

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 617.736

DOI: 10.17816/pmj38256-69

РОЛЬ ФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

И.В. Ионкина^{1*}, А.Г. Гринева^{1,2}, О.М. Жеребцова¹

¹Свердловская областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург,

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

ROLE OF FOCAL LASER RETINAL PHOTOCOAGULATION IN TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

I.V. Ionkina^{1*}, A.G. Grineva^{1,2}, O.M. Zherebtsova¹

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg,

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Ингибиторы ангиогенеза (анти-VEGF) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в лечении диабетического макулярного отека, а также позволили изменить взгляд как на цель, так и перспективы лечения данного заболевания. Активно ведется дискуссия о роли фокальной лазеркоагуляции сетчатки при лечении диабетического макулярного отека. Технические достижения в разработке новых лазерных систем, множественные исследования эффективности анти-VEGF-препаратов и функциональное влияние современной фокальной лазеркоагуляции необходимы для оценки роли использования лазеркоагуляции при лечении диабетического макулярного отека. Широкий спектр клинических исследований показал необходимость лазерной терапии в качестве дополнительной у пациентов, получающих монотерапию анти-VEGF-препаратами. Кроме того, были продемонстрированы: низкая частота повторного лазерного лечения и более стабильное снижение толщины сетчатки. Однако отсутствие информации об используемых лазерных системах, их технических характеристиках и протоколах применения часто затрудняет прямое сравнение результатов лечения с анти-VEGF-препаратами.

© Ионкина И.В., Гринева А.Г., Жеребцова О.М., 2021

тел. +7 912 667 27 83

e-mail: ionkina_iv@mail.ru

[Ионкина И.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог хозрасчетной поликлиники; Гринева А.Г. – доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, заведующий 1-м офтальмологическим отделением; Жеребцова О.М. – врач-офтальмолог 1-го офтальмологического отделения].

© Ionkina I.V., Grineva A.G., Zherebtsova O.M., 2021

tel. +7 912 667 27 83

e-mail: ionkina_iv@mail.ru

[Ionkina I.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, ophthalmologist of self-supporting polyclinic; Grineva A.G. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Head of Ophthalmological Unit № 1; Zherebtsova O.M. – ophthalmologist, Ophthalmological Unit № 1].

В связи с этим проанализированы имеющиеся в настоящее время литературные данные о роли фокальной лазеркоагуляции сетчатки в лечении диабетического макулярного отека, включая подробный обзор наиболее часто используемых лазерных систем. Полученные результаты о субпороговой диодной микроимпульсной лазеркоагуляции могут стать методом выбора в качестве дополнительной терапии к лечению ингибиторами ангиогенеза. Существующие на сегодняшний день данные показывают, что фокальная лазерная терапия все еще должна существовать как дополнительная терапия для многих пациентов.

Ключевые слова. Анти-VEGF, диабетический макулярный отек, лазеркоагуляция сетчатки.

Vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitors in action have demonstrated efficacy and safety in the treatment of diabetic macular edema (DME), and have changed both the goal and prospects for treatment of this disease. Consequently, the role of focal laser retinal photocoagulation in the treatment of DME has been actively debated. However, technical advances in new laser systems, treatment protocols for anti-VEGF drug research, and the functional impact of modern focal photocoagulation are necessary to assess the role of laser coagulation in the treatment of DME. A wide range of clinical studies of laser therapy was necessary as an additional treatment for 20 to 50 % of patients receiving monotherapy with anti-VEGF drugs in patients with diabetic macular edema. In addition, a lower frequency of repeated treatment and a more stable reduction in retinal thickness have been demonstrated in other studies. However, the lack of information about the laser systems used, their technical characteristics, and application protocols often make it difficult to compare directly the results of anti-VEGF tests. Therefore, the aim of our work was to analyze the currently available data related to the potential role of focal laser photocoagulation in the treatment of DME, including a detailed review of the most commonly used laser systems. The results obtained with sub-threshold diode micro-pulse laser photocoagulation may be a valuable option as an adjunct therapy to treatment with angiogenesis inhibitors. Current evidence suggests that focal laser therapy should still exist as an adjunct therapy for many patients.

Keywords. Anti-VEGF, diabetic macular edema, retinal laser coagulation.

Более трех десятилетий фокальная лазеркоагуляция считалась «золотым» стандартом лечения диабетического макулярного отека (ДМО). Фокальная лазеркоагуляция снижает риск снижения зрения и слепоты, но вместе с тем улучшение остроты зрения после проведения процедуры незначительное [1]. В последние годы ингибиторы ангиогенеза (анти-VEGF) постоянно демонстрируют большую эффективность, значительно улучшая остроту зрения у большинства пациентов с диабетическим макулярным отеком [2–5]. Следовательно, анти-VEGF-препараты не только в значительной степени заменили фокальную лазеркоагуляцию сетчатки как метод первого выбора в лечении, но также изменили цель и прогнозы терапии.

После появления анти-VEGF-препаратов роль фокальной лазеркоагуляции в лечении диабетического макулярного отека подверглась активному обсуждению. Особенно вызывает беспокойство деструктивный характер лазеркоагуляции сетчатки в виде ожогов [6]. В отличие от этого, лечение анти-VEGF-препаратами наносит меньшее повреждающее действие на сетчатку, характеризуется хорошим ответом, но требует регулярных повторных инъекций. Однако существуют противоречивые отчеты о положительном эффекте фокальной лазерной фотокоагуляции за более короткий промежуток времени, что может представлять собой хорошую альтернативу лечению анти-VEGF-препаратами [7]. Необходимо учитывать множество факторов, чтобы привести веские аргументы в

пользу преимущества фокальной лазеркоагуляции при лечении диабетического макулярного отека.

Цель исследования – предоставить обзор имеющихся в настоящее время данных о применении фокальной лазеркоагуляции сетчатки в лечении диабетического макулярного отека.

ВИДЫ СУЩЕСТВУЮЩИХ ЛАЗЕРНЫХ СИСТЕМ

Исторически сложилось так, что многочисленные лазерные системы с различной длиной волны использовались для лазеркоагуляции сетчатки. В основном длина волны является определяющей для первичного участка поглощения лазерного света в пигментном эпителии сетчатки (меланин, 400–1000 нм), нейросенсорной сетчатке (ксантофиллы, 420–500 нм), хориоидальных меланоцитах и форменных элементах крови (450–550 нм) [8]. Доступные в настоящее время лазерные системы преимущественно используют зеленый, желтый или красный свет, который поглощается макулярными ксантофиллами хуже, поэтому они теоретически снижают риск ятрогенного повреждения внутренних слоев сетчатки. По результатам, описанным в исследовании ETDRS, преимущественно аргонный зеленый лазер (514 нм) одобрен для лазеркоагуляции и входит в клинические рекомендации при фокальной лазеркоагуляции [1, 8]. Параметры лазера, приводимые в этих отчетах, составляли 50–100 мкм, длительность импульса 100 мс или меньше, и обладали достаточными характеристиками для получения ожога 1-й степени на сетчатке. А модифицированный протокол (mETDRS) рекомендовал меньшую мощность и меньший размер ожогов с целью снижения риска побочных эффектов [9]. Таким образом, обсуждается эффектив-

ность лазеркоагуляции с точки зрения значений остроты зрения и изменения толщины сетчатки, а также протоколы применения новейших и наиболее часто используемых современных лазерных систем по сравнению с результатами традиционной лазеркоагуляции, описанной в первом отчете ETDRS [1].

МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

Существует несколько многофункциональных лазерных систем, которые доступны для практического использования. Одна из самых распространенных многофункциональных систем – лазерный сканер (PASCAL Laser, Optimedica Corp., «Санта-Клара», Калифорния, США), который использует твердотельный лазер алюмо-иттриевый гранат, легированный ионами неодима (Nd:YAG) с длиной волны 532 нм.

Помимо небольшого различия из-за разницы в длине волны, эта система отличается от классического зеленого аргонного лазера, описанного в ETDRS, двумя основными характеристиками. Во-первых, точечная система сканирования позволяет производить множественные ожоги в быстрой последовательности, а во-вторых, продолжительность импульса сокращена до 10–30 мс. Первая особенность служит для сокращения времени лечения, в частности сокращения дискомфорта пациента во время панретинальной фотокоагуляции, а уменьшение длительности импульса также снижает энергию лазера на один ожог до минимальных повреждений ткани сетчатки. Большинство исследований, оценивающих безопасность и эффективность многофункциональной системы при проведении фокальной лазерной фотокоагуляции, в первую очередь следуют

протоколу mETDRS. Можно сказать, короткоимпульсная фокальная лазеркоагуляция при диабетическом макулярном отеке продемонстрировала значительную клиническую эффективность по сравнению с данными, представленными в первом ETDRS-отчете [10–12].

При использовании многофункциональных лазерных систем были озвучены некоторые опасения в возможности завершения заранее определенных шаблонов для фокальной лазерной фотокоагуляции из-за высокого риска движения глазных яблок при проведении процедуры [10]. Однако отчетов, связанных с осложнениями, которые можно найти в обзорах литературы, не существует. Все исследования подтверждают тот факт, что требуется значительно больше мощности, поскольку длительность импульса уменьшается. Кроме того, большее количество лазеркоагулятов часто необходимо как «рассеивание», степень ожога уменьшается при более короткой продолжительности импульса, приводящей к снижению степени ожога. Так как плотность потока энергии равна «мощности» времени, деленной на площадь, некоторые преимущества снижения энергии при лазеркоагуляции нивелируются. Однако исследования на животных показали, что для пятна того же размера, что и при сохранении мощности и снижении импульса, офтальмоскопическая видимость пятна коагулята увеличивается, но в гораздо меньшей степени [13]. Кроме того, взаимосвязь продолжительности излучения в совокупной энергии влияет на степень повреждения сетчатки в гораздо большей степени, чем диаметр пятна, как экспоненциальное отношение связи между кумулятивной энергией и продолжительностью; она существует, в отличие от линейного отношения связи с диаметром пятна [14]. Увеличение используемой контактной линзы для

фокальной лазерной фотокоагуляции равняется примерно единице и тем самым не влияет на флюенс (интегральную плотность потока пучка), поэтому подробно в этой работе не обсуждается.

СУБПОРОГОВАЯ ДИОДНАЯ МИКРОИМПУЛЬСНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФОТОКОАГУЛЯЦИЯ

Истинная субпороговая лазеркоагуляция – это лазеркоагуляция без повреждения тканей сетчатки, визуализируемых любыми известными способами, такими как биомикроскопия, аутофлуоресценция, оптическая когерентная томография (ОКТ) или флуоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ) [7]. Теоретически все лазерные системы можно использовать для субпороговой лазеркоагуляции. Однако микроимпульсный диодный лазер имеет некоторые преимущества перед другими лазерными системами в субпороговом режиме. Микроимпульсный лазер обеспечивает лазерную энергию в коротких импульсах, по сравнению с непрерывной волной. Лазер во время и между последовательными импульсами в течение рабочего цикла предотвращает накопление тепла. Следовательно, при более коротком рабочем цикле и большем времени интервала между коагулятами диффузия тепла меньше, а соответственно поражение и повреждение нейросенсорной сетчатки ниже [15, 16]. Коротковолновый диодный инфракрасный лазер в диапазоне волны 810 нм поглощается исключительно пигментным эпителием сетчатки (ПЭС). Так как элементы крови не поглощают энергию, очаговая обработка имеющихся микроаневризм не является конечной целью лечения. Вместе с тем, поскольку нет четких показателей степени повреждения тканей, протоколы следуют принципу «низкой интен-

сивности по отношению к высокой плотности нанесения коагулятов» [4]. Лишь немногие исследования сравнивали субпороговую диодную микроимпульсную лазеркоагуляцию и обычную фокальную лазеркоагуляцию, проведенную в ETDRS / mETDRS, но в них приведены сопоставимые результаты [17, 18]. Напротив, в рандомизированном клиническом исследовании, где осуществляли сравнение субпороговой диодной микроимпульсной фотокоагуляции и фокальной лазеркоагуляции mETDRS (лазер Nd: YAG 532 нм) у 123 пациентов с нативным диабетическим макулярным отеком, субпороговая диодная микроимпульсная фотокоагуляция продемонстрировала лучшие результаты по данным улучшения остроты зрения при отсутствии разницы в изменении толщины сетчатки [19]. Кроме того, недавно проведено ретроспективное исследование, включавшее 38 глаз с диабетическим макулярным отеком, где сравнивали субпороговую диодную микроимпульсную фотокоагуляцию и три загрузочные дозы интравитреальных инъекций ранибизумаба. Сопоставимые результаты по остроте зрения были получены в обеих группах, но со значительным снижением потребности в интравитреальном введении ранибизумаба в группе пациентов, которым проведена лазеркоагуляция, в последующие 12 месяцев наблюдения [20].

НАВИГАЦИОННЫЙ ЛАЗЕР (NAVILAS – ЛАЗЕРНАЯ СИСТЕМА, ГЕРМАНИЯ)

Эта лазерная система в настоящее время является новой, и в принципе также является мультифункциональным лазером. Однако самая заметная разница от других устройств – это использование лазера на базе монитора, фиксирующего 25 изображений в секунду, которые отображаются в реальном вре-

мени на мониторе, что не требует использования щелевой лампы. При фокальной лазеркоагуляции область обзора в 50°, и лечение контролируется с монитора и выполняется без использования контактной линзы. Устройство на базе компьютера предлагает значительные преимущества: интегрированное программное обеспечение, позволяющее импортировать и сопоставлять, например, изображения цветной фотографии глазного дна и оптической когерентной томографии для более точной фокальной лазеркоагуляции микроаневризм или зон ликкеджа (просачивания). Лечение с помощью навигационного лазера выполняется с соблюдением принципов mETDRS. В системе Navilas используется твердый частотный диодный преобразователь с длиной волны 532 нм (зеленый свет) и удвоенной частотой (Nd: YVO; класс IV) лазера [21, 22].

Лишь несколько исследований были посвящены прямому клиническому сравнению навигационных лазерных систем и «обычных» лазеров, используемых на щелевой лампе, и интравитреальных ингибиторов ангиогенеза, которые были использованы как препараты выбора для лечения диабетического макулярного отека. Как следствие, в большинстве исследований изучается клиническая эффективность преимуществ навигационного лазера в качестве дополнения к интравитреальному использованию анти-VEGF-препаратов. Мы не смогли найти сопоставимых исследований навигационного лазера и аргонового зеленого лазера, как описано в отчете ETDRS. В результатах одного исследования сообщается о сопоставимости данных изменения остроты зрения с более низким результатами после навигационной фокальной лазеркоагуляции, по сравнению с лазерным лечением с длиной волны 532 нм [5].

Другое исследование зафиксировало значительное увеличение частоты попаданий при очаговой обработке в микроаневризмы и снижение дискомфорта пациента при использовании навигационного лазера, но не сообщило о каких-либо результатах в отношении остроты зрения или центральной толщины сетчатки [23].

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРФОТОКОАГУЛЯЦИИ НА ТКАНИ СЕТЧАТКИ

При обсуждении эффективности фокальной лазеркоагуляции в виде дополнительной терапии к интравитреальному введению анти-VEGF-препаратов следует учитывать его побочные эффекты. Хотя заболевание регрессирует при использовании модифицированного ETDRS и современных лазерных систем, прогрессирующее рубцевание сетчатки, субретинальный фиброз и хориоидальная неоваскуляризация остаются серьезными нежелательными явлениями фокальной лазеркоагуляции [17, 24]. Также офтальмологи обеспокоены деструктивным влиянием лазеркоагуляции на функцию макулы, даже после успешного лечения без явных нежелательных явлений, по сравнению с интравитреальными инъекциями ингибиторов ангиогенеза. Хотя OCT демонстрирует только морфологическую структуру сетчатки, а компьютерная периметрия оценивает центральное поле зрения, обеспечивая функцию почти всей макулярной области, и может лучше отражать субъективные данные зрительных функций, нежели острота зрения, измеренная в стандартных условиях.

Противоположные результаты изменений в чувствительности сетчатки после фокальной лазеркоагуляции приведены в ранних исследованиях. Так, в одном из исследо-

ваний на 29 пациентах с клинически значимым диабетическим макулярным отеком была осуществлена фокальная лазерная фотокоагуляция по стандартной методике, как описано в ETDRS. Изменения в поле зрения производились по стандарту 10–2 SITA алгоритма анализатора Humphrey Field Analyzer на протяжении 24 месяцев от начала лечения. Исследователи не нашли изменений чувствительности сетчатки от момента начала лечения и после проведенных процедур фокальной лазеркоагуляции [25]. Напротив, рандомизированное клиническое исследование на 62 глазах у 50 пациентов с клинически значимым диабетическим макулярным отеком выявило снижение чувствительности сетчатки при микропериметрии через 12 месяцев наблюдения после проведенного лечения зеленым лазером по методике mETDRS [18]. Однако увеличение чувствительности сетчатки было продемонстрировано во второй группе лечения, в которой пациентам проведена субпороговая микроимпульсная диодная лазеркоагуляция, без значительной разницы в остроте зрения или центральной толщине сетчатки между сравниваемыми группами.

В исследовании DA VINCI данные о чувствительности сетчатки, исследованные методом микропериметрии, после лечения пациентов интравитреальным введением афлиберцепта сравнивали с соответствующими данными пациентов, которым была проведена фокальная лазеркоагуляция зеленым лазером по методике mETDRS [26]. В объединенной группе применения афлиберцепта и лазеркоагуляции чувствительность сетчатки повысилась на 52-й неделе, тогда как чувствительность сетчатки снижалась в группе, где был использован только один лазер. Однако это исследование вклю-

чало всего 11 пациентов в группе применения лазера, и, кроме того, результаты не были скорректированы с учетом изменения толщины сетчатки, которая ранее была изменена, что связано с чувствительностью сетчатки у пациентов с клинически значимым диабетическим макулярным отеком [18]. Кроме того, следует отметить, что даже в группе «лазер плюс афлиберцепт» среднее количество сеансов лазеркоагуляции составило 1,4–1,8.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ ВМЕСТЕ С ИНГИБИТОРАМИ АНГИОГЕНЕЗА

Во многих исследованиях подробно описаны режимы использования анти-VEGF-препаратов для лечения или поддержания эффекта после «загрузочной» фазы при лечении диабетического макулярного отека [2, 6, 27–29]. И, наоборот, потенциальная выгода от фокальной лазерной фотокоагуляции и ее последовательности как дополнительного метода терапии не имеет четких рекомендаций.

Все ранее проводимые исследования включают использование фокальной лазеркоагуляции как эффективного метода лечения в качестве контроля или в комбинированной терапии вместе с анти-VEGF-препаратами.

Лазер в качестве терапии спасения применяется у 5–50 % пациентов, приводится большое разнообразие критериев для его использования. Пациенты, прекратившие участие в исследованиях REVEAL (монотерапия ранибизумабом), и пациенты в исследованиях VISTA и VIVID имели показания для проведения фокальной лазеркоагуляции,

если острота зрения при диабетическом макулярном отеке ухудшалась до 10 букв (ETDRS) при двух посещениях подряд или до 15 букв за один предыдущий визит. И, наоборот, пациенты в протоколе T сети DRCR.net соответствуют критериям для проведения фокальной лазерной фотокоагуляции, если диабетический макулярный отек сохранялся и не было значительного улучшения к 6-му месяцу терапии [30, 31]. Только в исследовании READ-2, где проводилось сравнение эффективности комбинированной терапии анти-VEGF и фокальной лазеркоагуляции сетчатки, продемонстрировано снижение потребности в интравитреальных инъекциях ранибизумаба во время наблюдения, в сравнении с аналогичными исследованиями только на анти-VEGF-терапии при оценке остроты зрения [29, 32]. Кроме того, исследование READ-2 показало, что в то время как толщина фовеа увеличивалась за время наблюдения от 6 до 24 месяцев при монотерапии ранибизумабом, постепенное уменьшение толщины фовеа наблюдалось при комбинированной терапии. Отмечены различия в дизайне исследований, например: загрузочные фазы, критерии повторного лечения, продолжительность наблюдения и оценка результатов, что усложнило их прямое сравнение.

Из восьми исследований, направленных на оценку комбинированной терапии анти-VEGF и фокальной лазерной фотокоагуляции, представлены только два, в которых описаны применяемая лазерная система и протокол лечения анти-VEGF тщательно описаны и сопоставимы [32, 33]. В обоих этих исследованиях использовалась лазерная система Navilas. Тем не менее применяются очень разные протоколы для проведения лазеркоагуляции, что позволяет обсуж-

дать различия в исходе [34–47]. Однако в исследовании TREX-DME фокальная лазеркоагуляция проводилась на основании данных ангиографии только в зонах микроаневризмов и ликкеджа (просачивания) на фоне терапии ранибизумабом через 3 месяца от начала терапии. Следовательно, результаты испытания TREX-DME могут отражать недостаточную эффективность лечения, а не отсутствие эффективности, по сравнению с результатами, достигнутыми в исследовании ETDRS / лазерной фотокоагуляции mETDRS / лазерной фотокоагуляции.

Выводы

Учитывая технический прогресс и различия в применении лазерной фотокоагуляции, оценка фотокоагуляции как общего термина кажется устаревшей, и в последующих исследованиях следует описывать методы применения фотокоагуляции так же тщательно, как и в случаях с анти-VEGF-препаратами [34–49]. Имеющиеся данные о лечении диабетического макулярного отека анти-VEGF-препаратами по-прежнему сильно зависят от фокальной лазерной фотокоагуляции. Хотя данные о комбинированной терапии неоднозначны, лазерная терапия проводится в качестве вспомогательного лечения примерно у 20–50 % пациентов, получающих анти-VEGF-препараты интравитреально, в широком спектре клинических исследований. Кроме того, более низкая частота повторного лечения и более стабильное уменьшение толщины сетчатки были продемонстрированы в других исследованиях. Это не только обнадеживает в отношении снижения нагрузки на лечение для пациента и врача, но также в отношении несоответствий между критериями клинических исследова-

ний и реалиями клинической практики. Отбор пациентов, показания и комплаентность могут негативно повлиять на эффективность анти-VEGF-препаратов, продемонстрированных в клинических исследованиях, и требуют использования дополнительных методов лечения. Основываясь на малых доступных данных, субпороговая диодная микроимпульсная лазеркоагуляция может быть лучше обычной и панретинальной ETDRS / лазерной фотокоагуляции mETDRS и может быть расценена как эффективный вариант в качестве дополнения к терапии анти-VEGF-препаратами. Дополнительно к превосходному результату сохранения остроты зрения субпороговая диодная микроимпульсная лазеркоагуляция имеет преимущество в виде нескольких дополнительных повторных курсов без нарушений функции сетчатки, потому что термическое повреждение ткани сетчатки минимизировано. Навигационная лазерная система продемонстрировала более низкую частоту повторного лечения в терапии диабетического макулярного отека или без повторных сеансов. Эта система эффективнее технически, так как позволяет лучше визуализировать слои сетчатки и позволяет подбирать оптимальные индивидуальные параметры лазерного лечения.

Таким образом, имеющиеся данные показывают, что фокальная лазерная терапия все еще остается вариантом дополнительной терапии у многих пациентов с диабетическим макулярным отеком. Тщательно организованные исследования комбинированной терапии должны использовать весь потенциал современных систем фотокоагуляции сетчатки и учитывать индивидуальные характеристики пациента с целью более точного прогнозирования исходов лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fong D.S., Strauber S.F., Aiello L.P. et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 469–480.
2. Do D.V., Nguyen Q.D., Boyer D. et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 1658–1665.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 94: 761–774.
4. Luttrull J.K., Musch D.C., Mainster M.A. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 74–80.
5. Neubauer A.S., Langer J., Liegl R. et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol* 2013; 17: 121–128.
6. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615–625.
7. Luttrull J.K., Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 274–284.
8. Franz Fankhauser S.K. Lasers in ophthalmology: basic, diagnostic, and surgical aspects: a review. Monroe, NY: Kugler Publications 2003; 175.
9. Michaelides M., Kaines A., Hamilton R.D. et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078–1086.
10. Modi D., Chiranand P., Akduman L. Efficacy of patterned scan laser in treatment of macular edema and retinal neovascularization. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 465–470.
11. Muqit M.M., Sanghvi C., McLauchlan R. et al. Study of clinical applications and safety for Pascal(R) laser photocoagulation in retinal vascular disorders. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 155–161.
12. Sanghvi C., McLauchlan R., Delgado C. et al. Initial experience with the Pascal photocoagulator: a pilot study of 75 procedures. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1061–1064.
13. Blumenkranz M.S., Yellachich D., Andersen D.E. et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 2006; 26: 370–376.
14. Jain A., Blumenkranz M.S., Paulus Y. et al. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 78–85.
15. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Ophthalmol* 2003; 18: 147–153.
16. Pankratov M.M. Pulsed delivery of laser energy in experimental thermal retinal photocoagulation. In: Society of photo-optical instrumentation engineers. *Proc SPIE* 1990; 1202: 205–213.
17. Guyer D.R., D'Amico D.J., Smith C.W. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 652–656.
18. Vujosevic S., Bottega E., Casciano M. et al. Microperimetry and fundus autofluorescence

in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010; 30: 908–916.

19. *Lavinsky D., Cardillo J.A., Jr Melo L.A. et al.* Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4314–4323.

20. *Moisseiev E., Abbassi S., Thinda S. et al.* Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2017; 28: 68–73.

21. *Bressler S.B., Almukhtar T., Aiello L.P. et al.* Green or yellow laser treatment for diabetic macular edema: exploratory assessment within the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina* 2013; 33: 2080–2088.

22. *Sramek C.K., Leung L.S., Paulus Y.M. et al.* Therapeutic window of retinal photocoagulation with green (532-nm) and yellow (577-nm) lasers. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012; 43: 341–347.

23. *Kernt M., Cheuteu R.E., Cserhati S. et al.* Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated laser (Navilas). *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 289–296.

24. *Schatz H., Madeira D., McDonald H.R. et al.* Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1549–1551.

25. *Tababat-Khani P., Bengtsson B., Agardh E.* Effects of focal/grid laser treatment on the central visual field in diabetic macular oedema: a 2-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: 240–245.

26. *Gonzalez V.H., Boyer D.S., Schmidt-Erfurth U. et al.* Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular

edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina* 2015; 35: 687–694.

27. *Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W. et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117: 1064–1077.

28. *Massin P., Bandello F., Garweg J.G. et al.* Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399–2405.

29. *Nguyen Q.D., Shab S.M., Khwaja A.A. et al.* Twoyear outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146–2151.

30. *Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M. et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016; 123: 2376–2385.

31. *Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351–1359.

32. *Liegl R., Langer J., Seidensticker F. et al.* Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One* 2014; 9: e113981.

33. *Payne J.F., Wykoff C.C., Clark W.L. et al.* Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREX-DME 1 year outcomes. *Ophthalmology* 2017; 124: 74–81.

34. *Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J* 2014; 331: 1480–1487.

35. Bek T. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 376–380.

36. Berger A., Sheidow T., Cruess A.F. et al. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol* 2015; 50: 209–216.

37. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015; 122: 2044–2052.

38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806.

39. Figueira J., Khan J., Nunes S. et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Ophthalmol* 2009; 93: 1341–1344.

40. Gao X., Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci* 2009; 16: 4.

41. Gottfredsdottir M.S., Stefansson E., Jonasson F. et al. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 64–67.

42. Isibashi T., Li X., Koh A. et al. The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015; 122: 1402–1415.

43. Haller J.A., Lewis H., Schachat A.P., Haimann M.H. et al. Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990; 97: 503–510; discussion 501–510.

44. Nguyen Q.D., Shab S.M., Van Anden E. et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 617–624.

45. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789–801.

46. Stefansson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 364–380.

47. Radin P.P., Chiesia L., Cavarzeran F. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3044–3051.

REFERENCES

1. Fong D.S., Strauber S.F., Aiello L.P. et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 469–480.

2. Do D.V., Nguyen Q.D., Boyer D. et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 1658–1665.

3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 94: 761–774.

4. Luttrull J.K., Musch D.C., Mainster M.A. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 74–80.

5. *Neubauer A.S., Langer J., Liegl R. et al.* Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol* 2013; 17: 121–128.
6. *Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615–625.
7. *Luttrull J.K., Dorin G.* Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 274–284.
8. *Franz Fankhauser S.K.* Lasers in ophthalmology: basic, diagnostic, and surgical aspects: a review. Monroe, NY: Kugler Publications 2003; 175.
9. *Michaelides M., Kaines A., Hamilton R.D. et al.* A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078–1086.
10. *Modi D., Chirananand P., Akduman L.* Efficacy of patterned scan laser in treatment of macular edema and retinal neovascularization. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 465–470.
11. *Muqit M.M., Sanghvi C., McLauchlan R. et al.* Study of clinical applications and safety for Pascal(R) laser photocoagulation in retinal vascular disorders. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 155–161.
12. *Sanghvi C., McLauchlan R., Delgado C. et al.* Initial experience with the Pascal photocoagulator: a pilot study of 75 procedures. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1061–1064.
13. *Blumenkranz M.S., Yellachich D., Andersen D.E. et al.* Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 2006; 26: 370–376.
14. *Jain A., Blumenkranz M.S., Paulus Y. et al.* Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 78–85.
15. *Dorin G.* Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Ophthalmol* 2003; 18: 147–153.
16. *Pankratov M.M.* Pulsed delivery of laser energy in experimental thermal retinal photocoagulation. In: Society of photo-optical instrumentation engineers. *Proc SPIE* 1990; 1202: 205–213.
17. *Guyer D.R., D'Amico D.J., Smith C.W.* Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 652–656.
18. *Vujosevic S., Bottega E., Casciano M. et al.* Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010; 30: 908–916.
19. *Lavinsky D., Cardillo J.A., Jr Melo L.A. et al.* Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4314–4323.
20. *Moisseiev E., Abbassi S., Thinda S. et al.* Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2017; 28: 68–73.
21. *Bressler S.B., Almukhtar T., Aiello L.P. et al.* Green or yellow laser treatment for diabetic macular edema: exploratory assessment within the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina* 2013; 33: 2080–2088.
22. *Sramek C.K., Leung L.S., Paulus Y.M. et al.* Therapeutic window of retinal photo-

coagulation with green (532-nm) and yellow (577-nm) lasers. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012; 43: 341–347.

23. Kernt M., Cheuteu R.E., Cserhati S. et al. Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated laser (Navilas). *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 289–296.

24. Schatz H., Madeira D., McDonald H.R. et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1549–1551.

25. Tababat-Khani P., Bengtsson B., Agardh E. Effects of focal/grid laser treatment on the central visual field in diabetic macular oedema: a 2-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: 240–245.

26. Gonzalez V.H., Boyer D.S., Schmidt-Erfurth U. et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina* 2015; 35: 687–694.

27. Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W. et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117: 1064–1077.

28. Massin P., Bandello F., Garweg J.G. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399–2405.

29. Nguyen Q.D., Shab S.M., Khwaja A.A. et al. Twoyear outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146–2151.

30. Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular

edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016; 123: 2376–2385.

31. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351–1359.

32. Liegl R., Langer J., Seidensticker F. et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One* 2014; 9: e113981.

33. Payne J.F., Wykoff C.C., Clark W.L. et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREX-DME 1 year outcomes. *Ophthalmology* 2017; 124: 74–81.

34. Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J* 2014; 331: 1480–1487.

35. Bek T. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 376–380.

36. Berger A., Sheidow T., Cruess A.F. et al. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol* 2015; 50: 209–216.

37. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015; 122: 2044–2052.

38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806.

39. *Figueira J., Khan J., Nunes S. et al.* Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Ophthalmol* 2009; 93: 1341–1344.
40. *Gao X., Xing D.* Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci* 2009; 16: 4.
41. *Gottfredsdottir M.S., Stefansson E., Jonasson F. et al.* Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 64–67.
42. *Isibashi T., Li X., Koh A. et al.* The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015; 122: 1402–1415.
43. *Haller J.A., Lewis H., Schachar A.P., Haimann M.H. et al.* Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990; 97: 503–510; discussion 501–510.
44. *Nguyen Q.D., Shab S.M., Van Anden E. et al.* Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 617–624.
45. *Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789–801.
46. *Stefansson E.* Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 364–380.
47. *Radin P.P., Chiesia L., Cavarzeran F.* Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3044–3051.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 03.01.2021