

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Л. Мошетьова, академик РАМН, профессор,
Г. Аржиматова, кандидат медицинских наук, **А. Комаров**
РМАПО
E-mail: dockomAndrew@mail.ru

Глазные проявления сахарного диабета (СД) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний, приводящих к снижению зрения и слепоте. В обзоре представлены различные клинические варианты офтальмопатологии, а также современные возможности диагностики функциональных и органических изменений органа зрения при СД.

Ключевые слова: визоконтрастометрия, диабетическая ретинопатия, зрительные вызванные потенциалы, нейродегенерация сетчатки, оптическая когерентная томография, периметрия, сахарный диабет, цветовое зрение, электроретинография.

Сахарный диабет (СД) — одна из наиболее значимых медико-социальных и экономических проблем современности. По данным ВОЗ, в мире на 2010 г. зарегистрированы более 360 млн больных СД [17], причем каждые 12–15 лет количество больных удваивается [4]. Однако реальные темпы роста заболеваемости намного превосходят эти данные, что позволяет определить СД как крупнейшую неинфекционную пандемию.

По данным Государственного регистра СД, в Российской Федерации на 1.01.2010 зарегистрированы 3 163 300 больных СД, из них 294 257 — больные СД типа 1 (СД1) и 2 869 130 — больные СД типа 2 (СД2). Однако истинная распространенность заболевания выше в 2–3 раза, в основном за счет СД2, что позволяет говорить о 6–9 млн больных [4, 9].

Диабетическая ретинопатия (ДР) в структуре поздних осложнений СД занимает ведущее место по распространенности, а также по снижению качества жизни, вызывая прогрессирующее снижение или полную потерю зрения [23]. При СД1 ДР встречается в целом чаще, а заболевание протекает более злокачественно [3, 4, 9].

Тяжесть ДР зависит преимущественно от длительности СД и степени его компенсации. По данным Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [22], при длительности СД1 до 3 лет ДР встречается у 8% больных, 5 лет — у 25%, 10 лет — у 60%, а 15 лет — у 80%.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что адекватный метаболический контроль, прежде всего предотвращение патологических колебаний уровня глюкозы в крови, значительно понижает риск развития и прогрессирования ДР. Однако достижение и поддержание хорошего метаболического статуса — довольно сложная для пациента задача, поэтому начальные проявления ДР обнаруживаются даже при сохранении адекватных метаболических показателей [33].

Основным патогенетическим механизмом, обуславливающим повреждение эндотелия сосудов, является хроническая гипергликемия, которая приводит к активации альдо-

зоредуктазы, повышению неферментативного гликирования белков, изменению миоинозитол-фосфатидилинозитолового механизма, росту активности протеинкиназы С, активации полиолового пути окисления глюкозы с образованием высокоосмотических соединений, активации конечных продуктов усиленного гликирования, усилению перекисного окисления липидов, накоплению свободных радикалов, что обуславливает нарушение плотности межклеточных соединений, сопряженное с повышением сосудистой проницаемости [3].

Классификация ДР по Е. Kohner, М. Porta [23], одобренная ВОЗ, включает непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную стадии. Поражение макулярной области при СД (диабетическая макулопатия) может развиваться на любой стадии заболевания, представляя собой одну из основных причин снижения зрения. Выделяют 2 основные клинические формы диабетической макулопатии — отечную и ишемическую.

Однако необходимо помнить, что сетчатка, прежде всего — это нервная ткань, снабженная сосудами, составляющими менее 5% объема ткани. Установлено, что нейродегенерация сетчатки — наиболее раннее и стойкое проявление гипергликемии. Поражение нейронов сетчатки при ДР у человека впервые описано более 40 лет назад в ходе гистологических исследований [38], а концепция патогенеза поражения предложена А. Varber и соавт. в 1998 г. [12]. При изучении повреждения сетчатки в эксперименте на крысах был определен более выраженный апоптоз нейроретинальных клеток без существенного апоптоза в клетках эндотелия сосудов сетчатки. Кроме того, выявлено еще несколько особенностей: глиальная активация [13], нарушение метаболизма глиальных клеток [30], активация клеток микроглии [24], которые также предшествуют микрососудистым изменениям.

Таким образом, прямое нейродегенеративное действие при СД обуславливает повреждение клеток глии и нарушение нейротрансмиссии, в результате чего могут возникнуть апоптоз нейронов сетчатки и функциональные нарушения, усугубляя микроциркуляторные изменения, наблюдаемые при ДР. Так, нейроретинальная дегенерация описывается как инициирующий фактор (или активатор) некоторых метаболических изменений, приводящих к микрососудистым нарушениям при ДР [34], а возможно, и к патологическим изменениям зрительного нерва.

Поражение зрительного нерва при СД, или диабетическая оптическая нейропатия, описывается с частотой от 7 до 30,7% [8]. Такие различия могут быть объяснены разными подходами к диагностике поражения зрительного нерва. Так, применив в комплексе диагностических мероприятий оптическую когерентную томографию, А.А. Шпак и соавт. (2010 г.) выявили по разработанному алгоритму асимптоматические варианты проявления отека диска зрительного нерва, которые не были обнаружены при офтальмоскопии [11].

В патогенезе диабетической оптической нейропатии выделяют первичное поражение — вследствие гипергликемии с последующими метаболическими изменениями, и вторичное поражение — из-за развивающейся микроангиопатии в сосудах, питающих зрительный нерв. Возникают нарушения метаболизма нейронов, аксонального транспорта и синтеза нейротропных веществ, появляются дефекты ламеллярной структуры миелина с развитием сегментарной демиелинизации, что влечет за собой функциональные, а затем и органические изменения [6].

Клинические наблюдения показывают, что возможны следующие формы поражения зрительного нерва при СД: наследственная атрофия, диабетическая папиллопатия, передняя ишемическая нейропатия, задняя ишемическая нейропатия, ретробульбарный неврит, атрофия зрительного нерва.

Сохранить высокие зрительные функции у больных СД позволяют своевременные и полноценные профилактические мероприятия. Основными направлениями первичной профилактики ДР являются: стабильная компенсация СД с постоянным контролем углеводного, липидного и белкового обмена; нормализация АД; динамическое наблюдение офтальмолога.

Идеальным методом скрининга ДР считается стереоскопическое фотографирование стандартных полей сетчатки. Такое исследование позволяет получить объективную информацию об изменении сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) при СД. Метод стереоскопического фотографирования стандартных полей сетчатки обладает наибольшей чувствительностью.

Однако с учетом раннего появления функциональных нарушений возникает необходимость в их своевременном и динамическом контроле. При этом оценка остроты зрения не может в полной мере отражать функциональное состояние органа зрения, поэтому для большей объективизации диагностики дополнительно должны применяться психофизические и электрофизиологические методы обследования. С другой стороны, для получения объективных количественных и качественных характеристик сетчатки и ДЗН наиболее приемлемыми являются методы биоморфометрии.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — одно из уникальных достижений XX века. ОКТ — это оптический метод исследования, позволяющий отображать структуру нативных тканей организма в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения, обеспечивая получение морфологической информации на микроскопическом уровне. Получаемый при ОКТ оптический срез тканей сетчатки практически идентичен гистологическому, а возможность многократного повторения исследования и сохранения полученных результатов в базе данных обеспечивает изучение процесса в динамике.

Биоморфометрия сетчатки и ДЗН при использовании ОКТ с целью качественной и количественной оценки является наиболее объективной методикой, прежде всего для выявления изменений витреомакулярного интерфейса и диабетического макулярного отека (ДМО) при СД. Проведенные исследования демонстрируют различные варианты изменений морфологии сетчатки при ДМО: диффузное утолщение сетчатки, описываемое как равномерное утолщение в виде «губки»; кистовидный макулярный, который служит наиболее частым вариантом ДМО и выявляется в 39,5% случаев или в сочетании с другими типами отека — в 97% наблюдений [21]; тракция задней гиалоидной мембраны; серозная отслойка нейроретинатора; тракционная отслойка сетчатки.

Совсем недавно ОКТ применяется у больных СД с целью подтверждения нейродегенеративной теории патогенеза поражения сетчатки. Исследование, проведенное Н. van Dijk и соавт. [35] у больных СД без ДМО, показало достоверное ($p < 0,05$) уменьшение толщины сетчатки в периферической области по сравнению с таковой в контроле, более выраженное при минимальной ДР (на $11,16$ мкм), чем при отсутствии клинических изменений (на $6,23$ мкм), что

подтверждается данными D. Cabrega DeBus и соавт. (2010 г.) [16]. В ряде исследований показано уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) по данным ОКТ при обследовании больных СД на доклинической стадии ДР и с минимальными проявлениями последней [26, 27]. P. Peng и соавт. (2009 г.) выявили достоверное уменьшение СНВС на $4,2$ мкм у пациентов с СД [27]. Причем уменьшение толщины СНВС коррелировало с выраженностью ДР [26]. D. Cabrega DeBus и соавт. (2010 г.) обнаружили достоверное ($p < 0,001$) уменьшение толщины комплекса слоя ганглиозных клеток + внутренний плексиформный слой в периферической области у больных СД (80 ± 10 мкм) по сравнению с контролем (92 ± 7 мкм) [16].

Изменение цветового зрения при СД, по данным большинства исследователей, развивается до появления ДР с последующим прогрессированием. Особый акцент при этом делают на нарушении восприятия сине-желтой части спектра.

Для диагностики предложены различные методы: псевдоизохроматические таблицы (Рабкина, Ишихара и др.), пороговые таблицы (Юстовой, Алексеевой, Волкова и др.), панельные тесты ранжировки цветов («атлас цветов» Munsell; 15-, 85- и 100-оттеночные тесты Farnsworth), аномалоскопы, а также компьютеризированные методы (цветовая статическая кампиметрия).

По данным M. Rodgers и соавт. [31], разные методы, применяемые при исследовании нарушений цветового зрения у больных СД, демонстрируют различную чувствительность (69 – 97%) и специфичность (71 – 95%). Таким образом, в настоящее время чувствительность и специфичность методов оценки цветоощущения и цветовых порогов недостаточна для того, чтобы предлагать их в качестве отдельных методов диагностики. Только в сочетании с фотографированием глазного дна их совместная результативность может быть приемлемой у данной категории больных в качестве оценки прогрессирования ДР [31].

Визоконтрастометрия. Методы исследования пространственной контрастной чувствительности с помощью синусоидальных решеток различной частоты и направленности детально разработаны и усовершенствованы. Визоконтрастометрия позволяет выявить функциональные нарушения у больных СД задолго до возникновения клинических проявлений заболевания. Н.А. Бишеле [2] и Н.В. Бесхмельница [1] при обследовании больных с непролиферативной ДР определили депрессию на кривой пространственных частот в ее начале и конце, а при прогрессировании заболевания — снижение контрастной чувствительности на всех пространственных частотах [1, 2].

Электрофизиологические изменения. В настоящее время электроретинография (ЭРГ) представляет собой целый комплекс методов, регистрирующих электрические потенциалы сетчатки в ответ на световое раздражение.

Ганцфельд-ЭРГ предоставляет информацию о биоэлектрической активности всей сетчатки в целом. Основное внимание исследователи уделяли изменению амплитуды волны b, отражающей функционирование внутренних слоев сетчатки, прежде всего клеток Мюллера. Так, А.Б. Лисочкина [7] выявила снижение амплитуды уже на доклинической стадии ($460,9 \pm 12,2$ мкВ по сравнению с $499,4 \pm 9,4$ мкВ при 1500 мкд/м² или $478 \pm 13,1$ мкВ по сравнению с $534,5 \pm 8,9$ мкВ при 2500 мкд/м²) [7].

Осцилляторные потенциалы отражают функциональное состояние средних и внутренних слоев сетчатки и, по данным многих исследований, являются наиболее чувствительным

показателем при ДР. Снижение осцилляторных потенциалов в ЭРГ позволяет более точно спрогнозировать начало развития ДР, чем при фотографировании или флюоресцентной ангиографии глазного дна [15].

Ритмическая ЭРГ. При использовании различной частоты и цвета предъявляемых стимулов можно оценить состояние колбочек либо палочек. Л.К. Дудникова [5] при субкомпонентном анализе ритмической ЭРГ у больных СД описала возрастание амплитуды волны R4, а также коэффициента R4/R3 при частоте стимуляции 12 Гц, превышающего 0,9 в группе с выраженным прогрессированием ДР, предложив данный коэффициент в качестве чувствительного критерия прогрессирования ДР [5].

Паттерн-ЭРГ представляет собой регистрацию биоэлектрического потенциала сетчатки в ответ на раздражение альтернирующим стимулом в виде шахматного поля или чередования темных и светлых полос при постоянной общей освещенности поля, т.е. реверсивный паттерн. За счет этого регистрируется активность ганглиозных клеток, а также клеток внутренних слоев сетчатки. Изменения показателей паттерн-ЭРГ при ДР обнаружены во многих исследованиях [18, 29].

Мультифокальная ЭРГ позволяет получить карту электрических ответов сетчатки в 23° макулярной области. Недавние исследования с использованием мультифокальной ЭРГ показали, что нарушение местных реакций является признаком последующего повреждения сосудов [19]. Однако использование паттерн-реверсивного шахматного поля определяет не столько регистрацию потенциала фоторецепторного поля, биполяров и Мюллеровских клеток, сколько регистрацию паттерн-ЭРГ, характеризующих функцию 3-го нейрона сетчатки. Кроме того, регистрация мультифокальной ЭРГ не предусматривает контроля фиксации взора, а так как потенциал имеет очень маленькую величину, количественная оценка биоэлектрической активности нейрональных слоев сетчатки достаточно затруднена, поэтому суждение о выраженности патологического процесса осуществляется с помощью графической математической модели активности сетчатки [10].

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) коры головного мозга отражают суммарный ответ больших популяций нейронов коры на приход синхронного потока импульсов, возникающего под воздействием афферентного раздражителя. В литературе описано удлинение латентностей составляющих ЗВП у пациентов с СД без изменений на глазном дне [28]. Н.В. Бесхмельница [1] наблюдала увеличение латентных периодов N_{75} и P_{100} при обследовании 63 больных СД1 в отсутствие признаков ДР, причем у 50% латентность P_{100} была увеличена более чем на 10 мс, а при непролиферативной ДР такие изменения описывались у 86% пациентов [1].

Периметрия. Актуальность применения исследования поля зрения с помощью пороговых программ на компьютерных периметрах оценена во многих работах: Н.А. Бишеле [2] и А.Б. Лисочкина [7] указывают на высокую распространенность (до 50%) нарушений светочувствительности при появлении непролиферативной ДР с наиболее частой локализацией скотом между 20 и 30°, которые соответствовали областям с нарушенной капиллярной перфузией по данным флюоресцентной ангиографии глазного дна.

В последнее время активно внедряются в клиническую практику такие варианты исследования пороговой светочувствительности, как микропериметрия, периметрия с удвоен-

ной пространственной частотой и коротковолновая автоматизированная периметрия.

Периметрия с удвоенной пространственной частотой основана на зрительном феномене, названном иллюзией удвоения частоты [20]. В качестве стимула предъявляется синусоидальная решетка с низкой пространственной частотой в процессе контрафазного мелькания с определенной частотой. В литературе описано использование при СД периметрии с удвоенной пространственной частотой для выявления снижения зрительных функций и ДМО при ДР. Установлены достаточно высокая его чувствительность (90,5%) и специфичность (97,6%) для диагностики выраженной непролиферативной и пролиферативной ДР с риском снижения зрительных функций, но для диагностики ДМО метод оказался неприменим [25].

Коротковолновая автоматизированная периметрия отличается от статической пороговой периметрии «белое на белом» только тем, что используется синий цвет предъявляемого стимула и желтый цвет фона. Использование волн определенной длины позволяет избирательно оценивать функциональное состояние ганглиозных клеток и СНВС. Однако чувствительность обоих методов периметрии оказалась сопоставимой, хотя метод коротковолновой автоматизированной периметрии характеризовался лучшим показателем повторяемости результатов [14].

Микропериметрия, или фундус-контролируемая периметрия обеспечивает точную корреляцию между деталями глазного дна и их светочувствительностью [32]. Принцип микропериметрии заключается в возможности проецирования световых стимулов на определенный участок макулярной области, наблюдаемой в реальном времени на дисплее. Функция автотрекинг позволяет максимально точно проецировать световые стимулы (в соответствии с выбранными на глазном дне ориентирами) на определенные участки макулы независимо от фиксации взора и движения глаз. Дополнительными и немаловажными преимуществами данного метода являются оценка морфофункциональных соотношений при проецировании карты чувствительности сетчатки на снимок глазного дна, автоматическая статическая или кинетическая стимуляция (с использованием стандартизованных или модифицированных решеток), сохранение результатов исследования в базе данных с возможностью сравнения светочувствительной функции макулы в динамике по тем же точкам, сравнение результатов исследования с возрастными нормами, короткая продолжительность исследования, простота в применении и отсутствие необходимости в привлечении специально обученных кадров для работы с прибором. Все это обеспечивает получение надежных данных периметрии даже в том случае, если у пациента поражена центральная область сетчатки, а используемые программы определения светочувствительности выявляют даже незначительные центральные скотомы.

Работы по использованию микропериметрии при диабетическом поражении сетчатки немногочисленны и в основном связаны с ДМО. Ряд работ показывает хорошую корреляцию результатов микропериметрии с данными ОКТ. S. Vujosevic и соавт. [37] обнаружили снижение светочувствительности по данным микропериметрии у пациентов с ДМО, опережающее структурные изменения, с последующим снижением светочувствительности в пределах 0,83 дБ на каждые 10 мкм при прогрессировании ДМО. A. Verma и соавт. [36] выявили снижение светочувствительности в фовеолярной области, соответствующее уменьшению толщины

сетчатки у больных СД2, при отсутствии признаков ДР по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, ранняя диагностика поражения органа зрения при СД является особенно актуальной. По данным последнего эпидемиологического исследования распространенности осложнений СД в РФ [9], у 40–55% больных СД ДР своевременно не выявляется.

С учетом сложности патогенетических механизмов поражения органа зрения при СД не вызывает сомнений, что контролировать необходимо не только микрососудистые изменения, но и функциональное состояние, поэтому следует применять четкий алгоритм, который позволит определить состояние органа зрения у больных СД. При этом особый интерес представляет применение клинически адаптированных методик, таких как микропериметрия, в комплексе с уже хорошо изученными психофизическими и электрофизиологическими методами, а также ОКТ для количественной и качественной оценки изменений сетчатки и ДЗН. В итоге функциональные методы диагностики могут стать более чувствительным индикатором патологических изменений органа зрения при СД, чем применяемая в настоящее время оценка морфологических изменений на глазном дне с помощью фотографирования или биомикроскопии сетчатки.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE ORGAN OF VISION IN DIABETES MELLITUS

Professor **L. Moshetova**, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; **G. Arzhimatova**, Candidate of Medical Sciences; **A. Komarov** Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The ocular manifestations of diabetes mellitus (DM) occupy one of the leading places in the pattern of diseases leading to diminished vision and blindness. The review describes different clinical types of eye diseases and the current capacities of the diagnosis of functional and organic changes in the organ of vision in DM.

Key words: visual contrastometry, diabetic retinopathy, visual evoked potentials, retinal neurodegeneration, optical coherent tomography, perimetry, diabetes mellitus, color vision, electroretinography.

СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У ЮНОШЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ, МАНИФЕСТИРОВАВШИМ В ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД

А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Митрошина, кандидат медицинских наук, **Ю. Долгих**
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: yulyadoll@mail.ru

Обследованы 29 юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период: 15, у которых ожирение сочеталось с артериальной гипертензией (АГ), и 14 – с ожирением без АГ. У пациента определяли липидный спектр крови. Состояние сердца исследовали методом эхокардиографии. Установлено, что нормальная геометрия левого желудочка (ЛЖ) встречалась несколько чаще в отсутствие АГ, чем при повышенном АД. Концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ отмечалась в названных группах с одинаковой частотой. У юношей с ожирением независимо от уровня АД наблюдалось увеличение толщины стенок ЛЖ без дилатации его полости. Изменение скоростей трансмитрального потока E и A в сочетании с увеличением размеров левого предсердия свидетельствует о предпосылке к развитию диастолической дисфункции при ожирении, манифестировавшем в пубертатный период.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка.

Ожирение увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3], является фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ) – у лиц с ожирением повышение АД встречается в 4,5 раза чаще, чем в общей популяции [1, 2]. АГ может оказывать влияние на тип геометрии миокарда левого желудочка – ЛЖ [4, 7], а ожирение, в том числе у молодых людей, – приводить к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [6], являющейся независимым фактором риска развития впоследствии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [10].

Нами изучено состояние сердца у 29 юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. Обследуемые были подразделены на 2 группы: 1-ю группу составили 14 юношей в возрасте $19,21 \pm 0,39$ года, у которых ожирение сочеталось с АГ, 2-ю – 15 юношей того же возраста с ожирением без АГ. Контролем служили данные обследования 14 практически здоровых юношей (средний возраст – $22 \pm 0,72$ года).

Для определения состояния сердца применили эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Sonoace X8 в В-, М-, Д-режимах в стандартных позициях. Оценивали следующие показатели: толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу и в систолу (МЖП_д; МЖП_с; ЗСЛЖ_д; ЗСЛЖ_с, см); конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР; КСР, см); индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2Н/D, отн. ед.); массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г); конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ (КДО; КСО, мл); отно-