

УДК 617.732 – 07.591.4:617.735–002–02:616.379 –008.64

© В.А. Науменко, Н.Н. Крыжова, 2012.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА, СТРАДАЮЩИХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

В.А. Науменко, Н.Н. Крыжова

ГУ Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины (директор – проф. Пасечникова Н.В.), г. Одесса.

FEATURES OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE OPTIC NERVE IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS SUFFERING FROM DIABETIC RETINOPATHY

V.A. Naumenko, N.N. Kryzhova

SUMMARY

We have examined the morphometric parameters of the optic nerve in patients with type I diabetes and diabetic retinopathy. We have observed 57 patients with type I diabetes (99 eyes). The analysis of the mean values of morphometric parameters of the optic nerve revealed statistically significant reduction of all test parameters of the optic nerve in the preproliferative stage of diabetic retinopathy as compared to the nonproliferative stage. In the proliferative stage of diabetic retinopathy, a statistically significant increase in all the morphometric parameters of the optic disc under investigation was observed as compared to the preproliferative stage. We have established especially pronounced changes of the cross-section area of the nerve fibers on the optic disk border ($p = 0.04$).

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДИСКА ЗОРОВОГО НЕРВА У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ I ТИПУ, СТРАДАЮЧИХ ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ

В.О. Науменко, Н.М. Крижова

РЕЗЮМЕ

Досліджені морфометричні показники диска зорового нерва у хворих на цукровий діабет I типу з діабетичною ретинопатією. Під спостереженням перебувало 57 хворих на цукровий діабет I типу (99 очей). При аналізі середніх значень морфометричних показників диска зорового нерва виявлено статистично достовірне зниження всіх досліджуваних показників диска зорового нерва у препроліферативній стадії діабетичної ретинопатії в порівнянні з непроліферативною стадією. У проліферативній стадії діабетичної ретинопатії виявлено статистично достовірне збільшення всіх досліджуваних морфометричних показників диска зорового нерва в порівнянні із препроліферативною стадією. Особливо зміни виражені для показника площі поперечного перерізу нервових волокон по краю диска ($p=0,04$).

Ключевые слова: сахарный диабет (СД) I типа, диабетическая ретинопатия, диск зрительного нерва (ДЗН), HeidelbergRetinaTomograph (HRT).

Сахарный диабет I типа встречается у 10-15% всех больных диабетом, может возникнуть в любом возрасте, но преимущественно встречается у детей и подростков [1, 4].

Микрососудистые осложнения развиваются с одинаковой частотой при СД как I типа, так и II типа, являясь результатом взаимодействия ряда метаболических, генетических и других факторов, среди которых наибольшее значение имеет фактор гипергликемии [3, 12]. Прослеживается очевидная зависимость развития сосудистых осложнений от длительности заболевания. Так, у пациентов с СД I типа с длительностью заболевания свыше 15-20 лет в 95% случаев регистрируются изменения глазного дна. Тогда как у больных СД II типа уже в дебюте заболевания в 20-24% случаев выявляются клинически значимые проявления микрососудистых осложнений [2].

На сегодня до конца не изучены четкие ранние

доклинические диагностические критерии всех стадий диабетической ретинопатии (ДРП). Очень важным является ранняя диагностика таких стадий ДРП как препролиферативная и пролиферативная стадии, когда без видимых еще изменений на сетчатке, характерных для этих стадий, необходимо уже применять медикаментозное или лазерное лечение.

Цель исследования – изучить характер изменений морфометрических параметров ДЗН у больных СД I типа, страдающих ДРП, при помощи HeidelbergRetinaTomograph (HRT).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения морфометрических параметров ДЗН было обследовано 57 больных (99 глаз) с СД I типа, страдающих ДРП. При этом с непролиферативной стадией ДРП было 74 случая (74,7%), с препролиферативной стадией – 15 (15,2%), с пролиферативной ДРП – 10 случаев (10,1%).

Условием включения пациента в группу исследования являлось наличие СД I типа по данным заключения эндокринолога. В группу не включались пациенты с плохой прозрачностью сред глаза, наличием глаукомы, офтальмоскопическими признаками отёка, неоваскуляризации и атрофии диска зрительного нерва (ДЗН). В исследуемой группе было 19 мужчин и 38 женщин. Возраст больных находился в пределах от 20 до 73 лет. Средний возраст – $44 \pm 14,2$. Средний возраст пациентов с непролиферативной стадией ДРП был 46 ± 14 лет, с препролиферативной – 43 ± 13 лет, а средний возраст пациентов с пролиферативной стадией ДРП – 32 ± 12 лет. Больные с непролиферативной стадией ДРП имели стаж СД в среднем – 15 ± 10 лет, с препролиферативной стадией – 16 ± 10 лет, а с пролиферативной – 23 ± 8 лет. Анализируя эти данные, можно отметить, что пациенты, имеющие непролиферативную и пролиферативную ДРП, имеют практически одинаковый возраст и стаж диабета, а вот больные с пролиферативной стадией ДРП намного моложе и имеют больший стаж заболевания.

На первом этапе анализа были рассчитаны коэффициенты корреляции между возрастом и исследуемыми показателями. В обследуемой группе больных с СД I типа не выявлено статистически значимой корреляционной связи между возрастом больных СД и величинами морфометрических показателей ДЗН по данным НРТ, поэтому дальнейший анализ различия морфометрических показателей в исследуемых группах проводился без учёта влияния возраста.

Площадь невральное ободка, которая в норме принимает значения от $1,31$ до $1,96 \text{ мм}^2$, в исследуемой группе находилась в диапазоне от $0,43$ до $2,25 \text{ мм}^2$. В 68 случаях (68,7%) отмечены нормальные значения этого показателя. Снижение площади невральное ободка относительно нормальных значений отмечено в 17 случаях (17,2%), в 14 случаях (14,1%) отмечены повышенные значения площади невральное ободка.

Показатель объёма невральное ободка в норме составляет $0,3-0,61 \text{ мм}^3$. В 69,7% всех значений этот показатель находится в диапазоне от $0,2$ до $0,6 \text{ мм}^3$. В 49,5% случаев обследованных больных СД I типа отмечены нормальные значения этого показателя. У большей половины обследованных больных отмечены нарушения морфометрии невральное ободка. В 25,3% случаев отмечено снижение и в таком же числе случаев повышение объёма невральное ободка относительно нормальных значений. Среднее значение этого параметра $0,46 \pm 0,22 \text{ мм}^3$ (диапазон значений от $0,12 \text{ мм}^3$ до $1,41 \text{ мм}^3$).

В 72,7% случаев значения показателя средней толщины перипапиллярных нервных волокон у обследованных больных находятся в диапазоне от $0,1 \text{ мм}$ до $0,3 \text{ мм}$ (норма – $0,2-0,32 \text{ мм}$). Нормальные значения показателя средней толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке отмечены в 42 случаях

(42,4%). Чаще отмечаются случаи с истончением показателя слоя нервных волокон (47 случаев – 47,5%) и в 10 случаях (10,1%) – увеличение относительно нормальных значений. Среднее значения этого показателя – $0,21 \pm 0,09 \text{ мм}$ (от $0,02$ до $0,56 \text{ мм}$).

Анализируя показатель площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска можно отметить, что характер изменений идентичен предыдущему показателю. 68,7% всех значений показателя площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска находятся в диапазоне от $0,5$ до $1,5$ (норма – $0,99-1,66 \text{ мм}^2$). Нормальные значения отмечены в 43 случаях (43,4%), истончение – в 44 случаях (44,4%), утолщение – в 12 случаях (12,1%). Среднее значение показателя площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска составляет $1,06 \pm 0,49 \text{ мм}^2$ (от $0,13 \text{ мм}^2$ до $2,93 \text{ мм}^2$). Таким образом, отмечается как снижение, так и повышение исследуемых морфометрических параметров перипапиллярных нервных волокон ДЗН. Возможно, увеличение морфометрических параметров ДЗН является признаком ишемической нейропатии или предиктором пролиферации или макулярного отека, а уменьшение значений могут рассматриваться как проявление диабетической нейропатии [11, 15].

Анализ различий морфометрических показателей ДЗН в зависимости от стадии ДРП у больных, страдающих СД I типа, был проведён с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В зависимости от стадии ДРП наибольшие различия между группами отмечены для площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска ($F=2,9$; $p=0,057$), в меньшей степени варьируют толщина нервных волокон ($F=2,6$; $p=0,08$), площадь невральное ободка ($F=1,9$; $p=0,14$) и объём невральное ободка ($F=1,4$; $p=0,20$).

В таблице 1 показан уровень различий средних значений морфометрических параметров ДЗН в зависимости от стадии ДРП.

Как следует из представленных в таблице 1 данных, в препролиферативной стадии ДРП у больных СД I типа отмечены более низкие значения всех изучаемых морфометрических показателей ДЗН. В большей степени снижение выражено для показателей характеризующих толщину и площадь перипапиллярных нервных волокон. Показатель средней толщины нервных волокон снижается с $0,213 \pm 0,099 \text{ мм}$ в непролиферативной стадии ДРП до $0,155 \pm 0,083 \text{ мм}$ в препролиферативной стадии ($p=0,08$), а показатель площади поперечного сечения снижается с $1,098 \pm 0,506 \text{ мм}^2$ до $0,799 \pm 0,408 \text{ мм}^2$ ($p=0,08$).

У больных в пролиферативной стадии ДРП все показатели выше, чем в препролиферативной стадии. Развитие этой стадии характеризуется обратной направленностью изменений относительно развития препролиферативной стадии. Увеличение морфометрических параметров ДЗН более выражено для по-

казателей средней толщины с $0,155 \pm 0,083$ мм до $0,229 \pm 0,076$ мм ($p=0,07$) и площади перипапиллярных нервных волокон с $0,799 \pm 0,408$ мм² до $1,219 \pm 0,399$ мм² ($p=0,04$).

Таблица 1

Различия средних значений морфометрических параметров ДЗН у больных СД I типа в зависимости от стадии ДРП (средние \pm SD)

Клинические группы ДРП	Морфометрические параметры			
	Площадь неврального ободка (мм ²)	Объем неврального ободка (мм ³)	Средняя толщина нервных волокон (мм)	Площадь поперечного сечения (мм ²)
Непролиферативная	$1,600 \pm 0,343$	$0,481 \pm 0,233$	$0,213 \pm 0,099$	$1,098 \pm 0,506$
Препролиферативная	$1,407 \pm 0,436$	$0,383 \pm 0,147$	$0,155 \pm 0,083$	$0,799 \pm 0,408$
Пролиферативная	$1,631 \pm 0,321$	$0,507 \pm 0,192$	$0,229 \pm 0,076$	$1,219 \pm 0,399$
Уровень значимости различий	$p_{1-2}=0,120$ $p_{1-3}=0,803$ $p_{2-3}=0,169$	$p_{1-2}=0,20$ $p_{1-3}=0,73$ $p_{2-3}=0,23$	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,63$ $p_{2-3}=0,07$	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,47$ $p_{2-3}=0,04$

Приложение: (1 – непролиферативная стадия ДРП; 2 – препролиферативная стадия ДРП; 3 – пролиферативная стадия ДРП).

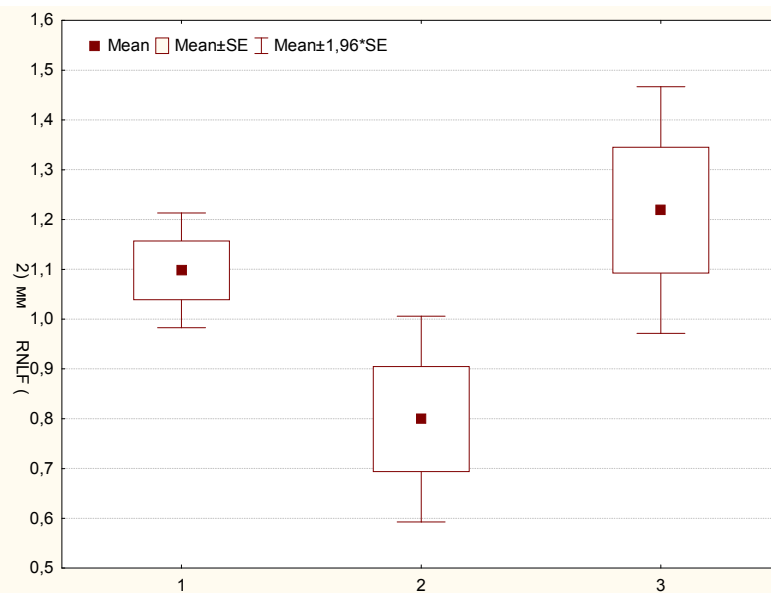


Рисунок 1. Различия средних значений площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска (мм²) в зависимости от стадии ДРП (1 – непролиферативная, 2 – препролиферативная, 3 – пролиферативная).

На рисунке 1 показаны различия средних значений площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска в зависимости от стадии ДРП. Так, уровень значимости различий (p) этого показателя между непролиферативной и препролиферативной стадиями ДРП равен $0,08$, а между препролиферативной и пролиферативной стадиями – $0,04$.

Из представленных на рисунке 1 данных следует, что у больных в препролиферативной стадии ДРП отмечены самые низкие показатели площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска.

В дальнейшем был проведён частотный анализ связи между характером изменений морфометрических

параметров ДЗН и стадиями ДРП (табл.2).

Анализируя полученные значения морфометрических параметров перипапиллярных нервных волокон в зависимости от стадии ДРП (табл.2), можно отметить, что площадь и объём невральное ободка в непролиферативной стадии в большинстве случаев находится в пределах нормы ($67,57\%$ и $45,95\%$), однако наблюдается одинаковое число глаз с пониженными ($16,22\%$ и $25,68\%$) и повышенными ($16,22$ и $28,38\%$) значениями этих показателей. ольщина и площадь нервных волокон по краю диска в непролиферативной стадии в большинстве случаев имеют сниженные значения ($43,24\%$ и $44,59\%$ соответственно). Однако

наблюдается одинаковое количество случаев с повышенными значениями этих показателей (12,16% и 13,51% соответственно). При развитии препролиферативной стадии для всех изучаемых морфометри-

ческих параметров наблюдается уменьшение случаев с нормальными значениями и увеличение количества случаев с пониженными значениями. Особенно это касается двух последних показателей.

Таблица 2

Состояние морфометрических параметров ДЗН у больных СД при разных стадиях диабетической ретинопатии

Стадия ретинопатии	норма	истончение	утолщение
Площадь неврального ободка			
1-непролиферативная	50 (67,57%)	12(16,22%)	12(16,22%)
2-препролиферативная	11(73,33%)	4(26,67%)	0(0,00%)
3-пролиферативная	7(70,0%)	1(10,0%)	2(20,0%)
Объём неврального ободка			
1-непролиферативная	34(45,95%)	19(25,68%)	21(28,38%)
2-препролиферативная	9(60,00%)	5(33,33%)	1(6,67%)
3-пролиферативная	6(60,00%)	1(10,00%)	3(30,00%)
Средняя толщина перипапиллярных нервных волокон			
1-непролиферативная	33(44,59%)	32(43,24%)	9(12,16%)
2-препролиферативная	4(26,67%)	11(73,33%)	0(0,00%)
3-пролиферативная	5(50,00%)	4(40,00%)	1(10,00%)
Площадь поперечного сечения нервных волокон по краю диска			
1-непролиферативная	31(41,89%)	33(44,59%)	10(13,51%)
2-препролиферативная	6(40,00%)	9(60,00%)	0(0,00%)
3-пролиферативная	6(60,00%)	2(20,00%)	2(20,00%)

Так, для показателя толщины перипапиллярных нервных волокон количество случаев с истончением увеличивается с 43,24% в непролиферативной стадии до 73,33% в препролиферативной стадии, а для площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска с 44,59% до 60,0%. С повышенными значениями перипапиллярных нервных волокон для этой стадии ни отмечено ни одного случая, кроме одного – для объёма невральное ободка (6,67%). Развитие пролиферативной стадии ДРП характеризуется увеличением количества случаев с повышенными морфометрическими параметрами ДЗН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нидерландские коллеги также проводили обследование больных СД I типа при помощи оптического когерентного томографа. В отличие от нас они изучали состояние толщины сетчатки в центральных её отделах и в их работе не включались пациенты с препролиферативной и пролиферативной стадиями ДРП. В результате их исследований у пациентов с непролиферативной стадией ДРП было выявлено истончение слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя до 5,42мкм, а также истончение внутреннего ядерного слоя до 2,16мкм. В перифовеолярной зоне истончение слоя ганглиозных клеток и внутреннего ядерного слоя было до 2,14мкм. В наружных слоях сетчатки изменений не выявлено [18].

По данным других исследований при помощи оптического когерентного томографа у пациентов

при непролиферативной стадии ДРП слой ганглиозных клеток сетчатки в парамакулярной зоне истончается до 5,1мкм (95%, доверительный интервал [ДИ] 1,1-9,1мкм) и в периферической части макулы средний слой нервных волокон (RNFL) истончается до 3,7мкм (95%, ДИ 1,3-6,1мкм), чем в возрастной контрольной группе [7].

Согласно этим и другим исследованиям [5, 6, 7, 8, 9, 13, 16, 17], а также результатам нашей работы, подтверждается мнение о наличии ранних нейродегенеративных изменений в сетчатке у больных СД I типа при наличии непролиферативной стадии ДРП. По результатам наших исследований, истончение перипапиллярных нервных волокон более выражено у больных, имеющих препролиферативную стадию ДРП.

Анализируя препролиферативную и пролиферативную стадии ДРП, можно отметить, что при переходе в пролиферативную стадию увеличивается количество случаев с повышенным показателем площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска. Так, этот показатель в пролиферативной стадии выше нормы отмечен в двух случаях (20%), тогда как в препролиферативной стадии с повышенными значениями не отмечено ни одного случая, но в 60% отмечено истончение. Увеличение значений морфометрических параметров ДЗН в пролиферативной стадии ДРП относительно препролиферативной стадии ДРП может свидетельствовать о начале отёка, который возникает на фоне нейродегенеративных изменений.

Появление отёка сетчатки связано с повышенной проницаемостью гематоретинального барьера (ГРБ) [14]. Нарушение внутреннего ГРБ приводит к накоплению жидкости в межклеточном пространстве. Повреждения наружного ГРБ на уровне пигментного эпителия тоже является причиной развития диффузного отёка. Если жидкость в результате повреждения внутреннего или наружного ГРБ превышает количество, которое может быть удалено активным насосным механизмом, то интратретинальная и субретинальная жидкость продолжает накапливаться. Таким образом, если увеличивается толщина сетчатки в результате патологических отёков, то можно определить степень изменения функций ГРБ при прогрессировании ДРП. По полученным нами данным, при переходе препролиферативной стадии ДРП в пролиферативную происходит утолщение перипапиллярных нервных волокон, что подтверждает эти изменения. Поэтому этот факт позволяет предположить, что толщина перипапиллярных нервных волокон имеет важное прогностическое значение для выявления ранних проявлений пролиферативной стадии ДРП.

ВЫВОДЫ

Измерения морфометрических параметров перипапиллярных нервных волокон ДЗН с использованием HeidelbergRetinaTomograph показали, что при ДРП отмечаются разнонаправленные изменения морфометрических параметров перипапиллярных нервных волокон ДЗН в зависимости от стадии ДРП. У обследованных больных с препролиферативной стадией ДРП отмечено уменьшение слоя перипапиллярных нервных волокон по сравнению с данными непролиферативной стадии, а также наблюдается статистически достоверное повышение толщины перипапиллярных нервных волокон при переходе в пролиферативную стадию ДРП по сравнению с препролиферативной стадией. Выявленная динамика состояния морфометрических показателей ДЗН у больных СД I типа в препролиферативной и пролиферативной стадиях ДРП (в большей степени для показателей толщины и площади перипапиллярных нервных волокон) от снижения к повышению может рассматриваться как нарастание патологических изменений до их клинических проявлений, что является важным доклиническим признаком пролиферации.

При регулярном наблюдении больного с препролиферативной стадией ДРП, обнаружив увеличение показателей перипапиллярных нервных волокон относительно предыдущих исследований, можно предполагать начало развития следующей, пролиферативной стадии ДРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета. – Санкт-Петербург, Издательский дом СПбМАПО, 2004. – С.19-20.

2. Галстян Г.Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение. Эндокринология. – 2003.

3. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л.// Поражения зрительного нерва. – Киев, «Здоров'я», 2006. – с.367-373.

4. Хорошина Л.П., Арьев А.Л. Диабетическая нефропатия и другие поздние осложнения сахарного диабета. Санкт-Петербург, Издательский дом СПбМАПО, 2000. – С.3-10.

5. Bearnse MA, Jr., Han Y, Schneck ME, et al. Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:3259-3265.

6. Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:2638-2651.

7. Greenstein VC, Shapiro A, Zaidi Q, et al. Psychophysical evidence for post-receptor sensitivity loss in diabetics. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33:2781-2790.

8. Han Y, Adams AJ, Bearnse MA, Jr, et al. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy. Arch Ophthalmol. 2004;122:1809-1815.

9. Hardy KJ, Lipton J, Scase MO, et al. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. Br J Ophthalmol. 1992;76:461-464.

10. Hille W, van Dijk, Frank D, Verbraak, Pauline H, B. Kok, Mona K, Garvin, Milan Sonka, Kyungmoo Lee, J. Hans DeVries, Robert P. J. Michels, Mirjam E. J. van Velthoven, Reinier O. Schlingemann and Michael D. Abramoff MD // Decreased Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Patients with Type 1 Diabetes. Investigative Ophthalmology & Visual Science. July 2010 vol. 51 no. 7 3660-3665.

11. Hortensia Sanchez-Tocino et al. Retinal Thickness Study with Optical Coherence Tomography in Patients with Diabetes // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2002. – Vol.43, No.5. – P.1588-1594.

12. Kofoed Enevoldsen A., Borch-Johnsen K. Declining incidence of persistent proteinuria in Type 1 diabetic patients in Denmark. Diabetes 1987; 36:205-209.

13. Kurtenbach A, Flögel W, Erb C. Anomaloscope matches in patients with diabetes mellitus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;40:79-84.

14. Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy. Surv. Ophthalmol. 2002;47(Suppl 2):S270-S277.

15. Olver J.M., Spalton D.J., McCartney A.C.E. Microvascular study of the retrolaminar optic nerve in man: the possible significance in anterior ischaemic optic neuropathy // Eye. – 1990. – V. 4. – P. 7-24.

16. Realini T, Lai MQ, Barber L. Impact of diabetes

on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry. *Ophthalmology*. 2004;111:2133-2136.

17. Shimada Y, Li Y, Bearse MA, Jr, et al. Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:414-419.

18. Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME,

Schlingemann RO, Verbraak FD, Abramoff MD. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy // *Investigative Ophthalmol. Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3404-9. Epub 2009 Jan 17. Department of Ophthalmology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.