

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ РОГІВКИ

*Бездітко П. А., Заволока О. В., Лисенко М. Г.**

Харківський національний медичний університет

**Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня*

«Центр мікрохірургії ока»

Проведено обстеження 96 хворих на цукровий діабет у віці 18–60 років. Крім стандартних методів дослідження усім хворим проводили конфокальну мікроскопію рогівки на ретинальному томографі HRT II фірми «Heidelberg engineering» за допомогою рогівкової насадки «Rostock Cornea Module» (RCM) для визначення стану рогівкових нервів. У хворих на цукровий діабет виявлено раннє ураження нервових волокон рогівки. На основі результатів клінічних досліджень виведено алгоритм діагностики діабетичної нейропатії, що базується на використанні параметрів корнеальних нервів при конфокальній мікроскопії рогівки.

Ключові слова: діабетична нейропатія рогівки, конфокальна мікроскопія рогівки, діабетична кератопатія.

Діабетична периферична полінейропатія є одним із найпоширеніших хронічних ускладнень цукрового діабету [22]. Більшість авторів наводять дані, що в клінічно вираженій формі ДПНП виявляють у 40–60% хворих на ЦД [4, 22]. На конференції з проблем діабетичної нейропатії (Сан-Антоніо, 1988) встановлено таке визначення цього захворювання: діабетична нейропатія – це описовий термін, що означає якесь порушення з боку нервової системи, що проявляється клінічно або субклінічно, викликане цукровим діабетом за відсутності інших причин розвитку периферичної нейропатії. Прояви діабетичної нейропатії добре освітлені в загальномедичній літературі, однак особливості нервово-трофічних розладів ока у хворих на цукровий діабет представлені лише поодинокими дослідженнями.

Тканина рогівки – найбільш насичена нервовими елементами морфологічна структура не тільки ока, а і всього організму. Чутлива іннервація рогівки в 300–600 разів вище, ніж іннервація шкіри [7]. Рогівка – найкращий об'єкт для вивчення впливу нервової системи на її тканини [3]. Відсутність судин, можливість живлення її тканин за рахунок дифузії з сусідніх ділянок і передньої камери дає можливість вивчити безпосередній вплив нервової системи на тканинні елементи, що неможливо у тканинах з судинним живленням. На основі експериментальних досліджень із денервації рогівки проф. Беляєв В. С. стверджує, що пошкодження нервових елементів рогівки приводить до зменшення механічної витривалості і порушенням фізіологічної функції тканини. Відновлення ж нервових зв'язків і функції нервової системи приводить до відновлення механічної, а в деяких випадках, і функціональної повноцінності [3].

Відомо, що у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та мінімальною діабетичною нейропатією відмічається раннє ураження тонких

безмієлінових волокон [30], які й складають більшість нервових волокон рогівки. Наявність багатої нервової рецепції в рогівці, тісна інтеграція її гомеостатичних функцій з нервовою, ендокринною, метаболічними системами організму вказує на можливість розвитку в ній нервово-трофічної недостатності у хворих на цукровий діабет, що є проявом діабетичної нейропатії. Діабетична нейропатія рогівки, відповідно до загального визначення діабетичної нейропатії, означає якесь порушення з боку нервової системи рогівки, викликане цукровим діабетом за відсутності інших причин розвитку нейропатії рогівки. Відповідно до класифікації Діденко Т. Н., 1999 [12], існує у вигляді двох стадій:

1. латентної (прихованої) – не діагностується при стандартному офтальмологічному обстеженні;

2. маніфестації – проявляється клінічно у вигляді рогівкових змін, тобто вторинної кератопатії [12, 25, 26, 28], що, за даними деяких авторів, займають 26% усіх уражень органа зору й приводять до інвалідизації 5,2% хворих на цукровий діабет [12].

Однак, діагностиці діабетичної нейропатії присвячено недостатньо уваги. Відсутність, за даними літератури, у 75% хворих на цукровий діабет виразних клінічних ознак порушення нервово-трофічного стану рогівки не виключає наявність у частини з них прихованої (латентної) форми діабетичної нейропатії рогівки [12]. Не визначено критичних факторів розвитку рогівкових ускладнень у хворих на діабетичну нейропатію рогівки. Відомі способи виявлення діабетичної нейропатії ґрунтуються на дослідженні змін товщини рогівки, порогу чутливості рогівки та часу знічного циклу, що є тільки побічними ознаками ураження корнеальних нервів [10, 11, 17], потребують цілого ряду додаткової апаратури (альгезиметр, автокераторефрактометр, пахі-

метр, автокератометр, апарат для дослідження ПЧР), яка не завжди доступна для широкого кола офтальмологів.

Це стало передумовою для пошуку нових технічних рішень. В цьому плані нас зацікавила конфокальна мікроскопія рогівки, що забезпечує новий підхід для вивчення морфології корнеальних нервів, дозволяє проводити мікроскопічну експертизу усіх шарів рогівки. Головна перевага цієї техніки в тому, що у фізіологічних умовах, неінвазивно можна дослідити рогівку людини зі збільшенням у 700 разів, з високим розрішенням та контрастом. Група авторів, досліджуючи корнеальні зміни у хворих на цукровий діабет, довели альтернативність методу конфокальної мікроскопії, порівнюючи його з інвазивною біопсією [27, 29]. Дослідження рогівки за допомогою конфокальної мікроскопії у хворих на цукровий діабет відкриває нові можливості в ранній діагностиці діабетичної нейропатії рогівки, так як це єдиний на сьогодні метод, який оснований на безпосередньому виявленні ознак ураження корнеальних нервів, а не побічних їх ознак. Але у літературі ми не зустріли інформації щодо критичних значень змін досліджуваних параметрів при розвитку діабетичної нейропатії рогівки у цієї групи пацієнтів, тому вирішили провести клініко-інструментальне дослідження з метою встановлення цих параметрів.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики діабетичної нейропатії рогівки у хворих на цукровий діабет на основі застосування методу конфокальної мікроскопії.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилось 96 хворих на цукровий діабет у віці 18–60 років, які не мали іншої офтальмологічної патології, крім діабетичної ретинопатії, ангіопатії, кератопатії, не мали в анамнезі оперативних втручань на очах, були еметропами. 1-ий тип цукрового діабету діагностовано у 44 хворих (88 очей), 2-ий тип – у 52 хворих (104 ока). У 38-и хворих перебіг цукрового діабету був легким; у 35 – середньої тяжкості, у 23 – тяжким. Більшість пацієнтів (53) зниження гіперглікемії проводили за допомогою ін'єкцій інсуліну, 34 – прийомом цукровознижуючих таблетованих препаратів, 9 – дієтою. Залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну (Hb A1C), компенсація спостерігалась у 39 хворих (Hb A1C=7,46±0,45%), субкомпенсація (Hb A1C=8,35±0,39%) – у 36, декомпенсація (Hb A1C більше 9,28±0,35%) – у 21. Діабетична ретинопатія була діагностована у 69 хворих: непроліферативна у 27, препроліферативна у 20, проліферативна у 22. Тривалість цукрового діабету коливалась від 2 до 20 років. Для отримання більш об'єктивної інформації про поширеність і характер рогівкових ускладнень цукрового діабету аналогічне дослідження було проведено у 40 осіб, що не мали цукрового діабету, порівняних за статтю, віком, супутньою фоновою соматичною патологією. Усім хворим проводили загальноклінічні, неврологічне, офтальмологічне дослідження, що включало візометрію, біомікроскопію переднього відділу очного яблука з визначенням щільності епітелію при фарбуванні поверхні рогівки 1% розчином флюоресцеїна, непрямую та пряму офтальмоскопію, тонометрію, конфокальну мікроскопію на ретинальному томографі HRT II фірми «Heidelberg engineering» за допомогою рогівкової насадки «Rostock Cornea Module» (RCM).

Проводили дослідження суббазального нервового сплетіння рогівки, що розташовується під Боуменовою мембраною на глибині 58–64 мкм [1]. При аналізі результатів конфокальної мікроскопії використовували наступні параметри для кількісної характеристики отриманих результатів [32]: 1) щільність корнеальних нервових волокон (ЩКНВ) – загальна кількість головних нервів на квадратний міліметр площі рогівкової тканини; 2) довжина корнеальних нервових волокон (ДКНВ) – загальна довжина усіх нервових волокон та відростків на міліметр квадратний площі рогівки; 3) щільність відростків корнеальних нервів (ЩВКН) – кількість відростків, що відходять від головних стовбурів корнеальних нервів в міліметр квадратний.

Вибір кількості обстежених визначався з використанням методу послідовного аналізу А.Вальда [5]. Статистична обробка інформації здійснювалась з використанням методів варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Excel.

Результати та обговорення

При біомікроскопічному дослідженні переднього відрізка ока у 21 хворого на цукровий діабет виявлена структурно-функціональна патологія, що становить 21,9% від загальної кількості обстежуваних з цукровим діабетом.

Користуючись класифікацією Діденко Т. М., 1999 [12], ми розділили рогівкові зміни залежно від обсягу ураження тих чи інших її гістологічних шарів на епітеліальні (точкові дефекти епітелію, епітеліопатії, рецидивуючі ерозії рогівки, нитковий кератит), стромальні (геронтоксон, геронтоксон з васкуляризацією лімба, крайова дистрофія рогівки, ліпоїдоз, помутніння, інфільтрати, виразка, складки десцеметової оболонки), ендотеліальні (вакуолоподібна дегенерація ендотелію, cornea guttata, меланоз ендотелію), та змішаного характеру (ЕЕД, васкуляризація лімбу з меланозом ендотелію).

Точкові дефекти епітелію та епітеліопатії проявлялись утворенням на поверхні епітелію тонких поверхневих штрихів, сірих крапок (від поодино-

Характеристика параметрів конфокальної мікроскопії залежно від розвитку рогівкових ускладнень у хворих на цукровий діабет ($p < 0,05$)

Групи пацієнтів	ЩКНВ (1/мм ²)	ДКНВ (мм/мм ²)	ЩВКН (1/мм ²)
Контроль	40,1±2,8	10,3±0,9	26,5±2,9
1 група	27,3±2,1	6,8±0,8	9,3±1,2
2 група	14,4±1,9	3,2±0,8	5,8±1,1

ких до численних). Рецидивуючі ерозії рогівки виникають почергово на обох очах, часто супроводжуються сльозотечею, болем, перикорнеальною або змішаною ін'єкцією, блефароспазмом, відчуттям стороннього тіла, зниженням гостроти зору, тобто корнеальним синдромом. У хворих на нитковий кератит рогівка нерівна, тускла, з десквамованим епітелієм та скрученими нитками, фіксованими одним кінцем до рогівки; захворювання здебільшого діагностувалося на обох очах, проявлялося корнеальним синдромом.

Розвиток геронтоксону (*arcus senilis*) більшість дослідників пов'язують з порушенням ліпідного обміну і відкладенням у пограничних мембранах рогівкових пластинах строми нейтральних жирів, стероїдів, фосfolіпідів [18, 21], проявляється круговою чи дугоподібною ліпідною інфільтрацією строми рогівки шириною від 1,0 до 2,0 мм. При цьому у більшості випадків геронтоксон поєднувався з посиленою поверхневою васкуляризацією лімба з вrostанням судин у рогівку більш, ніж на 0,2 мм. Крайова дистрофія рогівки, характеризувалась утворенням у перилімбальній області дефекту тканини у вигляді жолобка, або дрібним помутнінням на рівні поверхневого шару рогівки з заглибленнями в епітелії по типу фасеток, чи крайовими інфільтраціями сірого кольору з поступовим утворенням крайової виразки з характерним розташуванням у ділянці нижнього лімбу, безсимптомним перебігом, та схильністю до приєднання вторинної інфекції. Потовщення строми рогівки зі складками десцеметової оболонки, як ускладнення цукрового діабету було описано рядом авторів [13, 23].

Ендотеліопатія у вигляді вакуолоподібної дегенерації клітин, *cornea guttata*, меланозу ендотелію, супроводжувалась відкладанням пігментних гранул пілоподібної та трикутної форми, меланоз ендотелію рогівки поєднувався зі знебарвленням зіничної пігментної кайми та інтенсивною неоваскуляризацією лімбу. Відмічалась зміна щільності клітин ендотелію, морфологічна неправильність ендотелію (збільшення кількості дрібних клітин, зменшення

кількості гексагональних клітин, плеїоморфізм). Результати наших досліджень корелюють з даними Ронкіної Т. І. [19], яка пов'язує це з синтезом та активацією факторів росту при проліферативній діабетичній ретинопатії, що впливають не тільки на ендотелій капілярів, а й на ендотеліальні клітини рогівки.

Епітеліально-ендотеліальна дистрофія (ЕЕД) рогівки супроводжувалась потовщенням строми рогівки, появою складок десцеметової оболонки, ділянок помутніння та набряку позаду Боуменової оболонки, ураженням переднього епітелію та ендотелію рогівки, у деяких пацієнтів приєднувалось утворення субепітеліальних великих пухирів, які після відторгнення епітелію заміщувались васкуляризованою непрозорою тканиною. У всіх хворих процес був двостороннім.

Аналізуючи зміни корнеальних нервів при конфокальній мікроскопії, було відмічено, що у більшості хворих на цукровий діабет досліджувані параметри знижені. Для встановлення критичного значення ЩКНВ, ДКНВ, ЩВКН щодо розвитку маніфестної діабетичної нейропатії рогівки у хворих на цукровий діабет ми вирішили розділити досліджуваних хворих на цукровий діабет на дві групи: 1 група – без рогівкових ускладнень, 2 група – з рогівковими ускладненнями.

Висновки

На основі результатів клінічних досліджень можна вивести алгоритм діагностики діабетичної нейропатії.

1. Латентна стадія діабетичної нейропатії рогівки діагностується при ЩКНВ $\leq 40,1 \pm 2,8$ 1/мм², ДКНВ $\leq 10,3 \pm 0,9$ мм/мм², ЩВКН $\leq 26,5 \pm 2,9$ 1/мм² за відсутністю рогівкових змін у хворих на цукровий діабет після виключення інших причин розвитку нейропатії рогівки.

2. Маніфестна стадія діабетичної нейропатії рогівки діагностується при ЩКНВ $\leq 14,4 \pm 1,9$ 1/мм², ДКНВ $\leq 3,2 \pm 0,8$ мм/мм², ЩВКН $\leq 5,8 \pm 1,1$ 1/мм² за наявності рогівкових змін у хворих на цукровий діабет після виключення інших причин розвитку нейропатії рогівки.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Азнабаев Б. М., Алимбекова З. Ф., Мухамадеев Т. Р., Габбасов А. Р. Лазерная сканирующая томография глаза: передний и задний сегмент. – М.: Август Борг, 2008. – 221 с.: ил.
2. Анисимов В. Н., Воробьева А. В. Использование слабого импульсного тока для стимуляции репаративных процессов в послеоперационной ране у больных сахарным диабетом // Нижегородский медицинский

- журнал. – 1993. – №3. – С. 43 – 44
3. Беляев В. С. Дифференцирование тканей роговицы (роль нервного фактора) // Вестник офтальмологии. – 1998. – №2. – С. 27 – 31.
 4. Богданович В. Л. Сахарный диабет. – Нижний Новгород, 1997. – 195 с.
 5. Вальд А. Последовательный анализ. – М., 1980. – 327 с.
 6. Варшавский И. М., Тренин В. И., Шинкин В. М., Боклин А. А. Репарационный остеогенез при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 1995. – №5. – С. 13–16.
 7. Вит В. В. Строение зрительной системы человека. – Одесса: «Астропринт», 2003. – 655 с.
 8. Газетов Б. М., Калинин А. П. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом – М., 1991. – 256 с.
 9. Гогіна І. Ф. Патогенетичні аспекти діабетичних ангіо-, ретино-, нейропатій та їх корекція: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Львів, 1994. – 23 с.
 10. Диденко Т. Н. Способ выявления субклинической стадии диабетической нейропатии при нормальном структурном состоянии роговицы (№ 12 от 25.05. 2000, г. Хабаровск).
 11. Диденко Т. Н. Способ выявления скрытых стадий диабетической нейропатии при структурных изменениях роговицы (№ 13 от 25.05. 2000, г. Хабаровск).
 12. Диденко Т. Н., Смолякова Г. П., Сорокин Е. Л., Егоров В. В. Клинико-патогенетические особенности нервно-трофических нарушений роговицы у больных сахарным диабетом // Вестник офтальмологии. – 1999. – №6. – С. 12–16.
 13. Коннелли С. Роговица при диабете // Глаз. – 1999. – №3. – С. 13.
 14. Коромыслов Е. А., Варшавский И. М., Тренин В. И. Сахарный диабет и гнойная инфекция // Советская медицина. – 1991. – №8. – С. 59–61.
 15. Кривицкий А. К., Аль-Зуби Маджид. Травматичность для глаза лимбального и роговичного разрезов при экстракции катаракты у больных диабетом // 8-й съезд офтальмологов Украинской ССР: Тезисы докладов 8-мого съезда офтальмологов Украинской ССР. Одесса, 1990. – С. 411–412.
 16. Кулешов Е. В. Острые гнойно-воспалительные заболевания органов брюшной полости и сахарный диабет // Клиническая медицина. – 1992. – № 7–8. – С. 23–27.
 17. Пат № 2298792, RU, МПК G01N33/48./ Федеральное государственное учреждение “Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” им. акад. С. Н. Федорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Егоров В. В., Егорова А. В., Смолякова Г. П. – З. №2005118234/15; Заявл. 15.06.2005; Опубл. 10.05.2007. Способ прогнозирования клинических особенностей течения послеоперационного периода в хирургии катаракты при сахарном диабете.
 18. Пучковская Н. А. Основы офтальмоэндокринологии. – М., 1977. – 125с.
 19. Ронкина Т. И., Золотаревский А. В., Захарова И. А. Активация пролиферации эндотелия роговицы человека факторами роста // Новое в офтальмологии. – 1999. – №3. – С. 42–45.
 20. Светличная Г. Н., Смирнова Е. В., Покидышева Л. И. Корреляционная адаптометрия как метод оценки кардиоваскулярного и респираторного взаимодействия // Физиология человека. – 1997. – Т.23, №3. – С. 58–62.
 21. Филиппенко В. И., Старчак М. И. Заболевания и повреждения роговицы. – Киев, 1987. – 155 с.
 22. Шупер В., Тадеєва М., Красная Ю., Шупер С. Комплексна терапія діабетичної периферичної полінейропатії // Ліки України. – 2005. – №10. – С. 73–76.
 23. Эфрон Н. Отек роговицы, вызванный ношением контактных линз // Глаз. – 1999. – № 4. – С. 4–11.
 24. Herse P. Recovery from contact lens-induced edema is prolonged in the diabetic rabbit cornea // Optom.Vis.Sci. – 1990. – Vol.67, N6. – P. 466–470.
 25. Kabosova A, Kramerov A. A., Aoki A. M., Murphy G., Zieske J. D., Ljubimov A. V. Human diabetic corneas preserve wound healing, basement membrane, integrin and MMP-10 differences from normal corneas in organ culture // Exp Eye Res. – 2003. – Vol. 77. – P. 211–217.
 26. Kaji Y. Prevention of diabetic keratopathy // British Journal of Ophthalmology. – 2005 – Vol. 89. – P. 254–255.
 27. Kallinikos P., Berhanu M., O'Donnell C., Boulton A. J. M., Efron N, Malik R. A. Corneal nerve tortuosity in diabetic patients with neuropathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. – Vol.45 – P. 418–422.
 28. Lockwood A., Hope-Ross M., Chell P.. Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus // Eye. – 2006. – Vol.20. – P. 837–839.
 29. Malik R. A., Kallinikos P., Abbott C. A. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients // Diabetologia. – 2003. – Vol.46. – P. 683–688.
 30. Morcos M., Borcea V., Isermann B. Effect of the antioxidant lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patient with diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract. – 2001 – Vol. 52. – P. 175–183.
 31. Polse K., Brand R., Cohen S., Guillon M. Hypoxic effects on corneal morphology and function // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1990. – Vol.31. – №8. – P. 1542–1554.
 32. Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A. J., Efron N., Malik R. A. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // Diabetes. – 2007. – Vol.56. – P. 2148–2154.
 33. Schultz R., Peters M., Sobocinski K., Nassif K., Schultz K. Diabetic keratopathy as manifestation of peripheral neuropathy // Am J. Ophthalmol. – 1983. – №.96. – P. 368 – 372.
 34. Tavakoli M., Kallinikos P. A., Efron N, Boulton A. J., Malik R. A. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes // Diabetes Care. – 2007. – Vol.30. – P. 1895–1897.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ РОГОВИЦЫ

Бездетко П. А., Заволока О. В., Лысенко М. Г.*

Харьковский национальный медицинский университет

**Киевская городская клиническая офтальмологическая больница*

«Центр микрохирургии глаза»

Проведено обследование 96 больных сахарным диабетом в возрасте 18 – 60 лет. Кроме стандартных методов исследования всем больным проводили конфокальную микроскопию роговицы на ретинальном томографе HRT II фирмы «Heidelberg engineering» при помощи роговичной насадки «Rostock Cornea Module» (RCM) для определения состояния роговичных нервов. У больных сахарным диабетом выявлено раннее поражение нервных волокон роговицы. На основании результатов клинических исследований выявлен алгоритм диагностики диабетической нейропатии, который базируется на использовании параметров корнеальных нервов при конфокальной микроскопии роговицы.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия роговицы, конфокальная микроскопия роговицы, диабетическая кератопатия.

MODERN ASPECTS IN DIAGNOSTIC OF CORNEAL DIABETIC NEUROPATHY

Bezditko P. A., Zavoloka O. V., Lisenko M. G.*

Kharkov National Medical University

**Kyiv Municipal Clinical Ophthalmology Hospital*

96 patients aged 18–60 years old with diabetes mellitus participated in this study. Confocal microscopy was carried out with the help of a retinal tomograph HRT-2 on a Rostoc cornea module (RCM) produced by a firm «Heidelberg engineering». Early changes of corneal nerve fibers were examined in patients with diabetes mellitus. This study helped us to find out critical significances of corneal changes using corneal confocal microscopy.

The key words: corneal diabetic neuropathy, corneal confocal microscopy, diabetic keratopathy.