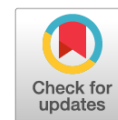


DOI: <https://doi.org/10.17816/OV105081>

Обзорная статья

# Субпороговое микро- и наносекундное лазерное воздействие на сетчатку на ранних стадиях возрастной макулярной дегенерации



Н.А. Гаврилова, Н.С. Гаджиева, Е.А. Суббота

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

На сегодняшний день не существует эффективных методов лечения возрастной макулярной дегенерации на ранних стадиях заболевания. Перспективным может быть способ лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией с использованием субпорогового лазерного излучения. В данном литературном обзоре приведен анализ результатов применения субпорогового микро- и наносекундного лазерного воздействия на сетчатку при промежуточной стадии возрастной макулярной дегенерации.

Субпороговое диодное микроимпульсное лазерное воздействие на сетчатку при возрастной макулярной дегенерации зарекомендовало себя как безопасное вмешательство, которое позволяет добиться регресса друз макулы. Хотя отдельные авторы при таком лечении отметили улучшение зрительных функций и снижение вероятности развития хориоидальной неоваскуляризации, многоцентровые исследования пока не подтвердили эффективность микроимпульсной терапии как метода профилактики развития неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации.

Субпороговое наносекундное лазерное воздействие на сетчатку также безопасно для структур глазного дна, теоретически более избирательно стимулирует естественный биологический и регенеративный потенциал в клетках пигментного и нейроэпителия, за счет ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса восстанавливает толщину мембраны Бруха и обмен веществ между наружными слоями сетчатки и хориокапиллярами. Получены обнадеживающие результаты применения наноимпульсной терапии как метода профилактики развития поздних стадий возрастной макулярной дегенерации при отсутствии ретикулярных псевдодруз, однако представляется преждевременной рекомендация данной технологии к широкому клиническому применению — необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; субпороговое микроимпульсное излучение; субпороговое наносекундное лазерное излучение; ретикулярные псевдодрузы.

## Как цитировать:

Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Суббота Е.А. Субпороговое микро- и наносекундное лазерное воздействие на сетчатку на ранних стадиях возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. 2022. Т. 15. № 2. С. 65–73. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV105081>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV105081>

Review Article

# Exposure of the retina to subthreshold micro- and nanosecond laser at early stages of age-related macular degeneration

Natalia A. Gavrilova, Nuria S. Gadzhieva, Elena A. Subbota

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

At the moment, there are no effective methods of treatment for age-related macular degeneration at its early stages. The perspective of treatment for age-related macular degeneration may be a method using subthreshold laser radiation.

In the present review of literature, analysis is represented of using both subthreshold micro- and nanosecond laser radiation on the retina in intermediate AMD stage. Subthreshold diode micro-pulse laser exposure of the retina in AMD has proven to be a safe procedure that allows for the regression of macular drusen.

While some authors noted an improvement in visual functions and a decrease in the probability of developing choroidal neovascularization with such treatment, multicenter trials have not yet confirmed the effectiveness of micro-pulse therapy as a method to prevent the neovascular AMD development.

Subthreshold nanosecond laser impact on the retina is safe for the structures of the eye fundus, theoretically more selective stimulates the natural biological and regenerative potential in the pigment epithelium and neuroepithelium due to remodeling of extracellular matrix, restores the thickness of the Bruch's membrane and metabolism between external retinal layers and choriocapillaris.

Encouraging results have been achieved from the use of nanopulse therapy as a method of preventing the development of advanced stage AMD in the absence of reticular pseudodrusen, however, it seems premature to recommend this technology for widespread clinical use – further research is needed.

The prospects of invading in wide clinical practice of subthreshold nanosecond laser impact on the intermediate stage of AMD on the basis of the obtained clinical research results are encouraging (regression of drusen, preventing of AMD progression in absence of reticular pseudodrusen), but there is currently no evidence base. It is required to conduct further researches.

**Keywords:** age-related macular degeneration; subthreshold micro-pulse exposure; subthreshold nanosecond laser exposure; reticular pseudodrusen.

## To cite this article:

Gavrilova NA, Gadzhieva NS, Subbota EA. Exposure of the retina to subthreshold micro- and nanosecond laser at early stages of age-related macular degeneration. *Ophthalmology Journal*. 2022;15(2):65-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV105081>

Received: 18.03.2022

Accepted: 23.05.2022

Published: 30.06.2022

В настоящее время возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — одна из основных причин снижения зрения у пожилых людей во всем мире [1–4]. В 2020 г. в мире насчитывалось около 200 млн человек с проявлениями этого заболевания [3].

Эффективных методов лечения ранних стадий ВМД и предотвращения прогрессирования заболевания на сегодняшний день не существует. Продолжаются исследования и обсуждение потенциальной возможности применения профилактической лазеркоагуляции при ВМД.

На основании целого ряда исследований установлено, что в результате воздействия непрерывного лазерного излучения на сетчатку при ВМД резорбируется друзеноидный материал [5–8].

Однако при проведении крупных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний было выявлено, что лазеркоагуляция, несмотря на повышение остроты зрения и контрастной чувствительности у пациентов с ВМД, не снижает риска развития хориоидальной неоваскуляризации и географической атрофии [9–11].

Кроме того, в результате метаанализа (Cochrane library, 2015) результатов 11 рандомизированных клинических исследований (2159 участников, 3580 глаз) было установлено, что воздействие не только порогового, но и субпорогового непрерывного лазерного излучения не снижает риска развития хориоидальной неоваскуляризации и географической атрофии и не предотвращает снижение остроты зрения у пациентов с ВМД [12].

Отсутствие профилактического эффекта лазерного непрерывного порогового и субпорогового воздействия на сетчатку при ВМД, возможно, связано с термическим повреждением и развивающимся воспалительным процессом [13]. В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности использования при ВМД субпорогового микроимпульсного (микро- и наносекундного) лазерного излучения [14, 15]. Лазерное излучение поглощается мелано-протеиновыми гранулами ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и, в зависимости от длительности импульса, оказывает тепловое, термомеханическое (1–5 мкс) или преимущественно механическое (10 нс – 1 мкс) воздействие на клетки РПЭ с последующим их разрушением без повреждения соседних клеточных структур [16]. Чем меньше продолжительность импульса, тем выше селективность воздействия и меньше область повреждения [17–21], но терапевтическое «окно» воздействия сужается [22].

### **Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие на сетчатку при возрастной макулярной дегенерации**

В результате динамического наблюдения за пациентами (547 глаз) с ВМД высокого риска [возраст, 3-я и 4-я категория AREDS, наличие ретикулярных псевдодруз (РПД) у 39 % испытуемых, хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) парного глаза] в течение 22 мес. после субпорогового диодного микроимпульсного лазерного воздействия

на сетчатку (длина волны 810 нм, диаметр пятна 200 мкм, рабочий цикл 5 %, мощность 1,43 Вт, длительность серии импульсов 0,15 с) выявили, что ХНВ развивалась только в 1,6 % случаев. Авторы считают, что полученный эффект связан с нормализацией функции РПЭ в результате активации клеточных митохондриальных функций, метаболических и репаративных процессов и торможения процессов апоптоза [23].

Ж.К. Luttrull и соавт. в 2020 г. проводили наблюдение за пациентами с географической атрофией и определили, что радиус очагов поражения без проведения лечения (контроль) увеличивается с 1 до 540 мкм в год (в среднем на 137 мкм), после проведения субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия на сетчатку (длина волны 810 нм, диаметр пятна 200 мкм, рабочий цикл 5 %, мощность 1,43 Вт, длительность серии импульсов 0,15 с) радиус очагов поражения увеличивается с 44 до 303 мкм в год (в среднем на 73 мкм), при этом скорость прогрессирования снижается на 47 % в год ( $p < 0,0001$ ) [24].

В 2018 г. наши соотечественники использовали субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие с длиной волны 577 нм для лечения макулярных друз при ВМД. При этом аппликаты наносятся плотным слоем с расстоянием между ними, равным одному диаметру аппликата, в горизонтальном или вертикальном направлении (метод «закрашивания») при следующих параметрах лазерного воздействия: мощность 100–270 мВт, экспозиция 20 нс ( $2,0 \cdot 10^{-5}$  с), период между пакетами импульсов 0,1–0,15 с, скважность 10 %, диаметр пятна 100 мкм, количество аппликатов 300–650. С точки зрения авторов, способ позволяет исключить осложнения при лечении макулярных друз, повысить остроту зрения и стабилизировать зрительные функции за счёт индивидуального подбора параметров лазерного излучения, при котором происходит максимальное поглощение лазерного излучения клетками пигментного эпителия, с сохранением интактных фоторецепторов [25].

М.А. Далалишвили и соавт. в 2019 г. предложили использовать субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие с длиной волны 577 нм (диаметр пятна 100 мкм, длительность пакета 30 мс, длительность микроимпульса 1050 мкс, скважность 4,7 %, мощность 50 мВт) для лечения РПД (лазерные коагуляты в шахматном порядке по всей поверхности распространения РПД, расстояние между коагулятами — один диаметр коагулята; 3 сеанса с интервалом 3–4 нед.). Предложенный способ позволил добиться частичного или полного регресса РПД, повысить светочувствительность сетчатки и остроту зрения [26].

В результате применения субпорогового лазерного воздействия в непрерывном режиме с использованием жёлтого диодного лазера 577 нм у пациентов с промежуточной стадией сухой формы ВМД и наличием ретикулярных псевдодруз было установлено, что через 3 мес. наблюдается положительная динамика: происходило преобразование в 62 % случаев псевдодруз

из 3-й во 2-ю и 1-ю стадии, и в 16 % случаев — из 2-й в 1-ю стадию. При анализе средней толщины сетчатки в зоне воздействия, в отличие от наносекундного лазерного воздействия, значительных изменений выявлено не было, но наблюдалось выраженное увеличение толщины наружного ядерного слоя ( $59,30 \pm 13,50$  до  $67,75 \pm 15,52$  мкм). На основании полученных результатов авторы, несмотря на существующие ограничения (небольшое количество пациентов, краткосрочное наблюдение), считают, что применение субпорогового лазерного излучения с длиной волны 577 нм может быть целесообразно у пациентов с ретикулярными друзами при ВМД [27].

Сравнительный анализ применения субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия на сетчатку с длиной волны 810 нм (рабочий цикл 5 %, размер пятна 131 мкм, продолжительность 0,2 с – 200 мс, мощность 0,75 Вт) и 577 нм (рабочий цикл 5 %, размер пятна 105 мкм, продолжительность 0,2 с – 200 мс, мощность 0,25 Вт) выявил на основании активации белков теплового шока, что эффективность их одинаковая, но терапевтический диапазон лазерного воздействия с длиной волны 810 нм больше, чем с длиной 577 нм в 6 раз (1,82 и 0,29 Вт соответственно), а безопасность больше в 9 раз (1,92 и 0,20 соответственно). По мнению авторов, при использовании лазерного воздействия с длиной волны 577 нм вероятность непреднамеренного повреждения сетчатки (ошибочное определение субпорогового режима, неправильные лазерные настройки, индивидуальные или локальные особенности плотности меланина в РПЗ) больше [24].

На основе математического моделирования Г.И. Желтов и соавт. [8] установили, что при использовании определенных параметров лазерного воздействия с длиной волны 577 нм: длительность импульса 50 мкс, интервал между импульсами 0,01 с, диаметр пятна на сетчатке 100 мкм, максимальная длительность серии (пакета) импульсов 0,1 с (до 10 микроимпульсов в пакете), мощность 400–800 мВт, производится селективное воздействие на клетки РПЗ, и проведение лечения в аваскулярной зоне сетчатки является эффективным и безопасным. Однако следует иметь в виду, что в хориоиде макулярной области концентрация пигмента выше, а следовательно, порог повреждения может быть ниже.

Интервал между импульсами 0,01 с гарантирует практически полное остывание РПЗ до физиологической температуры. Максимальный уровень нагрева РПЗ в предложенном режиме составляет 55–60 °С. Использование последовательностей из 10 импульсов длительностью 50 мкс позволяет снизить среднюю мощность потока излучения в 2 раза, примерно до уровня 350–400 мВт.

Воздействие на ткани серии импульсов гарантирует мягкое, последовательно нарастающее фотодеструктивное действие излучения на РПЗ при предельно высокой избирательности для субпорогового диодного

микроимпульсного воздействия, обеспечивающей интактность нейросенсорной сетчатки.

Таким образом, субпороговое диодное микроимпульсное лазерное воздействие на сетчатку при использовании определенных параметров также безопасно для нейронных структур.

### **Субпороговое наноимпульсное лазерное воздействие на сетчатку при возрастной макулярной дегенерации**

В результате воздействия наносекундного лазерного излучения (Nd: YAG, 532 нм, 8 нс) на сетчатку развивается термомеханическое повреждение РПЗ — происходит образование микропузырьков вокруг меланосом при достижении температуры кипения внутриклеточной плазмы на их поверхности с последующим увеличением клеточного объема и механическим разрушением клеточных структур [28].

J.J. Zhang и соавт. [29] установили, что при этом стимулируется регенеративный потенциал соседних клеток РПЗ, характеризующийся их пролиферацией и миграцией в зону поражения, — при повреждении незначительного числа клеток в эксплантах сосудистой оболочки, РПЗ и мембраны Бруха человека восстановление зоны повреждения происходило в течение 7 дней, при повреждении 10–30 клеток — в течение 10–14 дней.

В исследовании A.I. Jobling и соавт. [30] выявлено, что в монослое РПЗ человека и мыши в области воздействия наносекундного лазерного излучения через некоторое время появляются увеличенные по размеру ( $1112 \pm 99$  мкм<sup>2</sup> в контроле  $385 \pm 26$  мкм<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), циклин-D1-положительные клетки РПЗ (через неделю единичные, через месяц — по всей площади), что свидетельствует о развивающихся в области воздействия процессах клеточной пролиферации. Аналогичные данные были получены в исследованиях G. Chidlow (2013) и K.A. Vessey и соавт. (2018) [31, 32].

В ряде работ при наносекундном лазерном воздействии подтверждено отсутствие нейроретинального повреждения сетчатки, выявлено наличие слабой воспалительной реакции и активации микроглии [30, 31].

A.I. Jobling и соавт. [30] в результате иммуногистохимического анализа сетчатки глаз, энуклеированных у пациентов со злокачественными новообразованиями век, которым за неделю/месяц до экзентерации было произведено наносекундное лазерное воздействие на сетчатку, при этом структурных изменений наружных слоёв сетчатки при использовании энергии как 0,3 мДж, так и 0,6 мДж (двукратная клинически значимая доза) выявлено не было, наружные сегменты фоторецепторов (наружный ядерный слой) сохранялись без изменений.

Был проведен также гистологический и иммуногистохимический анализ состояния наружных слоев сетчатки у мышей после наносекундного лазерного воздействия на сетчатку, в результате которого было установлено,

что при низкоэнергетическом лазерном воздействии (0,065 мДж) структурные изменения практически отсутствуют ( $100 \pm 52$  клеток/мм<sup>2</sup>, в контроле  $41 \pm 30$  клеток/мм<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ), при высокоэнергетическом (0,13 мДж) воздействии наблюдаются выраженные деструктивные изменения в наружном ядерном слое с потерей большого количества клеток —  $4064 \pm 907$  клеток/мм<sup>2</sup> сетчатки,  $p < 0,01$  [18].

A.I. Jobling и соавт. [30] в своем исследовании в зоне воздействия наносекундного лазерного излучения (0,3 мДж) у вершин внешних сегментов фоторецепторов выявили наличие скопления моноклеарных клеток (лимфоциты, моноциты, макрофаги). В наружном плексиформном слое, над участком воздействия было выявлено наличие активации микроглии, при высокоэнергетическом воздействии (0,13 мДж) микроглиальные клетки имели увеличенный размер («амебоидный» фенотип) и незначительное ветвление отростков, при низкоэнергетическом (0,065 мДж) воздействии — нормальный размер и множественное ветвление отростков (без активации системы С3-комплемента). Было также установлено, что наносекундное лазерное воздействие, не повреждая мембрану Бруха, оказывает воздействие на её структуру и функциональное состояние.

В эксперименте на животных K.A. Vessey и соавт. [32] выявили, что как при субпороговом (0,065 мДж), так и при надпороговом (0,5 мДж) наноимпульсном лазерном воздействии на сетчатку все пять слоёв мембраны Бруха остаются неповреждёнными в области воздействия.

В эксплантах сосудистой оболочки, РПЭ и мембраны Бруха человека после воздействия наносекундного лазерного излучения (Nd: YAG, 532 нм, 0,3 мДж, 3 нс) выявлено увеличение уровня металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 в  $6,7 \pm 2,6$  раза ( $p < 0,001$ ) и в  $4,4 \pm 1,1$  раза ( $p < 0,01$ ) соответственно, и, вероятно, это может улучшить состояние мембраны Бруха [29].

Это подтвердили A.I. Jobling и соавт. [30]. Было установлено, что у мышей ApoE null через 3 мес. после наносекундного лазерного воздействия в результате изменения экспрессии генов, кодирующих MMP2 и MMP3, коллаген (Col1a1, Col5a1, Col4a2) и ламинин (Lama2, Lamb2, Lamc1) и участвующие в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, мембрана Бруха становится тоньше ( $683 \pm 38$  и  $890 \pm 60$  нм,  $p < 0,01$ ), что при ВМД безусловно может иметь положительное значение.

Кроме того, экспериментальные исследования показали, что при субпороговом (0,065 мДж) и надпороговом (0,5 мДж) наноимпульсном лазерном воздействии в сетчатке, РПЭ и хориоиде экспрессия гена *PEDF* увеличивается, а экспрессия генов *VEGF* 120, 164, 188 остаётся неизменной, это свидетельствует об отсутствии ангиогенного ответа на воздействие [32].

У пациентов с промежуточной стадией сухой формы ВМД (размер друз  $>125$  мкм) в исследовании [29] было выявлено, что через год после наносекундного лазерного воздействия на сетчатку (532 нм, 3 нс, 0,24 мДж) в 40 %

случаев значительно уменьшается количество и площадь друз при стабильной аутофлуоресценции, в 75 % случаев в зонах регресса, что свидетельствует об отсутствии изменений физиологического состояния РПЭ наружных слоёв сетчатки и, соответственно, об отсутствии прогрессирования ВМД. В 25 % случаев в зонах регресса друз наблюдалось снижение (атрофия РПЭ) или увеличение интенсивности аутофлуоресценции (накопление липофусцина). В исследовании [32], однако, через 6 мес. после наносекундного лазерного воздействия на сетчатку было выявлено наличие очагов гипер- и гипаутофлуоресценции.

Другие исследователи в своей работе также продемонстрировали значительное уменьшение площади и количества друз через 6 мес. после проведения лечения с использованием субпорогового наносекундного лазерного излучения у пациентов с ранней и промежуточной стадиями сухой формы ВМД, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) [33].

В нескольких работах при проведении лечения пациентов с промежуточной стадией ВМД с использованием субпорогового наносекундного лазерного излучения были выявлены структурные изменения сетчатки.

J.R. Gunawan и соавт. [34] после лечения с использованием субпорогового наносекундного лазерного излучения зарегистрировали кратковременные увеличение общей толщины сетчатки ( $p = 0,008$ ) и истончение эллипсоидной зоны ( $p < 0,001$ ), восстановление толщины всех слоёв сетчатки наблюдалось через 3 мес. после проведения лечения, при этом у пациентов постепенно повышалась максимальная корригированная острота зрения [26].

V. Hanna и соавт. [35] в результате наблюдения за пациентами с промежуточной стадией ВМД в течение 6 мес. до и после проведения лечения с использованием субпорогового наносекундного лазерного излучения выявили после лечения разнонаправленное статистически значимое изменение толщины различных слоёв сетчатки по зонам и секторам (ETDRS). Острота зрения после лечения ( $0,213 \pm 0,214$ ) достоверно не отличалась от исходной ( $0,240 \pm 0,247$ ,  $p = 0,24$ ).

В нескольких исследованиях проведён анализ результатов применения наносекундного лазерного воздействия на сетчатку у пациентов с РПД при ВМД. Так, R.T. Smith [36] выявил, что при проведении лазерного лечения пациентов с промежуточной стадией ВМД с использованием субпорогового наносекундного лазерного излучения скорость прогрессирования патологии до поздней стадии снижается в 76 % случаев у пациентов без ретикулярных псевдодруз и, наоборот, увеличивается при их наличии.

Аналогичные результаты были получены в многоцентровом клиническом исследовании LEAD (Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration) с участием 292 человек. При проведении лазерного лечения пациентов с промежуточной стадией ВМД с использованием субпорогового наносекундного лазерного



излучения достоверного снижения скорости прогрессирования патологии до поздней стадии через 36 мес. зафиксировано не было [38]. При проведении в последующем ретроспективного анализа полученных результатов было установлено, что в результате воздействия субпорогового наноимпульсного лазерного излучения в подгруппах пациентов без/с РПД наблюдалось снижение в 76 % случаев и увеличение в 24 % случаев прогрессирования заболевания соответственно [38, 39]. Однако, с точки зрения P.J. Rosenfeld и соавт. [40], результаты клинического исследования LEAD следует интерпретировать с осторожностью в связи с ретроспективным проведением разделения пациентов на подгруппы. Таким образом, заключение о том, что при воздействии субпорогового наноимпульсного лазерного излучения скорость прогрессирования патологии снижается, является преждевременным.

На сегодняшний день установлено, что субпороговое наносекундное лазерное воздействие на сетчатку безопасно для нейрональных структур, стимулирует естественный биологический и регенеративный потенциал в клетках пигментного и нейроэпителиа, за счёт ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса восстанавливает толщину мембраны Бруха и обмен веществ между нейроэпителием и хориокапиллярами; перспективы внедрения в широкую клиническую практику субпорогового наносекундного лазерного воздействия при промежуточной стадии ВМД на основании полученных клинических результатов исследований также являются обнадеживающими (регресс друз, предотвращение прогрессирования ВМД при отсутствии РПД), однако доказательная база в полном объёме на сегодняшний день отсутствует, в связи с чем требуются дальнейшие исследования.

Таким образом, перспективы внедрения в широкую клиническую практику субпорогового микросекундного лазерного воздействия на сетчатку при ВМД на основании полученных результатов исследований оказались весьма многообещающими (регресс друз, РПД, стабилизация зрительных функций, предотвращение прогрессирования ВМД). Однако, чтобы рекомендовать данный метод лечения,

требуются дальнейшие исследования, в результате которых будут разработаны чёткие критерии и персонализированный подход к профилактике и лечению ВМД с высоким риском прогрессирования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.А. Гаврилова — идея и концепция публикации, сбор и обработка материала, написание текста, научное редактирование; Н.С. Гаджиева — сбор и обработка материала, написание текста, научное редактирование; Е.А. Суббота — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the study, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contributions of each author: N.A. Gavrilova — idea and concept of publication, collection and processing of material, writing of text, scientific editing; N.S. Gadzhieva — collection and processing of material, writing of text, scientific editing; E.A. Subbota — collection and processing of material, writing and editing of text.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C., et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States // *Arch Ophthalmol.* 2004. Vol. 122, No. 4. P. 477–485. DOI: 10.1001/archophth.122.4.477
2. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., et al. Age-related macular degeneration // *Lancet.* 2012. Vol. 379, No. 9827. P. 1728–1738. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
3. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration // *Dtsch Arztebl Int.* 2020. Vol. 117, No. 29–30. P. 513–520. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0513
4. Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Global Health.* 2014. Vol. 2, No. 2. P. 106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
5. Gass J.D. Drusen and disciform macular detachment and degeneration // *Arch Ophthalmol.* 1973. Vol. 90, No. 3. P. 206–217. DOI: 10.1001/archophth.1973.01000050208006
6. Frennesson C., Nilsson S.E.G. Prophylactic laser treatment in early age-related maculopathy reduced the incidence of exudative complications // *Br J Ophthalmol.* 1998. Vol. 82, No. 10. P. 1169–1174. DOI: 10.1136/bjo.82.10.1169
7. Duvall J., Tso M.O. Cellular mechanisms of resolution of drusen after laser coagulation. An experimental study // *Arch Ophthalmol.* 1985. Vol. 103, No. 5. P. 694–703. DOI: 10.1001/archophth.1985.0105005008602

8. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial // *Ophthalmology*. 1998. Vol. 105, No. 8. P. 11–23. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)98014-9
9. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial // *Ophthalmology*. 2003. Vol. 110, No. 5. P. 971–978. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00098-8
10. Friberg T.R., Brennen P.M., Freeman W.R., et al. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 2: 810-nanometer laser to eyes with drusen: bilaterally eligible patients // *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2009. Vol. 40, No. 6. P. 530–538. DOI: 10.3928/15428877-20091030-01
11. Friberg T.R., Musch D.C., Lim J.I., et al. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients // *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113, No. 4. P. 622–621. DOI: 10.1016/j.optha.2005.10.066
12. Virgili G., Michelessi M., Parodi M.B., et al. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 10, No. 10. ID CD006537. DOI: 10.1002/14651858.CD006537.pub3
13. Mojana F., Brar M., Cheng L., et al. Long-term SD-OCT/SLO imaging of neuroretina and retinal pigment epithelium after subthreshold infrared laser treatment of drusen // *Retina*. 2011. Vol. 31, No. 2. P. 235–242. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ec80ad
14. Cohn A.C., Wu Z., Jobling A.I., et al. Subthreshold nano-second laser treatment and age-related macular degeneration // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, No. 3. ID484. DOI: 10.3390/jcm10030484
15. Eng V.A., Wood E.H., Boddu S., et al. Preventing progression in nonexudative age-related macular degeneration with subthreshold laser therapy: a systematic review // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019. Vol. 50, No. 3. P. 61–70. DOI: 10.3928/23258160-20190301-13
16. Желтов Г.И., Романов Г.С., Романов О.Г., Иванова Е.В. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы // *Новое в офтальмологии*. 2012. № 3. С. 37–43.
17. Berger J.W. Thermal modelling of micropulsed diode laser retinal photocoagulation // *Lasers Surg Med*. 1997. Vol. 20, No. 4. P. 409–415. DOI: 10.1002/(sici)1096-9101(1997)20:4<409:aid-lsm6>3.0.co;2-u
18. Yu D.-Y., Cringle S.J., Su E., et al. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits // *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005. Vol. 46, No. 3. P. 988–999. DOI: 10.1167/iovs.04-0767
19. Framme C., Alt C., Schnell S., et al. Selective targeting of the retinal pigment epithelium in rabbit eyes with a scanning laser beam // *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007. Vol. 48, No. 4. P. 1782–1792. DOI: 10.1167/iovs.06-0797
20. Framme C., Schuele G., Roider J., et al. Threshold determinations for selective retinal pigment epithelium damage with repetitive pulsed microsecond laser systems in rabbits // *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002. Vol. 33, No. 5. P. 400–409. DOI: 10.3928/1542-8877-20020901-10
21. Hayes J.R., Wolbarsht M.L. Thermal model for retinal damage induced by pulsed laser // *Aerospace Medicine*. 1968. Vol. 39, No. 5. P. 474–480.
22. Wang J., Quan Y., Dalal R., Palanker D. Comparison of continuous-wave and micropulse modulation in retinal laser therapy // *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017. Vol. 58, No. 11. P. 4722–4732. DOI: 10.1167/iovs.17-21610
23. Luttrull J.K., Sinclair S.H., Elmann S., Glaser B.M. Low incidence of choroidal neovascularization following subthreshold diode micropulse laser (SDM) in high-risk AMD // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 8. ID 0202097. DOI: 10.1371/journal.pone.0202097
24. Luttrull J.K., Sinclair S.H., Elmann S., et al. Slowed progression of age-related geographic atrophy following subthreshold laser // *Clin Ophthalmol (Auckland, N.Z.)*. 2020. Vol. 14. P. 2983–2993. DOI: 10.2147/OPTH.S268322
25. Патент на РФ на изобретение № 2017110294/ 29.03.2017. Малиновская М.А., Станишевская О.М. Способ лечения макулярных друз при возрастной макулодистрофии.
26. Патент РФ на изобретение № 2696927/ 07.08.2019. Далалишвили М.А., Тахчиди Х.П., Качалина Г.Ф., и др. Способ лечения ретикулярных псевдодруз микроимпульсным лазерным воздействием.
27. Querques G., Sacconi R., Gelormini F., et al. Subthreshold laser treatment for reticular pseudodrusen secondary to age-related macular degeneration // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID 2193. DOI: 10.1038/s41598-021-81810-7
28. Roider J., Brinkmann R., Wirbelauer C., et al. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study // *Br J Ophthalmol*. 2000. Vol. 84, No. 1. P. 40–47. DOI: 10.1136/bjo.84.1.40
29. Zhang J.J., Sun Y., Hussain A.A., Marshall J. Laser-mediated activation of human retinal pigment epithelial cells and concomitant release of matrix metalloproteinases // *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012. Vol. 53, No. 6. P. 2928–2937. DOI: 10.1167/iovs.11-8585
30. Jobling A.I., Guymer R.H., Vessey K.A., et al. Nanosecond laser therapy reverses pathologic and molecular changes in age-related macular degeneration without retinal damage // *FASEB journal*. 2015. Vol. 29, No. 2. P. 696–710. DOI: 10.1096/fj.14-262444
31. Chidlow G., Shibebe O., Plunkett M., et al. Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser // *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013. Vol. 54, No. 3. P. 2319–2332. DOI: 10.1167/iovs.12-11204
32. Vessey K.A., Ho T., Jobling A.I., et al. Nanosecond laser treatment for age-related macular degeneration does not induce focal vision loss or new vessel growth in the retina // *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018. Vol. 59, No. 2. P. 731–745. DOI: 10.1167/iovs.17-23098
33. Chichan H., Maus M., Heindl L.M. Subthreshold nanosecond laser, from trials to real-life clinical practice: A cohort study // *Clin Ophthalmol (Auckland, N.Z.)*. 2021. Vol. 15. P. 1887–1895. DOI: 10.2147/OPTH.S307671
34. Gunawan J.R., Thiele S.H., Isselmann B., et al. Effect of subthreshold nanosecond laser on retinal structure and function in intermediate age-related macular degeneration // *Clin Exp Ophthalmol*. 2022. Vol. 50, No. 1. P. 31–39. DOI: 10.1111/ceo.14018
35. Hanna V., Oakley J., Russakoff D., Choudhry N. Effects of subthreshold nanosecond laser therapy in age-related macular degeneration using artificial intelligence (STAR-AI Study) // *PLoS One*. 2021. Vol. 4. ID e0250609. DOI: 10.1371/journal.pone.0250609

36. Smith T.R. Sub-threshold nanosecond laser (SNL) treatment in intermediate AMD (IAMD) // *Ann Eye Sci.* 2019. Vol. 4. P. 2. DOI: 10.21037/aes.2018.12.04
37. Wu Z., Luu C.D., Hodgson L.A.B., et al. Secondary and exploratory outcomes of the subthreshold nanosecond laser intervention randomized trial in age-related macular degeneration: A LEAD study report // *Ophthalmology. Retina.* 2019. Vol. 3, No. 12. P. 1026–1034. DOI: 10.1016/j.oret.2019.07.008
38. Guymer R.H., Wu Z., Hodgson L.A.B., et al. Subthreshold nanosecond laser intervention in age-related macular degeneration:

- The LEAD randomized controlled clinical trial // *Randomized Controlled Trial Ophthalmology.* 2019. Vol. 126, No. 6. P. 829–838. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.09.015
39. Guymer R.H., Chen F.K., Hodgson L.A.B., et al. Subthreshold nanosecond laser in age-related macular degeneration: observational extension study of the LEAD clinical trial // *Ophthalmol Retina.* 2021. Vol. 5, No. 12. P. 1196–1203. DOI: 10.1016/j.oret.2021.02.015
  40. Rosenfeld P.J., Feuer W.J. Warning: Do Not Treat intermediate AMD with laser therapy // *Ophthalmology.* 2019. Vol. 126, No. 6. P. 839–840. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.016

## REFERENCES

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):477–485. DOI: 10.1001/archophth.122.4.477
2. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379(9827):1728–1738. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
3. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(29–30):513–520. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0513
4. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health.* 2014;2(2):106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
5. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1973;90(3):206–217. DOI: 10.1001/archophth.1973.0100050208006
6. Frennesson C, Nilsson SEG. Prophylactic laser treatment in early age-related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1169–1174. DOI: 10.1136/bjo.82.10.1169
7. Duvall J, Tso MO. Cellular mechanisms of resolution of drusen after laser coagulation. An experimental study. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(50):694–703. DOI: 10.1001/archophth.1985.0105005008602
8. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 1998;105(8):11–23. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)98014-9
9. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2003;110(5):971–978. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00098-8
10. Friberg TR, Brennen PM, Freeman WR, et al. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 2: 810-nanometer laser to eyes with drusen: bilaterally eligible patients. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina.* 2009;40(6):530–538. DOI: 10.3928/15428877-20091030-01
11. Friberg TR, Musch DC, Lim JI, et al. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. *Ophthalmology.* 2006;113(4):622–621. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.066
12. Virgili G, Michelessi M, Parodi MB, et al. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10(10): CD006537. DOI: 10.1002/14651858.CD006537.pub3
13. Mojana F, Brar M, Cheng L, et al. Long-term SD-OCT/SLO imaging of neuroretina and retinal pigment epithelium after subthreshold infrared laser treatment of drusen. *Retina.* 2011;31(2):235–242. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ec80ad
14. Cohn AC, Wu Z, Jobling AI, et al. Subthreshold nano-second laser treatment and age-related macular degeneration. *J Clin Med.* 2021;10(3):484. DOI: 10.3390/jcm10030484
15. Eng VA, Wood EH, Boddu S, et al. Preventing progression in nonexudative age-related macular degeneration with subthreshold laser therapy: a systematic review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019;50(3):61–70. DOI: 10.3928/23258160-20190301-13
16. Zheltov GI, Romanov GS, Romanov OG, Ivanova EV. Selektivnoe deistvie lazernykh impulsov na retinalnyi pigmentnyi ehpitelii. Fizicheskie osnovy. *Novoe v oftalmologii.* 2012;(3):37–43. (In Russ.)
17. Berger JW. Thermal modelling of micropulsed diode laser retinal photocoagulation. *Lasers Surg Med.* 1997;20(4):409–415. DOI: 10.1002/(sici)1096-9101(1997)20:4<409: aid-lsm6>3.0.co;2-u
18. Yu D-Y, Cringle SJ, Su E, et al. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3):988–999. DOI: 10.1167/iovs.04-0767
19. Framme C, Alt C, Schnell S, et al. Selective targeting of the retinal pigment epithelium in rabbit eyes with a scanning laser beam. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1782–1792. DOI: 10.1167/iovs.06-0797
20. Framme C, Schuele G, Roider J, et al. Threshold determinations for selective retinal pigment epithelium damage with repetitive pulsed microsecond laser systems in rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2002;33(5):400–409. DOI: 10.3928/1542-8877-20020901-10
21. Hayes JR, Wolbarsht ML. Thermal model for retinal damage induced by pulsed laser. *Aerospace Medicine.* 1968;39(5):474–480.
22. Wang J, Quan Y, Dalal R, Palanker D. Comparison of continuous-wave and micropulse modulation in retinal laser therapy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4722–4732. DOI: 10.1167/iovs.17-21610
23. Luttrull JK, Sinclair SH, Elmann S, Glaser BM. Low incidence of choroidal neovascularization following subthreshold diode micropulse laser (SDM) in high-risk AMD. *PLoS One.* 2018;13(8):0202097. DOI: 10.1371/journal.pone.0202097
24. Luttrull JK, Sinclair SH, Elmann S, et al. Slowed progression of age-related geographic atrophy following subthreshold laser.



- Clin Ophthalmol (Auckland, N.Z.)*. 2020;14:2983–2993. DOI: 10.2147/OPTH.S268322
25. Patent RUS № 2017110294/ 29.03.2017. Malinovskaya MA, Stanishevskaya OM. *Sposob lecheniya makulyarnykh druž pri vozrastnoi makulodistrofii*. (In Russ.)
26. Patent RUS № 2696927/ 07.08.2019. Dalalishvili MA, Takhchidi KhP, Kachalina GF, et al. *Sposob lecheniya retikulyarnykh psevdodruž mikroimpul'snym lazernym vozdeistviem*. (In Russ.)
27. Querques G, Sacconi R, Gelormini F, et al. Subthreshold laser treatment for reticular pseudodrusen secondary to age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2021;11(1):2193. DOI: 10.1038/s41598-021-81810-7
28. Roider J, Brinkmann R, Wirbelauer C, et al. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(1):40–47. DOI: 10.1136/bjo.84.1.40
29. Zhang JJ, Sun Y, Hussain AA, Marshall J. Laser-mediated activation of human retinal pigment epithelial cells and concomitant release of matrix metalloproteinases. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2928–2937. DOI: 10.1167/iov.11-8585
30. Jobling AI, Guymer RH, Vessey KA, et al. Nanosecond laser therapy reverses pathologic and molecular changes in age-related macular degeneration without retinal damage. *FASEB journal*. 2015;29(2):696–710. DOI: 10.1096/fj.14-262444
31. Chidlow G, Shiebee O, Plunkett M, et al. Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):2319–2332. DOI: 10.1167/iov.12-11204
32. Vessey KA, Ho T, Jobling AI, et al. nanosecond laser treatment for age-related macular degeneration does not induce focal vision loss or new vessel growth in the retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(2):731–745. DOI: 10.1167/iov.17-23098
33. Chichan H, Maus M, Heindl LM. subthreshold nanosecond laser, from trials to real-life clinical practice: A cohort study. *Clin Ophthalmol (Auckland, N.Z.)*. 2021;15:1887–1895. DOI: 10.2147/OPTH.S307671
34. Gunawan JR, Thiele SH, Isselmann B, et al. Effect of subthreshold nanosecond laser on retinal structure and function in intermediate age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(1):31–39. DOI: 10.1111/ceo.14018
35. Hanna V, Oakley J, Russakoff D, Choudhry N. Effects of subthreshold nanosecond laser therapy in age-related macular degeneration using artificial intelligence (STAR-AI Study). *PLoS One*. 2021;4:e0250609. DOI: 10.1371/journal.pone.0250609
36. Smith TR. Sub-threshold nanosecond laser (SNL) treatment in intermediate AMD (IAMD). *Ann Eye Sci*. 2019;4:2. DOI: 10.21037/aes.2018.12.04
37. Wu Z, Luu CD, Hodgson LAB, et al. Secondary and exploratory outcomes of the subthreshold nanosecond laser intervention randomized trial in age-related macular degeneration: A LEAD study report. *Ophthalmology. Retina*. 2019;3(12):1026–1034. DOI: 10.1016/j.oret.2019.07.008
38. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB, et al. Subthreshold nanosecond laser intervention in age-related macular degeneration: The LEAD randomized controlled clinical trial. *Randomized Controlled Trial Ophthalmology*. 2019;126(6):829–838. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.09.015
39. Guymer RH, Chen FK, Hodgson LAB, et al. Subthreshold nanosecond laser in age-related macular degeneration: observational extension study of the LEAD clinical trial. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(12):1196–1203. DOI: 10.1016/j.oret.2021.02.015
40. Rosenfeld PJ, Feuer WJ. Warning: do not treat intermediate AMD with laser therapy. *Ophthalmology*. 2019;126(6):839–840. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.016

## ОБ АВТОРАХ

**Наталья Александровна Гаврилова**, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней, врач-офтальмолог, преподаватель высшей школы;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>;  
e-mail: kafedra-eye@mail.ru

**Нурия Саниевна Гаджиева**, канд. мед. наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог, преподаватель высшей школы;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4197-1984>;  
e-mail: kafedra-eye@mail.ru

**\*Елена Александровна Суббота**, врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4806-572X>;  
e-mail: subbota.elena@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Natalia A. Gavrilova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, MD, Lecturer of the higher school;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>;  
e-mail: kafedra-eye@mail.ru

**Nuria S. Gadzhieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Academic Department of Eye Diseases, MD, Lecturer of the higher school;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4197-1984>;  
e-mail: kafedra-eye@mail.ru

**\*Elena A. Subbota**, MD, Ophthalmologist, Postgraduate Student; address: 20, Delegatskaya st., 127473, Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4806-572X>;  
e-mail: subbota.elena@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author