

М.А. Полякова<sup>1</sup>, Н.А. Гаврилова<sup>2</sup>

## Современные представления о патогенетических механизмах развития диабетической оптической нейропатии

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, 127486, Москва, Бескудниковский бульв., 59а

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет», Москва, Делегатская ул., 20, стр. 1

*Диабетическая оптическая нейропатия — поражение зрительного нерва вследствие сахарного диабета. Изменения зрительного нерва при сахарном диабете изучены значительно меньше, чем изменения сетчатой оболочки. Вместе с тем, по разным данным, диабетическая оптическая нейропатия обнаруживается у 7—24,3% больных сахарным диабетом. Изучение особенностей формирования патологии зрительного нерва при диабете представляет безусловный интерес. Работа посвящена изучению современных взглядов на патогенез диабетической оптической нейропатии. Рассматриваются две основные линии патогенеза: метаболическая, связанная с повреждающим действием диабетических изменений метаболизма на нервную ткань и сосудистая, в основе которой лежит ишемия и нарушение состояния эндоневрального кровотока.*

**Ключевые слова:** диабетическая оптическая нейропатия, сахарный диабет, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), оксид азота (NO), эндотелин 1 (ET1)

М.А. Polyakova<sup>1</sup>, N.A. GavriloVA<sup>2</sup>

## The up-to-date conception about the pathogenic mechanisms of the diabetic optical neuropathy forming

<sup>1</sup> The academician S.N. Fyodorov Federal State Institution «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery», 59A, Beskudnikovsky blvd., 127486, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, Russia

*Diabetic Optical Neuropathy (DON) is the optical nerve damage induced by the Diabetes Mellitus. Optical nerve sufferings in Diabetes Mellitus were studied much less compare to the retinal changes. But according to the literature data, the DON has been detected in 7 to 24.3% of Diabetes Mellitus patients. That's why the investigators great interest refers to the optical nerve pathological changes pathways in Diabetes Mellitus studying. This article was focused to the up-to-date scientific views of the DON pathogenesis summarizing. Two basic ways of the DON pathogenesis were demonstrated: metabolic and vascular. The metabolic pathway was connected with the neural tissue damage induced by the diabetic changed metabolism. The vascular pathway was connected with the ischemia and endoneural blood flow malfunction.*

**Key words:** Diabetic Optical Neuropathy, diabetes mellitus, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), NO, endotelin 1

Основным проявлением диабетического поражения глаз является диабетическая ретинопатия (ДР). Вместе с тем, многие авторы отмечают, что морфофункциональные изменения при стойкой гипергликемии касаются практически всех звеньев зрительного анализатора [7, 8]. В связи с этим в последние годы возрос интерес к изучению диабетической оптической нейропатии (ДОН).

Изменения зрительного нерва при сахарном диабете (СД) изучены значительно меньше, чем изменения сетчатой оболочки. Долгое время считалось, что изменения зрительного нерва при СД носят вторич-

ный характер [7]. По данным разных авторов, частота поражения зрительного нерва при СД колеблется от 7 до 30% и зачастую развивается еще до появления изменений глазного дна [9, 14]. О том, что изменения, происходящие при СД в нейронах сетчатки и глии, предшествуют началу клинически очевидных сосудистых проявлений свидетельствуют нарушения цветовой и контрастной чувствительности, изменения ЭРГ зарегистрированные у пациентов до обнаружения сосудистых изменений, которые традиционно используются для диагностики ДР [15, 18, 27].

В настоящее время доказано, что фактическая частота диагностирования ДОН оказывается гораздо выше при применении специальных методик ее выявления [10]

**Для корреспонденции:** Полякова Марина Александровна, врач, ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. E-mail: mplkv@bk.ru

В 1986 г. R. Klein предложил внести в классификацию *ДР* диабетическую оптическую нейропатию (*ДОН*). По его мнению, *ДОН* представляет собой повреждение зрительного нерва у пациентов с *СД* в результате патологических изменений микроциркуляторного русла с последующим развитием функциональных и структурных изменений волокон *ЭН*; нарушением нейронального метаболизма, продукции и транспорта нейротрофических факторов; демиелинизацией и замедлением проведения возбуждения по нервному волокну. Появление новой терминологии отразило принципиально новый этап в понимании патологических процессов, происходящих в зрительном нерве при диабете, поскольку термин *ДОН* включает в себя более широкое толкование многообразия механизмов и клинических проявлений поражения зрительного нерва.

Основные формы *ДОН* были описаны M. Algan с соавторами в 1993 г. [14]:

- 1) аксиальная оптическая нейропатия;
- 2) передняя ишемическая нейропатия;
- 3) острый отек диска зрительного нерва;
- 4) атрофия зрительного нерва.

В большинстве случаев *ДОН* протекает в хронической форме (98,1%) и лишь в 1,9% наблюдений — в острой [11].

Клинически хроническая форма *ДОН* проходит 3 стадии развития: начальную, проявляющуюся функциональными зрительными нарушениями; выраженную, характеризующуюся нарушениями гемодинамики и проводимости зрительного нерва; дистрофическую, обусловленную дегенерацией и деструкцией нервных волокон.

*Морфогенез ДОН* описан достаточно подробно. При гистологическом исследовании образцов тканей *ЭН*, взятых посмертно у больных *СД*, найдены патологические изменения, которые можно расценить как аксонопатию: уменьшение числа аксонов в зрительном нерве, появление очагов сегментарной демиелинизации. Кроме того, в зрительном нерве наблюдаются характерные изменения сосудов и соединительнотканых структур: пролиферация и гипертрофия эндотелиальных клеток, истончение и дубликация базально капилляров; увеличение числа запустевших капилляров (количество последних коррелирует с тяжестью нейропатии); уменьшение плотности эндоневрального капиллярного русла с агрегацией форменных элементов крови; увеличение интерфасцикулярных пространств и отложений коллагена [7].

В последнее десятилетие, благодаря появлению современных неинвазивных диагностических методов стала возможной прижизненная оценка морфологических изменений зрительного нерва у пациентов [12].

*Патогенезу ДОН* посвящены многочисленные научные публикации. В них рассматриваются две основные теории патогенеза: *метаболическая*, связанная с повреждающим действием продуктов диабетического метаболизма на нервную ткань и *сосудистая*, в основе которой лежит ишемия и нарушение гемодинамики зрительного нерва.

Метаболические механизмы развития *ДОН*, связывают с активацией полиолового пути метаболизма глюкозы, накоплением сорбитола, с последующим дефицитом миоинозитола, необходимого для синтеза фосфотидилинозитола — эндогенного фактора *Na/K-АТФазы* [24, 25]. Конечные продукты обмена глюкозы по сорбитоловому пути — фруктоза и сорбитол — плохо пенетрируют через клеточную мембрану и накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности, отеку и набуханию миелина и, как следствие, нарушению аксонального транспорта и к замедлению проводимости по нервным волокнам [20].

Таким образом, основными патогенетическими механизмами развития *ДОН* являются взаимосвязанные процессы аксональной демиелинизации и замедления проведения возбуждения по нервным волокнам.

Сосудистые механизмы патогенеза *ДОН* связываются с тремя типами структурных изменений микрососудов при диабете: утолщением базальной мембраны капилляров, селективной потерей перицитов сосудами, повреждением эндотелиальных клеток капилляров

*Утолщение базальной мембраны капилляров* сетчатки и зрительного нерва является отличительной чертой *ДР*: она увеличена в 3-5 раз по сравнению с контролем [28]. Этот процесс связывается с нарушением синтеза и деградацией матрикса базальной мембраны в результате проникновения в неё плазматического белковоподобного материала.

При селективной потере перицитов сосудами — появляются так называемые перициты-«призраки». Они представляют собой пустые карманы в базальной мембране, обозначающие место, из которого исчезли ранее содержащиеся там клетки. Электронная микроскопия подтверждает экстенсивную (пространственно широкую) дегенерацию цитоплазмы перицитов [28]. В недиабетических глазах отношение перицитов к эндотелиальным клетками приблизительно 1:1, тогда как при *СД* это соотношение равно 1:4, что предполагает потерю перицитов.

Повреждение эндотелиальных клеток, определяющее уровень проницаемости сосудистой стенки, при гипергликемии приводит к изменению тока крови, снижению способности эндотелиальных клеток отвечать на изменения перфузионного давления процессом ауторегуляции. Повреждение эндотелия, играю-

щего важную роль в поддержании целостности гемато-офтальмического барьера, приводит к увеличению сосудистой проницаемости. В процессе заболевания происходит гибель эндотелиальных клеток, остаются бесклеточные капилляры, которые становятся неперфузируемыми [2].

В настоящее время в патогенезе всех микрососудистых осложнений СД важную роль отводят эндотелиальной дисфункции. Известно, что ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции принадлежит оксиду азота (NO) — одному из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-сосудистой системы, оказывающему сосудорасширяющее действие [4]. Доказана значимость снижения уровня NO при СД 1 в качестве прогностического фактора формирования и прогрессирования нейропатии [13]. Снижение уровня оксида азота менее 60 мкг/мл — неблагоприятный фактор в плане развития клинических признаков нейропатии в ближайшие два года.

Другой важнейший регулятор функционального состояния эндотелия — эндотелин 1 (ЕТ1), представляющий собой вазоконстрикторный полипептид, рассматриваемый как маркер и предиктор тяжести и исхода различных сосудистых заболеваний. Известно, что образование ЕТ1 происходит в эндотелиальных клетках. ЕТ1 действует на рецепторы гладкомышечных волокон сосудов, вызывая их сужение, а также на эндотелиальные клетки, способствуя высвобождению вазорелаксантов и факторов роста сосудов [19].

Воспалительные механизмы могут играть дополнительную роль в патогенезе диабетического сосудистого повреждения. Повышение лейкоцитарной адгезии индуцирует эндотелиальный апоптоз, проявляющийся сосудистой проницаемостью и неперфузируемостью капилляров. Роль воспалительных механизмов при нейропатии подтверждается положительным иммунопероксидазным прокрашиванием морфологических препаратов сетчаток глаз пациентов с ДР на провоспалительные хемокины (моноцит-хемоаттрактантный протеин, RANTES и ICAM-1) [3]. Кроме того, отмечена корреляция сывороточных уровней воспалительных медиаторов с тяжестью ДР и ДОН.

В последние годы развитие ДОН рассматривают с позиций дисфункции нейротрофических факторов. Нейротрофические факторы — семейство полипептидных факторов, осуществляющих контроль за апоптозом, развитием, ростом и дифференцировкой нейронов [5]. Появились сведения, свидетельствующие о значении нейротрофических факторов, в частности цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), фактора роста нервов (NGF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в развитии нейропатии [5, 24, 26].

В литературе сформулированы основные звенья патогенеза нейропатии, предполагающие участие нейротрофинов [21]. Роль нейротрофических факторов в генезе нейропатии подтверждается в первую очередь наличием самих эндогенных нейротрофических факторов, обеспечивающих выживание и нормальное функционирование нейронов; изменением уровней нейротрофических факторов при диабетическом периферическом поражении нейронов; регенерацией нейронов *in vitro* и *in vivo* у экспериментальных моделей с индуцированными диабетическими поражениями.

Доказано, что в развитии нейропатии немаловажную роль играют ангиогенные факторы, к которым относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (*basic fibroblast growth factor*, bFGF). В литературе имеются данные о связи VEGF с развитием сосудистых осложнений при СД [17]. Среди ангиогенных эндотелиальных факторов немаловажное место занимает основной фактор роста фибробластов. В связи с тем, что bFGF оказывает значительное влияние на пролиферацию клеток, синтез внеклеточного матрикса, репаративные процессы в сосудах, представляет интерес изучение его роли в формировании диабетической полинейропатии [22].

Таким образом, развитие ДОН является многогранным патологическим процессом, в основе которого лежат как метаболические факторы — дисфункция и дисбаланс эндотелиальных и нейротрофических факторов (NO, ЕТ1, BDNF, VEGF, bFGF), так и сосудистые механизмы — утолщение базальной мембраны и повреждение эндотелиальных клеток капилляров, селективная потеря перicyтов сосудами. Перечисленные механизмы приводят к тому, что в зрительном нерве развиваются взаимосвязанные процессы аксональной демиелинизации, деструкции и замедления проведения возбуждения по нервным волокнам, которые составляют основу развития ДОН. Изучение патогенеза ДОН с учетом взаимосвязи дисбаланса эндотелиальных и нейротрофических факторов (NO, ЕТ1, BDNF, VEGF, bFGF) представляется перспективным направлением.

### Список литературы

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М., 2000.
2. Барinov А.Н. Клинические проявления, патогенез и лечение болевого синдрома при дистальной симметричной сенсомоторной диабетической полинейропатии: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2002. — С. 23.
3. Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухамедзянов Р.З. Диабетические нейропатии: Обзор // Невролог. вестн. — 2000. — Т. 32, №3/4. — С. 59–67.
4. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Поршеников И.А. Оксид азота и диабетические ангиопатии // Сахарный диабет. — 2000. — №3. — С. 9–11.

5. **Гомазков О.А.** Нейротрофические факторы мозга: Справочно-информационное издание. Электронная версия. — М., 2004.
6. **Дедов И.И., Фадеев В.В.** Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М., 1998.
7. **Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л.** Диабетическая оптическая нейропатия // Офтальмологический журнал. — 2001. — №1. — С. 5—9.
8. **Калинин А.П., Можеренков В.П., Прокофьева Г.Л.** Офтальмоэндокринология. — М., 1998. — С. 43—77.
9. **Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бушин А.Я.** Соудистые заболевания глаза. — М.: Медицина, 1990. — 270 с., С. 13—15.
10. **Недзвецкая О.В., Чумак С.А.** Клинические и функциональные особенности изменения зрительного нерва при ювенильной диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмологии. — 2001. — №3. — С. 7—11.
11. **Скрипник Р.Л.** Повреждения зрительного нерва при сахарном диабете. Патогенез, клиника, диагностика, лечение: Дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — Киев, 2004.
12. **Харлап С.И., Лихникевич Е.Н., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Ширишков Ю.К.** Топография и ангиоархитектоника зрительного нерва по данным ультразвуковых методов исследования и трехмерного оптического анализа // Вестн. офтальмологии. — 2001. — №1. — С. 15—19.
13. **Цымбал Д.М.** Формирование и течение автономной нейропатии у детей, больных сахарным диабетом: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Саратов, 2003, 22. — С. 47.
14. **Algan M., Ziegler O., Drouin P.** Optic neuropathy in diabetic subject // Diabete Metab. — 1993. — Vol. 19, №5. — P. 395—399.
15. **Della Sala S., Bertoni G., Somazzi L., Stubbe F., Wilkins A.J.** Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment // Br. J. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 69. — P. 136—142.
16. **Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L.** et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-Peptide in patients with type 1 // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 536—541.
17. **Gharbia K., Sayed Mohamed, Muchaneta Kubara E.C.** et al. An association between diabetic microvascular complications and vascular endothelial growth factor (VEGF) // Kidney Forum. — 2000. — Vol. 2 (2). — P. 33—37.
18. **Juen S., Kieselbach G.F.** Electrophysiological changes in juvenile diabetics without retinopathy // Arch. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 108. — P. 372—375.
19. **Kakizawa H., Itoh M., Itoh Y.** et al. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin1 concentration in diabetic patients // Metabolism. — 2004. — Vol. 53 (5). — P. 550—555.
20. **Kempler P.** Neuropathies. Nerve dysfunction of diabetic and other origin / Ed. by P. Kempler. — Berlin: Springer, 2002. — P. 49—69.
21. **Leinninger P., Gina M.V., Brain Andrea M.** Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats // J. Peripher. Nerv. Syst. — 2004. — Vol. 9(1). — P. 26.
22. **Lobmann R., Schultz G., Lehnert H.** Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications // Diabet. Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 461—471.
23. **Malik R.A., Veves A.** Pathogenesis of human diabetic neuropathy. Diabetic neuropathy: clinical management: Totowa N.J.: Humana Press, 2007. — P. 231—242.
24. **Park K.S., Kim S.S., Kim J.C., Kim H.C., Im Y.S., Ahn C.W., Lee H.K.** Serum and tear levels of nerve growth factor in diabetic retinopathy patients // Am. J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 145. — P. 432—437.
25. **Rask-Madsen C., King G.L.** Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance // Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology. — 2005. — Vol. 25. — P. 487.
26. **Seki M., Tanaka T., Nawa H.** et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells // Diabetes. — 2004. — Vol. 53 (9). — P. 2412—2419.
27. **Terasaki H., Hirose H., Miyake Y.** S-cone pathway sensitivity in diabetes measured with threshold versus intensity curves on flashed backgrounds // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1996. — 37. — P. 680—684.
28. **Turgut N., Karasalioglu S., Kusukugurluoglu Y.** et al. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children // Clin. Neurophysiology. — 2004. — Vol. 115. — P. 1452—1456.
29. **Waltenberger J.** Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications // Cardiovasc. Res. — 2001. — Vol. 49. — P. 554—560.

Поступила 12.03.2012

#### Сведения об авторах:

Гаврилова Наталья Александровна, проф., и.о. зав. кафедрой глазных болезней ФГБОУ «ММСУ» Минздравсоцразвития РФ