

Предикторы ранних изменений сетчатки при сахарном диабете

В.С. Кулыбышева¹И.А. Ронзина¹А.А. Гамидов¹В.Г. Моталов², В.Н. Николенко²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(1):88–95

Цель: определение функционального состояния наружных и внутренних слоев сетчатки у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа до манифестации клинических проявлений и на ранних стадиях развития диабетической ретинопатии (ДР) с использованием методов мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ) и микропериметрии (МП). **Пациенты и методы.** Был обследован 91 пациент (182 глаза). Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я — 23 человека (46 глаз) с СД без ДР (продолжительность заболевания до 2 лет); 2-я — 22 человека (44 глаза) с СД без ДР (СД от 2 до 8 лет); 3-я — 24 человека (48 глаз) с НПДР на фоне СД; 4-я — 22 человека (44 глаза) контрольной группы (здоровые глаза). Помимо стандартного офтальмологического обследования, всем пациентам регистрировали мфЭРГ (FOH1) с помощью диагностического оборудования EP-1000 Multifocal (Topcu, Германия) и проводили МП с помощью аппарата MAIA (CenterVue, Италия). **Результаты.** По данным мфЭРГ установлено, что наиболее чувствительны к диабетическим изменениям компоненты мфЭРГ — плотность биопотенциала и амплитуда P1. В группах с СД 1 и 2 типа происходит достоверное снижение плотности P1 в сравнении с группой контроля ($p < 0,005$, критерий Манна — Уитни), а также снижение амплитуды P1 практически на всех тестируемых кольцах ($p < 0,005$). Во всех группах отмечается увеличение латентности P1 в центральном кольце (0–2,3°). По данным МП выявлено, что у пациентов с СД 1 и 2 типа отмечается снижение средней световой чувствительности в сравнении с группой контроля, однако полученные нами данные находятся в пределах референтных значений вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений ДР. **Заключение.** В результате проведенного исследования были выявлены ранние функциональные и морфологические нарушения нейросенсорного аппарата глаза при СД. Доказано, что мфЭРГ и МП позволяют выявлять нарушения на доклинической стадии ДР и являются необходимыми исследованиями для динамического контроля прогрессирования ДР.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, микропериметрия, мультифокальная электроретинография, нейродегенерация

Для цитирования: Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А., Моталов В.Г., Николенко В.Н. Предикторы ранних изменений сетчатки при сахарном диабете. *Офтальмология*. 2020;17(1):88–95. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-88-95>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Predictors of Early Retinal Changes in Diabetes Mellitus

V.S. Kulybysheva¹, I.A. Ronzina¹, A.A. Gamidov¹, V.G. Motalov², V.N. Nikolenko²

¹ Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8-2, 119991, Moscow, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(1):88–95

Purpose. Determining the functional state of the outer and inner retina's layers in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2 before the clinical manifestations and in the early stages of diabetic retinopathy (DR) using the methods of multifocal electroretinography (mfERG) and microperimetry (MP). **Patients and methods.** 91 patients were examined (182 eyes). The patients were divided into 4 groups: 1st — 23 people (46 eyes) with diabetes without DR (the duration of the disease is up to 2 years); 2nd — 22 people (44 eyes) with diabetes without DR (diabetes from 2 to 8 years); 3rd — 24 people (48 eyes) with NPDR on the background of diabetes; 4th — 22 people (44 eyes) of the control group (healthy eyes). In addition to the standard ophthalmologic examination, all patients were registered mfERG (FOH1) on the diagnostic equipment EP-1000 Multifocal (Tomey, Germany) and carried out MP using the device "MAIA" (CenterVue, Italy). **Results.** According to mfERG, it has been established that the components of mfERG, the biopotential density and the amplitude of P1, are most sensitive to diabetic changes. In groups with type 1 and type 2 diabetes, there is a significant decrease in the density of P1 in comparison with the control group ($p < 0.005$, Mann-Whitney test), as well as a decrease in the amplitude of P1 on almost all tested rings ($p < 0.005$). In all groups, there is an increase in the latency of P1 in the central ring (0–2.3°). According to MP data, it was found that patients with type 1 and type 2 diabetes showed a decrease in the average light sensitivity in comparison with the control group, however, our data are within the reference values, regardless of the presence or absence of clinical manifestations of PD. **Conclusion.** As a result of the study, early functional and morphological disorders of the neurosensory apparatus of the eye in diabetes were identified. It is proved that mfER and MP allow to detect violations at the preclinical stage of DR and are necessary studies for the dynamic control of the progression of DR.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, microperimetry, multifocal electroretinography, neurodegeneration

For citation: Kulybysheva V.S., Ronzina I.A., Gamidov A.A., Motalov V.G., Nikolenko V.N. Predictors of Early Retinal Changes in Diabetes Mellitus. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(1):88–95. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-88-95>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из главных причин снижения зрения у трудоспособного населения во всем мире. По оценкам, у трети больных, страдающих сахарным диабетом (СД), развивается ДР [1]. Принципиально новым направлением в изучении ДР является выявление ранних нейродегенеративных повреждений сетчатки на доклиническом уровне ДР. Ранние нейрональные повреждения без микрососудистых нарушений выявляются с помощью таких функциональных тестов, как оптическая когерентная томография, микропериметрия (МП), электроретинография (ЭРГ), исследование контрастной чувствительности и цветового зрения. Применение данных методов позволяет своевременно выявлять диабетическое повреждение глаза и использовать их при скрининге для прогнозирования развития ДР.

ЭРГ широко используется в офтальмологической практике для функциональной оценки состояния сетчатки глаза. Клиническая ЭРГ позволяет объективно оценивать ранние изменения в структуре сетчатки, определять степень выраженности и распространенность патологического процесса. Благодаря тому что электрофизиологические методы отличаются неинвазивным характером, обладают высокой степенью объективности и достоверности с выполнением точного количественного анализа, они получили широкое распространение

как в клинической практике, так и в научно-исследовательской работе [2, 3].

Мультифокальная ЭРГ (мфЭРГ) является наиболее чувствительным и информативным методом определения функционального состояния сетчатки. Использование данного электрофизиологического исследования позволяет обнаружить субклиническую локальную дисфункцию сетчатки при СД [4]. Большинство исследователей склоняется к тому, что у пациентов с НПДР при анализе данных мфЭРГ имеется снижение амплитуды ответов первого и второго порядка, удлинение их латентности [4–7]. У пациентов с СД без ДР определяются аналогичные, но менее выраженные изменения [4, 8].

Изучение морфологических изменений сетчатки не всегда позволяет в полной мере судить о качественных характеристиках зрения. Благодаря внедрению функциональных тестов стало возможным оценивать зрительные функции. Одним из высокочувствительных методов, позволяющих выявлять порог светочувствительности сетчатки в макулярной области, является микропериметрия (МП).

Работ, посвященных исследованию светочувствительности сетчатки у пациентов с СД, представлено не так много. Основную часть пациентов, обследуемых с этой целью, составляют пациенты с диабетическим макулярным отеком (ДМО) [9, 10]. У данных пациентов

отмечается выраженное снижение ретиальной чувствительности с образованием скотом [9–11].

Таким образом, поиск новых диагностических приемов, позволяющих на доклинической стадии прогнозировать риск развития ДР, сохраняет свою актуальность и приоритетность. Возможность выявления ранних функциональных и морфологических изменений сетчатки позволит сохранить высокие зрительные функции.

Цель исследования: определение функционального состояния наружных и внутренних слоев сетчатки у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа до манифестации клинических проявлений и на ранних стадиях развития диабетической ретинопатии (ДР) с использованием методов мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ) и микропериметрии (МП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование включало анализ данных 91 пациента (182 глаза).

Пациенты разделены на 4 группы: 1-я — 23 человека (46 глаз) с СД без ДР (продолжительность заболевания до 2 лет); 2-я — 22 человека (44 глаза) с СД без ДР (СД от 2 до 8 лет); 3-я — 24 человека (48 глаз) с НПДР на фоне СД; 4-я — 22 человека (44 глаза) контрольной группы (здоровые глаза).

Все группы были однородны по возрасту. В 1-й группе средний возраст пациентов составил $39,2 \pm 14$ лет, во 2-й — $38,2 \pm 11,8$, в 3-й — $36,3 \pm 11,2$, в 4-й — $36,9 \pm 12,3$. Среди обследованных пациентов процентное соотношение мужчин и женщин составило: в 1-й группе — 56,5 и 43,5 %, во 2-й — 32 и 68 %, в 3-й — 37,5 и 62,5 %, в 4-й — 32 и 68 % соответственно. Длительность СД в среднем была по группам (1–3): 6 ± 6 мес., $5,3 \pm 2,1$ года, $16,7 \pm 7,2$ года соответственно. На момент исследования уровень гликированного гемоглобина имел следующие значения по группам (1–3): $7,9 \pm 3,1$, $8,04 \pm 1,6$, $9,2 \pm 1,9$ % соответственно. Уровень гликированного гемоглобина в 4-й группе находился в пределах референтных значений.

Учитывая данные, встречающиеся в литературе, указывающие на различные результаты исследований у пациентов в зависимости от типа СД, мы разделили пациентов в группах 1–3 в зависимости от типа СД (диаграмма). Таким образом, в нашем исследовании было

сформировано 7 подгрупп: 1.1 — пациенты с СД 1 типа из 1-й группы; 1.2 — пациенты с СД 2 типа из 1-й группы; 2.1 — пациенты с СД 1 типа из 2-й группы; 2.2 — пациенты с СД 2 типа из 2-й группы; 3.1 — пациенты с СД 1 типа из 3-й группы; 3.2 — пациенты с СД 2 типа из 3-й группы; 4-я — группа контроля.

Острота зрения по Снеллену у пациентов всех четырех групп составляла $\geq 20/20$, разница в значениях рефракции колебалась в пределах 3,0 дптр. Пациенты основных трех групп, так же как и контрольной группы, не имели сопутствующих общих и глазных заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты исследований.

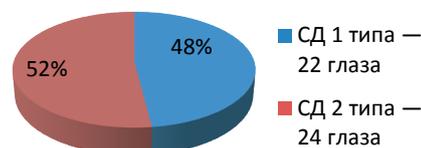
Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование.

Для оценки функционального состояния сетчатки регистрировали мфЭРГ (FOK1) с помощью диагностического оборудования EP-1000 Multifocal (Tomey, Германия) в соответствии с рекомендациями ISCEV. МфЭРГ регистрировали без медикаментозного расширения зрачка, применяли стимулирующее поле с 61 гексагональным элементом. Проводили анализ «по кольцам» параметров Р1 мфЭРГ: плотности (нВ/град²), пиковой латентности (мс) и амплитуды (мкВ) в 5 кольцах (R1–R5) стимулируемого поля зрения.

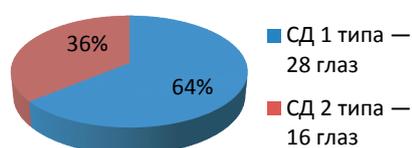
Для количественной оценки порога световой чувствительности макулярной области сетчатки всем пациентам проводили микропериметрию с помощью аппарата MAIA (CenterVue, Италия). Исследование выполняли монокулярно, в темном помещении. Длительность исследования для каждого глаза составляла 7–9 мин. Использовался вариант диагностической программы (4-2 стратегия), позволяющий проецировать 68 световых стимулов на макулярную область с центром в точке фиксации. В работе анализировались следующие параметры:

- средняя световая чувствительность сетчатки (Average Thresholds) — среднее арифметическое предъявляемого паттерна (децибел, дБ);
- показатель К (K-value) — количество точек (из 68 стимулов) с чувствительностью ниже 24 дБ (уровень ниже 24 дБ является пороговым и не встречается в норме [3]). Подсчет данного показателя выполняли после выведения итоговой карты;
- стабильность фиксации — изменение локализации точки фиксации от фовеолы в пределах 1 и 2°.

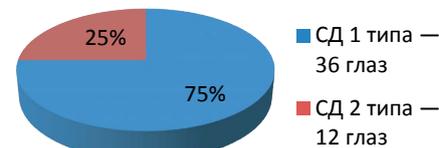
Распределение пациентов в зависимости от типа СД в 1-й группе



Распределение пациентов в зависимости от типа СД во 2-й группе



Распределение пациентов в зависимости от типа СД в 3-й группе



Распределение пациентов по группам в зависимости от типа СД

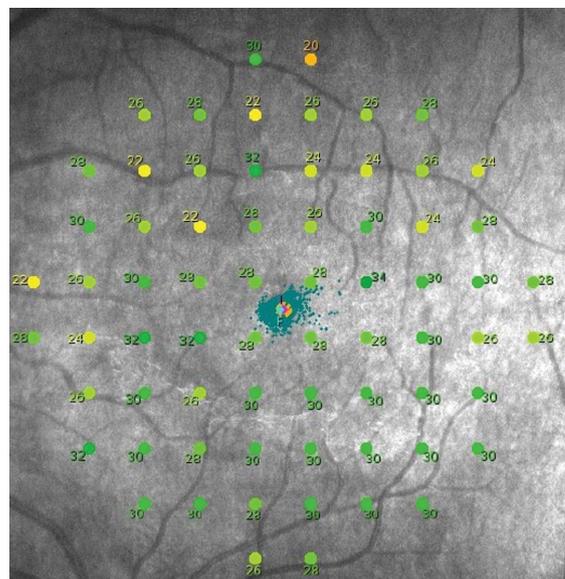
The distribution of patients in groups depending on the type of diabetes

Все данные, полученные в ходе исследования, и анализ данных пациентов с сахарным диабетом были внесены в базу данных Microsoft Excel. Статистическую обработку результатов проводили в пакете программ Statistica 10.0. Учитывая то, что обследовали оба глаза у каждого пациента, мы использовали поправку на число степеней свободы для соответствующих тестов $((n - 1) / 2)$. Поскольку большинство данных не являлись нормально распределенными (согласно критерию Колмогорова — Смирнова), то для сравнения их по группам были использованы непараметрические критерии, такие как критерий Манна — Уитни для сравнения двух независимых непараметрических выборок. Для выявления зависимости между группами использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank R). Для оценки тесноты связи по значению коэффициента корреляции Спирмена в работе использовали шкалу Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных данных, у пациентов с СД 1 типа при увеличении продолжительности заболевания и проявлении микрососудистых нарушений ДР наблюдается снижение средней световой чувствительности сетчатки ($p < 0,05$, критерий Манна — Уитни) (табл. 1). Однако полученные результаты находятся в пределах референтных значений во всех подгруппах. При наличии НПДР у пациентов увеличивается показатель К (количество точек из 68 стимулов с чувствительностью ниже 24 дБ). На рисунке представлена карта световой чувствительности сетчатки у пациентки Б. с СД 1 типа и НПДР (рисунок). Во всех подгруппах отмечается стабильная точка фиксации, между подгруппами достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

У пациентов с СД 2 типа во всех подгруппах достоверных различий при сравнении изменений в показателях микропериметрии выявлено не было (табл. 2). Средний показатель светочувствительности (Aver. Thresh) был достоверно снижен в подгруппах 1.2, 2.2, 3.2 по сравнению



Карта световой чувствительности у пациента с СД 1 типа и НПДР
Light sensitivity map in a patient with type 1 diabetes and NPDR

с группой контроля ($p < 0,001$, критерий Манна — Уитни). Тем не менее показатель Aver. Thresh. во всех подгруппах не выходил за пределы референтных значений. Между подгруппами с СД 2 типа и группой контроля статистически достоверных различий параметра К выявлено не было. Во всех подгруппах отмечалась стабильная точка фиксации. Достоверных различий между подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$).

Статистический анализ параметров мфЭРГ у пациентов с СД 1 типа показал, что наиболее значимые изменения проявляются снижением плотности P1, увеличением латентности P1 и снижением амплитуды P1 (табл. 3). В подгруппе с СД 1 типа с НПДР (подгруппа 3.1) отмечается достоверное снижение плотности биопотенциала P1 по сравнению с группой контроля во всех тестируемых 5 кольцах (R1–R5): $p < 0,0001$ (R1–R4), $p = 0,0032$ (R5).

Таблица 1. Параметры и P-value значимых отличий показателей микропериметрии в подгруппах при СД 1 типа

Table 1. Parameters and P-value of significant differences in microperimetry indicators in subgroups with type 1 DM

Параметры / Parameters	Подгруппы / Subgroups				P _{1,12} .1	P _{2,1} 3.1	P _{1,1} 3.1	P _{1,1} 4	P _{2,1} 4	P _{3,1} 4
	1.1	2.1	3.1	4						
Aver. Thresh (dB)	30,04 ± 0,7	30,05 ± 0,99	29,3 ± 1,3	30,6 ± 0,8		0,009	0,01	0,004	0,02	<0,001
K-value	0,27 ± 0,88	0,43 ± 0,96	1,86 ± 3,5	0,1 ± 0,3			0,02			<0,001
Точка фиксации / Fixation point	1,0	1,0	0,9 ± 0,06	1,0						

Таблица 2. Параметры и P-value значимых отличий показателей микропериметрии в подгруппах при СД 2 типа

Table 2. Parameters and P-value of significant differences in the indicators of microperimetry in subgroups with type 2 diabetes

Параметры / Parameters	Подгруппы / Subgroups				P _{1,22} .2	P _{2,2} 3.2	P _{1,2} 3.2	P _{1,2} 4	P _{2,2} 4	P _{3,2} 4
	1.2	2.2	3.2	4						
Aver. Thresh (dB)	29,17 ± 1,3	29,9 ± 1,13	29,4 ± 1,1	30,6 ± 0,8				<0,001	0,011	<0,001
K-value	1,4 ± 4,18	0,68 ± 1,88	1,33 ± 2,7	0,1 ± 0,3						
Точка фиксации / Fixation point	0,9 ± 0,05	1,0	0,9 ± 0,06	1,0				0,01		

Таблица 3. Изменение показателей мФЭРГ у пациентов с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой**Table 3.** Changes in mfERG parameters in patients with type 1 diabetes compared with the control group

Подгруппы / Subgroups	Плотность P1 (нВ/град ²) / Density P1 (nV/deg ²)	Латентность P1 (мс) / Latence P1 (ms)	Латентность N1 (мс) / Latence N1 (ms)	Амплитуда P1 (мкВ) / Amplitude P1 (µV)
R1				
1.1	135,5 (116;160)	41,15 (38,2;43,5)	19,8 (15,9;22,4)	1,6 (1,4;1,9)
2.1	144 (116,5;169)	41,3 (39,6;42,45)	18,4 (16,15;21,3)	1,7 (1,35;2,0)
3.1	109,5 (94,5;126)	42,2 (39,8;43,5)	17,9 (15,65;19,8)	1,3 (1,1;1,5)
Контроль / Control	175 (150;204)	40,1 (38,6;41,2)	19,3 (17,6;20,3)	2,0 (1,7;2,2)
R2				
1.1	54 (41;59)	35,95 (33,3;36,9)	16,15 (14,4;18,4)	0,9 (0,7;1,0)
2.1	59 (44;65,5)	36,7 (34,7;38,2)	18,4 (16,55;19,55)	1,0 (0,75;1,1)
3.1	42 (36;50)	37,2 (35,2;40,05)	16,9 (13,9;19,3)	0,7 (0,6;0,8)
Контроль / Control	57 (52;70)	34,2 (33,7;37,7)	16 (15,9;17,4)	1,1 (0,9;1,2)
R3				
1.1	30,5 (29;37)	32,95 (31,8;34,3)	16,4 (15,4;17,9)	0,7 (0,7;0,9)
2.1	32,5 (28;41)	33,2 (32,7;34,75)	17,65 (15;18,2)	0,8 (0,7;1,0)
3.1	27,5 (23,5;30,5)	34,2 (32,95;34,7)	16,65 (15,4;18,4)	0,7 (0,6;0,7)
Контроль / Control	40 (35;49)	34,2 (32,2;103)	16,4 (14,9;16,9)	0,9 (0,8;1,0)
R4				
1.1	19,5 (17;23)	32,95 (31,3;33,8)	15,4 (12,4;16,9)	0,7 (0,6;0,8)
2.1	18,5 (15,5;22)	33,2 (30,55;34,2)	16,9 (15,7;17,7)	0,6 (0,5;0,75)
3.1	16 (14;18,5)	33,7 (32,7;34,7)	17,4 (15,9;19,35)	0,55 (0,5;0,65)
Контроль / Control	20 (17;26)	33,2 (32,7;33,7)	16,4 (15,4;17,4)	0,7 (0,7;0,9)
R5				
1.1	13 (12;15)	33,2 (31,3;33,7)	16,8 (15,4;17,9)	0,6 (0,5;0,7)
2.1	14,5 (12;16)	33,7 (32,95;34,7)	17,15 (15,8;17,9)	0,65 (0,55;0,7)
3.1	12 (9,5;13)	33,95 (32,95;35,7)	16,9 (15,9;18,4)	0,5 (0,4;0,6)
Контроль / Control	13 (12;17)	33,7 (32,2;34,2)	16,9 (15,4;17,9)	0,7 (0,6;0,8)

Кроме того, в подгруппе с НПДР имело место статистически значимое снижение амплитуды P1 по сравнению со здоровыми пациентами во всех 5 кольцах ($p < 0,0001$), а в кольцах R1–R2 выявлено достоверное увеличение латентности P1 ($p = 0,0002$, $p = 0,018$). Показатель латентности N1 оказался менее чувствительным к изменениям при СД, в подгруппе с НПДР достоверных различий выявлено не было.

В подгруппе с СД без ДР (подгруппа 2.1) выявлено снижение плотности биопотенциала P1 по сравнению с группой контроля в следующих кольцах: R1 — $p = 0,0031$, R3 — $p = 0,0009$, R4 — $p = 0,048$. Помимо этого, в данной подгруппе отмечалось снижение амплитуды P1 в кольцах R1 ($p = 0,03$), R3 ($p = 0,005$), R4 ($p = 0,004$). Увеличение латентности P1 наблюдалось в кольцах R1 ($p = 0,006$), R2 ($p = 0,036$).

На ранних сроках СД 1 типа без ДР (подгруппа 1.1) было выявлено статистически достоверное снижение плотности биопотенциала P1 по сравнению с группой контроля в некоторых кольцах: R1 — $p = 0,0001$, R2 — $p = 0,018$, R3 — $p = 0,0001$. Оказалось, что наиболее чувствительным критерием в подгруппе 1.1 по сравнению с контролем является амплитуда P1, показавшая досто-

верное снижение во всех тестируемых кольцах (R1 — $p = 0,002$, R2 — $p = 0,0007$, R3 — $p = 0,0004$, R4 — $p = 0,05$, R5 — $p = 0,007$). Увеличение латентности P1 наблюдалось в кольцах R1 ($p = 0,048$), R3 ($p = 0,013$).

При оценке полученных данных было выявлено, что наиболее значимые и выраженные изменения определяются в подгруппе с НПДР.

В подгруппах с СД 2 типа определяются такие же изменения, что и у пациентов с СД 1 типа (табл. 4). В подгруппе с СД 2 типа с НПДР (подгруппа 3.2) достоверно снижена плотность биопотенциала P1 по сравнению с группой контроля во всех тестируемых 5 кольцах (R1–R5): R1 — $p < 0,0001$, R2 — $p = 0,0043$, R3 — $p = 0,0001$, R4 — $p = 0,008$, R5 — $p = 0,02$. В подгруппе с НПДР отмечается статистически значимое снижение амплитуды P1 по сравнению со здоровыми пациентами во всех 5 кольцах: R1 — $p < 0,0001$, R2 — $p = 0,0002$, R3 — $p = 0,012$, R4 — $p = 0,005$, R5 — $p < 0,0001$. В указанной подгруппе выявлено достоверное увеличение латентности P1 по сравнению с контролем в кольцах R1 ($p < 0,0001$), R2 ($p = 0,008$), R5 ($p = 0,02$); увеличение латентности N1 в кольцах R3 ($p = 0,023$), R5 ($p = 0,011$).

Таблица 4. Изменение показателей мфЭРГ у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой**Table 4.** Changes in mfERG parameters in patients with type 2 diabetes compared with the control group

	Плотность P1 (нВ/град²) / Density P1 (nV/deg²)	Латентность P1 (мс) / Latence P1 (ms)	Латентность N1 (мс) / Latence N1 (ms)	Амплитуда P1 (мкВ) / Amplitude P1 (µV)
R1				
1.2	138,5 (96;164)	41,1 (39,05;43,25)	17,9 (13,9;22,02)	1,6 (1,1;1,9)
2.2	120,5 (107;152)	42,2 (38,95;45)	19,3 (17,4;21,6)	1,4 (1,25;1,75)
3.2	106,5 (83,5;143)	43,5 (41,95;45,6)	21,3 (15,8;25,3)	1,25 (1,0;1,65)
Контроль / Control	175 (150;204)	40,1 (38,6;41,2)	19,3 (17,6;20,3)	2,0 (1,7;2,2)
R2				
1.2	48 (33;58)	37,2 (35,75;38,7)	18,1 (15,65;19,35)	0,8 (0,55;1,0)
2.2	47 (40,5;52)	36,45 (34,45;36,95)	18,65 (17,65;19,8)	0,8 (0,65;0,9)
3.2	40 (27,5;58,5)	37,75 (36,45;39,45)	16,65 (15,15;19,3)	0,65 (0,5;1,0)
Контроль / Control	57 (52;70)	34,2 (33,7;37,7)	16 (15,9;17,4)	1,1 (0,9;1,2)
R3				
1.2	31 (24;36,5)	33,7 (32,45;34,95)	16,9 (15,15;18,15)	0,7 (0,6;0,9)
2.2	26,5 (22;31,5)	34,2 (33,45;34,95)	17,9 (16,9;18,4)	0,65 (0,5;0,75)
3.2	28 (22,7;35)	35,7 (34,2;36,8)	17,8 (16,3;20,05)	0,75 (0,65;0,9)
Контроль / Control	40 (35;49)	34,2 (32,2;103)	16,4 (14,9;16,9)	0,9 (0,8;1,0)
R4				
1.2	17,5 (13,5;19,5)	33,2 (31,8;34,7)	16,9 (15,4;18,15)	0,6 (0,5;0,7)
2.2	17 (12,5;19,5)	33,7 (32,95;35,7)	16,65 (14,9;18,4)	0,6 (0,4;0,65)
3.2	15 (10;22,5)	34,7 (32,45;36,5)	17,9 (14,75;21,55)	0,5 (0,35;0,75)
Контроль / Control	20 (17;26)	33,2 (32,7;33,7)	16,4 (15,4;17,4)	0,7 (0,7;0,9)
R5				
1.2	12 (10;15,5)	33,7 (32,2;35,7)	16,65 (15,4;18,65)	0,55 (0,4;0,7)
2.2	10 (8,5;14)	33,7 (32,2;34,7)	17,15 (15,4;17,9)	0,4 (0,4;0,6)
3.2	11 (7,5;14)	35,25 (33,7;36,45)	18,9 (18,05;19,55)	0,45 (0,35;0,6)
Контроль / Control	13 (12;17)	33,7 (32,2;34,2)	16,9 (15,4;17,9)	0,7 (0,6;0,8)

В подгруппе с СД 2 типа без ДР (подгруппа 2.2) отмечалось значимое снижение плотности биопотенциала P1 в кольцах R1–R5 в сравнении с контрольной группой: $p < 0,0001$ (R1–R3), $p = 0,0031$ (R4), $p = 0,014$ (R5). Кроме того, во всех кольцах наблюдалось выраженное снижение амплитуды P1: $p = 0,0002$ (R1), $p < 0,0001$ (R2, R3, R5), $p = 0,0003$ (R4). Увеличение латентности P1 в данной подгруппе было выявлено только в кольце R1 ($p = 0,0045$), в кольцах R2–R5 статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой найдено не было. Увеличение латентности N1 определено в кольцах R2 ($p = 0,0002$), R3 ($p = 0,0006$).

В подгруппе с СД 2 типа без ДР (подгруппа 1.2) выявлено статистически достоверное снижение плотности биопотенциала P1 по сравнению с группой контроля в кольцах R1 ($p < 0,0001$), R2 ($p = 0,005$), R3 ($p < 0,0001$), R4 ($p = 0,0008$).

Значимых различий между подгруппами с СД 2 типа выявлено не было.

При анализе результатов исследования обнаружена взаимосвязь функциональных (по данным МП) и электрофизиологических (по данным ПЭРГ и мфЭРГ) пара-

метров у пациентов с СД. У пациентов с СД 1 типа была установлена прямая связь умеренной силы с показателем К микропериметрии ($r = 0,3$, $p = 0,006$, коэффициент Спирмена). Выявлена обратная связь продолжительности СД с плотностью биопотенциала P1 мфЭРГ (r от $-0,25$ до $-0,31$, $p < 0,01$). При этом наиболее сильная связь определялась в кольце R1. Нами была установлена прямая взаимосвязь умеренной силы между уровнем гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа и показателем светочувствительности (Aver. Thresh) микропериметрии ($r = 0,32$, $p = 0,022$).

Анализ полученных данных позволил выявить функциональные нарушения зрительного аппарата глаза у пациентов с СД при различном клиническом течении.

Так, по данным мфЭРГ установлено, что наиболее чувствительные к диабетическим изменениям компоненты мфЭРГ — плотность биопотенциала и амплитуда P1. В подгруппах с СД 1 и 2 типа происходит достоверное снижение плотности P1 в сравнении с группой контроля, а также снижение амплитуды P1 практически на всех тестируемых кольцах. Во всех подгруппах отмечается увеличение латентности P1 в центральном кольце (0–2,3°).

Результаты нашей работы несколько отличаются от данных, которые встречаются в литературе. В единичных работах отсутствует указание на наличие достоверных различий по амплитуде биопотенциала сетчатки (по данным мфЭРГ) между группами пациентов с СД и здоровыми людьми [12]. Авторы предполагают, что это может быть связано со специфичностью набранной группы (пациенты молодого возраста с СД 1 типа). В то же время у данных пациентов наблюдается увеличение латентности, что свидетельствует об имеющихся нарушениях во внутренних слоях сетчатки. В некоторых работах приводятся данные о различиях по плотности и амплитуде биопотенциала сетчатки в зависимости от типа диабета [5]. У пациентов с СД 2 типа отмечается удлинение латентности по сравнению с группой контроля, тогда как при СД 1 типа, наоборот, происходит снижение данного показателя. В то же время в нашем исследовании таких достоверных различий латентности Р1 в зависимости от типа СД выявлено не было. В отдельных работах сообщается об увеличении амплитуды биопотенциала в компонентах первого и второго порядка у пациентов с СД и удлинении латентности при прогрессировании ДР [13]. Авторы приходят к заключению, что это может быть связано с усилением кровотока в сосудах сетчатки вследствие их аномальной ауторегуляции.

Полученные данные в ходе выполнения нашей работы имеют аналогичные результаты, как и в большинстве исследований, занимающихся изучением функциональных нарушений глаза при СД. Многие авторы приходят к единому мнению о том, что при формировании нейродегенеративных изменений, ассоциированных с СД, происходит снижение плотности и амплитуды мфЭРГ с одновременным удлинением латентности [6].

По данным МП выявлено, что у пациентов с СД 1 и 2 типа отмечалось снижение средней световой чувствительности в сравнении с группой контроля, однако полученные нами данные находятся в пределах референтных значений вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений ДР. В группах с СД 1 типа (1.1, 2.1, 3.1) наблюдалось увеличение показателя К при прогрессировании ДР. У пациентов с СД 2 типа отмечалась тенденция к увеличению показателя К, но достоверных различий с группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$).

В литературе имеется ограниченное количество работ по изучению изменений световой чувствительности у пациентов с СД на доклинической стадии. Полученные нами данные имеют схожий результат с другими исследованиями по указанной тематике. В одной из работ была показана не только возможность снижения светочувствительности в макулярной области при прогрессировании ДР, но и выявлено значение средней светочувствительности сетчатки в фовеа у здоровых лиц ($16,68 \pm 2,13$ дБ), у пациентов с СД без ДР ($14,73 \pm 3,64$ дБ), а также при появлении признаков ретинопатии ($11,60 \pm 5,76$ дБ) (измерение проведено с помощью микропериметра МР-1). Параллельно было зафиксировано появление скотом при прогрессировании ДР и ухудшение стабильности точки фиксации у пациентов с выраженной НПДР и ПДР [11]. Аналогичные результаты получены в работе, выполненной под руководством Л.К. Мошетовой. В ходе исследования было определено достоверное уменьшение светочувствительности центральной области сетчатки на 2 дБ у пациентов без видимых проявлений ДР по сравнению со здоровыми пациентами ($p < 0,0001$). Прогрессирующее и более выраженное снижение ретинальной чувствительности отмечено в группах пациентов с ДР, связанное в значительной степени с тяжестью патологического процесса ($p < 0,001$) [14]. В некоторых работах, так же как и в нашем исследовании, отмечается не только снижение средней световой чувствительности у пациентов без клинических проявлений ДР, но и выявляется корреляционная зависимость с уровнем гликированного гемоглобина [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены ранние функциональные и морфологические нарушения нейросенсорного аппарата глаза при СД. Доказано, что мфЭРГ и МП позволяют определять нарушения на доклинической стадии ДР и являются необходимыми исследованиями для динамического контроля за прогрессированием ДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Кулыбышева В.С. — сбор и обработка материала, подготовка текста, оформление библиографии;
Ронзина И.А. — сбор материала, анализ полученных данных;
Гамидов А.А. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Моталов В.Г. — анализ полученных данных, научное редактирование;
Николенко В.Г. — анализ полученных данных, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision (London)*. 2015;2:17. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2
- Богословский А.И. Электроретинограмма и ее клиническое значение. *Вестник офтальмологии*. 1968;5:69–75. [Bogoslovskii A.I. Electroretinogram and its clinical significance. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 1968;5:69–75 (In Russ.).]
- Кравков С.В. Глаз и его работа. Психофизиология зрения, гигиена освещения. М.: Изд-во «Академия наук СССР», 1950. 530 с. [Kravkov S.V. *Eye and his work. Psychophysiology of vision, lighting hygiene*. Moscow: Izdatel'stvo "Akademiya nauk SSSR", 1950. 530 p. (In Russ.).]
- Fortune B. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(11):2638–2651.
- Harrison W.W. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(2):772–777. DOI: 10.1167/iovs.10-5931
- Santos A.R. Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes*. 2017;66(9):2503–2510. DOI: 10.2337/db16-1453
- Palmowski A.M. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1997;38(12):2586–2596.
- Shimada Y. Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(4):414–419. DOI: 10.1136/bjo.85.4.414

9. Midena E. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi journal of ophthalmology: official journal of the Saudi Ophthalmological Society*. 2011;25(2):131–135. DOI: 10.1016/j.sjopt.2011.01.010
10. Vujosevic S. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(1):442–448. DOI: 10.1167/iovs.10-5588
11. Nittala M.G. Measuring retinal sensitivity with the microperimeter in patients with diabetes. *Retina*. 2012;32(7):1302–1309. DOI: 10.1097/iae.0b013e3182365a24
12. Tan W. Localizing functional damage in the neural retina of adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(4):2432–2441. DOI: 10.1167/iovs.13-13232
13. Tyrberg M. Multifocal electroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetics with and without clinically apparent retinopathy. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2005;110(2-3):137–143. DOI: 10.1007/s10633-005-4187-5
14. Мошетова Л.К., Комаров А.В. Микропериметрия при сахарном диабете 1 типа. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013;2:32–37. [Moshetova L.K., Komarov A.V. Microperimetry in type 1 diabetes mellitus. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2013;2:32–37 (In Russ.)].
15. Sharanjeet-Kaur, Ismail S.A., Mutalib H.A., Ngah N.F. HbA1c and retinal sensitivity in diabetics using microperimetry. *Journal of optometry*. 2018;4296(18)30034–30037. DOI: 10.1016/j.optom.2018.03.007

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Кулыбышева Валерия Сергеевна
аспирант, лаборант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Ронзина Ирина Адольфовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Гамидов Алибек Абдулмуталимович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории новых лазерных технологий в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Моталов Владимир Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, 119991, Москва, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Николенко Владимир Николаевич
заведующий кафедрой анатомии человека, доктор медицинских наук, профессор.
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, 119991, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Kulybysheva Valeria S.
postgraduate, laboratory assistant of the retina and optic nerve pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Ronzina Irina A.
PhD, researcher of the retina and optic nerve pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Gamidov Alibek A.
MD, Senior researcher of laser technologies in ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Motalov Vladimir G.
MD, Professor of Anatomy Department
Trubetskaya str., 8-2, Moscow, 119991, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Nikolenko Vladimir N.
MD, Professor, Head of the of Anatomy Department
Trubetskaya str., 8-2, Moscow, 119991, Russia