

На правах рукописи

Кулыбышева Валерия Сергеевна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ОЦЕНКЕ РАННИХ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гамидов Алибек Абдулмуталимович

Официальные оппоненты:

Киселева Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела ультразвуковых исследований

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», заведующий офтальмологическим отделением

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 18 мая 2020 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул.Россолимо д.11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире, признанное важнейшей медико-социальной проблемой современности. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2019 г. число людей, страдающих СД, увеличилось до 463 млн, в то время как в 1980 г. таких пациентов насчитывалось не более 108 млн человек (IDF, diabetes atlas, 2019). По прогнозам той же IDF, к 2045 г. число пациентов с СД может возрасти до 630 млн. Предполагается, что среди причин смертности во всем мире СД выйдет на 7-е место.

Наиболее частым осложнением СД является диабетическая ретинопатия (ДР), которая лидирует среди причин слепоты и слабовидения трудоспособного населения (Leasher J., 2016). По оценкам отдельных авторов, приблизительно у 35% пациентов, страдающих СД, имеются признаки ДР (Yau J., 2012). В РФ примерно каждый 5-й пациент (это около 17 % больных с СД) имеет проявления ДР. На 2017 г. у пациентов старше 18 лет с СД 1 типа распространенность ДР составляла 38, 3%, а у пациентов с СД 2 типа – 15 % (Липатов Д., 2018).

Существующие методы диагностики и лечения пациентов с диабетическим поражением глаза ориентированы, главным образом, на поздние стадии ретинопатии при уже имеющемся значительном снижении остроты зрения. На сегодняшний день ни одна из используемых классификаций диабетического поражения сетчатки не выделяет отдельно доклиническую стадию ретинопатии. Однако в доступной литературе все чаще встречаются данные, свидетельствующие о возможности развития нейродегенеративных изменений сетчатки на раннем сроке СД. Поэтому возможность сохранения высокого качества зрения при СД до манифестации изменений на сетчатке является важным звеном в профилактике диабетической ретинопатии. С учетом указанного представляется целесообразным использование

дополнительных методов диагностики для выявления ранних (доклинических) функциональных и структурных изменений органа зрения при СД.

Традиционно ДР считается микрососудистым заболеванием. Однако зафиксированы сообщения, свидетельствующие о том, что при СД, помимо изменений в микрососудах сетчатки, также поражаются другие клетки: нейроны, мюллеровские клетки, астроциты и микроглиальные клетки. Еще в 1962 году J. Bloodworth опубликовал свои наблюдения, в которых исследовал нейрпатологические изменения в сетчатке при СД. Выдвинутая им гипотеза о том, что ДР представляет собой комплекс дегенеративных изменений всех структур сетчатки, имеющих, вероятно, связь с метаболическими или ферментативными нарушениями в клетках, но не связанных с кровоснабжением, сохраняет свою актуальность.

В 1974 году S. Simonsen и в 1995 года C.Uccioli выявили ранние изменения на электроретинограммах (ЭРГ) пациентов с ДР. В 1987 году Dali обнаружил у пациентов с СД изменения цветового зрения (ЦЗ) и контрастной чувствительности (КЧ). В 1998 г. A.Barber опубликовал экспериментальную работу, результаты которой указывали на увеличение дегенеративных изменений нервных клеток сетчатки при СД. Автором было продемонстрировано, что толщина внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного слоев уменьшается через 7,5 месяцев у крыс в стрептозоциновой модели СД. В 2010 году H.W van Dijk с соавторами при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) выявили дегенерацию ганглиозных клеток у пациентов с СД.

Однако науке до сих пор неизвестно, поражает ли диабет напрямую функцию нейронной сети сетчатки до начала изменений в гематоретинальном барьере. До настоящего времени отсутствует комплексный подход при сравнительной оценке результатов морфофункциональных исследований сетчатки при СД в зависимости от длительности течения СД, наличия и степени проявления микрососудистых

нарушений. Результаты некоторых работ указывают, что не у всех пациентов с СД 2 типа наблюдаются нейродегенеративные изменения в сетчатке (Santos A., 2017). Поэтому выдвинуто предположение, что у определенных групп пациентов нейродегенеративные изменения могут являться предвестниками микрососудистых нарушений, в то время как у других пациентов они могут развиваться независимо друг от друга.

Новым направлением в изучении зрительных функций при ДР на фоне СД следует считать проведение исследований, использующих в своей основе психофизические методы оценки зрительного восприятия. Изучение КЧ и ЦЗ имеют большую прогностическую ценность в оценке заболеваний сетчатки. В 2014 г. группа авторов во главе с Luciana Cristina провели измерения указанных визуальных характеристик у пациентов с СД 2 типа без ДР и у пациентов с ее начальными проявлениями. Измерение ЦЗ показало нарушение у 44 пациентов из 50 без указания на нарушение восприятия конкретных цветов. А также было выявлено, что у пациентов с ДР контрастная чувствительность снижена на всех тестируемых пространственных частотах по сравнению с пациентами без ДР.

В последнее время активно внедряется в практику такое исследование, как микропериметрия (МП). Работы по использованию МП при диабетическом поражении сетчатки немногочисленны и в основном связаны с диабетическим макулярным отеком (ДМО).

Комплексный подход в изучении контрастной и цветовой чувствительности с оценкой морфофункционального состояния сетчатки (ЭРГ, ОКТ, микропериметрия) у пациентов с СД при непродолжительном течении заболевания и без клинических проявлений на сетчатке (отсутствие микроангиопатии) позволит внести вклад в исследование нейрофизиологических аспектов диабетического поражения сетчатки. Важным представляется определение степени морфофункциональных нарушений со стороны нейросенсорного аппарата глаза в зависимости от типа заболевания, длительности течения СД и наличия микрососудистого

поражения сетчатки, что позволит спрогнозировать возможность развития и дальнейшего прогрессирования ДР, а также определить целесообразность раннего назначения нейропротекторной терапии на доклинической стадии заболевания.

Целью настоящей работы является комплексная оценка морфофункционального состояния нейросенсорного аппарата глаза в зависимости от типа и длительности течения сахарного диабета на стадии, предшествующей клиническим проявлениям диабетической ретинопатии.

Задачи исследования:

1. Сравнить состояние ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки у пациентов с СД 1 и 2 типа в зависимости от длительности течения, типа СД и наличия или отсутствия микрососудистых нарушений с использованием оптической когерентной томографии.
2. Оценить среднюю толщину слоев сетчатки в группах исследования (по данным ОКТ).
3. Исследовать функциональные изменения нейросенсорного аппарата сетчатки с помощью мультифокальной и паттерн электроретинографии в зависимости от длительности течения, типа СД и наличия ДР (мфЭРГ, ПЭРГ).
4. Изучить характер нарушений цветовой чувствительности в группах сравнения. Определить наличие или отсутствие цветовой дискриминации в синем, зеленом, красном диапазонах видимого спектра.
5. Сравнить степень снижения световой и контрастной чувствительности в макулярной области у пациентов с СД 1 и 2 типа.
6. Изучить взаимосвязь между общесоматическим статусом пациентов с СД и структурно-функциональными изменениями сетчатки на доклинической стадии ДР.
7. Изучить взаимосвязь между полученными результатами исследований морфофункционального состояния сетчатки, основанными на различных диагностических подходах.

Научная новизна

Впервые на основании комплексного подхода, основанного на результатах функциональных и морфологических исследований, проведенных на большом количестве пациентов с различным типом СД, установлен характер нейродегенеративных изменений сетчатки и их зависимость от продолжительности заболевания и наличия/отсутствия микрососудистых нарушений.

Определены функциональные предикторы ранних диабетических повреждений нейросенсорного аппарата глаза на основании результатов комплексного обследования с применением современных высокотехнологичных методов диагностики.

Разработаны практические рекомендации для пациентов с СД без ДР и с ранними микрососудистыми нарушениями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные исследования показали высокую теоретическую и практическую информативность комплексного обследования морфофункционального состояния нейросенсорного аппарата глаза.

Определены предикторы ранних диабетических повреждений глаза в группах с СД 1 и 2 типа.

Выявленное снижение контрастной и цветовой чувствительности у пациентов с СД без ДР указывает на наличие функциональных нарушений сетчатки еще до появления клинических признаков ДР.

По результатам ОКТ выявлено прогрессирующее снижение толщины внутренних слоев сетчатки по мере развития ДР у пациентов с СД 1 и 2 типа. При развитии нейродегенеративных изменений у пациентов с СД на доклинической стадии наблюдается потеря ганглиозных клеток сетчатки.

При анализе функционального состояния сетчатки по данным мфЭРГ и ПЭРГ было обнаружено значительное нарушение биоэлектрической активности в наружных и внутренних слоях сетчатки.

Установлены множественные корреляционные зависимости между морфологическими изменениями сетчатки и функциональными нарушениями нейросенсорного аппарата глаза при СД.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Определены закономерности (по данным ОКТ) в виде истончения сетчатки на доклинических стадиях заболевания преимущественно за счет внутренних слоев в зоне фовеа и парафовеа у пациентов с СД. Установлено, что НПДР при СД 1 типа сопровождается утолщением сетчатки в зоне перифовеа. У пациентов с СД 1 и 2 типа установлено истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки в верхнем и нижнем сегментах на стадии, предшествующей клиническим проявлениям ДР.
2. Показатель цветовой чувствительности может рассматриваться как предиктор прогрессирования ДР. Риск развития НПДР увеличивается более чем в 3 раза у пациентов с СД 1 типа при показателе цветовой чувствительности > 24 .
3. Установлена высокая корреляционная связь у пациентов с СД 2 типа при НПДР между показателем ЦЧ и показателями мфЭРГ, что указывает на высокий риск возможного прогрессирования ДР.
4. Значимое снижение КЧ практически на всех тестируемых пространственных частотах ($p < 0,05$) способствует правильному составлению прогноза в отношении возможного прогрессирования ДР на стадии, предшествующей клиническим проявлениям ДР.

5. Увеличение продолжительности СД достоверно влияет на показатели микропериметрии, снижая световую чувствительность.
6. Выраженные нарушения биопотенциала внутренних и наружных слоев сетчатки свидетельствуют о ранних нейродегенеративных изменениях нейросенсорного аппарата глаза, ассоциированных с СД.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования определена достаточным и репрезентативным объемом выборок, использованием современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических исследований.

Основные положения диссертации обсуждены на XIV Научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Москва, 2019), Международной конференции по офтальмологии «Восток-Запад» (Уфа, 2019), 18-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Светлогорск, 2020), заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» от 03.02.2019г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в проведении клинических исследований, апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику на кафедре глазных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова и в ФГБНУ «НИИГБ». В настоящее

время результаты исследования активно используются в работе при обследовании пациентов с СД.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них – 3 в научных журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 24 таблицами. Библиографический указатель содержит 156 источника (27 отечественных и 129 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование вошло 93 пациента (186 глаз), из них с СД 1 типа – 86 глаз, с СД 2 типа – 56 глаз, составившие 1 и 2 группы, а также здоровые лица – 44 глаза (группа контроля). Все пациенты с СД 1 и 2 типа в свою очередь были разделены на три подгруппы в зависимости от типа заболевания, длительности течения и наличия/отсутствия микрососудистых нарушений (табл.1).

Пациенты были включены в исследование при соответствии следующим критериям: установленный диагноз СД 1 или 2 типа без признаков микрососудистых нарушений на глазном дне (без ретинопатии) или с незначительным количеством микроаневризм/микрорегеморрагий (начальная НПДР, *Шкала тяжести ДР Американской академии офтальмологии, 2014*), что соответствует 14-35 уровню по ETDRS. Критерии исключения из исследования: неспособность соблюдения требований, предъявляемых к проведению исследования; наличие системных заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты исследования; наличие глаукомы или иной

патологии глазного дна (макулярный отек, эпилетинальный фиброз, влажная или сухая форма возрастной макулярной дегенерации и др.); интраокулярные хирургические вмешательства; лазеркоагуляция сетчатки в анамнезе; непрозрачность оптических сред (помутнение роговицы, хрусталика); наличие рефракции $>\pm 3,0$ дптр; острота зрения по десятичной шкале с коррекцией $<1,0$; наличие врожденной цветоаномалии; возраст более 60 лет; прием лекарственных препаратов, которые потенциально могли бы ухудшить остроту зрения или повлиять на результаты исследования; любые другие глазные заболевания, которые могут повлиять на анализ результатов.

Таблица 1. Распределение пациентов по подгруппам.

	СД 1 тип	СД 2 тип	Контроль
Без ДР (СД до 1 года)	<i>Подгруппа 1.1</i> 22 глаза 45 % мужчин 55 % женщин Ср. возраст – $30,0\pm 8,7$ ср. HbA1c – $7,9\pm 2,9$ длительность СД – $0,5\pm 0,3$ года	<i>Подгруппа 2.1</i> 24 глаза 66 % мужчин 34 % женщин Ср. возраст – $46,6\pm 11,8$ ср. HbA1c – $7,9\pm 3,3$ длительность СД – $0,3\pm 0,3$ года	44 глаза 32 % мужчин 68 % женщин Ср. возраст – $36,9\pm 12,3$ ср. HbA1c – в пределах референтных значений
Без ДР (СД около 5 лет)	<i>Подгруппа 1.2</i> 28 глаз 22 % мужчин 78 % женщин Ср. возраст – $32,0\pm 6,4$ ср. HbA1c – $8,0\pm 1,6$ длительность СД – $5,8\pm 1,8$	<i>Подгруппа 2.2</i> 16 глаз 50 % мужчин 50 % женщин Ср. возраст – $47,7\pm 9,8$ ср. HbA1c – $8,1\pm 1,7$ длительность СД – $5,5\pm 1,6$	
НПДР	<i>Подгруппа 1.3</i> 36 глаз 34 % мужчин 66 % женщин Ср. возраст – $32,0\pm 7,8$ ср. HbA1c – $8,9\pm 2,1$ длительность СД – $18,6\pm 6,5$	<i>Подгруппа 2.3</i> 16 глаз 50 % мужчин 50 % женщин Ср. возраст – $48,4\pm 9,4$ ср. HbA1c – $10,0\pm 1,0$ длительность СД – $12,0\pm 5,5$	

На основании ранее опубликованных данных, в которых представлена градация диабетических проявлений в зависимости от уровня компенсации HbA1c, все пациенты с СД 1 и 2 типа были разделены в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена: средний HbA1c со значениями

выше 7,0 % считался признаком условной декомпенсации (Дедов И.И. с соавт., 2019).

В таблице 2 представлены осложнения, встречавшиеся у пациентов с СД 1 и 2 типа на момент исследования. У всех пациентов артериальная гипертензия была компенсирована до уровня целевых значений ($\leq 130/90$ мм.рт.ст) приемом гипотензивных лекарственных препаратов, к тому же все находились под наблюдением эндокринолога, невролога, кардиолога и получали рекомендации по контролю показателей углеводного и липидного обмена. Для снижения уровня сахара в крови все пациенты с СД 1 типа получали инсулин, в группе с СД 2 типа 11 человек также находились на инсулине, а 17 пациентов принимали таблетированные формы сахароснижающих препаратов (метформин, глюкофаж, галвус, амарил, сияфор).

Таблица 2. Сопутствующие осложнения у пациентов с СД 1 и 2 типа.

	Кол-во пациентов с СД 1 тип			Кол-во пациентов с СД 2 тип		
	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3
Артериальная гипертензия	-	4	3	8	7	7
Нефропатия	-	6	16	3	3	7
Периферическая полинейропатия	1	11	18	7	8	8
Дислипидемия	2	1	6	5	4	7
Автономная нейропатия(кардиальная форма)	-	5	12	-	-	-
Без осложнений	9	1	-	1	-	-

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование: рефрактометрия, визометрия с максимальной коррекцией остроты зрения, тонометрия, осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза с использованием метода биомикроофтальмоскопии на щелевой лампе.

Помимо традиционного офтальмологического обследования всем пациентам выполняли: аутофлюоресценцию на приборе HRA-2 «Heidelberg Engineering» (Германия); оптическую когерентную томографию сетчатки (ОКТ, на приборе RTVue-100 (США)) с использованием следующих протоколов: Cross Line, MM5, 3D Macular, ONH, 3D Disc, GCC; измерение средней толщины

хориоидеи в фовеолярной зоне; оценку контрастной чувствительности (программа «Зебра», версия 3.0) и цветового зрения (100-оттеночный тест Фарнворта-Манселла); микропериметрию («МАИА» (CenterVue, Италия)); мультифокальную и паттерн-электроретинографию (мфЭРГ и ПЭРГ на диагностическом оборудовании EP-1000 Multifocal (Tomey, Германия)).

Все данные, полученные в ходе исследования и анализа пациентов с СД 1 и 2 типа, вносили в базу данных Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ Statistica 10.0.

Результаты собственных исследований

В ходе анализа результатов ОКТ у пациентов с СД 1 типа в подгруппе 1.1 было выявлено снижение толщины сетчатки по сравнению со здоровыми лицами преимущественно за счет внутренних слоев: в Fovea, в подавляющем большинстве секторов Parafovea и в нескольких секторах Perifovea ($p < 0,0001$). Достоверных различий между пациентами с СД 1 типа без ДР (подгруппа 1.2) и контрольной группой выявлено не было. В подгруппе с СД 1 типа и НПДР при сравнении с группой контроля установлено снижение толщины сетчатки внутренних слоев в Fovea, в большинстве секторов Parafovea ($p < 0,008$), а также утолщение в некоторых секторах Perifovea ($p < 0,0045$). Во всех подгруппах с СД 1 типа статистически достоверных отличий толщины сетчатки между пациентами с различным уровнем HbA1c выявлено не было.

При анализе показателей средней толщины сетчатки у пациентов с СД 2 типа без ДР (подгруппа 2.1 и 2.2) по сравнению со здоровыми лицами выявлены значимые изменения в виде истончения всех слоев в Parafovea ($p < 0,01$) и в некоторых секторах Perifovea ($p < 0,001$). У пациентов с СД 2 типа в подгруппе 2.1 при уровне HbA1c $> 7,0$ % отмечалось выраженное снижение средней толщины всех слоев сетчатки по сравнению с пациентами из аналогичной подгруппы, но с HbA1c $< 7,0$ %. Наиболее значимые изменения выявлены в Fovea ($p = 0,019$), некоторых секторах Parafovea ($p = 0,02-0,04$). В подгруппе с СД 2 типа и НПДР отмечена тенденция к снижению толщины

внутренних слоев сетчатки, однако достоверных различий с группой контроля выявлено не было.

Статистически достоверных различий показателей средней толщины всех слоев сетчатки при сравнении между пациентами в группах с СД 1 и 2 типа также не выявлено.

Комплексная оценка ГКС во всех подгруппах с СД 1 типа позволила выявить увеличение FLV по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,027$, $p=0,02$, $p=0,0003$ соответственно по подгруппам). В то же время GLV достоверно увеличивался по сравнению с группой контроля только в подгруппах с СД 1 типа без ДР ($p<0,0001$, $p=0,001$). У пациентов с СД 2 типа наиболее выраженное увеличение индекса FLV и GLV определялось в подгруппах без ДР. Интересно отметить, что снижение средней толщины ГКС наблюдалось в подгруппах с СД 1 и 2 типа без ДР ($p<0,0001$, $p=0,034$), в то время как у пациентов с НПДР вне зависимости от типа заболевания имела место тенденция к снижению вышеуказанного параметра.

Количественная оценка показателя средней толщины перипапиллярного СНВС, проводимая у пациентов с СД 1 и 2 типа, выявила достоверное снижение указанного параметра в подгруппах без ДР по сравнению со здоровыми лицами. Тем не менее выявленные колебания находились в пределах нормальных значений.

Во всех подгруппах с СД 1 типа и у пациентов с СД 2 типа в подгруппе 2.1 с уровнем $HbA1c > 7,0$ % отмечалась тенденция к снижению показателей толщины ГКС и СНВС по сравнению с пациентами с условно компенсированным СД.

Проведенный корреляционный анализ установил, что между продолжительностью заболевания и средней толщиной сетчатки у пациентов с СД 1 типа имеется умеренная зависимость: Fovea ($r=-0,36$, $p<0,002$), некоторые сектора Perifovea ($r=0,28-0,34$, $p<0,009$). Также выявлена обратная связь умеренной силы между продолжительностью СД 1 типа и средней толщиной СНВС, толщиной СНВС в нижнем секторе ($r=-0,35$, $p=0,0009$). При

анализе данных в подгруппах с СД 2 типа были выявлены обратные взаимосвязи умеренной или слабой силы между длительностью заболевания и некоторыми параметрами толщины сетчатки ($r=-0,28-0,33$, $p<0,04$).

Оценка результатов ЦЗ выявила, что у пациентов с СД 1 типа при увеличении длительности течения заболевания и при развитии НПДР отмечается снижение цветовосприятия по сравнению с группой контроля ($p<0,001$, критерий Манна-Уитни). В то же время у пациентов с СД 2 типа вышеуказанные изменения наблюдаются во всех подгруппах ($p<0,001$). Интересно отметить, что показатель ЦЗ у пациентов с СД 2 типа снижен уже на ранних стадиях заболевания, тогда как при СД 1 типа данный параметр довольно продолжительное время остается в пределах референтных значений.

Анализ показателей ЦЗ в подгруппах с СД 1 и 2 типа в зависимости от уровня HbA1c выявил тенденцию к ухудшению цветовосприятия при условной декомпенсации заболевания.

В ходе работы выполнялся ROC- анализ, в котором в качестве переменной оценивался показатель ЦЗ. Полученные значения указанного параметра являлись значимыми и имели умеренную силу ($AUC=0,783$). Чувствительность теста составила 69,44 %, а специфичность – 80 %. По имеющейся выборке пациентов с СД 1 типа определено, что при показателе ЦЗ > 24 риск развития НПДР увеличивается более чем в 3,4 раза (рис.1).

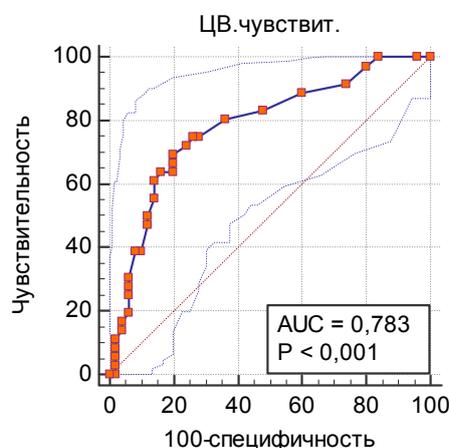


Рисунок 1. Roc-анализ предиктивной силы ЦЗ у пациентов с СД 1 типа.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с СД 1 типа была установлена прямая связь умеренной силы между продолжительностью СД и показателем ЦЗ (коэффициент Спирмена $r=0,43$, $p=0,00003$); между уровнем гликированного гемоглобина и показателем ЦЗ ($p=0,47$, $p=0,0037$).

Также у пациентов с СД 1 типа установлено множество корреляционных взаимосвязей между показателем ЦЗ и показателями других исследований (КЧ, ОКТ, мфЭРГ). У пациентов с СД 2 типа, имеющих НПДР, выявлена прямая высокая корреляционная взаимосвязь между показателем ЦЗ и плотностью биопотенциала P1 в кольцах R1 ($r=-0,7$, $p=0,016$), R2 ($r=-0,76$, $p=0,007$), R4 ($r=-0,73$, $p=0,01$); амплитудой P1 в кольцах R1 ($r=-0,75$, $p=0,0077$), R2 ($r=-0,79$, $p=0,003$), R4 ($r=-0,7$, $p=0,016$).

При сравнительном анализе параметров КЧ в группе с СД 1 типа по сравнению со здоровыми лицами было выявлено, что у всех пациентов с СД наблюдалось снижение показателей КЧ на большинстве тестируемых пространственных частотах ($p<0,05$). В группе с НПДР данные изменения проявлялись значительно сильнее, особенно заметно - на высоких частотах (рис.2). У пациентов с СД 2 типа определялись аналогичные изменения ($p<0,005$).

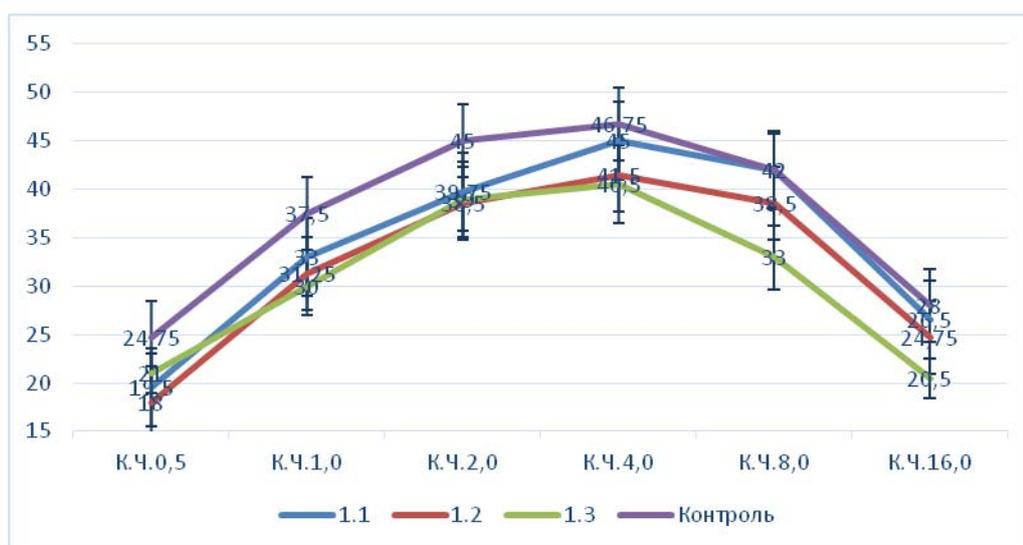


Рисунок 2. Изменение параметров КЧ в группе с СД 1 типа.

У пациентов с уровнем HbA1c > 7,0 % во всех подгруппах с СД 1 и 2 типа отмечена выраженная тенденция к снижению КЧ по сравнению с пациентами

с условно компенсированным СД. Тем не менее статистически достоверное различие данных показателей выявлено только на КЧ 2,0 в подгруппе 1.1($p=0,03$), КЧ 0,5 в подгруппе 1.2 ($p=0,007$), КЧ 2,0 в подгруппе 2.1($p=0,018$).

Проведение корреляционного анализа показало наличие обратной связи умеренной силы между продолжительностью СД 1 типа и показателем КЧ на частоте 8,0 ($r=-0,35$, $p=0,0008$), а также между уровнем гликированного гемоглобина и показателями КЧ на частотах 0,5 и 4,0 ($r=-0,3$, $p=0,005$; $r=-0,41$, $p=0,00009$). В группах с СД 1 и 2 типа было установлено множество корреляционных зависимостей между показателями КЧ и других методов исследования (ОКТ, мфЭРГ, ПЭРГ, МП). Наиболее сильные корреляции выявлены в группе с СД 2 типа: между КЧ 4,0, КЧ 8,0 и КЧ 16,0 и показателями средней толщины сетчатки в секторах Para- и Perifovea ($r=0,29-0,47$, $p<0,05$). У пациентов с СД 2 типа при длительности заболевания до 1 года отмечается заметная обратная корреляция между показателем GLV и показателями КЧ 4,0 ($r=-0,65$, $p=0,0006$), КЧ 8,0 ($r=-0,44$, $p=0,03$). Данные изменения доказывают наличие выраженной взаимосвязи между функциональными и структурными изменениями сетчатки при СД.

Данные сравнительного анализа МП у пациентов с СД 1 типа указывают на то, что при увеличении продолжительности заболевания и при проявлении первых признаков ДР наблюдается снижение среднего показателя световой чувствительности сетчатки ($p<0,002$). Наличие НПДР у пациентов с СД 1 типа обуславливает достоверно увеличение показателя К (количество точек из 68 стимулов с чувствительностью ниже 24 дБ). В то же время у пациентов с СД 2 типа во всех подгруппах отмечено достоверное снижение среднего показателя световой чувствительности при сравнении с группой контроля ($p<0,001$) (рис.3). При сравнительном анализе показателей МП у пациентов с СД 2 типа при длительности заболевания до 1 года выявлено достоверное снижение средней световой чувствительности по сравнению с аналогичной группой при СД 1 типа ($p=0,003$).

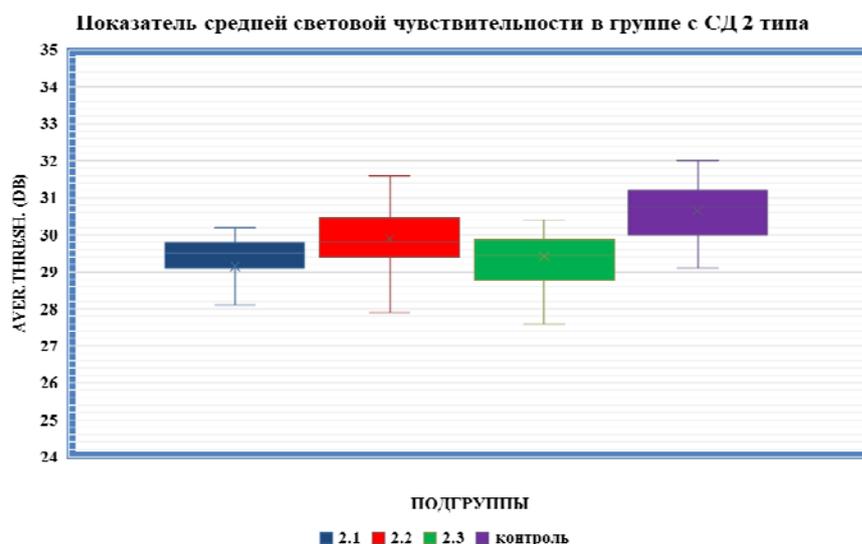


Рисунок 3. Показатель световой чувствительности в группе с СД 2 типа.

При оценке влияния уровня HbA1c на показатели МП во всех подгруппах с СД 1 и 2 типа статистически достоверных различий определено не было.

Проведение корреляционного анализа позволило установить взаимосвязь между продолжительностью СД 1 типа и показателем К ($r=0,3$, $p=0,006$). В группе с СД 2 типа выявлены зависимости умеренной силы между показателями средней световой чувствительности, параметром К и средней толщиной ГКС и СНВС ($r=0,39-0,45$, $p=0,005$), показателями FLV и GLV ($r=-0,36-0,43$, $p=0,01$) по данным ОКГ.

Статистический анализ параметров мфЭРГ у пациентов с СД показал, что наиболее значимые изменения проявляются снижением плотности P1, увеличением латентности P1 и снижением амплитуды P1.

В подгруппе с СД 1 типа и НПДР отмечено достоверное снижение плотности биопотенциала P1 по сравнению с группой контроля во всех тестируемых 5 кольцах ($p<0,0001$ (R1-R4), $p=0,0032$ (R5)); снижение амплитуды P1 во всех кольцах ($p<0,0001$); в кольцах R1-R2 имело место достоверное увеличение латентности P1 ($p=0,0002$, $p=0,018$).

В подгруппе 1.2 определялось снижение плотности биопотенциала P1 по сравнению с группой контроля в некоторых кольцах (R1 – $p=0,0031$, R3 – $p=0,0009$, R4 – $p=0,048$); снижение амплитуды P1 в кольцах R1 ($p=0,03$), R3

($p=0,005$), R4 ($p=0,004$); увеличение латентности P1 в кольцах R1 ($p=0,006$), R2 ($p=0,036$).

На ранних сроках у пациентов с СД 1 типа без ДР (подгруппа 1.1) также выявлено статистически достоверное снижение плотности биопотенциала P1 по сравнению со здоровыми в некоторых кольцах: R1 – $p=0,0001$, R2 – $p=0,018$, R3 – $p=0,0001$. Наиболее чувствительным и подверженным изменениям параметром в подгруппе 1.1 при его сравнении с группой контроля оказалась амплитуда P1, показавшая достоверное снижение во всех кольцах (R1 – $p=0,002$, R2 – $p=0,0007$, R3 – $p=0,0004$, R4 – $p=0,05$, R5 – $p=0,007$). Увеличение латентности P1 в указанной подгруппе наблюдали в кольцах R1 ($p=0,048$), R3 ($p=0,013$).

В группе с СД 1 типа был выполнен ROC- анализ, в котором в качестве переменной оценивалась плотность биопотенциала P1 в кольце R1. Данный показатель являлся значимым, имел умеренную силу ($AUC=0,764$). Чувствительность данного диагностического теста составила 89 %, а специфичность – 60 % (рис.4). По достаточной выборке больных с СД 1 типа полученный показатель плотности P1 в кольце R1 ≤ 133 указывал на увеличение риска развития НПДР более чем в 7,5 раз.

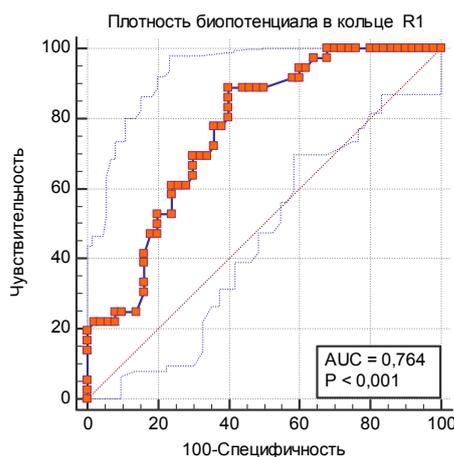


Рисунок 4. Рос-анализ предиктивной силы плотности биопотенциала P1 мфЭРГ у пациентов с СД 1 типа.

Анализ результатов мфЭРГ показал, что у пациентов с СД 2 типа во всех подгруппах выявлено достоверное снижение плотности биопотенциала P1 во

всех тестируемых кольцах ($p < 0,01$). Наиболее выраженные изменения наблюдались при увеличении продолжительности СД, а также при проявлении признаков ДР. В подгруппах 2.2 и 2.3 отмечалось статистически значимое снижение амплитуды P1 по сравнению со здоровыми лицами во всех кольцах ($P < 0,01$). В подгруппе 2.3 выявлено достоверное увеличение латентности P1 по сравнению с контролем в кольцах R1 ($p < 0,0001$), R2 ($p = 0,008$), R5 ($p = 0,02$)

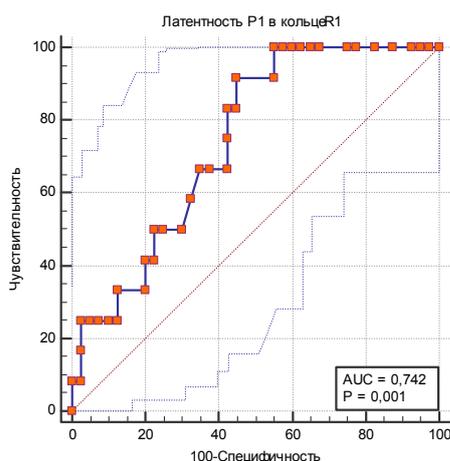


Рисунок 5. Roc-анализ предиктивной силы латентности P1 мфЭРГ у пациентов с СД 2 типа.

Проведение ROC- анализа у пациентов с СД 2 типа позволило оценить показатель латентности P1 в кольце R1, продемонстрировавший значимый результат умеренной силы ($AUC=0,742$). Чувствительность данного диагностического теста составила 91,7 %, а специфичность – 55 % (рис.5). По имеющейся выборке больных с СД 2 типа при показателе латентности P1 в кольце R1 $> 41,2$ относительный риск развития НПДР у таких пациентов увеличивается более чем в 13 раз.

У пациентов с СД 1 и 2 типа без ДР и уровнем HbA1c $> 7.0\%$ выявлено, что показатели мфЭРГ имеют более низкие значения по сравнению с аналогичными пациентами при уровне HbA1c $< 7.0\%$.

Также всем пациентам выполняли ПЭРГ, позволившую выявить ранние нарушения в функционировании ганглиозных клеток сетчатки. Результаты проведенного сравнительного анализа ПЭРГ, представленного графиками,

показали, что в группах с СД 1 и 2 типа наиболее значимые изменения характеризовались снижением амплитуды P50 и N95 ($p < 0,0001$) во всех подгруппах с СД 1 и 2 типа (рис.6).

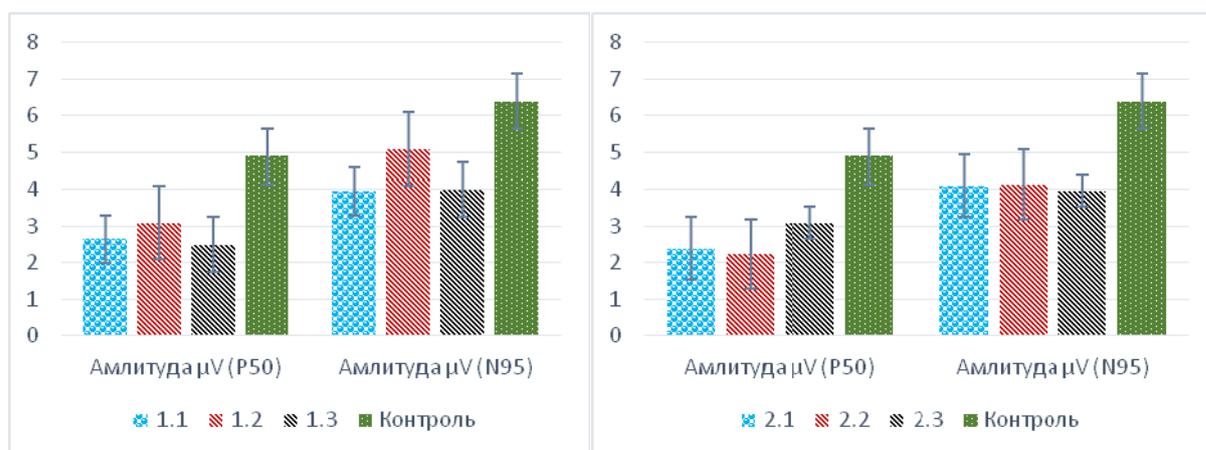


Рисунок 6. Показатель амплитуды P50 и N95 в группах с СД 1 и 2 типа.

Значимых различий показателей мфЭРГ и ПЭРГ между пациентами с СД 1 и 2 типа в исследовании выявлено не было.

В подгруппах 1.1 и 1.2 наблюдалось выраженное снижение амплитуды P50 и N95 у пациентов с уровнем HbA1c > 7.0 %. У пациентов с СД 2 типа данных различий выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа установлена обратная связь между продолжительностью СД 1 типа и плотностью биопотенциала P1 мфЭРГ ($r =$ от $-0,25$ до $-0,31$, $p < 0,01$), определявшаяся с наибольшей силой в кольце R1. В группе с СД 2 типа выявлены прямые корреляции умеренной силы между длительностью заболевания и латентностью P1 мфЭРГ в следующих кольцах: R1 ($r=0,3$, $p=0,027$), R3 ($r=0,39$, $p=0,004$), R4 ($r=0,32$, $p=0,02$). Также у пациентов с СД 1 и 2 типа между параметрами ОКТ и ЭРГ (мфЭРГ и ПЭРГ) было выявлено множество корреляционных зависимостей от слабой до заметной силы.

Кроме этого выявлены выраженные корреляционные взаимосвязи между параметрами средней толщины сетчатки, электрофизиологическими показателями и имеющимися сопутствующими осложнениями (периферическая полинейропатия и нефропатия). Установлено, что в подгруппах с СД 1 и 2 типа без клинических проявлений ДР при уровне

HbA1c > 7,0% показатели морфологического и функционального состояния сетчатки, свидетельствующие о нейродегенеративных изменениях, заметно ниже, чем у пациентов с уровнем HbA1c < 7,0 %.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном материале (142 глаза) проведено комплексное исследование морфологических и функциональных нарушений нейросенсорного аппарата глаза у пациентов с разным типом СД, что позволило выявить ранние нейродегенеративные изменения сетчатки на стадии, предшествующей клиническим проявлениям ДР.
2. При оценке результатов ОКТ у пациентов с СД 1 и 2 типа выявлено снижение толщины сетчатки в зоне Fovea и Parafovea преимущественно за счет внутренних слоев ($p < 0,001$). Во всех группах с СД 1 типа и у пациентов с СД 2 типа без ДР отмечено увеличение индекса фокальной потери объема (FLV) ГКС, что свидетельствует о проявлении ранних нейродегенеративных изменений в нейросенсорном аппарате глаза до клинических проявлений ДР.
3. Увеличение продолжительности заболевания у пациентов с СД сопровождается статистически достоверным снижением цветовосприятия. У пациентов с СД 1 и 2 типа наиболее распространенным является нарушение восприятия синего цвета. Выявленные с помощью 100-оттеночного теста цветовой чувствительности функциональные нарушения в работе нейросенсорного аппарата глаза у пациентов в СД 1 типа могут расцениваться как биомаркеры развития ДР. У пациентов с СД 1 типа при цветовой чувствительности > 24 риск развития НПДР увеличивается более чем в 3 раза по сравнению с группой больных с СД 1 типа, но имеющих ЦЧ < 24.
4. Во всех группах с СД 1 и 2 типа практически на всех тестируемых пространственных частотах определяется различное по выраженности

- снижение контрастной чувствительности. У пациентов с НПДР наиболее выраженные и значимые нарушения определяются на высоких частотах.
5. По данным микропериметрии, увеличение продолжительности СД, сопровождающееся началом появления микрососудистых нарушений, приводит к снижению светочувствительности сетчатки ($p < 0,05$). У пациентов с НПДР отмечено достоверное увеличение показателя К.
 6. Анализ результатов мфЭРГ показал, что наиболее значимые изменения проявляются снижением плотности P1, увеличением латентности P1 и уменьшением амплитуды P1. Результаты ПЭРГ продемонстрировали снижение амплитуда P50 и N95 ($p < 0,0001$) у всех пациентов с СД. У пациентов с СД 1 и 2 типа выявлена выраженная зависимость между нарушениями биоэлектрической активности сетчатки и продолжительностью заболевания.
 7. Функциональные нарушения сетчатки (мфЭРГ, ПЭРГ) могут расцениваться как биомаркеры развития ДР. У пациентов с СД 1 типа при показателе плотности биопотенциала P1 в кольце R1 ≤ 133 риск развития НПДР увеличивается в 7,5 раз. У пациентов с СД 2 типа при показателе латентности P1 в кольце R1 $> 41,2$ риск развития НПДР увеличивается в 13 раз.
 8. Полученные данные указывают на наличие взаимосвязи между общесоматическим статусом при СД и выраженностью нейродегенеративных изменений сетчатки на стадии доклинических проявлений.
 9. На основании результатов проведенных исследований установлено множество корреляционных зависимостей между функциональными и морфологическими нарушениями при СД. Выявлена значимая зависимость полученных результатов от длительности течения СД.

Практические рекомендации:

1. При оценке цветовой чувствительности у пациентов с СД 1 типа значение показателя Tes > 24 является значимым и указывает на увеличение риска развития ДР в 3,4 раза. Данный диагностический метод может быть использован для мониторинга функционального состояния сетчатки при СД 1 типа.
2. ОКТ целесообразно выполнять всем пациентам с СД до появления клинических признаков ДР в целях получения объективной информации о морфологическом состоянии слоев сетчатки.
3. Проведение исследования контрастной чувствительности целесообразно у пациентов с СД без признаков микрососудистых изменений, поскольку позволяет выявить ранние функциональные нарушения нейросенсорного аппарата глаза.
4. Электрофизиологические методы исследования (мфЭРГ и ПЭРГ) являются наиболее информативными методами для выявления ранних нейродегенеративных изменений сетчатки у пациентов с СД 1 и 2 типа. Данные диагностические тесты могут использоваться в качестве методов мониторинга на ранних сроках заболевания для прогнозирования развития ДР.
5. Выявленные ранние нейродегенеративные изменения сетчатки у пациентов с СД 1 и 2 типа на доклинической стадии диабетической ретинопатии указывают на необходимость своевременного назначения нейропротекторной терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Сдобникова С.В., Кулыбышева В.С., Сидамонидзе А.Л. Состояние нейросенсорного аппарата глаза при сахарном диабете // **Вестник офтальмологии.**–2018-№5-С.263-269.
2. Кулыбышева В.С., Гамидов А.А. Функциональные нарушения зрительного аппарата глаза на ранних стадиях диабетической ретинопатии // Точка зрения. Восток-Запад. – 2019 - №2 – С.41-44.

3. Кулыбышева В.С., Гамидов А.А., Ронзина И.А., Петрачков Д.В. Ранняя диагностика диабетической ретинопатии при сахарном диабете 1 типа // Современные технологии в офтальмологии. – 2019 -№4 – С.140-144.
4. Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А. Нейродегенеративные изменения сетчатки у пациентов с сахарным диабетом // **Вестник офтальмологии.**– 2019 - №5 – С.31-37.
5. Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А., Моталов В.Г., Николенко В.Н. Предикторы ранних изменений сетчатки при сахарном диабете // **Офтальмология.** – 2020 - №1 – С.88-94.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКС – ганглиозные клетки сетчатки	ПКЧ – пространственная контрастная чувствительность
ДН – диабетическая нейропатия	СНВС – слой нервных волокон сетчатки
ДР – диабетическая ретинопатия	СД – сахарный диабет
КЧ – контрастная чувствительность	ЦЧ – цветовая чувствительность
МП – микропериметрия	ЦЗ – цветовое зрение
мфЭРГ – мультифокальная электроретинография	ЭРГ – электроретинография
НПДР – непролиферативная диабетическая ретинопатия	FLV – индекс фокальной потери ганглиозных клеток сетчатки
ОКТ – оптическая когерентная томография сетчатки	GLV – индекс глобальной потери ганглиозных клеток сетчатки
ПЭРГ – паттерн электроретинография	HbA1c – гликозилированный гемоглобин