

**Е.А. ЗАМЫЦКИЙ**

Самарский государственный медицинский университет  
Кафедра офтальмологии

**ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО  
МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

Научный руководитель – профессор А.В. Золотарев

**В статье рассматриваются пороговые и микроимпульсные суб-пороговые методы лазерного лечения диабетического макулярного отека. Уделяется внимание механизмам получения изменений в сетчатке и терапевтического эффекта при каждой из методик. Выясняются их достоинства и недостатки, а также способы доставки лазерного излучения на сетчатку, включая навигационные.**

*Ключевые слова: диабетический макулярный отек, пороговая лазерокоагуляция, микроимпульсная субпороговая лазерокоагуляция, навигационный режим лазерокоагуляции.*

**E.A. ZAMYCKIJ**

**LASER TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA**

**The article considers the threshold and sub-threshold methods of micropulse laser treatment of diabetic macular edema. Attention is paid to the mechanisms of producing changes in the retina and therapeutic effect in each of the methods. The study revealed their strengths and weaknesses, as well as methods of delivery of laser radiation on the retina, including navigation methods.**

*Keywords: diabetic macular edema, laser coagulation threshold, micropulse subthreshold laser coagulation, navigation mode of laser coagulation.*

Сахарный диабет в настоящее время – самое распространенное эндокринное заболевание во всем мире. По данным Международной диабетической федерации, к началу 2013 года в мире насчитывалось более 400 млн пациентов с сахарным диабетом (СД). Кроме того, количество людей с нарушением толерантности к глюкозе, ко-

торые с высокой долей вероятности могут пополнить группу больных с СД, во всем мире составляет 530 млн человек.

Одним из часто встречающихся осложнений СД является диабетическая ретинопатия (ДРП). С ростом стажа СД увеличивается вероятность возникновения поражения органа

зрения. Так, к 20 годам стажа практически у всех больных с СД I типа и у двух третей с СД II типа развивается ДРП<sup>1</sup>.

ДРП в свою очередь может сопровождаться поражением макулярной области сетчатки – диабетическим макулярным отеком (ДМО), основной причиной слепоты и слабовидения у лиц трудоспособного возраста в развитых странах мира. ДМО развивается тем чаще, чем выше стадия ДРП: при непролиферативной – 2-6% случаев, при препролиферативной – 20-63% и при пролиферативной – 70-74%<sup>2</sup>.

Патогенез и классификация диабетического макулярного отека. ДМО – сложная патология сетчатки многофакторного происхождения, основной причиной развития которого является нарушение целостности внутреннего гематоретинального барьера, регулирующего метаболический обмен между кровью и сетчаткой. Главную роль в этом процессе играет эндотелий сосудов сетчатки, где вследствие гипоксии происходит увеличения количества сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, ведет к уменьшению плотности контактов эндотелиоцитов с последующим увеличением проницаемости базальных мембран сосудов сетчатки и пигментного эпителия<sup>3</sup>. К этим анатомическим поражениям мо-

жет присоединяться функциональный фактор: локальное усиление кровотока в капиллярах макулярной сетчатки, обусловленное местной гипоксией, приводит к увеличению перфузионного давления в капиллярах и способствует диффузии из них<sup>4</sup>.

В итоге увеличение притока жидкости в сетчатку на фоне максимально возможной реабсорбционной способности пигментного эпителия приводит к появлению отека сетчатки вплоть до кистозного с отложением «твердого» экссудата – липопротеинов, проникших через несостоятельный гематоретинальный барьер<sup>5</sup>.

В настоящее время нет общепринятой классификации ДМО, но многие исследователи подразделяют отек в зависимости от причин возникновения, выраженности и распространенности диабетических изменений в макулярной области. Если причиной возникновения является локализованное просачивание из несостоятельных капилляров, то возникает фокальный отек; если нарушение наружного гематоретинального барьера, то диффузный; если нарушение в витреомакулярном интерфейсе – тракционный; если закупорка капилляров – ишемический<sup>5</sup>.

По данным крупного рандомизированного исследования ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), по локализации ДМО подразделяется на клинически незначимый и клинически значимый, расположенный в

<sup>1</sup> Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия // Современная оптометрия. – М., 2008. № 4. С. 36.

<sup>2</sup> Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // Archiv Ophthalmologi. – 1984. Vol. 102. P. 520-526.

<sup>3</sup> Haller J.A., Schachat A.P. et al. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema // Advanced studies in ophthalmology. – 2007. Vol. 4. №7. P. 178-190.

<sup>4</sup> Gardner T.W., Aiello L.P. Pathogenesis of diabetic retinopathy / In: Diabetes and ocular disease: past, present and future therapies. Ophthalmology monographs 14. Ed.: Flynn H.W., Smiddy W.E. // Foundation of the American Academy of Ophthalmology. – 2000. P. 1-18.

<sup>5</sup> Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Красавина М.И., Григорьева Н.Н. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. – М., 2009. №4. С. 59-69.

пределах 500 мкм от центра макулы или в пределах одного размера диска зрительного нерва, но размером больше диаметра диска зрительного нерва<sup>6</sup>.

Патогенетические основы применения лазерного воздействия в лечении ДМО. Основоположителем лазерного лечения сетчатки был немецкий офтальмолог Gerd Meyer-Schwickerath, который впервые произвел фотокоагуляцию сетчатки в 1940 году, сфокусировав естественный солнечный свет на сетчатке глаза. Прибор, который он разработал для этого, назывался гелиостат и состоял из вогнутого зеркала с центральным окуляром – это был первый фотокоагулятор<sup>7,8</sup>.

В дальнейшем доктор Meyer-Schwickerath совместно с Н. Littmann в 1956 году в лаборатории Zeiss собрали первый ксеноновый фотокоагулятор, генерирующий свет с различными длинами волн и разрушающий всю толщу сетчатки. В 1960 году Теодоро Мейман разработал первый офтальмологический лазер с монохроматическим светом с длиной волны 694 нм и конкретной точкой приложения в пигментном эпителии сетчатки. Широкое применение лазерокоагуляция сетчатки получила с момента изобретения Фрэнсисом Эсперансой в 1968 году аргонового лазера<sup>9,10</sup>.

В настоящее время для лечения патологии сетчатки широко применяются полупроводниковые диодные лазерокоагуляторы с различными длинами волн: 532 нм, 577 нм, 610 нм, 810 нм. Основной точкой приложения излучения этих лазеров является пигментный эпителий сетчатки (ПЭС), где адсорбируется основная масса излучаемой энергии, но для каждой длины волны имеются и характерные изменения. Зеленый спектр поглощается преимущественно гемоглобином и в меньшей степени, чем желтый, пристеночным оксигемоглобином. К тому же 577 длина волны не оказывает воздействия на ксантофиллы, то есть напрямую не воздействует на сенсорную часть сетчатки, и, в отличие от 532 длины волны, более приемлема в лечении макулярной патологии<sup>11</sup>.

Механизм фотокоагуляции осуществляется через денатурацию белка, индуцированной с помощью поглощения лучистой энергии в хромофорах глаза<sup>12</sup>. Этот процесс происходит в меланоцитах пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и хориоидеи, где лазерная энергия первоначально адсорбируется и превращается в тепло. Создание традиционного лазерного ожога происходит от теплового излучения, которое распространяется к близлежащим слоям от начального очага коагуляции в ПЭС и в сосудистой оболочке глаза. Конечный сероватобелый коагулят в обычной пороговой фотокоагуляции является результатом распространения тепловой волны до нейросенсорной сетчат-

---

<sup>6</sup> Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group // Archives of Ophthalmology. – 1985. Vol. 103, №12. P. 1796-1806.

<sup>7</sup> Novack R. The evolution of laser technology for retinal applications // Retina Today. – 2009. January/February. P. 43-45.

<sup>8</sup> Lock J.H., Fong K.C. Retinal laser photocoagulation // Med J Malaysia. – 2010. Vol. 65. P. 88-94.

<sup>9</sup> Meyer-Schwickerath G.R. The history of photocoagulation // Aust N Z J Ophthalmol. – 1989. Vol. 17. P. 427-461.

<sup>10</sup> L'Esperance F.A. Jr. An ophthalmic argon laser photocoagulation system: design, construction, and laboratory investigations // Trans Am Ophthalmol Soc. – 1968. Vol. 66. P. 827-904.

---

<sup>11</sup> Mainster M.A. Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems // Ophthalmology. – 1986. Vol. 93. P. 952-960.

<sup>12</sup> Kulkarni G.R. Laser-tissue interaction studies for medicine // Bulletin Mat Sci. – 1988. Vol. 11. P. 239-283.

ки с температурой достаточно высокой, чтобы повредить естественную прозрачность сетчатки<sup>13</sup>. Этот внешний признак связан с повышением температуры от 20° С до 30° С выше базовой температуры тела<sup>11</sup>.

Механизм получения терапевтических результатов от лазерного лечения на сегодняшний день недостаточно ясен<sup>5</sup>. Он основывается на разрушении пигментного эпителия и части сетчатки, что позволяет оставшимся участкам получать достаточное количество кислорода, в результате снижается гипоксия сетчатки. Это влечет за собой снижение продуцирования факторов неангиогенеза VEGF и провоспалительных ферментов, увеличение экспрессии антиангиогенного фактора PEDF, который является антагонистом VEGF и приводит, в свою очередь, к снижению проницаемости сосудистой стенки с купированием отека<sup>14</sup>.

В настоящее время лазерные методики лечения ДМО можно разделить на два основных типа. К первому типу относится пороговая лазерокоагуляция, при выполнении которой происходят морфологические изменения в структурах сетчатки, преимущественно в пигментном эпителии. Ко второму типу относятся субпороговые методики, которые не приводят к морфологическим изменениям и не позволяют визуализировать их при офтальмоскопии, обнаружить в бескрасном свете и при проведении флюоресцентной ангиографии, микропериметрии или оптической когерент-

ной томографии<sup>13</sup>.

Пороговые методики. Впервые эффективность лазерокоагуляции в лечении макулярного отека была доказана в масштабном рандомизированном многоцентровом исследовании ETDRS. При этом проводилась либо фокальная лазерокоагуляция в очагах локального отека, или микроаневризм, либо лазерокоагуляция по типу «решетки» (в перекрестьях воображаемой решетки) при диффузном отеке<sup>6</sup>. В погоне за менее травматичными способами лечения широкое распространение в последующем получила модификация методики ETDRS (mETDRS), где, в отличие от оригинального способа, лазерокоагуляции по типу «решетки» подвергались только области утолщения сетчатки и просачивания из микроаневризм<sup>15</sup>. Еще одним методом пороговой лазерокоагуляции является «мягкая макулярная решетка» (mild macular grid), подразумевающая нанесение слабоинтенсивных коагулятов по всей макулярной области<sup>15</sup>. Однако эффективность снижения отека при этой методике на протяжении 12 месяцев оказалась ниже mETDRS<sup>15</sup>.

Тем не менее пороговая коагуляция приводит к видимым ожогам на сетчатке, указывая на то, что температура ткани повышается до уровня, достаточного, чтобы изменить свою естественную прозрачность. Другими словами, фотокоагуляция, которая в настоящее время выполняется с использованием обычного непрерывного лазерного излучения, повреждает нейросенсорную сетчатку, путем распространения тепловой энергии от пигментного эпителия, что немину-

<sup>13</sup> Sivaprasad S., Elagouz M., McHugh D. et al. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical application // Surv Ophthalmol. – 2010. Vol. 55. P. 516-546.

<sup>14</sup> Stefánsson E. The mechanism of retinal photocoagulation: How does the laser work? // Euro Ophthalmol Rev. – 2008. Vol. 2. P. 76-85.

емо приводит к появлению положительных скотом в центральном поле зрения пациента, хотя субъективно пациент этого может и не замечать<sup>16</sup>. Пороговые методики имеют ряд ограничений в применении, таких как фиброз внутренней пограничной мембраны сетчатки, витреомакулярный тракционный синдром<sup>5</sup>.

Субпороговые методики. Микроимпульсная техника фотокоагуляции подразумевает разделение лазерного излучения в «пачки» коротких повторяющихся импульсов, которые длятся от 0,1 секунды до 0,5 секунды. Время «включен» – это продолжительность каждого микроимпульса (обычно от 100 мкс до 300 мкс) и времени «выключен» (от 1,700 мкс до 1,900 мкс) в интервале между последовательными микроимпульсами<sup>13,17</sup>. «Выключен» – время, за которое происходит отвод тепла, что снижает побочное действие и ограничивает лечение воздействием только на ПЭС<sup>18</sup>. Это выгодно отличает микроимпульсные лазеры от обычных с непрерывным излучением, где энергия непрерывно доставляется на сетчатку на протяжении всей экспозиции от 100 мс до 500 мс<sup>8</sup>.

Рабочий цикл рассчитывается на основе доли импульса, в течение которой лазер включен. Например, с рабочим циклом 15% в течение 1,000 мкс лазер был бы активен в течение 150 мкс и выключен в течение 850 мкс. Если время экспозиции было установ-

лено 100,000 мкс, лазер произведет 100 повторяющихся импульсов в этом интервале. Мощность и рабочий цикл лазера регулируется, позволяя хирургу варьировать интенсивностью обработки<sup>13</sup>. При использовании низкого рабочего цикла генерируется меньше тепла, позволяя ПЭС остыть до исходной температуры перед активацией следующего импульса<sup>17</sup>. Микроскопические фототермические изолированные повреждения ПЭС могут быть достигнуты с мощностью лазера порядка 10-25% мощности видимых пороговых методик<sup>19</sup>.

Целью субпороговой микроимпульсной диодной лазерной коагуляции (СМД) являются меланоциты ПЭС, при этом не происходит повреждение фоторецепторов<sup>13</sup>. Интенсивность подпорогового лечения может варьироваться от полного отсутствия повреждений в сетчатке до получения микроскопических разрушений ПЭС и наружных сегментов фоторецепторов<sup>19</sup>.

Такая избирательная коагуляция тканей сетчатки не возможна с непрерывной экспозицией волны (50 мс до 400 мс)<sup>20</sup>. Снижение побочного воздействия лазерокоагуляции может быть достигнуто путем установки времени «включено» меньше времени тепловой диффузии<sup>13</sup>. Из-за близости ПЭС к фоторецепторам требуются очень короткие лазерные импульсы, чтобы тепловая волна не достигла нейросенсорной сетчатки<sup>13,20</sup>. Такая низкая энергия лазера вызывает денатурацию малой части белков, не

<sup>16</sup> Schatz H., Madeira D., McDonald H.R., Johnson R.N. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // Archives of Ophthalmology. – 1991. – Vol. 109. №11. – P. 1549-1551.

<sup>17</sup> Kiire C., Sivaprasad S., Chong V. Subthreshold micropulse laser therapy for retinal disorders // Retina Today. – 2011. Jan/Feb. P. 67-70.

<sup>18</sup> Dorin G. The treatment of diabetic retinopathy (DR): Laser surgery or laser therapy? // Retina Today (online). – 2008. [www.retinatoday.org/rt/rt.nsf/url?OpenForm&id=65](http://www.retinatoday.org/rt/rt.nsf/url?OpenForm&id=65).

<sup>19</sup> Kim S.Y., Sanislo S.R., Dalal R. et al. The selective effect of micropulse diode laser upon the retina. Invest // Ophthalmol. Vis. Sci. – 1996. 37: 779.

<sup>20</sup> Moorman C.M., Hamilton A.M. Clinical applications of the micropulse diode laser // Eye (Lond). – 1999. Vol. 13. P. 145-195.

способствуя при этом развитию коагуляционного некроза, но в то же время приводя к активации процессов на молекулярном уровне с изменением в экспрессии цитокинов с преобладанием действия PEDF<sup>18</sup>.

Однако микроимпульсное лазерное лечение, как и пороговые методики, имеет свои недостатки. СМД лазерное лечение занимает больше времени, чтобы достичь тех же клинических результатов, как при обычной непрерывной лазерокоагуляции, особенно когда используются аппликации низкой плотности. Другим ограничением СМД является то, что не разработаны протоколы лечения, и нет никаких стандартов или клинических исследований, которые определяют конкретные сочетания энергии импульса, длительности и плотности лечения для получения идеальных клинических ответов<sup>21</sup>.

Попрежнему остается проблемной объективная фиксация хирургом обработанных участков и предотвращение непреднамеренного повторного лечения в областях, уже подвергшихся лечению в течение одной сессии, учитывая отсутствие каких-либо биомикроскопических изменений. Одним из решений этой проблемы является использование ангиографии с индацианином зеленым, позволяющей визуализировать участки с уже проведенным лечением<sup>22</sup>.

По способу доставки лазерного излучения на глазное дно до некото-

рого времени использовались только моноимпульсные режимы, когда один коагулят ставился за один импульс лазера. В последнее время широкое применение в практике получили лазерные установки, где используется паттернрежим – за один импульс лазера происходит нанесение лазерокоагулятов группами разнообразных форм<sup>23</sup>.

Оригинальный способ прецизионного выполнения лазерокоагуляции в макулярной области был предложен компанией OD-OS с применением роботизированной установки Navilas. Лазерная система Navilas была разработана для усовершенствования лазерного лечения путем использования навигации. Лазерное лечение сетчатки с системой Navilas основано на осуществлении трех последовательных шагов: изображение – план – лечение. Первый шаг «изображение» заключается в получении изображений сетчатки – инфракрасного и ангиографического изображений. Эти изображения служат основанием для последующего планирования коагуляции. План точек и зон коагуляции отмечается на полученном изображении глазного дна и остается неизменным во время лечения с учетом движений глаза. Это реализуется с помощью системы слежения за положением глаза по типу i-tracking<sup>24</sup>.

Результаты исследования и их обсуждение. Несмотря на высокую значимость диабетического макулярного отека в развитии слепоты и слабости-

<sup>21</sup> Lavinsky D., Cardillo J.A., Melo L.A. Jr. et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2011; 2: 4314-4337.

<sup>22</sup> Ricci F., Missiroli F., Regine F. et al. Indocyanine green enhanced subthreshold diode-laser micropulse photo-coagulation treatment of chronic central serous chorioretinopathy // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2009. Vol. 247. P. 597-607.

<sup>23</sup> Rüter F., Flöhr C.M., Poerksen E., Roeder J. Retinal laser coagulation with the pattern scanning laser – report of first clinical experience // Klin Monatsbl augenheilkd. – 2008. Vol. 225. P. 968-972.

<sup>24</sup> Kernt M., Cheuteu R., Liegl R.G. et al. Navigated focal retinal laser therapy using the NAVILAS® system for diabetic macula edema // Ophthalmologie. – 2012. Vol. 109. P. 692-700.

дения, пока остается недостаточно ясным механизм развития и лечения данной патологии. По сей день существует единственный метод лазерного лечения с достоверно доказанной эффективностью и мировым признанием на протяжении почти трех десятков лет. Это методика ETDRS – «золотой стандарт»<sup>5</sup>. В различных модификациях она широко распространена в практической офтальмологии. На протяжении всего времени существования лазерного лечения ДМО предпринимались попытки разработки более эффективных и менее травматичных способов лазерного лечения, так как пороговая коагуляция вызывает неминуемую гибель столь ценной в этой области части сетчатки за счет формирования коагулятов, то есть рубцов. Однако в литературе не встречается данных о возможной значимости формирующихся коагулятов в отдаленных результатах, то есть надежности проведенного лечения.

Популярность в последнее время получила микроимпульсная субпороговая лазерокоагуляция сетчатки за свою малую травматичность и сопоставимую с классическими методиками эффективность. Но на данный момент нет общепринятых отработанных алгоритмов применения такого режима коагуляции, что не ведет к широкому его распространению в практике лазерного хирурга. В частности, обращает на себя внимание сложность в подборе оптимального соотношения мощность/эффективность и объем коагуляции, поскольку видимых изменений, даже с применением различных дополнительных методов исследования, не происходит. Сравнительно проще и нагляднее этот

процесс протекает в пороговых методиках, где оператор в строгом соответствии индивидуальным особенностям сетчатки в момент лечения может визуально оценить адекватность подбора мощности и объема вмешательства. Тем не менее субпороговая методика за счет своего малого влияния на качество зрения оставляет за собой полное право на существование как одного из основных направлений в лазерной хирургии макулярного отека.

Не менее важным этапом стало внедрение навигационной методики, которая независимо от выбранной тактики лечения позволяет с высокой точностью доставлять лазерный импульс в заранее запланированное место, минимизируя влияния на результат навыков хирурга и фиксации взора пациентом. Их использование значительно усовершенствует пороговые методики и в большей степени, обращая внимание на выше описанные недостатки, субпороговые методики.

**Заключение.** Таким образом, основной проблемой в настоящей лазерной хирургии остается объективизация выбора параметров мощности излучения. Выбор мощности, необходимой для получения оптимальных результатов в зависимости от конкретных на данный промежуток времени параметров сетчатки, а именно ее пигментации и высоты отека, актуален для любого из типов лазерного лечения. При применении субпороговых методик значимость параметров мощности значительно возрастает, поскольку в момент лечения невозможно оценить качество проводимой лазерокоагуляции.