на правах рукописи

Черненкова Наталья Александровна

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН РОГОВИЦЫ

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2021

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

Научный руководитель:
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор **Аветисов Сергей Эдуардович**

Официальные оппоненты:

Файзрахманов Ринат Рустамович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий центром офтальмологии

Шкворченко Дмитрий Олегович, кандидат медицинских наук, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заместитель главного врача по медицинской части

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 21 марта 2022 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу:119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, корп. А, Б.

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

Автореферат разослан «___ »_____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый их которых характеризуется прогрессирующим диффузным и/или очаговым поражением периферических нервных волокон при сахарном диабете (СД) (Vinik A. I., 2003).

Поражение тонких безмиелиновых нервных волокон является первичным уже на субклинических стадиях, поэтому для ранней диагностики ДПН наиболее предпочтительно применение методов, направленных на оценку анатомо-морфологического состояния тонких волокон. Таковым является метод лазерной конфокальной микроскопии (КМР), позволяющий визуализировать нервные волокна роговицы (НВР), представленные двумя основными типами – слабомиелинизированными Aδ-волокнами и немиелинизированными С-волокнами.

Выявлено, что показатели плотности, длины и извитости НВР у пациентов с ДПН изменяются уже на субклинической стадии, в то время как электрофизиологическое исследование (метод электронейромиографии, ЭНМГ) не всегда обнаруживает признаки ДПН на ранней стадии, а результаты количественного сенсорного тестирования и неврологических шкал отличаются широкой вариабельностью (Quattrini C., 2007; Kallinikos P., 2004; Malik, R.A., 2003).

В работах зарубежных авторов отмечается корреляция изменений НВР с состоянием периферических нервов у больных СД (Bril V., 2002; Xin Chen, 2018). При этом остается недостаточно изученным состояние НВР на доклинической стадии ДПН. В настоящее время продолжается поиск надежных методов диагностики ранних проявлений ДПН и лазерную КМР можно рассматривать как потенциально перспективный метод выявления повреждений НВР при ДПН.

Известно, что чувствительность роговицы, являясь функцией НВР, снижается с возрастом и с увеличением длительности СД. В ряде исследований продемонстрировано прогрессирующее снижение чувствительности роговицы

соответственно тяжести нейропатии (Tavakoli M., 2007; Yarnitsky D., 2007). Также имеются данные об увеличении риска развития послеоперационных осложнений при выполнении эксимерлазерных вмешательств (ФРК, LASIK) у пациентов с СД (Murphy P., 1999; Linna T., 1997). Наиболее распространенными методами исследования чувствительности роговицы являются эстезиометрия *Cochet-Bonnet* и бесконтактная эстезиометрия, которые воздействуют на разные типы нервных волокон. Так, в ответ на давление нейлоновой нити эстезиометра *Cochet-Bonnet* реагируют преимущественно слабомиелинизированные Aδ-волокна, а к изменению температуры при раздражении роговицы воздушным импульсом пневматического эстезиометра в большей степени восприимчивы немиелинизированные С-волокна (MacIver M.B., 1993). Оба метода не лишены существенных погрешностей измерений, обусловленных различными факторами (отрицательное психологическое восприятие пациентами, вариабельность порогов чувствительности, особенности анатомического строения НВР), что ограничивает возможности данного исследования в качестве объективного метода оценки состояния НВР (Schimmelpfenning B., 1992; Радзиховский Б.Л., 1974).

Цель исследования: изучение возможностей диагностики диабетической полинейропатии при сахарном диабете 1 и 2- го типов на основе анализа нервных волокон роговицы.

Задачи исследования:

1. Оценить возможности морфо - функциональных методов исследования и разработать оптимальный алгоритм оценки состояния нервных волокон роговицы.
2. Изучить изменения НВР у пациентов с СД 1 и 2-го типов и ДПН на основе оригинального алгоритма исследования НВР с помощью лазерной КМР.
3. Установить возможную корреляционную связь изменений НВР с состоянием сенсомоторных периферических нервов нижних конечностей.
4. Выявить возможную корреляционную связь изменений нервов роговицы с состоянием тонких нервных волокон (А-дельта, С-волокон) нижних конечностей.

5. Оценить диагностическую значимость метода лазерной КМР на субклинической стадии ДПН.

Научная новизна

Впервые на репрезентативном клиническом материале проведено сравнительное исследование возможностей диагностики различных стадий диабетической полинейропатии на основе неврологических тестов и оценки состояния нервных волокон роговицы.

Впервые исследована и выявлена взаимосвязь изменений нервных волокон роговицы и состояния периферических нервов при субклинической и клинической стадиях диабетической полинейропатии.

Доказана возможность использования изменений нервных волокон роговицы в качестве биомаркеров диабетической полинейропатии.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования показали высокую практическую информативность метода лазерной конфокальной микроскопии с автоматизированным алгоритмом анализа состояния нервных волокон роговицы, что наряду с инструментальными неврологическими тестами позволяет расценивать данное исследование в качестве метода диагностики субклинической и клинической стадий диабетической полинейропатии.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии принципам научного исследования. Были проанализированы российские и зарубежные литературные данные, посвященные изучаемой проблеме. Работа выполнена в дизайне одномоментного кросс–секционного исследования с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Применение современных методов обследования пациентов с нарушениями углеводного обмена, информативные методики статистического анализа позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту:

1) Биомеханические свойства слезной пленки препятствуют объективной оценке функционального состояния НВР.

2) При ДПН наблюдаются характерные изменения в ходе и структуре НВР, которые могут быть объективно оценены с помощью коэффициентов анизотропии ($K_{\Delta L}$) и симметричности (K_{sym}) направленности НВР, вычисленных с помощью ПО *Liner 1.2 S*.

3) Изменения НВР заключаются в увеличении степени извитости соответственно степени тяжести ДПН, что приводит к прогрессирующему уменьшению величины коэффициента $K_{\Delta L}$.

4) Изменения НВР могут наблюдаться у пациентов уже на стадии субклинической ДПН при отсутствии признаков неврологических нарушений по данным КСТ, ЭНМГ.

5) Состояние НВР достоверно коррелирует с изменениями периферических нервов ($p \leq 0,05$).

6) В диагностике субклинической формы ДПН рекомендовано использовать совокупную оценку величин $K_{\Delta L}$, K_{sym}, а также показателя межокулярной асимметрии (ПА).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок материала, использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования, проведением исследований в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных результатов выполнены в соответствии с общепринятыми алгоритмами. Материалы диссертационного исследования были представлены на Международной конференции по офтальмологии «Восток-Запад» (Уфа, 2019), XVI междисциплинарной конференции «ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» (Москва, 2020г), а также на съезде офтальмологов РФ (Москва, 2020).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации результатов, подготовке докладов и публикаций по теме работы. Сбор материала, систематизирование данных инструментальных исследований, проведение статистического анализа полученных результатов и их обобщение, анализ полученного материала выполнены лично автором.

Внедрение результатов работы

Автоматизированный алгоритм анализа конфокальных изображений и созданное на его основе ПО *Liner 1.2.S*. внедрены в практику ФГБНУ «НИИ ГБ» и кафедры глазных болезней ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 4 из которых – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, определенных ВАК.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 7 таблицами. Библиографический указатель содержит 215 источников (отечественных и зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период клинического наблюдения обследованы 130 человек, представленные следующими исследовательскими группами: 46 пациентов (90 глаз) с СД 1-го типа; 50 пациентов (95 глаз) с СД 2-го типа; 34 здоровых, сопоставимых по возрасту и полу добровольца без нарушений углеводного обмена (65 глаз). Все обследуемые проходили предварительный анамнестический и клинический отбор, который осуществляли с использованием критериев включения и исключения. Всем пациентам проводили стандартное

офтальмологическое обследование, включающее сбор анамнеза, рефрактометрию, визометрию, пневмотонометрию, периметрию, биомикроскопическое и офтальмоскопическое обследования.

Специальный офтальмологический метод обследования был представлен лазерной конфокальной микроскопией на аппарате HRT III со специальной роговичной насадкой *Rostock Cornea*. Конфокальные снимки, полученные методом лазерной КМР, подвергали обработке авторским ПО *Liner 1.2 S* с автоматизированным вычислением характеристик извитости НВР - коэффициентов анизотропии ($K_{\Delta L}$) и симметричности (K_{sym}) направленности нервов роговицы. Значения $K_{\Delta L}$ менее 2,8 для лиц в возрасте > 40 лет (чувствительность и специфичность данного показателя для диагностики полинейропатии составили 82% и 67%) и менее 3,0 для лиц < 40 лет (чувствительность и специфичность составили 80% и 77% соответственно) свидетельствовали в пользу нейропатических изменений.

Для оценки информативности показателя чувствительности роговицы было создано оригинальное устройство на базе фотощелевой лампы Haag-Streight BQ900 (Haag-Streit Bern, Швеция), оснащенной стационарным параболическим тиаскопом (патент RU 121434), цифровой камерой Canon 750D (Canon corp., Япония), калиброванным пневматическим инжектором. В момент касания пневматической струи поверхности роговицы регистрировали давление достижения тактильных ощущений. Продолжая увеличивать давление до момента разрыва слезной пленки, регистрировали давление индукции разрыва слезной пленки, после чего тестирование завершали.

Общесоматическое обследование включало осмотры эндокринолога, невролога. Определение уровня гликозилированного гемоглобина выполнялось в лаборатории УКБ №2 г. Москвы.

Исследование тактильной чувствительности проводили с использованием монофиламента, который оказывает стандартное давление 10 г при прикосновении к подошвенной поверхности пальцев и в области проекции головок плюсневых костей. Температурную чувствительность обследуемого

оценивали с помощью специального термического наконечника *(Thip-Term)*. Порог вибрационной чувствительности определяли при помощи неврологического камертона. Вибрационную чувствительность считали сниженной, если больной переставал ощущать вибрацию при значении шкалы камертона от 6 УЕ и ниже.

Исследование нейропатических симптомов - стреляющие боли, жжение, парестезии, онемение – проводили по шкале TSS *(Total Symptoms Score, D. Zeigler)*. Суммарная оценка выраженности нейропатических симптомов по шкале NSS (*Neuropathy Symptoms Score)* позволяла выявлять в ходе опроса наличие жжения, покалывания, судорог и болей, детализируя их локализацию, время и условия изменения. Для оценки изменений сухожильных рефлексов, нарушения болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности использовали шкалу NDS *(Neuropathy Dysfunctional Score)*, одобренную *Neurodiab* при Европейской ассоциации по изучению диабета (*Raskin P., 2004*).

Для анализа состояния тонких нервных волокон нижних конечностей применяли КСТ, позволяющее регистрировать количественные и качественные показатели функции периферических нервов. В исследовании использовали аппарат TSAII, с помощью которого оценивали функциональное состояние волокон А-дельта и С-волокон, отвечающих за проведение температурной чувствительности. Исследование порога восприятия холода позволяло оценить состояние слабомиелинизированных волокон (нормальные средние значения 26,8 – 32,0^{o} С с учетом возраста обследуемых и соответствующей автоматизированной корректировке референса), а определение порога восприятия тепла – немиелинизированных С-волокон (нормальные средние значения 32,0 – 41,8^{o} С с учетом возраста обследуемых и соответствующей автоматизированной корректировке референса).

Регистрацию ЭНМГ - показателей осуществляли при температуре 22^{o} С в состоянии спокойного бодрствования. Оценивали скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуду М-ответов моторных нервов, резидуальную латентность (РЛ), амплитуду и скорость распространения возбуждения сенсорных

нервов. За нормальные показатели принимали скорость распространения возбуждения по моторным волокнам малоберцового и большеберцового нервов > 40 м/с, по сенсорным волокнам икроножного нерва > 46 м/с, амплитуда М-ответа малоберцового, большеберцового нервов > 3,5 милливольт (мВ), амплитуда S-ответа икроножного нерва > 5,0 микровольт (мкВ). Норма резидуальной латентности для малоберцового и большеберцового нервов составила 3,0 миллисекунд (мс).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го процентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Интервалы для модуля коэффициента корреляции *r* определяли следующим образом: 0.0 – 0.2 – очень слабая корреляция, взаимосвязи практически нет; 0.2 – 0.5 – слабая корреляция; 0.5 – 0.7 – средняя корреляция; 0.7 – 0.9 – высокая корреляция; 0.9 – 1.0 – очень высокая корреляция. Уровень значимости (p) корреляции принимали равным 0,050. Дополнительно были вычислены и проанализированы следующие переменные: *Kaniz min* - минимальное значение коэффициента анизотропии ($K_{\Delta L}$) правого и левого глаза; *Ksym max* – максимальное значение коэффициента симметричности направленности (K_{sym}) правого и левого глаза.

Результаты собственных исследований

На основании клинических симптомов и результатов ЭНМГ, КСТ и КМР в сформированных группах были выделены пациенты с клинической и субклинической стадиями ДПН. При этом, считая структурные изменения нервов роговицы маркерами ранней стадии ДПН, основным критерием субклинической стадии ДПН являлось наличие патологических изменений НВР по данным лазерной КМР при отсутствии нарушений состояния периферических нервов нижних конечностей (либо имеющие пограничные значения проводимости нерва,

порогов температурной чувствительности по данным ЭНМГ, КСТ). Таким образом, количество пациентов с субклинической и клинической стадии ДПН в группах 1 (СД 1-го типа) и 2 (СД 2-го типа) составило 24 и 22; 27 и 23, соответственно.

С целью оценки информативности метода оценки чувствительности роговицы в группе из 25-и здоровых добровольцах осуществляли дозированное воздействие струей воздуха на переднюю поверхность роговицы и фиксировали давление в момент достижения тактильных ощущений и в момент наблюдаемой посредством тиаскопа индукции разрыва слезной пленки как показателя ее биомеханической устойчивости. Выявлена сильная достоверная корреляционная связь между давлением струи воздуха в момент достижения исследуемым тактильных ощущений и аналогичным показателем в момент разрыва слезной пленки (R=0,91, p=0,0094), (рис. 1), что свидетельствует о влиянии вариабельности биомеханической устойчивости слезной пленки на результаты исследования. Это обстоятельство ограничивает использование чувствительности роговицы в качестве объективного показателя состояния НВР. Исходя из этого, далее в работе для объективной оценки структурных изменений НВР использовали лазерную КМР, а также общепринятые клинические и лабораторные методы диагностики и мониторинга ДПН.

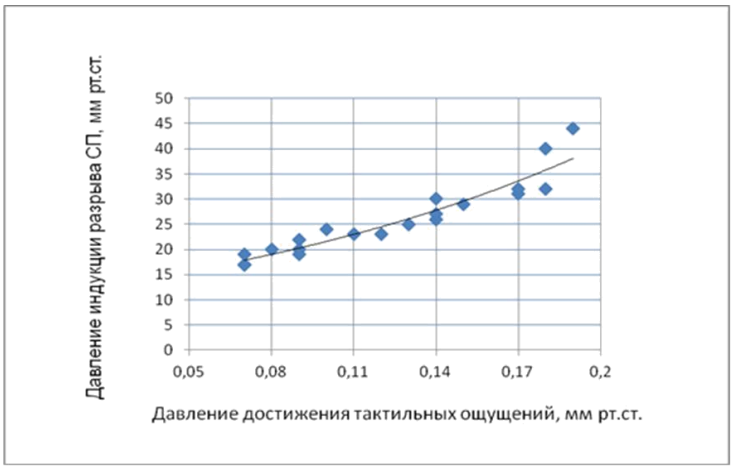

Рис. 1. Взаимосвязь показателей давления индукции разрыва слезной плёнки и давления достижения тактильных ощущений.

По данным ЭНМГ при СД 1-го типа и клинической ДПН выявлено снижение средних значений СРВ как по двигательным, так и по чувствительным волокнам, а также увеличение показателя резидуальной латенции (РЛ), что отмечено и при субклинической стадии ДПН. Данный показатель характеризует нервную проводимость в наиболее дистальных отделах нервных волокон. Выявленные изменения свидетельствуют о демиелинзирующем характере поражения периферических нервов при СД 1-го типа. При СД 2-го типа и клинической стадии ДПН значения амплитуды М-ответа большеберцового нерва оказались ниже, чем в других группах, что свидетельствует об аксональном поражении и является неблагоприятным прогностическим признаком течения ДПН. В этой же группе отмечено достоверное уменьшение СРВ по чувствительным волокнам икроножного нерва.

При СД независимо от типа по данным лазерной КМР выявлено достоверное уменьшение средних значений коэффициента анизотропии направленности ($K_{\Delta L}$) по сравнению с группой контроля. Изменения коэффициента симметричности направленности (K_{sym}) оказались менее выражены. Снижение коэффициента анизотропии направленности ($K_{\Delta L}$), свидетельствующее об увеличении извитости НВР, отмечено уже на стадии субклинической ДПН при СД 1 и 2-го типа (рис. 2).

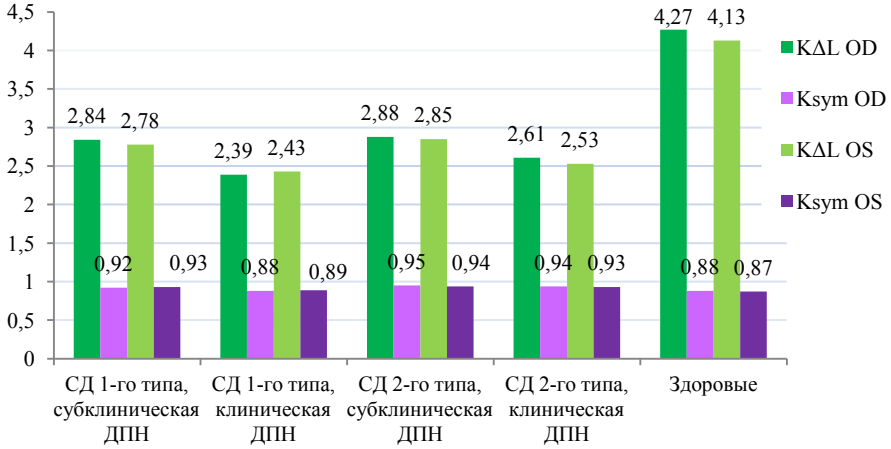

Рис. 2. Средние значения коэффициентов анизотропии ($K_{\Delta L}$), симметричности направленности (K_{sym}) НВР в различных группах.

Показатели гликозилированного гемоглобина (HbA1c) ожидаемо были выше при СД 1 и 2-го типа по сравнению с контрольной группой с тенденцией к увеличению в клинических стадиях ДПН. Достоверная корреляционная связь между показателем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и значением коэффициента анизотропии направленности НВР (r=0,52, p≤0,026) выявлена только при СД 2-го типа и субклинической стадии ДПН.

При СД 1-го типа и субклинической стадии ДПН получены достоверные корреляции коэффициента анизотропии ($K_{\Delta L}$) и следующими ЭНМГ-параметрами: с показателями амплитуды М-ответа, РЛ и СРВ малоберцового нерва (r=0,486, p ≤0,03; r=-0,469, p ≤0,04; r=-0,649, p ≤0,002, соответственно), М-ответа большеберцового нерва (r=-0,497, p ≤0,03). Также выявлены корреляции коэффициента симметричности (K_{sym}) со значениями амплитуды М-ответа малоберцового нерва (r=-0,54, p ≤0,01), СРВ икроножного нерва (r=0,482, p ≤0,03). В этой же группе значения K_{sym} коррелируют с показателями тепловой и холодовой чувствительности по данным КСТ (r=-0,678, p≤0,001; r=-0,475, p ≤0,034). Результаты корреляционного анализа данных исследования НВР, периферических нервов и гликозилированного гемоглобина при СД 1-го типа и субклинической стадии ДПН представлены в таблице 1.

При СД 2-го типа и субклинической ДПН выявлены достоверные корреляционные зависимости между коэффициентом анизотропии ($K_{\Delta L}$) и РЛ малоберцового нерва (r=0,510, p ≤0,03), М - ответом большеберцового нерва (r=0,524, p ≤0,025). Отмечены корреляции значений коэффициента симметричности (K_{sym}) с показателем С-ответа икроножного нерва (r= 0,647, p ≤0,004) и порогом восприятия холода (r= -0,561, p ≤0,015). Результаты корреляционного анализа данных исследования НВР, периферических нервов и гликозилированного гемоглобина при СД 2-го типа и субклинической стадии ДПН. представлены в таблице 2.

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа в группе СД 1-го типа, субклиническая ДПН

			Kaniz OD	Kaniz OS	Kaniz min	Ksym OD	Ksym OS	Ksym max
Ро Спирмана	М-ответ малоберцового нерва	r	**.486**	-.056	.179	**.622**	**-.540**	-112
		p	**.030***	.815	.449	**.003***	**.014***	.640
		N	**24**	24	24	**24**	**24**	24
	СРВ малоберцового нерва	r	**-.649**	-.380	-.226	.405	.389	.437
		p	**.002***	.098	.337	.076	.090	.054
		N	**24**	24	24	24	24	24
	РЛ малоберцового нерва	r	**-.469**	.135	.016	-.091	.149	.036
		p	**.037***	.570	.946	.703	.531	.881
		N	**24**	24	24	24	24	24
	М-ответ большеберцового нерва	r	.254	**-.497**	-.310	.403	-.114	-.092
		p	.280	**.026***	.184	.078	.634	.700
		N	24	**24**	24	24	24	24
	СРВ большеберцового нерва	r	.038	-.233	.030	.368	-.097	.087
		p	.873	.324	.900	.111	.683	.715
		N	24	24	24	24	24	24
	РЛ большеберцового нерва	r	.155	.367	.409	-.190	.013	.235
		p	.513	.111	.073	.423	.956	.318
		N	24	24	24	24	24	24
	С-ответ икроножного нерва	r	.313	-.070	.264	.032	-.247	-.170
		p	.179	.769	.261	.895	.294	.473
		N	24	24	24	24	24	24
	СРВ икроножного нерва	r	-.114	.100	.235	**.482**	-.283	-.060
		p	.633	.675	.318	**.031***	.227	.801
		N	24	24	24	**24**	24	24
	порог тепловой чувствительности	r	-.313	.334	.027	**-.678**	-.001	-328
		p	.179	.150	.910	**.001***	.997	.158
		N	24	24	24	**24**	24	24
	порог холодовой чувствительности	r	.274	.439	.200	.114	**-.475**	-.404
		p	.242	.053	.397	.632	**.034***	.077
		N	24	24	.24	24	**24**	24
	HbA1c	r	-.038	.123	-.177	.013	-.277	-.175
		p	.872	.606	.455	.958	.238	.461
		N	24	24	24	24	24	24

*** p≤0.05**

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа в группе СД 2-го типа, субклиническая ДПН

			Kaniz OD	Kaniz OS	Kaniz min	Ksym OD	Ksym OS	Ksym max
Ро Спирмана	М-ответ малоберцового нерва	r	.005	-.171	-.215	-.021	-.274	.033
		p	.984	.498	.393	.933	.271	.890
		N	27	27	27	27	27	27
	СРВ малоберцового нерва	r	.180	442	.329	.007	-.014	.144
		p	.474	.066	.182	.979	.957	.568
		N	27	27	27	27	27	27
	РЛ малоберцового нерва	r	**.510**	**.593**	**.604**	.041	.378	.079
		p	**.031***	**.009***	**.008***	.872	.122	.754
		N	**27**	**27**	**27**	27	27	27
	М-ответ большеберцового нерва	r	.406	.388	**.524**	-.151	.140	-.248
		p	.094	.112	**.025***	.549	.579	.322
		N	27	27	**27**	27	27	27
	СРВ большеберцового нерва	r	-.381	.329	.268	-.078	.253	.106
		p	.119	.182	.282	.759	.311	.674
		N	27	27	27	27	27	27
	РЛ большеберцового нерва	r	-.003	-.114	.088	.065	.169	.065
		p	.990	.652	.730	.799	.503	.799
		N	27	27	27	27	27	27
	С-ответ икроножного нерва	r	-.019	.144	.064	.249	**.647**	.196
		p	.941	.570	.801	.320	**.004***	.436
		N	27	27	27	27	**27**	27
	СРВ икроножного нерва	r	-.225	.036	-.082	.236	.123	.168
		p	.370	.888	.747	.346	.627	.505
		N	27	27	27	27	27	27
	порог тепловой чувствительности	r	-.089	.014	-.205	-.250	.314	-.039
		p	.724	.956	.414	.317	.205	.876
		N	27	27	27	27	27	27
	порог холодовой чувствительности	r	-.093	-.093	.038	-.075	**-.561**	-.229
		p	.714	.712	.881	.766	**.015***	.360
		N	27	27	27	27	**27**	27
	HbA1c	r	**.524**	.243	.261	-.336	.232	-.176
		p	**.026***	.331	.296	.173	.354	.486
		N	**27**	27	27	27	27	27

*** p≤0.05**

Представленные данные свидетельствуют о том, что изменения НВР, выявленные на субклинической стадии ДПН, сопровождаются изменением состояния периферических нервов (нарушением проводимости, увеличением порога М-ответа, увеличением РЛ).

При СД 1-го типа и клинической стадии ДПН получены достоверные корреляционные связи между коэффициентом анизотропии ($K_{\Delta L}$) и амплитудой С-ответа икроножного нерва (r=-0,526, p≤0,017), а также между значением сенсорного ответа данного нерва и показателем минимального значения коэффициента анизотропии ($K_{aniz\ min}$) (r=-0,467, p ≤0,038). Выявлены корреляции коэффициента симметричности (K_{sym}), максимального значения коэффициента симметричности ($K_{sym\ max}$) с пороговым значением холодовой чувствительности тонких нервов нижних конечностей (r=0,560, p ≤0,01; r=-0,566, p≤0,009). Результаты корреляционного анализа данных исследования НВР, периферических нервов и гликозилированного гемоглобина при СД 1-го типа и клинической стадии ДПН представлены в таблице 3.

При СД 2-го типа и клинической стадии ДПН определены достоверные корреляционные зависимости между коэффициентом анизотропии ($K_{\Delta L}$) и амплитудой М-ответа большеберцового нерва (r=0,523, p ≤0,022); коэффициентом симметричности (K_{sym}) и показателем СРВ большеберцового и малоберцового нервов (r= -0,459, p ≤0,048; r= -0,543, p ≤0,016). Также выявлена корреляция значения K_{sym} с параметром тепловой чувствительности (r=-0,482, p ≤0,037). Результаты корреляционного анализа данных исследования НВР, периферических нервов и гликозилированного гемоглобина при СД 2-го типа и клинической ДПН представлены в таблице 4.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа в группе СД 1-го типа, клиническая ДПН

			Kaniz OD	Kaniz OS	Kaniz min	Ksym OD	Ksym OS	Ksym max
Ро	М-ответ	r	-.406	-.074	-.297	-.180	.273	-.128
Спирмана	малоберцового	p	.076	.758	.203	.448	.245	.591
	нерва	N	22	22	22	22	22	22
	СРВ	r	-.058	.064	.021	-.190	.355	.016
	малоберцового	p	.807	.789	.930	.422	.149	.948
	нерва	N	22	22	22	22	22	22
	РЛ	r	.216	-.135	.201	.118	-.110	.040
	малоберцового	p	.360	.572	.395	.621	.644	.837
	нерва	N	22	22	22	22	22	22
	М-ответ	r	.275	.383	.438	.149	-.097	.191
	большеберцового	p	.241	.095	.053	.530	.684	.420
	нерва	N	22	22	22	22	22	22
	СРВ	r	-.027	.249	.140	-.066	.317	-.020
	большеберцового	p	.908	.289	.556	.781	.173	.933
	нерва	N	22	22	22	22	22	22
	РЛ	r	.369	.299	.372	-.402	.184	-.249
	большеберцового	p	.109	.200	.106	.079	.436	.290
	нерва	N	22	22	22	22	22	22
	С-ответ	r	**-.526**	-.264	**-.467**	.405	-.030	.271
	икроножного	p	**.017***	.261	**.038***	.076	.901	.249
	нерва	N	**22**	22	**22**	22	22	22
	СРВ	r	-.255	.213	-.121	-.385	.208	-.153
	икроножного	p	.278	.367	.613	.094	.380	.519
	нерва	N	22	22	22	22	22	22
	порог	r	-.288	-.125	-.278	-.057	.240	-.045
	тепловой	p	.218	.599	.235	.811	.308	.851
	чувствительности	N	22	22	22	22	22	22
	порог	r	.020	-.113	-.026	**.560**	.374	**566**
	холодовой	p	.932	.634	.915	**.010***	.104	**.009***
	чувствительности	N	22	22	22	**22**	22	**22**
		r	.252	-.346	.086	.758	.275	.800
	HbA1c	p	.283	.135	.717	.000	.241	.000
		N	22	22	22	22	22	22

*** p≤0.05**

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа в группе СД 2-го типа, клиническая ДПН

			Kaniz OD	Kaniz OS	Kaniz min	Ksym OD	Ksym OS	Ksym max
Ро Спирмана	М-ответ малоберцового нерва	r	-.092	-.233	-.071	-.052	-.147	-.060
		p	.707	.388	.772	.832	.549	.807
		N	23	23	23	23	23	23
	СРВ малоберцового нерва	r	-.085	.053	.157	**-.543**	-.029	-.182
		p	.730	.829	.521	**.016***	.906	.455
		N	23	23	23	**23**	23	23
	РЛ малоберцового нерва	r	.007	.092	.018	.426	-.082	.310
		p	.979	.708	.941	.069	.737	.196
		N	23	23	23	23	23	23
	М-ответ большеберцового нерва	r	.385	**.523**	.427	-.254	-.031	.042
		p	.103	**.022***	.068	.294	.901	.864
		N	23	**23**	23	23	23	23
	СРВ большеберцового нерва	r	-.047	-.044	-.056	**-.459**	-.158	-.337
		p	.849	.858	.819	**.048***	.517	.158
		N	23	23	23	**23**	23	23
	РЛ большеберцового нерва	r	-.335	.034	-.047	.018	-.242	-.373
		p	.161	.889	.849	.941	.318	.116
		N	23	23	23	23	23	23
	С- ответ икроножного нерва	r	-.072	-.010	-.203	.328	-.290	.170
		p	.770	.967	.406	.171	.228	.487
		N	23	23	23	23	23	23
	СРВ икроножного нерва	r	-.034	.090	.234	-.176	.326	.087
		p	.889	.714	.334	.471	.173	.724
		N	23	23	23	23	23	23
	порог тепловой чувствительности	r	-.233	.380	-.016	.273	**-.482**	-.129
		p	.338	.109	.949	.258	**.037***	.598
		N	23	23	23	23	**23**	23
	порог холодовой чувствительности	r	-.132	-.090	-.158	-.439	.195	-.083
		p	.590	.714	.519	.060	.423	.736
		N	23	23	23	23	23	23
	HbA1c	r	.264	-.280	-.057	.061	.226	.284
		p	.275	.246	.817	.804	.352	.239
		N	23	23	23	23	23	23

*** p≤0.05**

С помощью лазерной КМР патологические изменения НВР при субклинической стадии ДПН были обнаружены в 92% случаях СД 1-го типа (n=22) и в 80% (n=22) – при СД 2-го типа (рис. 3 и 4). При этом изменения электрофизиологических характеристик периферических нервов по данным ЭНМГ (снижение СРВ малоберцового и большеберцового нервов, увеличение РЛ) наблюдали в 7-и случаях (29%) при СД 1-го типа и субклинической стадии ДПН. Согласно данным КСТ в 6-и случаях (25%) в этой же подгруппе зарегистрированы пограничные значения порогов температурной чувствительности. При СД 2-го типа и субклинической стадии ДПН снижение СРВ икроножного нерва отмечено в 5-и случаях (18%), изменения порогов температурной чувствительности – в 9-и (33%).

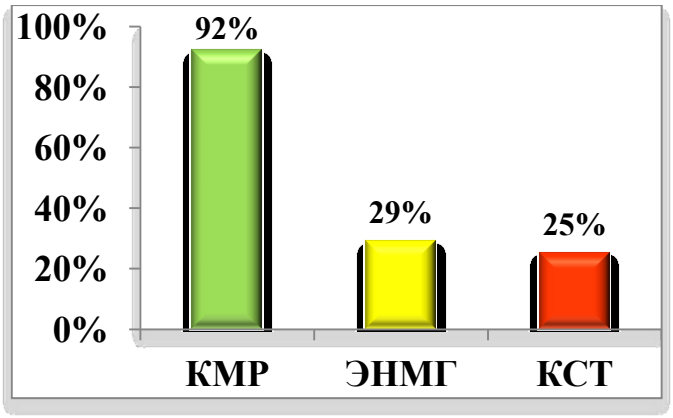

Рис. 3. Количество случаев (%) патологических изменений НВР (по данным лазерной КМР) и периферических нервов (по данным ЭНМГ и КСТ) при СД 1-го типа и субклинической стадии ДПН.

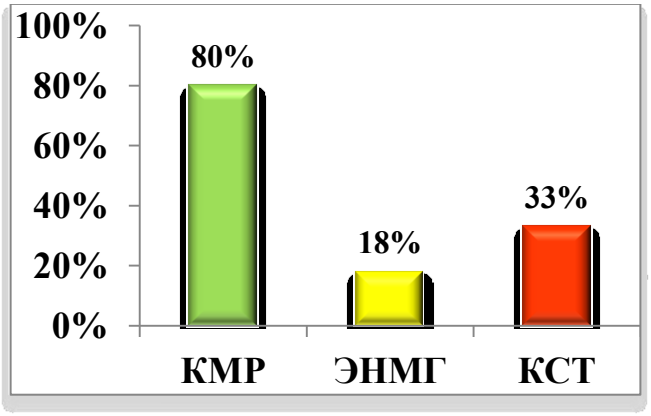

Рис. 4. Количество случаев (%) патологических изменений НВР (по данным лазерной КМР) и периферических нервов (по данным ЭНМГ и КСТ) при СД 2-го типа и субклинической стадии ДПН.

Поскольку потенциальные изменения НВР оценивали на парных глазах в работе использован дополнительный критерий анализа - показатель межокулярной асимметрии (ПА), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ПА} = \frac{(nOD - nOS)}{(nOD + nOS) \div 2} \times 100\%$$

где *nOD* – исследуемые показатели правого глаза; *nOS* - исследуемые показатели левого глаза.

Средние значение ПА во всех группах оказались незначительными (таблица 5). Однако при субклинической стадии ДПН были выявлены отдельные случаи достоверного увеличения ПА (более 3%), чего не наблюдали в группе контроля. Максимальное значение ПА для $K_{\Delta L}$ составило 33,6%, для K_{sym} - 15,2% при отсутствии неврологических нарушений по результатам проведенной инструментальной диагностики (ЭНМГ, КСТ). В группе исследуемых с клинической стадией ДПН также отмечен рост ПА. Максимальное значение ПА для $K_{\Delta L}$ составило 43,8%; для K_{sym} - 7,8%.

	Группа 1 (СД 1-го типа)		**Группа 2 (СД 2-го типа)**		**Контрольная группа**
	субклиническая ДПН	клиническая ДПН	субклиническая ДПН	клиническая ДПН	
$K_{\Delta L}$	2,1	1,6	3,1	1,5	3
K_{sym}	1	1,1	1	1	1

Таблица 5. Средние значения ПА (%) для коэффициентов анизотропии и симметричности направленности в различных группах.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (96 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2-го типа, 185 глаз) проведено сравнительное исследование возможностей диагностики различных стадий диабетической полинейропатии на основе неврологических тестов и оценки состояния нервных волокон роговицы.

2. Установлено существенное влияние биомеханической устойчивости слезной пленки на результаты исследования чувствительности роговицы, что не позволяет использовать этот показатель для объективной оценки функционального состояния нервных волокон роговицы.

3. Автоматизированный алгоритм анализа результатов конфокальной микроскопии роговицы обеспечивает возможность объективной оценки состояния нервных волокон роговицы с помощью коэффициентов анизотропии ($K_{\Delta L}$) и симметричности (K_{sym}) направленности волокон, а также межокулярной асимметрии этих показателей.

4. Отмечено достоверное снижение значений коэффициента анизотропии направленности, а также увеличение показателя межокулярной асимметрии при субклинической стадии диабетической полинейропатии, в том числе и в случаях отсутствия признаков неврологических нарушений по результатам проведенных инструментальных исследований.

5. Впервые проведен сравнительный анализ результатов оценки состояния нервных волокон роговицы и инструментальных неврологических методов исследования. Независимо от типа сахарного диабета выявлены достоверные ($p \leq 0,05$) корреляционные связи коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР:

а) с показателями функционального состояния сенсомоторных нервов нижних конечностей по данным электронейромиографии (резидуальная латенция, амплитуда М-ответа, амплитуда С-ответа, скорость распространения возбуждения);

б) со значениями порогов холодовой и тепловой чувствительности по данным количественного сенсорного тестирования.

6. Выявлена достоверная корреляционная связь между показателем гликозилированного гемоглобина и коэффициента анизотропии направленности нервных волокон роговицы ($r=0,52$, $p \leq 0,026$) при сахарном диабете 2-го типа и субклинической стадии ДПН.

7. На основании полученных данных сформулированы практические рекомендации по применению методики оценки состояния нервных волокон роговицы в диагностике диабетической полинейропатии.

Практические рекомендации:

1. Пациентам с сахарным диабетом и подозрением на диабетическую полинейропатию рекомендуется проведение лазерной конфокальной микроскопии роговицы на основе автоматизированного алгоритма анализа состояния нервных волокон роговицы с вычислением показателей, характеризующих извитость нерва.
2. Метод обеспечивает возможность объективной оценки состояния тонких нервных волокон - в ряде случаев до выявления признаков полинейропатии с помощью инструментальных неврологических исследований.
3. При использовании методики конфокальной микроскопии роговицы следует оценивать изменения нервных волокон роговицы обоих глаз для расчета показателя межокулярной асимметрии в качестве дополнительного критерия патологических изменений нервных волокон.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Аветисов С. Э., Черненкова Н. А., Сурнина З. В. Клинические особенности и диагностика диабетической полинейропатии // **Вестник офтальмологии. – 2017. –Т.133. – № 5. – С. 98–102**
2. Аветисов С. Э., Черненкова Н. А., Сурнина З. В. К вопросу о ранней диагностике диабетической полинейропатии // Точка зрения. Восток - Запад. – 2018. – Т. 2. – С. 10–12
3. Аветисов С. Э., Черненкова Н. А., Сурнина З. В. Анатомо-функциональные особенности и методы исследования нервных волокон роговицы // **Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134. – № 6. – С. 102–106**
4. Аветисов С. Э., Черненкова Н. А., Сурнина З. В., Фокина А. С. Автоматизированный морфометрический анализ состояния нервов роговицы на основе метода конфокальной микроскопии в диагностике диабетической полинейропатии // Точка зрения. Восток - Запад. – 2019. – Т. 1. – С. 9–11
5. Аветисов С. Э., Сурнина З. В., Новиков И. А., Черненкова Н. А., Тюрина А. А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы // **Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 2. – С. 81–85**
6. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Строков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. // **Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 5. – С. 155–162**

Список сокращений

ДПН – диабетическая полинейропатия
КМР – конфокальная микроскопия роговицы
КСТ – количественное сенсорное тестирование
НВР – нервные волокна роговицы
ПА – показатель межокулярной асимметрии
РЛ – показатель резидуальной латенции
СД – сахарный диабет
СРВ – скорость распространения возбуждения по нерву
ЭНМГ – электронейромиография
ФРК – фоторефракционная кератэктомия
HbA1c (%) – гликозилированный гемоглобин
KΔL – коэффициент анизотропии направленности нерва
Ksym – коэффициент симметричности направленности нерва
LASIK (Laser - Assisted in Situ Karetomileusis) – метод эксимер - лазерной коррекции зрения
NDS (Neuropathy Disability Score) – шкала нейропатического дисфункционального счета
NSS (Neuropathy Symptom Score) – шкала симптомов нейропатии
TSS (Total Symptom Score) – общая шкала симптомов