

УДК 616.731: 616.8-06:616.379-008.64

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64

Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

М.П. Ручкин^{1,2}, Е.Р. Кувшинова¹, Г.А. Федяшев^{1,2}, Е.В. Маркелова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Цель – выявить ранние морфофункциональные признаки нейродегенерации сетчатки у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа без признаков диабетической ретинопатии (ДР), определить наличие и характер взаимосвязей между изучаемыми параметрами. **Материал и методы.** В исследование включены 30 пациентов с СД 2 типа без ДР (основная группа) и 30 здоровых лиц (контроль). Проводились оптическая когерентная томография и микропериметрия. **Результаты.** В основной группе выявлены достоверное снижение средней светочувствительности сетчатки и снижение ее светочувствительности в области фовеа и в верхнем, нижнем и височном квадрантах парафовеа. Достоверная разница между группами зарегистрирована и по толщине внутренних слоев сетчатки в височном квадранте парафовеа. Также имелась достоверная разница по объему фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки. **Заключение.** Выявлены нейродегенеративные и связанные с ними функциональные изменения сетчатки у пациентов с СД 2 типа без признаков ДР. Нейродегенерация сетчатки служит одной из причин ухудшения зрительных функций у пациентов с СД и может отягощать прогноз заболевания. Оптическая когерентная томография и микропериметрия могут использоваться для ранней диагностики и мониторинга данного процесса.

Ключевые слова: сахарный диабет, ретинопатия, нейродегенерация, оптическая когерентная томография, микропериметрия

Поступила в редакцию 05.03.2020 г. Принята к печати 30.06.2020 г.

Для цитирования: Ручкин М.П., Кувшинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В. Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:62–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64

Для корреспонденции: Ручкин Михаил Петрович – заочный аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ, заведующий диагностическим отделением ПЦМГ (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е), ORCID: 0000-0002-8966-3120; e-mail: michaelr-n@mail.ru

Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus

М.Р. Ruchkin^{1,2}, Е.Р. Kuvshinova¹, G.A. Fedyashev^{1,2}, E.V. Markelova¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorsky Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia

Objective: To detect early morphological and functional signs of neurodegeneration of the retina in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) without signs of diabetic retinopathy (DR), to determine the presence and nature of the relationship between the studied parameters. **Methods:** The study included 30 patients with type 2 DM without DR (main group) and 30 healthy individuals (control group). Optical coherence tomography and microperimetry were performed. **Results:** In the main group, a significant decrease in the average photosensitivity of the retina and a decrease in its photosensitivity in the fovea and in the upper, lower, and temporal quadrants of parafovea were revealed. A significant difference between the groups was also recorded in the thickness of the inner layers of the retina in the temporal quadrant of parafovea. There was also a significant difference in the volume of focal loss of retinal ganglion cells. **Conclusions:** Neurodegenerative and related functional changes in the retina were revealed in patients with type 2 DM without signs of DR. Retinal neurodegeneration is one of the reasons for the deterioration of visual function in patients with DM and can aggravate the prognosis of the disease. Optical coherence tomography and microperimetry can be used for early diagnosis and monitoring of this process.

Keywords: diabetes mellitus, retinopathy, neurodegeneration, optical coherence tomography, microperimetry

Received: 5 March 2020; Accepted: 30 June 2020

For citation: Ruchkin MP, Kuvshinova ER, Fedyashev GA, Markelova EV. Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:62–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64

Corresponding author: Mikhail P. Ruchkin, MD, postgraduate student, Pacific State Medical University; head of Diagnostic Department, Primorsky Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko St., Vladivostok, 690080, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8966-3120; e-mail: michaelr-n@mail.ru

По данным Международной федерации диабета в мире насчитывается 425 тыс. больных сахарным диабетом (СД) [1]. Лица, страдающие этим заболеванием, имеют высокий риск осложнений, снижающих качество жизни. Диабетическая ретинопатия (ДР), приводящая к необратимой потере зрения, считается одним из наиболее тяжелых осложнений СД. Распространенность слепоты среди пациентов с СД в Российской Федерации составляет 90,8 на 10000 [2].

В настоящее время ДР рассматривают не только, как сосудистое проявление СД, но и как нейродегене-

ративное заболевание. При этом дегенерация сетчатки появляется раньше сосудистых изменений, и ее степень в большинстве случаев не зависит от их стадии. Нейрональная патология при ДР в первую очередь характеризуется гибелью ганглиозных клеток, активацией глии, уменьшением толщины сетчатки [3, 4]. Все это усугубляет течение ДР и ухудшает прогноз СД.

Так как нейродегенерация сетчатки сопровождается функциональными и структурными изменениями, в ее диагностике возможно использовать методы, характеризующие указанные параметры [5]. Сюда можно

отнести психофизические и электрофизиологические исследования. Одним из современных психофизических методов считается компьютерная микропериметрия, позволяющая определить чувствительность сетчатки в центральной зоне с одномоментным сопоставлением ее с картиной глазного дна [6]. К преимуществам компьютерной периметрии относится и то, что ее результаты не зависят от движения глазного яблока и четко соответствуют исследуемой области. В настоящее время микропериметрия применяется для оценки функционального состояния сетчатки у пациентов с сопутствующим диабетическим макулярным отеком, однако данные об информативности этого метода в диагностике нейродегенерации сетчатки отсутствуют [7].

В свою очередь оптическая когерентная томография (ОКТ) относится к наиболее информативным методам, позволяющим выявить структурные изменения светочувствительной оболочки глазного яблока [8]. Некоторые авторы, применяя этот метод для обследования пациентов с СД, выявляли уменьшение общей толщины сетчатки, истончение внутренних ядерного и сетчатого слоев и слоя ганглиозных клеток еще до появления клинических признаков ДР [9–11].

Цель исследования – выявить ранние морфофункциональные признаки нейродегенерации сетчатки у пациентов с СД 2 типа без признаков ДР, определить наличие и характер взаимосвязей между изучаемыми параметрами.

мидриаза. Все пациенты давали информированное согласие на участие в обследовании.

Функциональное состояние сетчатки оценивали при помощи компьютерной микропериметрии на аппарате MAIA (CenterVue, Италия). Применяли стратегию 4–2, при которой на макулярную область проецируются 37 стимулов с центром в точке фиксации (у всех пациентов она была фовеальной). Определяли среднюю светочувствительность сетчатки, светочувствительность в зонах фовеа, парафовеа и перифовеа. ОКТ сетчатки осуществлялась с помощью аппарата RTVue-100 (Optovue, США). Карта общей толщины внутренних и наружных слоев составлялась на основании протокола Retina Map при исследовании девяти зон: фовеа (диаметр 1 мм), парафовеа (диаметр 3 мм), перифовеа (диаметр 5 мм). Пара- и перифовеа делились на четыре квадранта: верхний, нижний, носовой и височный. Также при помощи протокола GCS определяли толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки, объем их фокальных и глобальных потерь.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели представлены как средняя арифметическая величина и ее стандартное отклонение ($M \pm s$). Сравнение количественных величин в несвязанных выборках осуществлялось с использованием U-критерия Манна–Уитни, для корреляционного анализа применяли ранговый коэффициент Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Материал и методы

Обследованы 30 пациентов с СД 2 типа, обратившихся в диагностическое отделение ПЦМГ, при осмотре которых не было выявлено клинических признаков ДР (основная группа) и 30 практически здоровых лиц (контроль). Представители основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту: по 10 мужчин и 20 женщин в каждой группе, средний возраст в основной и контрольной группах – 63,5 и 60,3 года, соответственно. Все пациенты основной группы принимали пероральные сахароснижающие препараты, средний «стаж» СД составил 7,7 года, уровень гликированного гемоглобина в среднем равнялся 7,7%. Критерии исключения: ДР, глаукома, заболевания макулярной области и зрительного нерва, непрозрачность оптических сред глаза. Во всех случаях проводились визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия в условиях медикаментозного

Результаты исследования

Показатели средней световой чувствительности сетчатки у представителей основной и контрольной групп были в пределах значений, допустимых при нормальной функции органа зрения. Однако у пациентов с СД 2 типа общая светочувствительность была достоверно ниже. Также достоверная разница в светочувствительности определялась в области фовеа и в верхнем, нижнем и височном квадрантах парафовеа (табл.).

По результатам ОКТ достоверная разница в общей толщине сетчатки между основной и контрольной группами отсутствовала. Различия зарегистрировано только по толщине внутренних слоев сетчатки в височном квадранте парафовеа: $120,0 \pm 11,43$ и $130,1 \pm 12,85$ мкм, соответственно ($p=0,02$). Также отсутствовала достоверная разница в толщине комплекса ганглиозных клеток и объеме их глобальных потерь, однако по объему фокальных потерь она регистрировалась: 1,65 и 0,42%

Таблица

Светочувствительность различных зон сетчатки у пациентов с СД 2 типа

Группа	Светочувствительность зон сетчатки ($M \pm s$), дБ									
	Общая	Фовеа	Парафовеа				Перифовеа			
			висок	нос	верх	низ	висок	нос	верх	низ
Основная	$25,15 \pm 1,18^a$	$25,25 \pm 1,03^b$	$24,75 \pm 1,16^b$	$25,50 \pm 2,13$	$24,87 \pm 0,83^r$	$24,25 \pm 1,58^a$	$24,50 \pm 1,58$	$24,51 \pm 1,61$	$24,25 \pm 2,43$	$24,50 \pm 1,69$
Контроль	$27,31 \pm 1,07$	$27,90 \pm 1,28$	$27,40 \pm 1,77$	$27,20 \pm 1,39$	$27,40 \pm 1,34$	$27,20 \pm 1,39$	$26,50 \pm 1,77$	$26,60 \pm 1,89$	$26,20 \pm 1,61$	$25,90 \pm 1,19$

Разница с контролем по U-критерию Манна–Уитни статистически значима: ^a $p=0,01$, ^b $p=0,01$, ^r $p=0,03$, ^r $p=0,01$, ^a $p=0,02$.

в основной и контрольной группах, соответственно ($p=0,01$). Выявлена отрицательная корреляция между средней светочувствительностью сетчатки и объемом фокальных потерь ганглиозных клеток ($r=-0,539$, $p=0,01$), также определялась положительная корреляция между общей толщиной сетчатки параfoвеа в височном и носовом квадрантах и ее светочувствительностью в этих локациях ($r=0,58$, $p=0,01$). Необходимо отметить, что корреляций между полом, возрастом, длительностью анамнеза СД, уровнем гликированного гемоглобина и результатами морфофункционального обследования сетчатки обнаружено не было.

Обсуждение полученных данных

Выявленные на нашем материале структурные и функциональные изменения сетчатки у пациентов с СД 2 типа говорят о начале ее нейродегенерации еще до появления клинических признаков ДР. Результаты ОКТ свидетельствуют о значимом увеличении фокальных потерь ганглиозных клеток у пациентов основной группы, что совпадает с данными, полученными другими авторами, и подтверждает гипотезу о том, что при СД процессы нейродегенерации сетчатки начинаются с апоптоза ганглиозных клеток [11–12]. Однако, в отличие от других исследований, в нашем не выявлено значимого уменьшения общей толщины сетчатки, и только толщина внутренних слоев параfoвеа у пациентов с СД оказалась достоверно меньше. Этот факт можно объяснить тем, что в настоящем исследовании регистрировались только начальные признаки нейродегенерации, и при дальнейшем наблюдении можно будет обнаружить и более распространенные изменения [9–11]. Следует также заметить, что в аналогичные работы часто включались пациенты с СД 1 типа и пациенты, получавшие инсулин, что могло отражаться на их результатах.

По данным микропериметрии можно заключить, что у лиц с СД 2 типа еще до появления клинических признаков ДР достоверно снижается светочувствительность сетчатки в макулярной области. Наши результаты соответствуют выводам, полученным в аналогичных исследованиях [9, 13], но на собственном материале впервые показана взаимосвязь структурных изменений сетчатки, выявленных при ОКТ, с функциональными изменениями, определенными с помощью микропериметрии. Так, повышение объема фокальных потерь ганглиозных клеток коррелирует со снижением общей световой чувствительности сетчатки в макулярной области. Можно сделать вывод, что процесс нейродегенерации сетчатки начинается с апоптоза ганглиозных клеток и ведет к функциональным изменениям, которые регистрируются при микропериметрии и могут быть использованы для мониторинга за нейродегенеративными процессами в сетчатке у пациентов с СД.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 2017*. URL: <https://diabetesatlas.org> (Accessed July 10, 2019).
2. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Бессмертная Е.Г., Толкачева А.А. и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016). *Сахарный диабет*. 2018;21(4):230–40. [Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Bessmertnaya EG, Tolkacheva AA, et al. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):230–40 (In Russ).]
3. Kadlubowska J, Malaguarnera L, Waz P, Zorena K. Neurodegeneration and neuroinflammation in diabetic retinopathy: potential approaches to delay neuronal loss. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):831–9.
4. Simo R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9):1902–12.
5. Овсепян Т.Р., Казарян А.А., Шишкин М.М. Ранние морфологические и нейрофункциональные изменения сетчатки при сахарном диабете. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;4:83–7. [Hovsepyan TR, Kazaryan AA, Shishkin MM. Early morphological and neurofunctional retinal changes in diabetes mellitus. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;4:83–7 (In Russ).]
6. Hirooka K, Misaki K, Nitta E, Ukegawa K, Sato S, Tsujikawa A. Comparison of macular integrity assessment (MAIA), MP-3, and the Humphrey field analyzer in the evaluation of the relationship between the structure and function of the macula. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151000. doi: 10.1371/journal.pone.0151000
7. Зайнуллин Р.М., Файзрахманов Р.Р., Гилязова И.И. Морфо-функциональная характеристика центральной зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Вестник ОГУ*. 2015;12:76–9. [Zainullin RM, Faizrakhmanov RR, Gilyazova II. Morpho-functional characteristics of macula in patients with diabetic macula edema. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2015;12:76–9 (In Russ).]
8. Бойко Э.В., Анисимов А.А., Чурашов С.В., Ян А.В., Бареева Р.С. Современные возможности визуализации витреоретинальных структур: проблемы и перспективы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;3:5–11. [Boyko EV, Anisimov AA, Churasov SV, Yan AV, Bareeva RS. Current possibilities of vitreoretinal structure imaging: challenges and perspectives. *Pacific Medical Journal*. 2016;3:5–11 (In Russ).]
9. Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А. Нейродегенеративные изменения сетчатки у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник офтальмологии*. 2019;5:31–7. [Kulybyshcheva VS, Ronzina IA, Gamidov AA. Neurodegenerative changes of the retina in patients with diabetes. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;5:31–7 (In Russ).]
10. Shawky SS, Elagouz MH, Ismail AM, Elhawary AM. Macular thickness in healthy controls and diabetics without diabetic macular edema. *Egypt Retina J*. 2018;5:1–5.
11. Srinivasan S, Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, Russel AW, Malik AR, Efron N. Corneal and retinal neuronal degeneration in early stages of diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:6365–73.
12. Hegazy AI, Zedan RH, Macky TA, Esmat SM. Retinal ganglion cell complex changes using spectral domain optical coherence tomography in diabetic patients without retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(3):427–33.
13. Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Комаров А.В. Микропериметрия при сахарном диабете 1-го типа. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013;2:32–37. [Moshetova LK, Arzhimatova GS, Komarov AV. Microperimetry in type 1 diabetes mellitus. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2013;2:32–7 (In Russ).]