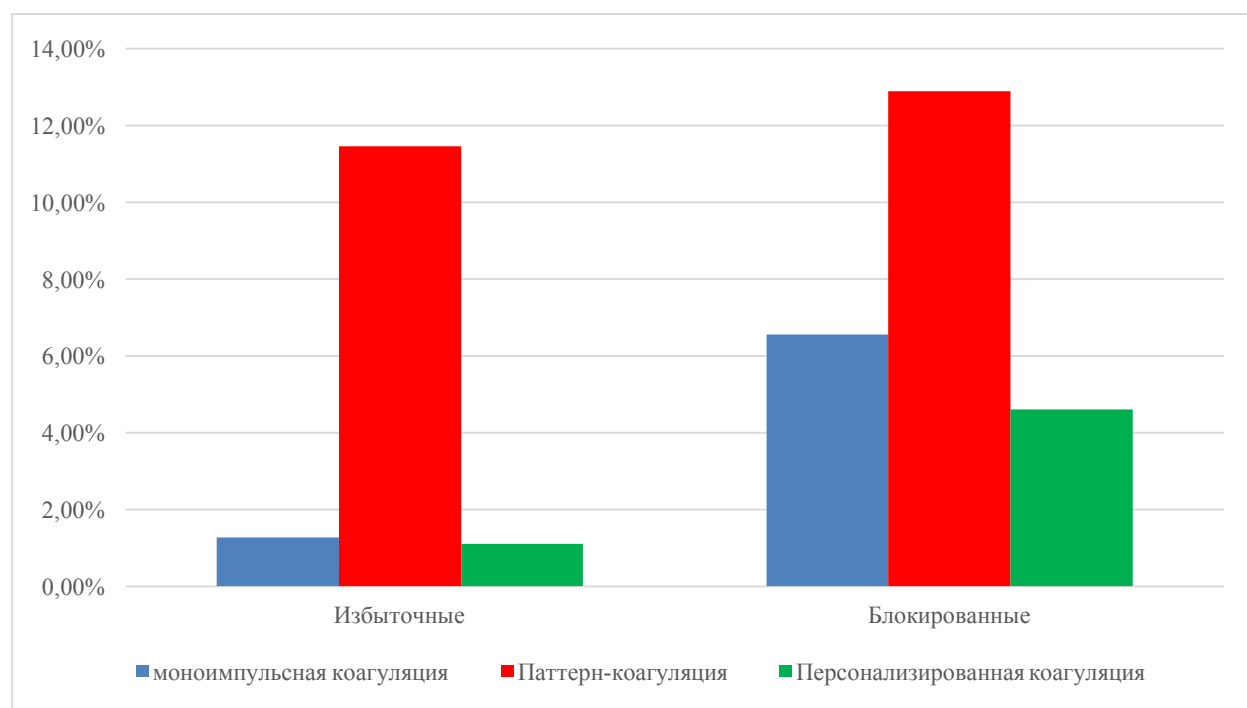


Рисунок 6.5 – Адекватность расположения коагулятов при использовании различных методик лазеркоагуляции диабетического макулярного отека

В программе ImageJ 1.51k проводилось измерение расстояний между коагулятами с последующей проверкой на нормальность распределения и вычисления стандартного отклонения от среднего расстояния. Статистически достоверной разницы между указанными показателями при сравнении трех методик лазеркоагуляции выявлено не было ($p=0,0591$) (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Параметры равномерности распределения коагулятов

Группа	Медиана	Межквартильный размах	min	max	p
Моноимпульсная	8,44	7,82 - 9,21	6,74	11,01	0,0591
Паттерн	8,16	6,95 – 8,9	5,77	14,0	
Персонализированная	8,55	7,83 – 9,44	5,44	13,9	

Таким образом, персонализированная лазеркоагуляция позволяет наносить преобладающее количество коагулятов адекватной интенсивности и значительно снижает количество неадекватно расположенных коагулятов, не уменьшая при этом равномерности их расположения.

6.2. Оценка клинических результатов лечения при персонализированной коагуляции

Клинические результаты оценивали по трем основным параметрам: динамика МКОЗ, динамика толщины сетчатки в зоне максимальной высоты отека (Рисунок 6.6), динамика показателей светочувствительности сетчатки при квантитативной периметрии. Сравнение клинических результатов лечения в группах моноимпульсной, паттерн- и персонализированной лазеркоагуляции представлены в Таблицах 6.4-6.9.

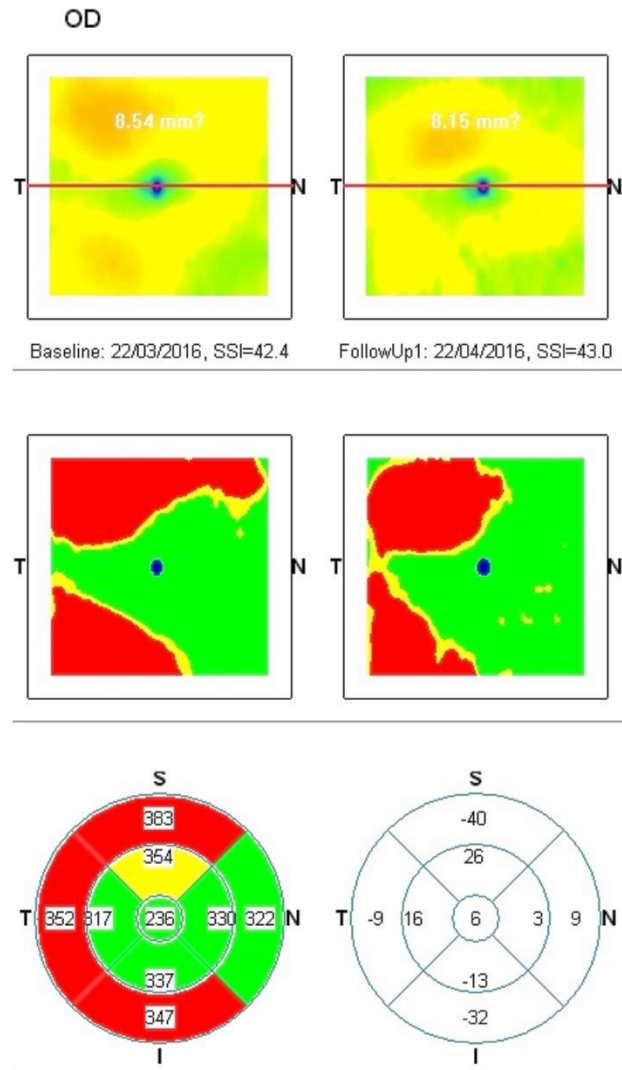


Рисунок 6.6 – Данные ОКТ пациента группы персонализированной коагуляции в динамике

Таблица 6.4 – Максимальная корригированная острота зрения в группах моноимпульсной и персонализированной коагуляции

Показатель		Группа					
		Моноимпульсная			Персонализированная		
		M	(Q1-Q3)	min-max	M	(Q1-Q3)	min-max
МКОЗ	до	0,45	(0,3-0,8)	0,2-1,0	0,7	(0,5-0,8)	0,2-1,0
	после	0,4	(0,3-0,75)	0,06-1,0	0,7	(0,5-0,8)	0,1-1,0
	Δ	0	(-0,1-0)	-0,3-0,2	0	(0-0)	-0,2-0,2
Критерий Уил-коксона		Z= -0,0973		p=0,9224	Z= -1,2869		p=0,1981
Критерий знаков		Z= -0,2132		p=0,8311	Z= -0,8017		p=0,4226

Таблица 6.5 – Максимальная корригированная острота зрения в группах паттерн- и персонализированной коагуляции

Показатель		Группа					
		Паттерн			Персонализированная		
		М	(Q1-Q3)	min-max	М	(Q1-Q3)	min-max
МКОЗ	до	0,5	(0,4-0,7)	0,2-1,0	0,7	(0,5-0,8)	0,2-1,0
	после	0,5	(0,3-0,7)	0,2-1,0	0,7	(0,5-0,8)	0,1-1,0
	Δ	0	(-0,1-0,1)	-0,7-0,3	0	(0-0)	-0,2-0,2
Критерий Уил-коксона		Z= -0,3784		p=0,7063	Z= -1,2869		p=0,1981
Критерий знаков		Z= -0,6405		p=0,5218	Z= -0,8017		p=0,4226

Сравнение персонализированной лазеркоагуляции с общепринятыми методиками по параметру изменения максимальной корригированной остроты зрения не выявило достоверных различий между группами (Рисунок 6.7). Однако, учитывая существенную разницу межквартильного размаха, можно сделать вывод о более предсказуемой стабилизации МКОЗ при использовании персонализированной лазеркоагуляции. Так значимое снижение МКОЗ зарегистрировано у 32,1% пациентов из группы моноимпульсной коагуляции, у 26,8% пациентов из группы паттерн-коагуляции и лишь у 9,2% пациентов из группы персонализированной коагуляции (Рисунок 6.8).

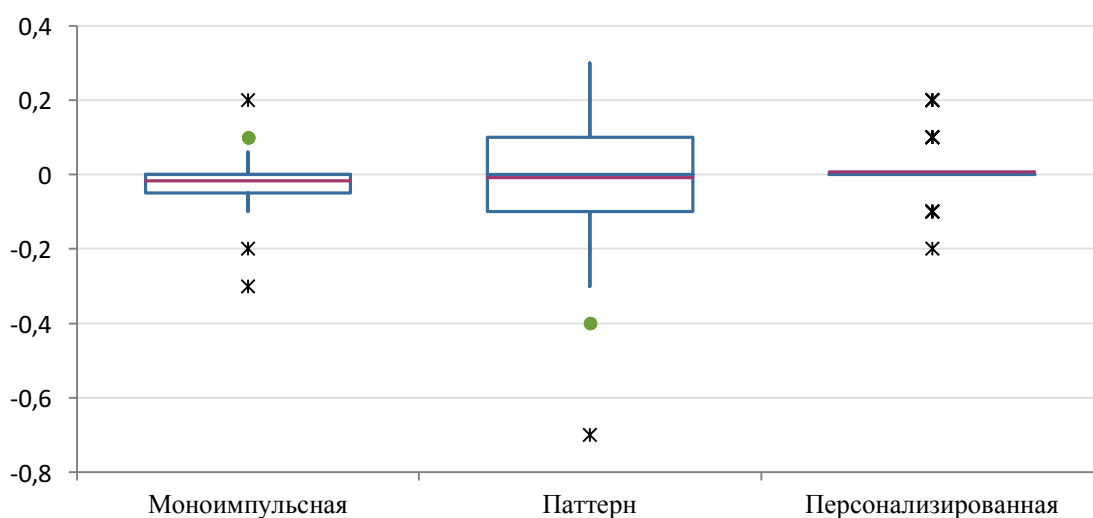


Рисунок 6.7. Изменение МКОЗ после лазеркоагуляции

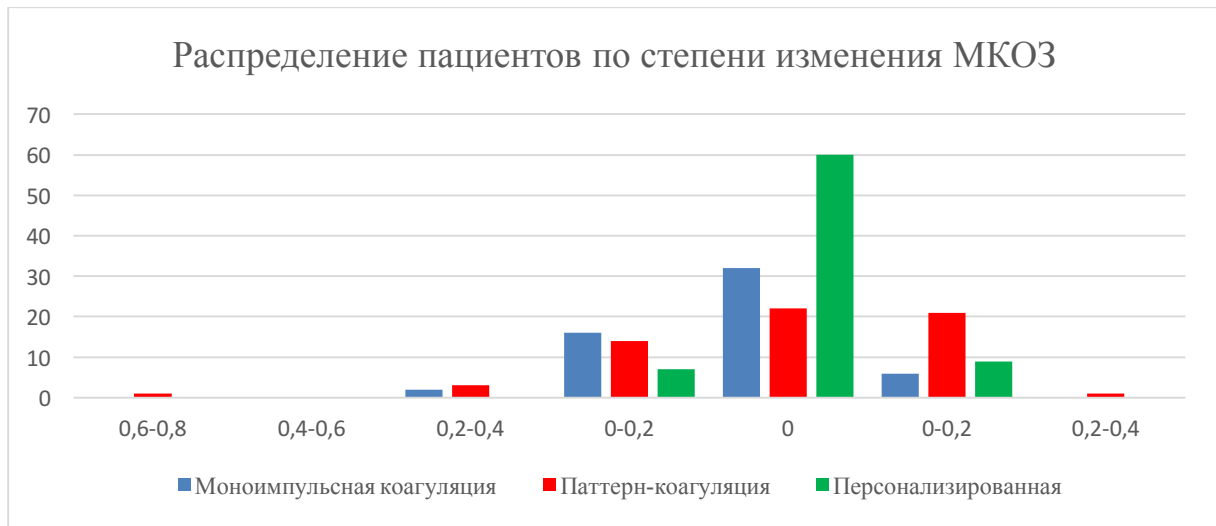


Рисунок 6.8. Распределение пациентов по степени изменения МКОЗ

При анализе динамики высоты отека в сравниваемых группах персонализированная лазеркоагуляция показала более значительный и предсказуемый эффект по сравнению с общепринятыми методиками (Таблица 6.6 и 6.7). Центильный анализ показал, что уменьшение отека на величину от 20 до 60 мкм как наиболее часто встречающийся результат в группах, достигается при персонализированной коагуляции в сравнении с моноимпульсной коагуляцией в 2,15 раза чаще, а в сравнении с паттерн-коагуляцией – чаще в 1,8 раза. (Рисунок 6.9).

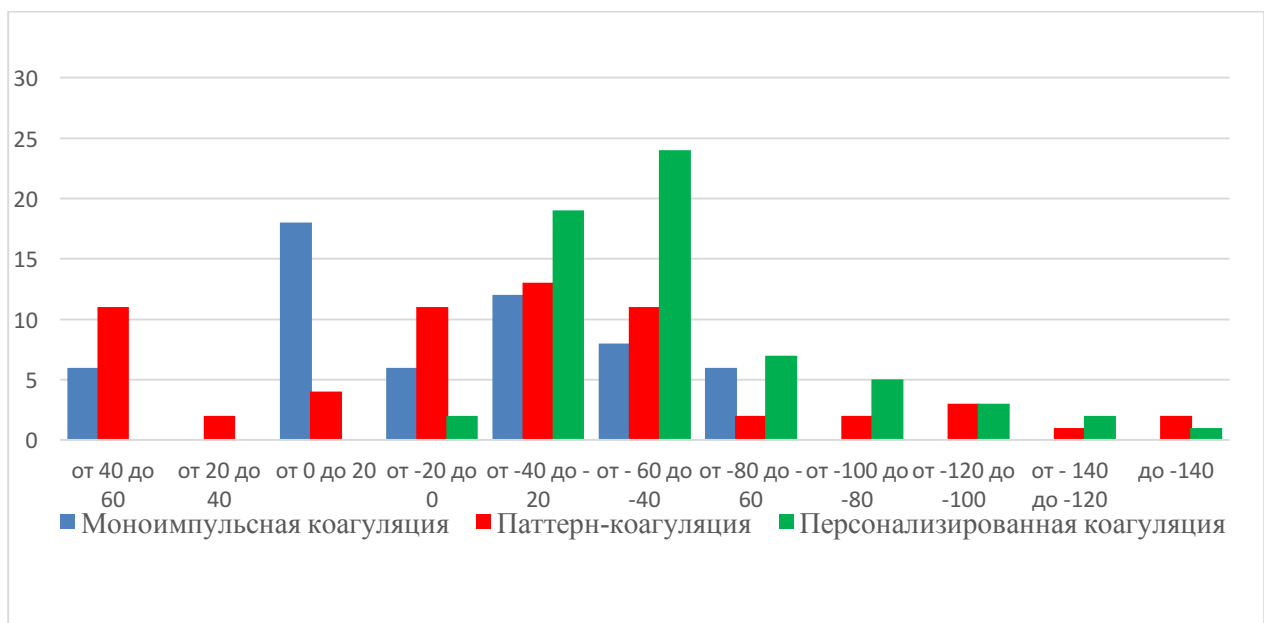


Рисунок 6.9 – Распределение пациентов по степени уменьшения отека (мм)

Таблица 6.6 – Изменение высоты отека после лечения в группах моноимпульсной и персонализированной коагуляции

Показатель		Группа					
		Моноимпульсная			Персонализированная		
		М	(Q1-Q3)	min-max	М	(Q1-Q3)	min-max
Высота отека	до	339	(326,25-384,25)	301-427	337	(313,5-379,2)	292-489
	после	232	(302,7-374)	258-527	315	(291-337)	227-453
	Δ	10	(-38-19,5)	-69-168	-23	(-43 – -11,75)	-128-5
Критерий Уил-коксона		Z= -0,0428		p= 0,9658	Z= -7,4403		p= 0,0000
Критерий знаков		Z= -0,2041		p= 0,8382	Z= -7,8519		p= 0,0000

Таблица 6.7 – Изменение высоты отека после лечения в группах паттерн- и персонализированной коагуляции

Показатель		Группа					
		Паттерн			Персонализированная		
		М	(Q1-Q3)	min-max	М	(Q1-Q3)	min-max
Высота отека	до	342	(311,5-379,25)	292-494	337	(313,5-379,2)	292-494
	после	317	(293,5-353)	257-740	315	(291-337)	227-453
	Δ	-23	(-49,5-12)	346-530	-23	(-43 – -11,75)	-128-5
Критерий Уил-коксона		Z= -2,2542		p= 0,0241	Z= -7,4403		p= 0,0000
Критерий знаков		Z= -3,4290		p= 0,0006	Z= -7,8519		p= 0,0000

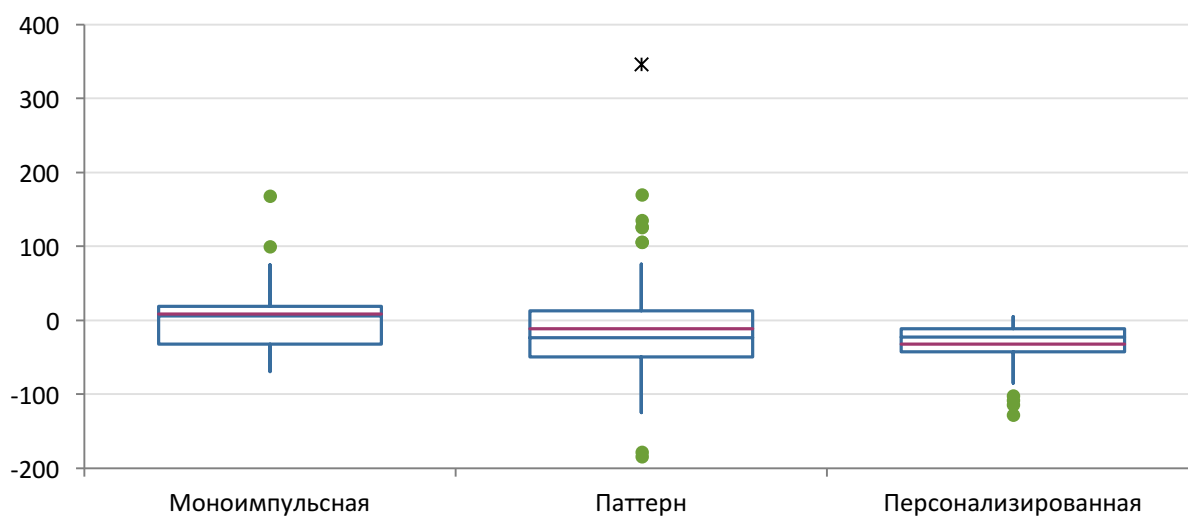


Рисунок 6.10 – Изменение высоты отека после лазеркоагуляции (мкм)

При анализе динамики светочувствительности сетчатки по данным квантитативной периметрии в сравниваемых группах персонализированная лазеркоагуляция показала менее значительное повреждающее воздействие по сравнению с общепринятыми методиками.

Таблица 6.8 – Изменение индексов светочувствительности сетчатки после лечения в группах моноимпульсной и персонализированной коагуляции

Показатель			Группа					
			Моноимпульсная			Персонализированная		
			М	(Q1-Q3)	min-max	М	(Q1-Q3)	min-max
Поле зрения (10°)	до	MD	-1,94	(-2,6 – -0,8)	-6,1 – 0,29	-4,18	(-5,78-2,39)	-9,41-0,14
		PSD	1,82	(1,53-2,26)	1,19 – 4,96	2,11	(1,57-3,43)	1,09-10,16
	после	MD	-3,29	(-5,0 – -2,45)	-8,54 – -0,3	-5,57	(-7,39-3,10)	-11,87-0,06
		PSD	3,1	(2,35-3,67)	1,58 – 10	2,66	(2,05-4,795)	1,47-8,9
	Δ	MD	1,59	(0,47 – 3,29)	-1,1 – 6,44	0,84	(0,07-2,49)	-1,6-3,85
		PSD	-1,06	(-1,63 – -0,58)	-2,82 – 0,01	-0,57	(-1,52-0,21)	-3,26-1,26
Критерий Уил-коксона			Z= -2,6832		p=0,0098	Z= -2,5852		p=0,0097
Критерий знаков			Z= -1,5976		p=0,0094	Z= -1,6681		p= 0,0095

Таблица 6.9 – Изменение индексов светочувствительности сетчатки после лечения в группах паттерн и персонализированной коагуляции

Показатель			Группа					
			Паттерн			Персонализированная		
			М	(Q1-Q3)	min-max	М	(Q1-Q3)	min-max
Поле зрения (10 ⁰)	до	MD	-1,86	(-2,5 – -0,45)	-6,61 – 0,71	-4,18	(-5,78-2,39)	-9,41-0,14
		PSD	1,75	(1,53-2,25)	1,68 – 10,46	2,11	(1,57-3,43)	1,09-10,16
	после	MD	-3,42	(-5,16 – -2,16)	-0,74 – 0,47	-5,57	(-7,39-3,10)	-11,87-0,06
		PSD	3,17	(2,42-3,65)	1,68 – 10,46	2,66	(2,05-4,795)	1,47-8,9
	Δ	MD	1,65	(0,52 – 3,46)	-1,01 – 6,64	0,84	(0,07-2,49)	-1,6-3,85
		PSD	-1,12	(-1,8 – -0,62)	-2,92 – 0,11	-0,57	(-1,52-0,21)	-3,26-1,26
Критерий Уил-коксона			Z= -2,6832		p=0,0098	Z= -2,5852		p=0,0097
Критерий знаков			Z= -1,5976		p=0,0094	Z= -1,6681		p= 0,0095

По данным количественной компьютерной периметрии с оценкой центрального поля зрения с шириной в 10 градусов во всех трех группах после лазеркоагуляции сетчатки происходит снижение общей светочувствительности и увеличение выраженности локальных дефектов. При этом персонализированная лазеркоагуляция обеспечивает достоверно меньшую потерю общей светочувствительности (на 0,81 дБ по сравнению с паттерн-коагуляцией и на 0,75 дБ по сравнению с моноимпульсной коагуляцией) (Рисунок 6.11) и оказывает меньшее негативное воздействие на выраженность локальных дефектов (на 0,55 дБ по сравнению с паттерн-коагуляцией и на 0,49 дБ по сравнению с моноимпульсной коагуляцией) (Рисунок 6.12).

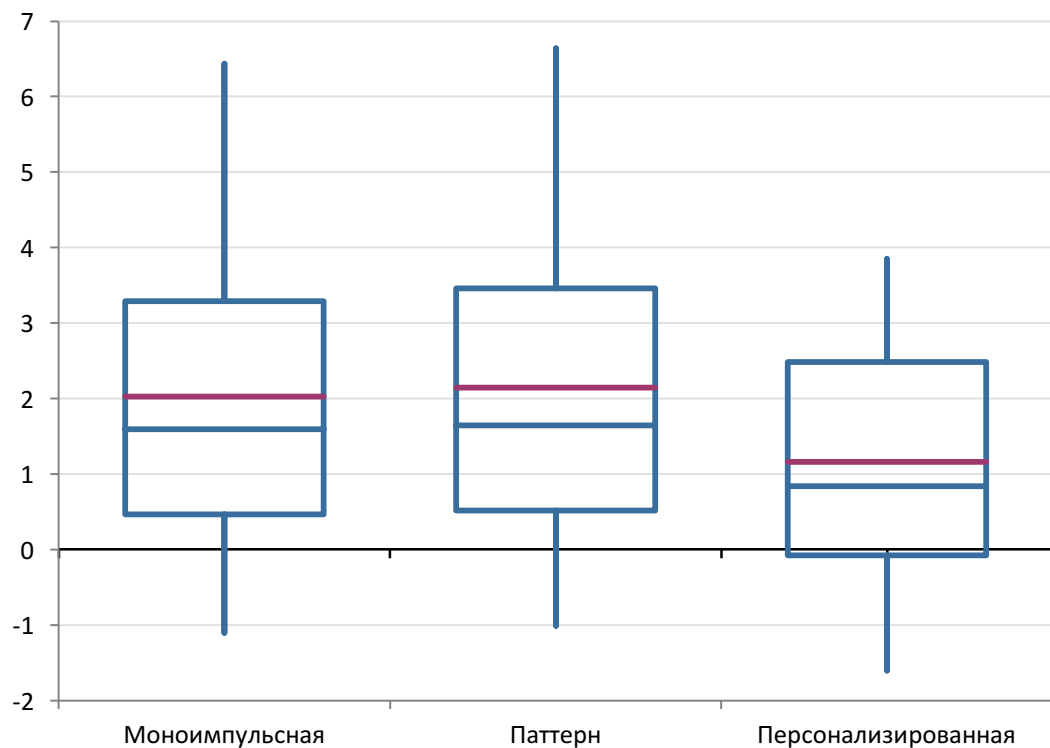


Рисунок 6.11 – Изменение индекса MD (общей светочувствительности) после лечения

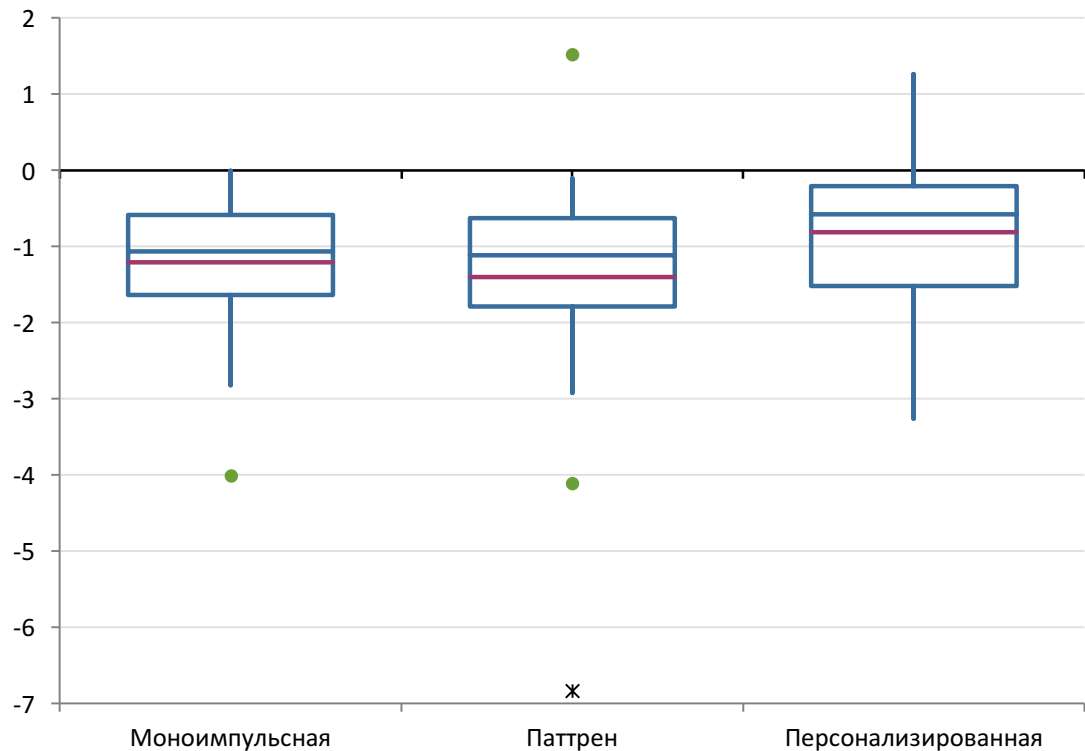


Рисунок 6.12 – Изменение выраженности локальных дефектов после лечения в исследуемых группах

Результаты клинической эффективности персонализированного лазерного лечения оценивались с позиций доказательной медицины (Таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Клиническая эффективность предлагаемой методики

Группы	Показатели				
	ЧИЛ	ЧИК	ПОП	ПАП	ЧБНЛ
	Частота снижения высоты отека				
Паттерн/ Персонализированная	56,6%	38%	48,94%	18,6%	5
Моноимпульсная/ Персонализированная		35,71%	58,5%	20,9%	5

Повышение относительной пользы персонализированной методики лазеркоагуляции по сравнению с паттерн-лазеркоагуляцией составила 48,94%, по сравнению с моноимпульсной лазеркоагуляцией – 58,5%.

При анализе отдаленных результатов срок наблюдения пациентов сравниваемых групп составил 12 месяцев, а результаты оценивались каждые три месяца. На Рисунках 6.13 и 6.14 представлена динамика изменения МКОЗ и высоты сетчатки в указанные сроки. У ряда пациентов в течение периода наблюдения происходила декомпенсация основного заболевания, что неизбежно приводило к выраженному увеличению высоты отека или появлению свежих зон отека независимо от качества проведенного лазерного лечения, а также в некоторых случаях к возникновению гемофтальма, который не позволял оценить состояние сетчатки и значительно снижал МКОЗ. Пациентов, у которых происходило значительное усиление отека, переводили на антиангиогенную терапию. В случаях, когда усиление отека было умеренным и не вовлекало зону фовеа, проводилась дополнительная лазеркоагуляция. К 12 месяцам по причине возникновения гемофтальма из исследования выбыло 5 (8,9%) глаз в группе моноимпульсного лечения, 2 (3,2%) – в группе паттерн-коагуляции и 3 (3,9%) – в группе персонализированной коагуляции. На лечение с применением антиангиогенной терапии переведено 16 (28,5%) глаз в группе моноимпульсной коагуляции, 18 (28,6%) глаз – в группе паттерн-коагуляции и 21 (27,6%) глаз – в группе персонализированной коагуляции. Дополнительная лазеркоагуляция потребовалась на 8 (14,3%) глазах при моноимпульсной коагуляции, 15 (24%) глазах – при паттерн-коагуляции и 17 (22,3%) – при персонализированной. По бытовым и организационным причинам из исследования к 12 месяцам было исключен 1 (1,8%) глаз из группы моноимпульсного лечения, 3 (4,8%) глаза – из группы паттерн-лечения и 4 (5,3%) глаза – из группы персонализированного лечения. К концу срока наблюдения в группе моноимпульсного лечения осталось 26 (46,4%) глаз, в группе паттерн-коагуляции – 25 (39,7%) глаз, а в группе персонализированной коагуляции 29 (38,16%) глаз.

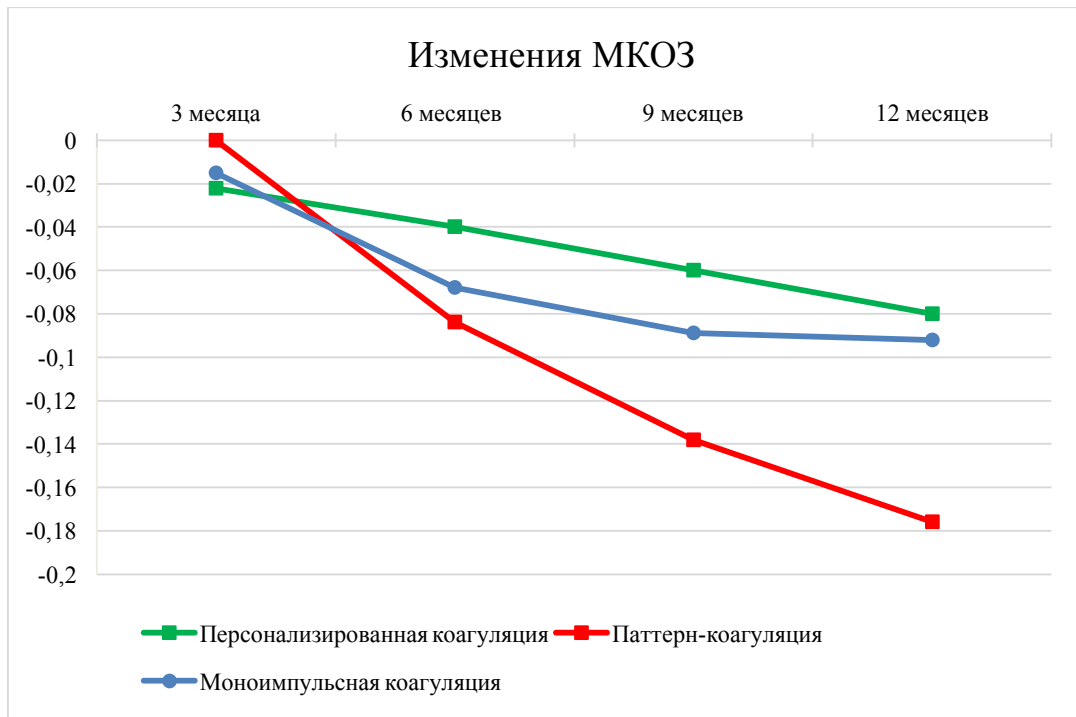


Рисунок 6.13 – График изменения МКОЗ в отдаленные периоды у пациентов, которым не проводилась антиангиогенная терапия и дополнительная лазеркоагуляция

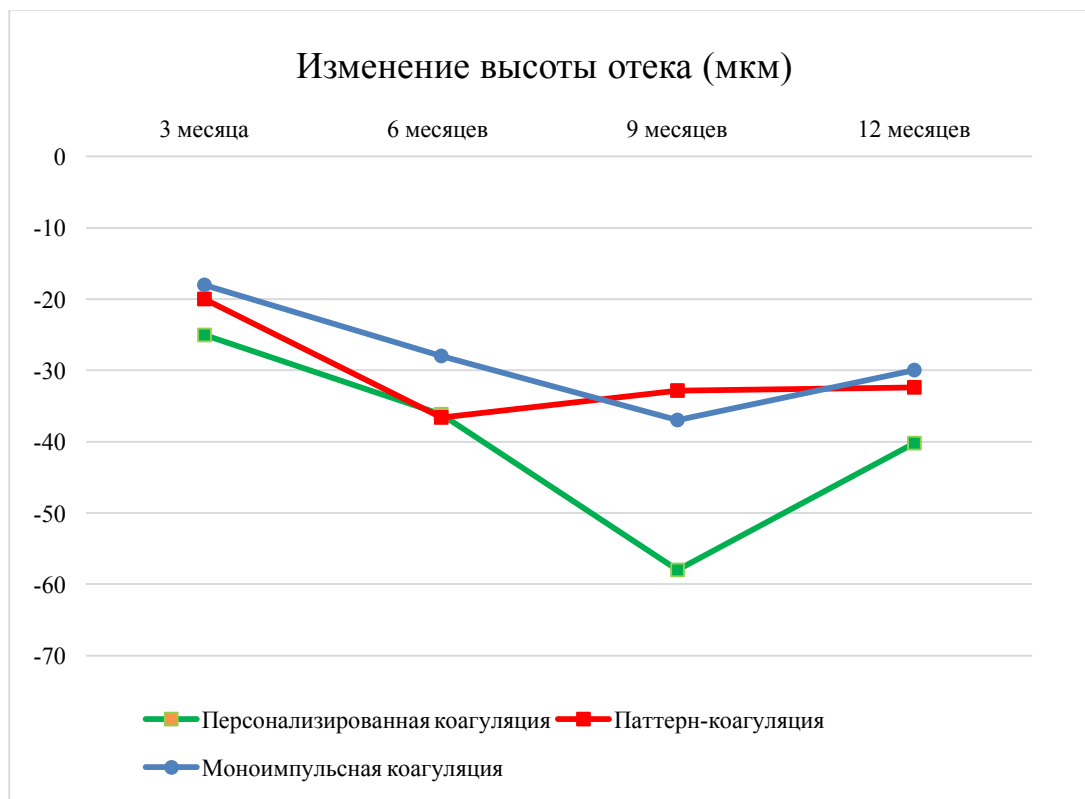


Рисунок 6.14 – Изменение высоты отека сетчатки в отдаленные периоды у пациентов, которым не проводилась антиангиогенная терапия и дополнительная лазеркоагуляция

В группе персонализированной коагуляции отмечается лучшая стабилизация МКОЗ по сравнению с общепринятыми методиками (Рисунок 6.13). Моноимпульсная лазеркоагуляция несколько уступает персонализированной, однако также не приводит к значительному снижению МКОЗ. В то же время в группе паттерн-коагуляции МКОЗ в отдаленные сроки наблюдения снижается существенно больше и имеет тенденцию к дальнейшему снижению. Уменьшение высоты отека сетчатки с течением времени прослеживается во всех сравниваемых группах (Рисунок 6.14), однако оно происходит неравномерно. Через 6 месяцев после лазерного вмешательства моноимпульсная лазеркоагуляция по данному параметру несколько уступает другим методикам, однако через 9 и 12 месяцев становятся очевидны преимущества персонализированной лазеркоагуляции.

Таким образом, применение персонализированной лазеркоагуляции сетчатки способствует нанесению большего количества коагулятов адекватной интенсивности, с равномерным их распределением и значительным снижением количества коагулятов неадекватного расположения. Повышение числа ТОК увеличивает вероятность сохранения зрения и снижения высоты отека, при этом уменьшает выраженность неизбежного повреждения сетчатки, о чем свидетельствует большее сохранение светочувствительности сетчатки и уменьшение локальных дефектов в центральном поле зрения. Предлагаемая методика также показала преимущества по параметрам сохранности МКОЗ и уменьшения высоты отека в отдаленные сроки наблюдения при сопоставимом количестве выбывших из исследования и переведенных на другие виды лечения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетический макулярный отек – основная причина выраженного снижения зрения или полной слепоты у людей трудоспособного возраста в развитых странах мира. Лечение ДМО предстает для врачей непростой задачей, поскольку на его развитие и прогрессирование существенно влияет степень компенсации СД, и получение положительного исхода требует усилия эндокринологов, офтальмологов и самого пациента.

Основным моментом в патогенезе развития ДМО является нарушение состоятельности гематоретинального барьера вследствие разрушительного действия гипергликемии, как на эндотелий сосудов, так и на клетки ПЭ сетчатки, что является причиной поступления избыточной жидкости в сетчатку и гибели фоторецепторов. Лечение направлено на восстановление гематоретинального барьера и включает в себя лазерные методики, анти-VEGF терапию, а также витреоретинальную хирургию, если причиной отека стали нарушения в витреоретинальном интерфейсе. Для лечения классического ДМО у офтальмолога имеется два способа: лазерная хирургия и анти-VEGF терапия. Последний вид лечения при своей малой травматичности и значительной эффективности имеет и ряд недостатков в виде риска развития эндофтальмитов и малой продолжительности действия, что ведет к необходимости повторного неоднократного его применения, а это, в силу его высокой стоимости, становится значительной финансовой нагрузкой на здравоохранение и пациента.

Более продолжительный эффект, особенно при применении его на ранних стадиях отека, может дать лазеркоагуляция сетчатки. Лазеркоагуляция не лишена недостатков, поскольку терапевтический эффект достигается за счет неизбежного разрушения части сетчатки и ведет к развитию центральных скотом, что требует точного дозирования лазерного воздействия для оптимального соотношения площади коагулируемой и термоактивированной сетчатки.

Существующие методики не могут гарантировать получения ТОК, которые позволяют предсказуемо дозировать лазерное воздействие, поскольку оптимальность расположения и интенсивность коагулятов значительно зависит от опыта лазерного хирурга. Определение степени влияния индивидуальных особенностей сетчатки, таких как расположение сосудов, геморрагий и твердого экссудата, а также различной высоты сетчатки в области отека, на количество ТОК при моноимпульсной и паттерн-коагуляции позволит выявить пути персонализации параметров лазеркоагуляции и на их основе разработать методики с предварительным планированием коагуляции, повышающих число ТОК.

Целью работы явилось повышение эффективности лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком на основе разработанной персонализированной лазеркоагуляции сетчатки.

Исследование было проведено на 195 глазах 128 пациентов. Критериями включения явились: информированное согласие на медицинское вмешательство; сахарный диабет 2 типа; диабетический макулярный отек преимущественно фокального характера; достаточная прозрачность оптических сред. Критериями исключения стали: лазеркоагуляция сетчатки в анамнезе; эпимакулярный фиброз; визуальные признаки ишемического отека; сопутствующая глазная патология; декомпенсация по общим заболеваниям.

Пациенты были разделены на три группы: группа паттерн-коагуляции включала 63 глаза 43 пациентов, группа моноимпульсной коагуляции – 56 глаз 40 пациентов, а группа персонализированной коагуляции 76 глаз 45 пациентов. По общим характеристикам исследуемых групп статистически значимых отличий между ними не было выявлено по возрасту ($p=0,4534$), по стажу сахарного диабета ($p=0,4739$), по стажу инсулинотерапии ($p=0,5721$), по среднему уровню сахара крови ($p=0,7554$), по уровню артериального давления ($p=0,3733/0,3782$), по МКОЗ ($p=0,4723$) и высоте отека ($p=0,4946$).

Офтальмологическое обследование включало: проверку максимальной корригированной остроты зрения с использованием проектора знаков, авторефракто-

метра и набора пробных линз, пневмотонометрию, биомикроскопию и биомикроофтальмоскопию на щелевой лампе с высокодигитальной линзой, фоторегистрацию глазного дна на фундус камере, оптическую когерентную томографию макулярной области, периметрию на автоматическом периметре.

Лазерное лечение проводилось с использованием диаметра пятна 100 мкм, лазерного импульса длительностью 0,03 с и длиной волны лазерного излучения 532 нм на лазерной установке «Valon» (Финляндия) или «Navilas» (Германия). В группах паттерн и моноимпульсной коагуляции мощность подбиралась по тестовым коагулятам и корректировалась по мере появления в ходе лазеркоагуляции коагулятов слабой или высокой интенсивности по визуальной оценке. В группе паттерн-коагуляции коагуляты наносились в паттерн-режиме. В группе моноимпульсной коагуляции коагуляты наносились в моноимпульсном режиме с автоматическим позиционированием луча наводки. В группе персонализированной коагуляции коагуляты наносились с выставлением мощности каждому коагуляту согласно персонализированному плану коагуляции.

Оценка интенсивности коагулятов производилась на послеоперационных снимках глазного дна, полученных через несколько минут после коагуляции, согласно классификации L'Esperance, которая предусматривает 4 степени интенсивности. II степень интенсивности была принята за оптимальную. Также определяли количество коагулятов нулевой степени, которые были нанесены в соответствии с планом их расположения при моноимпульсной коагуляции и в соответствии с формой паттерна при паттерн-коагуляции, но на контрольных снимках не визуализировались. Подсчет коагулятов осуществлялся с нанесением характерной для определенной интенсивности цветной метки в стандартном графическом редакторе «Paint» операционной системы «Windows».

Оценка оптимальности расположения коагулятов происходила с выявлением блокированных коагулятов, которые попали на сосуды, твердый экссудат и ретинальные геморрагии в области отека, и избыточных коагулятов, которые располагались за пределами области отека.

Оценка равномерности расположения коагулятов производилась посредством последовательного измерения расстояний между коагулятами в компьютерной программе «ImageJ 1.51k», при этом отрезки, соединяющие коагуляты, разбивали область отека на треугольники, которые соответствовали триангуляции Делоне. Показателем являлась величина стандартного отклонения от среднего расстояния между коагулятами.

Статистическая обработка данных осуществлялась программой StatPlus Pro 6.2.0.0. (лицензия №8858544). Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая отсутствие нормальности распределения в большинстве полученных данных, для их представления использовалось указание медианы, межквартильного размаха и минимальных с максимальными значениями (М (Q1-Q3), max-min). Для оценки статистической значимости различий количественных данных между группами использовались непараметрические методы статистики для сравнения нескольких независимых выборок – дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Оценка статистической значимости отличий данных до лечения и после лечения внутри групп производилась с использованием методов для двух зависимых выборок – критерий Уилкоксона и критерий знаков.

С целью определения возможностей персонализации лазеркоагуляции сетчатки проводился анализ результатов общепринятой методики лазеркоагуляции сетчатки при ДМО, которая выполнялась с применением моноимпульсного и паттерн-режима.

При анализе изображения глазного дна вели подсчет количества коагулятов различной интенсивности. В результате анализа 9684 коагулятов на 63 снимках глазного дна группы паттерн-коагуляции и 8334 коагулятов на 56 снимках группы моноимпульсной коагуляции выявлено соответственно 31,85% и 25,15% коагулятов оптимальной интенсивности. При этом 32,5% коагулятов в группе моноимпульсной коагуляции имели нулевую интенсивность и 9,5% - при паттерн-коагуляции. Количество коагулятов других трех степеней распределилась следу-

ющим образом: I степени – 23,07% при паттерн-коагуляции и 17,63% при моноимпульсной, III степени – 21,17% и 15,52%, IV степени – 14,4% и 9,2% соответственно.

В ходе анализа изображения глазного дна после лечения проводился подсчет неоптимально расположенных коагулятов, которые попали на анатомические структуры в области отека и за его пределы. В группе паттерн коагуляции было выявлено 24,34% таких коагулятов, при моноимпульсной коагуляции – 7,99%.

С целью оценки равномерности распределения коагулятов в зоне отека проводилось измерение расстояний между наносимыми коагулятами и вычислялась величина стандартного отклонения от среднего. Всего было измерено 24745 расстояний, и величина стандартного отклонения в группе паттерн коагуляции составила 8,16 (6,95-8,9) пикселей, в группе моноимпульсной коагуляции 8,44 (7,82-9,21) пикселей. Разница между группами не имела статистической значимости ($p=0,0591$), а столь малые величины отклонения говорят о высокой равномерности распределения коагулятов.

Использование паттерн-коагуляции позволяет получать 35,2% коагулятов оптимальной интенсивности и 75,66% коагулятов оптимального расположения, и, если допустить, что все коагуляты адекватной интенсивности были адекватно расположены, то количество ТОК составит лишь 35,2%. При моноимпульсной коагуляции количество коагулятов оптимальной интенсивности и оптимального расположения было 21,82% и 92,18% соответственно. Таким образом, максимально число ТОК составит 21,82%.

Снижение количества коагулятов адекватной интенсивности, а, следовательно, и количества ТОК происходит из-за несовершенства методики коррекции мощности в ходе проведения лазеркоагуляции, которая превентивно не учитывает индивидуальной высоты сетчатки в месте нанесения коагулята.

С целью нивелирования влияния высоты сетчатки на интенсивность коагулята за счет превентивной коррекции мощности у пациентов с достаточно прозрачными средами и средней пигментацией сетчат-

ки, которым проводилось лазерное лечение по поводу ДМО, фиксировалась мощность нанесения коагулятов II степени. По данным карты высот, получаемой при ОКТ, выяснялось, при какой высоте отека получались эти коагуляты. По этим данным строился график зависимости, отображающий на какой средней высоте отека применима та или иная мощность с последующей его аппроксимацией. На основе уравнения аппроксимированного графика была написана компьютерная программа «Определение высоты сетчатки для смены мощности лазера». Она показывала при введении значений мощности, до какой высоты сетчатки с этой мощностью можно достичь II степень интенсивности коагулята.

По характеру выявленной зависимости применяемую мощность можно разделить на две группы. Группа низкой мощности, от 160 до 200 мВт, подходила для работы на высоте сетчатки до 382,2 мкм. Группа высокой мощности, больше 200 мВт, подходила для высоты отека до 540,9 мкм. Данную зависимость необходимо учитывать при проведении лечения, поскольку интервал между высокой и низкой мощностью мал, и использование низкой мощности на высоком отеке не даст результата, а применение высокой мощности на незначительном отеке вызовет выраженные повреждения сетчатки.

Лазеркоагуляция сетчатки с превентивной коррекцией мощности направлена на получение максимального количества коагулятов оптимальной интенсивности. Однако, использование паттерн коагуляции, позволяющей легко и быстро наносить равномерно коагуляты, в отличие от моноимпульсной коагуляции, где равномерность зависит от навыков лазерного хирурга, приводит к нанесению почти четверти коагулятов неадекватного расположения.

Для облегчения задачи лазерного хирурга по равномерному распределению коагулятов и исключения попадания коагулятов на анатомические структуры был разработан программный комплекс «Планирование расположения коагулятов». Эта программа подразумевает автоматический анализ изображения глазного дна в виде его сегментирования, что дает возможность сформировать зоны коагуляции с исключением из них анатомических структур. Зоны, в свою очередь, автомати-

чески заполняются коагулятами, причем предлагается несколько видов заполнения на усмотрение хирурга. Рекомендовано отдавать предпочтение тому виду, который вмещает в зоны отека наибольшее количество коагулятов при заданном минимальном расстоянии между ними.

Программный комплекс «Планирование расположения коагулятов» и программа «Определение высоты сетчатки для смены мощности лазера» позволяют проводить персонализированную коагуляцию.

Персонализированная коагуляция осуществлялась следующим образом. Для начала получали изображение макулярной области и проводили ОКТ макулы с формированием карты высот сетчатки. Посредством программного комплекса «Планирование расположения коагулятов» накладывали карту высот сетчатки на изображение макулы. При этом компьютерная программа определяла границы отека и исключала из его области сосуды, ретинальные геморрагии и «твердый» экссудат, формируя область лазерного воздействия, в которой равномерно размещала коагуляты. Далее на сформированный план расположения коагулятов накладывались карты высот сетчатки с границами смены мощности, определенными при помощи программы «Определение высоты сетчатки для смены мощности лазера». Это давало возможность на плане расположения сформировать области коагулятов одинаковой мощности нанесения, которые раскрашивались в соответствующие цвета.

В итоге получали персонализированный план лазеркоагуляции сетчатки, который включал данные о расположении коагулятов и мощности лазерного излучения для их нанесения. В соответствии с планом проводили лазеркоагуляцию сетчатки в моноимпульсном режиме лазерной установки «Valon».

С целью оценки эффективности персонализированной лазеркоагуляции сетчатки с ее применением было пролечено 76 глаз 45 пациентов. В группе производился анализ изображений глазного дна, полученных через несколько минут после лазеркоагуляции с оценкой интенсивности и равномерности расположения коагулятов и подсчетом количества не оптимально расположенных коагулятов.

Оценивали величину уменьшения высоты отека, изменение остроты зрения и центрального поля зрения.

При использовании персонализированной лазеркоагуляции преобладало количество коагулятов оптимальной интенсивности и составило 52,3%, коагулятов оптимального расположения – 94,3%, максимально возможное количество ТОК – 52,3%. Отмечается малое количества коагулятов крайних степеней: I – 10,3% и IV – 5,5%. Показатель равномерности был равен 8,55 пикселя и достоверно не отличался от равномерности расположения при использовании моноимпульсной и паттерн-коагуляции.

Морфофункциональные результаты оценивались через 4 недели.

Достоверного изменения МКОЗ ни при одной методике выявлено не было, однако, снижение зрения после моноимпульсной коагуляции было у 32,1% пациентов, у 26,8% - после паттерн-коагуляции и только у 9,2% после персонализированной коагуляции.

Снижение высоты отека на 20-60 мкм как наиболее часто встречающийся результат в трех группах, достигалось при персонализированной коагуляции в 1,8 раза чаще, чем при паттерн-коагуляции, и в 2,15 раза, чем при моноимпульсной.

С позиции доказательной медицины повышение относительной пользы (ПОП) персонализированной методики лазеркоагуляции составило 48,94% относительно паттерн-коагуляции и 58,5% – относительно моноимпульсной.

При персонализированной лазеркоагуляции в сравнении с паттерн- и моноимпульсной коагуляцией потеря средней светочувствительности сетчатки была меньше на 0,81 дБ и 0,75 дБ соответственно, а выраженность локальных повреждений на 0,55 дБ и 0,49 дБ соответственно.

Применение персонализированной лазеркоагуляции позволяет достигать большего числа ТОК, что увеличивает предсказуемость результатов в виде уменьшения высоты отека и сохранения зрительных функций, и приводит к меньшему повреждению сетчатки.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная персонализированная лазеркоагуляция сетчатки на основе предварительного планирования мощности излучения и размещения коагулятов в зависимости от высоты отека и расположения анатомических структур позволяет повысить эффективность лечения ДМО на 58,5% в сравнении с моноимпульсной коагуляцией и на 48,94% в сравнении с паттерн-коагуляцией.

2. При лечении диабетического макулярного отека общепринятые методики лазеркоагуляции обеспечивают недостаточное количество технически оптимальных коагулятов: моноимпульсная коагуляция – не более 25,15%, паттерн-коагуляция – не более 31,8%, что обусловлено наличием значительного количества коагулятов недостаточной/избыточной интенсивности или попаданием коагулятов на ретинальные сосуды, геморрагии, очаги «твердого» экссудата или за пределы зоны отека.

3. Для получения технически оптимальных лазеркоагулятов при лечении ДМО необходимо учитывать индивидуальные особенности сетчатки в зоне отека: при толщине сетчатки до 360 мкм мощность лазерного излучения не должна превышать 200 мВт, при отеке высотой 360-420 мкм – 220 мВт, а при отеке 420-540 мкм – 240 мВт; для равномерного размещения коагулятов в области отека разработан программный комплекс «Планирование расположения коагулятов».

4. Разработана методика персонализированной лазеркоагуляции сетчатки, учитывающая индивидуальные особенности расположения анатомических структур сетчатки и высоты отека (патент РФ №2629071), позволяющая проводить предварительное планирование лазеркоагуляции с целью увеличения количества технически оптимальных коагулятов и повышения эффективности лечения ДМО.

5. Использование разработанной методики персонализированной лазеркоагуляции сетчатки для лечения ДМО на основе предварительного планирования мощности и размещения коагулятов позволяет в 1,48 и 2,08 раза увеличить количество технически оптимальных коагулятов по сравнению с существующими ме-

тодиками (паттерн-коагуляцией и моноимпульсной коагуляцией соответственно), что повышает частоту достижения анатомического результата (уменьшения отека сетчатки на 20-60 мкм) в 1,8 и 2,15 раза и уменьшает потерю светочувствительности сетчатки на 0,81 дБ и 0,75 дБ.

Практические рекомендации

1. Использование компьютерной программы по подбору мощности в зависимости от высоты сетчатки в области отека позволяет получить большее количество коагулятов адекватной интенсивности во время проведения лазеркоагуляции при диабетическом макулярном отеке.

2. При лазерном лечении диабетического макулярного отека использование плана оптимального расположения коагулятов, сформированного при помощи компьютерной программы, позволяет наносить коагуляты с учетом формы отека и расположения анатомических структур.

3. Совместное использование плана оптимального расположения коагулятов и превентивной коррекции мощности при лазеркоагуляции сетчатки дает возможность увеличения количества технически оптимальных коагулятов, что позволит увеличить эффективность и безопасность лазерного лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком.

4. Результаты исследования могут использоваться при обучении врачей-офтальмологов технике выполнения лазеркоагуляции сетчатки при лечении ДМО.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Интеграция персонализированной лазеркоагуляции сетчатки, которая включает превентивную коррекцию мощности и равномерное размещение коагулятов в области отека с учетом анатомических особенностей, в лазерные установки с ав-

томатическим позиционированием луча наводки позволит увеличить точность выполнения разработанной методики, что повысит ее эффективность.

Предоперационное планирование мощности лазерного излучения и мест лазерного воздействия на сетчатку в соответствии с разработанной методикой при субпороговых методах лазерного лечения, в которых нет возможности интраоперационного отслеживания оптимальности параметров лазера, позволит достигать желаемого результата независимо от опыта лазерного хирурга.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DCCT – the diabetes control and complications trial – исследование компенсации диабета и его осложнений

ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – Исследование раннего лечения диабетической ретинопатии

mETDRS – modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

MD – mean deviation – общая потеря светочувствительности, периметрический индекс

PEDF – pigment epithelium derived factor – фактора роста пигментного эпителия

PSD – pattern standard deviation – выраженность локальных дефектов, периметрический индекс

MMG – mild macular grid – мягкая макулярная решетка

VEGF – vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста

АД – артериальное давление

ДМО – диабетический макулярный отек

ДРП – диабетическая ретинопатия

ИК – инфракрасный

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПЭ – пигментный эпителий

СД – сахарный диабет

ТОК – технически оптимальный коагулят

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулаева, Э. А. Анти-VEGF терапия пролиферативной диабетической ретинопатии: от исследований к реальной клинической практике / Э. А. Абдулаева, Э. Л. Минхузина, А. Н. Кусков // Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 97–103.
2. Аверина, М. М. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ангиогенеза / М. М. Аверина, Н. С. Туманова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2020. – № S2. – С. 6–13.
3. Акулов, С. Н. Диабетическая ретинопатия в клинической практике офтальмологической службы ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» / С. Н. Акулов, Е. В. Кабардина // Главный врач Юга России. – 2017. – № 1(53). – С. 34–36.
4. Амиров, А. Н. Диабетический макулярный отёк: эпидемиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, лечение / А. Н. Амиров, Э. А. Абдулаева, Э. Л. Минхузина // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 1. – С. 70–74.
5. Анализ результатов лечения диффузного диабетического макулярного отека / Л. Н. Борискина, М. Ю. Гуро, В. Н. Потапова [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 2. – С. 86–90.
6. Анализ эффективности комплексного лечения диабетической пролиферативной ретинопатии и диабетического макулярного отека / А. Ж. Фурсова, М. М. Пупышева, М. Е. Филимонов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 1. – С. 80–83.
7. Антагонисты васкулоэндотелиального фактора роста в лечении диабетической ретинопатии: проблемы и перспективы / А. В. Файзуллин, Е. А. Бурьян, Т. Д. Губченко [и др.] // Вестник фармации. – 2020. – № 2(88). – С. 88–94.
8. Антиангиогенная терапия неоваскулярных заболеваний макулярной области (отдаленные результаты) / С. А. Коротких, Е. В. Бобыкин, Н. С. Назарова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 76–84.

9. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отеке / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Р. М. Зайнуллин [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 2. – С. 93–95.
10. Балашевич, Л. И. Глазные проявления диабета / Л. И. Балашевич. – Санкт–Петербург : МАПО, 2004. – 282 с.
11. Балашевич, Л. И. Диабетическая офтальмопатия / Л. И. Балашевич, А. С. Измайлов. – Санкт–Петербург : Человек, 2012. – 336 с.
12. Балашевич, Л. И. Лазеры и заболевания глазного дна: вчера и сегодня / Л. И. Балашевич // Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра : материалы науч.-практ. конф. – Москва, 2009. – С. 63–69.
13. Балашевич, Л. И. Отдаленные результаты лечения диффузного макулярного отека после панретинальной коагуляции в сочетании с лазеркоагуляцией в макуле / Л. И. Балашевич, М. В. Гацу, А. С. Измайлов // Офтальмохирургия. – 2006. – № 3. – С. 20–24.
14. Бикбов, М. М. Анализ состояния центральной зоны сетчатки при диабетическом макулярном отеке на фоне терапии ингибитором ангиогенеза / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Р. М. Зайнуллин // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 4–7.
15. Бикбов, М. М. Изменение оптической плотности макулярного пигмента на фоне терапии диабетического макулярного отека / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Р. М. Зайнуллин // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 35–37.
16. Бикбов, М. М. Результаты эндовитреальной хирургии диабетического макулярного отека / М. М. Бикбов, Р. М. Зайнуллин, Р. Р. Файзрахманов // Точка зрения. Восток – Запад. – 2017. – № 2. – С. 9–12.
17. Бикбов, М. М. Функциональная активность сетчатки при сочетании диабетического макулярного отека с эпиретинальной мембраной / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Р. М. Зайнуллин // Офтальмология. – 2018. – № 1(26). – С. 46–48.

18. Бикбов, М. М. Эффективность витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке в сочетании с витреомакулярным тракционным синдромом / М. М. Бикбов, Р. М. Зайнуллин, Р. Р. Файзрахманов // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 31–35.
19. Биомаркеры диабетической ретинопатии / М. В. Будзинская, Д. В. Липатов, В. Г. Павлов [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 88–94.
20. Бобыкин, Е. В. Лечение заболеваний макулы: взгляд в будущее (обзор литературы) / Е. В. Бобыкин // Отражение. – 2020. – № 1-2(10). – С. 61–72.
21. Бобыкин, Е. В. Современные подходы к лечению диабетического макулярно-го отёка / Е. В. Бобыкин // Офтальмохирургия. – 2019. – № 1. – С. 67–76.
22. Богданович, А. Б. Изменение органа зрения при сахарном диабете. Современные методы лечения / А. Б. Богданович // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 182–184.
23. Бойко, Э. В. Сравнительный анализ эффективности антиангиогенной терапии и витрэктомии в лечении диабетического макулярного отека на фоне патологии витреоретинального интерфейса / Э. В. Бойко, Д. Х. Осканов, С. В. Сосновский // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 55–60.
24. Бойко, Э. В. Фокальная навигационная лазерная коагуляция сетчатки с помощью ОКТ-картирования / Э. В. Бойко, Д. С. Мальцев // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 3. – С. 56–60.
25. Большунов, А. В. Первый опыт клинического использования лазерной офтальмологической установки PASCAL PHOTOCOAGULATOR / А. В. Большунов // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 4. – С. 37–38.
26. Борзилова, Ю. А. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах / Ю. А. Борзилова, Л. А. Болдырева, И. В. Шлык // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 4. – С. 98–103.

27. Братко, Г. В. К вопросу о ранней диагностике и частоте встречаемости диабетического макулярного отека и формировании групп риска его развития / Г. В. Братко, В. В. Черных, О. В. Сазонова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 1. – С. 33–36.
28. Будзинская, М. В. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию / М. В. Будзинская, А. Ж. Фурсова, Е. К. Педанова // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 2. – С. 117–124.
29. Буряков, Д. А. Клинико-функциональные особенности комбинированной лазерной технологии лечения диабетического макулярного отека / Д. А. Буряков, А. В. Дога, Е. К. Педанова // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 49–52.
30. Величко, П. Б. Анализ результатов хирургического лечения диабетического макулярного отека с эпиретинальным фиброзом после полной панретинальной лазеркоагуляции / П. Б. Величко, М. М. Яблоков, В. А. Козлов // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 1659–1661.
31. Величко, П. Б. Комбинированное лечение диабетического макулярного отека / П. Б. Величко // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 43–45.
32. Величко, П. Б. Комплексное лечение диабетического макулярного отека / П. Б. Величко // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – № 4. – С. 1097–1101.
33. Взаимосвязь морфологических параметров и функциональных показателей у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне антиангиогенной терапии / М. Х. Дуржинская, М. В. Будзинская, А. С. Халатян [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 1(32). – С. 314–318.
34. Витреоретинальная хирургия диабетического макулярного отека в сочетании с эпиретинальной мембраной / Р. М. Зайнуллин, М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов [и др.] // Отражение. – 2018. – Т. 1, № 1(6). – С. 49–51.

35. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком (пилотное исследование) / В. В. Нероев, Н. Б. Чеснокова, Т. Д. Охомицкая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 72–78.
36. Влияние микроимпульсного лазерного лечения на светочувствительность сетчатки при диабетическом макулярном отеке / М. Ю. Гуро, Ю. Ю. Хзарджан, В. Н. Потапова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 4(76). – С. 110–113.
37. Володин, П. Л. Первые результаты лазерного лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки, осложненного макулярным отеком на навигационной системе Navilas 577s / П. Л. Володин, Е. В. Иванова, Ю. И. Кухарская // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 1. – С. 351–353.
38. Воробьева, И. В. Новый способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 на основе ранней диагностики с анализом морфологии сетчатки / И. В. Воробьева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2(15). – С. 59–67.
39. Воробьева, И. В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии / И. В. Воробьева // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 5. – С. 60–67.
40. Гаглов, Б. В. Концентрация VEGF-A во внутриглазной жидкости крыс с аллоксановой моделью сахарного диабета / Б. В. Гаглов, Н. А. Поздеева, И. О. Х. Аль-Дарраджи // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 2. – С. 12–17.
41. Гайдук, К. Ю. Клеточные технологии в лечении пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: современное состояние проблемы / К. Ю. Гайдук, С. В. Чурашов, А. Н. Куликов // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 35–41.

42. Гацу, М. В. Клинико-топографическая классификация диабетических макулопатий / М. В. Гацу, Я. В. Байбородов // Сахарный диабет. – 2008. – № 3. – С. 20–22.
43. Гигинеишвили, Д. Н. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете второго типа и сопутствующей гипертонической болезни : специальность 14.01.07 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гигинеишвили Дареджан Нугзаревна. – Москва, 2016. – 160 с.
44. Грибанова, Е. К. Микрососудистые изменения у пациентов с диабетической ангиоретинопатией / Е. К. Грибанова, Е. С. Климов, Т. С. Древницкая // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2020. – № S2. – С. 44–48.
45. Гурко, Т. С. Методика консервативного лечения диффузного диабетического макулярного отека / Т. С. Гурко // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 1488–1491.
46. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.
47. Демидова, Т. Ю. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение / Т. Ю. Демидова, А. А. Кожевников // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 95–105.
48. Джамалова, Ш. А. Ретроспективная оценка эффективности лазерной коагуляции сетчатки у больных с офтальмодиабетом / Ш. А. Джамалова, Н. Р. Янгиева, З. Х. Курьязова // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 6. – С. 28–31.
49. Диабетическая ретинопатия, пролиферативная стадия при невыясненной форме сахарного диабета / А. В. Зборовская, Т. С. Пилькевич, Н. Б. Курыльцев [и др.] // Офтальмологический журнал. – 2019. – № 2(487). – С. 67–69.

50. Дога, А. В. Клинико-функциональные особенности применения субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия при лечении "плоского" диабетического макулярного отека / А. В. Дога, Е. К. Педанова, Д. А. Буряков // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 1511–1516.
51. Достоинства и недостатки полупроводникового лазеркоагулятора в лечении патологии глазного дна / Л. И. Балашевич, М. В. Гацу, А. С. Измайлов [и др.] // II научная-практическая конференция, посвящая 5-летию Оренбургского филиала МНТК«МГ» : тез. докл. – Оренбург, 1994. – С. 140–114.
52. Заборовский, И. Г. Метод диагностики макулярного отека и его типов у пациентов с сахарным диабетом / И. Г. Заборовский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3(51). – С. 85–88.
53. Зайнуллин, Р. М. Изменения в структуре центральной зоны сетчатки при лечении макулярного отека при сахарном диабете / Р. М. Зайнуллин, Р. Р. Файзрахманов // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 121–124.
54. Зайнуллин, Р. М. Морфофункциональная характеристика центральной зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком / Р. М. Зайнуллин, Р. Р. Файзрахманов, И. И. Гилязова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 12(187). – С. 76–79.
55. Ибрагимова, Р. Р. Перспективные направления патогенетического лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека / Р. Р. Ибрагимова, Т. Р. Мухамадеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 4(88). – С. 108–112.
56. Иванова, Н. В. Эффективность применения флавоноида (кверцетина) в лечении диабетического макулярного отека / Н. В. Иванова, Н. А. Ярошева, Л. М. Ярошева // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 56–60.

57. Измайлов, А. С. Влияние панретиальной лазеркоагуляции на отдаленные результаты лазерного лечения диабетической макулопатии / А. С. Измайлов, Л. И. Балашевич // Офтальмохирургия. – 2004. – № 1. – С. 35–39.
58. Измайлов, А. С. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек (диагностика и лазерное лечение) : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Измайлов Александр Сергеевич. – Санкт–Петербург, 2004. – 46 с.
59. Измайлов, А. С. Классификация и лазерное лечение диабетической макулопатии (Обоснование и результаты лазерного лечения) / А. С. Измайлов, Л. И. Балашевич // I Всероссийский семинар–круглый стол «МАКУЛА-2004» : тез. докл. – Ростов на Дону : Тип. Фактор времени, 2004. – С. 39–42.
60. Измайлов, А. С. Лечение витреоретинальных осложнений диабета / А. С. Измайлов, Л. И. Балашевич // Глазные проявления диабета / под ред. проф. Л.И. Балашевича. – Санкт–Петербург : Изд. дом СПбМАПО, 2004. – С. 214–312.
61. Измайлов, А. С. Обоснование лечебного применения в офтальмологии полупроводникового (0,8 мкм) минилазера. Экспериментально-клиническое исследование : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Измайлов Александр Сергеевич. – Москва, 1993. – 26 с.
62. Измайлов, А. С. Применение диодного лазера (0,81 мкм) в режимах микрофотокоагуляции и лазерной коагуляции высокой плотности для лечения диабетического макулярного отека / А. С. Измайлов, Т. В. Коцур // Медицинский альманах. – 2016. – № 1(41). – С. 103–105.
63. Измайлов, А. С. Субпороговые методики лазерного лечения (810 нм) диабетического макулярного отёка / А. С. Измайлов, Т. В. Коцур // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11, № 14. – С. 15–20.

64. Изменение оптической плотности макулярного пигмента как показатель формирования диабетического макулярного отека / М. М. Бикбов, Р. М. Зайнуллин, Р. Р. Файзрахманов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 73–76.
65. Изменения витреоретинального интерфейса у пациентов с впервые выявленным диабетическим макулярным отеком / А. Н. Куликов, С. В. Сосновский, Р. Д. Березин [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 133–136.
66. Интравитреальное применение глюкокортикостероидных препаратов в лечении диабетического макулярного отека (обзор литературы) / М. М. Бикбов, Т. Р. Гильманшин, Р. М. Зайнуллин [и др.] // Точка зрения. Восток - Запад. – 2020. – № 2. – С. 66–69.
67. Интраокулярные факторы риска первичного развития диабетического макулярного отека при сахарном диабете 2-го типа / М. В. Пшеничнов, О. В. Коленко, Е. Л. Сорокин [и др.] // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 225–229.
68. Ионкина, И. В. Клинико-анамнестические и морфологические особенности развития диабетического макулярного отека / И. В. Ионкина, О. М. Жеребцова, А. Г. Гринев // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 3. – С. 51–54.
69. Ионкина, И. В. Патогенетические факторы формирования морфологических форм диабетического макулярного отека (обзор литературы) / И. В. Ионкина, О. М. Жеребцова, А. Г. Гринев // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, № 3(103). – С. 131–135.
70. Ионкина, И. В. Факторы риска и морфологические особенности макулярного отека у больных сахарным диабетом / И. В. Ионкина, О. М. Жеребцова, А. Г. Гринев // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 5(188). – С. 21–24.

71. Исангулова, Л. Х. Распространенность диабетического макулярного отека при различных формах диабетической ретинопатии / Л.Х. Исангулова // Точка зрения. Восток - Запад. – 2015. – № 2. – 36 с.
72. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии / М. В. Будзинская, Д. В. Петрачков, О. А. Савочкина [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 5-2. – С. 272–277.
73. Казайкин, В. Н. Диабетическая ретинопатия: клиника, диагностика и лечение / В. Н. Казайкин. – Москва : НПЦ Мединформ, 2016. – 35 с.
74. Кирилук, М. Л. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы / М. Л. Кирилук, В. А. Ищенко // Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15, № 7. – С. 567–575.
75. Клинико-лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза и комплексное лечение макулярного отека у пациентов с ранними клиническими формами диабетической ретинопатии / Т. В. Шелковникова, Н. Ю. Баркова, Х. П. Тахчиди [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – № 10. – С. 49–53.
76. Клинико-экономическая оценка афлиберцепта при диабетическом макулярном отеке / А. К. Альмадиева, К. С. Абсаттарова, К. В. Манабаев [и др.] // Медицина (Алматы). – 2019. – № 10-11(208-209). – С. 62–72.
77. Ковалева, С. А. Актуальные вопросы предоставления и оплаты медицинской помощи в рамках ОМС пациентам с заболеваниями сетчатки / С. А. Ковалева, Д. В. Федяев, Ю. В. Серяпина // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2021. – № 1(43). – С. 63–72.
78. Комбинированная терапия при сочетании макулярного отека и пролиферативной диабетической ангиоретинопатии / Е. Н. Хомякова, А. А. Рябцева, С. Г. Сергушев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 6. – С. 67–72.
79. Коротких, С. А. Эффективность ангиопротекторов при диабетической ретинопатии / С. А. Коротких, Е. С. Князева, А. Е. Богачев // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 45–48.

80. Коцур, Т. В. Комплексная инструментальная оценка анатомических и функциональных результатов применения лазерной (810 нм) субпороговой коагуляции высокой плотности / Т. В. Коцур, А. С. Измайлов // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 133–136.
81. Коцур, Т. В. Эффективность лазерной коагуляции в макуле и микрофотокоагуляции высокой плотности в лечении диабетической макулопатии / Т. В. Коцур, А. С. Измайлов // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 43–45.
82. Крылова, И. А. Лазерное лечение диабетического макулярного отёка / И. А. Крылова, А. П. Гойдин, О. Л. Фабрикантов // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 147–149.
83. Крылова, И. А. Сравнительная эффективность субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия и стандартной пороговой лазеркоагуляции по типу «решётки» при диабетическом макулярном отёке / И. А. Крылова, А. П. Гойдин, О. Л. Фабрикантов // Медицина. – 2017. – Т. 5, № 1(17). – С. 1–8.
84. Крылова, И. А. Трудности диагностики ретинальной артериальной макроаневризмы / И. А. Крылова, О. Л. Фабрикантов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 4(72). – С. 85–90.
85. Курмис, М. А. Лазерное лечение диабетической ретинопатии / М. А. Курмис // Наука и образование сегодня. – 2018. – № 8(31). – С. 60–63.
86. Лазерная коагуляция сетчатки у больных диабетической ретинопатией: что делать и когда? / В. Ф. Экгардт, К. Н. Дашенко, Ю. Н. Звездин [и др.] // Отражение. – 2018. – № 2(7). – С. 49–54.
87. Лазерная мультикolor-офтальмоскопия в комплексной диагностике тяжелой пролиферативной диабетической ретинопатии / В. В. Нероев, О. В. Зайцева, Т. Д. Охочимская [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 2. – С. 22–31.

88. Лебедев, Я. Б. Клинические особенности и эффективность лечения диабетического макулярного отёка путем интраокулярного введения луцентиса после витрэктомии / Я. Б. Лебедев, Е. Л. Сорокин // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 162–165.
89. Лепеха, А. В. Опыт использования препарата Озурдекс в лечении макулярного отека диабетического генеза / А. В. Лепеха, Н. Н. Горбачев // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 2. – С. 161–165.
90. Липатов, Д. В. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы / Д. В. Липатов, О. И. Лышканец // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 4. – С. 128–139.
91. Лыскин, П. В. Витреомакулярная тракция. Теоретические и практические аспекты лечения / П. В. Лыскин, М. И. Згоба // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 1. – С. 43–51.
92. Магомедова, М. М. Сравнительный анализ и оценка достоверности методов исследования остроты зрения у пациентов с макулярной патологией / М. М. Магомедова, М. М. Нурудинов, А. Г. Д. Алиев // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 1(26). – С. 56–59.
93. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, Р. М. Зайнуллин [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 263–269.
94. Место субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия при лечении диабетического макулярного отека / А. В. Дога, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 67–70.
95. Методы математического моделирования лазерного воздействия на глазное дно для оценки терапевтического эффекта / А. С. Широканев, А. С. Кибиткина, Н. Ю. Ильясова [и др.] // Компьютерная оптика. – 2020. – Т. 44, № 5. – С. 809–820.

96. Московченко, А. А. Диффузный диабетический макулярный отек при сахарном диабете 2 типа, морфометрические градации, закономерности прогрессирования / А. А. Московченко, Е. Л. Сорокин // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 97–100.
97. Московченко, А. А. Отслойка нейроэпителия как основной морфометрический признак градации тяжести диффузной стадии диабетического макулярного отека при сахарном диабете 2-го типа / А. А. Московченко, Е. Л. Сорокин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 69–71.
98. Мошетьева, Л. К. Ангиогенные факторы в слезе и клинко-морфологические показатели при диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации: влияние рабинизумаба / Л. К. Мошетьева, Д. А. Сычев, И. В. Воробьева // Офтальмология. – 2018. – № 1(26). – С. 113–119.
99. Некоторые аспекты патогенеза и комплексного лечения диабетического макулярного отека на фоне сахарного диабета 2 типа / Т. В. Шелковникова, Х. П. Тахчиди, Н. Ю. Баркова [и др.] // Российская детская офтальмология. – 2018. – № 2. – С. 14–19.
100. Нуртен, У. Лечение диабетического макулярного отека / У. Нуртен // Точка зрения. Восток - Запад. – 2020. – № 4. – С. 78–79.
101. Обоснование оптимальных сроков для проведения витреоретинального вмешательства на фоне предоперационной антивазопролиферативной терапии при пролиферативной диабетической ретинопатии / М. М. Бикбов, М. Р. Каланов, Т. Р. Гильманшин [и др.] // Точка зрения. Восток - Запад. – 2020. – № 3. – С. 13–15.
102. Оптико-акустическая технология термометрии хориоретинального комплекса при лазерной коагуляции тканей глазного дна в эксперименте / А. В. Большунов, В. И. Сипливый, А. В. Ларичев [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – Т. 1, № 5. – С. 33–35.

103. Оптическая когерентная ангиография в диагностике офтальмологических заболеваний. Проблемы, перспективы (обзор) / В. А. Серебряков, Э. В. Бойко, М. В. Гацу [и др.] // Оптический журнал. – 2020. – Т. 87, № 2. – С. 3–35.
104. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии / А. С. Стоюхина, М. В. Будзинская, С. Г. Стоюхин [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 1. – С. 104–111.
105. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека / Т. Г. Каменских, Ю. С. Батищева, И. О. Колбенов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 383–388.
106. Оранская, А. Н. Диабетическая ретинопатия: два взгляда на одну проблему / А. Н. Оранская, К. Г. Гуревич // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 36. – С. 14–23.
107. Организменные факторы риска первичного формирования диабетического макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / М. В. Пшеничнов, О. В. Коленко, Е. Л. Сорокин [и др.] // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 63–69.
108. Осканов, Д. Х. Патология витреоретинального интерфейса и антиангиогенная терапия макулярного отека при диабетической ангиоретинопатии / Д. Х. Осканов, С. В. Сосновский, Э. В. Бойко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 635–638.
109. Осложненное течение беременности у пациентки с сахарным диабетом 1 типа - клинический случай / К. В. Ромасюк, А. В. Ромасюк, О. И. Мищенко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2021. – № 1(84). – С. 87–90.
110. Острота зрения как критерий эффективности антиангиогенной терапии при диабетическом макулярном отеке / Д. Х. Осканов, А. Н. Куликов, С. В. Сосновский [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 203–206.

111. Оценка безопасности повторных сеансов субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия при лечении диабетического макулярного отека / Д. А. Буряков, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 3. – С. 19–21.
112. Оценка объективности данных визометрии у пациентов с макулярной патологией / М. М. Магомедова, М. М. Нурудинов, А. Г. Д. Алиев [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 3. – С. 121–124.
113. Оценка эпидемиологической ситуации и доступности медицинской помощи пациентам с заболеваниями сетчатки глаза в Российской Федерации / И. В. Ларичева, И. М. Сон, Е. С. Ястребова [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2020. – № 10. – С. 26–36.
114. Павлов, В. Г. Современные тенденции скрининга диабетической ретинопатии / В. Г. Павлов, А. Л. Сидамонидзе, Д. В. Петрачков // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 4-2. – С. 300–309.
115. Помыткина, Н. В. Оптическая когерентная томография-ангиография в исследовании ретинального кровотока у беременных с сахарным диабетом / Н. В. Помыткина, Е. Л. Сорокин, Я. Е. Пашенцев // Офтальмохирургия. – 2021. – № 1. – С. 30–38.
116. Преимущества и недостатки различных технологий выполнения панретиальной лазеркоагуляции сетчатки / А. Г. Щуко, В. В. Букина, Т. Н. Юрьева [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 1. – С. 397–401.
117. Применение каскадной плазмофильтрации (реофереза) в комплексном лечении тромбоза Центральной вены сетчатки / А. Н. Куликов, А. А. Соколов, П. А. Качерович [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S1. – С. 55–59.

118. Применение оптической когерентной томографии для оценки результатов лечения диабетического макулярного отека с помощью лазеркоагуляции тканей глазного дна и интравитреального введения ранибизумаба (луцентиса) / Ю. С. Батищева, И. О. Колбенов, Н. Р. Нугаева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 75–80.
119. Профилактика слепоты при сахарном диабете. От лазерной коагуляции сетчатки к фармакологии / Ф. Е. Шадричев, Т. Ю. Демидова, Н. Н. Григорьева [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 68–78.
120. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии / А. Ж. Фурсова, В. Е. Забанова, Ю. А. Гамза [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 2. – С. 114–122.
121. Проценко, М. В. Экономический анализ афлиберцепта при диабетическом макулярном отёке / М. В. Проценко // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2016. – № 2(24). – С. 67–71.
122. Распространенность офтальмологических заболеваний в популяционной выборке старше 50 лет / И. В. Мунц, А. О. Диреев, О. Г. Гусаревич [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 3. – С. 106–115.
123. Результаты применения афлиберцепта при лечении отечной формы диабетической ретинопатии / О. В. Туманова, И. Б. Медведев, Л. И. Аиткулова [и др.] // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2019. – Т. 2, № 3(26). – С. 45–47
124. Результаты применения ингибиторов ангиогенеза в лечении диабетического макулярного отека / В. Соколов, Л. Мироненко, Ю. Минаева [и др.] // Annali d'Italia. – 2021. – № 15-1. – С. 35–39.
125. Результаты реализации программы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Ю. И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16, № 25. – С. 1–48.

126. Рожко, Ю. И. Связь между томографическими параметрами сетчатки и зрительной функцией при диабетическом макулярном отёке / Ю. И. Рожко, Л. Н. Марченко // Офтальмология. Восточная Европа. – 2011. – № 4(15). – С. 34–42.
127. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека / А. Г. Исхакова, А. В. Золотарев, Д. А. Виктор [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 62–69.
128. Сахарный диабет 1 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 41–112.
129. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S2. – С. 4–102.
130. Сергушев, С. Г. Анти-VEGF препараты в терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком / С. Г. Сергушев, Е. Н. Хомякова // Клиническая офтальмология. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 238–244.
131. Сергушев, С. Г. Роль структурных изменений при ОКТ у пациентов с диабетическим макулярным отеком / С. Г. Сергушев // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 4(35). – С. 283–284.
132. Серебряков, В. А. Оптико-акустический мониторинг температуры сетчатки при лазерной терапии в режиме реального времени / В. А. Серебряков, Э. В. Бойко, А. В. Ян // Оптический журнал. – 2014. – Т. 81, № 6. – С. 14–26.
133. Современные аспекты диагностики и лечения диабетического макулярного отека / А. В. Дога, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 51–59.
134. Современные аспекты хирургического лечения диабетической ретинопатии / А. М. Федорова, А. А. Субтелло, В. В. Соленов [и др.] // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 40–46.
135. Современные подходы к диагностике диабетического макулярного отека / А. В. Дога, П. Л. Володин, Е. В. Иванова [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 260–266.

136. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека / Ю. С. Астахов, Ф. Е. Шадричев, М. И. Красавина [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т. II, № 4. – С. 59–69.
137. Сравнительная оценка различных методов диагностики диабетического макулярного отека / Ф. Е. Шадричев, Ю. С. Астахов, Н. Н. Григорьева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 4. – С. 25–27.
138. Сравнительная оценка эффективности имплантата с дексаметазоном и ранибизумаба в лечении макулярного отека при сахарном диабете / М. М. Бикбов, М. Р. Каланов, Р. М. Зайнуллин [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 1(32). – С. 111–114.
139. Сравнительная характеристика результатов применения разнонаправленной интравитреальной фармакотерапии в лечении диабетического макулярного отека / М. М. Бикбов, К. И. Кудоярова, Р. М. Зайнуллин [и др.] // Офтальмохирургия. – 2021. – № 1. – С. 39–45.
140. Сравнительная эффективность микроимпульсного лазерного лечения диабетического макулярного отека / М. Ю. Гуро, Ю. Ю. Хзарджан, В. Н. Потапова [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 6. – С. 24–27.
141. Сравнительная эффективность микроимпульсного лазерного лечения диабетического макулярного отека / М. Ю. Гуро, Ю. Ю. Хзарджан, В. Н. Потапова [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 1(32). – С. 25–28.
142. 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.] // Сахарный диабет. – 2017. – № 1. – С. 68–74.

143. Стебнев, С. Д. Современные витреоретинальные хирургические технологии в лечении больных с тяжелыми диабетическими поражениями заднего отдела глаза : специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Стебнев Сергей Дмитриевич. – Самара, 2006. – 46 с.
144. Структурно-функциональные изменения сетчатки при воздействии различных длин волн в лечении диабетической ретинопатии / А. Г. Щуко, В. В. Букина, А. Н. Злобина [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 430–433.
145. Структурно-функциональный анализ центральной зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, А. Л. Ярмухаметова [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 99–104.
146. Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие при лечении диабетического макулярного отека / А. В. Дога, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 58–61.
147. Сук, С. А. Содержание sICAM-1 в крови при диабетическом макулярном отеке у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа во взаимосвязи с данными инструментальных методов исследования глазного дна / С. А. Сук, М. Л. Кирилук, С. А. Рыков // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 65–73.
148. Сущенко, Г. А. Субпороговая микроимпульсная лазерная коагуляция отслойки сетчатки у детей / Г. А. Сущенко, Л. Н. Марченко // Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. – 2020. – Т. 18, № 8. – С. 89–96.
149. Технология комбинированного лазерного лечения диабетического макулярного отека. Первые результаты / А. В. Дога, Г. Ф. Качалина, Е. К. Педанова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 39–44.

150. Тонкопий, О. В. Наш опыт лечения отечной не тракционной диабетической макулопатии с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия с использованием желтого диодного лазера 577нм ("quantel medical") / О. В. Тонкопий, О. М. Станишевская // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 2. – С. 107–110.
151. Файзрахманов, Р. Р. Витрэктомия в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке (обзор литературы) / Р. Р. Файзрахманов, М. Р. Каланов, Р. М. Зайнуллин // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 12(187). – С. 257–259.
152. Файзрахманов, Р. Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? / Р. Р. Файзрахманов // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 4. – С. 121–127.
153. Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики / Е. В. Бобыкин, В. Я. Крохалев, Р. В. Буслаев [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 21–29.
154. Функциональное экспресс-тестирование и динамический самоконтроль в диагностике и лечении заболеваний макулярной области сетчатки / С. О. Милюткина, М. А. Ковалевская, Ю. А. Белый [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 48–54.
155. Функциональные и структурные показатели сетчатки и зрительного нерва у пациентов с диабетическим макулярным отеком и первичной открытоугольной глаукомой / А. Ж. Фурсова, Ю. А. Гамза, М. А. Васильева [и др.] // Российский общенациональный офтальмологический форум. – 2020. – Т. 2. – С. 429–433.
156. Частота встречаемости макулярного отека и группы риска его формирования / Г. В. Братко, О. В. Сазонова, М. В. Ковалева [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 2. – С. 90–92.

157. Чиж, Л. В. Зависимость результатов микрофотокоагуляции диабетического макулярного отека от исходного объема сетчатки макулы / Л. В. Чиж, М. В. Гацу // Всероссийский семинар – «круглый стол» «Макула-2006». – Ростов на Дону, 2006. – С. 390–391.
158. Чупров, А. Д. Микроимпульсное лазерное воздействие в лечении диабетического макулярного отека / А. Д. Чупров, Д. А. Илюхин // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 327–329.
159. Шадричев, Ф. Е. PASCAL – Новая полуавтоматическая паттерн-сканирующая лазерная установка / Ф. Е. Шадричев, Е. Е. Краснощекова // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. III, № 2. – С. 48–51.
160. Шадричев, Ф. Е. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отёке / Ф. Е. Шадричев, Н. Н. Григорьева, Е. С. Рождественская // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 51–66.
161. Шадричев, Ф. Е. Диабетическая ретинопатия (взгляд офтальмолога) / Ф. Е. Шадричев // Сахарный диабет. – 2008. – № 3. – С. 8–11.
162. Шадричев, Ф. Е. Диабетический макулярный отек. Что может предложить современная офтальмология? / Ф. Е. Шадричев, Н. Н. Григорьева, Е. Б. Шкляров // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 88–94.
163. Шадричев, Ф. Е. Новые возможности в профилактике прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом типа 2 / Ф. Е. Шадричев, Н. Н. Григорьева, В. В. Рахманов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3(8). – С. 51–57.
164. Шадричев, Ф. Е. Практические аспекты офтальмологического ведения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией / Ф. Е. Шадричев // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 58–64.
165. Шамсутдинова, З. Р. Особенности применения оптического когерентного томографа в офтальмологической практике / З. Р. Шамсутдинова, Д. А. Абдукадирова // Интернаука. – 2020. – № 17-1(146). – С. 50–52.

166. Шишкин, М. М. Микроструктурные изменения наружного слоя центральной зоны сетчатки и их связь с остротой зрения после витрэктомии по поводу диабетического макулярного отека / М. М. Шишкин, С. Р. Талыбова // Точка зрения. Восток – Запад. – 2017. – № 2. – С. 20–22.
167. Шпак, А. А. Артефакты оптической когерентной томографии / А. А. Шпак, М. В. Коробкова // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 75–80.
168. Экгардт, В. Ф. Диабетическая макулопатия (клиника, диагностика, лечение) : учебное пособие / В. Ф. Экгардт, Е. А. Олевкая. – Челябинск, 2005. – 35 с.
169. Экгардт, В. Ф. Зрительные функции у больных диабетической ретинопатией после лазерной коагуляции сетчатки / В. Ф. Экгардт, К. Н. Дашенко // Отражение. – 2018. – № 1(6). – С. 221–223.
170. Экономические аспекты лечения диабетического макулярного отека на региональном уровне в Российской Федерации / В. Г. Серпик, Д. Г. Арсютов, Е. Г. Гулидова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, № 6. – С. 138–148.
171. Эффективность интравитреального введения луцентиса в лечении диффузного диабетического макулярного отека на фоне панретинальной лазеркоагуляции при пролиферативной диабетической ретинопатии / Л. Н. Борискина, В. Н. Потапова, М. Ю. Гуро [и др.] // Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 23–27.
172. Яблоков, М. М. Вариант лечения диабетического макулярного отека, сочетанного с анти-VEGF-терапией / М. М. Яблоков, П. Б. Величко // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 4. – С. 270–272.
173. Arnarsson, A. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion / A. Arnarsson, E. Stefansson // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41. – P. 877–879.

174. Availability and variability in guidelines on diabetic retinopathy screening in Asian countries / L. Z. Wang, C. Y. Cheung, R. J. Tapp [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 101. – P. 1352–1360.
175. Blood pressure control for diabetic retinopathy / D.V. Do, X. Wang, S.S. Vedula [et al.]. – Text : electronic // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Is. 1, Art. No.: CD006127. – URL: http://www.academia.edu/11816090/Blood_pressure_control_for_diabetic_retinopathy (date accessed: 24.01.2022).
176. Clinical Efficacy of Intravitreal Aflibercept versus Panretinal Photocoagulation for Best Corrected Visual Acuity in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy at 52 Weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial / S. Sivaprasad, A. T. Prevost, J. C. Vasconcelos [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – P. 2193–2203.
177. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema / D. S. Fong, S. F. Strauber, L. P. Aiello [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 2007. – Vol. 125, № 4. – P. 469–480.
178. Deschler, E. K. Side-Effects and Complications of Laser Treatment in Diabetic Retinal Disease / E. K. Deschler, J. K. Sun, P. S. Silva // Seminars in Ophthalmology. – 2014 – Vol. 29, №5-6. – P. 290 – 300.
179. Diabetic macular oedema / G. S. Tan, N. Cheung, R. Simo [et al.] // Lancet Diab. Endoc. – 2017. – Vol. 5. – P. 143–155.
180. Diabetic retinopathy clinical practice guidelines: customized for Iranian population / Z. Rajavi, S. Safi, M. A. Javadi [et al.] // J. Ophthalmic Vis. Res. – 2016. – Vol. 11. – P. 394–414.
181. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review / J. L. Morrison, L. A. Hodgson, L. L. Lim [et al.] // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 44. – P. 321–334.
182. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association / S. D. Solomon, E. Chew, E. J. Duh [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40. – P. 412–418.

183. Evaluation of a Novel. Non Contact. Automated Focal Laser with Integrated (NAVILAS) fluorescein angiography for diabetic macular edema / K. V. Chalam, R. K. Murthy, V. Brar [et al.] // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 19(1). – P. 158–162.
184. Evidence-based review of diabetic macular edema management: consensus statement on Indian treatment guidelines / T. Das, A. Aurora, J. Chhablani [et al.] // Indian J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 64. – P. 14–25.
185. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 13 // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98(5). – P. 834–840.
186. Focal navigated laser photocoagulation in retinovascular disease: clinical results in initial case series / I. Kozak, J. S. Kim, S. F. Oster [et al.] // Retina. – 2012. – Vol. 32(5). – P. 930–935.
187. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010 / J. L. Leasher, R. R. Bourne, S. R. Flaxman [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39. – P. 1643–1649.
188. Guidelines for Diabetic Eye Care. – Munich, Germany : International Council of Ophthalmology, 2014. – URL: <http://www.icoph.org> (date of access: 09.03.2021). – Text : electronic.
189. Guidelines on Diabetic Eye Care / T. Y. Wong, J. Sun, R. Kawasaki [et al.] // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125, № 10. – P. 1608–1622.
190. ICO guidelines for diabetic eye care. – International Council of Ophthalmology, 2017. – URL: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf> (date of access: 09.03.2021). – Text : electronic.
191. IDF diabetes atlas 9th edition. – Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2019. – URL: <http://www.diabetesatlas.org> (date of access: 09.03.2021). – Text : electronic.

192. Kernt, M. Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated laser (Navilas) / M. Kernt, R. E. Cheuteu, S. Cserhati // Clin. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 6. – P. 289–296.
193. Lee, R. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss / R. Lee, T. Y. Wong, C. Sabanayagam // Eye and Vision. – 2015. – Vol. 2. – P. 17.
194. Light versus classic laser treatment for clinically significant diabetic macular edema / F. Bandello, A. Polito, M. Del Borrello [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. – P. 864–870.
195. National guidelines for treatment of diabetic retinopathy: second edition of the national guidelines for treatment of diabetic retinopathy / F. Ziemssen, K. Lemmen, B. Bertram [et al.] // Ophthalmologe. – 2016. – Vol. 113. – P. 623–638.
196. Olk, R. J. Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema / R. J. Olk // Ophthalmology. – 1990. – Vol. 97. – P. 1101–1113.
197. Olk, R. J. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema / R. J. Olk // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93. – P. 938–950.
198. Operational components of telemedicine programs for diabetic retinopathy / M. B. Horton, P. S. Silva, J. D. Cavallerano [et al.]. – Text : electronic // Curr. Diabetes Rep. – 2016. – Vol. 16. – 128. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27796778/> (date of access: 09.03.2020).
199. Park, Y. G. Laser-based strategies to treat diabetic macular edema: history and new promising therapies / Y. G. Park, E. Y. Kim, Y. J. Roh. – Text : electronic // Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol. 2014, art. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (date of access: 09.03.2021).
200. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1 / Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103. – P. 1796–1806.

201. Pramanik, M. Thermoacoustic and photoacoustic sensing of temperature / M. Pramanik, L. V. Wang. – Text : electronic // J. Biomed. Opt. – 2009. – Sep.-Oct., Vol. 14(5). – 054024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (date of access: 09.03.2021).
202. Recommendations for the appropriate management of diabetic macular edema: light on DME survey and consensus document by an expert panel / F. Bandello, E. Midena, U. Menchini [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 26. – P. 252–261.
203. Relhan, N. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema / N. Relhan, H. W. Jr. Flynn // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 28. – P. 205–212.
204. Sattar, N. Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management / N. Sattar, J. M. Gill // Lancet Diab. Endoc. – 2015. – Vol. 3. – P. 1004–1016.
205. Stefánsson, E. The Mechanism of Retinal Photocoagulation – How Does the Laser Work? / E. Stefánsson // Eur. Ophthalmic Review. – 2009. – Vol. 2(1). – P. 76–79.
206. Ten emerging trends in the epidemiology of diabetic retinopathy / C. Sabanayagam, W. Yip, D. S. Ting [et al.] // Ophthal. Epidemiol. – 2016. – Vol. 23. – P. 209–222.
207. The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography / P. D. Bradley, D. A. Sim, P. A. Keane [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – Vol. 57. – P. 626–631.
208. The prevalence of type 2 diabetes among older people in Africa: a systematic review / M. Werfalli, M. E. Engel, A. Musekiwa [et al.] // Lancet Diab. Endoc. – 2016. – Vol. 4. – P. 72–84.
209. 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.] // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 4. – P. 615–625.

210. Time required for navigated macular laser photocoagulation treatment with the Navilas® / M. D. Ober, M. Kernt, M. A. Cortes [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 251(4). – P. 1049–1053.
211. Ting, D. S. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review / D. S. Ting, G. C. Cheung, T. Y. Wong // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 44. – P. 260–277.
212. Wells, J. A. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema / J. A. Wells, A. R. Glassman // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1193–1203.