

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

И.Г. Заборовский

УО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования»

Проведена оценка эффективности лазерной коагуляции (ЛК) сетчатки в лечении диффузного диабетического макулярного отека (дДМО). Зона отека подвергалась воздействию двух следующих друг за другом импульсов короткой длительности и низкой мощности.

Регресс отека в основной группе достигнут в 85,7%, а в контрольной – в 60,6% случаев ($p=0,03$), соответственно, острота зрения у пациентов основной и контрольной групп повысилась в 57,1% и 12,1% глаз ($p<0,001$). Использование предложенной методики ЛК в лечении ДМО позволяет значительно уменьшить отрицательное воздействие ЛК на сетчатку и повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: диффузный диабетический макулярный отек, лазерное лечение, острота зрения.

Введение

Основной причиной снижения остроты зрения (ОЗ) у пациентов, страдающих диабетом, является ДМО. Для него характерна повышенная проницаемость сосудов, которая связана с нарушением внутреннего и/или внешнего кровяного барьера крови, накоплением жидкости и последующим формированием отека сетчатки [3, 10].

Распространенность макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа длительностью более 15 лет составляет около 15%, а с СД 2 типа – 25% [5]. Количество пациентов с макулярным отеком возрастает параллельно увеличению тяжести диабетической ретинопатии (ДР) от 38% при непролиферативной ДР (НПДР) до 71% с пролиферативной ДР [2].

Одной из применяемых в практической офтальмологии форм лечения макулярного отека является ЛК [9]. Проведенное в 1985 году рандомизированное исследование Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), позволило определить преимущества лазерного лечения ДМО. В период трех лет после вмешательства снижение ОЗ наблюдалось значительно реже, чем в контрольной группе [12,13]. Основанная на наблюдениях исследователей ETDRS лазерная коагуляция предупреждает умеренную потерю зрительных функций у 50% пациентов, а любое улучшение ОЗ регистрируется в 17% глаз [6].

В настоящее время лазерная фотокоагуляция сетчатки по методике ETDRS является «золотым стандартом» лечения ДМО, позволяющая предотвращать снижение или стабилизировать ОЗ. По истечении одного года после вмешательства у пациентов отмечалось снижение объема макулярной зоны (МЗ) сетчатки за счет уменьшения отека и геморрагий [1]. Однако лазерная фотокоагуляция по стандартному протоколу приводит к видимым лазерным коагулятам и осложнениям в виде неоваскуляризации хориоидеи, субретинального фиброза [8].

Исследуя эффективность различных длин волн на лечение ДМО Gupta V. et al. не обнаружили статистически значимых различий в снижении или устранении отека макулы [4]. Тем не менее, использование длины волны 532 нм имело преимущество, как значительно реже требовавшее дополнительных сеансов фотокоагуляции. Bandello F. с соавторами (2005) изучали влияние классического лазерного лечения и «легкого» воздействия лазерного излучения, при котором энергия была максимально низкой, способной производить едва видимые ожоги на уровне пигментного эпителия сетчатки. Установлена

эффективность метода как в уменьшении фовеолярной толщины сетчатки, так и улучшении ОЗ [7]. Наиболее оптимальным при лазерном лечении ДМО является раннее вмешательство, поскольку в последующем происходят необратимые структурные изменения, способствующие расширению аваскулярной зоны и области ишемии [11].

В этой связи актуальным является поиск усовершенствованных методик ЛК, направленных на повышение их эффективности и уменьшение негативного воздействия на сетчатку.

Целью данного исследования явилось проведение сравнительной оценки результативности двух методов лазерного лечения дДМО.

Материалы и методы

В этом предварительном сообщении мы представляем результаты лазерного лечения 44 пациентов (61 глаз) с НПДР, за которыми осуществлялся ежеквартальный контроль на протяжении года после ЛК сетчатки по поводу дДМО.

Пациентам с ДМО было произвольно назначено лазерное лечение по критериям согласно рекомендациям ETDRS (контрольная группа – 33 глаза) и модифицированной методике, предложенной нами, предусматривающей использование лазерного излучения меньшей мощности и продолжительности воздействия, отличающейся характером и местом нанесения коагулятов (основная группа – 28 глаз). Техника коагуляции в основной группе у всех пациентов была идентичной и выполнялась одним хирургом.

Для уменьшения систематической ошибки и возможности анализировать контрольную и основную группы пациенты были стратифицированы по возрастному-половому признаку, типу, длительности сахарного диабета, дебюту ДР, средней ОЗ, индексу массы тела, внутриглазному и артериальному давлению, уровню глюкозы в крови и др.

Критериями исключения являлись наличие предшествующего лазерного лечения, другие сосудистые заболевания глаз, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >165 мм рт.ст., диастолическое АД >90 мм рт.ст.).

Все пациенты подвергнуты полному офтальмологическому исследованию, включая ОКТ на аппарате Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, США) с использо-

ванием стандартного протокола сканирования “Fast Macular Thickness Map”. Для анализа толщины сетчатки выделены центральная зона и две концентрические области: фовеолярная зона радиусом 0,5 мм, парафовеолярная область радиусом 1,5 мм и перифовеолярная область радиусом 3 мм. В свою очередь, две последние подразделены на квадранты: верхний, нижний, правый и левый. Программное обеспечение ОКТ отображает толщину МЗ в микронах (мкм), объем – в мм³. Лазерная фотокоагуляция сетчатки проводилась однократно твердотельным лазером Visulas 532_s (Carl Zeiss AG, Германия) с использованием длины волны излучения 532 нм.

До включения в анализ пациентам дано полное объяснение и получено осведомленное согласие на участие в исследовании.

Эффективность лазерного лечения дДМО в исследуемых группах определялась на основе изменения средней ОЗ, а также общих и по отдельным секторам толщины и объема сетчатки в МЗ перед оперативным вмешательством и при каждом ежеквартальном посещении на протяжении года. Каждый из участников имел по 5 визитов.

Статистическая обработка данных производилась с использованием анализа в системе STATISTICA, версия 6.2 (StatSoft). Данные приведены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q₁ Q₃], где Me – медиана; Q₁ (25%) квартиль; Q₃ (75%) квартиль). Для оценки различий между группами анализа был использован тест Манна-Уитни *U* как непараметрический эквивалент *t*-теста для двух независимых групп. Коэффициент корреляции Спирмена использовался для определения статистической корреляции между любыми двумя ненормально распределенными переменными. Статистически значимые различия между посещениями внутри 2-х групп оценивались методом Фрийдмана. Критерий ранговых сумм Вилкоксона применялся для сравнения начальных и последующих значений ОЗ, толщины различных зон и объема МЗ сетчатки в каждой группе. Величина *p* меньше чем 0,05 считалась статистически значимой.

Результаты и обсуждение

Изучение включало 61 глаз 44 участников исследования, сравнивающего два метода лазерного лечения дДМО. Среди них 27,3% имели 1-й тип СД, а 72,7% – 2-й тип. Средний возраст пациентов составил 57,5 (42,5; 62,0) лет и варьировал в пределах от 18 до 79 лет.

Среди пациентов 21 были мужчины и 23 – женщины. Средняя продолжительность заболевания СД была 11,0 (9,0; 14,0) лет, а ДР – составила 1,0 (0,5; 2,0) год, в том числе у 20 (45,5%) пациентов длительность ДР менее года.

Не установлено никакого статистически значимого различия между двумя группами (контрольной и основной) относительно пола (*p*=0,34) (таблица 1), возраста (*p*=0,59), типа (*p*=0,65) и длительности диабета (*p*=0,95), ОЗ (*p*=0,33), средней толщины (*p*=0,43) и объема сетчатки (*p*=0,67), уровня глюкозы, артериального и внутриглазного давления (*p*>0,05).

При анализе учитывались изменения ОЗ с максимальной коррекцией, макулярная толщина сетчатки и макулярный объем. В целом у пациентов с дДМО по всем позициям, кроме ОЗ, за одногодичный отрезок времени отмечается статистически значимое уменьшение толщины и объема сетчатки.

Сопоставление результатов ЛК глаз пациентов с дДМО в контрольной и основной группах показывает, что имеет место снижение толщины и объема МЗ сетчатки в обеих группах (таблица 2), однако оно более ощутимо в

Таблица 1-Клиническая характеристика пациентов контрольной и основной групп с дДМО до лечения

Показатели	Контрольная группа n=33	Основная группа n=28	<i>p</i>
Мужчины	17 (51,5%)	11 (39,3%)	0,34
Женщины	16 (48,5%)	17 (60,7%)	0,35
Средний возраст, лет	58 [45; 62]	56 [39; 63]	0,59
Индекс массы тела (ИМТ) кг/м ²	28,4 [27; 34]	29 [26; 33]	0,76
Ожирение или избыточная масса тела ИМТ ? 25 кг/м ²	26 (78,8%)	22 (89,3%)	0,27
СД 1 типа	10 (30,3%)	7 (25%)	0,65
СД 2 типа	23 (69,7%)	21 (75%)	0,65
Длительность СД, лет	11 [9; 14]	11,5 [8,5; 13,5]	0,95
Длительность ДР, лет	1,0 [0,5; 2,0]	0,5 [0,5; 2,0]	0,42
Дебют ДР, лет	56,5 [44,5; 60]	55 [38; 62,5]	0,67
ВГД правый глаз, мм рт. ст.	17 [16; 19]	19 [17; 19,5]	0,07
ВГД левый глаз, мм рт. ст.	17 [16; 19]	17 [16,5; 19]	0,56
Артериальная гипертензия	22 (66,7%)	16 (57,1%)	0,44
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 [130; 150]	140 [120; 150]	0,62
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 [80; 90]	82,5 [80; 90]	0,49
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8 [6,6; 9,5]	7,5 [6,5; 9,5]	0,50
Глюкоза крови после еды, ммоль/л	12,5 [9; 15]	13 [10; 14]	0,86
Острота зрения	0,60 [0,40; 0,60]	0,60 [0,50; 0,70]	0,33
Толщина фовеолярной зоны, мкм	246 [227; 269]	262 [240; 295]	0,28
Толщина парафовеолярной области, мкм	319 [308; 329]	328 [314; 349]	0,06
Толщина перифовеолярной области, мкм	289 [272; 313]	290 [275; 310]	0,91
Средняя толщина МЗ, мкм	299 [292; 313]	304 [292; 317]	0,43
Суммарный объем МЗ, мм ³	8,39 [8,01; 8,83]	8,42 [8,12; 8,85]	0,67

p – *U*-тест Манна-Уитни для сравнения контрольной и основной групп

Таблица 2 – Сравнительная характеристика пациентов с дДМО до и после лазерной коагуляции в зависимости от вида операции

Показатели	Контрольная группа n=33	<i>p</i> *	Основная группа n=28	<i>p</i> *
Острота зрения				
До лазерного лечения	0,60 [0,40; 0,60]		0,60 [0,50; 0,70]	
Через 12 месяцев	0,50 [0,40; 0,70]	0,42	0,70 [0,50; 0,90]	0,018
Толщина фовеолярной зоны, мкм				
До лазерного лечения	247 [231; 290]		262 [240; 295]	
Через 12 месяцев	246 [227; 269]	0,04	232 [215; 267]	0,005
Толщина парафовеолярной области, мкм				
До лазерного лечения	319 [308; 329]		328 [314; 349]	
Через 12 месяцев	306 [293; 332]	0,12	303 [287; 324]	<0,001
Толщина перифовеолярной области, мкм				
До лазерного лечения	289 [272; 313]		290 [275; 310]	
Через 12 месяцев	292 [267; 307]	0,09	268 [255; 287]	<0,001
Средняя толщина МЗ, мкм				
До лазерного лечения	299 [292; 313]		304 [292; 317]	
Через 12 месяцев	293 [282; 313]	0,067	281 [267; 301]	<0,001
Суммарный объем МЗ мм ³				
До лазерного лечения	8,39 [8,01; 8,83]		8,42 [8,12; 8,85]	
Через 12 месяцев	8,32 [7,84; 8,81]	0,13	7,78 [7,44; 8,41]	<0,001

*p**- критерий ранговых сумм Вилкоксона через 12 месяцев по сравнению с дооперационным уровнем

основной группе, где отмечено статистически значимое улучшение по всем позициям, в том числе и по ОЗ (*p*=0,018). В контрольной группе отмечается статистически значимое уменьшение только по одному показателю за одногодичный период – толщине фовеолярной зоны (*p*=0,04), а по ОЗ произошло незначительное снижение (*p*=0,42).

Средняя толщина макулярной зоны в основной группе уменьшилась на 23 мкм с 304 [292; 317] мкм до 281 [267; 301] мкм, а в контрольной – на 6 мкм с 299 [292; 313] мкм до 293 [282; 313] мкм (скорректированное среднее

различие 17 мкм; 95% ДИ 6,3-28,3 мкм, $p=0,003$). Объем макулы в основной и контрольной группах уменьшился, соответственно, до 7,78 [7,44; 8,41] мм³ и до 8,32 [7,84; 8,81] мм³. В абсолютном выражении это снижение составило 0,64 мм³ в основной группе и 0,07 мм³ в контрольной (скорректированное среднее различие 0,57 мм³; 95% ДИ 0,19-0,77 мм³, $p=0,002$).

Сравнение результатов лечения дДМО между контрольной и основной группами свидетельствует о наличии статистически значимой разницы за одногодичный период наблюдения в снижении ОЗ ($p=0,032$) и средней толщины перифовеолярной зоны ($p=0,029$).

В проведенном исследовании ДМО уменьшился в 73,8% глаз, подвергнутых ЛК. В то же время этот показатель выше в основной группе (89,3%), чем в контрольной (60,6%), $p=0,01$. При лечении диффузный макулярный отек в контрольной группе исчез полностью в 15,2% глаз, исчез частично в 45,4% глаз, остался устойчивым в 39,4% глаз. Аналогичные показатели в основной группе оказались в 1,3-2,8 раза лучше, составив, соответственно, 25,0%, 60,7% и 14,3%.

Поскольку ОЗ, как правило, остается неизменной на протяжении долгого времени у пациентов с ДМО независимо от метода лечения, выявление количественных клинических изменений сетчатки макулы в динамике наиболее объективно можно оценить посредством ОКТ. Конечная ОЗ ассоциируется с толщиной сетчатки. Имеется также умеренная корреляция между измеренной ОКТ толщиной сетчатки отдельных секторов макулы в фовеолярной зоне, пара- и перифовеолярных областях и ОЗ к концу года после лазерного лечения. Если в исходной позиции коэффициент корреляции ОЗ с толщиной и объемом макулярных зон сетчатки был статистически незначим (кроме фовеолярной зоны макулы, где $r_s = -0,35$; $p < 0,05$), то в послеоперационном периоде прослеживается уже значимая умеренная корреляция. Так, коэффициент корреляции между ОЗ и фовеолярной макулярной толщиной составил $r_s = -0,55$, с толщиной парафовеолярной области – $r_s = -0,39$, с толщиной перифовеолярной области – $r_s = -0,32$ и с объемом сетчатки – $r_s = -0,36$; ($p < 0,05$).

ОЗ повышалась параллельно уменьшению ДМО. Регрессия ДМО была статистически значима спустя 3 месяца, а иногда требовался год, чтобы наступило уменьшение отека. Следует отметить важный аспект, что зарегистрированное повышение ОЗ к трем месяцам практически сохранилось в подавляющем большинстве глаз пациентов в течение периода наблюдения, охватывающего 12 месяцев после вмешательства.

Имеется статистически значимая согласованность между изменениями в ОЗ и изменениями в толщине и объеме сетчатки в обеих группах (основная группа $r_s = 0,65$, $r_s = 0,51$; $p < 0,05$, контрольная группа $r_s = 0,65$, $r_s = 0,59$; $p < 0,05$). ОЗ после оперативного вмешательства к концу наблюдения уменьшилась на -0,02 в контрольной группе, а в основной увеличилась на 0,07 (скорректированное среднее различие 0,09; 95% ДИ 0,04-0,13, $p=0,001$).

Не установлено значимой корреляции в 12 месяцев между анатомическим и функциональным улучшением в контрольной группе ($r_s = -0,33$, $p > 0,05$), а в основной группе установлена умеренная значимая корреляция ($r_s = -0,49$; $p < 0,05$).

Уменьшение толщины и объема сетчатки способствовало повышению и стабилизации ОЗ у большинства глаз. В целом, конечная ОЗ при визите через 12 месяцев улучшилась на 0,1 и более в 32,8% глаз, осталась прежней в 44,2% случаев, и лишь 23,0% глаз показали снижение ОЗ

на 0,1.

Повышение остроты зрения на 0,1 и более отмечено у 12,1% глаз контрольной, и 57,1% основной групп ($p=0,0004$), а на 2 строки и более от предоперационной зарегистрировано в 21,4% глаз в основной группе, а в контрольной – такого улучшения не зарегистрировано. Хотя у некоторой части пациентов (23,0% глаз) имелось повышение ОЗ лишь на 0,1, однако и такой результат в ряде случаев способствует повышению качества жизни.

Анатомическое разрешение отека не всегда сопровождалось улучшением ОЗ. Ухудшение ОЗ отмечено в 27,3% глаз контрольной группы и в 17,9% в основной группе ($p=0,39$). ОЗ осталась прежней у 60,6% глаз контрольной и 25,0% глаз основной группы ($p=0,007$). Вероятно, здесь играет роль и длительность существования ДМО, который содействует дисфункции фоторецепторов, ограничивающих ОЗ.

Наибольшая эффективность лазерного лечения наблюдается в течение первых трех месяцев после оперативного вмешательства в обеих группах, $p=0,003$. Однако в основной группе темпы снижения толщины и объема макулярной сетчатки в 2-2,5 раза выше, чем в контрольной, $p < 0,05$. В последующем к 6 месяцам эти показатели в контрольной группе незначительно возрастают, и этот уровень сохраняется на протяжении всего периода наблюдения.

В основной же группе уменьшение толщины и объема сетчатки МЗ наблюдается на протяжении девяти месяцев, после чего регистрируется статистически незначимый рост этих величин ($p > 0,05$).

Полученная после проведения лазерного лечения ОЗ показала статистически значимые устойчивые результаты улучшения в основной группе при каждом визите – в 3 месяца ($p < 0,001$), в 6 месяцев ($p < 0,001$), 9 месяцев ($p = 0,011$) и 12 месяцев ($p = 0,018$), а в контрольной группе – незначительное статистически незначимое ухудшение ОЗ ($p > 0,05$).

Через три месяца имели место различия в средней остроте зрения между сравниваемыми группами: контрольная группа ОЗ 0,60 [0,50; 0,70], основная – 0,70 [0,55; 0,80], (U -критерий Манна-Уитни, $p=0,046$). Эта тенденция сохранялась в последующих визитах: шесть месяцев – $p=0,029$, девять месяцев – $p=0,039$, 12 месяцев – $p=0,032$. Фактически статистически значимое изменение ОЗ в контрольной группе к концу наблюдения не имелось ($p=0,42$), а в основной наблюдалось улучшение ($p=0,018$).

За период наблюдения в основной группе осложнений не выявлено. Отдельные пациенты контрольной группы предъявляли жалобы после ЛК на появление парацентральных скотом.

Выводы

1. Применение модифицированной технологии фотокоагуляции позволяет получить достаточно долговременную стабилизацию состояния сетчатки, практически исключает необходимость выполнения повторной ЛК и улучшает течение диффузного ДМО.

2. Снижение средней толщины фовеолярной зоны, пара- и перифовеолярных областей, общей толщины и объема макулы в одногодичном наблюдении было статистически значимо относительно исходных величин в основной группе ($p < 0,05$), а в контрольной группе таких различий не установлено ($p > 0,05$).

3. Функциональные результаты лазерного лечения дДМО статистически значимо лучше у пациентов основной группы с использованием модифицированной технологии относительно аналогичной когорты контрольной

группы, лечившихся по стандартной методике ($p=0,004$).

4. Предложенная модифицированная лазерная технология в одногодичном наблюдении более эффективна в уменьшении макулярного отека, чем стандартная техника ETDRS, наиболее часто используемая в клинической практике.

5. Проведенное исследование может явиться основой для последующих долгосрочных наблюдений по обеспечению надежных клинических результатов.

Список использованной литературы

1. Бобр, Т.В. Влияние препарата Трайкор на объемные показатели макулярной зоны сетчатки у больных сахарным диабетом / Т.В. Бобр, А.Н. Куриленко, Д.П. Глушко // Офтальмология в Беларуси. – 2011. – 1(08). – Стр. 99-103.
2. Bresnick, G.H. Diabetic macular edema, a review / G.H. Bresnick // Ophthalmology. – 1986 – Vol.93. –P.989-997.
3. Diabetic macular edema: What is focal and what is diffuse? / D.J. Browning [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol.146. – P.649-655.
4. Efficacy of various laser wavelengths in the treatment of clinically significant macular edema in diabetics/ V. Gupta [et al.] // Ophthalmic. Surg. Lasers. – 2001 – Vol.32. –P.397-405.
5. Lang, G.E.: Diabetische Retinopathie – Stadieneinteilung und Laserbehandlung / G.E.Lang // Klin Monatsbl Augenheilkd. – 2005 – Vol.222. –P.1-18.
6. Lee, C.M. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long term visual results. / C.M. Lee, R.J. Oik // Ophthalmology. – 1991. – Vol.98. – P. 1594-1602.
7. 'Light' versus 'classic' laser treatment for clinically significant diabetic macular edema / F. Bandello [et al.] // Br J Ophthalmol. – 2005 – Vol.89. –P.864-870.
8. Luttrull, J.K. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema / J.K. Luttrull, D.C. Musch, M.A. Mainster // Br. J. Ophthalmol. – 2005 – Vol.89. –P.74-80.
9. O'Doherty, M. Interventions for diabetic macular oedema: a systematic review of the literature/ M. O'Doherty, I. Dooley, M. Hickey-Dwyer // Br. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol.92. – P.1581-1590.
10. O t a n i, T. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography/ T. O t a n i, S. Kishi, Y. Ma uyama // Am. J. Ophthalmol. – 1999 – Vol.127. –P.688-693.
11. Pathophysiology of Diabetic Macular Edema / G.E. Lang [et al.] // Dev. Ophthalmol. – 2007 – Vol.39. –P.1-12.
12. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 / Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch Ophthalmol. – 1985. – Vol.103. – P.1796-1806.
13. 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. – Vol.94 (7). – P. 761-774.

EFFECTIVENESS OF LASER TREATMENT OF DIFFUSE DIABETIC MACULAR EDEMA

I.G. Zaborovsky

Educational Establishment «Belarusin Medical Academy of Postgraduate Education»

The efficiency of retina's laser photocoagulation (LP) in the treatment of diffuse diabetic macular edema (dDME) has been assessed. The zone of edema was exposed to two consecutive shot and low power pulses.

Regression of edema in the experimental group was achieved in 85,7%, and in control group in 60,6% of cases ($p = 0,03$), the visual acuity of patients in the experimental and control group increased in 57,1% and 12,1% eyes ($p < 0,001$). Using the proposed method of LP in the treatment of DME can significantly reduce the negative effects of LP on the retina and improve the effectiveness of treatment.

Key words: diffuse diabetic macular edema, laser treatment, visual acuity.

Поступила 30.08.2012