

УДК 617.7

DOI: 10.17816/OV9138-46

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

© *М.И. Красавина*^{1, 4}, *С.Ю. Астахов*², *Ф.Е. Шадричев*^{2, 3}, *Н.Ю. Даль*⁴

¹ Федеральный медико-исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург;

² ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург;

⁴ Офтальмологический центр «Зрение», Санкт-Петербург

Статья принята к печати: 24.02.2016

✧ В статье проанализированы данные мировой литературы о взаимосвязи между структурными и функциональными изменениями сетчатки, зрительного нерва и степенью тяжести диабетической полинейропатии. Одним из самых частых и тяжёлых осложнений сахарного диабета является диабетическая полинейропатия, приводящая у многих пациентов к образованию язв и ампутации стоп. Современные методы диагностики нейропатии или не позволяют выявлять изменения на ранних стадиях, или включают инвазивные процедуры. Офтальмологи, оказывающие помощь пациентам с диабетом, по объективным причинам фокусируются на диабетической ретинопатии. Однако данные о том, что состояние роговичных нервов является маркером периферической нейропатии, предполагает новую и очень важную роль офтальмолога в ведении пациентов с сахарным диабетом. В ряде исследований получены обнадеживающие данные о том, что структурные и функциональные изменения сетчатки выявляются у пациентов с диабетом до появления ретинопатии, что позволяет предполагать роль нейропатии в их происхождении.

✧ **Ключевые слова:** сахарный диабет; диабетическая полинейропатия; сетчатка; оптическая когерентная томография; периметрия.

OPHTHALMIC MARKERS OF THE DIABETIC POLYNEUROPATHY

© *M.I. Krasavina*^{1, 4}, *S.Yu. Astakhov*², *F.E. Shadrachev*³, *N.Yu. Dal*⁴

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg;

² First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg;

³ St. Petersburg Territorial Diabetology Center, Saint Petersburg;

⁴ The Eye Clinic Zrenie, Saint Petersburg

For citation: Ophthalmology Journal, 2016, vol. 9, No. 1, pp. 38-46

Accepted: 24.02.2016

✧ In the article, a world literature analysis is presented on the relationship between structural and functional changes of the retina and of the optic nerve and the diabetic polyneuropathy severity degree. Diabetic polyneuropathy is one of the most common and severe complications of diabetes mellitus leading in many patients to ulcer formation and to foot amputation. Modern methods for neuropathy diagnosis either do not allow revealing early stage changes, or include invasive procedures. Ophthalmologists, involved in diabetic patients care, due to objective reasons focus on diabetic retinopathy. However, the evidence that the corneal nerves state is a marker of peripheral neuropathy suggests a new and very important role of the ophthalmologist in diabetic patient care. Several studies obtained promising results about structural and functional retinal changes could be found in diabetic patients before retinopathy start; this allows to suggest the neuropathy role at their origin.

✧ **Key words:** diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; retina; optical coherence tomography; perimetry.

Сахарный диабет (СД), являясь самым распространённым эндокринным заболеванием, становится всё большей проблемой для современной медицины и сопровождается высоким уровнем инвалидизации и смертности. Постоянно увеличивающееся количество больных диабетом в мире приводит к значительному росту финансовой нагрузки на национальные системы здравоохранения и социального страхования. Поскольку основными причинами инвалидизации и смертности больных СД являются его поздние осложнения, основные усилия должны быть направлены на их профилактику и раннюю диагностику. Именно решение этих задач будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов и улучшению её качества.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из самых частых и тяжёлых осложнений СД. Учитывая тот факт, что ДПН является основной причиной образования язв и ампутаций стоп, эффективные способы её раннего выявления и лечения имеют очень большое значение. Современные методы диагностики нейропатии или не позволяют выявлять изменения на ранних стадиях, или включают инвазивные процедуры, такие как кожная биопсия [2]. Поэтому так необходимы новые эффективные, но неинвазивные методы диагностики ДПН. Роль офтальмологов в ведении пациентов, страдающих СД, всегда была важна в связи с тем, что диабетическая ретинопатия (ДР) и макулярный отёк являются основной причиной слепоты у лиц трудоспособного возраста. Однако в последнее время были получены данные, что исследование роговицы (конфокальная микроскопия) может оказать значительную помощь именно в ранней диагностике ДПН, поскольку изменение роговичных нервов может служить маркером нейропатии [30, 33, 43, 54]. Кроме этого, некоторые исследователи стали указывать на то, что ряд изменений сетчатки, зрительного нерва и зрительных функций может коррелировать с ДПН, а значит, их оценка может дать дополнительную информацию при выявлении и определении тяжести полинейропатии [13, 17, 28, 40, 48, 53, 59].

Роговица имеет обильную иннервацию, которая представлена трофическими, чувствительными и вегетативными нервными волокнами, в том числе она содержит С- и А- δ -чувствительные нервные волокна, происходящие от ветвей тройничного нерва [1, 2]. Конфокальная микроскопия роговицы — относительно новый метод диагностики в офтальмологии, позволяющий проводить

прижизненное микроскопическое исследование всех слоёв роговицы. Кроме того, этот метод позволяет оценить роговичное суббазальное нервное сплетение, которое расположено на уровне Боуменовой мембраны [1, 38]. С помощью конфокальной микроскопии роговицы, которая является неинвазивным исследованием, можно выявить изменения плотности и общей длины нервных волокон, а также плотности ветвей нервных волокон [2]. Было продемонстрировано уменьшение этих параметров у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой. Также была выявлена корреляция между степенью снижения этих параметров и тяжестью ДПН. Была отмечена высокая чувствительность конфокальной микроскопии роговицы, позволяющая обнаружить повреждение роговичных нервов у пациентов, у которых только предполагалось наличие лёгкой ДПН [30]. В одном из исследований при помощи конфокальной микроскопии было показано восстановление нервных волокон роговицы после трансплантации поджелудочной железы, что позволяет предположить обратимость нейропатии на фоне снижения уровня гликемии [33]. Также изучалась чувствительность роговицы в качестве маркера прогрессирования полинейропатии. В одном из исследований были продемонстрированы прогрессирующее снижение чувствительности роговицы у пациентов с СД и корреляция этого параметра с тяжестью нейропатии [54]. Это ещё раз подтверждает, что поражение роговичных нервов при СД происходит параллельно с повреждением периферических нервов.

Нижние конечности — самая частая мишень для ДПН, но теоретически нервная ткань в других отделах организма также может повреждаться при метаболических нарушениях. Однако не до конца ясен вопрос, может ли повреждение нервов в одной части организма свидетельствовать о таких же изменениях в других органах. Сетчатка, наряду с роговицей, характеризуется высокой плотностью распределения нервных клеток и их аксонов и также является потенциальной мишенью для повреждения нервных волокон.

В основе патогенеза целого ряда заболеваний сетчатки лежит апоптоз. Это явление программируемой клеточной гибели, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров апоптоза) и молекулярных процессов [4]. Различные исследования, как поствитальное морфологическое изучение тканей больных СД, так и животных с индуцированным диабетом,

выявляют апоптоз ганглиозных клеток сетчатки [6]. Истончение слоя нервных волокон в свою очередь является следствием апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и связанной с ним потерей аксонов.

Ещё одной мишенью апоптоза являются клетки Мюллера. Апоптоз глиальных клеток сетчатки, включающих клетки Мюллера, может способствовать развитию микроангиопатии, которая лежит в основе таких осложнений диабета, как ДР и ДПН, а также приводит к нарушениям гематоретинального барьера. Повышенная проницаемость гематоретинального барьера приводит к высокой концентрации глюкозы в нервной ткани, что в свою очередь способствует нарушению функции некоторых глиальных и нервных клеток [20]. Клетки Мюллера также участвуют в удалении глутамата, который является крайне токсичным для ретинальных нейронов. Поэтому со всей определённостью можно сказать, что нарушение функции клеток Мюллера приводит к оксидативному стрессу, который является одним из основных патогенетических факторов ДПН.

Учитывая вышеизложенное, закономерным является вопрос о наличии связи между повреждением нейроретины и ДПН. Исследования с использованием конфокальной микроскопии роговицы продемонстрировали, что повреждение роговичных нервов (происходящих от ветви тройничного нерва или пятого черепно-мозгового нерва) коррелирует с повреждением кожных внутриэпидермальных нервов, которые происходят от длинных периферических нервов (спинномозговых нервов). Этот факт даёт основание предположить, что патология нервов, связанная с ДПН, может затрагивать как периферические спинномозговые, так и центральные черепно-мозговые нервы [43]. В этой ситуации главным кандидатом для дальнейших исследований маркеров ДПН является второй черепно-мозговой нерв, анатомическим и функциональным продолжением которого является слой нервных волокон сетчатки.

ОЦЕНКА СЛОЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН СЕТЧАТКИ

Существует несколько методик, позволяющих объективно оценивать слой нервных волокон. Исторически эти методы использовались для оценки риска возникновения и прогрессирования глаукомы, но их с успехом можно применять и для диагностики других заболеваний. Оценить целостность слоя нервных волокон можно с помощью различных методов офтальмоскопии, но оценка прогрессирования патологических изменений с помощью только одной офтальмоско-

пии является крайне субъективной. Появление и развитие методов фотографирования глазного дна позволили несколько объективизировать данные, которые можно использовать для сравнения и оценки патологического процесса в динамике. Однако фотографический контроль также в большой степени зависит от субъективной оценки исследователя. Еще в 1973 году W. Hoyt et al. использовали фотографии в бесцветном свете для определения диффузной и локальной потери нервных волокон в перипапиллярной зоне, а также описали признаки потери нервных волокон, характерные для ранней стадии глаукомы [23]. В последующем этот метод был усовершенствован благодаря использованию компьютерных программ и автоматического анализатора [50]. Y. Yamazaki et al. в 1990 году разработали специальную программу анализа изменений слоя нервных волокон на ранних стадиях глаукомы [60]. Однако методы фотографического контроля имеют определённые ограничения, связанные в первую очередь с размером зрачка и прозрачностью оптических сред, а также с возможностями и программным обеспечением фундус-камеры.

С появлением такого метода, как лазерная сканирующая офтальмоскопия, началось использование технологий на основе лазеров в диагностике патологий сетчатки. Это позволило получить ряд преимуществ по сравнению с фотографированием глазного дна, таких как большее разрешение, меньшая зависимость от прозрачности оптических сред, наличие программного обеспечения с количественным анализом [7]. Однако эти методы также имеют определённые недостатки, в первую очередь невозможность получить реальную цветную картину глазного дна. Появившийся позже конфокальный сканирующий лазерный офтальмоскоп позволил выполнять не прямое измерение толщины слоя нервных волокон и оценивать несколько пространственных топографических признаков, которые продемонстрировали хорошую воспроизводимость [12].

Сканирующая лазерная поляриметрия — это ещё один метод, позволяющий анализировать толщину слоя нервных волокон и оценивать риск развития глаукомы. В данном случае используется принцип получения изображений, позволяющий количественно оценивать целостность слоя нервных волокон. Этот метод базируется на предположении, что слой нервных волокон — это двоякопреломляющая среда. Такое свойство влияет на особенности поляризации лазерного луча, который отражается от сетчатки [58].

Из всех методов визуализации сетчатки оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет получать наиболее полное и точное измерение толщины слоя нервных волокон. Это неинвазивный, надёжный метод количественного анализа структуры сетчатки на разных уровнях. В ОКТ используется принцип низкокогерентной интерферометрии, которую можно сравнить с ультразвуком, однако вместо ультразвука используется свет [24]. Последнее поколение ОКТ (Fourier-domain-технология) позволило улучшить качество диагностики и наблюдения ретиальной патологии. По сравнению со своими предшественниками данный тип ОКТ позволяет получать снимки с большей разрешающей способностью (5 мкм) за меньшее время (в 65 раз быстрее, чем технология time-domain). Это позволило улучшить визуализацию отдельных слоёв сетчатки, в том числе слоя нервных волокон, а также свести к минимуму влияние движений глазных яблок на точность и повторяемость результатов [34].

Когерентная томография широко используется в диагностике патологии сетчатки. Алгоритмы расчёта толщины ткани основаны на рефлексивности каждого слоя сетчатки в отдельности. Стандартное изображение диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки, которое доступно в большинстве современных томографов, получается благодаря сканированию зоны 3–4 мм вокруг ДЗН. Результат обычно представлен в виде 12 секторов, соответствующих определённым зонам ДЗН, напоминающим циферблат. Цифровые значения толщины слоя нервных волокон представлены для каждого из 4 квадрантов — височного, нижнего, носового и верхнего [24].

ОЦЕНКА СЛОЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН ПРИ ДИАБЕТЕ

Исследование слоя нервных волокон имеет большое значение, так как оно фиксирует потерю аксонов ещё до того, как выявляются изменения при помощи периметрии. Этот параметр является очень важным в диагностике глаукомы и оценивается во многих исследованиях, посвящённых изучению этой патологии. Но состояние слоя нервных волокон может представлять интерес также и в отношении ДПН. Несмотря на то что некоторыми авторами высказывалось предположение о наличии связи между микроангиопатией сетчатки и нейропатией, чётких данных, подтверждающих эту связь, в исследованиях получено не было [7]. Повреждение нервной ткани при СД является причиной многих патологиче-

ских механизмов, включающих гипоксию, оксидативный стресс и активизацию полиолового пути. Возникает закономерный вопрос: могут ли эти патологические процессы вызывать повреждение слоя нервных волокон сетчатки и, если могут, то не будут ли изменения толщины слоя нервных волокон предвещать появление нейропатии в других отделах организма [10]?

В 1994 году E. Chihara et al. оценили толщину слоя нервных волокон у 137 пациентов с СД 2-го типа, для чего были использованы негативы ахроматических фотографий, выполненных с зелёным фильтром [14]. Авторы классифицировали ретинопатию на 4 группы, где уровню 1 соответствовало отсутствие ретинопатии, а оставшиеся группы делились в соответствии с нарастанием тяжести ДР. В качестве контрольной группы были обследованы 144 здоровых добровольца. Результаты показали, что 20 % пациентов имели дефекты слоя нервных волокон ещё при отсутствии ретинопатии, а у пациентов с разными уровнями ретинопатии этот показатель был в пределах 51–78 %, что значительно превышало частоту встречаемости дефектов слоя нервных волокон в контрольной группе (3,5 %). Авторы предположили, что тяжесть ДР является фактором риска появления дефектов слоя нервных волокон. Также было отмечено, что «ватные» экссудаты, которые чаще появляются при более выраженных стадиях ДР, тоже приводят к появлению дефектов в слое нервных волокон, что неудивительно, учитывая ишемический характер данного патологического элемента.

J. Lopes de-Faria et al. в 2002 году провели количественную оценку толщины слоя нервных волокон на небольшой группе пациентов (10 человек) с СД 1-го типа, используя лазерную сканирующую поляриметрию. Их результаты показали наличие значительного истончения слоя нервных волокон в верхнем квадранте у пациентов с СД, не имеющих признаков ДР, по сравнению с группой контроля (лица без диабета) [28]. Подобные результаты были получены и в исследовании, проведённом B. Skarf [48]. M. Sugimoto et al. были одними из первых, кто стал оценивать толщину слоя нервных волокон у пациентов с СД с помощью ОКТ [53]. Их результаты показали значительное уменьшение толщины слоя нервных волокон у пациентов с диабетом при отсутствии признаков ДР и преимущественно в верхнем квадранте, что соответствует предыдущим исследованиям, проведённым с помощью сканирующей лазерной поляриметрии.

Однако не во всех исследованиях авторы смогли выявить значимую разницу между толщиной слоя нервных волокон у пациентов с СД без ДР и контрольной группой при помощи ОКТ. Moavenshadhi et al. изучали взаимосвязь между толщиной слоя нервных волокон и ДПН у 82 пациентов с СД 2-го типа. Им удалось выявить истончение слоя нервных волокон в нижнем квадранте, которое коррелировало с тяжестью нейропатии. В контрольной группе (24 человека без СД) не выявили значимых отличий в толщине слоя нервных волокон по сравнению с группой больных СД без ДПН. В этом исследовании авторы показали, что возраст, длительность СД и стадия ретинопатии не влияли значительно на толщину слоя нервных волокон [36].

В 2009 году T. Oshitari et al. выполнили исследование, в котором с помощью ОКТ измеряли толщину слоя нервных волокон у пациентов с СД без ретинопатии и пациентов с препролиферативной ретинопатией, но без признаков клинически значимого макулярного отёка [39]. Толщина слоя нервных волокон в группе СД без ретинопатии была ниже, чем в контрольной группе (лица без СД), но эти данные оказались статистически незначимы. Авторы продемонстрировали то, что потеря слоя нервных волокон более характерна для препролиферативной ретинопатии, а также то, что толщина слоя нервных волокон коррелирует с длительностью СД. Авторы также предположили, что повреждение слоя нервных волокон при СД может возникать чаще у мужчин, чем у женщин, но не смогли найти этому объяснение.

ОЦЕНКА ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Диабетическая ретинопатия остаётся одной из основных причин слепоты в экономически развитых странах. Учитывая это, крайне важным является её диагностика, направленная на отбор пациентов с такими стадиями поражения, при которых им можно оказать эффективную помощь [56]. В большинстве опубликованных работ на тему диабетической ретинопатии отмечается взаимосвязь между сосудистыми изменениями и зрительными функциями [18, 26]. При этом в ряде исследований было показано, что нарушение некоторых зрительных функций имеется уже у пациентов с нормальной остротой зрения и минимальными признаками ДР [15, 49]. Учитывая общий пусковой механизм возникновения микроангиопатий, можно предположить, что эти изменения связаны с ДПН. G. Bresnik et al. на-

стаивают на том, что ДР не должна рассматриваться только как сосудистая патология, так же как и нейропатия не должна считаться изолированной патологией нервной ткани [11]. Анатомические и физиологические изменения сетчатки при диабете обуславливают важность оценки сосудистых и неврологических осложнений как связанных процессов. Существует ряд методик, с помощью которых можно оценить различные функции зрительного анализатора.

Электроретинография (ЭРГ) обычно применяется для количественной оценки функционального состояния нейронов сетчатки [59]. Электроретинограмма представляет собой графическое отображение изменений биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки в ответ на световое раздражение. Существуют разные типы ЭРГ. Общая ЭРГ — это основной метод регистрации ответа сетчатки на стимуляцию светом, она позволяет оценивать функцию нейронов внутренних отделов сетчатки. Паттерн ЭРГ, используя определённые схемы стимулов, позволяет оценивать активность ганглиозных клеток и связанных с ними структур. С помощью мультифокальной ЭРГ можно оценить небольшие участки сетчатки в отдельности, и в том числе при изменениях сетчатки, связанных с СД, таких как «ватные» экссудаты [8].

Доказано, что изменения на ЭРГ при СД возникают ещё до появления клинически значимой ДР. D. Papakostopoulos et al. получили данные о снижении амплитуды волны b у пациентов с СД 1-го типа без признаков ДР [40]. M. Di Leo et al., а также S. Caputo et al. обнаружили снижение амплитуды паттерн-ЭРГ у больных диабетом без ДР [17, 13]. Мультифокальная ЭРГ может также использоваться для того, чтобы выявлять ранние функциональные изменения сетчатки при СД. Значительное уменьшение амплитуды и времени ответа было отмечено у пациентов с СД при отсутствии признаков ДР [61]. J. Lovasik и M. Spafford также продемонстрировали изменения в амплитуде и начале осцилляторных потенциалов у пациентов с диабетом и ДР [29].

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) применяются для исследования функционального состояния зрительного пути. Это биологические потенциалы, которые возникают в коре головного мозга в ответ на световое воздействие на сетчатку. Они могут давать информацию о целостности зрительных путей и нейросенсорных нарушениях вне сетчатки [57]. Наиболее часто анализируемым показателем является латентность потенциалов, которая определяется временем от момен-

та включения светового стимула до достижения максимальной величины потенциала корой мозга. Обычно различимый пик электрической активности возникает приблизительно через 100 мс после возникновения стимула (P100). Именно латентность P100 обычно оценивается у пациентов с СД и предполагается, что этот параметр является потенциальным методом оценки нейропатии у пациентов с диабетом. Исследования продемонстрировали значительное удлинение латентности P100 у пациентов с СД по сравнению со здоровыми людьми [5]. Также было выявлено снижение амплитуды и удлинение латентности у пациентов с СД при отсутствии ДР, что позволяет предположить влияние ДПН на зрительные пути [31].

В некоторых исследованиях оценивались возможности использования периметрии для оценки нарушений светочувствительности у пациентов с СД. С развитием статической автоматической периметрии, позволяющей проводить количественный анализ, появилась возможность выявления ранних специфических изменений [25].

G. Trick et al. применяли периметрию для оценки изменений у пациентов с СД без признаков ДР или с самыми ранними её проявлениями [55]. Им удалось выявить изменения общих индексов MD (среднего отклонения) и PSD (стандартного отклонения) у пациентов с СД по сравнению с соответствующей по возрасту группой контроля. Анализ подгрупп выявил, что среднее отклонение зависело от тяжести ДР.

J. Bell и S. Feldon выявили изолированную потерю светочувствительности в зоне 15° центрального поля зрения. Авторы предположили, что эти изменения связаны с микроангиопатией и, кроме того, могут отражать потерю глиальных элементов сетчатки [9]. Некоторые исследователи сравнивали эффективность коротковолновой автоматической периметрии (SWAP) и стандартной («белый на белом») периметрии для выявления ранних изменений при диабете. Предварительные данные показали, что SWAP-периметрия может иметь большие возможности в выявлении ранних функциональных изменений [44].

Фликер-периметрия является ещё одним методом, используемым для раннего выявления дефектов поля зрения, особенно при глаукоме. Фликер-периметрия позволяет исследовать пространственную критическую частоту слияния вспышек в один световой стимул. Данный метод избирательно оценивает магноцеллюлярный путь [35]. L. Lofefalo et al. провели исследование, в котором выполняли фликер-периметрию детям

с СД 1-го типа, не имеющим клинических признаков ДР. Пациенты были разделены на две группы согласно уровню гликемии. Результаты продемонстрировали значительное снижение значений частоты слияния вспышек у пациентов с ДР по сравнению с контрольной группой, в которую входили дети без СД. Также удалось выявить прямую связь результатов фликер-периметрии с уровнем гликемического контроля. Авторы предположили, что наличие изменений на фликер-периметрии при отсутствии клинически значимой ДР и отсутствии помутнений оптических сред могут быть результатом нарушений в слое нервных волокон, связанных с СД [27].

E. Stavrou и J. Wood в своём исследовании проводили фликер-периметрию пациентам с СД 2-го типа и сравнивали эти данные с результатами, полученными при стандартной периметрии. Большинство дефектов, полученных при проведении фликер-периметрии, были выявлены в зоне 6° центрального поля зрения, тогда как дефекты, полученные при стандартной периметрии, были расположены дальше от центра [51].

Ещё одним методом ранней диагностики глаукомы является периметрия с иллюзией удвоения пространственной частоты — Frequency-Doubling Technology (FDT) [32]. Этот метод основан на идее австралийского учёного T. Maddess использовать зрительную иллюзию удвоения низкой пространственной частоты. Преимуществом данной методики является специфичность используемого стимула, на который реагируют ганглиозные клетки сетчатки. M. Pagnavano et al. оценили роль FDT в выявлении ранних дефектов поля зрения у пациентов с СД 1-го типа. Авторы предположили, что снижение чувствительности сетчатки у пациентов с СД может быть связано с дисфункцией магноцеллюлярного пути, отмечая, что этот путь, возможно, более чувствителен к повреждению по причине гипергликемии. Впоследствии авторы высказали идею, что эти изменения являются результатом потери нервных волокон и что именно нейропатия, а не ангиопатия лежит в основе этого патологического процесса [41].

Ряд авторов выявили нарушение цветового зрения у пациентов с СД, определяемое до появления признаков ДР. K. Hardy et al. обнаружили дефекты цветового зрения, используя тест Фарн-сворта, у 57 % пациентов с СД без признаков микрососудистых изменений [21]. M. Roy et al. также отмечают нарушение цветового зрения у группы пациентов с диабетом, имеющих минимальные признаки ДР [45]. Эти данные позволяют предпо-

ложить, что дефекты цветового зрения у пациентов с диабетом необязательно имеют сосудистую этиологию.

Определение контрастной чувствительности позволяет выявить дефекты, которые не всегда можно обнаружить с помощью стандартных методов, например визометрии. Нарушение контрастной чувствительности отмечается как у детей, так и у взрослых, страдающих СД. Ряд авторов отмечают нарушение контрастной чувствительности у пациентов с СД при отсутствии или с начальными признаками ДР [52]. Также изучалось влияние контроля гликемии на контрастную чувствительность у пациентов с СД. M. Di Leo et al. предположили, что именно эпизоды гипогликемии, а не гипергликемии являются более важным фактором в патогенезе нейрональных нарушений [16]. F. Ewing et al. также обнаружили снижение контрастной чувствительности при гипогликемических состояниях у пациентов с СД 1-го типа без признаков ДР [19].

Другие психофизиологические функции, такие как темновая адаптация, также изучались у пациентов с СД. Однако в основном исследователи фокусировались на оценке этого параметра у пациентов, перенёвших лазерную коагуляцию сетчатки [42]. При этом некоторые авторы отмечают более длительное время и более высокие пороги темновой адаптации у пациентов с СД и без лазеркоагуляции сетчатки по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста [22]. В одном из исследований сообщается, что изменения темновой адаптации в основном связаны с уровнем ДР, но могут выявляться и до появления микрососудистых ретинальных изменений [37]. Подобные изменения зрительных функций, выявляемые у пациентов с СД до появления ДР, позволяют предположить, что причиной их является именно нейропатия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейропатия является одним из самых частых и тяжёлых осложнений СД, влияющих на функции многих органов. Более половины пациентов с СД будут страдать от периферической нейропатии, являющейся главным фактором риска образования язв и ампутаций конечностей. Внедрение неинвазивных методов диагностики для выявления и определения степени тяжести ДПН должно являться одним из приоритетных научных направлений для современной диабетологии. Офтальмологи, которые оказывают помощь пациентам с СД, по объективным причинам фокусируются

на ДР, поскольку она является основной причиной слепоты. Однако данные о том, что состояние роговичных нервов является маркером периферической нейропатии, позволяют предположить новую и очень важную роль офтальмолога в ведении пациентов с СД. Структурные и функциональные изменения сетчатки, выявляемые у пациентов с диабетом до появления ДР, говорят о роли ДПН в их происхождении. Все ещё открытым остаётся вопрос, смогут ли эти факторы применяться в клинической практике в качестве предикторов периферической нейропатии. Данные, полученные исследователями в этом направлении, пока неоднозначны, что наряду с исключительной актуальностью проблемы подчёркивает значимость и необходимость дальнейших исследований, результаты которых могут иметь огромное значение для практического здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., и др. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 3. – С. 3–5. [Avetisov SE, Egorova GB, Fedorov AA, et al. Konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy. Soobshchenie 1. Osobennosti normal'noi morfologicheskoi kartiny // Vestnik oftalmologii. 2008;(3):3-5. (In Russ).]
2. Красавина М.И., Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е. Может ли конфокальная микроскопия роговицы оценить повреждение нервных волокон у пациентов с диабетической полинейропатией? // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 61–68. [Krasavina MI, Astakhov YS, Shadrachev FE. Mozhet li Konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy otsenit' povrezhdenie nervnykh volokon u patsientov s diabeticheskoi polineiropatiei? *Ophthalmologic vedomosti*. 2012;5(3):61-68. (In Russ).]
3. Ткаченко Н.В., Астахов Ю.С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии при исследовании поверхностных структур глазного яблока // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т. 2. – № 1. – С. 82–89. [Tkachenko NV, Astakhov YS. Diagnosticheskie vozmozhnosti konfokal'noi mikroskopii pri issledovanii poverkhnostnykh struktur glaznogo yabloka // *Ophthalmologic vedomosti*. 2009;2(1):82-89. (In Russ).]
4. Alberto M, Marina Z, Robert L. Nuclear apoptotic changes: An overview. *J of Cellular Biochemistry*. 2001;82(4):634-646. doi: 10.1002/jcb.1186.
5. Algan M, Ziegler O, Gehin P, et al. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1989;12(3):227-229. doi: 10.2337/diacare.12.3.227.
6. Barber A, Lieth E, Khin S, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes: Early onset and effect of insulin. *J of Clin Invest*. 1994;102:783-791.

7. Barr E, Wong T, Tapp R, et al. Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1114-1116. doi: 10.2337/diacare.2951114.
8. Bearnse J, Adams A, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2006;25(5):425-448. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.001.
9. Bell J, Feldon S. Retinal microangiopathy: Correlation of OCTOPUS perimetry with fluorescein angiography. *Arch of Ophthalmology*. 1984;102:1294-1298.
10. Boulton A, Malik R, Arezzo J, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458-1486. doi: 10.2337/diacare.27.6.1458.
11. Bresnick G. Diabetic retinopathy viewed as a neurosensory disorder. *Arch of Ophthalmology*. 1986;104:989-990. doi: 10.1001/archoph.1986.01050190047037.
12. Broadway D, Drance S, Parfitt C, et al. The ability of scanning laser ophthalmoscopy to identify various glaucomatous optic disk appearances. *Am J of Ophthalmol*. 1998;125(5):593-604. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00002-6.
13. Caputo S, Di Leo M, Falsini B, et al. Evidence for early impairment of macular function with pattern ERG in type I diabetic patients. *Diabetes Care*. 1990;13(4):412-418. doi: 10.2337/diacare.13.4.412.
14. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, et al. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1993;100(8):1147-1151. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31513-7.
15. Della Sala S, Bertoni G, Somazie L. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment. *Br J of Ophthalmol*. 1985;69(2):136-142. doi: 10.1136/bjo.69.2.136
16. Di Leo M, Caputo S, Falsini B, et al. Non-selective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15(5):620-625. doi: 10.2337/diacare.15.5.620
17. Di Leo M, Falsini B, Caputo S, et al. Spatial frequency-selective losses with pattern electroretinogram in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients without retinopathy. *Diabetologia*. 1990;33(12):726-730. doi: 10.1007/bf00400342.
18. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 12. *Ophthalmology*. 1991;98:823-833.
19. Ewing F, Deary I, McCrimmon R, et al. Effect of acute hypoglycemia on visual information processing in adults with type 1 diabetes mellitus. *Physiology & Behavior*. 1998;64(5):653-660. doi: 10.1016/s0031-9384(98)00120-6
20. Gillies M, Su T, Stayt J, et al. Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol and Vis Sci*. 1997;38:635.
21. Hardy K, Lipton J, Scase M, et al. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J of Ophthalmol*. 1992;76(8):461-464. doi: 10.1136/bjo.76.8.461
22. Henson D, North R. Dark adaptation in diabetes mellitus. *Br J of Ophthalmol*. 1979;63(8):539-541. doi: 10.1136/bjo.63.8.539.
23. Hoyt W, Frisen L, Newman N, et al. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol and Vis Sci*. 1973;12:814-829.
24. Jaffe G, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J of Ophthalmol*. 2004;137(1):156-169. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00792-x.
25. Katz J, Tielsch J, Quigley H, et al. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology*. 1995;102(1):21-26. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31060-3.
26. Larsen M, Godt J, Larsen N, et al. Automated detection of fundus photographic red lesions in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol and Vis Sci*. 2003;44(2):761-766. doi: 10.1167/iops.02-0418
27. Lobefalo L, Verrotti A, Mastropasqua L, et al. Flicker perimetry in diabetic children without retinopathy. *Can J of Ophthalmol*. 1997;32:324-328.
28. Lopes de Faria J, Russ H, Costa V, et al. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J of Ophthalmol*. 2002;86:725-728.
29. Lovasik J, Spafford M. An electrophysiological investigation of visual function in juvenile insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J of Optometry and Physiological Optics*. 1988;65:236-253. doi: 10.1097/00006324-198804000-00002.
30. Malik R, Kallinikos P, Abbott C. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003;46:683-688.
31. Mariani E, Moreo G, Colucci G, et al. Study of visual evoked potentials in diabetics without retinopathy: correlations with clinical findings and polyneuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1990;81:337-340.
32. Medeiros F, Sample P, Weinreb R, et al. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J of Ophthalmol*. 2004;137(5):863-871. doi: 10.1016/j.ajo.2003.12.009.
33. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos P, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2608-2612. doi: 10.2337/dc07-0870.
34. Menke M, Knecht P, Sturm V, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D Fourier-domain OCT. *Invest Ophthalmol and Vis Sci*. 2008;49(12):5386-5391. doi: 10.1167/iops.07-1435.
35. Merigan W, Byrne C, Maunsell J, et al. Does primate motion perception depend on the magnocellular pathway? *The J of Neuroscience*. 1991;11:3422-3429.
36. Moavenshahidi A, Sampson G, Pritchard N, et al. Exploring retinal markers of diabetic neuropathy. *Invest Ophthalmol and Vis Sci*. 2010;51 E-abstract:2241. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00491.x.
37. Neckell A. Adaptometry in diabetic patients. *Ophthalmologia*. 2007; 51:95-97.

38. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-384. doi: 10.1097/00003226-200105000-00008.
39. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E, et al. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye*. 2009;23(4):884-889. doi: 10.1038/eye.2008.119
40. Papakostopoulos D, Hart J, Corral R, et al. The scotopic electroretinogram to blue flashes and pattern reversal visual evoked potentials in insulin dependent diabetes. *Int J of Psychophysiology*. 1996;21(1):33-43. doi: 10.1016/0167-8760(95)00040-2.
41. Parravano M, Oddone F, Mineo D, et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J of Ophthalmol*. 2008;92:1656-1660.
42. Pender P, Benson W, Compton H, et al. The effects of panretinal photocoagulation on dark adaptation in diabetics with proliferative retinopathy. *Ophthalmology*. 1981;88(7):635-638. doi: 10.1016/s0161-6420(81)34977-x.
43. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2007;56:2148-2154. doi: 10.2337/db07-0285.
44. Remky A, Arend O, Hendricks S, et al. Short-wavelength automated perimetry and capillary density in early diabetic maculopathy. *Invest Ophthalmol and Vis Sci*. 2000;41:274-281.
45. Roy M, Gunkel R, Podgor M, et al. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch of Ophthalmology*. 1986;104(2):225-228. doi: 10.1001/archoph.1986.01050140079024.
46. Shahidi A, Sampson G, Pritchard N, et al. Exploring retinal and functional markers of diabetic neuropathy. *Clinical and Experimental Optometry*. 2010;93(5):309-323. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00491.x.
47. Sharp P, Manivannan A, Vieira P, et al. Laser imaging of the retina. *Br J of Ophthalmol*. 1999;83:1241-1245.
48. Skarf B. Retinal nerve fibre layer loss in diabetes mellitus without retinopathy. *Br J of Ophthalmol*. 2002;86 (7):709. doi: 10.1136/bjo.86.7.709.
49. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, et al. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch of Ophthalmology*. 1985;103(1):51-54. doi: 10.1001/archoph.1985.01050010055018.
50. Sommer A, Quigley H, Robin A, et al. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch of Ophthalmology*. 1984;102(12):1766-1771. doi: 10.1001/archoph.1984.01040031430017
51. Stavrou E, Wood J. Central visual field changes using flicker perimetry in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005;83(5):574-580. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00527.x.
52. Stavrou E, Wood J. Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clinical and Experimental Optometry*. 2003; 86(3):152-156. doi: 10.1111/j.1444-0938.2003.tb03097.x.
53. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, et al. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica*. 2005;219(6):379. doi: 10.1159/000088382.
54. Tavakoli M, Kallinikos P, Efron N, et al. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1895-1897. doi: 10.2337/dc07-0175.
55. Trick G, Trick L, Kilo C, et al. Visual field defects in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Ophthalmology*. 1990;97(4):475-482. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32557-5.
56. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard Early Treatment Diabetic Retinopathy Study fields. *Am J of Ophthalmol*. 2009;148(1):111-118. doi: 10.1016/j.ajo.2009.02.031.
57. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal? *Progress in Retina and Eye Research*. 1998;17(4):485-521. doi:10.1016/s1350-9462(98)00006-8.
58. Weinreb R, Bowd C, Zangwill L, et al. Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation. *Arch of Ophthalmology*. 2003;121(2):218-224. doi: 10.1001/archoph.121.2.218.
59. Weymouth A, Vingrys A. Rodent electroretinography: methods for extraction and interpretation of rod and cone responses. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008;27(1):1-44. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.09.003.
60. Yamazaki Y, Miyazawa T, Yamada H, et al. Retinal nerve fiber layer analysis by a computerized digital image analysis system. *Jap J of Ophthalmol*. 1990;34:174-180.
61. Yoshiaki S, Yong L, Marcus A, et al. Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *Br J of Ophthalmol*. 2001;85(4):414. doi: 10.1136/bjo.85.4.414.

Сведения об авторах:

Мария Игоревна Красавина — научный сотрудник, НИИЛ диабетологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Врач-офтальмолог, Офтальмологический центр «Зрение». E-mail: mk702@yandex.ru.

Сергей Юрьевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Федор Евгеньевич Шадричев — канд. мед. наук, заведующий, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Никита Юрьевич Даль — канд. мед. наук, главный врач, Офтальмологический центр «Зрение». E-mail: ndahl@yandex.ru.

Mariia I. Krasavina — ophthalmologist, Federal Almazov North-West Medical Research Center. Eye clinic Zrenie. E-mail: mk702@yandex.ru.

Sergey Yu. Astakhov — MD, PhD, Doc.Med.Sci., professor, head of the ophthalmology department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Fedor E. Shadrichev — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department, St. Petersburg territorial diabetology center. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Nikita Yu. Dal — MD, candidate of medical science, head of the eye clinic Zrenie. E-mail: ndahl@yandex.ru.