

*На правах рукописи*

**СТУЛОВА АННА НИКОЛАЕВНА**

**БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ  
РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА**

3.1.5. – Офтальмология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Акопян Владимир Сергеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Мальцев Дмитрий Сергеевич**

доктор медицинских наук, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны РФ, доцент кафедры офтальмологии, заведующий отделением лазерной хирургии клиники офтальмологии

**Зайцева Ольга Владимировна**

кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, заместитель директора по организационно-методической работе, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 17 октября 2022 года 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, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Иванов М.Н.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Диабетическая ретинопатия (ДР) – одна из основных причин снижения остроты зрения у людей трудоспособного возраста в мире (Sinclair S. H., Schwartz S. S., 2019; Смирнова О. М., 2010). По оценке Всемирной организации здравоохранения, это заболевание относится к числу наиболее приоритетных вследствие растущей распространенности. Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост числа пациентов с сахарным диабетом (СД) (Cheloni R. et al., 2019; Snouffer E. B., 2018). Общее число взрослых пациентов с СД в мире в 2021 году составило 537 миллионов, а к 2045 году, по прогнозам Международной федерации сахарного диабета, эта цифра достигнет 783 миллионов (International Diabetes Federation, 2021). В Российской Федерации численность пациентов с СД с 2000 года увеличилась более чем в 2 раза (Дедов И. И. и др., 2019) По данным Государственного регистра сахарного диабета на 2021 год, общая численность пациентов с СД 1-го типа (СД1) в РФ составила 265,4 тысяч пациентов, более чем у трети из которых (31,7 %) выявлена ДР (Липатов Д. В. и др., 2018; Дедов И. И. и др., 2021).

Основной стратегией в борьбе с ДР является оптимизация системы раннего выявления (Нероев В. В. и др., 2021). Имиджинговые технологии играют важную роль в диагностике заболевания, определении протоколов лечения и наблюдения. В настоящее время стандартом диагностики ДР остается офтальмоскопия на фоне мидриаза и 7-польная фоторегистрация глазного дна, предложенная в ходе крупного многоцентрового исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (ETDRS Research Group, 1991).

С развитием метода оптической когерентной томографии (ОКТ) стало возможным детектировать движение эритроцитов в кровеносных сосудах и использовать полученные данные для построения ОКТ-ангиограмм (ОКТ-А). Современные ОКТ-томографы могут создавать трехмерные карты ретинального и хориоидального кровотока, что позволяет исследователям оценивать характеристики микроциркуляторного русла в разных сосудистых сплетениях

сетчатки и слое хориокапилляров. В сравнении с флюоресцеиновой ангиографией, ОКТ-ангиография обладает рядом преимуществ: неинвазивность метода, сокращение времени исследования, а главное – возможность документировать мельчайшие изменения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и перифовеальной капиллярной сети и оценивать их количественно (Sun Z. et al., 2021). Используемые в исследованиях количественные ОКТ-А параметры включают в себя площадь и циркулярность ФАЗ, сосудистую и скелетизированную плотность, индекс диаметра сосудов.

Появление и совершенствование метода ОКТ-А способствовало изучению самых ранних проявлений ДР. Термин «доклиническая ретинопатия», предложенный еще 1980-х годах, приобрел новый смысл. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе опубликованы отдельные исследования, описывающие структурные и микроциркуляторные изменения у пациентов с СД без офтальмоскопических признаков ДР (Мошетова Л. К. и др., 2013; De Carlo T. E. et al., 2015; Inanc M. et al., 2019). Несколькими авторами продемонстрировано изменение границ ФАЗ, снижение плотности сосудов в отдельных сплетениях, появление неперфузируемых зон (Cao D. et al., 2018; Durbin M. K. et al., 2017). Однако многие опубликованные работы были выполнены в смешанных группах, включавших пациентов с СД 1-го типа (СД1) и СД 2-го типа (СД2), тогда как ранее для этих пациентов были продемонстрированы разные темпы прогрессирования заболевания (Кулыбышева В. С., 2020; Vujosevic S. et al., 2019). Таким образом, для получения корректных данных об ОКТ-А признаках доклинической стадии ДР необходимо проведение исследований в изолированных и однородных группах.

В последние годы в различных областях медицины и, в частности, в офтальмологии все большую роль приобретает определение и внедрение в клиническую практику биомаркеров заболеваний. Биомаркером принято считать количественный или качественный показатель, измеряемый с высокой точностью и воспроизводимостью, который может быть объективным индикатором состояния здоровья, патологического процесса или риска его прогрессирования (Будзинская М. В. и др., 2020). Для контроля СД широко

применяются системные биомаркеры, такие как уровень гликированного гемоглобина, уровень артериального давления, показатели липидного профиля. Несмотря на безусловное влияние описанных факторов на течение ДР, результаты последних исследований демонстрируют большую значимость глазных маркеров в прогнозировании прогрессирования заболевания (Cheung S. M. G. et al., 2021).

До настоящего времени не опубликовано ни одного проспективного исследования, описывающего динамические изменения ретинального и хориокапиллярного кровотока у пациентов с СД1 на доклинической стадии ретинопатии. В продольном исследовании у пациентов с СД2 и непролиферативной ДР было выявлено снижение сосудистой плотности в поверхностном сплетении, ассоциированное с большим риском прогрессирования ДР (Marques I.P. et al., 2020). В другой работе у пациентов с СД2 было продемонстрировано влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа на снижение риска доклинических признаков ДР по данным наблюдения в течение трех месяцев (Sabaner M. C., 2021).

Таким образом, представляется целесообразным проведение проспективного исследования в изолированной группе пациентов с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР для оценки информативности ОКТ-А маркеров на доклинической стадии заболевания и определения прогностической значимости ОКТ-А параметров в выявлении раннего прогрессирования ДР.

**Цель исследования:** определить биомаркеры доклинической диабетической ретинопатии и ее прогрессирования, используя технологию оптической когерентной томографии-ангиографии.

#### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительную оценку функционального статуса и структурных изменений сетчатки в группе пациентов с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР и в контрольной группе.

2. Сравнить состояние кровотока в интратретиальной и хориоидальной капиллярной сети в группе пациентов с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР и в контрольной группе.

3. Изучить взаимосвязь функциональных изменений органа зрения, нарушений капиллярного кровотока и структурных особенностей сетчатки на доклинической стадии ДР.

4. Оценить взаимосвязь системных факторов и микроциркуляторных изменений сетчатки на доклинической стадии ДР.

5. В ходе динамического наблюдения оценить функциональные, структурные и микроциркуляторные изменения по данным ОКТ-ангиографии.

6. На основании полученных результатов определить биомаркеры доклинической ДР и ее прогрессирования.

### **Научная новизна**

1. Впервые проведен комплексный сравнительный анализ функциональных, структурных и ОКТ-А изменений в изолированной группе пациентов с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР.

2. Впервые в ходе проспективного исследования изучены показатели интратретиального и хориокапиллярного кровотока на доклинической стадии ДР в динамике (2 года наблюдения).

3. Впервые исследована возможность применения ОКТ-А показателей в качестве биомаркеров доклинической ДР и ее прогрессирования, и определены ОКТ-А биомаркеры с наивысшей чувствительностью и специфичностью.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Исследованные ОКТ-А маркеры могут быть использованы в составе комплексного обследования пациента с СД1 для оптимизации гликемического контроля и снижения риска развития осложнений СД1.

2. Применение ОКТ-ангиографии у пациентов с СД1 может способствовать совершенствованию алгоритмов динамического наблюдения. Пациентам с признаками снижения сосудистой плотности в поверхностном

сосудистом сплетении сетчатки целесообразно рекомендовать дополнительный визит к эндокринологу с целью коррекции получаемой терапии.

3. Исследованные ОКТ-А маркеры доклинической ДР и ее прогрессирования могут стать основой для создания автоматических алгоритмов расчета темпов прогрессирования ДР с применением методов машинного обучения.

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами научного исследования. Первый этап работы представляет собой одномоментное кросс-секционное исследование, второй этап – продольное исследование с применением широкого спектра диагностических, аналитических и статистических методов.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа без офтальмоскопических признаков ретинопатии по данным ОКТ-ангиографии выявлены ранние микроциркуляторные изменения, включающие в себя повышение ациркулярности фовеальной аваскулярной зоны и снижение перифовеальной сосудистой плотности в поверхностном сосудистом и глубоком капиллярном сплетениях.

2. Перифовеальная сосудистая плотность в поверхностном сосудистом сплетении может быть использована в качестве биомаркера раннего прогрессирования доклинической диабетической ретинопатии.

#### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность результатов проведенных исследований определяется репрезентативным объемом клинического материала и применением современных методов обследования в стандартизированных условиях. Степень достоверности подтверждена в ходе статистической обработки полученных данных.

Материалы диссертации доложены на Конгрессе по ОКТ-ангиографии и новейшим технологиям визуализации в офтальмологии в 2020 и 2021 гг. (ОКТА-

2020 и ОКТА-2021); на XII всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы офтальмологии – 2020» (Москва); на XVIII научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2021» (Ростов-на-Дону); на Международном конкурсе научных работ по заболеваниям сетчатки «Ophthalmology Research Scholar Honoree Program 2020» (USA, Virtual); на конференции «EURETINA congress (Virtual)» в 2020 и 2021 гг.

**Личный вклад автора в проведенное исследование.** Автором проведена полная подготовка клинического материала – набор участников в исследование, выполнение всех видов и этапов диагностического обследования, а также статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных.

**Внедрение результатов работы.** Результаты работы включены в материалы цикла повышения квалификации для врачей-офтальмологов по программе «Оптическая когерентная томография в офтальмологии: теория и практика» кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, внедрены в учебный процесс на кафедре офтальмологии в рамках программ обучения студентов, ординаторов и аспирантов факультета фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова и в лечебный процесс в отделении диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования; 4 статьи входят в международную базу данных «Scopus».

**Структура и объём диссертационной работы.** Диссертационное исследование изложено на 111 страницах печатного текста, иллюстрировано 30 рисунками и 16 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических



рекомендаций и списка литературы, включающего 170 источников (34 отечественных и 136 зарубежных).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

#### *Общая характеристика клинического материала*

В клиническое исследование были включены 114 человек (210 глаз), их них 62 пациента (115 глаз) с диагнозом сахарный диабет 1-го типа и 52 здоровых добровольца (95 глаз). В рамках исследования проведено 2 этапа: поперечное исследование и продольное исследование. В ходе поперечного исследования были обследованы две группы: контрольная группа и группа пациентов с СД. Целью первого этапа стала сравнительная оценка функционального статуса, структурных особенностей и ОКТ-А показателей интравитреального и хориокапиллярного кровотока между группами. Второй этап исследования представлял собой динамическое наблюдение пациентов из группы СД. Повторное обследование проводилось спустя 1 год и 2 года от первого визита с целью установления прогностически значимых маркеров прогрессирования ДР.

В группу СД включали пациентов от 18 до 45 лет с диагнозом «Сахарный диабет 1-го типа», подтвержденным эндокринологом. Критериями исключения из исследования для обеих групп служили: наличие признаков непролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека; хирургическое лечение заболеваний органа зрения, интравитреальные инъекции в анамнезе; помутнения оптических сред; миопия более 6 диоптрий; заболевания зрительного нерва и макулярной зоны различной этиологии; острые и хронические воспалительные заболевания переднего и заднего отрезка глаза.

Характеристика соматического статуса пациентов с СД1: длительность заболевания –  $10,13 \pm 6,27$  лет, возраст манифестации –  $16,86 \pm 7,81$  лет, гликированный гемоглобин –  $6,95 [6,40; 7,72]$  %, креатинин сыворотки крови –  $74,0 \pm 11,1$  ммоль/л, белок (моча) –  $0,0 [0; 0,1]$  г/л.

### *Методы обследования органа зрения*

Все участники исследования прошли стандартное офтальмологическое обследование, включавшее в себя оценку остроты зрения, бесконтактную тонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию на фоне мидриаза. Кроме перечисленных стандартных методов, всем участникам исследования проводили дополнительные тесты для изучения функционального состояния органа зрения (оценку контрастной чувствительности и оценку остроты зрения в условиях низкой освещенности [ОЗУНО]), а также 7-польную фоторегистрацию глазного дна и оптическую когерентную томографию (ОКТ), в том числе в режиме ОКТ-ангиографии (ОКТ-А).

### *Обработка и анализ ОКТ-А изображений*

Постпроцессинг ОКТ-А изображений интратретиальных сосудистых сплетений и хориокапилляров был выполнен с помощью программы ImageJ. На первом этапе проводили оценку площади и периметра фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), используя ОКТ-А изображения всего объема сетчатки. Индекс ациркулярности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{Периметр ФАЗ})^2 / 4\pi \times \text{Площадь ФАЗ}.$$

Второй этап анализа изображения представлял собой его трансформацию в бинарный формат и оценку показателей сосудистой плотности (СП) в двух кольцевых зонах диаметром 300 мкм (СП0-300 и СП 300-600). Для анализа показателей были использованы ОКТ-А изображения трех сосудистых сплетений сетчатки: поверхностного сосудистого сплетения (ПСС), промежуточного капиллярного сплетения (ПКС) и глубокого капиллярного сплетения (ГКС). На третьем этапе анализа определяли скелетизированную плотность в каждом сосудистом сплетении. Постпроцессинг ОКТ-А изображений слоя хориокапилляров состоял из их перевода в бинарную форму и вычисления плотности зон дефицита кровотока (ЗДК) и их средней площади.

Таким образом, оцениваемые параметры ФАЗ включали в себя ее площадь ( $\text{мм}^2$ ) и ИА, характеризующий отклонение формы ФАЗ от идеального круга. Для характеристики перфузии использовали СП в двух кольцевых зонах (СП0-300 и

СП300-600) и СкП. Скелетизированные изображения были также использованы для расчета ИДС и фрактальной размерности (ФР). ИДС характеризует калибр сосудов в анализируемой зоне. ФР применяется для оценки уровня сложности анатомической структуры.

Статистическую обработку проводили в программе IBM SPSS Statistics v.23.0. Описательная статистика представлена в виде среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением и медиана [25-й; 75-й процентиля] для показателей с отклонением от нормального распределения. При сравнении параметров между группами использовали обобщенные уравнения оценки для учета корреляции между парными глазами. Оценку динамических измерений проводили с помощью смешанных линейных моделей. Корреляцию между отдельными параметрами анализировали с помощью критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки прогностической значимости исследуемых параметров использовали бинарную логистическую регрессию и проводили построение ROC-кривых с вычислением площади под кривой.

### **Результаты собственных исследований**

#### **Изучение функционального статуса, нейро- и ангиоархитектоники сетчатки и хориокапилляров**

##### *Оценка функциональных изменений органа зрения на доклинической стадии*

Всем участникам исследования проводили исследование максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ). Сравнительный анализ продемонстрировал отсутствие значимых различий МКОЗ между группами: контрольная группа –  $0,98 \pm 0,04$ , группа СД –  $0,98 \pm 0,05$ ,  $p = 0,828$ . В качестве дополнительных показателей функционального состояния органа зрения были выбраны дефицит ОЗУНО и коэффициент контрастной чувствительности, оцениваемый по результатам Фрайбургского теста (FrACT). Дефицит ОЗУНО был значимо выше у пациентов с СД, чем в контрольной группе:  $0,16 \pm 0,05$  и  $0,11 \pm 0,04$ , соответственно,  $p < 0,0001$ . Статистически значимых различий в уровне контрастной чувствительности между группами не выявлено: группа СД –  $1,80 \pm 0,12$ , контрольная группа –  $1,76 \pm 0,11$ ,  $p = 0,467$ .

### *Оценка структурных изменений сетчатки на доклинической стадии ДР*

В ходе исследования была проведена оценка общей толщины сетчатки и толщины внутренних слоев сетчатки (СНВС, СГК+, СГК++) между группами. Для анализа использовали результаты автоматического определения толщины слоев программным обеспечением томографа в соответствии с секторами стандартизированной сетки ETDRS.

При сравнении общей толщины сетчатки статистически значимые различия были зарегистрированы в верхнем (контрольная группа –  $280,86 \pm 16,99$  мкм, группа СД –  $274,30 \pm 12,65$  мкм,  $p=0,030$ ) и назальном (контрольная группа –  $295,46 \pm 18,28$  мкм, группа СД –  $287,35 \pm 14,52$  мкм,  $p = 0,027$ ) секторе перифовеа.

Анализ толщины внутренних слоев сетчатки продемонстрировал значимые различия в отдельных секторах. У пациентов с СД наблюдалось снижение толщины СНВС в верхнем (контрольная группа –  $44,66 \pm 5,77$  мкм, группа СД –  $41,93 \pm 4,13$  мкм,  $p = 0,029$ ) и темпоральном (контрольная группа –  $23,43 \pm 2,27$  мкм, группа СД –  $22,41 \pm 1,93$  мкм,  $p = 0,029$ ) секторе перифовеа. Статистически значимых различий в толщине СГК+ и СГК++ обнаружено не было.

### *Оценка состояния интравитреального кровотока по данным ОКТ-А*

В обеих исследуемых группах был обнаружен выраженный разброс значений площади ФАЗ, без значимых различий между группами: группа СД –  $0,29 \pm 0,10$  мм<sup>2</sup>, контрольная группа –  $0,27 \pm 0,08$  мм<sup>2</sup>,  $p = 0,30$ . Однако у пациентов с СД было значимо выше ИА: группа СД –  $1,49 \pm 0,26$ , контрольная группа –  $1,31 \pm 0,17$ ,  $p < 0,0001$ , что может указывать на изменение формы ФАЗ уже на ранних стадиях ДР. При сравнении результатов измерений СП значимые различия были выявлены в ПСС и ГКС (Таблица 1).

Так, в поверхностном сплетении среднее значение СП300-600 в группе СД составило  $26,19 \pm 2,36$  %, в контрольной группе –  $27,08 \pm 1,66$  %,  $p = 0,039$ . В глубоком сплетении значимая разница была зарегистрирована в ближней к ФАЗ кольцевой зоне: СП0-300 в группе СД –  $17,40 \pm 1,48$  %, в группе контроля –  $17,99 \pm 1,91$  %,  $p = 0,021$ .

**Таблица 1** – Результаты статистического анализа сосудистой плотности

<i>Параметр</i>	<i>Контрольная группа</i>	<i>Группа СД</i>	<i>Уровень значимости</i>
	среднее ± стандартное отклонение, %	среднее ± стандартное отклонение, %	
СП0-300, ПСС	28,40±1,74	27,99±2,57	0,269
СП0-300, ПКС	33,02±3,79	31,63±4,28	0,169
СП0-300, ГКС	17,99±1,91	17,40±1,48	0,021
СП300-600, ПСС	27,08±1,66	26,19±2,36	0,039
СП300-600, ПКС	30,39±4,03	28,91±4,49	0,165
СП300-600, ГКС	14,77±1,12	14,96±1,50	0,635

При оценке СкП были зарегистрированы значимые различия в ПСС (группа СД –  $16,68 \pm 1,61 \text{ мм}^{-1}$ , контрольная группа –  $34,91 \pm 2,66 \text{ мм}^{-1}$ ,  $p < 0,0001$ ). Кроме того, ИДС был значимо выше в ПКС у пациентов с СД ( $1,80 \pm 0,16$  и  $1,70 \pm 0,08$ ,  $p < 0,0001$ ), а фрактальная размерность ниже в ПСС в группе СД. Результаты представлены в Таблице 2.

**Таблица 2** – Результаты статистического анализа параметров скелетизированного изображения сосудистого рисунка

<i>Параметр</i>	<i>Контрольная группа</i>	<i>Группа СД</i>	<i>Уровень значимости</i>
	среднее ± стандартное отклонение, %	среднее ± стандартное отклонение, %	
СкП, ПСС ( $\text{мм}^{-1}$ )	$34,91 \pm 2,66$	$16,68 \pm 1,61$	$< 0,0001$
СкП, ПКС ( $\text{мм}^{-1}$ )	$21,10 \pm 2,64$	$19,65 \pm 2,37$	0,269
СкП, ГКС ( $\text{мм}^{-1}$ )	$10,13 \pm 0,92$	$10,18 \pm 0,77$	0,119
ИДС, ПСС	$1,98 \pm 0,07$	$1,98 \pm 0,09$	0,175
ИДС, ПКС	$1,80 \pm 0,16$	$1,70 \pm 0,08$	$< 0,0001$
ИДС, ГКС	$1,85 \pm 0,10$	$1,82 \pm 0,06$	0,463
ФР, ПСС	$1,939 \pm 0,006$	$1,938 \pm 0,008$	0,012
ФР, ПКС	$1,952 \pm 0,004$	$1,952 \pm 0,004$	0,959
ФР, ГКС	$1,925 \pm 0,007$	$1,924 \pm 0,009$	0,973

*Оценка изменений хориокапиллярного кровотока по результатам ОКТ-А*

Плотность ЗДК у пациентов в группе СД была значимо выше, чем в группе контроля ( $9,77 \pm 3,46$  % и  $8,18 \pm 3,49$  %, соответственно,  $p = 0,047$ ). Кроме того, были зарегистрированы статистически значимые различия в средней площади ЗДК ( $0,0023 \pm 0,0003$  мм<sup>2</sup> в группе СД и  $0,0022 \pm 0,0003$  мм<sup>2</sup> в группе контроля,  $p = 0,04$ ).

*Анализ корреляционных взаимосвязей между функциональными показателями, параметрами ОКТ-А и толщиной внутренних слоев сетчатки*

При оценке парных корреляций параметров интратретиального и хориокапиллярного кровотока и контрастной чувствительности была обнаружена статистически значимая слабая положительная корреляция СП300-600 в ГКС и коэффициента контрастной чувствительности ( $r = 0,447$ ,  $p = 0,042$ ).

Кроме того, статистически значимая слабая отрицательная корреляция была зарегистрирована между дефицитом ОЗУНО и скелетизированной плотностью в ПСС ( $r = -0,469$ ,  $p < 0,0001$ ). Значения коэффициента контрастной чувствительности значимо коррелировали с толщиной СНВС в темпоральном секторе парафовеа ( $r = 0,395$ ,  $p = 0,041$ ).

Также была выявлена слабая отрицательная корреляция между дефицитом ОЗУНО и толщиной СНВС в темпоральном секторе перифовеа ( $r = -0,229$ ,  $p = 0,027$ ). Оценка корреляционных взаимодействий ОКТ-А параметров интратретиального и хориокапиллярного кровотока продемонстрировала наличие слабой положительной связи между СП в кольцевой зоне 300-600 мкм в ПСС и субфовеальной толщиной СГК + ( $r = 0,442$ ,  $p < 0,0001$ ) и СГК ++ ( $r = 0,414$ ,  $p < 0,0001$ ).

*Анализ корреляционных взаимосвязей между ОКТ-А параметрами и системными факторами*

В ходе корреляционного анализа была зарегистрирована слабая положительная связь между площадью ФАЗ и длительностью СД ( $r = 0,213$ ,  $p = 0,04$ ), а также слабая отрицательная связь между длительностью СД и показателями СП в ПСС, СкП в ПСС и ПКС. Возраст манифестации слабо коррелировал с СП300-600 в ПСС ( $r = 0,371$ ,  $p < 0,0001$ ). При исследовании

корреляционных взаимодействий между ОКТ-А параметрами и показателями липидного профиля сыворотки крови была установлена умеренная положительная связь между ИА и уровнем ТГ ( $r = 0,502$ ,  $p = 0,024$ ).

В ходе оценки корреляционных связей между показателями функции почек и ОКТ-А параметрами установлена умеренная отрицательная связь между уровнем альбумина в моче и СПО-300 в ГКС ( $r = -0,662$ ,  $p = 0,014$ ). Кроме того, зарегистрирована сильная отрицательная связь между уровнем альбумина и значениями ИДС во всех трех сосудистых сплетениях.

### **Изучение ОКТ-А маркеров прогрессирования ретинопатии в ходе динамического наблюдения**

#### *Оценка динамических изменений зрительных функций и структурных изменений сетчатки*

В ходе динамического наблюдения пациентов с доклинической ДР не было зарегистрировано статистически значимой разницы в уровне контрастной чувствительности между визитами (первый визит –  $1,77 \pm 0,133$ , последний –  $1,77 \pm 0,096$ ,  $p = 0,629$ ). Однако при исследовании дефицита ОЗУНО наблюдалось значимое повышение показателя (первый визит –  $0,145 \pm 0,033$ , последний –  $0,168 \pm 0,024$ ,  $p = 0,007$ ).

Анализ структурных параметров сетчатки не выявил значимых динамических изменений в толщине внутренних слоев. В темпоральном секторе парафовеа наблюдалась тенденция к снижению толщины СГК++, которая, однако, не достигала статистической значимости (первый визит  $112,34 \pm 3,75$  мкм, последний –  $109,63 \pm 4,95$ ,  $p = 0,061$ ).

#### *Оценка ОКТ-А показателей ретинального кровотока в динамике*

При исследовании изменений площади ФАЗ была зарегистрирована статистически значимая разница между первым и визитом через 2 года наблюдения ( $0,25 \pm 0,05$  и  $0,28 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>, соответственно,  $p < 0,0001$ ). В ходе анализа динамических изменений ИА было зарегистрировано статистически значимое повышение показателя через 1 год наблюдения (первый визит –  $1,37 \pm 0,18$ ; через 1 год –  $1,47 \pm 0,20$ ,  $p = 0,01$ ), которое, однако, не сохранялось через 2 года наблюдения ( $1,43 \pm 0,21$ ,  $p = 0,067$ ).

При оценке динамических изменений показателей СП в отдельных сосудистых сплетениях было выявлено статистически значимое снижение СПО-300 в ПСС и ГКС спустя 1 год наблюдения. Тенденция к снижению СПО-300 сохранялась в ПСС и через 2 года наблюдения (первый визит  $28,45 \pm 2,37$ , визит через 2 года –  $27,95 \pm 2,72$ ,  $p = 0,069$ ), в то время как в ГКС было зарегистрировано значимое повышение СП при сравнении результатов визитов через 1 год ( $15,68 \pm 1,74$ ) и 2 года наблюдения ( $16,48 \pm 1,27$ ,  $p = 0,041$ ). Результаты анализа динамических изменений показателей васкулярной плотности представлены в Таблице 3. Статистическая обработка проведена с использованием смешанных линейных моделей.

**Таблица 3** – Сравнение ОКТ-А показателей васкулярной плотности в динамике

Параметр ОКТ-А	Первый визит	1 год	2 года	Уровень значимости для фактора «визит»
	среднее $\pm$ стандартное отклонение, доверительный интервал	среднее $\pm$ стандартное отклонение, доверительный интервал	среднее $\pm$ стандартное отклонение, доверительный интервал	
СПО-300, ПСС	$28,45 \pm 2,37$ (27,67; 29,23)	$26,26 \pm 2,70$ (25,42; 27,10)	$27,95 \pm 2,72$ (26,92; 28,05)	0,007
СПО-300, ПКС	$31,04 \pm 2,39$ (30,28; 31,81)	$31,91 \pm 2,20$ (31,08; 32,75)	$31,38 \pm 2,45$ (30,46; 32,29)	0,297
СПО-300, ГКС	$16,57 \pm 1,95$ (15,96; 17,19)	$15,68 \pm 1,74$ (15,13; 16,24)	$16,48 \pm 1,27$ (15,99; 16,96)	0,048
СП300-600, ПСС	$25,40 \pm 2,01$ (24,73; 26,07)	$25,83 \pm 2,20$ (25,13; 26,53)	$25,28 \pm 2,18$ (24,47; 26,10)	0,532
СП300-600, ПКС	$27,07 \pm 2,80$ (26,02; 28,11)	$27,81 \pm 2,27$ (26,65; 28,98)	$26,65 \pm 1,85$ (25,85; 27,45)	0,532
СП300-600, ГКС	$15,14 \pm 1,13$ (14,72; 15,56)	$15,10 \pm 1,09$ (14,69; 15,51)	$15,36 \pm 0,99$ (14,94; 15,78)	0,627
СкП, ПСС	$15,79 \pm 1,16$ (15,15; 16,43)	$16,85 \pm 1,65$ (15,67; 18,04)	$15,47 \pm 1,80$ (14,95; 16,97)	0,259
СкП, ПКС	$18,99 \pm 1,62$ (18,09; 19,89)	$18,56 \pm 3,03$ (16,40; 20,72)	$17,73 \pm 2,41$ (15,71; 19,75)	0,138
СкП, ГКС	$10,31 \pm 0,52$ (10,02; 10,60)	$10,35 \pm 1,34$ (9,39; 11,30)	$11,87 \pm 0,68$ (11,30; 12,44)	0,209

*Анализ прогрессирования ДР на основании оценки состояния глазного дна*

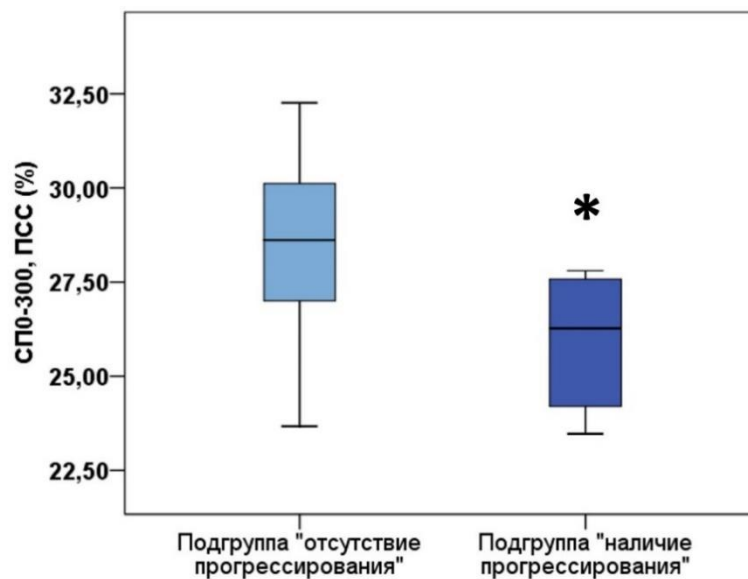
В ходе каждого визита всем пациентам проводилась оценка состояния глазного дна с помощью офтальмоскопии на фоне мидриаза и 7-польной



фоторегистрации глазного дна. На основании полученных данных определяли отсутствие или наличие признаков прогрессирования. Так как в исследование были включены только пациенты с доклинической ДР, то критерием прогрессирования служило появление микроаневризм, что, по международной классификации ДР, является первым признаком НП ДР.

В ходе динамического наблюдения формирование микроаневризм было зарегистрировано в 5 глазах, на основании чего внутри исследуемой группы были выделены 2 подгруппы: подгруппа «отсутствие прогрессирования» (68 глаз), «наличие прогрессирования» (5 глаз). Статистически значимой разницы по возрасту манифестации, длительности СД и уровню гликированного гемоглобина между подгруппами не обнаружено.

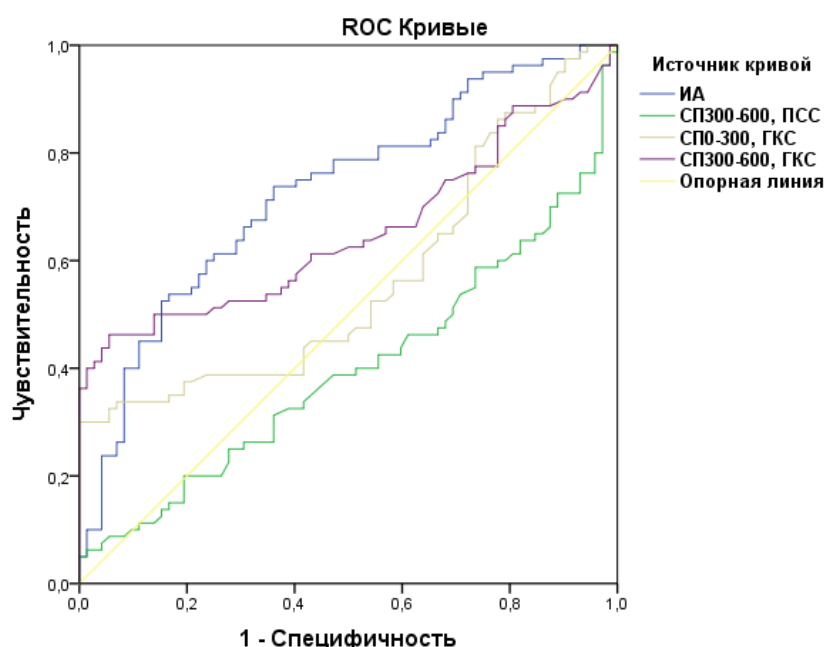
В ходе сравнительной оценки параметров ОКТ-А между подгруппами была зарегистрирована статистически значимая разница в уровне СП0-300 в ПСС. У пациентов с офтальмоскопическими признаками прогрессирования ДР СП0-300 в ПСС была значимо ниже, чем в подгруппе без признаков прогрессирования (26,3 [24,2; 26,7] и 28,6 [27,1; 30,1], соответственно,  $p = 0,018$ ), Рисунок 1. Статистически значимой разницы при исследовании других ОКТ-А показателей не выявлено.



**Рисунок 1** – Сравнение уровня СП0-300 в ПСС между подгруппами с наличием и отсутствием признаков прогрессирования ДР (\* – различия статистически значимы,  $p = 0,018$ , критерий Манна – Уитни)

### Оценка прогностической значимости ОКТ-А параметров

В ходе исследования проведена оценка ОКТ-А биомаркеров доклинической ДР и ее прогрессирования. Для решения поставленной задачи была использована бинарная логистическая регрессия. Использованные ковариаты: ИА, ФАЗ, СП0-300, СП300-600, СкП. При исследовании прогностической значимости ОКТ-А параметров в выявлении доклинической ДР статистически значимая связь обнаружена для параметров ИА ( $p < 0,0001$ ), СП0-300 в ГКС ( $p < 0,0001$ ), СП300-600 в ПСС ( $p = 0,039$ ), СП300-600 в ГКС ( $p = 0,003$ ). Для оценки силы обозначенных параметров построены ROC-кривые (Рисунок 2).



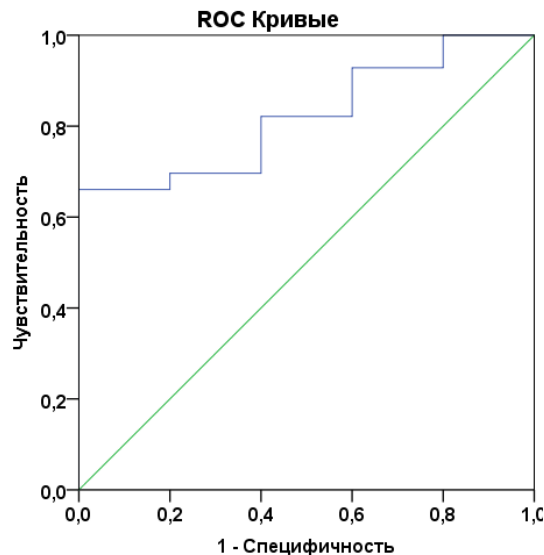
**Рисунок 2** – ROC-кривые для параметров ИА, СП300-600 в ПСС, СП0-300 и СП300-600 в ГКС как биомаркеров доклинической ДР

На основании проведенного ROC-анализа можно сделать вывод о целесообразности применения ИА в качестве биомаркера доклинической ДР. Значение отсечение для ИА – 1,3221, чувствительность – 73,8 %, специфичность – 63,9 %.

При анализе прогностической значимости ОКТ-А параметров в выявлении признаков прогрессирования ДР статистически значимая связь была выявлена для СП0-300 в ПСС ( $p = 0,029$ ), для других ковариат статистически значимые уровни

регрессии не зарегистрированы. Для оценки силы исследуемого параметра в прогнозировании прогрессирования ДР построена ROC-кривая (Рисунок 3).

Проведенный ROC-анализ подтверждает возможность использования СП0-300 в ПСС в качестве маркера прогрессирования доклинической ДР. Значение отсечение – 27,59 %, чувствительность 80,0 %, специфичность – 68,5 %.



**Рисунок 3** – ROC-кривая для параметров СП0-300 в ПСС как биомаркера прогрессирования доклинической ДР

Таким образом, в ходе продольного исследования зарегистрировано статистически значимое повышение дефицита ОЗУНО и снижение СП в ПСС и ГКС. На основании кросс-секционного исследования и динамического наблюдения определены биомаркеры доклинической ДР (ИА, чувствительность метода – 73,8 %, специфичность – 63,9 %) и прогрессирования ДР (СП0-300 в ПСС, чувствительность метода – 80,0 %, специфичность – 68,5 %).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Целью исследования стало изучение возможных ОКТ-А биомаркеров ДР на самой ранней стадии заболевания. Для достижения наибольшей однородности группы в исследование были включены только пациенты с СД1 не старше 45 лет без офтальмоскопических признаков ретинопатии. Отсутствие артериальной гипертензии и изменений липидного профиля позволило изолированно оценить влияние СД на характеристики капиллярного кровотока. На первом этапе

исследования была проведена оценка функциональных, структурных и ОКТ-А показателей в группе пациентов с СД и в контрольной группе. На втором этапе в ходе двухлетнего наблюдения были изучены динамические изменения исследуемых параметров.

При сравнении параметров ФАЗ было установлено, что ИА является более чувствительным параметром, чем площадь ФАЗ, характеризующаяся высокой вариабельностью. По данным проведенного регрессионного анализа, ИА обладает наивысшей прогностической значимостью как биомаркер доклинической ДР. При сравнении показателей васкулярной плотности было зарегистрировано значимое снижение СП в ГКС, однако более выраженные изменения, коррелировавшие с функциональным статусом, были выявлены на уровне ПСС.

В ходе продольного исследования было зарегистрировано значимое увеличение площади ФАЗ и снижение СП в ПСС и ГСС в отсутствие структурных изменений сетчатки, что может указывать на большую значимость микроциркуляторных изменений для раннего прогрессирования ДР у пациентов с СД1. Кроме того, результаты динамического наблюдения свидетельствуют о возможности применения СП в ПСС в качестве маркера прогрессирования ДР на доклинической стадии.

Таким образом, применение ОКТ-А у пациентов с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР целесообразно для оценки признаков нарушения капиллярного кровотока, таких как повышение ациркулярности ФАЗ, снижение СП в ПСС и ГКС, увеличение площади ЗДК. Для прогнозирования риска перехода заболевания в непролиферативную стадию может быть использована СП в ПСС. Внедрение в клиническую практику ОКТ-А биомаркеров доклинической ДР и ее прогрессирования может способствовать разработке персонализированных алгоритмов наблюдения пациентов с СД1.

## **ВЫВОДЫ**

1. Впервые на достаточном репрезентативном материале (114 человек, 210 глаз) с использованием современных методов исследования выявлены

биомаркеры доклинической диабетической ретинопатии (ДР) и ее прогрессирования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

2. У пациентов с доклинической ДР обнаружено статистически значимое повышение дефицита остроты зрения в условиях низкой освещенности (ОЗУНО) ( $p < 0,0001$ ) и снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в верхнем ( $p = 0,029$ ) и темпоральном ( $p = 0,039$ ) секторах периферии.

3. В группе СД зарегистрировано статистически значимое повышение ациркулярности фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) ( $p < 0,0001$ ), снижение сосудистой плотности (СП) в поверхностном сосудистом сплетении (ПСС) ( $p = 0,039$ ) и глубоком капиллярном сплетении (ГКС) ( $p = 0,021$ ), уменьшение индекса диаметра сосудов (ИДС) в промежуточном капиллярном сплетении (ПКС) ( $p < 0,0001$ ) и фрактальной размерности (ФР) в ПСС ( $p = 0,012$ ), а также повышение плотности и средней площади зон дефицита хориокапиллярного кровотока, что свидетельствует о наличии микроциркуляторных изменений в отсутствие офтальмоскопических признаков ДР.

4. При исследовании корреляционных взаимодействий выявлена слабая отрицательная связь дефицита ОЗУНО и скелетизированной плотности в ПСС ( $r = -0,469$ ,  $p < 0,0001$ ), а также слабая положительная связь между СП в ПСС и субфовеальной толщиной слоя ганглиозных клеток<sup>+</sup> (СГК<sup>+</sup>) ( $r = 0,442$ ,  $p < 0,0001$ ) и СГК<sup>++</sup> ( $r = 0,414$ ,  $p < 0,0001$ ).

5. Обнаружена умеренная положительная корреляция индекса ациркулярности (ИА) и уровня триглицеридов сыворотки крови ( $r = 0,502$ ,  $p = 0,024$ ). Кроме того, установлена умеренная связь между СП в ГКС и уровнем альбумина в моче ( $r = -0,662$ ,  $p = 0,014$ ). Сильная отрицательная связь выявлена между уровнем альбумина в моче и ИДС.

6. В ходе динамического наблюдения зарегистрировано повышение дефицита ОЗУНО ( $p = 0,007$ ), увеличение площади ФАЗ ( $p < 0,0001$ ) и ИА ( $p = 0,01$ ), а также снижение сосудистой плотности в ПСС ( $p = 0,007$ ) и ГКС

( $p = 0,048$ ). Статистически значимых изменений толщины внутренних слоев сетчатки не обнаружено.

7. На основании полученных результатов определены маркеры доклинической ДР – индекс ациркулярности, (площадь под кривой 0,727, чувствительность 73,8 %, специфичность 63,9 %) и прогрессирования ДР – сосудистая плотность в ПСС (площадь под кривой 0,821, чувствительность 80,0 %, специфичность 68,5 %).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с сахарным диабетом, несмотря на отсутствие офтальмоскопических признаков диабетической ретинопатии, и пациентам с подозрением на наличие сахарного диабета рекомендуется проведение оптической когерентной томографии-ангиографии макулярной зоны сетчатки для оценки циркулярности фовеальной зоны и перифовеальной сосудистой плотности.

2. При выявлении признаков снижения сосудистой плотности в поверхностном сосудистом сплетении пациенту с сахарным диабетом 1-го типа следует рекомендовать внеплановую консультацию эндокринолога для коррекции получаемой терапии.

3. Пациентам с неотягощенным соматическим анамнезом целесообразно рекомендовать контроль гликемического профиля при обнаружении высоких значений индекса ациркулярности в ходе оптической когерентной томографии-ангиографии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ**

#### **ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. OCTA and functional signs of preclinical retinopathy in type 1 diabetes mellitus / A. N. Stulova, N. S. Semenova, A. V. Zheleznyakova, V. S. Akopyan, D. V. Lipatov // **OSLI Retina**. – 2021. – V. 52, N S1. – P. S30–S34.

2. ОКТ-А биомаркеры доклинической ретинопатии в динамике и их связь с системными факторами / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова, В. С. Акопян, Д. В. Липатов // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2021. – Т. 6, № 6-1. – С. 122–127.

3. Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии / А. Н. Стулова, Н. С.

Семенова, А. В. Железнякова, В. С. Акопян, Д. В. Липатов // **Российский офтальмологический журнал**. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 124–130.

4. Ранние функциональные и микроциркуляторные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа без видимой диабетической ретинопатии / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова, В. С. Акопян, Д. В. Липатов, М. В. Шестакова // **Сахарный диабет**. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 243–250.

5. Сосудистая плотность в поверхностном сплетении как ОКТ-А маркер прогрессирования доклинической диабетической ретинопатии / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова, В. С. Акопян, Д. В. Липатов // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2022. – Т. 41, № 1. – С. 321–324.

6. Возможности ОКТ-ангиографии в выявлении доклинических признаков ретинопатии / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова, В. С. Акопян, Д. В. Липатов // **Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием**. – 2021. – С. 241.

7. Функциональные и структурные признаки нейродегенерации на доклинической стадии диабетической ретинопатии / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова, В. С. Акопян, Д. В. Липатов // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2020. – № 3. – С. 39–40.

8. Изменения зрительных функций и фовеальной аваскулярной зоны на доклинической стадии ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова, В. С. Акопян, Д. В. Липатов // **Современные технологии в офтальмологии**. – 2020. – № 1. – С. 355–358.

9. Диабетическое поражение глаза: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова [и др.]. – Москва: Издательский дом МГУ, 2021. – 22 с.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКС – глубокое капиллярное сплетение

ДР – диабетическая ретинопатия

ЗДК – зона дефицита кровотока

ИА – индекс ациркулярности

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

ОЗУНО – острота зрения в условиях низкой освещенности

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография

ПКС – промежуточное капиллярное сплетение

ПСС – поверхностное сосудистое сплетение

СГК – слой ганглиозных клеток сетчатки

СД1 – сахарный диабет 1-го типа

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СкП – скелетизированная плотность

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

СП – сосудистая плотность

ФАЗ – фовеальная аваскулярная зона

ФР – фрактальная размерность