

Структурно-функциональный анализ центральной зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллин Р.М.

ГБУ Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ, Уфа

Одним из наиболее значимых проявлений сахарного диабета является поражение сетчатки в виде диабетического макулярного отека (ДМО), ведущего к неминуемой потере зрения и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

Цель. Оценить структурно-функциональные изменения слоев сетчатки и оптическую плотность макулярного пигмента как дополнительного метода исследования у пациентов с ДМО.

Материалы и методы. Обследованы 31 человек (40 глаз). Пациенты с ДМО составили I группу — 19 пациентов (20 глаз), во II группу вошли 12 пациентов (20 глаз) без патологии сетчатки, сопоставимые по возрасту. Оценку параметров проводили по следующим методам исследования: оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной зоны сетчатки; фото-регистрация глазного дна с измерением оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП); микропериметрия.

Результаты. Анализ ОКТ показал, что наиболее вовлеченными в патологический процесс являются внутренний ядерный и внутренний сетчатый слои сетчатки, где выявлены достоверные различия увеличения средней толщины сетчатки по сравнению с контрольной группой. При анализе ОПМП выявлено значительное снижение всех показателей у пациентов I группы по сравнению с группой контроля. На основании данных микропериметрии центральной зоны сетчатки у пациентов I группы показатели световой чувствительности были в среднем снижены на 9 дБ и составили $9,85 \pm 0,09$ дБ. В результате анализа полученных данных выявлены грубые нарушения структуры сетчатки и распределения ОПМП у пациентов с ДМО. При корреляционном анализе морфологических (толщина сетчатки), функциональных параметров (световая чувствительность) и оптической плотности макулярного пигмента установлена обратная корреляционная связь сильной степени ($r = -0,93$; $p < 0,05$) между показателями толщины сетчатки и ОПМП.

Заключение. При ДМО выявлено резкое снижение показателей ОПМП, определяющееся дефицитом лютеина и зеаксантина. Установлена корреляционная связь между количественным показателем ОПМП и зоной отека. Достоверно снижается световая чувствительность в центральной зоне сетчатки.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; оптическая плотность макулярного пигмента; оптическая когерентная томография

Analysis of the central zone of the retina in patients with diabetic macular edema

Bikbov M.M., Fayzrachmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Zainullin R.M.

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russian Federation

Aim. To assess morphological changes of retinal layers and optical density of macular pigment in patients with diabetic macular edema (DME) for the diagnostic criterion of pathological process.

Materials and methods. 31 patients were divided in two groups. The first group (A) included 19 patients with DME (20 eyes), the second group (B) — 12 patients (20 eyes) without retinal pathology. Both groups were comparable with regard to age. Parameter estimation was conducted with the use of following methods: optical coherence tomography (OCT) of the macular area of the retina; fundus photography with the measurement of macular pigment optical density (MPOD); microperimetry.

Results. OCT analysis showed that the inner nuclear and plexiform layers of retina were the most involved in pathological process and revealed significant differences in increase of mean retinal thickness in comparison with the control group. Analysis of MPOD revealed a significant reduction of all parameters in group A compared with the control group. On the basis of microperimetry of the central area of retina in group A light sensitivity indicators were reduced by an average of 9 dB and equaled 9.85 ± 0.09 dB. The analysis showed gross violations of retinal structure and distribution of optical density of macular pigment in patients with DME. Correlation analysis of retinal thickness, functional light sensitivity and optical density of macular pigment traced a strong connection ($r = -0.93$; $p < 0.05$) between the indices of retinal thickness and MPOD.

Conclusions. Diabetic macular edema showed a sharp decrease in optical density of macular pigment determined by deficiency of lutein and zeaxanthin. A correlation between quantitative indicator of optical density of macular pigment and area of edema was established. Light sensitivity was significantly reduced in the central part of the retina.

Keywords: diabetic macular edema; macular pigment optical density; optical coherence tomography; microperimetry

DOI: 10.14341/DM7624

Диабетическая ретинопатия является специфическим сосудистым осложнением сахарного диабета (СД) в результате повреждения сосудов сетчатки, вызванного недостаточным контролем уровня глюкозы в крови, с последующими изменениями на глазном дне [1]. Одним из наиболее значимых проявлений СД является поражение сетчатки в виде диабетического макулярного отека (ДМО), ведущего к неминусовой потере зрения и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста [2]. Своевременная диагностика позволяет выявить заболевание на ранних этапах развития и снизить риск необратимой потери зрения. В настоящее время одним из основных способов визуализации ретинальных поражений [3] и ДМО является оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющая оценить толщину и структуру сетчатки. ОКТ произвела революцию в клинической практике офтальмологии. Это неинвазивный метод визуализации, который позволяет получить изображения в виде срезов сетчатки, слоя нервных волокон и зрительного нерва [4, 5, 6].

Известно, что оптическая плотность макулярного пигмента (ОПМП) оказывает влияние на следующие аспекты: зрительный дискомфорт, нивелирование фотостресса, адаптация к бликам от яркого света [7]. Регулярное и объективное измерение ОПМП является оправданным методом исследования при патологии центрального отдела сетчатки. Однако в литературе встречаются лишь единичные сообщения о распределении макулярного пигмента и его влиянии на функциональные показатели при ДМО [8]. Одним из наиболее информативных методов оценки функционального состояния макулярной области является микропериметрия, которая позволяет определить световую чувствительность макулярной зоны даже у пациентов с низкой остротой зрения. В ходе исследования происходит наложение данных на цветную фотографию глазного дна, что дает возможность точного определения функциональных свойств различных участков патологического очага [9]. При проведении микропериметрии происходит отслеживание движения глаз, тем самым позволяя предъявлять стимулы в заданном положении [10]. Многие исследования оценивали взаимосвязь данных ОКТ и светочувствительности сетчатки [11, 12], однако нет исследований по корреляции ОПМП с этими параметрами.

Таким образом, определение плотности макулярного пигмента и его взаимосвязи с функциональными и морфологическими показателями центральной области сетчатки при ДМО может служить дополнительным диагностическим критерием оценки характера патологического процесса.

Цель

Оценить структурно-функциональные изменения слоев сетчатки и ОПМП как дополнительного метода исследования у пациентов с ДМО.

Материал и методы

Был обследован 31 пациент в возрасте от 54 до 69 лет (средний возраст $62 \pm 4,2$ года); мужчины составили 45% (14 человек), женщины – 55% (17). Обследуемые были разделены на 2 группы. Пациенты с диффузным ДМО (по классификации Измайлова А.С., Балашевича Л.И., 2002) составили I группу (основную) из 19 человек (20 глаз) с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и диабетической ретинопатией. Средняя длительность СД составила $9,2 \pm 3,0$ лет. Во II группу (контрольную) вошли 12 пациентов (20 глаз), не страдающих какими-либо офтальмологическими заболеваниями, за исключением наличия у них пресбиопии.

Критерием исключения было наличие сопутствующих заболеваний сетчатки, в том числе пролиферативной диабетической ретинопатии и витреомакулярного тракционного синдрома. Всем пациентам было проведено офтальмологическое обследование:

- офтальмобиомикроскопия с использованием асферической линзы 78 D;
- ОКТ макулярной области сетчатки на томографе RetinaScan-3000 (NIDEK). При подсчете структурных значений ОКТ исследовалась область сетчатки в 6000 мкм с центром в фовеоле в каждой послойной зоне, т.е. анализировался один скан, проходящий через центр фовеа. Определялась общая толщина сетчатки и толщина каждого ее слоя с шагом в 300 мкм в 21 вертикальном скане. Деление сетчатки на зоны и измерение толщины каждой зоны позволяет выполнять программное обеспечение прибора (табл. 1);
- фоторегистрация глазного дна с измерением ОПМП методом рефлектометрии с использованием немидриатической фундус-камеры VISUCAM 500® (CarlZeissMeditecAG). Используя показатели фундус-камеры (Volume, Area, Max, Mean), в режиме MPOD производилось определение ОПМП в I и II группе пациентов;
- микропериметрия (MP1 Microperimeter, Nidek Technologies). При проведении микропериметрии использовался стандартный стимул размером $0,43^\circ$ (Goldmann III) и длительностью 200 мс. Применялась автоматическая программа, тестирующая 45 точек двенадцати градусов с центром в области фиксации, использовалась стратегия 4-2. Локализация точки фиксации взора и ее стабильность во времени определялась с помощью фиксационного теста.

Пациентам I группы проводилось определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с целью установления компенсации СД.

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ» от 07 июля 2014 г. (протокол №3). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериор-

Таблица 1

Средние показатели толщины зон сетчатки у пациентов сравниваемых групп, мкм

Послойные зоны сетчатки		I группа	II группа
Зоны	Общая толщина	404,62±15,23**	298,3±6,43
1	Пигментный эпителий сетчатки – наружные сегменты фоторецепторов	63,26±1,01	71,14±0,78
2	Внутренние сегменты фоторецепторов – наружный ядерный слой	87,38±3,85	75,35±3,06
3	Наружный сетчатый слой – внутренний ядерный слой	114,97±4,92**	61,09±3,96
4	Внутренний сетчатый слой – слой ганглиозных клеток	109,87±4,86*	68,46±3,95
5	Слой нервных волокон – внутренняя пограничная мембрана	28,67±2,21*	12,65±1,2

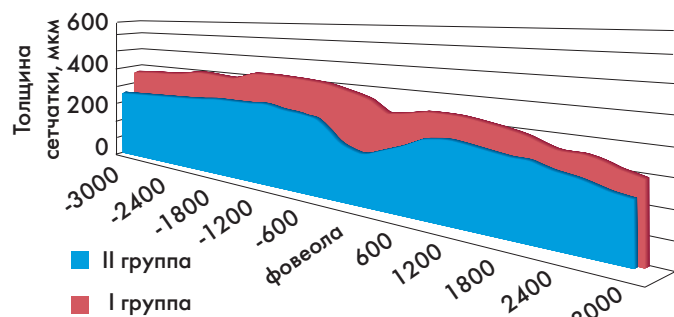
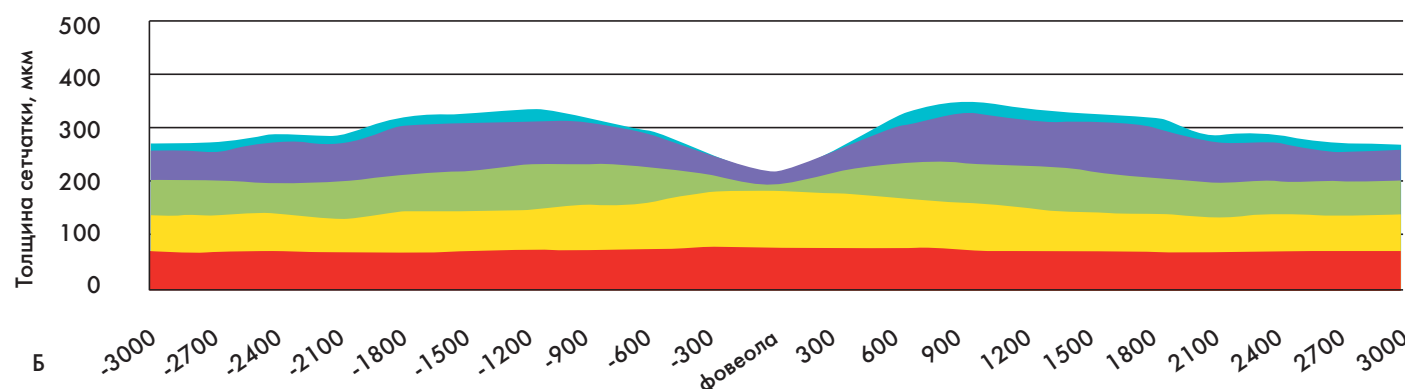
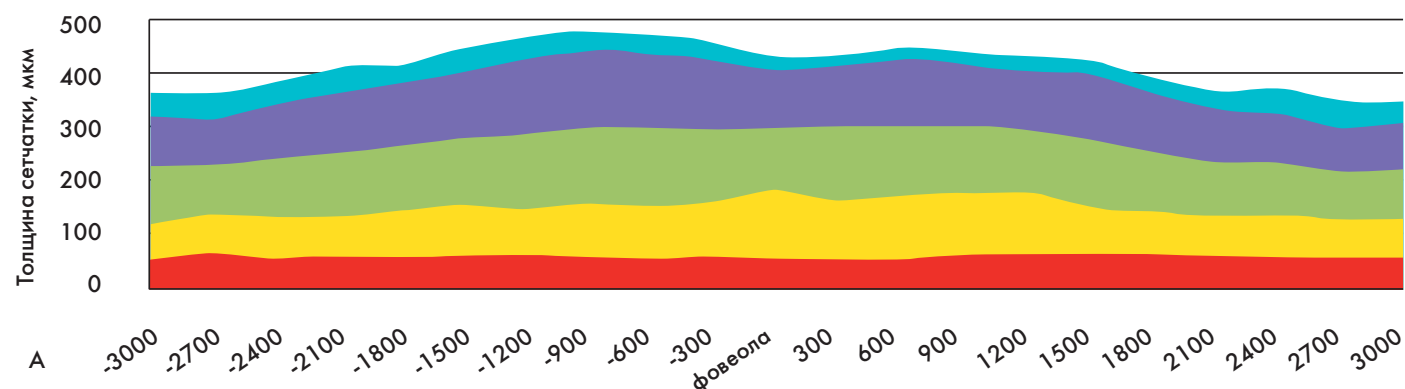
* – достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), ** – $p < 0,001$.

Рис. 1. Показатели средних значений общей толщины сетчатки у пациентов I и II групп.

ного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Офтальмоскопически у пациентов I группы наблюдались характерные для диабетической ретинопатии изменения в виде микроаневризм, преретинальных кровоизлияний, «твердых» и/или «мягких» экссудатов, отек сетчатки, интравитреальные микрососудистые аномалии (выраженное расширение вен, неравномерность их ка-



- Зона 5 – Слой нервных волокон – Внутренняя пограничная мембрана
- Зона 4 – Внутренний сетчатый слой – Слой ганглиозных клеток
- Зона 3 – Наружный сетчатый слой – Внутренний ядерный слой
- Зона 2 – Внутренние сегменты фоторецепторов – Наружный ядерный слой
- Зона 1 – Пигментный эпителий сетчатки – Наружные сегменты фоторецепторов

Рис. 2. Показатели средних значений толщины сетчатки по зонам у пациентов I (А) и II (Б) групп.

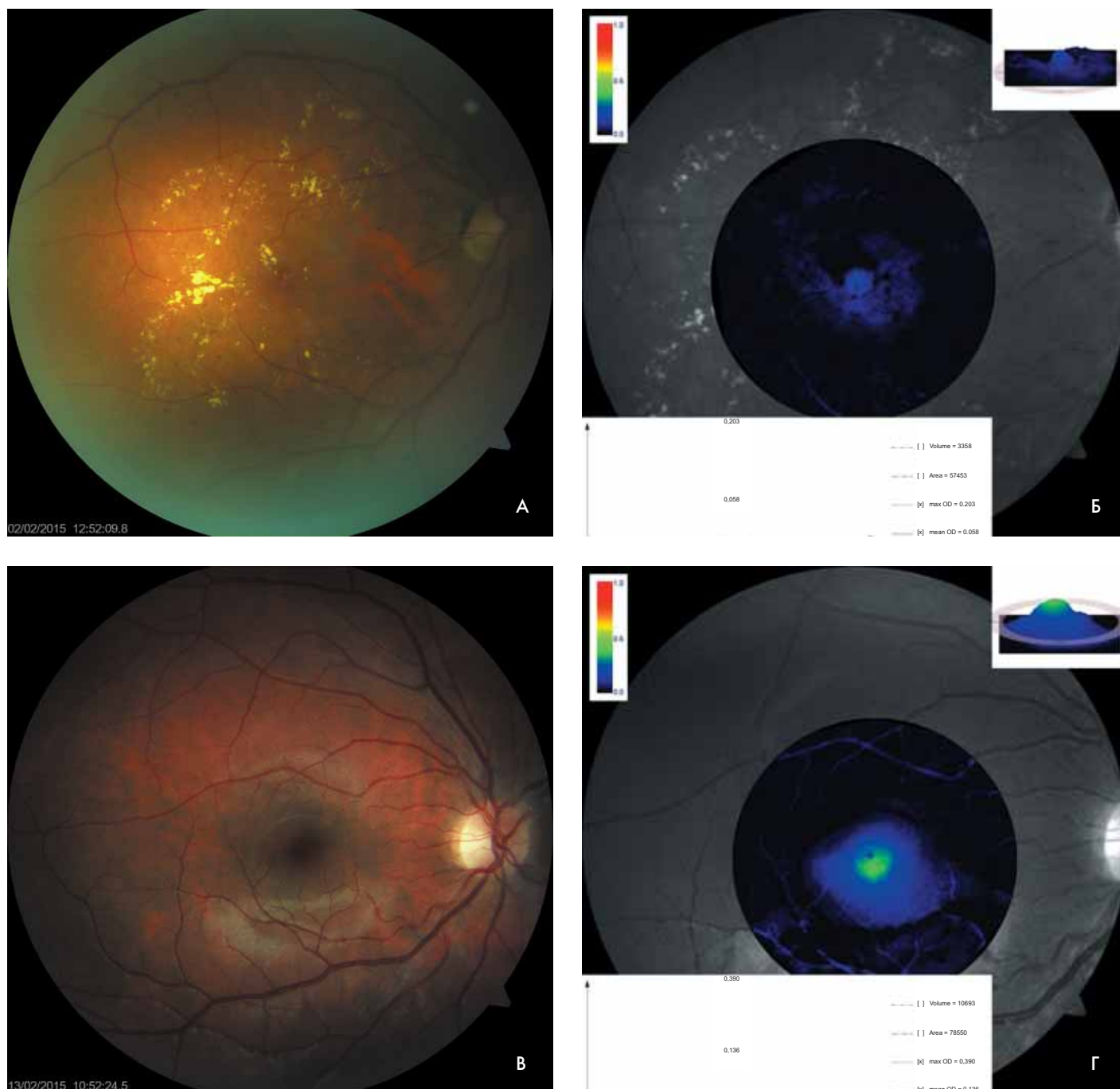


Рис. 3. Фотография глазного дна и картограмма ОПМП у пациента М. I группы (А, Б), пациента Н. II группы (В, Г).

либра, извитость, сосудистые петли). По классификации Kohner E. и Porta M. (1991), пациенты данной группы имели непролиферативную и препролиферативную стадии ретинопатии.

Уровень HbA_{1c} у пациентов первой группы составлял $6,8 \pm 0,4\%$, что говорит о компенсации процесса.

В таблице 1 представлены результаты исследования морфологических структур сетчатки у пациентов сравниваемых групп.

При анализе картограмм ОКТ у пациентов II группы определялся правильный профиль макулы с углублением в центре. Общая толщина сетчатки составила от $220,2 \pm 11,92$ до $343,4 \pm 10,14$ мкм. Средний показатель был равен $298,3 \pm 6,43$ мкм. У пациентов I группы средняя

толщина сетчатки, учитывая все точки исследуемой области, изменялась от $340,43 \pm 36,04$ до $463,18 \pm 38,21$ мкм с постепенным утолщением от периферии к центру. Максимальные значения отмечались на расстоянии 889 мкм от центра фовеа. Средний показатель толщины сетчатки в результате отека увеличился на 35% и составил $404,62 \pm 15,23$ мкм (рис. 1).

Зональный анализ показал, что среднее значение толщины первой зоны сетчатки у пациентов I группы снизилось на 16%, что связано с отечным компонентом вышележащего слоя. Показатели второй зоны увеличились на 15%, что говорит о частичной заинтересованности данных структур. Наибольшие изменения коснулись 3, 4 и 5 зон, где увеличение средней толщины сетчатки по

Таблица 2

Средние показатели ОПМП у пациентов I и II группы

	Максимальное значение оптической плотности (du)	Среднее значение оптической плотности OD (du)	Площадь распределения макулярного пигмента (pixel)	Объем макулярного пигмента (du x pixel)
I группа	0,321±0,01*	0,102±0,01*	54484,92±14769,36	4106,83±1080,58*
II группа	0,693±0,02	0,252±0,01	63651±15234,23	15702±3043,23

* – достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). du = density units; OD = optical density.

сравнению с контрольной группой было статистически достоверным (рис. 2, А, Б).

Интерпретируя результаты исследований ОПМП, анализировались графические картограммы в виде профилей пространственного распределения макулярного пигмента, а также в качестве измеренных значений (средней оптической плотности, максимальной оптической плотности, объема и области) (рис. 3).

На рисунке 3 (Б) видна низкая концентрация макулярного пигмента, которая характеризуется интенсивностью синего и зеленого цветов, по сравнению с рисунком 3 (Г). При анализе ОПМП выявлено значительное снижение всех показателей у пациентов I группы по сравнению с группой контроля (табл. 2).

При сопоставлении данных ОКТ и ОПМП выявлено более выраженное снижение последней в зоне отека сетчатки. В результате анализа полученных данных выявлены грубые нарушения структуры сетчатки и распределения ОПМП у пациентов с ДМО. Наиболее вовлеченными в патологический процесс оказались внутренний ядерный и внутренний сетчатый слои сетчатки. При корреляционном анализе морфологических параметров (толщина сетчатки) и ОПМП установлена обратная корреляционная связь сильной степени ($r=-0,93$; $p<0,05$) между показателями толщины сетчатки и ОПМП. Снижение показателей ОПМП в зонах отека по результатам исследования происходит, вероятно, по причине рассеивания макулярного пигмента в процессе формирования отечного компонента, а также экранированием твердыми экссудатами, что требует дальнейшего изучения. Полученные нами результаты не находят отражения в проводимых ранее исследованиях.

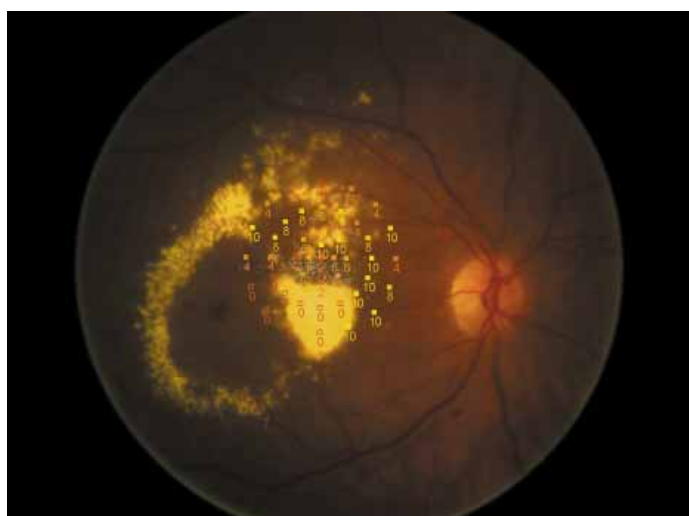


Рис. 4. Данные микропериметрии у пациента К. I группы.

На основании данных микропериметрии центральной зоны сетчатки у пациентов I группы фиксация зрения оставалась центральной и стабильной, а размер области фиксации не превышал 4°. Показатели световой чувствительности были снижены в среднем на 9 дБ и составили $9,85\pm0,09$ дБ. При попадании стимулов на область твердых экссудатов отмечено более выраженное снижение светочувствительности (до 0 дБ) по сравнению с областью макулярного отека (до 4 дБ) (рис. 4).

При корреляционном анализе структурных (толщина сетчатки) и функциональных (светочувствительность сетчатки) параметров установлена обратная корреляционная связь средней степени ($r=-0,57$; $p<0,05$). Корреляционный анализ светочувствительности сетчатки и ОПМП также показал среднюю корреляционную зависимость ($r=-0,61$; $p<0,05$). Это говорит о снижении функциональной активности сетчатки наряду с развитием отека. Наше исследование подтверждает сделанные ранее выводы о снижении светочувствительности при развитии отека сетчатки при ДМО [10, 12].

Таким образом, в результате анализа полученных данных выявлены грубые нарушения структуры сетчатки и распределения ОПМП у пациентов с ДМО.

В дальнейших исследованиях предстоит определить, как будет изменяться толщина сетчатки, ОПМП и пороговая световая чувствительность сетчатки на фоне терапии.

Вывод

При диабетическом макулярном отеке выявлено резкое снижение показателей ОПМП, определяющееся, по-видимому, его рассеиванием. Установлена корреляционная связь сильной степени между количественным показателем ОПМП и зоной отека сетчатки. Достоверно снижается световая чувствительность в центральной зоне сетчатки. При попадании стимулов на область, соответствующую зоне отложения твердых экссудатов, выявлено грубое нарушение световой чувствительности вплоть до ее отсутствия.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы при поддержке ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан». Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией рукописи.

Список литературы

1. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. – М.: Медицинское информационное агенство; 2011. [*Diabetes Mellitus: diagnosis, treatment, prevention*. Ed by. Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow: MIA; 2011. (In Russ).]
2. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Красавина М.И., и др. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека. // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т. 2. – №4 – С.59-69. [Astakhov YS, Shadrachev FE, Krasavina ME, et al. Modern approaches to diabetic macular edema treatment. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2009;2(4):59-69. (In Russ).]
3. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., и др. Современные тенденции консервативного лечения тромбозов ретинальных вен. // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2014. – Т. 14. – №3 – С.11-16. [Bikbov MM, Fayzakhmanov RR, Gil'manshin TR, et al. Current trends of conservative treatment retinal vein's thrombosis. *Cataract and Refractive Surgery*. 2014;14(3):11-16.]
4. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, et al. Vitreous attachment in age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a systematic review and metaanalysis. *Retina*. 2013;33(6):1099-1108. doi: 10.1097/IAE.0b013e31828991d6
5. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., и др. Оценка параметров центрального отдела сетчатки при формировании активной фиброваскулярной мембраны на фоне интравитреального введения блокаторов ангиогенеза. // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. – Т. 13. – №4 – С.57-59. [Bikbov MM, Fayzakhmanov RR, Yarmukhametova AL, et al. Assessment of parameters of the central region of a retina when forming an active fibrovascular membrane against intravitreally introduction of angiogenesis blockers. *Cataract and Refractive Surgery*. 2013;13(4):57-59.]
6. Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(7):CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub2
7. Stringham JM, Garcia PV, Smith PA, et al. Macular pigment and visual performance in glare: benefits for photostress recovery, disability glare, and visual discomfort. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(10):7406-7415. doi: 10.1167/iovs.10-6699
8. Waldstein SM, Hickey D, Mahmud I, et al. Two-wavelength fundus autofluorescence and macular pigment optical density imaging in diabetic macular oedema. *Eye*. 2012;26(8):1078-1085. doi: 10.1038/eye.2012.100
9. Querques G, Forte R, Longo C, et al. [Microperimetry in age-related macular degeneration]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2008;31(5):515-521. doi: 10.1016/S0181-5512(08)72469-0
10. Deak GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(12):6710-6714. doi: 10.1167/iovs.09-5064
11. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, et al. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye*. 2006;20(7):805-809. doi: 10.1038/sj.eye.6702014
12. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, et al. Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(7):3044-3051. doi: 10.1167/iovs.05-1141

Бикбов Мухаррам Мухтарамович	д.м.н., профессор, директор ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа, Российская Федерация
Файзрахманов Ринат Рустамович	к.м.н., с.н.с., заведующий отделением витреоретинальной и лазерной хирургии ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа, Российская Федерация
Ярмухаметова Алия Линаровна	к.м.н., с.н.с. отделения витреоретинальной и лазерной хирургии ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа, Российская Федерация
Зайнуллин Ринат Мухаметович	н.с. отделения витреоретинальной и лазерной хирургии ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа, Российская Федерация.
	E-mail: rinatmedical@mail.ru