

# Роговица и ее изменение при сахарном диабете

© Бикбов М.М., Суркова В.К.

ГБУ Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан, Уфа

Сахарный диабет (СД) – самое распространенное из эндокринных заболеваний, поэтому является приоритетной медико-социальной проблемой. Часто при диабете именно глазные проявления в первую очередь приводят к инвалидизации больных. В обзоре представлен анализ морфологических, экспериментальных и клинических исследований роговицы у пациентов с СД – оригинальные исследования, обзоры и монографии отечественных и зарубежных авторов, преимущественно последних лет. Рассмотрены современные методы диагностики заболеваний роговицы. Обсуждены клиничко-морфологические изменения роговицы при диабете, описаны ранние диабетические изменения всех ее структурных слоев. Представлена важная роль изменений нервных волокон при диабете, показана корреляция между плотностью нервных волокон в роговице и плотностью эпидермальных нервных волокон.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; конфокальная микроскопия роговицы; кератопатия; дисфункция эндотелия; корнеальная нейропатия; полинейропатия

## Cornea and its changes in diabetes mellitus: the review

Mukharram M. Bikbov, Valentina K. Surkova

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

Diabetes mellitus (DM) is the most common endocrine disease, which makes it a priority among health and social problems. Ocular manifestations in diabetes often lead to patient disability. This review presents an analysis of morphological, experimental and clinical studies of the cornea in patients with diabetes mellitus, including original research, reviews and monographs of Russian and foreign authors from recent years. In addition, modern methods of corneal disease diagnosis are reviewed. Clinical and morphological changes in the diabetic cornea are discussed and early diabetic changes in all structural layers are indicated. The importance of changes to nerve fibres in diabetes is discussed and the correlation between the density of nerve fibres in the cornea and the density of epidermal nerve fibres is shown.

**Keywords:** diabetes; corneal confocal microscopy; keratopathy; endothelial dysfunction; corneal neuropathy; polyneuropathy

Сахарный диабет (СД) – самое распространенное эндокринное заболевание населения экономически развитых стран [1, 2]. В 2014 г. в мире было зарегистрировано более 387 млн больных СД. В России на 2015 г. было зарегистрировано более 4 млн пациентов с СД, и это число постоянно увеличивается. По данным И.И. Дедова с соавт. (2016), среди взрослого населения России почти у 20% наблюдается предиабет, еще более чем 2 млн человек не подозревают о своем диагнозе [1].

Нарушение углеводного обмена приводит к патологическим изменениям практически во всех органах и тканях, поэтому СД является одной из приоритетных медико-социальных проблем [3]. Гипергликемия – основная причина, запускающая биохимические, гемодинамические и структурные изменения в сосудах, нервах и органах. Ежегодно растет число больных с СД, нуждающихся в квалифицированной помощи офтальмологов. Из-за особой функциональной важности зрительного анализатора часто именно глазные проявления этого заболевания в первую очередь приводят к инвалидизации больных [4]. Как показывает практика, специалисты многих городских и районных поликлиник оказываются

неподготовленными к работе с пациентами этого профиля.

До 20% слепых потеряли зрение из-за диабетического поражения глаз. Около 70% пациентов с СД имеют осложнения со стороны роговицы – диабетическую кератопатию (ДК) [5]. Учитывая тонкую архитектуру роговицы, диагностика ДК, особенно на ранних стадиях заболевания, не всегда представляется возможной. Тем не менее нарушение обменных процессов в организме при СД касается и этой важной оптической структуры глаза. Исследователи, описывая изменения глаз при диабете, чаще заостряют внимание на распространенном позднем осложнении – диабетической ретинопатии, упуская изменения роговицы. В литературе имеется немного данных о синдроме сухого глаза (ССГ) среди больных с СД, несмотря на то, что проблема очевидна и актуальна, учитывая то, что количество таких пациентов ежегодно увеличивается [6, 7].

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является наиболее распространенным осложнением СД, при которой происходит необратимая дисфункция нервов. Повреждение нервных волокон, в том числе и в роговице,

может предшествовать развитию других осложнений СД и в ряде случаев быть первым клиническим признаком нарушения углеводного обмена. Крайне важно как можно раньше обнаружить изменение нервных волокон роговицы (НВР) для определения своевременной диагностики и выработки тактики лечения. Уместно, прежде всего, остановиться на анатомии роговицы.

## Анатомия роговицы

Роговица — основная часть глазной поверхности («Ocular Surface»), которая также включает эпителий конъюнктивы, слезную пленку, веки и их железы, слезопроизводящие и слезоотводящие органы. При СД могут возникнуть заболевания глазной поверхности — сложные по своей природе и многогранные по своим проявлениям [7].

Роговица имеет толщину 520–550 мкм и наибольшую преломляющую силу из всех внутриглазных структур (около 40,0 дптр). В норме она прозрачная, не имеет кровеносных сосудов [8, 9, 10]. Роговица содержит более 7000 чувствительных нервных окончаний на 1 мм<sup>2</sup>, тогда как кожа — около 2000 на 1 мм<sup>2</sup> [11, 12]. Для обеспечения достаточного питания эпителиального слоя на 2,1 млн базальных клеток роговицы приходится до 1,4 млн нервных окончаний. Обильная иннервация роговицы представлена трофическими, чувствительными и вегетативными нервными волокнами [8]. Высокая чувствительность роговицы обеспечивается системой длинных цилиарных нервов (от глазничной ветви тройничного нерва), образующих перелимбальные нервные сплетения. Входя в роговицу, нервные волокна теряют миелиновую оболочку и становятся невидимыми, образуя суббазальное нервное сплетение между базальным эпителием и боуменовой мембраной. Нервы роговицы выглядят как тонкие ветвящиеся белые линии, идущие от лимба до передних и средних слоев стромы. При этом ход нервных волокон ориентирован параллельно коллагеновым фибриллам стромы [11].

Особенности анатомического строения позволяют использовать роговицу для оценки изменений периферической нервной системы, возникающих при СД [13–16].

## Методы диагностики состояния роговицы при СД

Комплексное исследование роговицы необходимо для своевременной диагностики и мониторинга ее заболеваний, динамического наблюдения за состоянием глаза при проведении кераторефракционных и интраокулярных операций [17].

Общеизвестны патоморфологические методы исследований: пункционная биопсия кожи, биопсия нервов и определение плотности эпидермальных нервных волокон в биоптатах кожи, которые могут быть использованы на доклинической стадии полинейропатии. Лазерная доплеровская флуорометрия оценивает микроциркуляторное русло кожи: скорость кровотока и базальную

температуру. Однако эти методы инвазивны и сопряжены с риском развития инфекционных осложнений. Кроме того, необходимость проведения данного исследования в патоморфологической лаборатории удлиняет период диагностики [18, 19].

Для оценки архитектоники роговицы применяют биомикроскопию, зеркальную микроскопию эндотелия. Тонкой диагностике роговицы в последние годы способствовало появление новых диагностических методов: конфокальной микроскопии роговицы (КМР), оптической когерентной томографии, ультразвуковой биомикроскопии [20].

МР — неинвазивный прижизненный метод ее исследования при послойном сканировании используется в офтальмологии с 80-х гг. прошлого века и позволяет оценить на микроструктурном уровне состояние всех слоев оболочки [21, 22]. Этим методом на клеточном уровне выявляют различные виды эпителиопатии, нервные волокна и сплетения, микрострии, явление гомогенизации стромы, зоны с нарушением прозрачности и рубцевания, что можно использовать для диагностики ДПН [23, 24]. Предложены оценочные показатели нервов: расположение и ветвление, толщина, ширина, извитость, плотность и рефлексивность [20, 25–27].

Оптическая когерентная томография, основанная на отражательной способности биологических структур, дает возможность провести качественные микроструктурные исследования, позволяющие оценить динамику развития и локализацию изменений в слоях роговицы при СД [28].

Измерение толщины роговицы и ее структур осуществляется с помощью современных ультразвуковых сканирующих кератопахиметров (Pentacam, Германия) [20].

Вошедший в офтальмологическую практику метод ультразвуковой биомикроскопии позволяет бесконтактно с высокой разрешающей способностью визуализировать структуры переднего сегмента глаза [29].

## Клинико-морфологические изменения роговицы при СД

Вовлечение роговицы в патологический процесс обычно встречается на фоне уже выявленных симптомов СД. Vlkova G. и соавт. (2016) подробно описали патофизиологическую роль различных факторов, включая накопление в эндотелии продуктов гликирования, снижение активности аденозин-трифосфатазы и др., в возникновении корнеальной кератопатии и эндотелиальной дисфункции роговицы при диабете [30]. При диабете страдают структурные слои роговицы: слезная пленка, передний и задний эпителий, строма, боуменова и десцеметова мембраны, обеспечивающие качество зрения. Глазные изменения при СД вторичны и возникают на основе прогрессирования основного заболевания [13, 25, 26].

### Эпителий роговицы при СД

Клинические изменения эпителия роговицы при диабете не специфичны, характеризуются субъективным

дискомфортом различной степени выраженности при отсутствии заметных объективных проявлений и часто зависят от тяжести заболевания [5, 26].

При диабете нарушается качественное прикрепление эпителия к подлежащей базальной мембране. Поверхностные микродефекты имеют тенденцию к рецидивированию, в результате чего возникают эрозии. Последние являются причиной болевого синдрома, однако в связи с высокой скоростью регенерации эпителия в большинстве случаев этот период относительно непродолжительный. Заживление эпителиальных дефектов происходит неравномерно, они, как правило, приобретают неправильную конфигурацию. При глубоком разрушении стромы появляются десцеметоцеле или язвы роговицы, сопровождающиеся перфорацией [31]. Отличительной чертой последних являются отсутствие воспалительной реакции и превалирование расстройства обменных процессов, характерных для диабета [32]. Анамнез, продолжительность и динамическое наблюдение за пациентами с СД являются основными факторами для диагностики.

В литературе недостаточно описаны начальные признаки ДК и нейропатии, динамика репаративных процессов. Не определены нормативные значения этих показателей. При СД в 5,4 раза увеличивается проницаемость эпителия роговицы для водных и солевых растворов по сравнению с нормой. При нарушении эпителиального слоя роговицы больные жалуются на чувство инородного тела за веками, светобоязнь, блефароспазм, плохую переносимость глазами ветра, пыли, кондиционированного воздуха и дыма, ухудшение зрительной работоспособности, колебания остроты зрения. Эти жалобы не строго патогномичны для СД, так как могут появляться у больных с хроническими конъюнктивитами и ССГ [33].

Ранние диабетические изменения переднего сегмента глаза при обоих типах СД включают конъюнктивальные микроангиопатии и микроаневризмы, нарушение эпителиального слоя роговицы, появление точечных кератопатий, рецидивирующих эрозий, изменение десцеметовой оболочки, пигментные депозиты на эндотелии.

### **Нервные волокна роговицы при СД**

Согласно современным представлениям, немиелинизированные нервные волокна поражаются значительно раньше, чем окруженные миелином [27]. В настоящее время большое внимание уделяется состоянию нервов роговицы для поддержания нормального состояния глазной поверхности при СД для раннего выявления ДПН [11, 34–36]. В этом помогает метод конфокальной микроскопии роговицы. Для оценки плотности эпителиальных НВР в разных секторах роговицы с учетом возраста и пола Jiucheng He et al. (2010) разработали метод картирования, который создает полную картину архитектоники нервов роговицы человека. Авторами изучены 28 свежих роговиц человека 14 доноров различного возраста. Установлено, что плотность НВР выше в центре роговицы по сравнению с периферией

и снижается по мере старения, главным образом после 70 лет, нет разницы в плотности нервных волокон между четырьмя квадрантами роговицы, а также мужчинами и женщинами [12].

Используя КМР, ряд авторов обнаружили при диабете значительное уменьшение числа длинных нервных волокон в суббазальном нервном сплетении, плотность которых прогрессивно снижается по мере прогрессирования заболевания. В связи с этим снижается и чувствительность роговицы, развиваются кератопатии вплоть до язвенных дефектов не только роговицы, но и нижних конечностей [5, 19].

С.Э. Аветисов с соавт. (2015) изучали возрастные изменения НВР при СД 1 и 2 типов [37]. Исследования проводили у 37 пациентов (74 глаза) с СД 1 типа и 51 пациента (102 глаза) с СД 2 типа. На основании оригинального метода морфометрического анализа авторы выявили, что при СД имеет место повышение степени извитости и уменьшение анизотропии направленности НВР. Полученные результаты согласуются с другими исследованиями и подтверждают принципиальную возможность использования показателей состояния НВР в качестве критерия диагностики и мониторинга ДПН [25, 26, 35].

Выявление поражения периферической нервной системы при нарушении углеводного обмена еще на доклинической стадии очень важно. Уже доказано, что у больных диабетом нарушение функции периферических нервов ведет к дистальной ДПН, развитию «диабетической стопы» – серьезного осложнения СД, приводящего к ампутации нижней конечности [16, 18, 27, 38]. При этом поражаются сосуды, питающие нервные волокна, ветви и сплетения, нарушаются метаболические процессы [4, 30].

Метод КМР выявляет ранние неврологические нарушения при диабете [20, 21]. Выявлена корреляция между плотностью НВР и интраэпидермальных нервных волокон. Поэтому при первых признаках нарушения углеводного обмена целесообразно выполнение КМР [36].

Quattrini S. et al. (2007) проводили сравнительную оценку показателей КМР, пункционной биопсии кожи, нейрофизиологического обследования 54 пациентов с диабетом и 15 здоровых добровольцев. Было выявлено значительное снижение плотности нервных волокон и их ветвей, которое коррелировало со снижением плотности интраэпидермальных нервных волокон в коже, что может служить тестом для выявления ранних неврологических нарушений при диабете [26].

КМР является надежным неинвазивным морфологическим методом, выявляющим признаки раннего повреждения нервов и их ветвей, а роговица может служить суррогатной оболочкой для оценки динамики ДПН и эффективности лечения [27].

### **Плотность клеток стромы роговицы при СД**

Quadrado M. (2006) методом конфокальной микроскопии определял плотность клеток роговицы во всех слоях с помощью аутофлуоресценции у 15 больных СД

и 15 здоровых лиц [39]. В обеих группах плотность клеток в среднем слое стромы была ниже, чем в передней и задней ( $P < 0,02$ ), в базальном слое при СД – значительно ниже, чем у здоровых лиц. Другие исследователи показали, что у пациентов с СД 2 типа и хорошим гликемическим контролем не выявлено изменений плотности клеток роговицы и ее морфологической структуры [40]. При росте показателя гипергликемии в базальной мембране роговицы накапливаются токсичные продукты обмена, которые ведут к гибели клеток, их дисфункции, повреждению боуеновой мембраны, появлению отека и помутнений в роговице, замедлению заживления ран и расстройству зрения.

### Эндотелий роговицы при СД

Общеизвестно, что эндотелий роговицы представляет собой слой плоских гексагональных клеток и является одним из наиболее важных структурных компонентов, обеспечивающих нормальную толщину и прозрачность роговицы [9]. Увеличение толщины роговицы при СД связано с нарушением основной функции эндотелиальных клеток – регуляции содержания воды за счет повышения проницаемости в строму солей и метаболитов и снижения ее осмотического давления. Установлено повышение толщины роговицы в центре на 20–27 мкм по сравнению с нормой, что может быть использовано в качестве диагностического теста при диабете.

Leelawongtawun W. и соавт. (2015) не выявили разницы в плотности эндотелиальных клеток больных СД и здоровых лиц, однако при прогрессировании болезни отмечали изменение формы клеток с последующим развитием полимегатизма [41]. По данным других авторов, происходит снижение плотности эндотелиальных клеток, полимегатизм и плеоморфизм, при том, что процент клеток достоверно не отличается от нормы [42]. Другие исследователи наблюдали при СД 1 типа выраженную аутофлюоресценцию роговицы, полимегатизм, полиморфизм, тогда как при СД 2 типа не было достоверных изменений клеток по сравнению с контролем [43]. Отсутствие специфических изменений клеток эндотелия при СД 1 и 2 типа усложняет дифференциальную диагностику между ними.

### Отягощающее влияние СД на течение других процессов в глазу

В настоящее время ССГ является одним из самых распространенных заболеваний, в связи с чем большую актуальность приобретает проблема коррекции нарушений слезопродукции, восстановление составляющих компонентов слезной пленки и нормальной структуры глазной поверхности [6].

Достаточно подробно Т.Н. Сафронова и А.С. Патеюк (2015) описали систему глазной поверхности, главная задача которой – обеспечение и поддержание нормальной физиологии, увлажнения и гладкости рефракционной поверхности роговицы, ее гомеостаза. Дефицит гормонов отражается на гомеостазе последней, сохранности рого-

вицы (чувствительность, толщина, кривизна) и стабильности слезной пленки [7]. Нарушение состава и свойств слезной пленки (рН, осмолярности, объема, вязкости) ведет к повреждению эпителия глазной поверхности – развитию ССГ, что имеет место при СД [7, 33]. По мере прогрессирования СД отмечаются увеличение толщины роговицы и нарушение ее чувствительности, дефицит слезопродукции, развитие ССГ, которые возрастают у лиц старше 50 лет. Все это является результатом нарушения метаболизма и прогрессирования диабетической нейропатии.

М. Manaviat с соавт. (2008) проводили клинические исследования передней поверхности глаза 199 больных СД и выявили ССГ у 54,3%. Высокую распространенность последнего авторы объяснили частотой нейротрофических поражений роговицы и влиянием окружающей среды, включая климатические особенности региона. Присоединение симптомов «сухого глаза» может привести к тяжелым осложнениям, в том числе язве роговицы.

Известно, что СД влияет на метаболические процессы, физиологические, морфологические и клинические изменения роговицы человека [30]. Гистологические исследования показывают изменения во всех слоях последней. Ряд исследователей оценили возможности биологического окислительного «склеивания» роговичного коллагена под воздействием энзимов, тепла или излучения определенной длины волны и повышения резистентности стромального коллагена у больных СД. Механизм индукции «склеивания» коллагена при диабете включает каскад биохимических окислительных реакций, отражающих неферментативное гликирование белков. Феномен повышения диаметра коллагена был продемонстрирован методом сканирующей электронной микроскопии [44]. Диабетические изменения на фоне длительной гипергликемии являются мультифункциональными, при этом ускоряются обменные реакции (процесс гликирования – реакция между белками и глюкозой) [30]. Генерация гетерогенных химических субстанций, общеизвестных как конечные продукты гликирования, вызывает кросслинкинг коллагеновых волокон в дополнение к другим матричным компонентам: эластину и протеогликанам роговицы. Goldich и соавт. (2009) исследовали биомеханические параметры роговиц 40 пациентов с диабетом и 40 здоровых добровольцев. Было установлено, что при диабете увеличиваются показатели корнеального гистерезиса, фактора резистентности роговицы и ее толщины в центре при отсутствии достоверной разницы внутриглазного давления в обеих группах. Эту точку зрения поддерживают другие исследователи [45, 46].

Интересны исследования М. Naderan и соавт. (2014), которые изучали развитие кератэктазий у больных диабетом. Сравнивали степень прогрессирования эктазии в двух группах по 1383 пациентов в каждой с кератоконусом и без него [47]. Установили, что распространенность кератоконуса у больных СД была ниже и составляла 0,8% по сравнению с контролем (2,2%). По мнению авторов, отмечается «защитный эффект диабета» против возникновения кератоконуса. Результаты изучения показали,

что при диабете имеет место естественный кросслинкинг роговицы, который способствует получению значимого биомеханического эффекта, в связи с чем предупреждается или замедляется процесс развития кератэктазии. По мере прогрессирования основного заболевания снижается риск возникновения последней, тем не менее, эта связь до конца не ясна. Seiler T. и соавт. (2000) поддерживают эту точку зрения, однако их данные находятся в противоречии с исследованиями I.C. Kuo (2006), который не нашел связи двух заболеваний [48, 49].

Сахарный диабет – фон, на котором полостные операции глаза чаще сопровождаются осложнениями, на что указывают многие авторы. Так, Б.Э. Малюгин, А.О. Марцинкевич (2016) представили данные о частоте развития экссудативно-воспалительных реакций переднего отдела глаза, в том числе и роговицы, после факоэмульсификации катаракт у больных с СД [17]. Другие авторы показали, что при диабете после лазерных кераторефракционных операций увеличивается риск развития дефектов эпителия и эрозий роговицы, ее отеков, и пути их предупреждения [50, 51]. При проведении хирургических вмешательств на сетчатке и стекловидном теле у пациентов с СД отмечаются осложнения со стороны роговицы в виде отека, стойких дефектов эпителия [52, 53, 54].

## Заключение

Многие аспекты возникновения и прогноза нарушений роговицы при СД остаются спорными и окончательно не изученными. Полное представление о состоянии роговицы при СД складывается на осно-

вании исследования клинических, инструментальных и морфологических признаков. Тщательный офтальмологический осмотр пациента нужно начинать с роговицы, используя современные ультразвуковые и лазерные методы диагностики. Проведение неинвазивного метода диагностики – КМР позволяет выявить ранние проявления корнеальной нейропатии и ДПН. Дискутабельными являются вопросы своевременной диагностики и истинного прогноза течения полинейропатии при СД с учетом определения роли изменений нервных волокон суррогатной роговицы. Полостные операции глаз у больных СД могут сопровождаться развитием корнеальных осложнений. Актуален дальнейший поиск прижизненных прогностических факторов, позволяющих выделить больных с высоким риском корнеальной и ДПН при СД.

## Дополнительная информация

### Финансирование работы

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы при поддержке ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»

### Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Бикбов М.М. – концепция обзора, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Суркова В.К. – написание и редактирование текста рукописи.

## Список литературы | References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №2 – С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2004116-17
2. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №1 – С. 30-43. [Dedov II, Omelyanovskiy VV, Shestakova MV, Avksentieva MV, Ignatieva VI. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):30-43. (In Russ).] doi: 10.14341/DM 7784
3. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Эндокринология по Вильямсу / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – Рид Элсивер; 2010. [Diabetes mellitus and disorders of carbohydrate metabolism. *Endocrinology for Williams* / Ed by Dedov II, Mel'nichenko GA. Rid Elsilver; 2010. (In Russ).]
4. Балашевич Л.И., Бржевский В.В., Измайлов А.С., и др. Глазные проявления диабета. – М.: Медицина; 2004. [Balashevich LI, Brzhevskii VV, Izmailov AS, et al. *Glaznye proyavleniya diabeta*. Moscow: Medicina; 2004. (In Russ).]
5. Lockwood A, Hope-Ross M, Chell P. Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2006;20(7):837-839. doi: 10.1038/sj.eye.6702053
6. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review. *Exp Eye Res*. 2013;117:28-38. doi: 10.1016/j.exer.2013.08.010
7. Сафонова Т.Н., Патеюк А.С. Система глазной поверхности. // Вестник офтальмологии. 2015. – Т. 131. – №1. – С.96 – 102. [Safonova TN, Pateyuk LS. Ocular surface system integrity. *Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(1):96-102. (In Russ)]. doi: 10.17116/oftalma2015131196-102
8. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res*. 2010;90(4):478-492. doi: 10.1016/j.exer.2009.12.010
9. Вит В.В. Строение зрительной системы человека. – Одесса: Астропринт; 2010. [Vit VV. *The structure of the human visual system*. Odessa: Astroprint; 2010. (In Russ).]
10. Krachmer J, Mannis M., Holland E. Eds. Cornea fundamentals, diagnosis, and management. 3 rd ed. Mosby Elsevier. St. Louis; 2011.
11. Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, et al. Architecture and distribution of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(6):784-789. doi: 10.1136/bjo.2009.173799
12. He J, Bazan NG, Bazan HE. Mapping the entire human corneal nerve architecture. *Exp Eye Res*. 2010;91(4):513-523. doi: 10.1016/j.exer.2010.07.007
13. DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, Shtein RM. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2015. pii: bjophthalmol-2015-307369. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307369
14. Edwards K, Pritchard N, Gosschalk K, et al. Wide-Field Assessment of the Human Corneal Subbasal Nerve Plexus in Diabetic Neuropathy Using a Novel Mapping Technique. *Cornea*. 2012;31(9):1078-1082. doi: 10.1097/ICO.0b013e318245c012

15. Nitoda E, Kallinikos P, Pallikaris A, et al. Correlation of diabetic retinopathy and corneal neuropathy using confocal microscopy. *Curr Eye Res.* 2012;37(10):898-906. doi: 10.3109/02713683.2012.683507
16. Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, et al. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care.* 2015;38(5):838-843. doi: 10.2337/dc14-2311
17. Малюгин Б.Э., Марцинкевич А.О. Современные подходы к профилактике послеоперационных воспалительных осложнений в хирургии катаракты у больных с сахарным диабетом. // *Офтальмохирургия.* – 2016. – Т. 1. – С.85-90. [Malyugin BE, Martinkevich AO. Modern approaches to the prevention of post-cataract surgery inflammation in diabetic patients. *Oftal'mohirurgija.* 2016;1:85-90. (In Russ)].
18. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol.* 2010;17(7):903-912, e944-909. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
19. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303
20. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Кобзева М.В., и др. Клиническое значение современных методов исследования роговицы. // *Вестник офтальмологии.* – 2013 – №5. – С.22-31. [Avetisov SE, Egorova GB, Kobzeva MV, et al. The clinical significance of contemporary research methods cornea. *Vestnik oftal'mologii.* 2013;(5):22-31. (In Russ)]
21. Tavakoli M, Hossain P, Malik RA. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.).* 2008;2(2):435-445.
22. Petropoulos IN, Manzoor T, Morgan P, et al. Repeatability of In Vivo Corneal Confocal Microscopy to Quantify Corneal Nerve Morphology. *Cornea.* 2013;32(5):e83-e89. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182749419
23. Dabbah MA, Graham J, Petropoulos IN, et al. Automatic analysis of diabetic peripheral neuropathy using multi-scale quantitative morphology of nerve fibres in corneal confocal microscopy imaging. *Med Image Anal.* 2011;15(5):738-747. doi: 10.1016/j.media.2011.05.016
24. Егорова Г.Б., Рогова А.А., Митичкина Т.С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии первичных эктазий роговицы. // *Вестник офтальмологии.* – 2012 – №6 – С.25-29. [Egorova GB, Rogova AA, Mitichkina TS. The diagnostic capabilities of confocal microscopy of primary corneal ectasia. *Vestnik oftal'mologii.* 2012;(6):25-29. (In Russ)].
25. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia.* 2003;46(5):683-688. doi: 10.1007/s00125-003-1086-8
26. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007;56(8):2148-2154. doi: 10.2337/db07-0285
27. Артемова Е.В., Галстян Г.Р., Атаршиков Д.С., и др. Конфокальная микроскопия роговицы – новый неинвазивный метод диагностики начальных проявлений повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете. // *Проблемы эндокринологии.* – 2015 – Т. 61. – №2 – С.32-38. [Artemova EV, Galstyan GR, Atarshchikov DS, et al. Confocal retinal microscopy – the new non-invasive method for diagnostics of the early manifestations of the lesions in the peripheral nervous system associated with diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):32-38. (In Russ)] doi: 10.14341/probl201561232-38.
28. Huang D, Li Y, Radhakrishnan S. Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye. *Ophthalmology Clinics of North America.* 2004;17(1):1-6. doi: 10.1016/s0896-1549(03)00103-2
29. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. – М.: Издательский центр «Микрохирургия глаза»; 2007. [Takhchidi KhP, Egorova EV, Uzunyan DG. *Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of diseases of anterior segment of the eye.* Moscow: Izdatel'skii tsentr «Mikrokhirurgiya glaza»; 2007. (In Russ)].
30. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal Changes in Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reviews.* 2012;8(4):294-302. doi: 10.2174/157339912800840479
31. Inoue K, Kato S, Ohara C, et al. Ocular and Systemic Factors Relevant to Diabetic Keratoepitheliopathy. *Cornea.* 2001;20(8):798-801. doi: 10.1097/00003226-200111000-00004
32. Nakahara M, Miyata K, Otani S, et al. A randomised, placebo controlled clinical trial of the aldose reductase inhibitor CT-112 as management of corneal epithelial disorders in diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(3):266-268. doi: 10.1136/bjo.2004.049841
33. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза». *Офтальмология. Национальное руководство / Под редакцией С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brzheskii VV. The syndrome of «dry eye». *Ophthalmology. National leadership / Edited by SE Avetisov, EA Egorov, LK Mosheta, VV Neroev, KhP Takhchidi.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).]
34. Petropoulos IN, Manzoor T, Morgan P, et al. Repeatability of in vivo corneal confocal microscopy to quantify corneal nerve morphology. *Cornea.* 2013;32(5):e83-89. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182749419
35. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, et al. Fully automated, semiautomated, and manual morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in individuals with and without diabetes. *Cornea.* 2014;33(7):696-702. doi: 10.1097/ICO.000000000000152
36. Сурнина З.В. Возможности световой и лазерной биомикроскопии роговицы в ранней диагностике диабетической полинейропатии. // *Вестник офтальмологии.* – 2015. – Т. 131. – №1 – С.104-108. [Surnina ZV. Opportunities for confocal and laser biomicroscopy of corneal nerves in diabetic polyneuropathy. *Vestnik oftal'mologii.* 2015;131(1):104-108. (In Russ).] doi: 10.17116/oftalma2015131104-108
37. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. // *Вестник офтальмологии.* – 2015 – №4. – С.5-14. [Avetisov SE, Novikov IA, Makhotin SS, Surnina ZV. New approach to corneal nerve fibers morphometry in diabetes mellitus on the basis of confocal biomicroscopy. *Vestnik oftal'mologii.* 2015;131(4):5-14. (In Russ)] doi: 10.17116/oftalma201513145-14
38. Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, et al. Standardizing corneal nerve fibre length for nerve tortuosity increases its association with measures of diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2014;31(10):1205-1209. doi: 10.1111/dme.12466
39. Quadrado MJ, Popper M, Morgado AM, et al. Diabetes and corneal cell densities in humans by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 2006;25(7):761-768. doi: 10.1097/O1.ic0.0000224635.49439.d1
40. Efron N, Lee G, Lim RN, et al. Development and validation of the QUT corneal nerve grading scale. *Cornea.* 2014;33(4):376-381. doi: 10.1097/ICO.0000000000000084
41. Leelawongtawun W, Suphachearaphan W, Kampitak K, Leelawongtawun R. A comparative study of corneal endothelial structure between diabetes and non-diabetes. *J Med Assoc Thai.* 2015;98(5):484-488.
42. Shenoy R, Khandekar R, Bialasiewicz A, Al Muniri A. Corneal endothelium in patients with diabetes mellitus: a historical cohort study. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(3):369. doi: 10.5301/EJO.2009.4277
43. Larsson L-I. Structure and Function of the Corneal Endothelium in Diabetes Mellitus Type I and Type II. *Archives of Ophthalmology.* 1996;114(1):9. doi: 10.1001/archoph.1996.01100130007001
44. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea After Collagen Crosslinking by Riboflavin/UVA. *Cornea.* 2004;23(5):503-507. doi: 10.1097/O1.ic0.0000105827.85025.7f
45. Бикбов М.М., Суркова В.К., Зайнуллина Н.Б., и др. Морфологические изменения роговицы после лечения кератоконуса методом кросслинкинга роговичного коллагена. // *Катарактальная и рефракционная хирургия.* – 2014. – Т. 14. – №3 – С.18-22. [Bikbov M, Surkova V, et al. Morphological changes in cornea after corneal collagen cross-linking as keratoconus treatment. *Cataractal and Refractive Surgery.* 2014;14(3):18-22. (In Russ)]
46. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазия роговицы. – М.: Офтальмология; 2011. [Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia.* Moscow: Oftal'mologija; 2011. (In Russ)].
47. Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, et al. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. *Cornea.* 2014;33(12):1271-1273. doi: 10.1097/ICO.0000000000000282

48. Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: A retrospective case-control study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000;238(10):822-825. doi: 10.1007/s004179900111
49. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology*. 2006;113(2):184-190. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.009
50. Halkiadakis I, Belfair N, Gimbel HV. Laser in situ keratomileusis in patients with diabetes. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(10):1895-1898. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.03.075
51. Simpson RG, Moshirfar M, Edmonds JN, Christiansen SM. Laser in-situ keratomileusis in patients with diabetes mellitus: a review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1665-1674. doi: 10.2147/OPTH.S36382
52. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. *Диабетическая офтальмопатия*. – СПб.: Изд. «Человек»; 2012. [Balashevich LI, Izmailov AS. *Diabetic ophthalmopathy*. Saint-Petersburg.: Izd. «Chelovek»; 2012. (In Russ).]
53. Pinarci EY, Bayar SA, Sizmaz S, et al. Anterior segment complications after phacovitrectomy in diabetic and nondiabetic patients. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(2):223-229. doi: 10.5301/ejo.5000203
54. Chen H-F, Yeung L, Yang K-J, Sun C-C. Persistent corneal epithelial defect after pars plana vitrectomy. *Retina*. 2016;36(1):148-155.

**Информация об авторах [Authors Info]**

**Бикбов Мухаррам Мухтарамович**, д.м.н., профессор [Mukharram M. Bikbov, MD, PhD, Professor]; адрес: 50008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90 [address: 90, Pushkin str. Ufa, Bashkortostan, 450008 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9476-8883>; eLibrary SPIN: 4951-4615; e-mail: [ufaeyenauka@mail.ru](mailto:ufaeyenauka@mail.ru).

Суркова Валентина Константиновна, д.м.н., профессор [Valentina K. Surkova, MD, PhD, Professor, leading research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8314-8961>; eLibrary SPIN: 5244-1241.

**Цитировать:**

Бикбов М.М., Суркова В.К. Роговица и ее изменение при сахарном диабете. Обзор литературы // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №6. – С. 479-485. doi: 10.14341/DM7972

**To cite this article:**

Bikbov MM, Surkova VK. Cornea and its changes in diabetes mellitus: the review. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):479-485. doi: 10.14341/DM7972