

На правах рукописи

Булава Евгений Валерьевич

**МОНИТОРИНГ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
У БОЛЬНЫХ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ
И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.5. Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент **Воробьева Ирина Витальевна**

Официальные оппоненты:

– доктор медицинских наук, профессор **Шелудченко Вячеслав Михайлович**, заведующий отделом офтальморезабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

– доктор медицинских наук, доцент **Файзрахманов Ринат Рустамович**, заведующий центром офтальмологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Защита состоится «05» декабря 2023 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19 и на сайте <http://www.rmapo.ru/>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Карпова Елена Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Около 10% случаев сахарного диабета (СД) во всем мире приходится на диабет 1 типа (Patterson C.C. et al., 2019), который является наиболее тяжелым типом диабета, развивающийся вследствие аутоиммунного поражения β – клеток поджелудочной железы. 85% случаев заболевания диагностируется в раннем подростковом возрасте (Norris J.M. et al., 2020). Общая численность больных СД 1 типа в Российской Федерации на начало 2021 года составила 265,4 тыс. человек. При этом наблюдается рост распространенности заболевания, по сравнению с 2016 годом, с 168,7 до 180,9 случаев на 100 тыс. населения страны (Дедов И.И. с соавт., 2021).

Применение инсулина в лечении СД 1 типа привело к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, снизив частоту острых диабетических осложнений (Sims E.K. et al., 2021). Вместе с тем, среди данного контингента больных наблюдается рост распространения хронических осложнений заболевания (Piona C. et al., 2021). Наиболее частыми микрососудистыми осложнениями СД 1 типа являются диабетическая ретинопатия (ДР) и нефропатия (ДН) (Barrett E.J. et al., 2017).

Ретинопатия более распространена среди больных СД 1 типа, чем среди пациентов с другими типами диабета. В течение 5 лет после постановки диагноза СД 1 типа примерно у 58% больных наблюдается наличие диабетических изменений глазного дна, а уже через 10 лет данный показатель увеличивается до 90% пациентов, у которых в 60% случаев регистрируется пролиферативная стадия заболевания (Ting D.S. et al., 2016).

Спустя 5 лет после дебюта СД 1 типа признаки нефропатии обнаруживаются у 20 – 40% больных (Anders H.J. et al., 2018). В настоящее время ДН является ведущей причиной хронической болезни почек, которая при СД 1 типа прогрессирует до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) в течении 15 – 20 лет (Ваек J.H. et al., 2021).

Для устранения гипергликемии и купирования уремии у больных СД 1 типа и терминальной стадией ДН разработано хирургическое лечение в виде сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) (Samoylova M.L. et al., 2019). Однако строгие требования к донору поджелудочной железы, тяжелая хирургическая техника выполнения, риски интра– и постоперационных осложнений, делают СТПиПЖ ограниченным способом лечения (King E.A. et al., 2016). В связи с чем количество СТПиПЖ во всем мире уступает количеству операций по пересадке других органов (Bahar S.G. et al., 2023). Данный факт сказывается на малом количестве исследований, посвященных изучению офтальмологического статуса реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почки, большинство из которых были проведены в конце прошлого и начале нынешнего столетий.

Степень разработанности темы диссертационной работы

Ранее проведенные исследования продемонстрировали стабилизацию ДР у большинства пациентов после СТПиПЖ, проявляющуюся в снижении потребности проведения лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) и витрэктомии

(Chow V.C. et al., 1999; Pearce I.A. et al., 2000; Глазунова А.М. с соавт., 2015). В других работах сообщается об улучшении картины глазного дна, заключающегося в уменьшении зон интравитреальных микрососудистых аномалий, количестве твердых и мягких экссудатов, у 21,3% (Koznarová R. et al., 2000) и 41,7% больных (Giannarelli R. et al., 2005), получивших успешное хирургическое лечение СД 1 типа и терминальной ДН в виде СТПиПЖ. Имеется сообщение о повышении остроты зрения у пациентов с пролиферативной стадией ДР (ПДР) в отдаленные сроки после трансплантации поджелудочной железы и почки (Shipman K.E. et al., 2009). В свою очередь, ряд исследователей не отметили влияние СТПиПЖ на состояние офтальмоскопической картины и зрительные функции больных (Bandello F. et al., 1991; Wang Q. et al., 1994; Voglova V. et al., 2020) или зафиксировали прогрессирование ДР и развитие диабетического макулярного отека (ДМО) в посттрансплантационном периоде (Tsai F.Y. et al., 2017).

На сегодняшний день в современных литературных источниках отсутствует информация о состоянии гемоперфузии макулярной области у больных, перенесших СТПиПЖ, по данным оптической когерентной томографии ангиографии (ОКТА). Не была исследована светочувствительность сетчатки у реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почки. Нет работ, посвященных оценке уровня иммунологического биомаркера патогенеза ДР – сосудистого эндотелиального фактора роста типа А (vascular endothelial growth factor A, VEGF–A) после СТПиПЖ. Не проводился сравнительный анализ состояния зрительных функций и структур глазного дна у пациентов после СТПиПЖ и у больных, получающих экзогенный инсулин и заместительную почечную терапию в виде гемодиализа или изолированной трансплантации почки (ИТП). Данные современных инструментальных и лабораторных методов исследования могут расширить представление о течении ДР до и после пересадки поджелудочной железы и почки, а также позволят разработать адаптированную офтальмологическую схему диагностики и ведения больных СД 1 типа и терминальной ДН.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования являлось установление наиболее информативных критериев мониторинга диабетической ретинопатии для повышения эффективности ведения больных сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить офтальмологические клиничко–морфофункциональные показатели и параметры микроциркуляции макулярной области у больных плохо контролируемым сахарным диабетом 1–го типа, осложненным диабетической ретинопатией и терминальной стадией нефропатии, ожидающих трансплантацию поджелудочной железы и почки, на фоне заместительной почечной терапии программным гемодиализом.
2. Сравнить офтальмологические клиничко–морфофункциональные показатели и параметры микроциркуляции макулярной области у больных сахарным диабетом 1–го типа, осложненным диабетической ретинопатией и

терминальной стадией нефропатии, до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

3. Исследовать уровень иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии – VEGF–А в слезной жидкости больных сахарным диабетом 1–го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.
4. Разработать схему диагностики и ведения диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1–го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

Научная новизна результатов исследования

Разработана методология мониторинга диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1–го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после трансплантации поджелудочной железы и почки, включающая показатели оптической когерентной томографии ангиографии (центральная толщина сетчатки, плотность гемоперфузии в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении сетчатки), микропериметрии (светочувствительность макулы) и иммуноферментного анализа слезной жидкости (уровень VEGF–А).

Доказана информативность оптической когерентной томографии ангиографии в диагностике микроциркуляторных изменений макулы у пациентов до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

Исследован уровень VEGF–А в слезе реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почки, страдающих диабетической ретинопатией.

Проведен сравнительный анализ офтальмологических клинико–морфофункциональных показателей и параметров микроциркуляции макулярной области у пациентов с диабетической ретинопатией и нефропатией, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, перенесших изолированную трансплантацию почки и сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате теоретического анализа исследуемой тематики, было получено более обширное представление о течении ДР у больных СД 1 типа и терминальной стадией ДН до и после хирургического способа восстановления нормогликемии и купирования уремического синдрома. У реципиентов панкреатодуоденального комплекса, в сравнении с больными, получающими экзогенный инсулин и заместительную почечную терапию (гемодиализ, изолированная трансплантация почки), зафиксированы наилучшие морфофункциональные и гемодинамические показатели макулярной области, сопровождающиеся низкой концентрацией иммунологического биомаркера патогенеза диабетических изменений глазного дна – VEGF–А в слезной жидкости.

Для клинической практики предложена схема диагностики и ведения ДР у пациентов с СД 1 типа и терминальной стадией ДН до и после трансплантации поджелудочной железы и почки, основанная на анализе офтальмологических

характеристик (центральная толщина сетчатки, плотность ретинальной гемоперфузии в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении, светочувствительность макулы) и показателей локального цитокинового статуса (концентрация VEGF–А в слезной жидкости). Разработан способ прогнозирования течения ДР после СТПиПЖ (патент на изобретение РФ № 2785270, 05.12.2022).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оптическая когерентная томография с режимом ангиографии является информативным объективным методом диагностики структурных и гемодинамических изменений сетчатой и сосудистой оболочек у пациентов с нарушением выделительной функции почек, которым противопоказано проведение контрастных методов исследования (флюоресцеиновая и индоцианиновая ангиография глазного дна).
2. Выявлено значительное улучшение клинико–морфофункциональных и гемодинамических показателей сетчатки (уменьшение центральной толщины, увеличение плотности ретинальной гемоперфузии в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении, повышение светочувствительности макулы) у больных диабетическим макулярным отеком при изменении осмолярности крови на фоне заместительной почечной терапии программным гемодиализом.
3. Установлено, что достижение физиологической эугликемии у реципиентов панкреатодуоденального аллотранспланта приводит к стабилизации диабетических изменений глазного дна, заключающихся в снижении распространения офтальмоскопических признаков активных очагов пролиферации и диабетического макулярного отека, проявляющихся снижением толщины и улучшением гемоперфузии сетчатки, повышением светочувствительности макулы и снижением слезной концентрации VEGF–А. Комплексное обследование пациентов с использованием оптической когерентной томографии ангиографии, микропериметрии и иммуноферментного анализа слезной жидкости на определение уровня VEGF–А позволяет оценить офтальмологические эффекты хирургического лечения сахарного диабета 1–го типа и терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, достаточной выборкой (106 пациентов), применением современных высокоинформативных методов офтальмологического обследования (фундус–фоторегистрация, оптическая когерентная томография ангиография, офтальмоэхография, фундус–микропериметрия), а также статистической обработкой результатов исследования.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1 от 18.01.2021).

Тема диссертации утверждена Советом хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1 от 19.01.2021).

Апробация диссертации состоялась 26 июня 2023 года на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9).

Основные положения диссертационной работы доложены на: VII ежегодной научно–практической конференции молодых ученых «Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых» (Москва, 04.02.2022); XIII научно-практической конференции молодых ученых–медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное. Эндокринология» (Москва, 01.06.2022); XVIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Федоровские чтения – 2022» (Москва, 07.06.2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику консультирующе – диагностического отделения, офтальмологических отделений ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (акт внедрения в клиническую практику от 12.01.2023) и отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (акт внедрения в клиническую практику от 12.01.2023). Результаты научных исследований включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59 Офтальмология, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей–офтальмологов кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 12.01.2023).

Научные публикации по теме диссертации

Опубликовано 9 научных работ, из них 3 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, и 4 – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS. Получен патент на изобретение РФ (№ 2785270, 05.12.2022).

Личный вклад автора заключается в выделении и обосновании критериев оценки морфофункционального состояния сетчатки, позволяющих осуществлять мониторинг течения диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа и терминальной диабетической нефропатией. Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов научной работы: анализ научной отечественной и зарубежной литературы; обоснование актуальности темы исследования и степени разработанности проблемы; формулирование цели и задач; определение методологического подхода и методов решения задач; проведение анализа полученных данных; обобщение результатов; формирование выводов и положений, выносимых на защиту, и практических рекомендаций; подготовка материалов для публикации по теме диссертационной работы. Автор лично проводил офтальмологическое

обследование пациентов, забор слезной жидкости у больных для лабораторных исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Мониторинг диабетической ретинопатии у больных с трансплантацией почки и поджелудочной железы» соответствует паспорту специальности 3.1.5. Офтальмология и направлению исследования п. 5 – «Совершенствование методов диспансеризации и динамического наблюдения пациентов с хроническими и прогрессирующими видами патологии глаза».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 странице печатного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 208 источников: 35 отечественных и 173 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 36 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена в период с 2020 по 2023 год. Офтальмологические методы исследования проведены на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующая кафедрой, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Лариса Константиновна Мошетьева) в Московском городском офтальмологическом центре ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (руководитель центра, кандидат медицинских наук Гульжияна Шевкетовна Аржиматова), лабораторный анализ образцов слезной жидкости реализован в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Клиническая характеристика пациентов

Обследовано 106 пациентов (212 глаз): мужчин – 49 человек (46,2%), женщин – 57 (53,8%). Из них у 76 человек диагностирован СД 1 типа, осложненный ДР и терминальной стадией ДН, 30 человек не имели глазной и сопутствующей системной патологии. В зависимости от общего состояния, типа терапии СД 1 типа и терминальной стадии ДН, пациенты были разделены на 4 группы (табл. 1):

- 1-я группа (гемодиализ) – больные СД 1 типа и терминальной стадией ДН, получающие инсулинотерапию и приступившие к курсам программного гемодиализа, находящиеся в листе ожидания пересадки поджелудочной железы и почки.
- 2-я группа (ИТП) – больные СД 1 типа и терминальной стадией ДН, получающие инсулинотерапию, после ИТП.
- 3-я группа (СТПиПЖ) – больные СД 1 типа и терминальной стадией ДН после СТПиПЖ.
- 4-я группа (контроль) – здоровые пациенты, без глазной и системной патологии.

Демографические данные пациентов

Показатель		Группа							
		Гемодиализ		ИТП		СТПиПЖ		Контроль	
Количество пациентов, n	мужчины, n (%)	30	14 (46,7)	24	11 (45,8)	22	9 (40,9)	30	15 (50,0)
	женщины, n (%)		16 (53,3)		13 (54,2)		13 (59,1)		15 (50,0)
Количество глаз, n		60		48		44		60	
Возраст, лет (Me [Q1;Q3])		38 [33;41]		40 [34;45]		39 [32;43]		37 [33;45]	
Стаж СД, лет (Me [Q1;Q3])		26 [23;32]		28 [25;31]		27 [22;30]		–	
Продолжительность посттрансплантационного периода, лет (Me [Q1;Q3])		–		4 [2;6]		5 [3;7]		–	

Критерии включения пациентов в исследование: наличие клинико–лабораторно подтвержденного диагноза СД 1 типа и ТХПН в исходе ДН, заместительная почечная терапия в виде гемодиализа или ИТП, перенесенная СТПиПЖ, удовлетворительное функционирование донорского панкреатодуоденального комплекса и почечного трансплантата. Для группы контроля: отсутствие глазных и системных патологий.

Критерии невключения пациентов в исследование: наличие клинико–лабораторно подтвержденного диагноза СД 2 типа, ТХПН недиабетической этиологии, отсутствие удовлетворительного функционирования донорского панкреатодуоденального комплекса и почечного трансплантата. Для группы контроля: наличие глазных и системных патологий.

Пациенты 2 и 3 групп получили успешное хирургическое лечение терминальной ДН в период с 2012 по 2022 год в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (заведующий научным отделением, кандидат медицинских наук Аслан Галиевич Балкаров), заключающееся в купировании уремической интоксикации и в случае пересадки поджелудочной железы нормализации гликемического профиля (рис. 1).

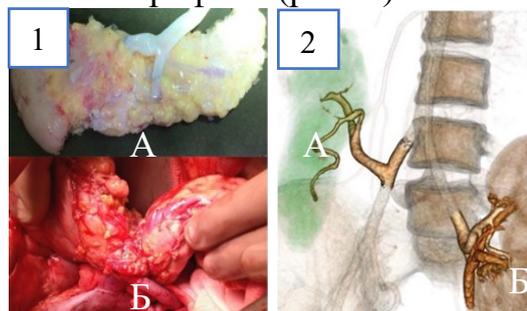


Рисунок 1. Хирургическое лечение больных СД 1 типа и ТХПН. 1 – этапы трансплантации поджелудочной железы: А – подготовка донорского панкреатодуоденального комплекса, Б – донорский панкреатодуоденальный трансплантат в брюшной полости реципиента после реперфузии; 2 – компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием в режиме 3D–реконструкции. Типичное расположение трансплантатов: А – поджелудочной железы, Б – почки.

После трансплантации больные принимают пожизненную поддерживающую иммуносупрессивную терапию для предупреждения

отторжения пересаженных органов в виде фиксированных доз ингибиторов кальциневрина, Микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов. Пациенты 2 группы, кому была выполнена операция по пересадки только почки получают интенсивную инсулинотерапию в виде многократных инъекций или постоянной подкожной инфузии инсулина при помощи инсулиновой помпы.

Пациенты 1 группы на период исследования состояли в листе ожидания трансплантации органов, получали интенсивную инсулинотерапию и 4-часовые курсы гемодиализа 3 раза в неделю. Во время нахождения в листе ожидания пациентам осуществлялся регулярный (1 раз в 2 месяца) мониторинг состояния здоровья для установления наличия соответствия характеристикам потенциального реципиента. Отбор и наблюдение за реципиентами производились хирургами отделения трансплантации почки и поджелудочной железы на основании лабораторных, инструментальных (рентгенологических, ультразвуковых и эндоскопических) методов исследования и заключений узких специалистов (эндокринолога, кардиолога, нефролога, невролога, офтальмолога, подолога, анестезиолога).

Офтальмологические методы исследования

Офтальмологический осмотр заключался в применении традиционных (определение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), пневмотонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия) и специальных методов исследования, включающих измерение светочувствительности макулярной области (СМ) при помощи фундус-микропериметра MAIA (CenterVue Spa, Италия), фоторегистрацию глазного дна при помощи цветной фундус-камеры TRC-NW8 (Topcon, Япония), ультразвуковое исследование на аппарате AVISO (Quantel Medical, Франция), измерение центральной толщины сетчатки (ЦТС) и толщины субфовеолярной хориоидеи, параметров фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и плотности капиллярной перфузии 4 сосудистых сплетений (поверхностное и глубокое капиллярное сплетение сетчатки (ПКСС и ГКСС), слой хориокапилляров (ХК) и глубокий слой хориоидеи (ГСХ)) в зоне фовеа и парафовеа макулярной области на оптическом когерентном томографе RS-3000 Advance2 (Nidek, Япония). ОКТА-сканы пациентов, имеющих следы лазерного лечения макулы, с артефактами, ошибками сегментации сосудистых слоев и низким качеством индекса силы сигнала были исключены из анализа состояния макулярного кровотока.

Методы исследования гликемического профиля и функции почек

Оценка компенсации углеводного обмена заключалась в проведении анализа крови на определение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Для оценки функционального состояния почек у пациентов определяли концентрацию креатинина и мочевины в сыворотке крови, проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI.

Лабораторное исследование образцов слезной жидкости

Забор образцов слезной жидкости проводили в процедурном кабинете. Слезу получали в ответ на вдыхание пациентом раздражающего запаха паров нашатырного спирта. Уровень VEGF-A (пг/мл) определяли методом

твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактивов (Quantikine ELISA VEGF Immunoassay kit Six Pack, R&D Systems, США) на люминометре (Perkin–Elmer Victor X3, США).

Статистическая обработка полученных результатов

Анализ результатов исследования осуществляли при помощи программного пакета StatTech v.3.1.0 (ООО «Статтех», Россия) и Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США). Количественные переменные приведены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) с границами 95% доверительного интервала (95% ДИ) или, в случае отсутствия нормального распределения, в виде медианы (Me) со значением нижнего и верхнего квартилей $[Q1;Q3]$. Для сравнения групп по количественным признакам были использованы следующие статистические критерии: t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнительного анализа качественных признаков были применены: точный критерий Фишера и Хи-квадрат Пирсона. Взаимосвязь между переменными, включая степень тесноты и направление, была определена с использованием коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Динамика офтальмологических клинико–морфофункциональных показателей и параметров микроциркуляции макулярной области у больных из листа ожидания трансплантации поджелудочной железы и почки на фоне курсов программного гемодиализа

Обследовано 30 больных (60 глаз) СД 1 типа и терминальной стадией ДН, получающих инсулинотерапию и приступивших к заместительной почечной терапии гемодиализом (1–я группа). Больные на период исследования по общему состоянию являлись потенциальными реципиентами панкреатодуоденального комплекса и почки, числились в листе ожидания трансплантации органов.

Согласно имеющимся у пациентов офтальмологическим заключениям, большая часть больных 1 группы к моменту развития ТХПН страдала ДР и успела получить лечение заболевания (52 глаза, 86,7%) в виде: ЛКС – 14 глаз (23,3%); интравитреального введения ингибитор ангиогенеза (ИВВ ИАГ) – 3 глаза (5,0%); витреоретинальной хирургии – 3 глаза (5,0%) или комбинированного лечения (ЛКС±ИВВ ИАГ±витрэктомия) – 32 глаза (53,4%).

Исследование структур глазного дна с помощью офтальмоскопии и фундус – фоторегистрации в 7 из 60 глаз больных, получающих гемодиализ, было затруднено по причине выраженного помутнения оптических сред (зрелая катаракта, тотальный и субтотальный гемофтальм) и терминальных проявлений ДР (тотальная тракционная отслойка сетчатки). Оценка состояния задних отделов глаз в таких случаях проводилась при помощи ультразвуковых методов (офтальмоэхография).

В глазах, доступных осмотру глазного дна методом биомикроофтальмоскопии и фундус–фоторегистрации, встречались признаки препролиферативной ДР (ППДР) (16 глаз, 30,2%) и ПДР (37 глаз, 69,8%).

Офтальмоскопические признаки активного пролиферативного процесса, заключающиеся в наличии участков неоваскуляризации и витреальных геморрагий, присутствовали в 20 глазах (54,1%), в 17 глазах (45,9%) была зафиксирована фаза ремиссии ПДР. ДМО был отмечен в 14 глазах (26,4%).

ЦТС у больных СД 1 типа и ТХПН была выше значений контрольной группы (348,5 [334,2;388,8] против 262,1 [257,3;267,8] мкм; $p < 0,05$). Наибольшая толщина сетчатки в глазах с ДР выявлена в случаях наличия офтальмоскопических признаков ДМО (ЦТС: при ДР и ДМО – 469,6 [448,3;490,9] мкм, при ДР без ДМО – 328,5 [318,8;345,0] мкм; $p < 0,05$). На 3 и 6 месяце гемодиализа наблюдалось статистически значимое снижение ЦТС от исходных додиализных значений среди больных ДМО (ЦТС: на 3 месяце диализа – 369,9 [351,9;387,9] мкм; 6 месяц диализа – 316,1 [302,1;330,2] мкм; $p < 0,05$) (рис. 2).

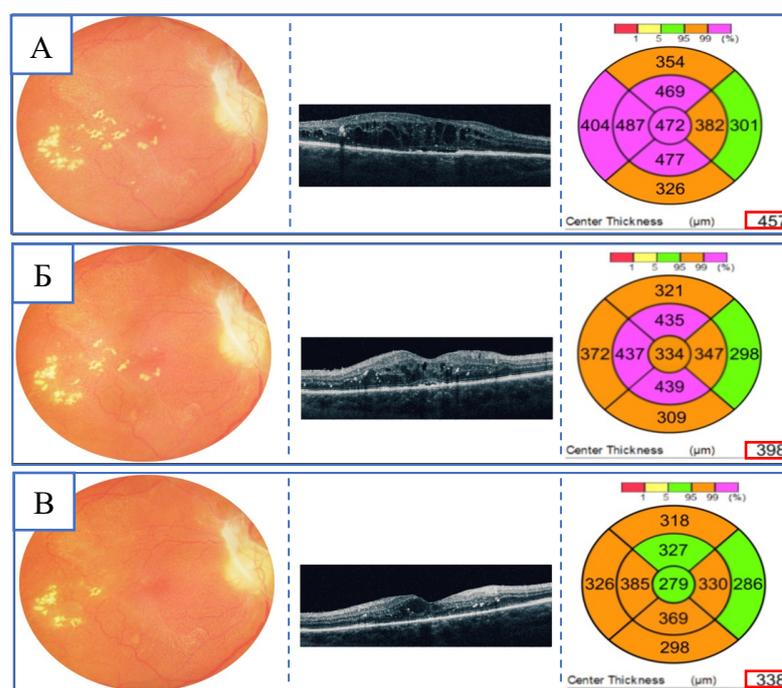


Рисунок 2. Клиническое наблюдение: результаты осмотра (фотография глазного дна, ОКТ скан макулярной области правого глаза) больной К., 36 лет, страдающей СД 1 типа, осложненным терминальной ДН, ПДР и ДМО до начала гемодиализа (А), на 3 (Б) и 6 месяце (В) заместительной почечной терапии.

В свою очередь, разница в толщине сетчатки в глазах с ДР без ДМО от исходных значений на 3 месяце лечения гемодиализом была статистически незначима (328,5 [318,8;345,0] против 322,9 [311,8;341,2] мкм; $p > 0,05$) и достоверно снизилась только к 6 месяцу заместительной почечной терапии (до 307,6 [301,0;310,2] мкм).

Отсутствовало различие в толщине субфовеолярной хориоидеи между глазами с ДР и ДМО и глазами с ДР без ДМО (331,2 [327,8;343,1] против 329,4 [322,6;342,9] мкм; $p > 0,05$), но при этом значение толщины хориоидеи в глазах больных СД 1 типа и терминальной ДН было значительно выше, чем в глазах контрольной группы (339,3 [324,4;341,3] против 313,3 [305,8;318,5] мкм; $p < 0,05$). С началом курсов заместительной почечной терапии толщина субфовеолярной хориоидеи уменьшилась (до 294,9 [289,8;300,4] мкм на 3 месяце

гемодиализа; $p < 0,05$) и оставалась пределах данных значений на протяжении полугода диализной терапии (295,4 [290,2;300,1] мкм на 6 месяце гемодиализа).

Зрительные функции у больных СД 1 типа и ТХПН были достоверно ниже контрольной группы (МКОЗ: при ДР и ДМО – 0,1 [0,05;0,3], при ДР без ДМО – 0,5 [0,3;0,8], контроль – 1,0 [1,0;1,5]; СМ: при ДР и ДМО – 16,7 [13,8;19,3] дБ, при ДР без ДМО – 21,1 [20,1;24,3] дБ, контроль – 31,4 [29,9;33,5] дБ; $p < 0,05$). К 6 месяцу диализной терапии было зафиксировано улучшение СМ как в глазах с ДР без ДМО (с 21,1 [20,1;24,3] до 24,2 [22,4;25,9] дБ; $p < 0,05$), так и в глазах с ДР и ДМО (с 16,7 [13,8;19,3] до 20,3 [19,2;22,1] дБ; $p < 0,05$). МКОЗ повысилась в глазах больных с отеком макулы (с 0,1 [0,05;0,3] до 0,3 [0,1; 0,5]; $p < 0,05$), в глазах с ДР без ДМО осталась в пределах исходных значений ($p > 0,05$).

Из 53 ОКТА – сканов результаты исследования 11 глаз больных группы гемодиализа были исключены из анализа по причине наличия следов лазерного лечения и грубых изменений архитектоники макулярной области, нарушающих сегментацию сосудистых сплетений сетчатки и хориоидеи.

В глазах больных СД 1 типа и ТХПН, в сравнении с группой контроля, отмечена наибольшая площадь (0,42 [0,36;0,44] против 0,23 [0,21;0,26] мм²; $p < 0,05$) и периметр (2,81 [2,74;2,85] против 2,08 [1,94;2,23] мм; $p < 0,05$), низкий индекс окружности (0,61 [0,55;0,62] против 0,78 [0,65;0,80]; $p < 0,05$) ФАЗ. У больных ДМО было более высокое значение площади ФАЗ, чем у пациентов с ДР без отека макулы (0,45 [0,39;0,49] против 0,39 [0,33;0,42] мм²; $p < 0,05$). По результатам анализа статистически значимых изменений параметров ФАЗ на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом не наблюдалось ($p > 0,05$).

Плотность гемоперфузии сетчатки в глазах больных СД 1 типа и терминальной ДН была ниже, чем в глазах контрольной группы ($p < 0,05$). До начала курсов диализной терапии глаза с ДР и ДМО продемонстрировали меньший показатель плотности гемоперфузии ПКСС и ГКСС, чем глаза с ДР без отека макулы ($p < 0,05$). Во время диализной терапии плотность ретинальной гемоперфузии не претерпела выраженных изменений в глазах больных ДР без ДМО ($p > 0,05$), а в глазах с ДР и ДМО значительно улучшилась ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика плотности ретинальной гемоперфузии на фоне курсов программного гемодиализа

Сектор	с ДМО			без ДМО			контроль
	до диализа	3 месяц	6 месяц	до диализа	3 месяц	6 месяц	
Плотность перфузии поверхностного капиллярного сплетения, %*							
Фовеа	10,6 ^{\$} [9,7;13,4]	13,7 ^{#,\$} [11,8;17,2]	15,8 ^{#,\$} [13,9;17,2]	17,4 ^{\$} [16,9;18,5]	17,5 ^{\$} [16,3;18,2]	18,1 ^{\$} [16,8;18,8]	27,3 [26,1;28,5]
Парафовеа	19,7 ^{\$} [17,2;21,6]	21,8 ^{#,\$} [19,8;23,6]	25,6 ^{#,\$} [24,1;28,5]	28,0 ^{\$} [27,2;29,2]	28,3 ^{\$} [27,2;29,2]	28,7 ^{\$} [27,4; 29,7]	51,3 [49,3;52,7]
Среднее значение	17,9 ^{\$} [15,7;19,9]	20,1 ^{#,\$} [18,2;22,3]	23,6 ^{#,\$} [22,9;26,2]	25,9 ^{\$} [25,2;27,0]	26,1 ^{\$} [25,0;27,0]	26,6 ^{\$} [25,1; 27,2]	46,5 [44,6;47,8]
Плотность перфузии глубокого капиллярного сплетения, %*							
Фовеа	15,4 ^{\$} [14,1;17,0]	18,7 ^{#,\$} [16,3;20,4]	20,9 ^{#,\$} [19,1;22,3]	24,0 ^{\$} [23,0;24,8]	24,6 ^{\$} [23,4;25,1]	25,1 ^{\$} [23,1;25,9]	39,5 [37,3;40,8]

Продолжение таблицы 2							
Сектор	с ДМО			без ДМО			контроль
	до диализа	3 месяц	6 месяц	до диализа	3 месяц	6 месяц	
Плотность перфузии глубокого капиллярного сплетения, %*							
Парафовеа	27,5 ^{\$} [25,3;31,4]	30,6 ^{#, \$} [29,3;34,3]	33,5 ^{#, \$} [31,2;36,3]	36,3 ^{\$} [34,3;37,3]	37,1 ^{\$} [34,3;38,1]	37,4 ^{\$} [34,3;37,9]	61,4 [60,1;63,2]
Среднее значение	25,0 ^{\$} [23,0;28,5]	28,2 ^{#, \$} [26,7;31,5]	31,0 ^{#, \$} [28,8;33,5]	33,8 ^{\$} [32,0;34,8]	34,6 ^{\$} [32,1;34,9]	35,0 ^{\$} [32,6; 35,5]	57,0 [55,5;58,7]
Примечания: * – значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей [Q1;Q3]; #, \$ – статистически значимые различия (p <0,05) в сравнении с данными до начала диализной терапии (#) и результатами контрольной группы (\$).							

Наибольший показатель плотности гемоперфузии хориоидеи в слое ХК и ГСХ был у здоровых пациентов (среднее значение перфузии макулы: в ХК – 65,3 [64,1;66,2]%; в ГСХ – 62,3 [60,7;63,8]%), чем у пациентов с СД 1 типа и терминальной ДН (среднее значение перфузии макулы: в ХК – 59,2 [54,6;61,2]%; в ГСХ – 55,0 [50,1;56,2]%) (p <0,05). Не было выявлено разницы в плотности перфузии ХК и ГСХ между глазами с ДР и ДМО и глазами с ДР без ДМО (p >0,05). Значение плотности перфузии хориоидеи у пациентов достоверно снизились к 3 месяцу курсов гемодиализа (среднее значение перфузии макулы: в ХК – с 59,2 [54,6;61,2] до 54,5 [52,6;57,1]%; в ГСХ – с 55,0 [50,1;56,2] до 50,6 [49,1;52,1]%; p <0,05) и сохранилось на том же уровне по результатам осмотра на 6 месяце заместительной почечной терапии (среднее значение перфузии макулы: в ХК – 54,6 [52,5;57,0]%; в ГСХ – 50,7 [49,4;52,1]%).

На фоне курсов программного гемодиализа, наряду с описанными изменениями офтальмологических параметров у больных наблюдалось изменение уровня систолического артериального давления (с 159,0 ± 8,0 до 146,2 ± 5,6 мм рт. ст.; p <0,05) и частичное купирование гиперазотемии, проявляющееся снижением уровня сывороточного креатинина (с 657,7 ± 36,8 до 470,3 ± 36,5 мкмоль/л; p <0,05) и мочевины (с 18,8 ± 0,4 до 9,5 ± 0,8 ммоль/л; p <0,05). При сопоставлении измененных на фоне заместительной почечной терапии системных и офтальмологических показателей больных были выявлены корреляционные взаимосвязи: между динамикой уровня креатинина и ЦТС (r_{xy} = 0,313; p <0,05), мочевины и ЦТС (r_{xy} = 0,442; p <0,05), креатинина и среднего значения плотности перфузии ПКСС (r_{xy} = -0,689; p <0,05), креатинина и среднего значения плотности перфузии ГКСС (r_{xy} = -0,433; p <0,05), систолического артериального давления и толщины хориоидеи (r_{xy} = 0,640; p <0,05), систолического артериального давления и среднего значения плотности перфузии ГСХ (r_{xy} = 0,493; p <0,05).

Результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций у пациентов после трансплантации поджелудочной железы и почки

Обследовано 46 больных (92 глаза) СД 1 типа и терминальной стадией ДН, из которых 24 человека перенесли ИТП (2-я группа) и 22 пациента – СТПиПЖ (3-я группа).

В связи с имеющимися продвинутыми стадиями ДР в большинстве случаев у пациентов группы ИТП и СТПиПЖ имелась предшествующая исследованию терапия заболевания. В группе ИТП лечение ДР было произведено в 42 глазах (87,4%): ЛКС – 10 глаз (20,8%); ИВВ ИАГ – 5 глаз (10,4%); витрэктомия – 4 глаза (8,3%); комбинированное лечение – 23 глаза (47,9%). В группе СТПиПЖ клиничко–анамнестические данные, указывающие на наличие предшествующей терапии ДР, отмечались в 39 глазах (88,6%): ЛКС – 9 глаз (20,5%); ИВВ ИАГ – 3 глаза (6,8%); витрэктомия – 6 глаз (13,6%); комбинированное лечение – 21 глаз (47,7%).

Ретроспективный анализ лабораторных показателей крови у больных 2 и 3 групп позволил выявить почти полное разрешение гиперазотемии и увеличение СКФ на фоне перенесенного хирургического лечения терминальной стадии ДН, в отличие от пациентов из листа ожидания пересадки органов, получающих диализную терапию. В случае одномоментной пересадки почки и поджелудочной железы наряду с улучшением экскреторной функции почек наблюдалась нормализация гликемического профиля больных (табл. 3)

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей крови на фоне трансплантации почки и поджелудочной железы

Группа		Результаты лабораторного исследования крови*				
		Гликемия натощак, ммоль/л	HbA _{1c} , %	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	СКФ, мл/мин/1,73м ²
ИТП	До ИТП	9,6±1,7	9,3±0,9	501,3±49,3	15,8±1,5	10,9±0,4
	После ИТП	9,7±1,3	9,1±1,1	115,8±20,2 [#]	7,2±1,0 [#]	52,3±17,7 [#]
СТПиПЖ	До СТПиПЖ	9,1±1,2	9,4±1,2	501,3±49,3	16,2±1,4	11,2±0,7
	После СТПиПЖ	5,1±0,9 [#]	5,2±1,2 [#]	114,5±10,7 [#]	7,1±1,1 [#]	51,9±18,2 [#]

Примечания: * – результаты лабораторного исследования крови приведены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M±SD); # – статистически значимые различия (p < 0,05) лабораторных показателей в сравнении с показателями до хирургического лечения терминальной ДН (#).

Исследование структур глазного дна при помощи офтальмоскопии и фундус–фоторегистрации было доступно в 83 из 92 глазах реципиентов почечного и панкреатодуоденального трансплантатов (в группе ИТП – 44 глаза, в группе СТПиПЖ – 39 глаз). В 4 глазах 3 больных после ИТП и в 5 глазах 4 пациентов группы СТПиПЖ имелись выраженные изменения оптических сред (интенсивные помутнениями хрусталика, массивное кровоизлияние в стекловидное тело), тотальная тракционная отслойка сетчатки. В данных случаях исследование состояния задних отделов глаза ограничивалось результатами ультразвуковых методов исследования (В–скан).

По данным анализа клинической картины глазного дна, в 31,8% случаях (n = 14 глаз) группы ИТП и в 30,8% случаях (n = 12 глаз) группы СТПиПЖ выявлены признаки ППДР. ПДР была отмечена в 68,2% глаз (n = 30) больных после ИТП и 69,2% глаз (n = 27) пациентов после СТПиПЖ. Офтальмоскопические признаки ДМО зарегистрированы в 14 глазах (31,8%)

группы ИТП и в 5 глазах (12,8%) группы СТПиПЖ. Активная фаза ПДР и ДМО встречались с наименьшей частотой среди реципиентов панкреатодуоденального комплекса, чем среди больных групп ИТП и гемодиализа (активная пролиферация: гемодиализ – 20 глаз (54,1%), ИТП – 16 глаз (53,3%), СТПиПЖ – 7 глаз (25,9%); ДМО: гемодиализ – 14 глаз (26,4%), ИТП – 14 глаз (31,8%), СТПиПЖ – 5 глаз (12,8%); $p < 0,05$). Все случаи активной пролиферации и ДМО среди реципиентов панкреатодуоденального комплекса были выявлены в первые 24 месяца после трансплантации органов.

При сравнительном анализе количественных показателей ОКТ в группах ИТП и СТПиПЖ, как и в группе больных, ожидающих пересадку органов, отмечалось наибольшее значение толщины сетчатки, чем в группе контроля (ЦТС: гемодиализ – 306,1 [296,2;312,9] мкм, ИТП – 316,5 [294,8;406,0] мкм, СТПиПЖ – 288,3 [272,5;319,5] мкм, контроль – 262,1 [257,3;267,8] мкм; $p < 0,05$). ЦТС у пациентов с восстановленной эндокринной функцией поджелудочной железы на фоне СТПиПЖ была достоверно ниже, чем у больных на диализе и после ИТП ($p < 0,05$).

Толщина субфовеолярной хориоидеи (Ме: гемодиализ – 295,4 [290,2;300,1] мкм, ИТП – 289,5 [279,8;299,4] мкм, СТПиПЖ – 297,2 [287,5;304,3] мкм, контроль – 313,3 [305,8;318,5] мкм; $p < 0,05$) среди здоровых пациентов была статистически значимо выше, чем среди больных СД 1 типа и терминальной стадией ДН. Не было отмечено достоверного различия в толщине хориоидеи между пациентами, получающих диализ и больными групп ИТП и СТПиПЖ ($p > 0,05$).

Состояние микроциркуляции макулярной области по данным ОКТА было проанализировано в 34 глазах больных группы ИТП и в 31 глазу пациентов группы СТПиПЖ. Результаты ОКТА 18 глаз больных 2 и 3 групп были не приняты во внимание, в связи с имеющимися следами лазерного лечения макулярной области и грубыми изменениями архитектоники сетчатой и сосудистой оболочек, нарушающих сегментацию сосудистых сплетений.

Между больными группы гемодиализа и пациентами после ИТП и СТПиПЖ не наблюдалось различий в параметрах ФАЗ (площадь: гемодиализ – 0,41 [0,38;0,45] мм², ИТП – 0,40 [0,37;0,43] мм², СТПиПЖ – 0,39 [0,36;0,44] мм²; периметр: гемодиализ – 2,80 [2,76;2,83] мм, ИТП – 2,81 [2,75;2,84] мм, СТПиПЖ – 2,79 [2,75;2,84] мм; индекс окружности: гемодиализ – 0,60 [0,56;0,62], ИТП – 0,59 [0,57;0,62], СТПиПЖ – 0,58 [0,55;0,61]; $p > 0,05$).

Плотность гемоперфузии сетчатки (среднее значение перфузии макулы в ПКСС: гемодиализ – 25,1 [24,0;26,8]%, ИТП – 24,9 [23,7;26,7]%, СТПиПЖ – 27,6 [25,7;28,5]%, контроль – 46,5 [44,6;47,8]%; среднее значение перфузии макулы в ГКСС: гемодиализ – 33,0 [30,7;34,5]%, ИТП – 33,4 [29,6;35,2]%, СТПиПЖ – 35,6 [32,9;37,1]%, контроль – 57,0 [55,5;58,7]%; $p < 0,05$) у больных из листа ожидания трансплантации и пациентов после хирургического лечения терминальной ДН была достоверно ниже значений контрольной группы. При этом ретинальная гемоперфузия у реципиентов панкреатодуоденального комплекса была выше, чем у больных на диализе и после ИТП, получающих экзогенный инсулин ($p < 0,05$) (рис. 3).

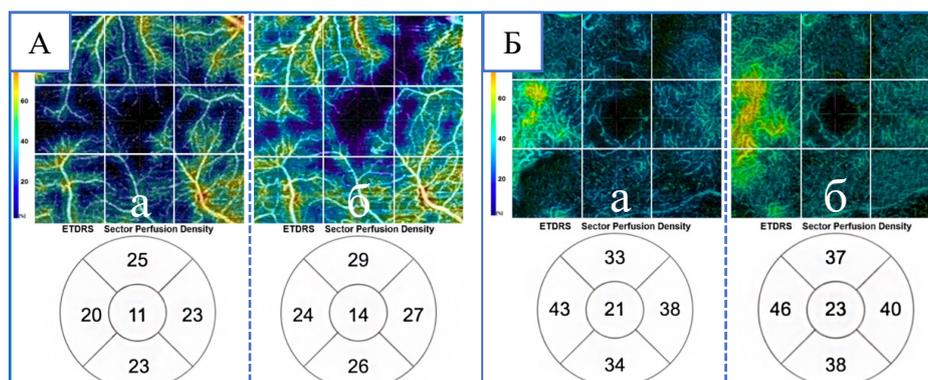


Рисунок 3. Клиническое наблюдение: результаты плотности перфузии ПКСС (А: а – до СТПиПЖ (во время диализной терапии), б – спустя 12 месяцев после СТПиПЖ) и ГКСС (Б: а – до СТПиПЖ (во время диализной терапии), б – спустя 12 месяцев после СТПиПЖ) у больной Ж., 40 лет, страдающей СД 1 типа, терминальной ДН и ПДР.

При сравнительном анализе гемоперфузии хориоидеи в слое ХК и ГСХ у больных СД 1 типа и ТХПН отмечено наименьшее значение показателей плотности перфузии собственной сосудистой оболочки, чем у здоровых пациентов ($p < 0,05$). При этом в глазах больных с восстановленной эндокринной функцией поджелудочной железы плотность гемоперфузии хориоидеи была достоверно выше значений больных, получающих инсулинотерапию и заместительную почечную терапию в виде гемодиализа или ИТП ($p < 0,05$) (рис. 4).

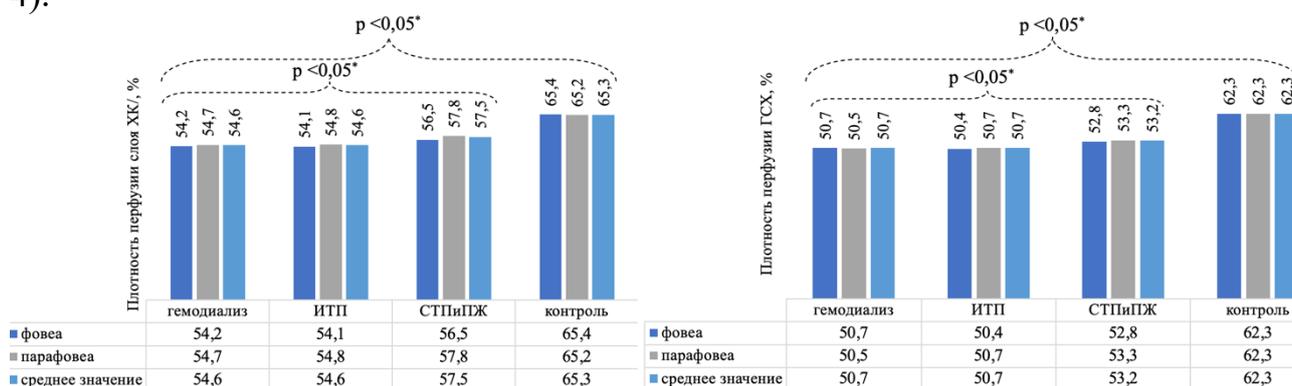


Рисунок 4. Анализ плотности гемоперфузии хориоидеи до и после трансплантации поджелудочной железы и почки (примечания: значения плотности гемоперфузии приведены в виде медианы (Me); * – различия показателей статистически значимы).

Пациенты группы СТПиПЖ, в сравнении с больными после ИТП и на диализе, имели наивысшую МКОЗ и СМ (МКОЗ: гемодиализ – 0,5 [0,2;0,6], ИТП – 0,5 [0,3;0,6], СТПиПЖ – 0,7 [0,4;0,8]; СМ: гемодиализ – 23,1 [19,2;25,8] дБ, ИТП – 23,6 [19,3;25,2] дБ, СТПиПЖ – 25,7 [23,4;27,1] дБ; $p < 0,05$).

В завершение, по результатам осмотра больных СД 1 типа и терминальной ДН была проанализирована потребность в офтальмологическом лечении. Показания к первичной или дополнительной ЛКС присутствовали в большей степени в глазах больных группы гемодиализа (24 глаза, 45,3%) и ИТП (19 глаз, 43,2%), чем в глазах реципиентов панкреатодуоденального комплекса (8 глаз, 20,5%) ($p < 0,05$). Показания к проведению ИВВ ИАГ в меньшей степени зафиксированы в группе СТПиПЖ (2 глаза, 5,1%), чем среди больных после ИТП (11 глаз, 25,0%) и пациентов из листа ожидания пересадки органов (10 глаз, 18,9%) ($p < 0,05$). Стоит отметить, что все случаи активного

офтальмологического ведения больных ДР из группы СТПиПЖ были показаны и выполнены в более ранние сроки посттрансплантационного периода (первые 24 месяца после оперативного лечения СД 1 типа и ТХПН).

Результаты анализа уровня иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии (VEGF–А) в слезной жидкости больных до и после трансплантации поджелудочной железы и почки

Иммуноферментный анализ слезы на определение уровня VEGF–А был проведен 82 пациентам: 30 больным плохо контролируемым СД 1 типа и терминальной ДН, находящимся в листе ожидания пересадки поджелудочной железы и почки (группа гемодиализа); 22 больным СД 1 типа и терминальной ДН после успешной пересадки поджелудочной и почки (группа СТПиПЖ); 30 пациентам без глазной и сопутствующей хронической системной патологии (группа контроля).

По результатам лабораторного исследования слезной жидкости наименьшая концентрация VEGF–А была выявлена у пациентов контрольной группы, чем у больных из листа ожидания хирургического лечения СД 1 типа и ТХПН и после СТПиПЖ ($p < 0,05$). Более высокие значения слезного уровня VEGF–А зафиксированы среди потенциальных реципиентов панкреатодуоденального комплекса и почки, нежели чем у больных с пересаженными функционирующими аллотрансплантатами ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Анализа уровня VEGF–А в образцах слезной жидкости

Показатель	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	p
VEGF–А, пг/мл	Гемодиализ (1)	2006,1	1560,1 – 2380,8	$p_{1-2} < 0,05^*$
	СТПиПЖ (2)	1626,7	1306,5 – 1905,3	$p_{1-3} < 0,05^*$
	Контроль (3)	589,4	438,2 – 787,7	$p_{2-3} < 0,05^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

В сравнении с больными ПДР в фазе ремиссии (VEGF–А: 1587,7 [1253,8;1809,4] пг/мл) и без ДМО (VEGF–А: 1656,2 [1387,1;1933,6] пг/мл), у пациентов, имеющих офтальмоскопические признаки активного пролиферативного процесса (VEGF–А: 2395,7 [2184,2;2590,1] пг/мл) и отека макулы (VEGF–А: 2573,5 [2296,3;2844,7] пг/мл), выявлены наибольшие уровни цитокина в слезе ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам комплексного офтальмологического обследования, включающего традиционные и специальные инструментальные методы исследования, у больных плохо контролируемым СД 1 типа и терминальной ДН к моменту начала заместительной почечной терапии гемодиализом, по сравнению с пациентами контрольной группы, выявлены офтальмоскопические признаки продвинутых стадий ДР в ряде случаев сочетающихся с ДМО. Наличие диабетических изменений глазного дна сопровождалось изменением офтальмологических показателей: высокая толщина и низкое значение плотности гемоперфузии сетчатки и хориоидеи; большая площадь и периметр, меньший индекс окружности ФАЗ; низкая МКОЗ и СМ. Выявленные морфофункциональные и гемодинамические биомаркеры диабетического

поражения глазного дна претерпели частичное изменение на фоне продолжительной диализной терапии в виде:

- Снижения толщины и увеличения плотности гемоперфузии сетчатки, которое было более выражено в глазах больных ДМО. В норме гематоретинальный барьер, состоящий из перицитов и эндотелиальных клеток, имеет функцию ауторегуляции, которая обеспечивает баланс жидкости и электролитов между внутрисосудистым и межклеточным пространствами сетчатки. Функция сосудистой ауторегуляции заключается в предотвращении избыточного накопления жидкости в сетчатой оболочке (O'Leary F. et al., 2023). При СД хроническое воспаление, вызванное цитокинами, продуцируемыми эндотелиальными клетками и глией сетчатки, нарушает межклеточные соединения эндотелия и приводит к выпадению перицитов. Несостоятельность гематоретинального барьера влечет за собой сбой механизмов сосудистой ауторегуляции сетчатки. Данные патологические изменения могут лежать в основе развития ДМО (Das A. et al., 2015). Полученные результаты анализа состояния сетчатки, корреляционные взаимосвязи результатов офтальмологического обследования и лабораторных показателей функции почек позволяют предположить, что изменение осмолярности крови при гемодиализе приводит к снижению толщины сетчатки. В свою очередь, резорбция интратретинальной жидкости, уменьшает экстравазальную компрессию, что проявляется увеличением показателя плотности ретинальной гемоперфузии.
- Снижения толщины и уменьшения плотности гемоперфузии хориоидеи. В отличие от сосудов сетчатки хориоидея лишена функции ауторегуляции. В иннервации сосудистой оболочки глаза принимает участие симпатический отдел вегетативной нервной системы (Spaide R.F., 2020). Следовательно, можно предположить, что наблюдаемые изменения сосудистой оболочки у диализных пациентов в виде снижения толщины и плотности гемоперфузии хориоидеи развиваются из-за прямой потери жидкости организмом и активации компенсаторной симпатической вазоконстрикции в ответ на изменение уровня перфузионного давления.
- Улучшения функций центрального зрения. Выявлено улучшение СМ в глазах больных ДР как с ДМО, так и без него. Наряду с улучшением светочувствительности, глаза с ДР и ДМО продемонстрировали повышение МКОЗ. Улучшение зрительных функций на фоне гемодиализной терапии есть не что иное, как клиническое проявление снижения отека сетчатки и улучшение ретинальной гемоперфузии, которые были более заметны в глазах больных ДМО.

Результаты диссертационного исследования согласуются с ранее опубликованными работами зарубежных авторов, в которых сообщалось о том, что после инициации диализной терапии у пациентов отмечается снижение толщины сетчатой и сосудистой оболочек, изменение гемоперфузии сетчатки и слоя ХК, а также происходит повышение остроты зрения (Shin Y.U. et al., 2018; Zhang Y. et al., 2018; Hwang H. et al., 2019; Takamura Y. et al., 2020). В дополнение к проведенным исследованиям, в данной работе при помощи ОКТА впервые

были изучены такие характеристики микроциркуляции макулярной области, как параметры ФАЗ и плотность перфузии глубокого слоя хориоидеи, а также проведена оценка результатов микропериметрии.

Стоит отметить, что гемодиализ не всегда приводит к полному разрешению ДМО, особенно в случаях диффузных форм заболевания, сопровождающихся высокой толщиной сетчатки. Первично, как и при развитии терминальной стадии ДН, ответственной за изменение сетчатки является хроническая гипергликемия. Частичное купирование гиперазотемии и выведение из организма излишков жидкости при диализе может послужить благоприятным фоном для положительного эффекта от применения имеющихся офтальмологических методов лечения ДМО и в некоторых случаях снизить потребность их использования.

В работе проведен сравнительный анализ офтальмологических клинико–морфофункциональных показателей и состояния гемоперфузии макулы у потенциальных реципиентов на гемодиализе и больных, которые перенесли успешное хирургическое лечение основного заболевания в виде трансплантации почки и поджелудочной железы. Выявлено, что пациенты с функционирующей пересаженной поджелудочной железой, в отличие от больных на гемодиализе и с пересаженной почкой, получающих инсулинотерапию, имели наименьшую частоту ДМО и активной фазы ПДР, проявляющуюся наименьшим значением ЦТС, наилучшими показателями плотности ретинальной и хориоидальной гемоперфузии, наивысшей МКОЗ и СМ, низкой концентрацией VEGF–А в слезной жидкости, наименьшей потребностью активного офтальмологического введения в виде ЛКС и ИВВ ИАГ.

Полученные результаты исследования согласуются с ранее опубликованными работами, в которых сообщается об улучшении и стабилизации офтальмологических клинико–морфофункциональных показателей у большинства больных ДР после пересадки поджелудочной железы (Chow V.C. et al., 1999; Pearce I.A. et al., 2000; Koznarová R. et al., 2000; Giannarelli R. et al., 2005; Глазунова А.М. с соавт., 2015). В дополнении к проведенным работам, в данном исследовании впервые при помощи ОКТА были изучены характеристики микроциркуляции макулярной области, проанализированы показатели микропериметрии и исследован уровень VEGF–А неинвазивным методом в слезных образцах больных после СТПиПЖ.

Однако нужно отметить, что в течение первых двух лет после пересадки поджелудочной железы, часть пациентов имели офтальмоскопические признаки ДМО и активной фазы ПДР, что может быть обусловлено отсутствием своевременной эффективной терапии данных состояний в дооперационном периоде СТПиПЖ, а также возможным их усугублением или появлением в послеоперационном периоде на фоне присоединения транзиторной ДР. Наличие риска ухудшения офтальмоскопической картины после пересадки поджелудочной железы нужно учитывать в определении частоты офтальмологических осмотров пациентов в ранние сроки посттрансплантационного периода.

Необходимо помнить, что прием пожизненной иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов может сопровождаться присоединением осложнений со стороны органа зрения в виде катаракты (Raczyńska D.A. et al., 2018) и повышения внутриглазного давления (Su C.C. et al., 2014), а также создавать благоприятный фон для развития внутриглазных инфекционных процессов (Silva F. et al., 2022). Поэтому важно продолжать офтальмологическое наблюдение за реципиентами панкреатодуоденального комплекса, возможно с более низкой частотой, в отдаленные сроки посттрансплантационного периода для своевременного выявления присоединения данных состояний.

Таким образом, на основании полученных результатов офтальмологических и лабораторных методов исследования была разработана схема диагностики и введения пациентов с СД 1 типа и терминальной стадией ДН до и после трансплантации поджелудочной железы и почки с учетом возможных сценариев течения ДР и присоединения сопутствующей офтальмопатологии (рис. 5).



Рисунок 5. Офтальмологическая схема ведения больных до и после трансплантации поджелудочной железы и почки.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что плохо контролируемый сахарный диабет 1–го типа и терминальная стадия диабетической нефропатии в большинстве случаев сопровождаются наличием пролиферативных изменений на глазном дне (73,3%), характеризующимися высоким значением толщины сетчатки (348,5 мкм) и хориоидеи (339,3 мкм), ремоделированием фовеальной аваскулярной зоны (большая площадь: 0,42 мм²; большой периметр: 2,81 мм; малый индекс окружности: 0,61), низким значением плотности перфузии сетчатой (в поверхностном капиллярном сплетении: при ДР без ДМО – 25,9%, при ДР с ДМО – 17,9%; в глубоком капиллярном сплетении: при ДР без ДМО – 33,8%, при ДР с ДМО – 25,0%) и собственной сосудистой оболочек (в слое хориокапилляров – 59,2%; в глубоком слое хориоидеи – 55,0%), низкими зрительными функциями (МКОЗ: при ДР без ДМО – 0,5, при ДР с ДМО – 0,1; СМ: при ДР без ДМО – 21,1 дБ, при ДР с ДМО – 16,7 дБ).
2. Выявлен положительный терапевтический эффект заместительной почечной терапии программным гемодиализом в глазах, имеющих офтальмоскопические признаки диабетического макулярного отека, заключающийся в статистически значимом снижении толщины (с 469,6 до 316,1 мкм; $p < 0,05$) и повышении плотности перфузии сетчатки (в поверхностном капиллярном сплетении: с 17,9 до 23,6%; в глубоком капиллярном сплетении: с 25,0 до 31,0%; $p < 0,05$), улучшении зрительных функций (МКОЗ: с 0,1 до 0,3; СМ: с 16,7 до 20,3 дБ; $p < 0,05$).
3. Доказана безопасность и положительный терапевтический эффект хирургического способа восстановления эугликемии в лечении диабетической ретинопатии, проявляющийся наименьшей частотой диабетического макулярного отека (до трансплантации поджелудочной железы – 26,4%, после – 12,8%; $p < 0,05$) и активной фазы пролиферативной диабетической ретинопатии (до трансплантации поджелудочной железы – 54,1%, после – 25,9%; $p < 0,05$), наименьшим значением центральной толщины сетчатки (до трансплантации поджелудочной железы – 306,1 мкм, после – 288,3 мкм; $p < 0,05$), наилучшими показателями микроциркуляции макулярной области ($p < 0,05$) и зрительных функций (МКОЗ: до трансплантации поджелудочной железы – 0,5, после – 0,7; СМ: до трансплантации поджелудочной железы – 23,1 дБ, после – 25,7 дБ; $p < 0,05$).
4. Низкая распространенность диабетического макулярного отека и активной фазы пролиферативной диабетической ретинопатии, наилучшие офтальмологические клиничко–морфофункциональные и гемодинамические характеристики у больных после пересадки поджелудочной железы, в сравнении с пациентами до трансплантации, подтверждены наименьшей концентрацией иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии – VEGF–А в слезной жидкости (до трансплантации поджелудочной железы – 2006,1 пг/мл, после – 1626,7 пг/мл; $p < 0,05$).
5. Разработана офтальмологическая схема диагностики и ведения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией хронической почечной недостаточности до и после трансплантации поджелудочной железы и почки,

учитывающая возможные сценарии течения имеющейся диабетической ретинопатии и присоединения сопутствующей офтальмопатологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии, которым противопоказаны контрастные методы исследования ретинального и хориоидального кровотока, для выявления и отслеживания течения микроциркуляторных изменений макулярной области рекомендуется проводить оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии.

С целью диагностики диабетического макулярного отека и активного процесса пролиферативных изменений глазного дна, а также эффективности их лечения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии рекомендовано исследование уровня иммунологического биомаркера патогенеза диабетической ретинопатии – VEGF–А неинвазивным методом путем определения концентрации цитокина в слезной жидкости больных.

Пациентам с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии до и после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы целесообразно проведение комплексной оценки безопасности и эффективности проводимого хирургического лечения со стороны органа зрения, заключающееся в сочетании традиционных офтальмологических методов осмотра, измерении светочувствительности и плотности гемоперфузии макулярной области, определении концентрации VEGF–А в слезной жидкости.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Диагностика микроциркуляторных изменений у больных СД 1 типа требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- изучение течения ранних стадий ДР после достижения физиологической эугликемии у реципиентов панкреатодуоденального комплекса;
- поиск инструментальных и лабораторных биомаркеров раннего диабетического поражения сетчатки;
- усовершенствование имеющихся и разработка новых эффективных средств этиологической и патогенетической терапии ДР.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и входящих в международную реферативную базу данных (SCOPUS):

1. Воробьева, И.В. Общие патогенетические аспекты развития диабетической ретинопатии и нефропатии. Трансплантация почки и течение диабетической ретинопатии / И.В. Воробьева, Л.К. Мошетьова, А.В. Пинчук, **Е.В. Булава**, Е.П. Дельвер, А.А. Белогуров // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 90–95; 6/1,0 с. ИФ – 0,679.

2. Воробьева, И.В. Влияние гемодиализа на течение диабетической ретинопатии / И.В. Воробьева, А.В. Пинчук, **Е.В. Булава**, К.Е. Лазарева, Н.С. Журавель // Офтальмология. – 2021. – Т.18, № 2. – С.228-233; 6/1,2 с. ИФ – 0,693.
3. Воробьева, И.В. Диабетическая ретинопатия. Морфофункциональное состояние сетчатки у реципиентов поджелудочной железы / И.В. Воробьева, Л.К. Мошетова, А.В. Пинчук, **Е.В. Булава**, К.Е. Лазарева, Н.С. Журавель // Офтальмология. – 2021. – Т.18, № 3. – С. 459–469; 11/1,8 с. ИФ – 0,693.
4. Воробьева, И.В. Офтальмологические изменения после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы/ И.В. Воробьева, **Е.В. Булава**, Л.К. Мошетова, А.В. Пинчук // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2022. – Т. 22, № 2. – С. 132–136; 5/1,3 с. ИФ – 0,679.
5. **Булава, Е.В.** Состояние сетчатки и зрительных функций до и после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии (клинический случай) / Е.В. Булава, И.В. Воробьева, А.В. Пинчук // Офтальмология. – 2022. – Т.19, № 4. – С. 917-922; 6/2,0 с. ИФ – 0,693.
6. Способ прогнозирования развития диабетической ретинопатии в послеоперационном периоде сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Авторы: Воробьева И.В., Мошетова Л.К., Сычев Д.А., Пинчук А.В., **Булава Е.В.**, Лазарева К.Е., Журавель Н.С. (патент на изобретение РФ № 2785270, 05.12.2022).
7. Воробьева, И.В. Результаты мониторинга диабетической ретинопатии у больных после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / И.В. Воробьева, **Е.В. Булава**, А.Г. Балкаров, И.В. Дмитриев// Российский медицинский журнал. – 2023. – Т.29, № 2. – С. 106–115; 10/2,5 с. ИФ – 0,222.

Работы, опубликованные в других изданиях:

8. **Булава, Е.В.** Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на состояние сетчатки при сахарном диабете / Е.В. Булава, И.В. Воробьева, Л.К. Мошетова, А.В. Пинчук // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т.11, № 3. – С. 90–94; 5/1,3 с. ИФ – 0,343.
9. Воробьева, И.В. Гемоперфузия и функциональное состояние макулы после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / И.В. Воробьева, **Е.В. Булава**, Л.К. Мошетова, А.В. Пинчук // Вестник РГМУ. – 2022. – №2. – С. 77–82; 6/1,5 с. ИФ – 0,424.
10. Воробьева, И.В. Результаты исследования течения диабетической ретинопатии у потенциальных реципиентов почки и поджелудочной железы на фоне гемодиализа / И.В. Воробьева, **Е.В. Булава**, А.Г. Балкаров, И.В. Дмитриев// Трансплантология. – 2023. – Т.15, №2. – С. 188–199; 12/3,0 с. ИФ – 0,434.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ГКСС – глубокое капиллярное сплетение сетчатки
ГСХ – глубокий слой хориоидеи
ДМО – диабетический макулярный отек
ДН – диабетическая нефропатия
ДР – диабетическая ретинопатия
ИВВ ИАГ – интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза
ИТП – изолированная трансплантация почки
ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки
МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения
ОКТА – оптическая когерентная томография ангиография
ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия
ПКСС – поверхностное капиллярное сплетение сетчатки
ППДР – препролиферативная диабетическая ретинопатия
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМ – светочувствительность макулы
СТПиПЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы
ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
ФАЗ – фовеальная аваскулярная зона
ХК – хориокапилляры
ЦТС – центральная толщина сетчатки
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
VEGF-A – vascular endothelial growth factor A, сосудистый эндотелиальный фактор роста типа A