

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ НЕОВАСКУЛЯРНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ПАНРЕТИНАЛЬНОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРОВ РАЗЛИЧНЫХ ДЛИН ВОЛН

М. В. Гацу — ФГАУ «НМИЦ «МНТК 'Микрохирургия глаза' им. акад. С. Н. Федорова»» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, заместитель директора по организационно-клинической работе; ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии, доктор медицинских наук; **Ю. А. Борзилова** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, врач-офтальмолог; ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры офтальмологии; **С. Г. Григорьев** — ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, профессор, доктор медицинских наук.

DYNAMICS OF THE NEOVASCULAR PROCESS ACTIVITY IN PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY AFTER PANRETINAL LASER COAGULATION USING LASERS WITH DIFFERENT WAVELENGTHS

M. V. Gatsu — S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg Branch, Deputy Director for Organizational and Clinical Work; North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Associate Professor of Department of Ophthalmology, DSc; **Yu. A. Borzilova** — Rostov State Medical University, Ophthalmologist; North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Postgraduate of Department of Ophthalmology; **S. G. Grigoriev** — Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov, Senior Research Assistant of Scientific-Research Center, Professor, DSc.

Дата поступления — 24.10.2019 г.

Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Гацу М. В., Борзилова Ю. А., Григорьев С. Г. Динамика активности неоваскулярного процесса при пролиферативной диабетической ретинопатии после проведенной панретинальной лазеркоагуляции с использованием лазеров различных длин волн. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 843–847.

Цель: сравнительная оценка эффективности панретинальной лазеркоагуляции, выполненной с использованием лазерного излучения с длинами волн 532 и 577 нм, при лечении пролиферативной диабетической ретинопатии. **Материал и методы.** В исследование включено 32 пациента (64 глаза) с пролиферативной ретинопатией 1–3-й стадий. Пациенты разделены на две группы методом случайной выборки в зависимости от используемой длины волны лазерного излучения при проведении панретинальной лазеркоагуляции (577 нм — группа 1 и 532 нм — группа 2). Активность неоваскулярного процесса оценивали по динамике флуоресцентно-ангиографической картины и по уровню вазопротроферативного фактора в слезе через 3, 6 и 12 месяцев после операции. **Результаты.** Лазеркоагуляция, выполненная обеими длинами волн, является эффективным методом лечения ретинопатии, но дает отсроченный по времени эффект. Через 1–3 месяца после ее выполнения в группе 1 и через 1–6 месяцев в группе 2 происходит усиление активности неоваскуляризации и повышение уровня VEGF-A в слезной жидкости. По числу и выраженности временных побочных эффектов лидирует панретинальная лазерная коагуляция с использованием длины волны 532 нм, что нивелируется только к 12 месяцам наблюдения. **Заключение.** При использовании лазера 577 нм неоваскулярный процесс стабилизируется быстрее ($p < 0,05$), что позволяет считать данную длину волны наиболее предпочтительной.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, панретинальная лазеркоагуляция, вазопротроферативный фактор, флуоресцентная ангиография, биомаркеры слезы.

Gatsu MV, Borzilova YuA, Grigoriev SG. Dynamics of the neovascular process activity in proliferative diabetic retinopathy after panretinal laser coagulation using lasers with different wavelengths. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (4): 843–847.

Purpose: comparative evaluation of the effectiveness of panretinal laser coagulation performed using laser radiation with wavelengths of 532 and 577 nm in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. **Material and Methods.** The study included 32 patients (64 eyes) with stage 1–3 proliferative retinopathy. Patients were divided into two groups by random sampling depending on the wavelength of laser radiation used for PRC (577 nm — group 1, and 532 nm — group 2). The neovascular process activity was assessed by the dynamics of the fluorescence-angiographic picture and the level of vasoproliferative factor in the tear 3, 6 and 12 months after surgery. **Results.** The conducted studies have shown that laser coagulation performed by both wavelengths is an effective treatment for retinopathy, but gives a delayed effect. After 1–3 months in the first group and 1–6 months in the second one after its implementation, there is an increase in the neovascularization activity and an increase in the VEGF-A level in the lacrimal fluid. In terms of the number and severity of temporary side effects, PRC is the leader using a wavelength of 532 nm, which is eliminated only by 12 months of observation. **Conclusion.** When using a 577 nm laser, the neovascular process is most quickly stabilized ($p < 0.05$), which makes it possible to consider the use of this wavelength as the most preferable.

Key words: proliferative diabetic retinopathy, panretinal laser coagulation, vasoproliferative factor, fluorescent angiography, tear fluid biomarkers.

Введение. Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одной из основных причин инвалидности и смертности. Количество больных постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, увеличения распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. В наши дни число больных СД в мире достигает более 420 млн, а к 2040 г. увеличится до 600 млн человек [1–4].

Впервые метод фотокоагуляции при лечении пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) был применен в 1959 г. G. R. Meyer-Schwickerath с использованием излучения ксенонной лампы [5], и до сих пор панретинальная лазерная коагуляция (ПРК) является стандартом лечения и методом профилактики слепоты при ПДР. С появлением новых лазеров происходило их внедрение в клиническую офтальмологию, в том числе и для лечения ПДР. Через 10 лет L. Aiello, W. Betham, C. V. Marios et al. начали проводить ПРК с помощью рубинового лазера [6, 7]. Позже исследования DRS и ETDRS показали высокую эффективность ПРК, но уже при использовании аргонового лазера [6, 7].

После проведенной ПРК, по данным флуоресцентной ангиографии, происходит улучшение оксигенации сетчатки за счет уменьшения ишемических зон, уменьшается калибр сосудов сетчатки, снижается время ретикулярной циркуляции, что и повышает функциональную активность «оставшихся» здоровых зон сетчатки и способствует регрессу неоваскуляризации.

В настоящее время появилось большое количество коммерчески доступных лазерных установок с различными длинами волн. Однако до конца не ясно, имеет ли длина волны принципиальное значение для получения максимального эффекта наряду с минимальными функциональными потерями, сказывающимися на качестве жизни пациента. Выбору наиболее эффективной длины волны лазерного излучения для проведения ПРК, основанному на результатах современных методов исследования, посвящено данное исследование.

Цель: сравнительная оценка эффективности панретинальной лазеркоагуляции, выполненной с использованием лазерного излучения с длинами волн 532 и 577 нм, при лечении пролиферативной диабетической ретинопатии.

Материал и методы. В исследование включено 32 пациента (64 глаза) с пролиферативной ретинопатией 1–3-й стадий. Все пациенты разделены на две группы методом случайной выборки. В группу 1 вошло 18 пациентов (36 глаз), которым проводили ПРК с использованием лазера с длиной волны 577 нм. В группу 2 включены 14 пациентов (28 глаз), которым выполнялась ПРК с использованием лазера с длиной волны 532 нм.

Все пациенты до и после лечения подвергались многофакторному офтальмологическому обследованию, в которое входили: визометрия, тонометрия по Маклакову, биомикроскопия переднего отрезка глаза, стекловидного тела и сетчатки, оптическая когерентная томография (ОКТ), цветное фотографирование, флуоресцентная ангиография, определение уровня VEGF-A (пг/мл) в стимулированной слезной жидкости.

Цветное фотографирование и флуоресцентная ангиография (ФАГ) проводились в семи зонах (полях) сетчатки по Airle House с помощью фундус-камеры TRC-NW7FF фирмы Topcon (Япония) с использованием цифровой системы IMAGEnet в условиях медикаментозного мидриаза до проведения ПРК и через 3, 6, 12 месяцев после лазерного вмешательства. ФАГ проводилась в условиях медикаментозного мидриаза, достигаемого путем инстилляции 1%-го раствора мидриацила. Оценка флуоресцентных ангиограмм проводилась путем их визуальной расшифровки.

Забор слезной жидкости выполняли в процедурном кабинете в положении сидя с запрокинутой назад головой. Пациенты вдыхали пары нашатырного спирта с ватного шарика. Выделяющуюся в ответ на раздражение слезу забирали из нижнего конъюнктивального свода стерильной микропипеткой, не травмируя конъюнктиву. Собранную слезную жидкость в объеме 100 мкл помещали в микропробирки Eppendorf и однократно замораживали при температуре -20°C . После размораживания в образцах слезной жидкости определяли уровень VEGF-A (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

ПРК проводили с помощью мультиволнового твердотельного фотокоагулятора Supra фирмы Quntel Medical (Франция), используя одну из двух длин волн лазерного излучения («желтую» $\lambda=577$ нм и «зеленую» $\lambda=532$ нм).

Все операции выполняли в условиях медикаментозного мидриаза, достигаемого эпibuльбарной инстилляцией 1%-го раствора мидриацила, под местной анестезией путем эпibuльбарной инстилляции 0,4%-го раствора инокаина с последующей установкой на передний отрезок глаза линзы Mainster Wide Field. Количество ожогов, нанесенных за один сеанс, колебалось в среднем от 500 до 600. Полный объем ПРК выполнялся за 3–4 сеанса с интервалом 2–3 недели. Мощность излучения подбирали индивидуально до появления ожога 2-й степени. Диаметр пятна излучения составлял 300 мкм, экспозиция 0,05. Нанесение лазеркоагулятов начинали с зон неоваскуляризации (кроме зоны над ДЗН) и ИРМА при их наличии. После завершения фокального облучения соблюдали порядок нанесения лазеркоагулятов от центра к периферии (6–8 рядов ожогов за один сеанс). Сначала проводился центральный этап ПРК от сосудистых аркад и ДЗН до средней периферии, далее коагуляции подвергалась средняя периферия и под конец крайняя. Полный объем лечения выполнен в течение 2–2,5 месяца.

Ввод, накопление, хранение, первичная сортировка и группировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществляется с помощью табличного редактора Excel, в частности его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм», и пакета программ по статистической обработке данных Statistica 7 for Windows.

Малое число наблюдений в исследовательских группах предопределило выбор непараметрических методов для оценки значимости различия двух групп по количественным показателям (критерий Манна — Уитни). Для оценки динамики количественных показателей в ходе исследования (до операции, через 1, 3, 6, 12 месяцев) использовался дисперсионный анализ с расчетом F-критерия Фишера на основе LSD (Least Significant Difference) метода. Дисперсионный

Таблица 1

Динамика активности неоваскулярного процесса после проведенной панретинальной лазеркоагуляции с использованием лазеров с длиной волны 577 нм (группа 1) и 532 нм (группа 2) в различные сроки наблюдения, %

Срок наблюдения	Группа 1			Группа 2		
	Уменьшение	Стабилизация	Увеличение	Уменьшение	Стабилизация	Увеличение
3 месяца	33,3	33,3	33,3	28,6	14,3	57,1
6 месяцев	38,9	33,3	27,8	50,0	21,4	28,6
12 месяцев	55,6	27,8	16,7	71,4	14,3	14,3

Таблица 2

Величина критерия χ^2 в различные сроки наблюдения при оценке активности неоваскуляризации

Срок наблюдения	χ^2	Отсутствие связи между активностью неоваскуляризации и длиной волны лазерного излучения
3 месяца	3,81	Есть; вероятность ошибиться менее 5%
6 месяцев	0,88	Нет
12 месяцев	0,59	Нет

Таблица 3

Динамика показателей VEGF-A (пг/мл) в слезной жидкости до и после проведенной панретинальной лазеркоагуляции с использованием лазеров с длиной волны 577 нм (группа 1) и 532 нм (группа 2) в различные сроки наблюдения, $M \pm m$

Срок наблюдения	Группа 1	Группа 2	P ₍₀₋₎
До операции	2318,14±181,75	2513,50±194,3	0,464
3 месяца	2799,03±194,3	2771,35±209,87	0,923
6 месяцев	2439,44±194,3	2883,60±209,87	0,124
12 месяцев	2119,53±181,75	2844,80±209,87	0,010

анализ позволил рассчитать средние значения показателей на каждом срезе исследования, рассчитать и построить 95%-е доверительные интервалы и оценить значимость различия средних значений и в результате ответить на вопрос о действенности традиционного и предлагаемого методов лечения.

Оценку связи изучаемых количественных признаков осуществляли с использованием корреляционного анализа, в частности рассчитывая коэффициент корреляции r Пирсона. Связь качественных показателей производилась посредством построения таблиц сопряженности и расчета критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. В ходе наблюдения за пациентами выявлено, что в группе 1 через 3 месяца наблюдения у 33,3% глаз активность неоваскулярного процесса, которую оценивали по ангиографической динамике площади и активности неоваскуляризации, увеличилась в 33,3% случаев, стабилизировалась в 33,3% и уменьшилась также в 33,3% случаев. В группе 2 усиление активности на том же сроке наблюдения отмечено значительно чаще — в 57,1%, стабилизация в 14,3% и уменьшение активности в 28,6% случаях (табл. 1).

Через 6 месяцев активность неоваскулярного процесса продолжила немного снижаться в группе 1 и особенно значимо в группе 2 исследования. Различия между группами стали уменьшаться и стали незначимыми. К 12 месяцам наблюдения различия между группами нивелировались. В группе 1 увеличение активности неоваскуляризации сохранилось только в 16,7% случаев, в группе 2 — в 14,3% случаев, у остальных пациентов произошел регресс неоваскуляризации или ее стабилизация. Положитель-

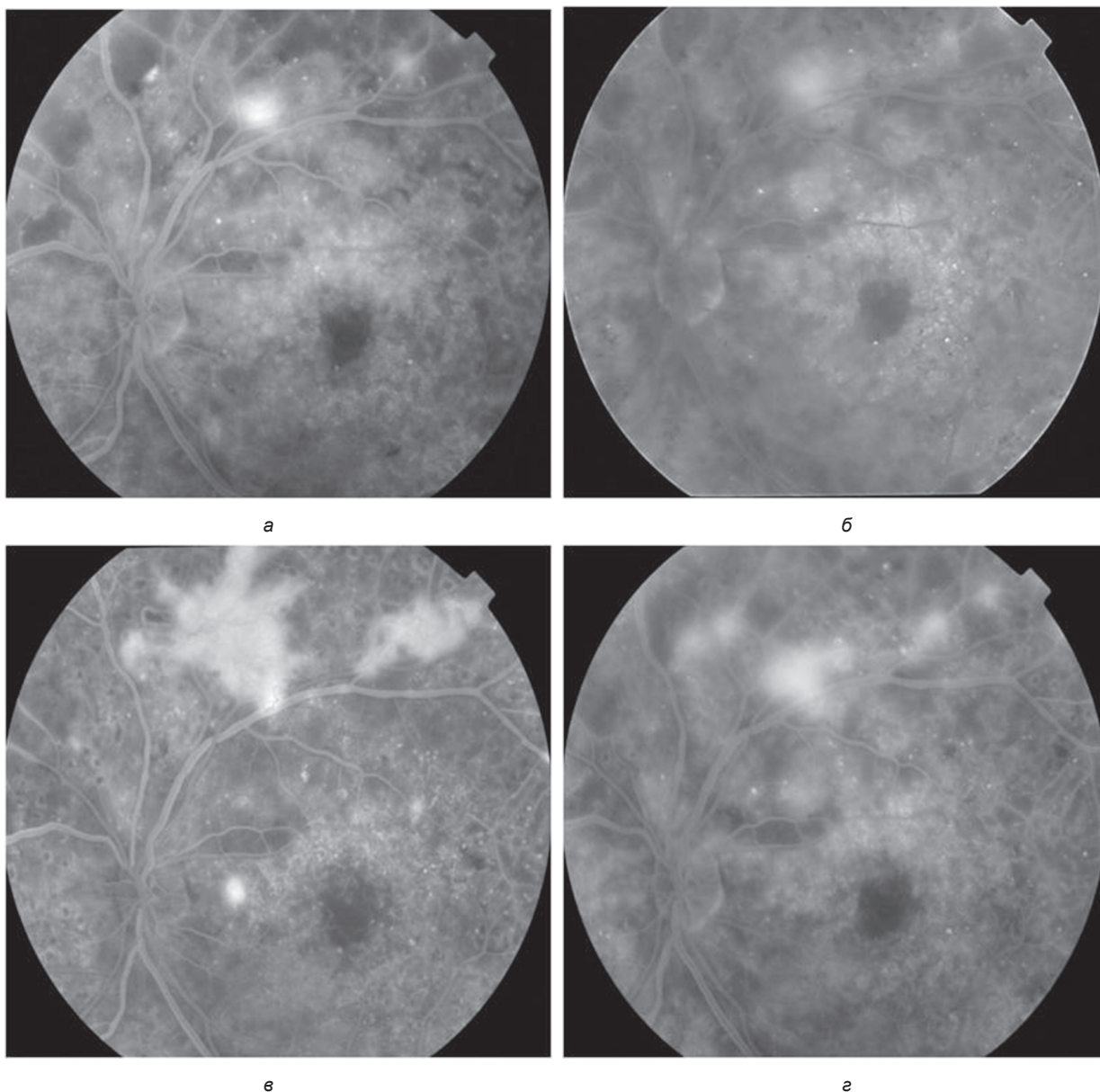
ная динамика в обеих группах была статистически значимая ($p_{3-12}=0,063$, $p_{3-12}=0,012$).

В качестве примера усиления активности неоваскуляризации, ее активного роста, несмотря на проведенную панретинальную коагуляцию, выполненную с помощью «зеленого» лазера, приводится динамика данных ангиографической картины пациента В. (рисунки).

Для определения влияния длины волны на результаты панретинальной коагуляции произведена проверка нулевой гипотезы о том, что замена длины волны лазерного излучения на 577 нм не оказала существенного влияния на активность неоваскуляризации. Построены таблицы сопряженности размерностью 2×2 с двумя классами объектов (группа 1 и группа 2), которые исследовались по двум признакам («усиление активности процесса» и «уменьшение или стабилизация»), и рассчитаны показатели χ^2 (табл. 2).

Оказалось, что нулевая гипотеза к сроку наблюдения 3 месяца не доказана, а длина волны лазерного излучения существенно ($\chi^2=3,81$, $p<0,05$) влияет на факт усиления активности неоваскулярного процесса. Усиление роста неоваскуляризации достоверно чаще происходит после лазеркоагуляции с длиной волны 532 нм.

Динамика уровня VEGF-A в слезной жидкости, по которому также оценивали активность неоваскулярного процесса после выполнения панретинальной лазеркоагуляции, привела к значимым ($p<0,05$) различиям оцениваемого показателя в исследованных группах через 12 месяцев (табл. 3).



Данные артериовенозной фазы флюоресцентной ангиографии левого глаза пациента В. с пролиферативной диабетической ретинопатией 1-й стадии:
 а — до проведения панретинальной коагуляции; б — через 3 месяца после выполнения стандартного объема ПРК;
 в — через 6 месяцев; г — через 12 месяцев наблюдения

В обеих группах наблюдения исходные уровни вазопротрофиеративного фактора VEGF-A были повышены и статистически значимо не отличались ($p=0,464$). К 3-му месяцу наблюдения на фоне усиления активности неоваскулярного процесса у значимой доли пациентов каждой группы обнаружено явное, но статистически незначимое увеличение уровня VEGF-A в слезе пациентов до $2799,03 \pm 194,30$ пг/мл ($p_{0-3}=0,074$) и $2771,35 \pm 209,87$ пг/мл ($p_{0-3}=0,369$) в группах 1 и 2 соответственно. Статистические различия между группами к 3-му месяцу не появились ($p_3=0,923$).

К 6-му месяцу наблюдения в группе 1 средний уровень VEGF-A снизился практически до исходных значений $2439,44 \pm 194,30$ пг/мл ($p_{0-6}=0,649$) и продолжил падение к 12-му месяцу: $2119,53 \pm 181,75$ пг/мл ($p_{0-12}=0,441$), причем различия в уровне VEGF-A в 3 и 12 месяцев наблюдения оказались статистически значимыми ($p_{3-12}=0,012$).

В группе 2 к 6-му месяцу наблюдения средний уровень VEGF-A продолжил немного увеличиваться до $2883,60 \pm 209,87$ пг/мл ($p_{0-6}=0,199$) и к 12-му месяцу остался практически на том же уровне: $2844,80 \pm 209,87$ пг/мл ($p_{6-12}=0,896$). Статистически значимых различий между группами к 6-му месяцу не выявлено ($p_6=0,124$).

Проведенный сравнительный анализ показал, что после проведения панретинальной лазеркоагуляции с использованием как «желтой», так и «зеленой» длины волны через 3 месяца наблюдения отмечается повышение уровня VEGF-A в слезной жидкости пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Далее через 6 месяцев при применении «желтого» лазера эти значения начинают снижаться, достигая уровня ниже исходных значений к 12-му месяцу наблюдения. В то же время при применении «зеленого» лазера уровень VEGF-A про-

должил увеличиваться к 6-му месяцу наблюдения, сохранив те же показатели через год.

Обсуждение. Впервые метод фотокоагуляции при лечении пролиферативной ретинопатии применен в 1959 г. G. R. Meyer-Schwickerath с использованием излучения ксеноновой лампы [5], и до сих пор панретинальная лазерная коагуляция является стандартом лечения и методом профилактики слепоты при ПДР.

Проведенные исследования показали, что панретинальная коагуляция, выполненная с помощью «желтого» лазера с длиной волны 577 нм и «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм, является эффективным методом лечения пролиферативной диабетической ретинопатии, дающим отсроченный по времени эффект. В относительно ранние сроки (1–3 месяца) в группе 1 и (1–6 месяцев) в группе 2 после ее выполнения происходит усиление активности неоваскуляризации и повышение уровня VEGF-A в слезной жидкости. К 12-му месяцу наблюдения отмечается наиболее выраженный положительный эффект операции.

По числу и выраженности временных побочных эффектов лидирует панретинальная лазеркоагуляция с использованием длины волны 532 нм. При использовании именно этой длины волны в первые месяцы после лечения происходит более значимое увеличение уровня VEGF-A в слезной жидкости и активности неоваскуляризации, что нивелируется к 12-му месяцу наблюдения. Выявленные в исследовании временные побочные эффекты панретинальной коагуляции позволяют рекомендовать к пересмотру традиционные подходы к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии и перед или сразу после проведения первого сеанса коагуляции выполнять интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза.

Выводы:

1. Панретинальная лазеркоагуляция с использованием длин волн 577 нм и 532 нм имеет сопоставимую эффективность к 12-му месяцу наблюдения, что характеризуется отсутствием достоверных различий ангиографической активности неоваскуляризации.

2. В ранних сроках наблюдения (1–3 месяца) при использовании лазеров с длиной волн 577 нм и 532 нм отмечается достоверное усиление активности неоваскуляризации, наиболее значимое при использовании длины волны 532 нм, что сопровождается незначимым усилением уровня VEGF-A в слезной жидкости.

3. При использовании лазера 577 нм статистически значимо снижается уровень VEGF-A в слезной жидкости к 6-му месяцу наблюдения и наиболее быстро стабилизируется неоваскулярный процесс, в связи с этим использование данной длины волны наиболее предпочтительно.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение данных и обработка данных, написание статьи — Ю.А. Борзилова, М.В. Гацу; анализ и интерпретация результатов — Ю.А. Борзилова, М.В. Гацу, С.Г. Григорьев; утверждение рукописи для публикации — М.В. Гацу.

References (Литература)

1. IDF Diabetes Atlas/International Diabetes Federation. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014; 160 p.
2. IDF Diabetes Atlas/International Diabetes Federation. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015; 144 p.
3. IDF Diabetes Atlas/International Diabetes Federation. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017; 144 p.
4. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA 2015 Sep 8; 314 (10): 1052–62.
5. Meyer-Schwickerath GR. The history of photocoagulation. Aust N Z J Ophthalmol 1989 Nov; 17 (4): 427–34.
6. Lipatov DV, Alexandrova VK, Atarshchikov DS. Epidemiology and the register of diabetic retinopathy in the Russian Federation. Diabetes 2014; (1): 4–7. Russian (Липатов Д.В., Александрова В.К., Атаршиков Д.С. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации. Сахарный диабет 2014; (1): 4–7).
7. Aiello L, Betham W, Marios CB, et al. Ruby laser photocoagulation in treatment of proliferation diabetic retinopathy: preliminary report. In: Goldberg M, Fine S, eds. Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare Pub. №1890; 1968: 437–63.