УДК 617.713-009.6-02:616.379-008.64]-07

ОСОБЛИВОСТІ РОГІВКОВИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ПЕРИФЕРИЧНУ НЕЙРОПАТІЮ

П. А. Бездітко, д-р мед. наук, проф., **О. В. Заволока**, аспірант, **М. Г. Лисенко**, лікар*

Харківський національний медичний університет
*Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»

Под наблюдением находились 76 больных с ДПН в возрасте 18-71 год. Соответственно классификации ДПН по степеням тяжести, субклиническая А нейропатия была выявлена у 12 больных, субклиническая В нейропатия у 17 больных, клиническая А нейропатия у 18 больных, клиническая В нейропатия у 15 больных, тяжелая нейропатия у 14 больных. Всем больным с ДПН и контрольной группы проводили конфокальную биомикроскопию с определением состояния роговичных нервов на ретинальном томографе HRT-2 роговичным модулем Rostoc cornea modul фирмы Heidelberg engineering, определение порога чувствительности роговицы альгезиметром Радзиховского. У больных с ДПН отмечается раннее поражение нервных волокон роговицы, которое зависит от степени тяжести диабетической нейропатии. Степень изменения роговицы наиболее выражена при тяжелой ДПН.

Ключові слова: діабетична кератопатія, конфокальна біомікроскопія, діабетична периферична нейропатія.

Ключевые слова: диабетическая кератопатия, конфокальная биомикроскопия, диабетическая периферическая нейропатия.

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) — це наявність симптомів, або ознак порушення функції периферичних нервів у хворих на цукровий діабет після виключення інших причин [3]. Відноситься до найпоширеніших хронічних ускладнень цукрового діабету [6], за даними різних авторів, виявляється у 20-54% хворих, залежно від чутливості методів діагностики [3].

Патоморфологічно ДПН проявляється зменшенням числа аксонів, здебільшого в дистальних відділах, зменшенням кількості клітин в спинномозкових гангліях та передніх рогах спинного мозку, первинною сегментарною демієлінізацією та ремієлінізацією, дегенерацією осьових циліндрів, вторинною демієлінізацією за рахунок аксональної дегенерації, змінами судин у вигляді проліферації та гіпертрофії ендотелію, потовщення базальних мембран капілярів, збільшення кількості запустілих капілярів, наявності сладж-феномену, а як наслідок — уповільненням проведення імпульсу. В основі патогенезу — вплив хронічної гіперглікемії на нервові волокна за рахунок активації поліолового шляху обміну глюкози з накопиченням сорбітолу, активації протеінкінази С, оксидативного стресу, активації полімерази полі-АДФ-рибози, порушення продукції нейротрофічних факторів, обміну есенціальних жирних кислот і активації неензиматичного глікозилювання [3, 5, 6].

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 [2]. Відсутність судин, можливість живлення її 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 [1]. 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. Відомо, що найраніше у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та мінімальною нейропатією уражуються тонкі безмієлінові волокна [11], які й складають більшість нервових волокон рогівки. Рогівка доступна для спостереження, має просту анатомічну будову, тому є ідеальним об'єктом для виявлення, екранування, оцінки прогресування та лікування діабетичної нейропатії [1, 12, 13].

Діабетична нейротрофічна кератопатія виникає вторинно, до розвитку патології корнеальних нервів при цукровому діабеті [7, 9], може бути першим проявом цукрового діабету [10]. Патологічні зміни рогівки займають 26% усіх уражень органа зору при цукровому діабеті [4] й нагадують нейротрофічні зміни у випадках діабетичної ступні. Вони приводять до зниження гостроти зору, а також інвалідизації 5,2% хворих на цукровий діабет [4, 8].

Однак вивченню діабетичної кератопатії, особливо з застосуванням сучасних технологій, у літературі присвячено недостатньо уваги. Не визначено

© П. А. Бездітко, О. В. Заволока, М. Г. Лисенко, 2009.

характеристики рогівкових змін залежно від ступеня ДПН.

Мета роботи — підвищення ефективності діагностики рогівкових змін у хворих на ДПН.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Під наглядом знаходились 76 хворих на ДПН у віці 18-71 років. Відповідно до класифікації ДПН по ступеням тяжкості (P. Dyck, P. Thomas) [15], субклінічна А нейропатія була виявлена у 12 хворих (симптоми та об'єктивні неврологічні ознаки відсутні, виявляються дві й більше зміни при електроміографічному дослідженні на одному боці, або позитивні автономні тести — Вальсави, проба з глибоким диханням); субклінічна В нейропатія у 17 хворих (симптоми відсутні, виявляються дві й більше об'єктивні клінічні неврологічні ознаки на одному боці); клінічна А нейропатія у 18 хворих (наявні характерні скарги, чутливі, рухові, автономні порушення без ознак слабкості згиначів ступні — хворий може стояти на п'ятках); клінічна В нейропатія у 15 хворих (наявні характерні скарги, чутливі, рухові, автономні порушення з ознаками слабкості згиначів ступні — хворий не може стояти на п'ятках); тяжка нейропатія у 14 хворих (з порушенням працездатності, характеризується появою ускладнень виразок, остеоартропатій, ампутацій нижніх кінцівок).

Крім стандартних методів офтальмологічного дослідження усім хворим на ДПН та контрольній групі (30 осіб) проводили конфокальну біомікроскопію з визначенням стану рогівкових нервів суббазального нервового сплетіння в центральній зоні на ретинальному томографі HRT-2 рогівковим модулем Rostoc cornea modul (RCM) фірми Heidelberg engineering, визначенням порогу чутливості рогівки (ПЧР) альгезиметром Радзиховського. Дослідження проводили в один і той же час (12-15 год).

Конфокальна біомікроскопія 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 рогівки для визначення ДПН, порівнюючи його з інвазивною біопсією [12].

Для кількісної характеристики результатів конфокальної мікроскопії використовували наступні параметри: 1) щільність корнеальних нервових волокон (ЩКНВ) — загальна кількість головних нервів на квадратний міліметр площі рогівкової тканини; 2) довжину корнеальних нервових волокон (ДКНВ) — загальна довжина усіх нервових волокон та відростків на квадратний міліметр площі рогівки; 3) щільність відростків корнеальних нервів (ЩВКН) — кількість відростків, що відходять від головних стовбурів корнеальних нервів на міліметр квадратний площі рогівки [12].

Статистична обробка інформації здійснювалась з використанням методів варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Проведені дослідження показали, що різні зміни досліджуваних параметрів були виявлені у всіх пацієнтів, хворих на ДПН. Структура і частота їх залежала від ступеня тяжкості діабетичної нейропатії. При цьому підвищення порогу чутливості рогівки корелювало зі зменшенням кількості та довжини корнеальних нервових волокон (табл. 1).

Таблиця 1

Залежність рогівкових змін від ступеня ДПН ($p < 0,05$)

Групи пацієнтів	Параметри конфокальної біомікроскопії			ПЧР, г/мм²
	ЩКНВ, 1/мм²	ДКНВ, мм/мм²	ЩВКН, 1/мм²	
Контроль	40,1 ± 2,8	10,3 ± 0,9	26,5 ± 2,9	0,25 ± 0,03
Субклінічний А	32,3 ± 2,4	8,8 ± 0,7	20,3 ± 1,8	0,37 ± 0,07
Субклінічний В	30,2 ± 2,2	8,4 ± 0,8	19,5 ± 1,4	0,44 ± 0,04
Клінічний А	27,6 ± 2,1	7,2 ± 0,8	12,2 ± 1,2	0,75 ± 0,07
Клінічний В	25,8 ± 2,6	6,6 ± 0,5	9,2 ± 1,2	0,72 ± 0,06
Тяжкий	15,2 ± 1,7	3,7 ± 0,6	6,6 ± 0,9	1,6 ± 0,1

Зміна досліджуваних параметрів відмічається вже у хворих на субклінічному А ступені тяжкості ДПН. Так, при проведенні конфокальної біомікроскопії ЩКНВ у цієї групи пацієнтів зменшується у 1,2 рази, ДКНВ у 1,2 рази, ЩВКН у 1,3 рази порівняно з групою контролю. Поріг чутливості рогівки в 1,5 рази перевищує цей показник у контрольної групи. При субклінічному В ступені досліджувані показники стану корнеальних нервів незначно відрізняються від таких при субклінічному А ступені.

Ураження рогівкових нервів при клінічному А ступені прогресує, причому ПЧР та ЩВКН найбільше. Так, ЩКНВ у цієї групи пацієнтів зменшується у 1,5 рази, ДКНВ у 1,4 рази, ЩВКН у 2,1 рази, а ПЧР у 3 рази перевищує контрольну групу. При клінічному В ступені тяжкості ЩКНВ зменшується у 1,6 рази, ДКНВ у 1,6 рази, ЩВКН у 2,9 рази порівняно з групою контролю. ПЧР перевищує такий у пацієнтів контрольної групи у 2,9 разів й майже не відрізняється від хворих на клінічний А ступінь.

У хворих з тяжким ступенем ДПН відмічається різке погіршення стану корнеальних нервів: ЩКНВ зменшується у 2,6 рази, ДКНВ у 2,8 рази, ЩВКН у 4 рази порівняно з групою контролю, ПЧР перевищує такий у пацієнтів контрольної групи у 6,4 рази.

ВИСНОВКИ

1. Конфокальна біомікроскопія рогівки відкриває нові можливості в ранній діагностиці діабетичної периферичної нейропатії.

2. Щільність корнеальних нервових волокон при субклінічному А ступені діабетичної периферичної нейропатії дорівнювала $(32,3 \pm 2,4)/мм^2$; при субклінічному В ступені — $(30,2 \pm 2,2)/мм^2$; при

клінічному А ступені — (27,6 ± 2,1)/мм²; клінічному В — (25,8 ± 2,6)/мм²; а при тяжкому ступені — (15,2 ± 1,7)/мм².

3. Довжина корнеальних нервових волокон при переході від субклінічного до клінічного А ступеня зменшується від (8,8 ± 0,7) мм/мм² до (7,2 ± 0,8) мм/мм² від субклінічного до клінічного В ступеня відповідно 3(8,4 ± 0,8) до (6,6 ± 0,5) мм/мм²; при тяжкому ступені захворювання вона дорівнювала (3,7 ± 0,5) мм/мм².

4. Щільність відростків корнеальних нервів при переході від субклінічних ступенів діабетичної периферичної нейропатії до тяжкого ступеня також значно знижувалась — більше ніж у три рази.

Поріг чутливості рогівки при цьому значно зростав — від (0,44 ± 0,04) г/мм² до (1,6 ± 0,1) г/мм².

ЛІТЕРАТУРА

1. **Беляев В. С.** Дифференцирование тканей роговицы (роль нервного фактора) // Вестник офтальмологии. — 1998. — № 2. — С. 27-32.
2. **Вит В. В.** Строение зрительной системы человека. — Одесса: Астропринт, 2003. — 655 с.
3. Диабетическая нейропатия: взгляд эндокринолога, невролога и хирурга. Міждисциплінарні проблеми. Огляд // Здоров'я України. — 2009. — № 3 (208). — С. 5-6.
4. **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.
5. **Маркин С. П.** Неврологические проявления сахарного диабета. Методическое пособие. Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, кафедра физиотерапии и курортологии ФПК и ППС. — Воронеж, 2005. — 28 с.
6. **Шупер В., Тадеєва М., Красная Ю., Шупер С.** Комплексна терапія діабетичної периферичної полінейропатії // Ліки України. — 2005. — № 10. — С. 73-76.
7. **Alvarenga L. S., Martins E. N., Grottone G. T. et al.** Usefulness of corneal esthesiometry for screening diabetic retinopathy // Rev. Saude Publica. — 2003. — Vol. 37. — P. 609-615.
8. **Hosotani H., Ohashi Y., Yamada M., Tsubota K.** Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase ingibitor, CT-112 // American Journal of Ophthalmology. — 1995. — Vol. 119, № 3. — P. 288-293.
9. **Kaji Y.** Prevention of diabetic keratopathy // British Journal of Ophthalmology. — 2005. — Vol. 89. — P. 254-255.
10. **Lockwood A., Hope-Ross M., Chell P.** Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus // Eye. — 2006. — Vol. 20. — P. 837-839.
11. **Malik R. A., Tesfaye S., Newrick P. G. et al.** Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 578-585.
12. **Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M. et al.** Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // Diabetes. — 2007. — Vol. 56. — P. 2148-2154.
13. **Rosenberg M. E., Tervo T. M., Immonen I. J. et al.** Corneal structure and sensitivity in type I diabetes mellitus // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — Vol. 41. — P. 2915-2921.

Поступила 23.03.2009.
Рецензент д-р мед. наук Г. И. Дрожжина

PECULIARITIES OF CORNEAL CHANGES IN PATIENTS WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

P. A. Bezdetko, O. V. Zavoloka, M. G. Lysenko

Kharkov, Ukraine

76 patients with DPN aged 18-71 have been under observation. According to the degree of severity of DPN classification subclinical A neuropathy was revealed in 12 patients, subclinical B neuropathy — in 17 patients, clinical A neuropathy — in 18 patients, clinical B neuropathy — in 15 patients, severe neuropathy — in 14 patients. Besides standard methods of ophthalmologic examination, all patients with DPN and a control group (30 persons) were made confocal biomicroscopy with determination of the state of the corneal nerves of the subbasal nervous plexus in the central zone by retinal tomograph HRT-2, corneal module Rostos corneal module of the firm Heidelberg engineering, determination of corneal sensitivity threshold by the algesimeter of Radzikhovsky. The patients with DPN are marked to have early affection of the corneal nerve fibers that depends on severity degree of diabetic neuropathy. The degree of the corneal changes is mostly expressed in severe DPN.